

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

Direktor: Prof. Dr. Rainer Haas

Optimale Dosis einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie
nach Hochdosistherapie und autologer Blutstammzelltransplantation
bei Patienten mit Multiplen Myelom

Finale Analyse der Düsseldorfer Phase-III LenaMain-Studie

Dissertation

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

vorgelegt von

Celina Gerrlich

2020

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

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Roland Fenk

Zweitgutachter: PD Dr. Lars Schimmöller

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Fenk R, Giagounidis A, Goldschmidt H, Heinsch M, Rummel M, Kroeger N, Boquoi A, Lopez D, **Gerrlich C**, Baier J, Liesenjohann S, Hauck K, Savickaite I, Mai E, Aul C, Strapatsas J, Dienst A, Kondakci M, Haas R, Kobbe G, *High versus low dose lenalidomide maintenance therapy after autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of the randomized phase III LENAMAIN trial*. Submitted

Ausgewählt als mündliche Präsentation für das Symposium der Medical Research School Düsseldorf am 08. Mai 2019 unter dem Titel: *Erhaltungstherapie mit 25 mg versus 5 mg Lenalidomid nach einer Lenalidomid-Konsolidierungstherapie bei neudiagnostizierten Patienten mit Multiplen Myelom: Ergebnisse der randomisierten Phase-III LenaMain-Studie*.

Zusammenfassung

Die Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation ist seit Jahrzehnten ein bewährtes Konzept zur Behandlung von Patienten mit Multiplen Myelom. Zusätzlich finden sog. *novel agents*, wie die immunmodulatorische Substanz Lenalidomid, Anwendung in der Therapie und haben vor allem in Hinblick auf das Überleben der Patienten einen deutlich positiven Einfluss gezeigt. Nach ersten Ergebnissen bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung wurde Lenalidomid auch als Erhaltungstherapie nach erfolgtem Hochdosis-Konzept erprobt und zeigte in diesem Rahmen einen Benefit bezüglich des progressionsfreien und Gesamtüberlebens sowie der Ansprechraten. In den bisher durchgeführten Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie wurde eine Dosis von 10 - 15 mg verwendet, so dass die Frage, welchen Einfluss die Dosis auf die Therapieergebnisse und Nebenwirkungen hat, bislang unbeantwortet war.

Die LenaMain-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, die Patienten mit Multiplen Myelom nach einer Erstlinien-Induktions- sowie Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in zwei Studienarme randomisierte, welche beide mit sechs Zyklen einer Konsolidierungsphase mit 25 mg Lenalidomid begannen und danach je nach Studienarm mit einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie von 25 mg oder 5 mg bis zum Progress ihrer Erkrankung behandelt wurden. Bei dem primären Endpunkt der Studie handelte es sich um das ereignisfreie Überleben. Darüber hinaus ging es um die Sicherheit, Verträglichkeit sowie um das Gesamtüberleben und die Verbesserung der Remissionsraten.

Einhundertachtundachtzig der 194 eingeschlossenen Patienten wurden ausgewertet. Hinsichtlich des primären Studienziels ergab sich ein signifikant längeres ereignisfreies Überleben in dem höher dosierten Studienarm (44,8 vs. 33 Monate; $p = 0,032$). Bezüglich des Gesamtüberlebens war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nur im Trend in dem höher dosierten Arm verlängert ($p = 0,16$). Die Nebenwirkungen der Therapie waren vor allem hämatologischer Art, vor allem Neutropenien und Infektionen (z. B. 12% vs. 5% °III/°IV Infektionen im ersten Jahr der Erhaltungstherapie) spielten eine wichtige Rolle, wohingegen nicht-hämatologische Nebenwirkungen insgesamt weniger relevant waren. Die Wahrscheinlichkeit eine Zweitneoplasie zu entwickeln war in beiden Studienarmen gleich ($p = 0,86$).

Zusammengefasst zeigt sich in dieser Studie ein klarer Dosis-Wirkungseffekt. Eine höhere Lenalidomid-Dosis führt zu einer im Median um etwa ein Jahr längeren Remissionsdauer für den Preis einer um ca. 7% höheren Rate an schweren Infektionen pro Jahr. Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie möglichst mit der individuell maximal tolerierten Dosis durchgeführt werden sollte, um das beste Ergebnis für den Patienten zu erreichen.

Summary

For several decades, high-dose therapy with subsequent autologous stem cell transplantation is a standard treatment for patients with multiple myeloma. *Novel agents*, such as the immunomodulatory drug lenalidomide are used for therapy with benefit on the survival of patients. Initially, lenalidomide showed its efficacy in patients with relapsed myeloma, but has also prolonged progression free and overall survival as well as response rates in the maintenance setting after prior high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. Up to now, the trials using lenalidomide as maintenance therapy were conducted with a dosage of 10 - 15 mg. Thus the question of the optimal lenalidomide dosage remains unclear.

The LenaMain-Trial is a randomized, open-label, multicenter phase III-trial, which included patients with multiple myeloma who had received firstline treatment with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. After inclusion all patients received consolidation therapy consisting out of six cycles of 25 mg lenalidomide. Then, patients were treated according to randomisation at the time of study entry and received either lenalidomide as maintenance therapy until progression of disease with a dosage of 25 mg or 5 mg. The primary endpoint of this trial was event-free survival (EFS). Safety, tolerability, overall survival and the improvement of response rates were secondary objectives of this trial.

One hundred eighty-eight of all 194 included patients were analyzed. Primary endpoint EFS was significantly longer in the group that was treated with 25 mg lenalidomide (44.8 vs. 33 month; $p = 0.032$). Although there was no significant difference regarding overall survival a trend towards a longer overall survival was found in the group receiving the higher dosage of lenalidomide ($p = 0.16$). Observed adverse events were mainly of hematologic. Primarily, neutropenia and infections played a relevant role (e. g. 12% vs. 5% \geq III/IV infections in the first year of maintenance therapy), whereas non-hematologic adverse events were less frequent. In this context mainly neurological and gastrointestinal events occurred. The probability of developing a second primary malignancy was similar in both groups ($p = 0.86$).

In summary, the LenaMain-Trial shows a dose relationship for efficacy and adverse events. A higher dosage leads to a longer duration of remission but at the same time the rate of severe infections (\geq III) increases by around 7% per year. These results imply that maintenance therapy with lenalidomide should be applied at individual maximum tolerated dosage to achieve the best patient outcome.

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
AE	<i>adverse event</i> , Nebenwirkungen
AK	Antikörper
ALT (GPT)	Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AML	Akute Myeloische Leukämie
ASCT	<i>autologous stem cell transplantation</i> , autologe Stammzelltransplantation
ASS	Acetylsalicylsäure
AST (GOT)	Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
β_2 -MG	β_2 -Mikroglobulin
BL	<i>Baseline</i>
Bor.	Bortezomib
CR	<i>complete response</i> , komplette Remission
CRAB	<i>Calcium, renal insufficiency, anaemia or bone lesions</i>
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>common terminology criteria for adverse events</i>
DS	Durie & Salmon
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ED	Erstdiagnose
EFS	<i>event free survival</i> , ereignisfreies Überleben
ET	Erhaltungstherapie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation
FLC	<i>Free Light Chain</i> , freie Leichtketten
FU	<i>follow-up</i> , Nachverfolgung
HDT	Hochdosistherapie
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	Hazard Ratio
ID	Idarubicin, Dexamethason
IgG/A	Immunglobulin G/A
IMiD	<i>immunomodulatory drug</i> , immunmodulatorisches Medikament
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS	<i>International Staging System</i>
i. v.	intravenös
Kons.	Konsolidierungsphase
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Leichtketten
m	männlich
M100/200	Melphalan 100/200 mg/m ²
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
mind.	mindestens
MM	Multiple Myelom
MP	Melphalan, Prednison
M-Protein	Monoklonales Protein
MPT	Melphalan, Prednison, Thalidomid
MR	<i>minimal response</i> , minimale Remission
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
nCR	<i>near complete response</i> , beinahe komplette Remission

NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	<i>not reached</i> , nicht erreicht
Obser	Observation
ORR	<i>overall response rate</i> , Gesamt-Ansprechraten
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben
OTH	<i>other</i> , andere
p	p-Wert
PAD	Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason
PD	<i>progressive disease</i> , progressive Erkrankung
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PFS	<i>progression free survival</i> , progressionsfreies Überleben
PI	Proteasominhibitor
PNP	Polyneuropathie
PR	<i>partial response</i> , partielle Remission
QoL	<i>quality of life</i> , Lebensqualität
Rd	Lenalidomid, Dexamethason
RISS	<i>Revised International Staging System</i>
RVD	Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason
SAE	<i>serious adverse event</i> , schwerwiegende Nebenwirkung
s. c.	subcutan
sCR	<i>stringent complete response</i> , stringente komplette Remission
SD	<i>stable disease</i> , stabile Erkrankung
SE	Studienende
SLAMF7	<i>Signaling lymphocytic activation molecule F7</i>
SMM	<i>Smoldering</i> Multiples Myelom
SPM	<i>second primary malignancy</i> , Zweitneoplasie
Tab.	Tabelle
TD	Thalidomid, Dexamethason
TOX	Toxizität
TTP	<i>time to progression</i> , Zeit bis zum Progress
VAD	Vincristin, Adriamycin, Dexamethason/ Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
VCD	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason
VCDR	Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason, Lenalidomid
VD	Bortezomib, Dexamethason
vgPR	<i>very good partial response</i> , sehr gute partielle Remission
vs.	<i>versus</i>
VTD	Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason
VTE	Venöse Thrombembolie
w	weiblich

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
1 Das Multiple Myelom.....	1
2 Monoklonale Gammopathien	1
2.1 Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS).....	1
2.2 Das smoldering multiple myeloma (SMM)	2
2.3 Das Multiple Myelom	3
3 Risikostratifikation.....	3
4 Klassifikationssysteme.....	4
5 Remissionsstadien.....	5
6 Therapie	7
6.1 Neue Therapieoptionen	7
6.1.1 Thalidomid.....	7
6.1.2 Lenalidomid	8
6.1.3 Bortezomib.....	10
6.1.4 Andere.....	10
6.2 Konzept der Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation.....	12
6.2.1 Induktionstherapie	13
6.2.2 Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation	13
6.2.3 Konsolidierungstherapie	14
6.2.4 Erhaltungstherapie	15
7 Die LenaMain-Studie.....	17
8 Fragestellung der Arbeit	18
Patienten und Methoden	19
1 Studiendesign.....	19
1.1 Behandlungsschema.....	19
1.2 Randomisierung	21
1.3 Ziele der Studie	22
1.4 Ein- und Ausschlusskriterien	22
1.5 Dosisreduktionen.....	23
1.6 Nebenwirkungen	24
2 Auswertungen	24
Ergebnisse.....	27
1 Patienten.....	27
1.1 Einschluss von Patienten.....	27
1.2 Patientencharakteristika	29
1.3 Dosierungen im Studienverlauf.....	31
1.3.1 Dositoleranz	31

1.3.2	Dosisreduktionen	33
1.3.3	Studienabbruch	34
2	Toxizität	35
2.1	Hämatologische Toxizität	35
2.2	Nicht-hämatologische Toxizität	38
2.3	Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAE).....	39
2.4	Zweitneoplasien (SPM).....	40
3	Effektivität	41
3.1	Therapieansprechen.....	41
3.1.1	Bestes Ansprechen	41
3.1.2	Remissionsraten	42
3.1.3	Verbesserung der Remissionsraten nach Therapiearm.....	45
3.2	Ereignisfreies Überleben (EFS)	46
3.3	Gesamtüberleben (OS)	48
	Diskussion.....	50
1	Verträglichkeit	50
1.1	Abbruchraten.....	50
1.2	Nebenwirkungen	51
1.2.1	Hämatologische Nebenwirkungen	51
1.2.2	Nicht-hämatologische Nebenwirkungen.....	54
1.2.3	Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen führten	55
1.3	Zweitneoplasien	56
2	Ansprechen	57
2.1	Konsolidierungstherapie	58
2.2	Erhaltungstherapie.....	58
3	Effektivität	60
3.1	EFS	60
3.2	OS.....	62
4	Schlussfolgerungen	64
5	Ausblick	67
	Literaturverzeichnis	68
	Anhang.....	77

Einleitung

1 Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne Erkrankung des Knochenmarks, die sich durch eine klonale Proliferation von Plasmazellen, deren Produktion von monoklonalem Protein in Serum oder Urin sowie durch die Assoziation mit bestimmten Endorganschäden, wie zum Beispiel Osteolysen, auszeichnet und definiert [1, 2]. Das MM macht etwa 1% aller neoplastischen Erkrankungen [2] und ca. 10 - 13% der hämatologischen Neoplasien aus [2, 3]. Dabei ist die Erkrankung vor allem durch Knochenläsionen, eine Einschränkung der Nierenfunktion, eine Anämie oder eine Hyperkalzämie gekennzeichnet und wird darüber hinaus oft durch Fatigue, Knochenschmerzen und rekurrende Infektionen symptomatisch [1]. Schon in einem frühen Fallbericht wird dargestellt, dass die Erkrankung von den Plasmazellen ausgeht [4] und obwohl seitdem viele Jahre vergangen sind, ist das MM auch heute noch unheilbar [1]. Nichtsdestotrotz hat es in den letzten Jahrzehnten eine ganze Reihe an Fortschritten gegeben, die maßgeblich durch die Entwicklung neuer Medikamente geprägt sind und zu Verbesserungen des Überlebens der Patienten geführt haben [5].

2 Monoklonale Gammopathien

Unter monoklonalen Gammopathien versteht man eine klonale Proliferation von Plasmazellen, die monoklonale Antikörper im Sinne von homogenen Proteinen produzieren [6]. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem die Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), das asymptomatische oder *smoldering* Multiple Myelom (SMM) und das symptomatische Multiple Myelom (MM) [7]. Diese Erkrankungen haben gemeinsam, dass sie mit der Synthese monoklonaler Immunglobuline einhergehen, die jeweils aus zwei schweren und zwei leichten Polypeptidketten bestehen und die anhand der Subklassen der jeweiligen Ketten unterschieden werden können [6, 7]. Das MM entwickelt sich aus der prämaligen Vorstufe MGUS und dem Zwischenstadium SMM [2], wobei die beiden Vorstufen ein unterschiedlich hohes Risiko für einen Progress zum MM aufweisen [8]. Wichtige diagnostische Kriterien zur Unterscheidung der monoklonalen Gammopathien sind die Höhe des M-Proteins (d. h. des monoklonalen Proteins), der Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark und das Vorliegen definierter Endorganschäden [7].

2.1 Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

Die MGUS ist definiert durch eine Höhe des M-Proteins im Serum von < 30 g/L und im 24h-Sammelurin von < 500 mg, einem Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark von

< 10% und der Abwesenheit von Endorganschäden [7]. Das Risiko für einen Progress zum MM liegt konstant bei 1% pro Jahr [8, 9]. Um die individuelle Wahrscheinlichkeit für einen Progress abschätzen zu können, wurden Faktoren identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung einhergehen [9]. Eine Gruppe der Mayo Klinik in den USA hat basierend auf drei Parametern ein Modell entwickelt, welches das Risiko für einen Progress zum MM in den nächsten 20 Jahren voraussagen soll [8]. Dabei handelt es sich um die Höhe des M-Proteins (≥ 15 g/L), den Typ des M-Proteins (non-Immunglobulin G (IgG)) und die Nachweisbarkeit einer abnormalen Ratio der freien Leichtketten (FLC). Je mehr dieser Faktoren vorhanden sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit dafür, ein MM zu entwickeln.

2.2 Das smoldering multiple myeloma (SMM)

Das SMM zählt zu den asymptomatischen Plasmazellerkrankungen [10] und ist definiert durch das Vorliegen eines M-Proteinspiegels ≥ 30 g/L im Serum oder > 500 mg/24h im Urin und/oder einem Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ sowie der Abwesenheit von Endorganschäden [7]. Das Risiko für die Entwicklung eines MM ist nicht konstant und ist außerdem höher als bei der MGUS [9]. Es beträgt in den ersten fünf Jahren 10% pro Jahr, in den folgenden fünf Jahren 3% pro Jahr und 1 - 2% in den nächsten zehn Jahren. Ähnlich wie bei der MGUS lässt sich auch beim SMM das Risiko für einen Progress zum MM anhand verschiedener Parameter wie z. B. der Höhe des M-Proteins und dem Anteil der Plasmazellen im Knochenmark abschätzen, Patienten mit SMM sollten jedoch aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit eines Fortschreitens im Allgemeinen engermaschiger kontrolliert werden als solche mit MGUS [8, 11]. Eine Zeit lang ging man davon aus, dass eine frühe Behandlung des SMM keinen Benefit hinsichtlich des Überlebens mit sich bringt [12]. Im Jahre 2013 gab jedoch eine Phase-III-Studie von Mateos et al. Hinweise darauf, dass Patienten mit SMM, die ein besonders hohes Risiko für den Progress zu einem MM aufwiesen, von einer frühzeitigen Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason profitieren [13, 14]. Der Vorteil durch die frühzeitige Therapie dieser Patienten zeigte sich sowohl im Hinblick auf die Zeit bis zum Progress (TTP; *not reached* (NR) versus (vs.) 23 Monate; p-Wert (p) < 0,0001) als auch bezüglich des Gesamtüberlebens (OS; in beiden Gruppen NR; p = 0,024) [13].

Außerdem zeigte sich in den letzten Jahren, dass es gewisse Biomarker gibt, die mit einem besonders hohen Progressrisiko assoziiert sind [15]. Daher werden seit 2014 Patienten mit SMM, die einen Plasmazellanteil im Knochenmark $> 60\%$, eine FLC-Ratio im Serum ≥ 100 oder > 1 fokale Läsion in der Magnetresonanztomographie (MRT) aufweisen, behandelt und

therapiert wie Patienten mit einem MM, obwohl bei ihnen noch kein Endorganschaden vorliegt [15].

2.3 Das Multiple Myelom

Die *International Myeloma Working Group* (IMWG) hat die Kriterien für das MM definiert [15]. Demnach lässt sich die Diagnose eines MM dann stellen, wenn der Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$ beträgt oder ein extramedulläres Plasmozytom histologisch nachgewiesen wurde. Darüber hinaus muss mindestens ein weiteres Myelom-definierendes Ereignis nachweisbar sein, wobei es sich entweder um wenigstens einen Endorganschaden nach den CRAB-Kriterien (serum calcium, renal insufficiency, anaemia, bone lesions) oder um einen der neuen Biomarker handelt. Letztere wurden im Kapitel SMM bereits erläutert. Zu den CRAB-Kriterien gehört eine Hyperkalzämie ($> 0,25$ mmol/L über der oberen Grenze des Normwertes oder $> 2,75$ mmol/L insgesamt), eine Einschränkung der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin > 2 mg/dL oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min), eine Anämie (Hämoglobin > 2 g/dL unterhalb der unteren Grenze des Normwertes oder < 10 g/dL insgesamt) sowie Knochenläsionen (mindestens eine Osteolyse im konventionellen Röntgen, in der Computertomographie (CT) oder in der Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT)) [7, 15].

3 Risikostratifikation

Während die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit MM zu Beginn dieses Jahrhunderts bei etwa drei Jahren lag, hat sich seit Einführung diverser neuer Medikamente die Prognose gerade für jüngere Patienten so weit verbessert, dass sie heute eine mittlere Überlebenszeit von mehr als zehn Jahren aufweisen [16]. Um den Krankheitsverlauf eines individuellen Patienten einschätzen zu können, wurden eine Vielzahl von Prognose-Faktoren identifiziert [17, 18], die auch als Grundlage für die Entwicklung verschiedener Klassifikationssysteme dienen [17]. Mit einer schlechten Prognose sind unter anderem folgende Parameter assoziiert: eine hohe Tumorlast, hohe Spiegel an β_2 -Mikroglobulin (β_2 -MG) und niedrige Spiegel an Albumin im Serum, bestimmte zytogenetische Veränderungen der Tumorzellen, hohe Werte der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum, der MM-Subtyp IgA, extramedulläre Erkrankung, Niereninsuffizienz, hohe Spiegel an freien Leichtketten im Serum, hohe FLC-Ratio und Plasmazelleukämie [17, 18]. Eine besonders wichtige Rolle spielen die zytogenetischen Veränderungen [17], die nicht nur einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung haben, sondern auch auf das Ansprechen auf die Therapie und somit auf die Prognose des Patienten [3]. Mit einer schlechteren Prognose gehen unter anderem einher: t(4;14), t(14;16),

del(17p) und gain(1p) wenn sie bei selektionierten Plasmazellen mithilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen werden [19, 20]. Patienten, die mehrere genetische Anomalien ausweisen, haben eine besonders schlechte Prognose [19]. Neben Patienten-abhängigen Faktoren gibt es auch Therapie-abhängige Faktoren, die die Prognose des Patienten beeinflussen können. So scheint es einen Zusammenhang zwischen der Tiefe und Dauer des Ansprechens auf eine Therapie und dem klinischen Therapieergebnis zu geben [21-23]. Die Nachweisbarkeit einer „*minimal residual disease*“ auf molekularer Ebene dient dabei als wichtiger Parameter für die Bestimmung der Tiefe des Ansprechens [24, 25]. Möglicherweise sind einige der sog. „*novel agents*“ in der Lage, bestimmte ungünstige prognostische Marker zu überwinden, daher könnte die Erfassung dieser Marker für die Auswahl einer optimalen Therapie relevant sein [20].

4 Klassifikationssysteme

Durie und Salmon (DS) waren die Ersten, die ein Klassifikationsmodell entwickelten, welches eine Aussage über die Behandlungsbedürftigkeit und Prognose der Patienten treffen sollte [17]. Anhand von laborchemischen und radiologischen Parametern ist es möglich, die Tumorzellmasse abzuschätzen, welche als prognostischer Marker für das Therapieergebnis der Patienten gilt [26]. Daraus ergibt sich in Tabelle 1 dargestelltes Klassifikationssystem [26]:

Tabelle 1: Klassifikationssystem nach Durie und Salmon

Stadium	Tumorzellmasse	Kriterien
I	$< 0,6 \cdot 10^{12}$ Zellen/m ² Körperoberfläche	→ alle Kriterien müssen erfüllt sein: 1) Hämoglobin > 10 g/dL 2) Normaler Calciumspiegel im Blut (≤ 12 mg/dL) 3) Keine oder nur eine solitäre Osteolyse im Röntgen 4) Niedriges M-Protein (IgG < 5 g/dL; IgA < 3 g/dL; Leichtketten im Urin < 4 g/24h)
II	$0,6 - 1,2 \cdot 10^{12}$ Zellen/m ² Körperoberfläche	→ erfüllt weder die Kriterien von I noch von III
III	$> 1,2 \cdot 10^{12}$ Zellen/m ² Körperoberfläche	→ mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein: 1) Hämoglobin $< 8,5$ g/dL 2) Calciumspiegel im Serum > 12 mg/dL 3) Fortgeschrittene Osteolysen im Röntgen 4) Hohes M-Protein (IgG > 7 g/dL; IgA > 5 g/dL; Leichtketten im Urin > 12 g/24h)
A: normale Nierenfunktion (Kreatinin $< 2,0$ mg/dL) B: gestörte Nierenfunktion (Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dL)		

Tabelle 1: Klassifikationssystem nach Durie und Salmon

IgA/G= Immunglobulin A/G; M-Protein= monoklonales Protein

Das International Staging System (ISS) legt seinen Schwerpunkt weniger auf die Tumorzellmasse, sondern eher auf die Überlebenszeit der Patienten und soll, durch den Wegfall der Betrachter-abhängigen Bewertung der Bildgebung, objektiver und reproduzierbarer sein als das DS [27, 28]. Anhand der Höhe von β_2 -MG und Albumin im Serum ergeben sich auch hier drei unterschiedliche Stufen (Tab. 2) [27]:

Tabelle 2: International Staging System

Stadium	Kriterien
I	β_2 -Mikroglobin < 3.5 mg/L und Albumin \geq 3,5 g/dL
II	weder zu I noch zu III passend
III	β_2 -Mikroglobin \geq 5,5 mg/L

Das Revised International Staging System (RISS) stellt eine Weiterentwicklung des ISS dar und ergänzt es zum einen um den Serumspiegel von LDH und zum anderen um die Anwesenheit bestimmter genetischer Aberrationen (del(17p), t(4;14), t(14;16)) [29], da sich für diese beispielsweise zeigte, dass durch die Kombination mit ISS die prognostische Aussagekraft bezüglich des Überlebens verbessert wird [30]. Es ergeben sich in Tabelle 3 ersichtliche Stadien [29]:

Tabelle 3: Revised International Staging System

Stadium	Kriterien
I	ISS I und Normale LDH-Spiegel im Serum und Keine der genetischen Aberrationen: del(17p), t(4;14), t(14;16)
II	weder zu I noch zu III passend
III	ISS III und LDH-Spiegel oberhalb des Normwertes und/oder Eine oder mehrere der o.g. genetischen Aberrationen

Tabelle 3: Revised International Staging System

ISS= International Staging System; LDH= Laktatdehydrogenase

5 Remissionsstadien

Die IMWG hat einheitliche Kriterien definiert, um das Ansprechen von Patienten auf eine Therapie zu bewerten und international besser vergleichen zu können, da es zuvor mehrere verschiedene Systeme gab [31]. Außerdem wurde nun auch der FLC-Assay in die Kriterien mit aufgenommen, was es ermöglicht, Patienten mit bestimmten Sonderformen des MM, wie etwa dem asekretorischen MM oder dem reinen Leichtketten-MM, besser zu beurteilen und in klinische Studien einschließen zu können. Den IMWG-Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens soll in klinischen Studien Folge geleistet werden [32]. Es ergeben sich folgende Remissionskriterien [31]:

stringent complete response (sCR): Patienten mit einer sCR erfüllen die Kriterien einer CR und weisen zusätzlich eine normale FLC-Ratio sowie die Abwesenheit von klonalen Zellen im Knochenmark auf.

complete response (CR): Patienten mit einer CR haben eine negative Immunfixation in Serum und Urin, einen Plasmazellanteil im Knochenmark $\leq 5\%$ und keine Nachweisbarkeit eines Weichteilplasmozytoms.

very good partial response (vgPR): Bei der vgPR darf ein M-Protein in Serum oder Urin mithilfe einer Immunfixation nachweisbar sein, nicht aber durch eine Elektrophorese. Oder aber das M-Protein im Serum hat sich um $\geq 90\%$ reduziert und der M-Proteinspiegel im Urin beträgt zusätzlich < 100 mg in 24h.

partial response (PR): Die Kriterien für eine PR umfassen die Reduktion des M-Proteins im Serum $\geq 50\%$ und die Reduktion des M-Proteins im 24h-Sammelurin um $\geq 90\%$ oder auf insgesamt < 200 mg/24h. Für den Fall, dass das M-Protein nicht messbar ist, wird die FLC-Ratio verwendet. Sollten auch die FLCs nicht messbar sein, gilt eine Reduktion von $\geq 50\%$ der Plasmazellen im Knochenmark zur Erfüllung der Kriterien, vorausgesetzt der Plasmazellanteil betrug vor Therapie $\geq 30\%$. Darüber hinaus erfüllt auch eine Reduktion eines Weichteilplasmozytoms um $\geq 50\%$ die Kriterien einer PR.

stable disease (SD): Patienten mit einer SD erfüllen weder die Kriterien für CR, vgPR oder PR noch für eine PD.

progressive disease (PD): Als PD wird ein Anstieg um $\geq 25\%$ des M-Proteins im Serum (mit einem absoluten Anstieg $\geq 0,5$ g/dL) und/oder im Urin (mit einem absoluten Anstieg ≥ 200 mg/24h) ausgehend von der *Baseline* (BL) gewertet. Sollte das M-Protein nicht messbar sein, gilt ein Anstieg der Differenz der FLCs von > 10 mg/dL als Kriterium. Die Entwicklung neuer oder die Größenzunahme bestehender Knochenläsionen oder eines Weichteilplasmozytoms, ein Plasmazellanteil im Knochenmark $\geq 10\%$ und die Entwicklung einer Hyperkalzämie ($> 2,65$ mmol/L), die auf das MM zurückzuführen ist, zählen des Weiteren als Kriterien für eine PD.

6 Therapie

Im Laufe der letzten Jahrzehnte hat die Therapie des MM eine deutliche Entwicklung gezeigt [33, 34]. Angefangen hat diese Entwicklung mit der Einführung von Melphalan in die Therapie, über die Entwicklung der Hochdosistherapie (HDT) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) bis hin zu der Zulassung neuerer Substanzen, der sog. „*novel agents*“. Die Therapie hat sich dabei, mit zunehmender Kenntnis der pathogenen Grundlagen, von einer unspezifischen Chemotherapie hin zu einer zielgerichteteren Behandlung entwickelt [35], die gerade in den letzten Jahren zu neuen Therapieoptionen geführt [36] und das Therapieergebnis der Patienten verbessert hat [37, 38]. Prinzipiell unterscheidet man bei der Therapie des MM unterschiedliche Abschnitte [39], die in den folgenden Kapiteln erläutert werden. Zunächst werden jedoch die neuen Therapieoptionen vorgestellt.

6.1 Neue Therapieoptionen

Die drei Hauptvertreter der sog. „*novel agents*“ sind die beiden immunmodulatorischen Medikamente (IMiD) Thalidomid und Lenalidomid sowie der Proteasominhibitor (PI) Bortezomib.

6.1.1 Thalidomid

Thalidomid gilt als das Erste der „*novel agents*“. Es wurde zunächst als Sedativum und Mittel gegen Schwangerschaftsübelkeit eingesetzt, dann aber im Rahmen des Contergan-Skandals im Jahre 1961 vom Markt genommen [40]. Es hatte sich herausgestellt, dass Thalidomid, der Wirkstoff von Contergan, eine teratogene Wirkung aufweist, welche bei Neugeborenen von Frauen, die im Laufe ihrer Schwangerschaft Contergan eingenommen hatten, zu kongenitalen Defekten geführt hatte.

Im Jahre 1999 zeigten Singhal et al. erstmals, dass Thalidomid bei ca. 32% der Patienten mit refraktärem MM zu einem Ansprechen führt [41]. Der exakte Wirkmechanismus von Thalidomid ist unklar, es scheint jedoch eine antiinflammatorische, antiproliferative, antiangiogenetische und immunmodulatorische Wirkung zu haben und darüber hinaus die Interaktion der MM-Zellen mit den Stromazellen des Knochenmarks zu beeinflussen [40]. Thalidomid wird sehr vielseitig eingesetzt [42], so konnten z. B. Rajkumar et al. zeigen, dass Thalidomid in Kombination mit Dexamethason als Induktionsregime vor HDT und ASCT höhere Ansprechraten erzielt als Dexamethason alleine (63% vs. 41%; $p = 0,0017$) [43]. Auch im Einsatz als Konsolidierungstherapie nach HDT führte Thalidomid zu verbessertem Ansprechen im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe (CR+vgPR: 63% vs. 40%; $p < 0,001$) [44] und als Erhaltungstherapie zu einem verlängerten progressionsfreien Überlebens (PFS),

wie beispielsweise in einer Studie von Morgan et al., in welcher das PFS bei Thalidomid-Erhaltungstherapie 23 Monate und in der Kontrollgruppe ohne Erhaltungstherapie 15 Monate betrug ($p < 0,001$) [45]. Auch außerhalb des Transplantationssettings bei älteren Patienten führt Thalidomid zu Überlebensvorteilen [46]. Fayers et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass eine Kombination aus Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) im Gegensatz zu Melphalan und Prednison (MP) zu einer Verlängerung des medianen PFS um 5,4 Monate ($p < 0,0001$) und des OS um 6,6 Monate ($p = 0,004$) führte.

Das Nebenwirkungsprofil von Thalidomid umfasst Thromboembolien, Polyneuropathien (PNP), Obstipation, Sedierung, Neutropenie, kardiale und weitere Nebenwirkungen [42]. So berichten Attal et al. beispielsweise davon, dass bei einer Thalidomid-Erhaltungstherapie eine PNP häufig (68%) war und oft zum Abbruch der Therapie führte [47]. Des Weiteren traten Fatigue (34%), Obstipation (20%), Neutropenie (7%) und kardiale Nebenwirkungen (4%) häufiger auf als in den anderen Studienarmen.

6.1.2 Lenalidomid

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid und weist eine höhere Potenz als dieses auf, ohne aber mit den Thalidomid-typischen Nebenwirkungen einher zu gehen [48]. Ähnlich wie Thalidomid wirkt Lenalidomid u.a. immunmodulatorisch, indem es sowohl T- als auch Natürliche Killerzellen stimuliert und somit die zelluläre Immunantwort gegen den Tumor verbessert und indem es in die Sekretion von Botenstoffen des Immunsystems eingreift [49]. Darüber hinaus wirkt Lenalidomid antiproliferativ und antiangiogenetisch, es unterbindet die Interaktion von MM-Zellen mit den Stromazellen des Knochenmarks, greift über die Aktivierung von Tumorsuppressorgenen in den Zellzyklus ein und wirkt über die Aktivierung der Caspasen-Kaskade proapoptotisch. Ebenso wie bei Thalidomid ist auch hier der Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt.

Die Wirksamkeit beim MM zeigte sich zunächst in zwei Studien bei Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen [50, 51], in denen Dexamethason und Lenalidomid mit Dexamethason in einer Kombination mit einem Placebo miteinander verglichen wurden. Dimopoulos et al. zeigten für den Lenalidomid-Arm eine Überlegenheit bzgl. des Ansprechens (60,2% vs. 24,0%; $p < 0,001$), der TTP (11,3 vs. 4,7 Monate; $p < 0,001$), der Dauer des Ansprechens (16,5 vs. 7,9 Monate; $p = 0,02$) und des OS (NR vs. 20,6 Monate; $p = 0,03$) [50]. Weber et al. bestätigten diese Überlegenheit mit sehr ähnlichen Ergebnissen: Ansprechraten (Lenalidomid 61,0% vs. Placebo 19,9%; $p < 0,001$), TTP (11,1 vs. 4,7 Monate; $p < 0,001$), Dauer des Ansprechens (15,8 vs. 5,1 Monate; $p < 0,001$) und OS (29,6 vs. 20,2 Monate;

$p < 0,001$) [51]. Hinsichtlich des OS bestätigte sich der Vorteil durch Lenalidomid auch in einer späteren Analyse beider Studien nach einem längeren *follow-up* (FU) (38,0 vs. 31,6 Monate; $p = 0,045$) [52].

Darüber hinaus zeigt Lenalidomid auch vielversprechende Ergebnisse beim Einsatz als initiale Therapie [53], als Erhaltungstherapie nach HDT und ASCT [54, 55] und bei älteren Patienten außerhalb des Transplantationssettings [56]. In dem letzten Fall war eine Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason (Rd) hinsichtlich des PFS ($p < 0,001$), des OS ($p = 0,02$) und der Ansprechraten ($p < 0,001$) der bisherigen Standard-Kombination aus Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) so überlegen, dass sie heute als neue Erstlinientherapie eingesetzt wird [57].

Zu den typischen Nebenwirkungen von Lenalidomid zählen Fatigue, Schlafstörungen, Diarrhoe, Obstipation, Muskelkrämpfe, Infektionen und Myelosuppression [51]. Schwergradige (= °III/°IV) Neutropenien (41,2% vs. 4,6%; $p < 0,001$) und Thrombozytopenien (14,7% vs. 6,9%; $p = 0,02$) wurden in der Lenalidomid-Gruppe häufiger beobachtet als bei dem Placebo. Auch venöse Thromboembolien (VTE) wurden während einer Lenalidomid-Therapie häufiger beobachtet (14,7% vs. 3,4%; $p < 0,001$), jedoch ließen sich diese Nebenwirkungen durch Dosisreduktionen und Antikoagulation gut behandeln. Die typischen Thalidomid-Nebenwirkungen wie schwergradige Somnolenz, Obstipation und PNP traten unter Lenalidomid-Therapie nur selten auf [50]. Die Inzidenz an Zweitneoplasien (*second primary malignancy*, SPM) zeigte sich in zwei Studien zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid sowie in einer Metaanalyse erhöht [54, 55, 58]. In der Studie von Attal et al. ergab sich eine Inzidenz an SPMs von 3,1 auf 100 Patientenjahren in der Lenalidomid-Gruppe gegenüber einer Inzidenz von 1,2 auf 100 Patientenjahren in der Placebo-Gruppe ($p = 0,002$) [54] und auch McCarthy et al. fanden die Inzidenz an SPM in der Lenalidomid-Gruppe signifikant erhöht ($p < 0,008$) [55]. Eine Metaanalyse von Palumbo et al. bestätigte dieses Ergebnis für die erhöhte Inzidenz an SPM bei Einsatz von Lenalidomid insgesamt ($p = 0,037$), kam aber auch zu dem Ergebnis, dass ausschließlich die Inzidenz für hämatologische SPMs durch die Exposition gegenüber Lenalidomid erhöht ist ($p = 0,029$) [58]. Für solide SPMs zeigte sich ein solcher Zusammenhang nicht ($p = 0,72$). Insgesamt wurde aber das Risiko durch die Erkrankungen selbst zu versterben durch eine Therapie mit Lenalidomid stärker vermindert als das Risiko ein SPM zu entwickeln angehoben wurde. Bei einem gleichzeitigen deutlichen Benefit hinsichtlich des PFS [54, 55] ist die Risiko-Nutzen-Abwägung für eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie daher als positiv zu bewerten.

6.1.3 Bortezomib

Bortezomib ist die erste Substanz einer Klasse, welche über Inhibition des Proteasoms den Hauptabbauweg für Proteine in der Zelle stört und in der Folge einen Zellzyklusarrest induziert [59]. Darüber hinaus beeinflussen PIs das Gleichgewicht pro- und antiapoptotischer Proteine zugunsten ersterer, vermitteln vielseitige Effekte durch Unterdrückung des NF- κ B-Signalweges und induzieren eine Chemosensibilisierung, was die Wirkung anderer zytotoxischer Medikamente erhöht.

In einer Phase-II-Studie von Richardson et al. führte Bortezomib bei Patienten mit rezidiertem MM im Vergleich zu Dexamethason zu besseren Ansprechraten (CR+PR: 38% vs. 18%; $p < 0,001$), zu verlängerter TTP (6,22 vs. 3,49 Monate; $p < 0,001$) [60] sowie zu einem verbesserten OS (29,8 vs. 23,7 Monate; $p = 0,027$) [61]. Nebenwirkungen, die in der Bortezomib-Gruppe häufiger auftraten, waren vor allem gastrointestinale Beschwerden, Thrombozytopenie und PNP [60]. So kamen PNP aller Schweregrade bei 36% der Patienten in der Bortezomib-Gruppe vor und bei 9% in der Kontroll- Gruppe. Schwergradige ($^{\circ}$ III/ $^{\circ}$ IV) PNP traten unter Bortezomib-Therapie bei 8% der Patienten auf, wohingegen in der Kontrollgruppe $< 1\%$ an einer PNP litt. Es ist wichtig zu beachten, dass Bortezomib in dieser Studie intravenös (i. v.) verabreicht wurde. Moreau et al. konnten zeigen, dass die Häufigkeit von PNP reduziert werden konnte, wenn Bortezomib subkutan (s. c.) statt intravenös verabreicht wurde (PNP jeder Grad: 53% i. v. vs. 38% s. c.; $p = 0,044$), ohne dass es signifikante Unterschiede hinsichtlich der Effektivität von Bortezomib gab [62]. Seit der Studie von Richardson et al. findet Bortezomib vielseitige Anwendung in der Therapie des MM.

6.1.4 Andere

Neben Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib gibt es weitere neue Optionen für die Therapie des MM. Neben einem neuen Vertreter der IMiDs und weiteren PIs wurden seit 2015 auch Medikamente mit anderen Wirkmechanismen zugelassen. Diese Medikamente sollen an dieser Stelle kurz vorgestellt werden.

Pomalidomid als jüngster Vertreter der IMiDs zeigte bei Patienten mit rezidiertem MM insgesamt gute Ansprechraten von bis zu 63% sowie ein PFS von 11,6 Monaten [63]. San-Miguel et al. wiesen in der Phase-III-Zulassungsstudie bei Patienten mit rezidiertem MM für Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason ein verlängertes PFS (3,8 vs. 1,9 Monate; $p < 0,001$) sowie ein längeres OS (11,9 vs. 7,8 Monate; $p = 0,0002$) als für hoch dosiertes Dexamethason alleine nach [64]. Interessant ist, dass Pomalidomid bei Patienten, die gegenüber Lenalidomid refraktär waren, noch in 47% zu einem Ansprechen

fürte, so dass es keine Kreuzresistenz zwischen den beiden zu geben scheint [65]. Die Hauptnebenwirkung ist die Myelosuppression und hier v. a. schwere (°III/°IV) Neutropenien, die bei 32% der Patienten auftraten [63].

Carfilzomib ist ein weiterer Vertreter der PIs und zeigte bei Patienten mit rezidiviertem MM in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber einer Kontrollgruppe bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason sowohl eine Verbesserung der Gesamt-Ansprechraten (*overall response rate* (ORR): 87,1% vs. 66,7%; $p < 0,001$) als auch eine Verlängerung des medianen PFS um 8,7 Monate ($p = 0,0001$) und eine Erhöhung der 24-Monats-Überlebensrate (73,3% vs. 65,0%; $p = 0,04$) [66]. Eine andere Studie gibt außerdem einen Hinweis darauf, dass Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM zu einem längeren medianen PFS führt, als eine Therapie mit Bortezomib und Dexamethason (18,7 vs. 9,4 Monate; $p < 0,0001$) [67]. Darüber hinaus erreichten in der Carfilzomib-Gruppe sowohl mehr Patienten eine CR oder besser (13% vs. 6%; $p = 0,001$) als auch mindestens eine vgPR (54% vs. 29%; $p < 0,0001$). Eine spätere Analyse dieser Studie zeigt außerdem ein verbessertes OS in der Carfilzomib-Gruppe gegenüber der Bortezomib-Gruppe (47,6 vs. 40,0 Monate; $p = 0,010$) [68].

Ixazomib ist das neuste Mitglied in der Klasse der PIs und wird im Gegensatz zu Bortezomib und Carfilzomib oral verabreicht. Moreau et al. führten eine Studie bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM durch, bei der eine Kombination von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason einer Kontrollgruppe (Placebo, Lenalidomid und Dexamethason) gegenüber gestellt wurden [69]. Dabei kam heraus, dass der Ixazomib-Arm zu verbesserten Ansprechraten ($p = 0,04$) und zu einem verlängertem PFS ($p = 0,01$) führte als die Kontrollgruppe. Obwohl in der Ixazomib-Gruppe PNP insgesamt häufiger waren, als in der Kontrollgruppe (27% vs. 22%), traten °III PNP nur bei 2% der Patienten auf und waren damit seltener als bei Bortezomib (s. c.; 6%) und Carfilzomib (3%) in ähnlichen Studien.

Panobinostat ist ein sog. Deacetylase-Inhibitor, der durch epigenetische Mechanismen die Expression von Genen verändert und den intrazellulären Proteinabbau hemmt [70]. Es wirkt synergistisch mit Bortezomib und zeigt in Kombination mit diesem und Dexamethason gegenüber Bortezomib, Dexamethason und Placebo bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM eine Verlängerung des PFS (11,99 vs. 8,08 Monate; $p < 0,0001$) [71]. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Panobinostat zusammen mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten mit Bortezomib-refraktärem MM wirksam ist [72].

Elotuzumab ist ein monoklonaler Antikörper (AK), der auf das Zielmolekül SLAMF7 (*signaling lymphocytic activation molecule F7*) gerichtet ist, welches auf MM-Zellen, auf Plasmazellen und auf Natürlichen Killerzellen exprimiert wird und zum einen über die direkte Aktivierung letzterer wirkt sowie über eine AK-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität [73]. Ähnlich wie andere der neueren Medikamente zeigte auch Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM eine Verlängerung des PFS ($p < 0,001$) sowie eine Verbesserung des Ansprechens ($p < 0,001$) und stellt damit eine weitere Therapieoption für das MM dar.

Daratumumab ist ebenfalls ein monoklonaler AK, der gegen das Oberflächenprotein CD38 gerichtet ist, welches u.a. auf MM-Zellen exprimiert wird [74]. Der AK vermittelt verschiedene Vorgänge, die zur Abtötung von MM-Zellen führen. Die klinische Wirksamkeit von Daratumumab belegen zwei Studien, die den AK zum einen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason [75] und zum anderen in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [76] jeweils gegenüber einer Kontrollgruppe testeten. Beide Studien wurden bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM durchgeführt und zeigten eine Erhöhung der Ansprechrate (jeweils $p < 0,001$) sowie der Raten an \geq vgPR (jeweils $p < 0,001$) und \geq CR (jeweils $p < 0,001$) in der Daratumumab-Gruppe. Darüber hinaus reduzierte Daratumumab das Risiko für einen Progress oder Tod um 63% bzw. 61,4% im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe.

Trotz dieser vielfältigen neuen Therapieoptionen ist die Hochdosistherapie weiterhin die Therapie der Wahl bei Patienten mit MM.

6.2 Konzept der Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation

Die Behandlungsstrategie bei Patienten mit MM ist im Wesentlichen abhängig vom (biologischen) Alter der Patienten sowie von ihrem allgemeinen Zustand [2]. Die Standardtherapie für Patienten < 65 Jahre ohne relevante Komorbiditäten umfasst einen komplexen Behandlungsablauf, welcher eine Induktionstherapie, eine HDT mit Melphalan gefolgt von einer ASCT sowie eine nachfolgende Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie umfasst.

6.2.1 Induktionstherapie

Das Ziel der Induktionstherapie ist es, die Masse an Tumorzellen vor einer geplanten HDT zu reduzieren und damit ein möglichst gutes Ansprechen zu erreichen, ohne jedoch dabei die Menge und Qualität der Stammzellen, die für die spätere Transplantation entnommen werden sollen, zu gefährden [77, 78]. Ein frühes Induktionsschema besteht aus der Kombination von Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD) bzw. aus der Kombination von Idarubicin und Dexamethason (ID), welche oral applizierbar und bzgl. Ansprechen und Therapieergebnis mit VAD vergleichbar ist [79, 80]. Harousseau et al. zeigten, dass eine Kombination des „*novel agent*“ Bortezomib mit Dexamethason (VD) als Induktionstherapie die CR-Raten im Vergleich zu den bisherigen Schemata erhöht (21% vs. < 10%) [77]. Darüber hinaus ist das Schema VD auch der Kombination Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (VAD) hinsichtlich der Gesamt-Ansprechraten überlegen (ORR: 78,5% vs. 62,8%; $p < 0,001$ und \geq vgPR 37,7% vs. 15,1%; $p < 0,001$) [81]. Reeder et al. fügten der Kombination aus VD noch Cyclophosphamid (VCD) hinzu und zeigten für diese Dreierkombination schnelle und hohe Ansprechraten mit einer ORR von 88% und \geq vgPR-Rate von 61% [82]. Die Erweiterung dieses Schemas mit Lenalidomid zu einer Viererkombination (VCDR) führte allerdings nicht zu einer weiteren Verbesserung dieser Ergebnisse gegenüber einer Dreierkombination, wohl aber zu einer Steigerung der Toxizität [83]. Die Kombination aus Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTD) ist VCD hinsichtlich der Ansprechraten überlegen (z. B. Moreau et al.; ORR: 92,3% vs. 83,4%; $p = 0,01$), zeigt jedoch eine höhere Rate an PNP als VCD (z.B. Cavo et al.; 7% vs. 2%; $p = 0,009$) [78, 84, 85].

Insgesamt zeigt eine Metaanalyse von Sonneveld et al. einen signifikanten Vorteil von Bortezomib-basierten Induktionsschemata bzgl. des Ansprechens, des PFS und des OS gegenüber solchen, die kein Bortezomib enthalten [86] und da VCD sowohl gute Resultate als auch wenig Nebenwirkungen zeigt, findet dieses Schema in der Praxis häufig Anwendung [87].

6.2.2 Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation

McElwain et al. waren in den 1980er Jahren die Ersten, die MM-Patienten mit einer Hochdosistherapie behandelten [88]. Ihr Ziel war es, die mit den bisherigen konventionellen Chemotherapien nur niedrigen CR-Raten zu verbessern und damit eine Verlängerung des Überlebens des Patienten zu erreichen. Tatsächlich zeigte ihre Therapie mit 100 - 140 mg/m² Melphalan hohe Ansprechraten und zwar auch bei Patienten, die gegenüber einer konventionellen Chemotherapie refraktär waren. Barlogie et al. entwickelten das Therapiekonzept

von McElwain weiter, indem sie den Patienten nach der myelotoxischen HDT zuvor entnommene Stammzellen infundierten und somit die durch die Knochenmarkdepression der HDT hervorgerufene Mortalität reduzieren konnten [89]. Durch die ASCT stieg u. a. die Zahl der Leukozyten nach HDT schneller an, sodass es zu weniger Todesfällen durch schwere Infektionen kam. Eine erneute Weiterentwicklung erfuhr das Therapiekonzept durch Moreau et al., welche zeigten, dass eine höhere Dosis Melphalan (200 mg/m^2) gegenüber dem bisherigen Standardregime (140 mg/m^2 plus 8Gy Ganzkörperbestrahlung) die gleiche Effektivität bei weniger Toxizität aufweist und damit als neuer Standard empfohlen wird [90].

Eine prospektive, randomisierte Phase-III-Studie zeigte 1996, dass das Hochdosiskonzept mit anschließender ASCT der konventionellen Chemotherapie bzgl. der Ansprechraten (81% vs. 57%; $p < 0,001$), des Event-freien Überlebens (EFS) in fünf Jahren (28% vs. 10%; $p = 0,01$) und des OS in fünf Jahren (52% vs. 12%; $p = 0,03$) überlegen ist [91]. Eine andere Studie von Child et al. bestätigte die Überlegenheit der HDT gegenüber der konventionellen Chemotherapie [92].

Des Weiteren kam die Überlegung auf, ob ein zweifaches Durchlaufen des Therapiekonzeptes aus HDT und ASCT weitere Vorteile mit sich bringt, daher verglichen Attal et al. Patienten, die mit einer sog. Tandem-ASCT behandelt wurden, mit solchen, die nur eine einfache ASCT erhielten [93]. Attal et al. zeigten, dass eine Tandem-ASCT sowohl zu einem verlängerten OS (42 vs. 21 Monate; $p = 0,01$) als auch zu einem erhöhten EFS (20% vs. 10%; $p = 0,03$) führt. Eine spätere Studie von Cavo et al. bestätigte diese Ergebnisse bzgl. des EFS (35 vs. 23 Monate; $p = 0,001$) zugunsten der Tandem-ASCT, zeigte aber keinen Unterschied hinsichtlich des OS ($p = 0,9$) [94]. Es ergaben sich jedoch Hinweise darauf, dass eine Tandem-ASCT das OS bei Patienten, die nach einer ersten ASCT nicht wenigstens eine vgPR erreicht haben, verbessert [93].

6.2.3 Konsolidierungstherapie

Die Konsolidierungstherapie besteht in der Regel aus einer gewissen Anzahl an Therapiezyklen und hat zum Ziel, die Tiefe des Ansprechens, die in den vorherigen Therapieschritten erreicht wurde, noch weiter zu verbessern [95, 96]. In diversen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die „*novel agents*“ gut dazu geeignet sind, dieses Ziel zu erreichen [97].

Mellqvist et al. verglichen Patienten drei Monate nach ASCT, die sechs Zyklen einer Konsolidierungstherapie mit Bortezomib erhielten, mit einer Kontrollgruppe ohne Konsolidierung [98]. Die Patienten im Studienarm zeigten eine Verlängerung des PFS um sieben Monate ($p = 0,05$) und eine Verbesserung des Ansprechens nach der ASCT ($p = 0,007$), jedoch keinen signifikanten Unterschied bzgl. des OS. Cavo et al. kombinierten Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTD) und stellten diesem Regime eine Kombination aus Thalidomid und Dexamethason (TD) gegenüber [99]. Beide Kombinationen wurden in dieser Studie jeweils als Induktions- und Konsolidierungstherapie verwendet. Während sich die CR-Raten beider Gruppen vor Beginn der Konsolidierungsphase nicht unterschieden (VTD: 48,7% vs. TD: 40,4%; $p = 0,131$), wurde nach der Konsolidierung ein signifikanter Unterschied zugunsten von VTD deutlich (60,6% vs. 46,6%; $p = 0,012$). Insgesamt führte der Einsatz von VTD zu einer Verlängerung der TTP (NR vs. 33 Monate; $p = 0,041$) und zu einer höheren Rate an PFS nach drei Jahren (60% vs. 48%; $p = 0,042$) als TD.

Der Einsatz von Lenalidomid als Konsolidierungstherapie führte in einer Phase-III-Studie zu einer Verbesserung der Raten an CR oder vgPR (58% vor vs. 69% nach Konsolidierung; $p < 0,001$) [54]. Außerdem konnten Roussel et al. in einer Phase-II-Studie zeigen, dass Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (RVD) als Induktions- und Konsolidierungstherapie die Tiefe des Ansprechens im Laufe des Behandlungsprotokolls verbessert [100]. Erreichten nach Induktionstherapie 58% der Patienten mindestens eine vgPR, so waren es nach ASCT 70% und nach zwei Zyklen einer Konsolidierung mit RVD 87%.

6.2.4 Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie wird meistens als kontinuierliche Therapie bis zum Eintritt eines Progresses der Erkrankung fortgeführt und dient dazu, die zuvor erreichte Tiefe des Ansprechens durch Induktion, HDT und Konsolidierung möglichst lange zu erhalten [95, 96]. Als eine der ersten Substanzen für eine Erhaltungstherapie kam Interferon zum Einsatz. Verschiedene Studien kamen zu gegensätzlichen Ergebnissen, und obwohl sich in einer Metaanalyse insgesamt ein geringer Benefit bzgl. des Ansprechens (+ 4% Ansprechrate), des progressionsfreien (+ 9% 3-Jahres-PFS) und des Gesamtüberlebens (+ 4% 3-Jahres-OS) zeigte [101], wird Interferon aufgrund des limitierten Benefits für die Patienten sowie der schlechten Verträglichkeit nach internationalem Konsensus der IMWG zur Erhaltungstherapie nicht mehr verwendet [102].

Als Alternative zeigte Thalidomid vielversprechende Ergebnisse, zeigte in Studien ein signifikant verbessertes PFS bzw. EFS [45, 47, 103-105] und bestätigte dieses in einer Metaanalyse von Wang et al. [106]. Bezüglich des Effektes auf das OS herrscht allerdings Unklarheit. Während einige Studien keinen signifikanten Einfluss nachweisen können [45, 103-105], zeigen Attal et al. eine Verbesserung des OS einer Thalidomid-haltigen Erhaltungstherapie gegenüber einer Erhaltungstherapie ohne Thalidomid bzw. keiner Erhaltungstherapie ($p = 0,04$) [47]. Auch Metaanalysen wiesen hier ein uneinheitliches Bild auf [45, 106] und Barlogie et al. fanden ein verbessertes OS nur für Patienten mit zytogenetische Aberrationen [107]. Sonneveld et al. verglichen 2012 in einer randomisierten Phase-III-Studie eine Induktionstherapie mit Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (VAD) und anschließender Thalidomid-Erhaltungstherapie mit Bortezomib, Doxorubicin und Dexamethason (PAD) als Induktion und anschließender Erhaltung mit Bortezomib [108]. Dabei zeigten sich sowohl nach Induktion als auch nach der Erhaltungstherapie ein verbessertes Ansprechen im PAD-Arm (jeweils $p < 0,001$), sowie ein verlängertes PFS von 28 Monaten im VAD-Arm gegenüber 35 Monaten im PAD-Arm ($p = 0,002$) und eine Verbesserung des OS im PAD-Arm ($p = 0,049$). Darüber hinaus verbesserte die Therapie mit Bortezomib die Ergebnisse bei bestimmten Hochrisikopatienten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin > 2 mg/dL) führte Bortezomib im Vergleich zu Thalidomid zu einem längeren PFS (30 vs. 13 Monate; $p = 0,004$) und einem besseren OS (54 vs. 21 Monate; $p < 0,001$). Auch Patienten mit del(17p13) profitierten von dem Einsatz von Bortezomib. Sowohl das PFS (22 vs. 12 Monate; $p = 0,01$) als auch das OS (NR vs. 24 Monate; $p = 0,003$) dieser Patienten zeigte sich im PAD-Arm besser als im VAD-Arm. Der Anteil der Patienten, die im ersten Jahr der Therapie eine PNP °II-°IV entwickelten, lag mit 40% im PAD-Arm höher als im VAD-Arm (18%; $p < 0,001$). Alles in allem zeigte sich die Abbruchrate während der Erhaltungstherapie aufgrund von Nebenwirkungen (*adverse event*, AE) jedoch in der Thalidomid-Gruppe höher (30% vs. 11%; $p < 0,001$). Insgesamt war die Abbruchrate der Erhaltungstherapie für beide Medikamente hoch (Thalidomid 73%, Bortezomib 53%).

Attal und McCarthy führten jeweils eine Studie zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid im Vergleich zu einem Placebo durch [54, 55]. Attal et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Lenalidomid zu einer Verbesserung des PFS (41 vs. 23 Monate; $p = 0,001$) und des EFS (40 vs. 23 Monate; $p < 0,001$), nicht jedoch zu einem positiven Einfluss auf das OS (OS nach drei Jahren: 80% vs. 84%; $p = 0,29$) führte [54]. Die Abbruchrate während der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid aufgrund von Nebenwirkungen lag bei nur 27%.

McCarthy et al. zeigten für die Patienten in der Lenalidomid-Gruppe eine deutlich verlängerte TTP (46 vs. 27 Monate; $p < 0,001$) als für die Patienten, die das Placebo einnahmen [55]. Außerdem konnte diese Studie einen Benefit hinsichtlich des OS durch die Therapie mit Lenalidomid feststellen. Der Anteil an Patienten, die nach drei Jahren noch lebten, lag in der Lenalidomid-Gruppe bei 88% und in der Placebo-Gruppe bei 80% (Hazard Ratio (HR) = 0,62; 95%-Konfidenzintervall (95%-KI): 0,40 - 0,95). In dieser Studie führten AEs durch die Einnahme von Lenalidomid zu einer etwas geringeren Abbruchrate als in der Studie von Attal et al. (ca. 18%). Insgesamt zeichnet sich Lenalidomid in der Erhaltungstherapie als effektiv aus und ist mit einem deutlichen Benefit für die Patienten hinsichtlich des PFS bzw. der TTP verbunden [54, 55], während gleichzeitig die geringeren Abbruchraten der Therapien im Vergleich zu denen in der Studie von Sonneveld et al. bei Erhaltungstherapien mit Thalidomid bzw. Bortezomib [108] für eine bessere Verträglichkeit von Lenalidomid in einer Dauertherapie sprechen. Da Studien zu einem direkten Vergleich verschiedener Erhaltungstherapien bislang fehlen, führten Gay et al. eine Metaanalyse im Hinblick auf die Frage durch, welche Erhaltungstherapie den größten Überlebensvorteil für die Patienten hat [109]. Diese Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass Lenalidomid-basierte Therapien mit dem größten Benefit einhergingen. Hinsichtlich des PFS waren sowohl eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Prednison (HR = 0,39; 95%-KI: 0,28 - 0,53) als auch eine Lenalidomid-Monotherapie (HR = 0,47; 95%-KI: 0,39 - 0,55) den anderen Erhaltungstherapie-Regimen überlegen. Bezüglich des OS stellte eine Lenalidomid-Monotherapie die beste unter den untersuchten Optionen dar (HR = 0,76; 95%-KI: 0,51 - 1,16), was u. a. durch verschiedene Simulationsberechnungen bestätigt wurde.

7 Die LenaMain-Studie

In ihren Studien zur Erhaltungstherapie konnten Attal und McCarthy eine deutliche Überlegenheit von Lenalidomid gegenüber einem Placebo nachweisen [54, 55]. Besonders eindrucksvoll spiegelt sich diese Überlegenheit hinsichtlich des EFS wider, für welches Attal et al. berichten, dass es mit 40 Monaten während Lenalidomid-Therapie deutlich länger ist als bei Einsatz eines Placebos (23 Monate; $p < 0,001$) [54]. Die Ergebnisse von McCarthy et al. waren so überzeugend, dass es den Patienten bereits nach einer Zwischenanalyse ermöglicht wurde, in den Lenalidomid-Arm zu wechseln [55]. Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse für den Einsatz von Lenalidomid als Erhaltungstherapie, wurde das Medikament für diesen Zweck zunächst nicht zugelassen, was u. a. den Bedenken der Zulassungsbehörde

in Bezug auf die erhöhten Inzidenz an SPM lag, die sowohl von Attal als auch von McCarthy in ihren Studien festgestellt [54, 55] und von Palumbo et al. in einer Metaanalyse bestätigt wurde [58].

Die Düsseldorfer LenaMain-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Sie sollte es den hiesigen Patienten ermöglichen, die Vorteile dieses Medikamentes auf den Verlauf ihrer Erkrankung nutzen zu können und zudem einige wissenschaftliche Fragen klären, die Attal und McCarthy nicht beantwortet haben. So sollte die LenaMain-Studie die wichtige Frage beantworten, welche Rolle die Dosis einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie spielt. In den beiden großen Studien von Attal und McCarthy wurden die Patienten jeweils mit Lenalidomid in einer Dosierung von 10 - 15 mg behandelt [54, 55]. Die LenaMain-Studie hingegen verglich eine höhere Dosis von 25 mg mit einer niedrigeren von 5 mg hinsichtlich verschiedener Endpunkte, um eine mögliche Dosis-Wirkungs-Beziehung zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die eingeschlossenen Patienten nach Durchlaufen der Standardtherapie bestehend aus HDT und ASCT auf zwei Studienarme randomisiert und nach einer Konsolidierungstherapie entweder mit 25 mg oder mit 5 mg Lenalidomid bis zum Progress ihrer Erkrankung behandelt.

8 Fragestellung der Arbeit

Diese Arbeit beinhaltet die finale Auswertung der randomisierten, multizentrischen Phase-III Düsseldorfer LenaMain-Studie, die den Einfluss der Dosis einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach Erstlinien-Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit MM untersuchte. Laut Studienprotokoll wurde die Analyse zu dem Zeitpunkt durchgeführt, an dem mindestens 96 Patienten einen Progress ihrer Erkrankung entwickelt haben. Dieser Zeitpunkt wurde am 01.09.2016 erreicht.

Die finale Auswertung beschäftigt sich mit den primären und sekundären Zielen der Studie. Dabei geht es zunächst um die Frage, ob sich das EFS von Patienten, die mit unterschiedlichen Dosen einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie behandelt wurden, unterscheidet. Darüber hinaus werden als sekundäre Studienziele Remissionsraten, Gesamtüberleben, Lebensqualität und Toxizität während der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie mit Lenalidomid in zwei unterschiedlichen Dosierungen untersucht.

Patienten und Methoden

1 Studiendesign

1.1 Behandlungsschema

Die LenaMain-Studie (Protokollnummer: RV-MM-PI-280) ist eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie, die von der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf als *investigator initiated trial* durchgeführt wurde und die zwei Dosierungen einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach Erstlinienhochdosiskonzept und ASCT bei Patienten mit MM hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit miteinander verglich. Ein positives Ethikvotum mit dem Aktenzeichen MC-LKP-300 liegt seit dem 10.12.2008 vor. Die Studie ist mit dem Kennzeichen NCT00891384 bei www.clinicaltrials.gov registriert und die EuDraCT-Nummer lautet 2007-003945-33. Neben dem Hauptzentrum, des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, vertreten durch die Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie und hier vor allem durch Prof. Dr. R. Fenk und Prof. Dr. G. Kobbe, waren auch das Universitätsklinikum Gießen (Prof. Dr. M. Rummel), das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Prof. Dr. N. Kröger) und das Universitätsklinikum Heidelberg (Prof. Dr. H. Goldschmidt) sowie das St. Johannes Hospital in Duisburg (Prof. Dr. C. Aul) und das Marien Hospital Düsseldorf (Prof. Dr. A. Giagounidis) als Zentren an der Studie beteiligt. Als Sponsor fungierte die GMIHO (Gesellschaft für medizinische Innovation Hämatologie und Onkologie GmbH). Eingeschlossen wurden Patienten mit MM nach einer primären Therapie, bestehend aus Induktionstherapie von maximal sechs Zyklen und HDT mit anschließender ASCT. Ein bestimmtes Induktionsschema war nicht vorgegeben. Zunächst wurde eine Kombination aus Idarubicin und Dexamethason bzw. später auch aus Bortezomib mit Dexamethason und ggf. einem zusätzlichen Chemotherapeutikum wie Cyclophosphamid empfohlen. Für die anschließende Stammzellmobilisation sollten Cyclophosphamid und Pegfilgrastim zum Einsatz kommen. Die HDT sollte für Patienten zwischen 18 und 65 Jahre mit 200 mg/m² Melphalan durchgeführt werden und in dem Fall, dass drei Monate nach der ersten ASCT nicht wenigstens eine vgPR erreicht wurde, sollte eine zweite HDT mit ASCT erfolgen, wohingegen für Patienten zwischen 66 und 75 Jahren von vorneherein eine Tandem-HDT mit 100 mg/m² Melphalan geplant war. Eine frühere Einnahme von Lenalidomid war gemäß dem Studienprotokoll nicht erlaubt.

Neunzig bis 120 Tage nach der letzten HDT konnten die Patienten in die Studie eingeschlossen werden und wurden zu diesem Zeitpunkt randomisiert für eine Erhaltungstherapie mit

Lenalidomid 25 mg (Studienarm A) oder 5 mg (Studienarm B). Nach der Randomisation erhielten aber zunächst alle Patienten eine Konsolidierungsphase, in der alle Patienten Lenalidomid in einer Dosierung von 25 mg für sechs Zyklen einnahmen. Erst danach führten Patienten des Studienarmes A eine Dosierung von 25 mg Lenalidomid als Erhaltungstherapie fort, während Patienten des Studienarmes B nach dem sechsten Zyklus 5 mg Lenalidomid als Erhaltungstherapie erhielten. Sowohl während des Konsolidierungs- als auch in der Erhaltungsphase bestand ein Zyklus aus 28 Tagen, in welchem an den ersten 21 Tagen Lenalidomid in der entsprechenden Dosierung und in den letzten sieben Tagen keine Medikation eingenommen wurde. Die Erhaltungstherapie wurde so lange fortgeführt, bis der Patient einen Progress seiner Erkrankung erlitt oder bis inakzeptable Nebenwirkungen auftraten, die auch durch Dosisreduktionen oder Therapiepausen nicht handhabbar waren.

Als zusätzliche Therapie konnten die Patienten monatlich Bisphosphonate erhalten und mussten zur Vermeidung von Thrombosen eine Antikoagulation wie z.B. Acetylsalicylsäure (ASS) einnehmen. In den ersten drei Zyklen der Konsolidierungstherapie sollten die Patienten alle zwei und in den folgenden Zyklen bis zum Progress der Erkrankung alle vier Wochen in ihrem Zentrum vorstellig werden. Patienten, welche die Erhaltungstherapie abbrachen, bevor sie einen Progress erlitten hatten, wurden bis zu diesem alle drei Monate im Rahmen eines FU kontrolliert.

Die folgende Abbildung (Abb.) 1 zeigt das Behandlungsprotokoll der LenaMain-Studie.

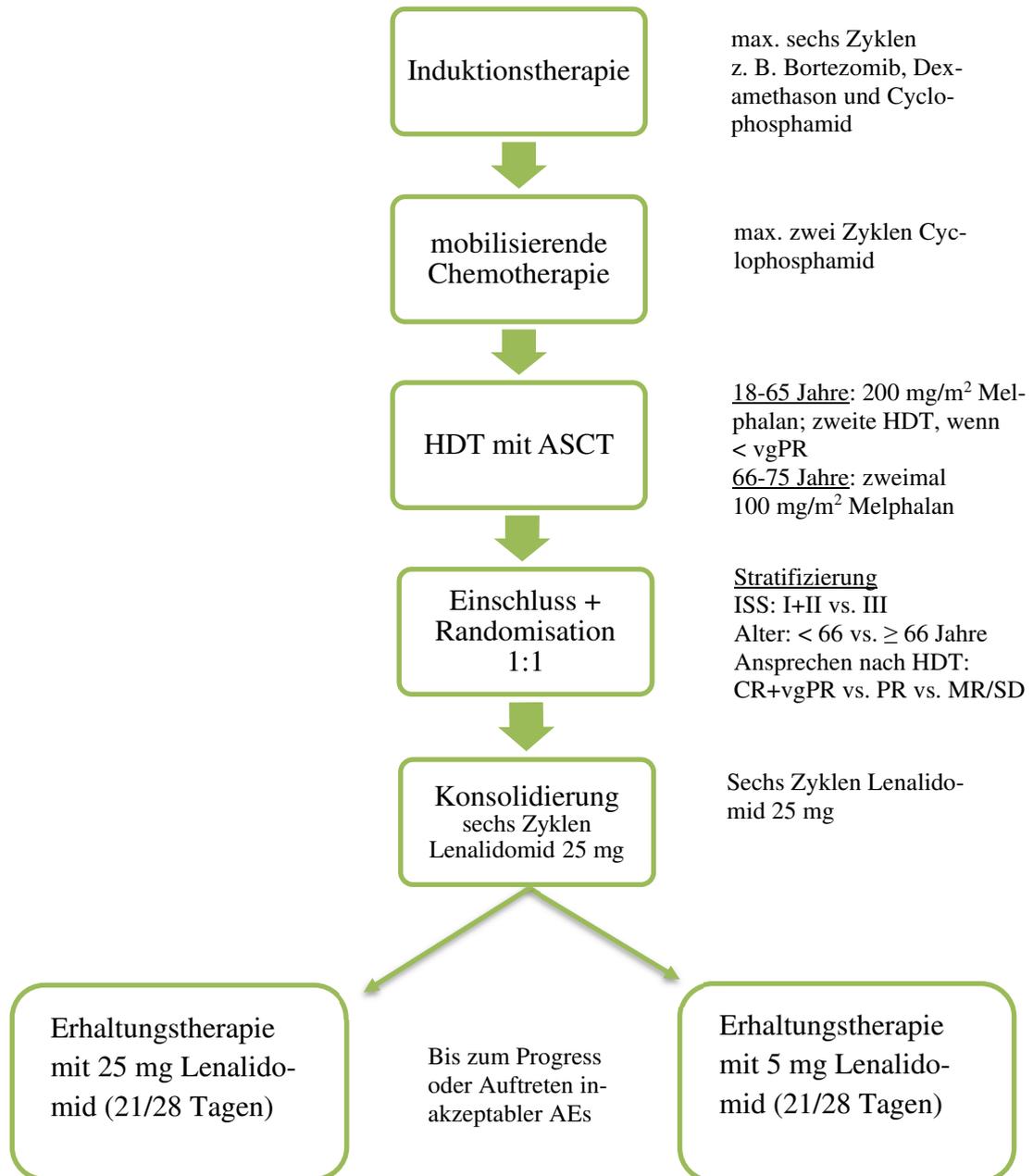


Abb. 1: Behandlungsschema der LenaMain-Studie

AE= Nebenwirkung; ASCT= autologe Stammzelltransplantation; CR= komplette Remission; HDT= Hochdosischemotherapie; ISS= International Staging System; MR= minimale Remission; PR= partielle Remission; SD= stabile Erkrankung; vgPR= sehr gute partielle Remission

1.2 Randomisierung

Etwa drei Monate nach der letzten HDT wurden die Patienten im gleichen Verhältnis auf die beiden Studienarme verteilt, um entweder eine Erhaltungstherapie mit 25 mg oder 5 mg zu erhalten. Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert anhand der ISS-Stadien bei Erstdiagnose (I+II vs. III), des Alters bei Erstdiagnose (< 66 Jahre vs. ≥ 66 Jahre) und des Ansprechens nach der HDT (CR+vgPR vs. PR vs. MR/SD).

1.3 Ziele der Studie

Das primäre Ziel der Studie war, das EFS vom Zeitpunkt der Randomisierung der Patienten zu vergleichen. Bei einer Studienpopulation von 194 Patienten, einer Rekrutierungsdauer von drei Jahren und einem minimalen FU ab der Randomisierung von drei Jahren sowie wahrscheinlich exponentiell verlaufender EFS-Kurven sollte ein einseitiger log-rank-Test zum Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven eine Stärke von 80% haben, um eine Überlegenheit im höher dosierten Studienarm A bzgl. des EFS von 15% zu detektieren. Das Signifikanz-Level des log-rank-Testes betrug $\alpha = 0,05$.

Sekundäre Studienziele waren die Sicherheit und Verträglichkeit dieser Therapie während der Konsolidierungs- und der Erhaltungsphase, die Verbesserung der Remissionsstadien im Laufe der Konsolidierung, der Vergleich der Remissionsraten während der Erhaltungstherapie, die Lebensqualität (QoL) der Patienten und das OS in den beiden Studienarmen.

1.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien mussten bei der Auswahl der Patienten berücksichtigt werden (Tab. 4 und 5):

Tabelle 4: Einschlusskriterien für die LenaMain-Studie

• Patient muss dazu fähig sein, freiwillig in die Teilnahme der Studie zuzustimmen
• Alter zwischen 18 und 75 Jahren
• Patient muss dazu fähig sein, dem Studienprotokoll Folge zu leisten
• Patient soll als primäre Therapie seines MM eine HDT mit ASCT erhalten haben, die bei Studieneinschluss 90-120 Tage zurückliegt und in dieser Zeit keinen Progress gezeigt haben. Eine zweite HDT ist erlaubt, wenn nach der ersten nicht wenigstens eine vgPR erreicht wurde oder wenn der Patient älter ist als 65 Jahre
• Bis zu sechs Zyklen einer Induktionstherapie und bis zu zwei Zyklen einer mobilisierenden Chemotherapie sind erlaubt. Dabei darf die Induktion sowohl Thalidomid als auch Bortezomib enthalten haben und eine frühere Bestrahlung ist ebenfalls erlaubt. Lenalidomid darf weder als Einzelsubstanz noch in einer Kombinationstherapie während der Induktion zum Einsatz gekommen sein
• Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose muss die Höhe des M-Proteins im Serum ($> 0,5$ g/dL) oder im Urin (> 200 mg/24h) oder die FLC im Serum (> 50 mg/L) mit einer abnormalen FLC-Ratio dokumentiert sein
• Der ECOG Performance Status muss bei Studieneintritt ≤ 2 sein
• Folgende Grenzwerte müssen eingehalten werden: - Neutrophile Granulozyten $\geq 1000/\mu\text{L}$ - Thrombozytenzahl $\geq 100000/\mu\text{L}$ - Gesamt-Bilirubin $\leq 2,5$ mg/dL - AST (GOT) und ALT (GPT) \leq dreifache Erhöhung des oberen Grenzwertes - Patienten mit Niereninsuffizienz können unter Berücksichtigung der Dosisreduktion eingeschlossen werden
• Einhaltung der Regeln für die Schwangerschaftsverhütung
• Patient muss mindestens fünf Jahre Tumor- frei sein, mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen der Haut und <i>Carcinoma in situ</i> von Brust oder Zervix

Tabelle 4: Einschlusskriterien in die LenaMain-Studie

ALT (GPT)= Alanin-Aminotransferase; ASCT= autologe Stammzelltransplantation; AST (GOT)= Aspartat-Aminotransferase; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; FLC= freie Leichtketten; HDT= Hochdosisstherapie; MM= Multiples Myelom; vgPR= sehr gute partielle Remission

Tabelle 5: Ausschlusskriterien für die LenaMain-Studie

• Jede medizinische Situation, laborchemische Abweichung oder psychiatrische Erkrankung, die eine informierte Einwilligung verhindert
• Schwangere oder stillende Frauen
• Jede Bedingung oder laborchemische Abweichung, die durch die Teilnahme an der Studie zu einem Risiko für den Patienten werden könnte oder die Auswertung der erhobenen Daten stört
• Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Thalidomid, Lenalidomid oder andere Bestandteile der Therapie
• Jede kutane Nebenwirkung \geq °III auf Thalidomid oder ähnliche Substanzen
• Jede vorherige Einnahme von Lenalidomid
• Bekannte Infektion mit HIV oder aktive Hepatitis A, B oder C

Tabelle 5: Ausschlusskriterien für die LenaMain-Studie

HIV= Human Immunodeficiency Virus

1.5 Dosisreduktionen

Im Protokoll waren zwei mögliche Gründe für eine Dosisreduktion aufgeführt. Auf der einen Seite erfolgte bei Patienten mit Niereninsuffizienz anhand der Kreatinin-Clearance eine Dosisanpassung an die Funktionsfähigkeit der Niere. Auf der anderen Seite konnten sowohl während der Konsolidierungsphase als auch während der Erhaltungstherapie Nebenwirkungen auftreten, die eine Reduktion der Dosis von Lenalidomid notwendig machten. Für diese Dosisreduktionen gab es mehrere Stufen (s. auch Anhang). Für die Konsolidierungsphase und die Erhaltungstherapie in Studienarm A bedeuteten dabei die ersten vier Stufen jeweils eine Reduktion der Dosis um 5 mg pro Tag, Stufe fünf beinhaltete eine Einnahme von 5 mg Lenalidomid jeden zweiten Tag und auf der sechsten Stufe wurde die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen. Drei Jahre nach Studienbeginn wurde eine Anpassung der Dosisreduktionsschritte vorgenommen. Seit der Version V23 des Studienprotokolls vom 02.10.2012 sollten Patienten in der Konsolidierungsphase oder im Erhaltungsarm A, deren Nierenfunktion nicht eingeschränkt war und die aufgrund einer Zytopenie eine Dosisreduktion erhalten hatten, als niedrigste Dosis 5 mg Lenalidomid pro Tag einnehmen. Für Patienten des Studienarms B gab es nur zwei Stufen der Dosisreduktion. Auf der Ersten erhielten die Patienten 5 mg Lenalidomid alle zwei Tage und auf der zweiten Stufe wurde die Therapie beendet. Sollte bei Patienten während der Konsolidierungsphase bereits die Dosis reduziert worden sein, wurde die Dosis der Erhaltungstherapie entsprechend angepasst, d. h. Patienten im Studienarm A erhielten die bis dahin höchste tolerierte Dosis und Patienten im Studienarm B wurden auf 5 mg täglich reduziert oder erhielten ihre bisherige Dosis, falls diese unter 5 mg täglich lag.

1.6 Nebenwirkungen

Zu Nebenwirkungen zählten alle schädlichen und unerwünschten medizinischen Ereignisse, die im Lauf der Studie auftraten oder sich verschlimmerten. Diese AEs mussten nicht zwangsläufig auf die Studienmedikation zurückzuführen sein. Klassifiziert und dokumentiert wurden die AEs anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* in der Version 3.0. Bestimmte Schweregrade gewisser AEs konnten Anlass dazu geben, die Therapie für einige Zeit zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung zu beenden. Nähere Vorgaben dazu finden sich im Studienprotokoll. Zu ernststen Nebenwirkungen (*serious adverse events, SAE*) zählten u. a. alle AEs, die zum Tode oder einer lebensbedrohlichen Situation führten, die eine stationäre Aufnahme erforderten oder einen stationären Aufenthalt verlängerten, alle Situationen, die mit einer Exposition von Lenalidomid gegenüber einer schwangeren Frau einhergingen sowie SPMs.

Um mit einem neuen Therapiezyklus zu beginnen, mussten folgende Bedingungen erfüllt sein: die absolute Zahl der Neutrophilen sollte $\geq 1000/\mu\text{L}$ sein und die Thrombozytenzahl $\geq 75000/\mu\text{L}$. Zusätzlich mussten Lenalidomid-assoziierte allergische Reaktionen bzw. eine Hypersensitivität oder eine Sinusbradykardie sowie andere kardiale Arrhythmien \leq °I sein und andere Lenalidomid-assoziierte Nebenwirkungen \leq °II, bevor ein neuer Therapiezyklus begonnen werden durfte.

2 Auswertungen

Nach Beginn der Studie im April 2009 waren im September 2011 68 Patienten in die Studie eingeschlossen und 50 Patienten hatten die Konsolidierungsphase abgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt fand die erste Analyse hinsichtlich der Sicherheit einer Konsolidierungstherapie mit 25 mg Lenalidomid statt [110]. Bei dieser Auswertung handelt es sich um die Doktorarbeit von Julia Baier, die durchgeführt wurde, da zu diesem Zeitpunkt keine Daten zur Toxizität einer sechsmonatigen Konsolidierungstherapie mit 25 mg Lenalidomid bei Patienten drei Monate nach einer ASCT vorlagen. Sie kam zu dem Ergebnis, dass sich der Remissionsstatus durch die Konsolidierungstherapie bei etwa einem Drittel der Patienten verbessert hat.

Bei 47% der Patienten war eine Dosisreduktion notwendig. Die häufigsten AEs waren Neutropenien, die bei 42% der Patienten als Grad I/II auftraten und bei 39% der Patienten als Grad III/IV. Anämien kamen in milder Ausprägung (°I/°II) bei 88% der Patienten vor, wohingegen schwergradige (°III/°IV) Anämien nur selten auftraten (3%). Ähnlich verhielt es sich bei den Thrombozytopenien (°I/°II: 67%, °III/°IV: 7%). Infektionen traten bei 59%

der Patienten auf. Nicht-hämatologische AEs waren insgesamt selten. Da alles in allem keine unerwarteten AEs aufgetreten waren, wurde die Studie nach Beschluss eines unabhängigen *Data Monitoring Committes* weiter fortgeführt.

Eine weitere Auswertung erfolgte hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit der Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Eine Interimsanalyse fand gemäß dem Studienprotokoll statt, als 48 Patienten einen Progress des MM gezeigt hatten. Dies war am 01.07.2014 der Fall und zu diesem Zeitpunkt der Interimsanalyse waren 166 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese Auswertung ist das Thema der Promotionsarbeit von Svenja Liesenjohann. Die Interimsanalyse kam zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Unterschied im 3-Jahres-EFS zwischen den Patienten der beiden Studienarme gab: im Studienarm A betrug es 65% und im Studienarm B 40% (im Protokoll festgelegter p-Wert: 0,0031; p-Wert der Interimsanalyse für EFS: 0,0053). Das mediane EFS in Arm A wurde nicht erreicht, in Arm B betrug es 32 Monate. Außerdem zeigte sich kein Unterschied bezüglich des OS ($p = 0,072$) zwischen den beiden Studiengruppen.

Im Hinblick auf die Remissionsraten konnte nach einem Jahr Erhaltungstherapie eine Verbesserung der sCR-Raten aller Patienten festgestellt werden. Lag der Anteil der Patienten mit einer sCR nach der Konsolidierung bei 17%, so stieg er nach einem Jahr Erhaltungstherapie auf 32% ($p = 0,011$). Zwischen den beiden Studienarmen gab es jedoch keinen Unterschied hinsichtlich der sCR-Raten (A: 35% und B: 29%; $p = 0,516$). Nach einem Jahr Erhaltungstherapie erreichten im Studienarm A 28% der Patienten eine Verbesserung des Remissionsstatus, während es im Arm B 10% waren.

Sowohl in dem ersten als in dem zweiten Jahr der Erhaltungstherapie traten in beiden Studienarmen vor allem hämatologische AEs auf, welche in Tabelle 6 aufgeführt sind. Elf Patienten entwickelten ein SPM, so dass sich insgesamt eine SPM-Rate von circa 7% ergibt. In Studienarm A entwickelten 7% der Patienten ein SPM, in Studienarm B waren es 6%. Insgesamt handelte es sich um vier hämatologische und sieben solide SPMs.

Tabelle 6: Hämatologische Nebenwirkungen während des ersten und zweiten Jahres Erhaltungstherapie mit Lenalidomid für die Studienarme A und B (%)

	1. Jahr		2. Jahr	
	A	B	A	B
Leukopenie, mild	79	60	87	60
Leukopenie, schwer	3	2	2	0
Neutropenie, mild	66	60	69	61
Neutropenie, schwer	13	2	12	2
Infektion, mild	38	25	32	16
Infektion, schwer	5	3	4	0
Thrombopenie, mild	53	37	54	26
Thrombopenie, schwer	2	1	0	0
Anämie, mild	50	26	65	21
Anämie, schwer	0	0	3	0

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die finale Analyse der LenaMain-Studie. Diese wurde durchgeführt, als 96 der insgesamt 194 eingeschlossenen Patienten einen Progress ihrer Erkrankung entwickelt hatten. Dieser Zeitpunkt wurde am 01.09.2016 erreicht. Ausgewertet wurden dabei gemäß des *intention to-treat*-Prinzips alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Lenalidomid eingenommen hatten. Ein einseitiger log-rank-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ wurde verwendet, um die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Studienarme hinsichtlich des EFS und des OS zu vergleichen. Sowohl die Remissionsraten als auch die Toxizitätsraten beider Studienarme wurden mithilfe des Fisher-Exact-Testes ausgewertet.

Ergebnisse

1 Patienten

1.1 Einschluss von Patienten

Der erste Patient wurde am 04.06.2009 am Universitätsklinikum Düsseldorf in die LenaMain-Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden 123 der 194 in die Studie eingeschlossenen Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf betreut. Das Universitätsklinikum Gießen behandelte ab dem 17.07.2009 neun Patienten im Rahmen der Studie, das Johannes Hospital in Duisburg ab dem 17.08.2009 32 Patienten und das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ab dem 18.08.2009 fünf Patienten. Das Marienhospital Düsseldorf schloss am 04.10.2013 seinen ersten von insgesamt sechs Patienten in die Studie ein und das Universitätsklinikum Heidelberg war seit demselben Datum für insgesamt 19 Patienten verantwortlich. Der letzte Patient wurde am 01.02.2015 in die LenaMain-Studie eingeschlossen.

Die finale Analyse der Studie fand ab dem 29.08.2016 statt als 96 der 194 eingeschlossenen Patienten einen Progress erlitten hatten. Die Datenbank wurde am 06.07.2017 geschlossen und das Datum der finalen Analyse war der 16.01.2018. Das mediane FU der Patienten betrug 46,7 Monate.

Von den insgesamt 194 Patienten wurden 188 Patienten im Rahmen dieser finalen Analyse ausgewertet. Vier der eingeschlossenen Patienten stellten sich als Screening-Fehler heraus und zwei Patienten zogen ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurück, so dass die Daten dieser Patienten bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten.

In jedem der beiden Studienarme befanden sich zu Beginn der Konsolidierungsphase 94 Patienten. Während dieser Phase erlitten drei Patienten in Studienarm A einen Progress, ein Patient entschied sich gegen eine weitere Behandlung, ein weiterer gegen eine weitere Behandlung sowie gegen ein FU. Sieben Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, so dass nach Abschluss der Konsolidierungstherapie 82 Patienten im Studienarm A eine Erhaltungstherapie begonnen haben. Während der Erhaltungstherapie erlitten 24 Patienten in Studienarm A einen Progress, drei Patienten starben, zwei entschieden sich gegen eine weitere Behandlung und 20 Patienten brachen die Erhaltungstherapie wegen Nebenwirkungen ab. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse erhielten noch 33 Patienten aus Studienarm A eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Von den Patienten, die aufgrund von

Nebenwirkungen oder dem Entschluss gegen eine weitere Behandlung aus der Studie ausgeschieden waren, hatten 14 Patienten zum Zeitpunkt der finalen Analyse einen Progress entwickelt, ein Patient ist verstorben und 15 Patienten befanden sich weiterhin in Remission.

In Studienarm B entwickelten 4 der Patienten während der Konsolidierungsphase einen Progress, ein Patient verstarb, zwei Patienten entschieden sich gegen eine weitere Therapie und ein FU und sechs Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Somit begannen 81 Patienten nach Abschluss der Konsolidierungsphase die Erhaltungstherapie mit 5 mg Lenalidomid. Von diesen 81 Patienten erlitten 37 einen Progress, drei entschieden sich gegen eine weitere Behandlung und 20 Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. Zum Zeitpunkt der finalen Auswertung erhielten noch 21 Patienten in Studienarm B eine Erhaltungstherapie. Einen Progress erlitten 14 der Patienten, die zuvor aufgrund von Nebenwirkungen oder einem Entschluss gegen eine weitere Einnahme der Studienmedikation ausgeschieden waren. Einer dieser Patienten war nicht mehr nachzuverfolgen, während sich 16 dieser Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung noch in Remission befunden haben.

Die folgende Abbildung 2 zeigt das Consort-Diagramm der LenaMain-Studie mit der Verteilung der Patienten in den unterschiedlichen Zeiträumen der Therapie sowie den Gründen für ein Ausscheiden aus der Studie.

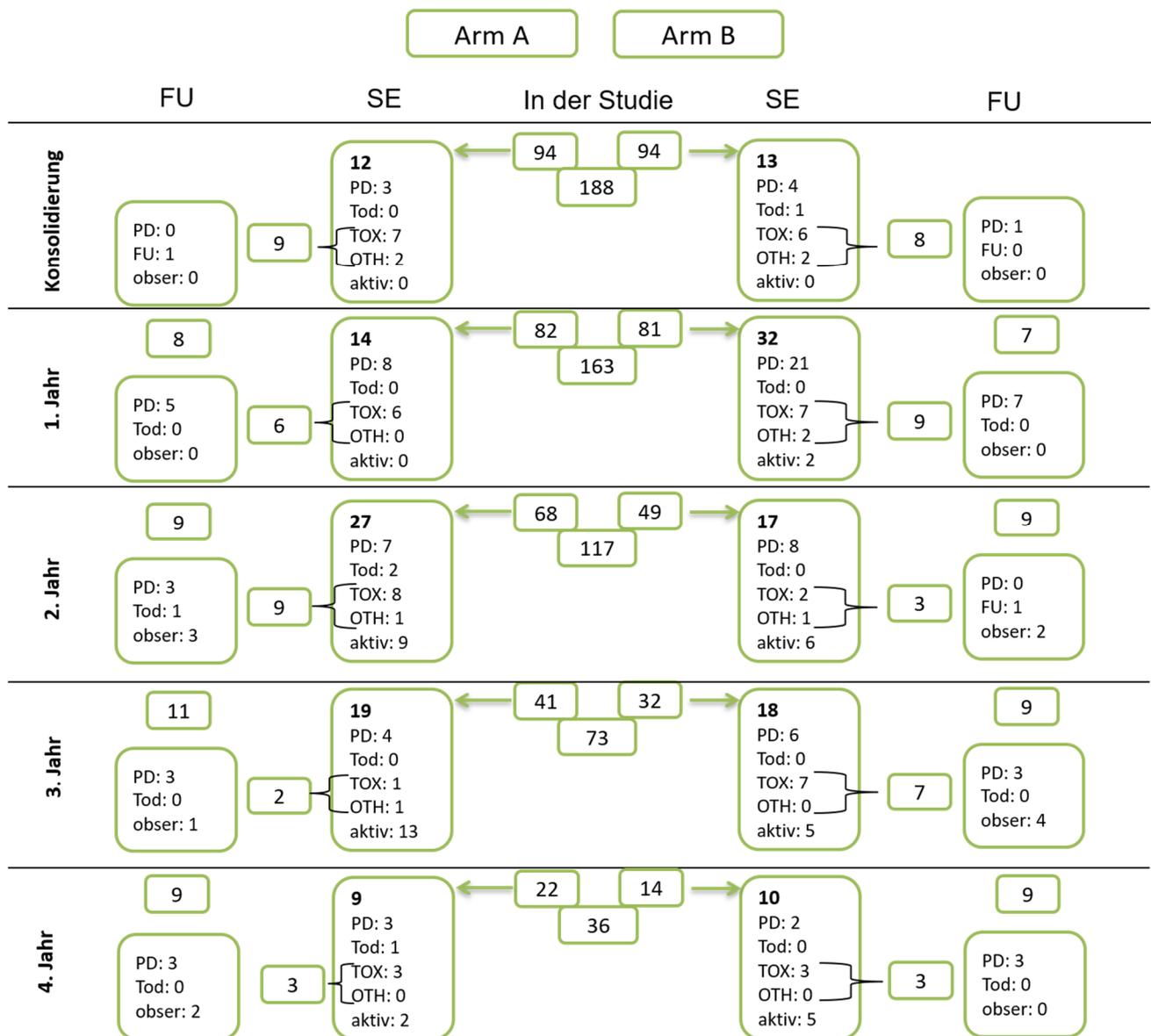


Abb. 2: Consort-Diagramm der LenaMain-Studie

Die Abbildung zeigt die Anzahl der Patienten, welche die Konsolidierungsphase bzw. das erste, zweite, dritte oder vierte Jahr der Erhaltungstherapie begonnen hatten, aufgeteilt nach Studienarm. Außerdem ist dargestellt, aus welchen Gründen die Patienten aus der Studie ausgeschieden sind (SE= Studienende). Mögliche Gründe waren ein Progress der Erkrankung (PD), Tod, Toxizität der Studienmedikation (TOX) oder andere Gründe (OTH) wie bspw. der Abbruch der Therapie auf eigenen Wunsch des Patienten. Zudem wird gezeigt, wie viele Patienten sich im jeweiligen Arm noch aktiv in dem entsprechenden Zeitraum befanden, ohne diesen zum Zeitpunkt der finalen Analyse abgeschlossen zu haben. Darüber hinaus wird die Anzahl der Patienten im *follow-up* (FU) dargestellt sowie die Gründe für ein mögliches Ende des FU. Dazu zählten ein Progress der Erkrankung oder Tod. Unter „Observation“ (obser) werden Patienten zusammengefasst, die sich im FU befanden, den jeweiligen Zeitraum jedoch noch nicht abgeschlossen hatten, sich also noch aktiv in dem entsprechenden Zeitraum befanden.

1.2 Patientencharakteristika

Die Patientenmerkmale zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde in beiden Studienarmen erhoben und miteinander verglichen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieser Merkmale in den beiden Studienarmen.

Hinsichtlich der Hochrisiko-FISH-Konstellationen zeigt sich ein leichter Trend zu mehr Fällen im Studienarm B (20% in Arm B vs. 15% in Arm A), wobei bei diesem Punkt auch der hohe Anteil an Patienten bedacht werden muss, bei denen hierzu keine Daten erhoben wurden (65% in Arm B). Gleichzeitig zeigt sich eine gewisse Tendenz zu mehr Patienten mit einer prognostisch ungünstigen extramedullären Raumforderung in Studienarm A (19% vs. 11%). Insgesamt ist damit von einem ausgewogenen prognostischen Risikoprofil in beiden Studienarmen auszugehen.

Die erhobenen Merkmale und die Verteilung in den beiden Armen werden in der folgenden Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verteilung der Patientenmerkmale zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in den beiden Studienarmen

Patientenmerkmale (n = 188)	Arm A (25 mg)	Arm B (5 mg)	p-Wert
Geschlecht (m vs. w; %)	60:40	64:36	0,65
Mittleres Alter (Median, Spannweite)	58 (33-71)	58 (30-72)	0,98
Alter ≤65 vs. >66 Jahre (%)	77:23	77:23	1,00
Subtyp (IgG vs. IgA vs. LK vs. andere; %)	60:20:21:0	58:17:23:2	0,69
DS-Stadium (I vs. II vs. III; %)	9:9:82	4:14:82	0,31
DS-Stadium (A vs. B; %)	83:17	83:17	1,00
ISS-Stadium (I vs. II vs. III; %)	54:27:19	57:20:23	0,51
FISH (Standard- vs. Hochrisiko [+1q, t(4;14), del17p] vs. unbekannt; %)	26:15:59	15:20:65	0,12
R-ISS-Stadium (I vs. II vs. III vs. unbekannt; %)	22:41:3:34	18:33:10:39	0,21
Extramedulläre Erkrankung (ja vs. nein; %)	19:81	11:89	0,15
Stadium der chronischen Nierenerkrankung (1+2 vs. 3 vs. 4 vs. 5; %)	76:8:5:11	72:14:5:9	0,65
Kreatinin-Clearance (Median, Spannweite; ml/min)	89 (3-200)	85 (9-232)	0,80

Tabelle 7: Verteilung der Patientenmerkmale zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in den beiden Studienarmen

DS-Stadium= Durie & Salmon Stadium; FISH= Fluoreszenz in-situ-Hybridisation; IgA/G= Immunglobulin A/G; ISS= International Staging System; LK= Leichtketten; m= männlich; n= Anzahl; R-ISS= Revised International Staging System; vs.= versus; w= weiblich

Neben den o. g. Merkmalen wurden die eingeschlossenen Patienten auch in Bezug auf die vorherige Therapie ihres MM hin untersucht und miteinander verglichen. Die Patienten der beiden Studienarme unterschieden sich weder hinsichtlich der Verwendung von Bortezomib im Induktionsschema, noch bezüglich der Anzahl der Induktions- oder Mobilisationszyklen, der Hochdosisschemata, der erreichten Remissionen nach der HDT, der Zeit von der Erstdiagnose bis zum Studieneinschluss sowie der Zeit von der letzten HDT bis zum Studieneinschluss.

Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass in Studienarm B mehr Patienten eine zweite HDT mit 200 mg/m² Melphalan erhalten haben: während dies in Studienarm A bei nur 22% der Fall ist, erhielten 37% der Patienten in Arm B diese Therapie. Zudem war die CR-Rate nach HDT bei Patienten in Studienarm B mit 28% gegenüber 16% in Studienarm A deutlich höher, so dass insgesamt etwas mehr Patienten in Arm B mit einem besonders guten Ansprechen in die LenaMain-Studie starteten.

Tabelle 8 zeigt die Verteilung der vorherigen Therapien im Detail.

Tabelle 8: Verteilung der Patientencharakteristika hinsichtlich der bisherigen Therapien des MM

Frühere Therapie (n = 188)	Arm A (25 mg)	Arm B (5 mg)	p- Wert
Induktionsschema (inkl. Bor. vs. ohne Bor; %)	81:19	85:15	0,56
Anzahl Induktionszyklen (Median, Spannweite)	3 (1-6)	3 (1-6)	0,39
Mobilisierungszyklen (1 vs. 2; %)	94:6	93:7	1,00
HDT-Schema (1x M200 vs. 2x M200 vs. 2x M100 vs. dosisreduziert; %)	55:22:16:7	45:37:15:3	0,14
Remission nach HDT (CR vs. vgPR vs. PR vs. MR+SD; %)	16:49:29:6	28:37:32:3	0,21
Zeit von ED bis BL (Median, Spannweite; Monate)	10 (7-19)	11 (5-21)	0,28
Zeit von letzter HDT bis BL (Median, Spannweite; Tage)	114 (72-195)	117 (61-176)	0,33

Tabelle 8: Verteilung der Patientencharakteristika hinsichtlich der bisherigen Therapien des MM
BL= Baseline; Bor= Bortezomib; CR= komplette Remission; ED= Erstdiagnose; HDT= Hochdosistherapie; inkl.= inklusive; M100/200= Melphalan 100/200 mg/m²; MM= Multiples Myelom; MR= minimale Remission; n= Anzahl; PR= partielle Remission; SD= stabile Erkrankung; vgPR= sehr gute partielle Remission; vs.= versus

1.3 Dosierungen im Studienverlauf

1.3.1 Dosistoleranz

Unabhängig von der Höhe der Dosis haben nach Abschluss der Konsolidierungsphase 87% der Patienten in Studienarm A und 86% der Patienten in Studienarm B eine Medikation mit Lenalidomid eingenommen. Nach Abschluss des ersten Jahres der Erhaltungstherapie waren es in Arm A 72% und in Arm B 61%, wobei sich in letzterem zusätzlich noch 2% der Patienten aktiv im ersten Erhaltungsjahr befanden. Am Ende des zweiten Jahres der Erhaltungstherapie erhielten 44% der Patienten in Arm A und 34% der Patienten in Arm B eine Dosis Lenalidomid. In Arm A befanden sich außerdem noch 10% der Patienten aktiv in dieser Erhaltungsphase, während es in Arm B noch 6% der Patienten waren. Nach dem dritten Jahr der Erhaltungsphase nahmen 27% der Patienten aus Arm A und 15% der Patienten aus Arm

B weiterhin die Medikation ein. Aktiv in diesem Erhaltungsjahr befanden sich 14% der Patienten aus Arm A und 5% der Patienten aus Arm B.

In der folgenden Tabelle 9 sind diese Zahlen noch einmal dargestellt.

Tabelle 9: Dosistoleranz im Laufe der LenaMain-Studie

In Behandlung (%)	Arm A (25 mg)	Arm B (5 mg)
nach Kons.	87	86
nach 1. Jahr ET	72	61 2% aktiv im 1. Jahr
nach 2. Jahr ET	44 10% aktiv im 2. Jahr	34 6% aktiv im 2. Jahr
nach 3. Jahr ET	27 14% aktiv im 3. Jahr	15 5% aktiv im 3. Jahr

Tabelle 9: Dosistoleranz im Laufe der LenaMain-Studie
ET= Erhaltungstherapie; Kons.= Konsolidierungsphase

Insgesamt waren 178 der 188 Patienten für die Konsolidierungsphase aus sechs Zyklen Lenalidomid 25 mg vollständig auswertbar, d. h. sie hatten nicht zuvor einen Progress erlitten, waren verstorben oder waren nicht mehr nachzuverfolgen. Am Ende dieser Phase haben noch 53% aller Patienten eine Dosis von 25 mg eingenommen, 13% der Patienten nahmen 20 mg Lenalidomid ein, 16% 15 mg, 7% 10 mg und 4% 5 mg (siehe auch Abb. 3).

Von den 82 Patienten aus Arm A, die die Erhaltungstherapie begonnen haben, schlossen 77 das erste Jahr der Therapie ab. Von diesen 77 Patienten haben 28% Lenalidomid in einer Dosierung von 25 mg eingenommen, 11% in einer Dosis von 20 mg, 13% in einer Dosis von 15 mg, 21% in einer Dosis von 10 mg und 16% nahmen 5 mg Lenalidomid ein. In dem Studienarm B haben 58 der 81 Patienten, welche die Erhaltungstherapie begonnen haben, das erste Jahr komplett abgeschlossen. Von diesen 58 Patienten erhielten 85% die volle Dosierung von 5 mg Lenalidomid täglich.

Aus dem Studienarm A schlossen 52 Patienten auch das zweite Erhaltungsjahr vollständig ab. Die Anteile der eingenommenen Dosierungsstufen verteilen sich dabei wie folgt: 17% nahmen 25 mg, 12% 20 mg, 17% 15 mg, 19% 10 mg und 14% 5 mg. Den gleichen Zeitraum haben 41 Patienten aus dem Studienarm B abgeschlossen, wobei 78% der Patienten 5 mg Lenalidomid täglich eingenommen haben.

Das dritte Erhaltungsjahr wurde von 31 Patienten aus Arm A abgeschlossen. In diesem Jahr haben 10% der Patienten 25 mg Lenalidomid eingenommen, 7% 20 mg, 16% 15 mg, 19% 10 mg und 19% 5 mg. Zudem erreichten 23 Patienten aus Arm B das Ende des dritten Jahres,

in welchem ein Anteil von 61% der Patienten die vorgesehene Dosis von 5 mg täglich einnahm.

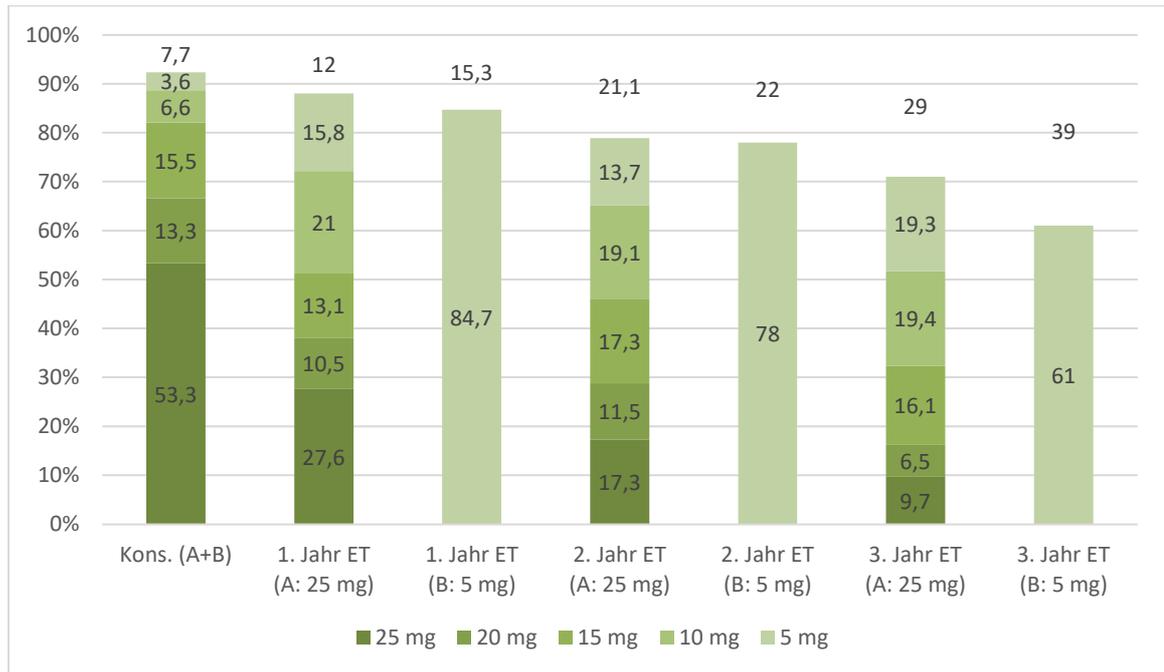


Abb. 3: Eingenommene Dosierungen im Laufe der LenaMain-Studie
ET= Erhaltungstherapie; Kons.= Konsolidierungsphase

1.3.2 Dosisreduktionen

Im Laufe der Studie kam es zu insgesamt 293 Dosisreduktionen und Studienabbrüchen, für welche alles in allem 337 auslösende Ursachen identifiziert wurden (s. Tab. 10). Etwas mehr als die Hälfte (53%) aller Dosisreduktionen ereigneten sich während der Konsolidierungsphase. Über die Gesamtdauer der Erhaltungstherapie fanden mit 39% in Arm A deutlich mehr Dosisreduktionen statt, als im gleichen Zeitraum in Arm B (8%). Der mit Abstand häufigste Grund für eine Dosisreduktion war das Auftreten einer Neutropenie. In insgesamt 187 Fällen führte diese Nebenwirkung zu einer Reduktion der eingenommenen Medikation, was einen Gesamtanteil an allen Dosisreduktionen von 55,5% entspricht. Am zweithäufigsten war eine Thrombopenie der Auslöser für eine Dosisreduktion. Der Mangel an Thrombozyten sorgte in 31 Fällen für die Notwendigkeit der Reduktion der Dosis, was einen Anteil von 9,2% ausmachte. An dritter Stelle folgten konstitutionelle Symptome mit einem Anteil von 7,1%. Ein weiterer wichtiger Grund für eine Dosisreduktion waren Infektionen, die in 17 Fällen zu einer Minderung der eingenommenen Dosis Lenalidomid führten. Darüber hinaus seien Sekundärneoplasien erwähnt, die einen Anteil von 3,9% ausmachten. Die Dosisreduktion aufgrund einer Anämie kam genauso häufig vor

wie aufgrund des ausdrücklichen Wunsches des Patienten (jeweils 2,7%), wohingegen Blutungen keine Rolle spielten (0%).

Tabelle 10: Gründe für Dosisreduktionen

Ursache	Anzahl (n = 337)	%
Neutropenie	187	55,5
Thrombozytopenie	31	9,2
Konstitutionelle Symptome	24	7,1
Infektionen	17	5,0
Dermatologische AE	14	4,1
SPM	13	3,9
Neurologische AE	13	3,9
Patientenwunsch	9	2,7
Anämie	9	2,7
Renale AE	6	1,7
Gastrointestinale AE+ Leber-AE	5	1,4
Tod	4	1,2
Pulmonale AE	3	0,9
Kardiale AE	2	0,6
Blutung	0	0

Tabelle 10: Gründe für Dosisreduktionen

AE= Nebenwirkungen; n= Anzahl; SPM= Zweitneoplasie

1.3.3 Studienabbruch

Von den jeweils 94 eingeschlossenen Patienten pro Studienarm brachen 61 Patienten (65%) in Arm A und 74 Patienten (78%) in Arm B die Therapie vorzeitig ab. Die häufigsten Gründe waren dabei in beiden Studienarmen ein Progress der Erkrankung (27 (29%) vs. 42 (45%) Patienten) sowie aufgetretene Nebenwirkungen (27 (29%) vs. 26 (28%) Patienten). In Arm A verstarben drei Patienten (3%), in Arm B starb ein Patient (1%). Die Ursachen für die Tode dieser Patienten waren in zwei Fällen Infektionen, von denen eine nicht behandelt wurde und daher zum Tode führte und bei der zweiten eine notwendige intensivmedizinische Versorgung vom Patienten abgelehnt wurde. In einem Fall war eine Lungenarterienembolie die Todesursache und ein Patient verstarb plötzlich, ohne Hinweis auf die Todesursache in der Obduktion. Zusätzlich lehnten vier Patienten (4%) in Arm A und fünf Patienten (5%) in Arm B eine weitere Behandlung mit Lenalidomid ab (siehe auch Tab. 11). Patienten aus dem Studienarm A wurden im Mittel vier Monate länger behandelt als Patienten im Studienarm B ($p = 0,011$). Die Zeit von Studienbeginn bis zum Ende der Therapie betrug in Studienarm A im Schnitt 26,8 Monate (0,5 - 87 Monate) und in Arm B 22,9 Monate (0,3 - 69 Monate).

Tabelle 11: Gründe für Studienabbrüche

Grund	Arm A (25 mg)	Arm B (5 mg)
Progress der Erkrankung	27 (29%)	42 (45%)
Nebenwirkungen	27 (29%)	26 (28%)
Tod	3 (3%)	1 (1%)
Rücknahme der Einwilligung	4 (4%)	5 (5%)
Studienabbrüche insgesamt	61 (65%)	74 (78%)

2 Toxizität

Jeder der in die Studie eingeschlossenen Patienten hat im Laufe der Studie mindestens eine Nebenwirkung der Behandlung erlitten. In Studienarm A klagten 88% der Patienten über eine Nebenwirkung, die mindestens als Grad °III einzustufen war, während es in Studienarm B 65% waren. Nebenwirkungen des Grades °IV oder höher wurden in Arm A in 27% der Fälle und im Arm B in 13% der Fälle nachgewiesen. Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAE) kamen bei 97 Patienten des höherdosierten und bei 53 Patienten des niedriger dosierten Studienarmes vor. Von der Gesamtanzahl aller vorzeitigen Therapieabbrüche, geschahen 29% in Arm A und 28% in Arm B aufgrund einer Nebenwirkung.

2.1 Hämatologische Toxizität

Da bei Lenalidomid insbesondere eine toxische Wirkung auf das blutbildende System bekannt ist, spielt bei der Betrachtung der Nebenwirkungen die hämatologische Toxizität eine wichtige Rolle. Leukopenien in der Konsolidierungsphase kamen vor allem in milder Ausprägung vor. Von allen Leukopenien in dieser Phase waren 28% erstgradig und 47% zweitgradig. Leukopenien des Grades °III machten 12% der Fälle aus, während Leukopenien des Grades °IV weder im Zeitraum der Konsolidierungsphase noch in der Erhaltungstherapie auftraten. Schwergradige Leukopenien spielten während der Erhaltungstherapie eine untergeordnete Rolle. Eine Häufung zeigte sich allenfalls im ersten Erhaltungsjahr im Studienarm A, in welchem 7% eine Leukopenie °III aufwiesen. Im Studienarm B war es im selben Zeitfenster nur 1%. Auch im Hinblick auf das Auftreten der milden Leukopenien konnte eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten dieser Nebenwirkungen in dem höher dosierten Studienarm festgestellt werden. Besonders eindrucksvoll zeigte sich dies bei den Leukopenien °II in den Erhaltungsjahren eins (68% vs. 29%), zwei (70% vs. 18%) und drei (54% vs. 16%) (s. Tab. 12).

Tabelle 12: Leukopenien (%)

Grad	Kons.	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr	
	A + B	A	B	A	B	A	B
°0	13	4	32	6	40	5	44
°I	28	21	38	21	42	41	40
°II	47	68	29	70	18	54	16
°III	12	7	1	3	-	-	-
°IV	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 12: Leukopenien
Kons.= Konsolidierungsphase

Neutropenien kamen in der Konsolidierungsphase in allen Schweregraden vor, wobei knapp die Hälfte aller Patienten (51%) an Neutropenien milder Ausprägung (°I+ °II) litten, 29% eine Neutropenie °III aufwiesen und 10% eine viertgradige Ausprägung zeigten. In der Erhaltungstherapie fiel ein deutlicher Unterschied bei den Häufigkeiten vor allem der schwergradigen (°III+ °IV) Neutropenien auf. So litten im ersten Erhaltungsjahr 31% der Patienten in Arm A an einer Neutropenie °III und 4% an einer Neutropenie °IV, wohingegen es im Vergleichsarm der Studie nur 8% bzw. 1% waren (s. Tab. 13).

Tabelle 13: Neutropenien (%)

Grad	Kons.	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr	
	A + B	A	B	A	B	A	B
°0	10	6	25	9	26	10	31
°I	15	15	27	14	42	28	28
°II	36	44	39	53	22	49	31
°III	29	31	8	20	6	10	6
°IV	10	4	1	5	4	3	3

Tabelle 13: Neutropenien (%)
Kons. = Konsolidierungsphase

Die Mehrzahl der Infektionen innerhalb der Konsolidierungsphase konnte als Grad °II klassifiziert werden. Diese Gruppe machte 41% aus. Schwergradige Infektionen der Grade °III und °IV machten in dieser Zeit zusammen 12% aus. Während der Phase der Erhaltungstherapie unterschieden sich die beiden Studienarme vor allem hinsichtlich des Vorkommens schwergradiger Infektionen. So fanden sich im ersten Erhaltungsjahr Infektionen des Grades °III bei 11% der Patienten in Arm A und bei 5% der Patienten in Arm B. Ähnliche Unterschiede wurden auch in den folgenden Jahren der Erhaltungstherapie festgestellt (8% vs. 2% bzw. 8% vs. 3%). Infektionen des Grades °IV kamen im Erhaltungszeitraum im Studienarm B überhaupt nicht vor, in Studienarm A gab es jeweils einen Fall im ersten und zweiten Jahr der Erhaltungstherapie. Im Beobachtungszeitraum bis drei Jahre verstarb ein Patient in Arm A aufgrund einer Infektion (°V) (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Infektionen (%)

Grad	Kons.	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr	
	A + B	A	B	A	B	A	B
°0	35	36	48	42	56	49	69
°I	12	3	6	14	6	5	-
°II	41	49	38	33	34	36	25
°III	12	11	5	8	2	8	3
°IV	1	1	-	2	-	-	-
°V	-	-	-	2	-	-	-

Tabelle 14: Infektionen (%)

Kons.= Konsolidierungsphase

Anämien traten während der Konsolidierungsphase in allen Schweregraden auf, den Großteil der Fälle machten jedoch leichte Ausprägungen der Grade °I und °II aus. Auch im Laufe der Erhaltungstherapie kamen leichte Formen der Anämie in beiden Studienarmen relativ häufig vor, wohingegen schwere Formen der Anämie der Grade °III und °IV während der Erhaltungstherapie in beiden Studienarmen nur vereinzelt auftraten. (s. Tab. 15).

Tabelle 15: Anämien (%)

Grad	Kons.	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr	
	A + B	A	B	A	B	A	B
°0	34	38	68	53	76	67	72
°I	50	54	27	39	18	26	22
°II	14	7	5	6	6	5	6
°III	1	-	-	-	-	-	-
°IV	1	-	-	2	-	3	-

Tabelle 15: Anämien (%)

Kons.= Konsolidierungsphase

Ähnlich wie bei den Anämien verhielt es sich auch bei den Thrombozytopenien. Während der Konsolidierungsphase traten alle Schweregrade dieser Nebenwirkungen auf, die meisten Fälle wiesen jedoch nur eine leichte Ausprägung auf. Etwas mehr als die Hälfte (56%) der Thrombozytopenie-Fälle in dieser Phase wurden als Schweregrad °I klassifiziert. Die Schweregrade °III und °IV machten zusammen etwa 8% aus. Auch bei dieser Nebenwirkung von Lenalidomid fielen die meisten Fälle im Laufe der Erhaltungstherapie in den Bereich der milden Ausprägungsformen. Wie schon bei den Anämien zeigte sich jedoch auch hier eine Tendenz zu einem verstärkten Auftreten von Thrombozytopenien in dem höher dosierten Studienarm. So trat bei 70% der Patienten im Studienarm A eine Thrombozytopenie °I im ersten Jahr der Erhaltungstherapie auf, wohingegen es im selben Zeitraum in dem Vergleichsarm B nur 39% waren. Ähnliche Resultate wurden auch für die folgenden zwei Jahre der Erhaltungstherapie festgestellt. Schwergradige Thrombozytopenien waren insgesamt

selten (s. Tab. 16). Außerdem traten im Verlauf der Studie keine Blutungen auf, die höher als °I einzustufen waren.

Tabelle 16: Thrombozytopenien (%)

Grad	Kons.	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr	
	A + B	A	B	A	B	A	B
°0	27	23	54	38	58	46	69
°I	56	70	39	58	34	51	28
°II	9	5	4	3	4	-	-
°III	6	1	1	-	-	-	-
°IV	2	-	1	2	4	3	3

Tabelle 16: Thrombozytopenien (%)
Kons.= Konsolidierungsphase

2.2 Nicht-hämatologische Toxizität

Schwergradige nicht-hämatologische Nebenwirkungen (°III/ °IV) spielen im Vergleich zu der Häufigkeit der schwergradigen hämatologischen Nebenwirkungen eine eher untergeordnete Rolle. In der Phase der Konsolidierung machten neurologische Nebenwirkungen von allem schwergradigen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen mit 4,2% den größten Anteil aus. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoen und Obstipationen führten in schwerer Ausprägung bei 2% der Patienten in der Konsolidierungsphase zu Beschwerden. Zudem war diese Form der Nebenwirkung auch in der Phase der Erhaltungstherapie weiterhin relevant, so zeigten beispielsweise 6% der Patienten in Studienarm A während des ersten Jahres gastrointestinale Nebenwirkungen der Grade °III und °IV. Im Gegensatz dazu war es im selben Zeitraum in Studienarm B nur 1%. Auch im dritten Jahr unterschieden sich die beiden Gruppen. Im Studienarm B kamen in diesem Zeitraum keine schwergradigen gastrointestinale Nebenwirkungen vor, währenddessen im Studienarm A 5% der Patienten daran litten. Konstitutionelle Symptome als unerwünschte Wirkung einer Therapie mit Lenalidomid traten lediglich zu Beginn der Therapie, in der Konsolidierungsphase sowie im ersten Jahr der Erhaltungstherapie und im letzteren Zeitraum nur im Studienarm A, auf.

Weitere Häufigkeiten schwergradiger nicht-hämatologischer Nebenwirkungen sind der folgenden Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Nicht-hämatologische Nebenwirkungen der Schweregrade °III und °IV (%)

AEs °III+ °IV (%)	Kons.	1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr	
	A + B	A	B	A	B	A	B
Neurologisch	4,2	2,5	1,3	1,5	2,0	7,7	3,1
Gastrointestinal (+ Leber)	2,1	6,2	1,3	3,0	2,0	5,1	-
Muskuloskelettal	1,0	-	1,3	4,5	-	2,6	5,0
Kardial	1,0	1,2	3,8	1,5	2,0	2,6	-
Vaskulär	-	-	-	1,5	2,0	2,6	-
Schmerzen	1,6	-	1,3	1,5	-	-	-
Metabolisch	1,0	2,4	-	3,0	-	2,6	-
Konstitutionelle Symptome	1,0	1,2	-	-	-	-	-
Dermatologisch	0,5	1,2	-	3,0	-	-	-
Endokrinologisch	-	1,2	-	-	-	-	-
Renal	-	-	-	-	2,0	-	-

Tabelle: 17: Nicht-hämatologische Nebenwirkungen der Schweregrade °III und °IV (%)
 AE= Nebenwirkung; Kons.= Konsolidierungsphase

2.3 Schwerwiegende Nebenwirkungen (SAE)

Im gesamten Studienverlauf traten bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse 150 SAEs (genaue Verteilung s. Tabelle 18) auf. Diese verteilten sich auf 97 Fälle in Arm A und 53 Fälle in Arm B. Die Mehrzahl der Fälle in Studienarm A machten Infektionen aus, von es 29 Fälle gab. Im Gegensatz dazu traten in der Vergleichsgruppe der Studie 10 Fälle von schwerwiegenden Infektionen auf. Elektive Eingriffe wie Operationen, die ebenfalls als SAE dokumentiert worden sind, wurden in dem höher dosierten Studienarm häufiger durchgeführt als in dem Arm mit der niedrigeren Dosierung (15 vs. 6 Fälle). Zudem gab es mehr Fälle von SAEs, die das Nervensystem betrafen in Studienarm A (10 vs. 2 Fälle). SAEs, welche die Organe Niere, Haut oder Lunge betrafen, traten in Arm A nicht auf, während insgesamt fünf Patienten in Arm B aufgrund von Beschwerden dieser Organe behandelt werden mussten.

Tabelle 18: Schwerwiegende Nebenwirkungen

Organsystem	A (25 mg)	B (5 mg)
Infektionen	29	10
Elektive Eingriffe/ Operationen	15	6
Zweitneoplasien	11	12
Nervensystem	10	2
Gastrointestinaltrakt (+ Leber)	7	2
Endokrines System	7	3
Herz	3	7
Gefäße	3	0
Konstitutionelle Symptome	1	3
Niere	0	2
Haut	0	2
Lunge	0	1
Plötzlicher Tod	0	1
Nicht klassifiziert	8	3
Summe	97	53

2.4 Zweitneoplasien (SPM)

Im gesamten Studienverlauf sind 23 SPMs aufgetreten, elf davon in Studienarm A und zwölf in Studienarm B. Daraus ergibt sich eine Inzidenzrate pro Patientenjahr für alle SPMs von 3,48 für Studienarm A und 4,11 für Studienarm B. Differenziert man die einzelnen SPMs hinsichtlich ihres Ursprungs, stellt sich heraus, dass in Arm A vier hämatologische SPMs aufgetreten sind. Dabei handelte es sich um eine Akute Myeloische Leukämie, ein Non-Hodgkin-Lymphom und zwei Fälle von Myelodysplastischen Syndromen. Daraus ergab sich eine Inzidenzrate pro Patientenjahr für hämatologische SPMs in der Gruppe A von 1,20. In Studienarm B traten zwei Fälle von hämatologischen SPMs auf, in beiden Fällen handelte es sich dabei um Myelodysplastische Syndrome. Die Inzidenzrate pro Patientenjahr betrug hier 0,65. Jeweils ein Fall eines Tumors im Endometrium, im Kolon und in der Prostata stellen die drei Fälle solider Tumoren im Studienarm A dar. Die Anzahl der Fälle solider Tumoren im Arm B lag mit vier um einen Zähler höher und beinhaltete einen neuroendokrinen Tumor, ein Urothel-Karzinom und zwei Fälle von Mamma-Karzinomen. Die Inzidenzraten pro Patientenjahr der soliden Tumoren lagen bei 0,90 in Arm A und bei 1,31 in Arm B.

Tabelle 19: Zweitneoplasien (SPM)

	Studienarm	Anzahl	Art SPM	Inzidenzrate pro Patientenjahr
Alle SPM	A	11		3,48
	B	12		4,11
Hämatologische SPM	A	4	AML, 2 MDS, NHL	1,20
	B	2	2 MDS	0,65
Solide SPM	A	3	Endometrium-CA, Kolon-CA, Prostata-CA	0,90
	B	4	Neuroendokriner Tumor, Urothel-CA, 2 Mamma-CA	1,31
Haut-SPM	A	5	Basaliom, 4 Plattenepithel-CA	1,53
	B	7	6 Basaliome, Plattenepithel-CA	2,36
Hämatologische + solide SPM	A	7		2,15
	B	6		1,98

Tabelle 19: Zweitneoplasien (SPM)

AML= Akute Myeloische Leukämie; CA= Karzinom; MDS= Myelodysplastisches Syndrom; NHL= Non-Hodgkin-Lymphom; SPM= Zweitneoplasie

Hauttumoren machten insgesamt den größten Anteil der SPMs aus. In Arm A traten vier Fälle von Plattenepithel-Karzinomen und ein Fall eines Basalioms auf. In Arm B waren es sechs Fälle von Basaliomen und ein Fall eines Plattenepithel-Karzinoms, so dass sich für diese Gruppe eine Inzidenzrate pro Patientenjahr für Hauttumore von 2,36 ergab. Für Arm A lag diese Rate bei 1,53. Die Tabelle 19 zeigt die Verteilung der SPMs in den beiden Studienarmen.

In einer „*competing risk*“ Analyse der kumulativen Inzidenzen für das Auftreten eines SPM oder des Todes zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit ein hämatologisches oder solides SPM zu entwickeln in beiden Studienarmen gleich war ($p = 0,86$), jedoch das Risiko zu versterben einen Trend zu einem höheren Sterberisiko in Studienarm B aufzeigte ($p = 0,13$). Die Ereigniskurven für die Entwicklung eines SPM bzw. den Tod sind für beide Studiengruppen in der folgenden Abbildung 4 dargestellt.

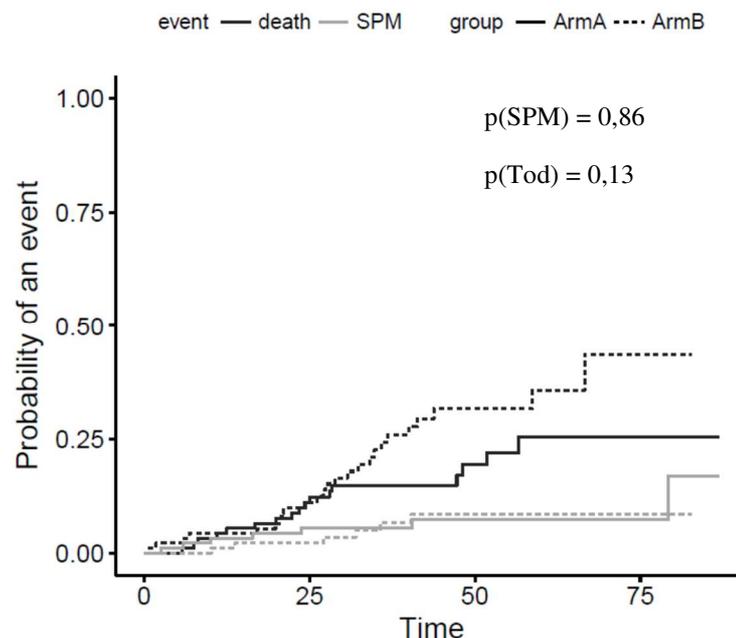


Abb. 4: Wahrscheinlichkeiten für die Entwicklung eines SPM bzw. für den Tod
 KKS Düsseldorf, graphisch modifiziert durch Fenk (ASCO 2018)
 p= p-Wert; SPM= Zweitneoplasie

3 Effektivität

3.1 Therapieansprechen

3.1.1 Bestes Ansprechen

Betrachtete man von allen Patienten jeweils das im gesamten Studienzeitraum beste erreichte Remissionsstadium unabhängig vom individuellen Zeitpunkt, ergab sich, dass 36% der Patienten in Studienarm A eine sCR erreichten, wohingegen es im Studienarm B nur 23% waren. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,08$). Selbiges gilt auch für die anderen jeweils besten Remissionskategorien aller Patienten im gesamten Studienverlauf, deren genaue Verteilung in Abbildung 5 dargestellt wird.

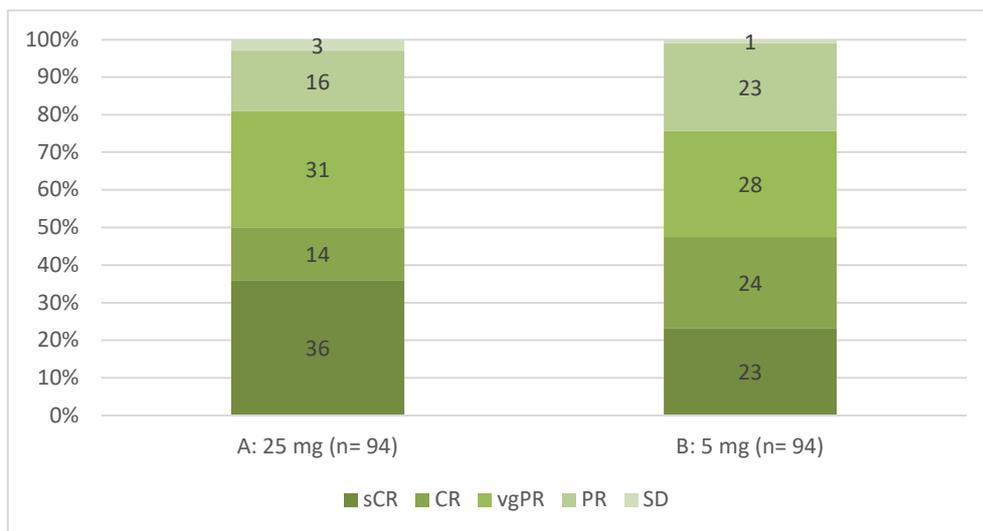


Abb. 5: Verteilung der besten Remissionsstadien aller Patienten im Gesamtzeitraum der Studie
 CR=komplette Remission; n= Anzahl der Patienten; PR= partielle Remission; sCR= stringente komplette Remission; SD= stabile Erkrankung; vgPR= sehr gute partielle Remission

3.1.2 Remissionsraten

Die Remissionsraten der Patienten wurden monatlich bestimmt. Im Folgenden werden diese Zeitpunkte betrachtet: vor Therapiebeginn, nach der Konsolidierungsphase und jeweils nach dem ersten, zweiten, dritten und vierten Jahr der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Von allen 188 ausgewerteten Patienten liegen Daten zu den Remissionsstadien vor dem Beginn der Therapie vor (s. Abb. 6). Insgesamt zeigten 5% eine SD, 30% eine PR, 43% eine vgPR, 14% eine CR und 7% eine sCR. Bei den Patienten, die in Studienarm A randomisiert wurden, zeigte sich folgende Verteilung der Remissionsstadien: 6% SD, 29% PR, 49% vgPR, 10% CR und 6% sCR. Im Studienarm B hatten 3% der Patienten eine SD, 32% eine PR, 37% eine

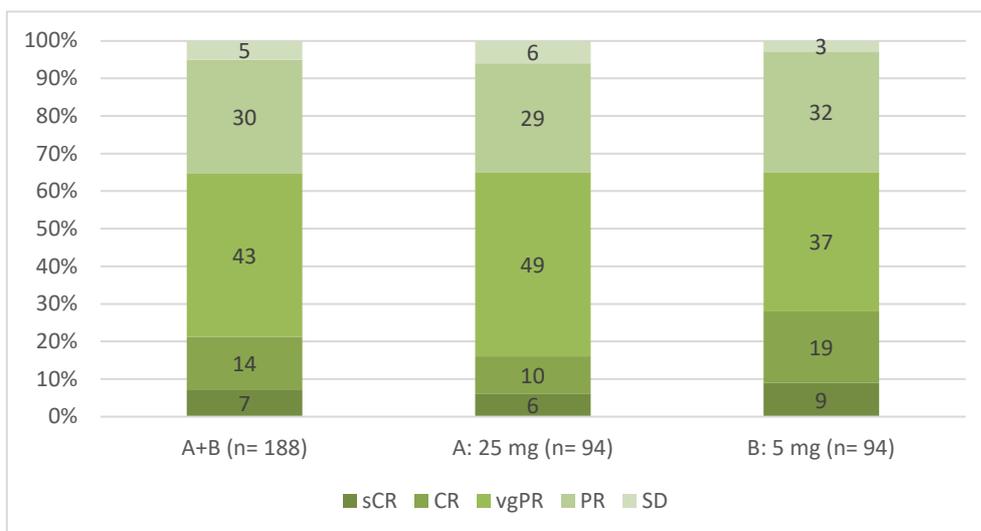


Abb. 6: Verteilung der Remissionsstadien zu Studienbeginn
 CR=komplette Remission; n= Anzahl der Patienten; PR= partielle Remission; sCR= stringente komplette Remission; SD= stabile Erkrankung; vgPR= sehr gute partielle Remission

vgPR, 19% eine CR und 9% eine sCR. Einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Remissionsstadien zwischen den beiden Studienarmen gab es nicht.

Die Verteilung der Remissionsstadien wurde ebenfalls nach der für alle Patienten gleichen Konsolidierungsphase bestimmt. Insgesamt erreichten etwa 3% eine SD, 23% eine PR, 31% eine vgPR, 16% eine CR und 21% eine sCR. Außerdem gab es in diesem Studienarm einen Patienten, für den das Remissionsstadium nach Abschluss der Konsolidierungsphase nicht bekannt war. Dieser Patient wird für den Konsolidierungszeitraum als *lost to follow-up* gewertet.

Nach dem ersten Jahr der Erhaltungstherapie verteilten sich die Remissionsstadien der Patienten in Arm A wie folgt: 4% SD, 14% PR, 21% vgPR, 13% CR und 30% sCR. In Studienarm B erreichten 1% der Patienten eine SD, 14% eine PR, 12% eine vgPR, 17% eine CR und 18% eine sCR. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der einzelnen Remissionskategorien in den beiden Studienarmen gab es nicht.

Auch in den folgenden Jahren der Erhaltungstherapie konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der Remissionskategorien festgestellt werden. Die genaue Aufteilung der einzelnen Kategorien in den unterschiedlichen Zeiträumen ist in der folgenden Tabelle 20 sowie der Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 20: Verteilung der Remissionskategorien (%)

	Kons.		1. Jahr		2. Jahr		3. Jahr		4. Jahr	
	A+B	A	B	A	B	A	B	A	B	
sCR	21	30	18	21	15	15	13	12	10	
CR	16	13	17	7	13	4	6	4	2	
vgPR	31	21	12	13	7	6	3	2	1	
PR	23	14	14	11	7	5	2	2	1	
SD	3	4	1	3	1	2	0	1	0	
unbekannt	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
PD	4	17	35	28	44	35	54	41	58	
aktiv	0	0	2	13	8	15	9	4	5	
SE	1	1	1	4	4	17	13	32	22	

Tabelle 20: Verteilung der Remissionskategorien (%)

Unter „aktiv“ werden die Patienten zusammengefasst, die sich noch aktiv im jeweiligen Zeitraum befinden, ohne diesen abgeschlossen zu haben. „SE“ fasst die Patienten zusammen, die die Studie abgebrochen haben, gestorben sind oder den jeweiligen Zeitraum nicht erreicht haben.

CR=komplette Remission; Kons.= Konsolidierungsphase; PD= progrediente Erkrankung; PR= partielle Remission; sCR= stringente komplette Remission; SE= Studienende; SD= stabile Erkrankung; vgPR= sehr gute partielle Remission

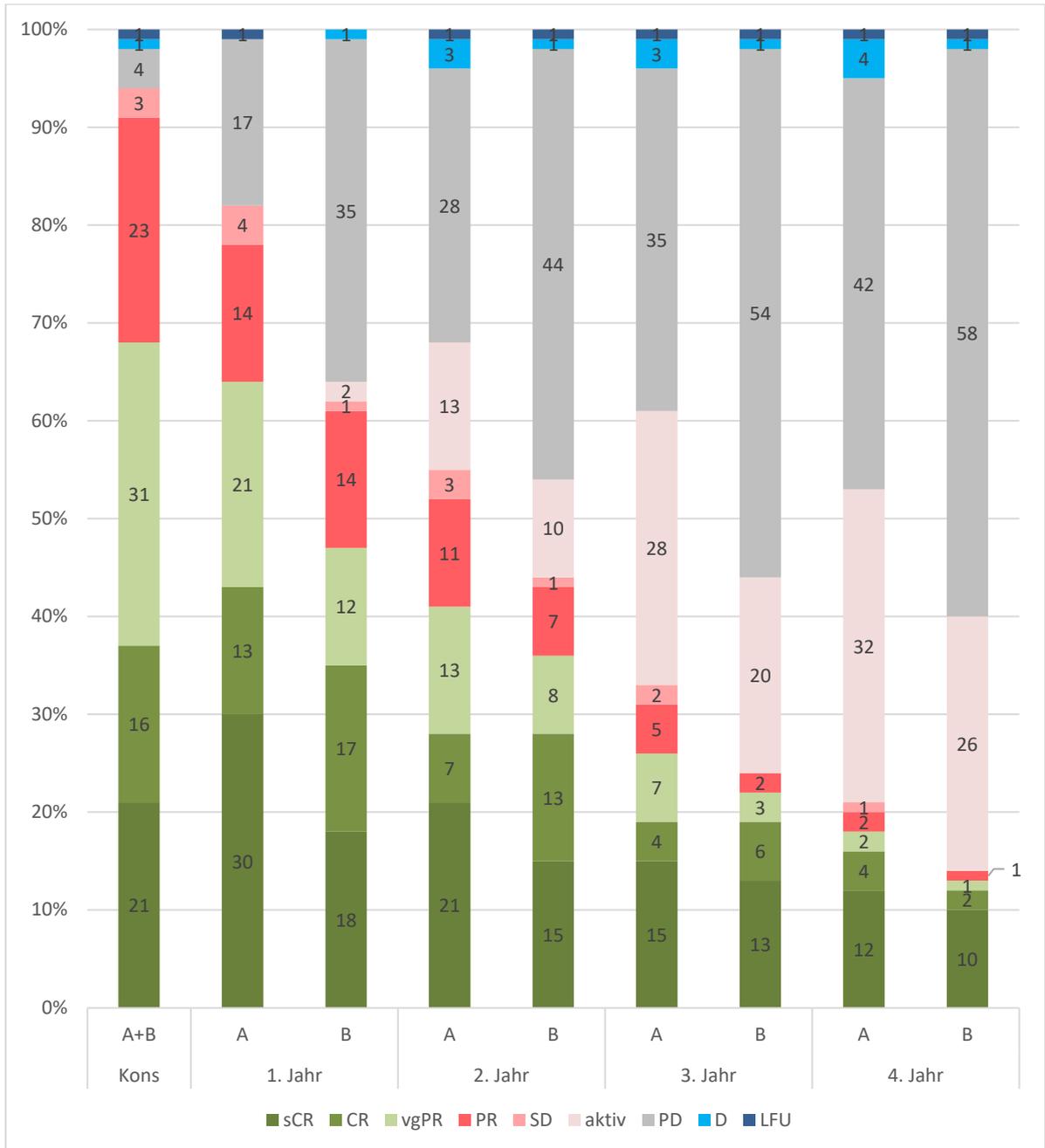


Abb. 7: Verteilung der Remissionskategorien

Unter „aktiv“ werden die Patienten zusammengefasst, die sich noch aktiv im jeweiligen oder einem vorherigen Zeitraum befinden, ohne diesen abgeschlossen zu haben oder die keine Studienmedikation mehr einnehmen, sich jedoch noch im *follow-up* befinden und dementsprechend nachbeobachtet werden.

„D“ fasst kumulativ die Patienten zusammen, die im Zeitrahmen der Studie verstorben sind. „LFU“ beschreibt die Patienten, die im Zeitverlauf der Studie nicht mehr nachzuverfolgen waren.

CR=komplette Remission; D= Tod; Kons= Konsolidierungsphase; LFU= *lost to follow-up*; PD= progrediente Erkrankung; PR= partielle Remission; sCR= stringente komplette Remission; SD= stabile Erkrankung; vgPR= sehr gute partielle Remission

3.1.3 Verbesserung der Remissionsraten nach Therapiearm

Die Remissionsstadien der Patienten wurden nicht nur im Hinblick auf die Verteilung zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Studie untersucht, sondern auch hinsichtlich ihrer dynamischen Entwicklung. Konkret ging es dabei um die Frage, wie viele Patienten im Laufe der Behandlung eine Verbesserung ihres Remissionsstadiums erreichten. Dazu wurden die Veränderungen der Remissionen im Laufe der Konsolidierungsphase sowie im ersten, zweiten, dritten und vierten Jahr der Erhaltungstherapie ausgewertet. Von Studienbeginn bis zum Ende der Konsolidierungsphase kam es bei insgesamt 26% aller eingeschlossenen 188 Patienten zu einer Verbesserung ihres Remissionsstadiums (s. Abb. 8).

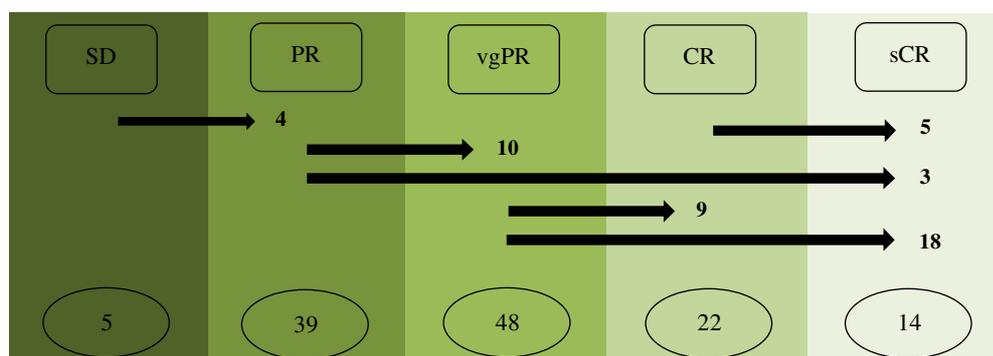


Abb. 8: Dynamik der Remissionsstadien in der Konsolidierungsphase

Die eingekreisten Zahlen geben jeweils an, wie viele Patienten ihr Remissionsstadium in diesem Zeitabschnitt beibehalten haben. Die Pfeile und Zahlen zeigen, bei wie vielen Patienten sich das Remissionsstadium verändert hat und zu welchem Stadium diese Veränderung stattfand.

In Bezug auf alle 188 eingeschlossenen Patienten ergibt sich insgesamt eine Änderungsrate in der Konsolidierungstherapie von 26%. Von einem Patienten fehlten die Daten zum Remissionsstadium am Ende der Konsolidierungsphase. Ob und wie sich die Remissionskategorie bei diesem Patienten im Laufe der Konsolidierung verändert hat, ist nicht bekannt.

CR= komplette Remission; PR= partielle Remission; sCR= stringente komplette Remission; SD= stabile Erkrankung; vgPR= sehr gute partielle Remission

Nach dem ersten Jahr der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zeigte sich bei insgesamt 12% aller 188 eingeschlossenen Patienten eine Besserung ihres Remissionsstadiums. Im Hinblick auf alle Patienten eines Studienarmes macht der Anteil der Patienten mit Verbesserung ihrer Remissionskategorie im Studienarm A 16% und im Studienarm B 7% aus (s. Abb. 9). Der p-Wert der Gegenüberstellung von Veränderung vs. keiner Veränderung beträgt für dieses Jahr 0,35.

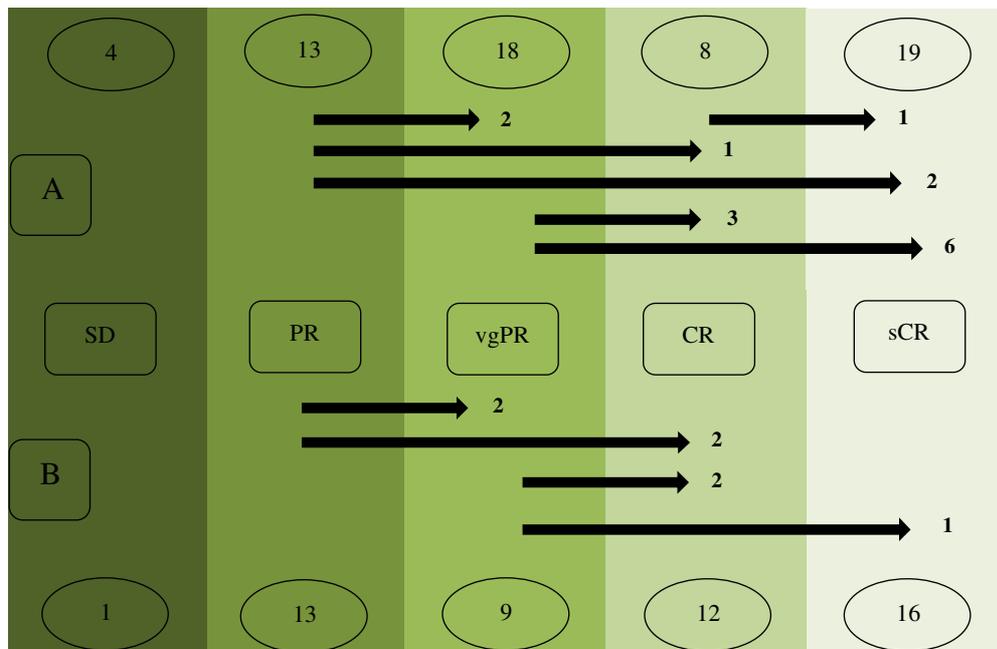


Abb. 9: Dynamik der Remissionsstadien in den Studienarmen A und B in dem ersten Jahr der Erhaltungstherapie

Die eingekreisten Zahlen geben jeweils an, wie viele Patienten ihr Remissionsstadium in diesem Zeitabschnitt beibehalten haben. Die Pfeile und Zahlen zeigen, bei wie vielen Patienten sich das Remissionsstadium verändert hat und zu welchem Stadium diese Veränderung stattfand. In dem oberen Abschnitt der Abbildung sind die Zahlen und Veränderungen für den Studienarm A gezeigt, im unteren Abschnitt für Studienarm B.

In Bezug auf alle 188 eingeschlossenen Patienten haben insgesamt 12% eine Verbesserung ihrer Remissionskategorie erfahren. In Arm A waren es 8% und in Arm B 4%.

CR= komplette Remission; PR= partielle Remission; sCR= stringente komplette Remission; SD= stabile Erkrankung; vgPR= sehr gute partielle Remission

In dem zweiten Erhaltungsjahr erreichten noch 4% aller 188 eingeschlossenen Patienten eine Optimierung ihrer Remissionskategorie. Im Hinblick auf alle Patienten in einem Arm erreichte ein Anteil von 5% in Arm A und von 3% in Arm B eine Verbesserung der Remission (p (verändert vs. gleich) = 1).

Sowohl im dritten als auch im vierten Jahr der Erhaltungstherapie fand eine Verbesserung der Remissionskategorie nur noch in Einzelfällen statt. Die Verbesserungsrate betrug in beiden Jahren jeweils 1% in Bezug auf die gesamte Patientenpopulation.

3.2 Ereignisfreies Überleben (EFS)

Die finale Auswertung der Studie zeigte eine signifikante Verlängerung des primären Studienziels EFS. Patienten aus dem Studienarm A mit 25 mg Lenalidomid zeigten ein medianes EFS von 44,8 Monaten, wohingegen Patienten, die mit der niedrigeren Dosis Lenalidomid behandelt wurden, ein mittleres EFS von 33,0 Monaten aufwiesen. Dieser Unterschied im medianen EFS von fast einem Jahr ist statistisch signifikant ($p = 0,032$).

Das Risiko, eines Ereignisses (Progress oder Tod) ist für Patienten im Studienarm A um 35% geringer als für Patienten im Studienarm B (HR = 0,65; 95%-KI: 0,44 - 0,97).

Die Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Studienarme A und B im Hinblick auf das EFS.

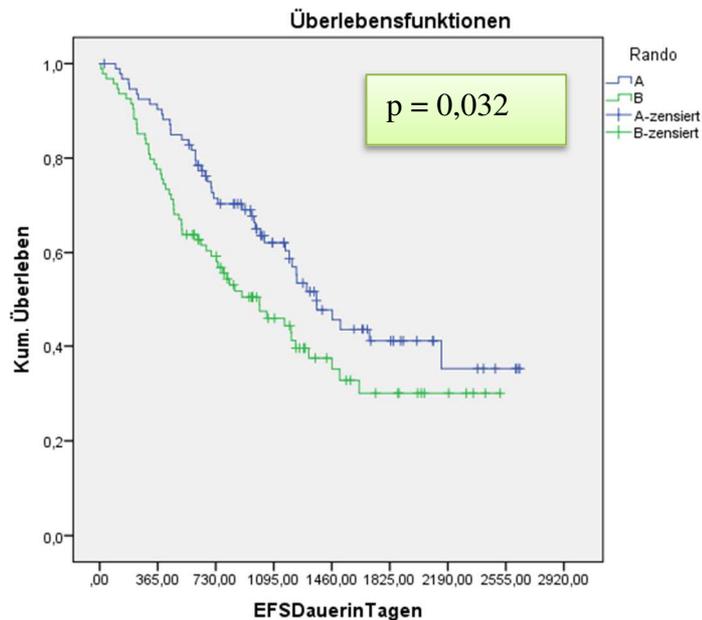


Abb. 10: Ereignisfreies Überleben (EFS) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse

KKS Düsseldorf, graphisch modifiziert Fenk, ASCO 2018
 Kum. Überleben= Kumulatives Überleben; p= p-Wert; Rando= Randomisation

Da gemäß dem Studienprotokoll zunächst alle Patienten eine Konsolidierungstherapie bestehend aus sechs Zyklen Lenalidomid 25 mg erhielten und erst nach dieser Phase die unterschiedlichen Dosierungen der Erhaltungstherapie entsprechend der Randomisierung zum Tragen kamen, wurde zusätzlich eine Landmark-Analyse des EFS durchgeführt. Hierfür wurden nur die Patienten ausgewertet, die mindestens eine Tablette Lenalidomid als Erhaltungstherapie eingenommen hatten. Das mediane EFS in dieser Auswertung betrug für den Studienarm A 49,8 Monate und für den Studienarm B 39,6 Monate. Daraus ergibt sich ein signifikant längeres medianes EFS für den höher dosierten Studienarm mit einem p-Wert von $p = 0,042$. Das Risiko für ein Ereignis ist in Arm A 37% geringer als in dem Vergleichsarm (HR = 0,63; 95%-KI: 0,41 - 0,99). Die folgende Abbildung 11 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven beider Studienarme hinsichtlich des EFS, welches mit Hilfe der Landmark-Analyse ermittelt wurde.

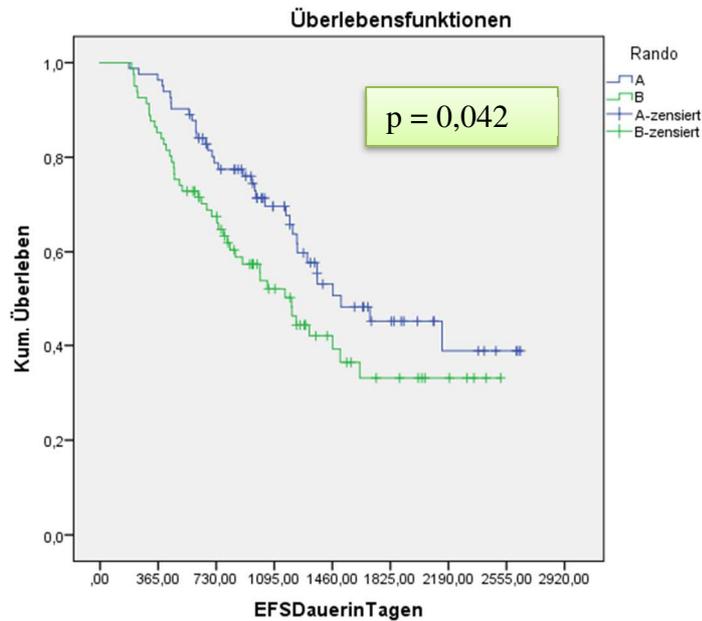


Abb. 11: Landmark- Analyse des ereignisfreien Überlebens (EFS)
 KKS Düsseldorf, graphisch modifiziert Fenk, ASCO 2018
 Kum. Überleben= Kumulatives Überleben; p= p-Wert; Rando= Randomisation

3.3 Gesamtüberleben (OS)

Eines der sekundären Studienziele der LenaMain-Studie war die Frage nach dem Gesamtüberleben der Patienten in den beiden Studienarmen. Insgesamt ließ sich eine Tendenz zu einem verbesserten Gesamtüberleben bei den Patienten feststellen, die eine höhere Dosis Lenalidomid als Erhaltungstherapie einnahmen. Nach drei Jahren lebten in diesem Studienarm noch 83% der Patienten. Nach vier Jahren waren es noch 79% und nach fünf Jahren 73%. Die entsprechenden Werte waren im Studienarm B etwas niedriger, hier lebten nach drei Jahren noch 75% der Patienten, nach vier Jahren 67% und nach fünf Jahren 61%. Jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant und stellt damit nur einen Trend dar ($p = 0,16$; HR = 0,66; 95%-KI: 0,37 - 1,18; s. Abb. 12).

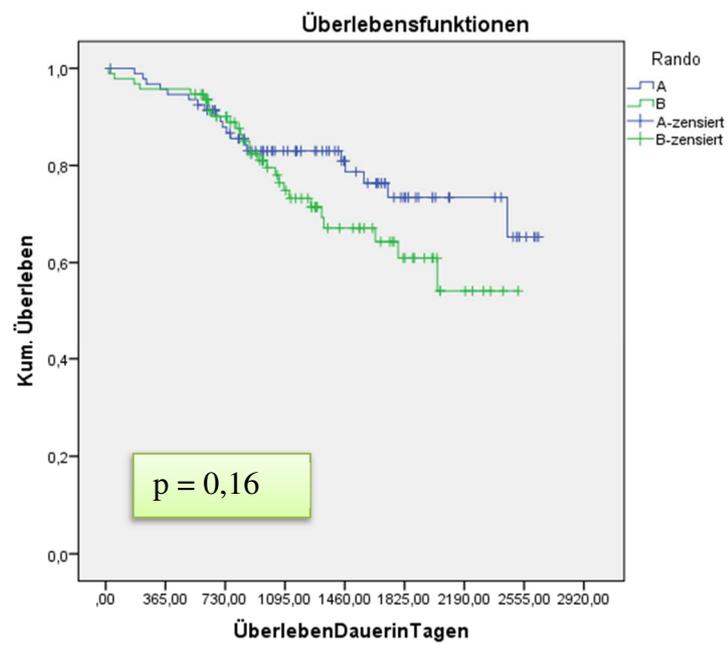


Abb. 12: Gesamtüberleben von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse

KKS Düsseldorf, graphisch modifiziert Fenk, ASCO 2018
 Kum. Überleben= Kumulatives Überleben; p= p-Wert; Rando= Randomisation

Diskussion

Bereits in der Vergangenheit haben einige große Studien die Effektivität von Lenalidomid als Erhaltungstherapie belegt. Dazu gehören vier verschiedene Studien, deren Ergebnisse von McCarthy et al. [55] bzw. Holstein et al. (CALGB100104) mit den Langzeitbeobachtungen [111], Attal et al. (IFM-2005-02) [54], Palumbo et al. (GIMEMA) [112] und zuletzt von Jackson et al. (Myeloma XI) [113] publiziert worden sind. All diese Studien kamen zu dem Ergebnis, dass sich eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid im Vergleich zu einem Placebo oder keiner Erhaltungstherapie zu einer längeren Remissionsdauer führt, wohingegen die Daten zum Gesamtüberleben zu unterschiedlichen Ergebnissen führten. In diesen vier großen Studien wurde Lenalidomid in einer Dosierung von 10 - 15 mg als Erhaltungstherapie verabreicht. Obwohl der Nutzen einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie durch mehrere Studien und Metaanalysen belegt wurde, bleibt die Frage nach der Länge und nach der optimalen Dosis einer solchen Erhaltungstherapie weiter offen und ist nicht geklärt. Die LenaMain-Studie sollte daher die Frage beantworten, inwiefern die Höhe der Dosis einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hat, oder anders formuliert, ob eine Dosissteigerung von Lenalidomid nach HDT und ASCT das progressionsfreie Überleben noch weiter verlängern kann bzw. ob ggf. auch eine geringere Dosis ausreicht, um die gleichen Therapieergebnisse zu erreichen. Darüber hinaus sollte die Studie auch Aufschluss darüber geben, ob die Höhe der Dosierung die Frequenz und Ausprägung der Nebenwirkungen beeinflusst, insbesondere vor dem Hintergrund einer Dauertherapie bis zum Progress der Erkrankung.

1 Verträglichkeit

1.1 Abbruchraten

Bei der Betrachtung der Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen in der LenaMain-Studie bzw. in den anderen Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie fallen zwei Dinge auf. Zum einen sind die Abbruchraten in der LenaMain-Studie in beiden Studienarmen mit 29% in Arm A und 28% in Arm B etwa gleich. Zum anderen lagen die Abbruchraten damit etwa in dem gleichen Bereich wie bei der Studie von Attal et al., bei dessen Studie 27% der Patienten in der Lenalidomid-Gruppe die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrachen [54]. Die Abbruchraten der Studien von McCarthy et al. bzw. von Jackson et al. lagen mit 18% bzw. 21,5% [55, 113] hingegen in einem niedrigeren Bereich.

Was die LenaMain- und die IFM-2005-02-Studie auf der einen und die CALGB100104- und die Myeloma-XI-Studie auf der anderen Seite unterscheidet, ist die Durchführung einer Konsolidierungsphase vor Beginn der eigentlichen Erhaltungstherapie. Sowohl in der LenaMain- als auch in der IFM-2005-02-Studie erhielten die Patienten zunächst sechs bzw. zwei Zyklen mit Lenalidomid in einer Dosis von 25 mg, wohingegen die Patienten der CALGB100104- und der Myeloma-XI-Studie die Behandlung direkt mit der niedriger dosierten Erhaltungstherapie (10 - 15 mg Lenalidomid) begonnen haben. Die Annahme, dass die Durchführung einer Konsolidierungstherapie für die höheren Abbruchraten verantwortlich sein könnte, wird außerdem dadurch gestützt, dass mit 53% der Großteil der Dosisreduktionen im Rahmen der LenaMain-Studie im Laufe der Konsolidierungsphase stattfand.

Die Anteile der Patienten, welche die weitere Einnahme von Lenalidomid aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben, sind in beiden Studienarmen der LenaMain-Studie etwa gleich. Die höher dosierte Konsolidierungsphase führt also im Vergleich mit Studien ohne Konsolidierungstherapie zu erhöhten Abbruchraten, die Fortführung einer hohen Dosis Lenalidomid als Erhaltungstherapie hat allerdings nicht zu mehr Studienabbrüchen geführt als eine niedriger dosierte Erhaltungstherapie.

1.2 Nebenwirkungen

1.2.1 Hämatologische Nebenwirkungen

Aus mehreren Studien ist bereits bekannt, dass hämatologische Nebenwirkungen zu den relevantesten Nebenwirkungen einer Therapie mit Lenalidomid gehören [54, 55, 112]. Bei gesammelter Betrachtung der Ergebnisse dieser Studien fällt auf, dass sich die Häufigkeiten der Nebenwirkungen der IFM-2005-02- sowie der CALGB100104-Studie auf der einen und der GIMEMA-Studie auf der anderen Seite teilweise recht stark unterscheiden (s. auch Tab. 21). Beispielsweise traten $^{\circ}\text{III}/^{\circ}\text{IV}$ Thrombozytopenien in der GIMEMA-Studie im Lenalidomid-Arm bei 4,3% der Patienten auf [112], wohingegen es bei den anderen beiden Studien jeweils 14% waren [54, 55]. Ähnliche Differenzen finden sich bei beinahe allen erfassten Nebenwirkungen. Da sich das Studiendesign der GIMEMA-Studie deutlich von denen der anderen beiden Studien sowie der LenaMain-Studie unterscheidet, gerade auch im Hinblick darauf, dass nur ein Teil der Patienten in der GIMEMA-Studie vor der Erhaltungstherapie eine HDT durchlaufen haben, ist der Vergleich der Ergebnisse mit den anderen Studien erschwert. Aus diesem Grund scheint ein Vergleich lediglich der IFM-2005-02-, CALGB100104- und der LenaMain-Studie aufgrund ähnlicherer Designs sinnvoll.

Eine weitere Schwierigkeit in Bezug auf die Gegenüberstellung der Ergebnisse dieser drei Studien ist, dass die IFM-2005-02- und die CALGB100104-Studie die Häufigkeit der einzelnen Nebenwirkungen für den gesamten Studienzeitraum angegeben haben, wohingegen die LenaMain-Studie die Häufigkeiten für die einzelnen Jahre der Erhaltungstherapie differenziert betrachtet. Nichtsdestotrotz lassen sich einige Erkenntnisse gewinnen.

Die Nebenwirkung der schwergradigen ($^{\circ}\text{III}/^{\circ}\text{IV}$) Leukopenie im Rahmen einer Lenalidomid-Therapie spielt eine weniger relevante Rolle als die bekanntermaßen häufige Neutropenie. Dementsprechend hatten nur McCarthy et al. überhaupt Zahlen zum Auftreten dieser Nebenwirkung erhoben. Bei einer Behandlung mit 10 - 15 mg Lenalidomid traten bei 11% der Patienten schwergradige Leukopenien auf, in dem Kontrollarm waren es 4% [55]. In der Konsolidierungsphase mit 25 mg Lenalidomid im Rahmen der LenaMain-Studie lag der Anteil bei 12%, im ersten bzw. zweiten Jahr der Erhaltungstherapie mit 25 mg bei 7% bzw. 3% und im 5 mg-Arm der LenaMain-Studie lagen die Anteile bei 1% bzw. 0% in ersten bzw. zweiten Jahr. Eine Erhaltungstherapie mit einer hohen Dosis Lenalidomid von 25 mg führte also im Vergleich zu 10 - 15 mg nicht zum Auftreten von mehr schwergradigen Leukopenien und auch eine Behandlung mit 5 mg führte nicht zu relevant mehr Leukopenien als in dem Kontrollarm von der CALGB100104-Studie beobachtet werden konnten.

Neutropenien wurden unter den schwergradigen ($^{\circ}\text{III}/^{\circ}\text{IV}$) hämatologischen Nebenwirkungen in allen drei Studien am häufigsten beobachtet. Während der Konsolidierungsphase der LenaMain-Studie traten bei 39% der Patienten $^{\circ}\text{III}/^{\circ}\text{IV}$ Neutropenien auf. Im ersten bzw. zweiten Erhaltungsjahr waren es 35% bzw. 25% im 25 mg-Lenalidomid-Arm. Unter den Patienten der Studien von Attal und McCarthy, die 10 - 15 mg Lenalidomid einnahmen, erlitt ein Anteil von 45 - 51% diese Nebenwirkung [54, 55]. Im 5 mg-Lenalidomid-Arm der LenaMain-Studie waren es im ersten bzw. zweiten Jahr 9% bzw. 10%, während in den Kontrollarmen der Studien von Attal und McCarthy 15 - 18% der Patienten eine solche Neutropenie zeigte [54, 55]. Eng verbunden mit den Neutropenien ist außerdem das Auftreten von Infektionen zu betrachten. Die Häufigkeit der schwergradigen Infektionen in der Konsolidierungsphase der LenaMain-Studie lag bei 13%, im ersten bzw. zweiten Erhaltungsjahr traten 12% bzw. 10% schwergradige Infektionen im 25 mg-Arm der LenaMain-Studie auf. Damit lag die Häufigkeit der Infektionen bei einer Therapie mit 25 mg Lenalidomid in etwa in dem gleichen Bereich, wie bei einer 10 - 15 mg Lenalidomid-Therapie in den Studien von Attal und McCarthy (11 - 13%) [54, 55]. In dem 5 mg-Arm der LenaMain-Studie traten Infektionen der Grade $^{\circ}\text{III}/^{\circ}\text{IV}$ in dem ersten Jahr bei 5% und in dem zweiten Jahr bei 2% der Patienten auf. In den Kontrollarmen von Attal und McCarthy lag der Anteil bei 4 - 5%. Obwohl

also eine gewisse Dosisabhängigkeit hinsichtlich des Auftretens schwergradiger Infektionen und auch der Neutropenien erkennbar ist, treten bei einer Therapie mit 25 mg Lenalidomid nicht deutlich mehr dieser Nebenwirkungen auf, als bei dem bisher akzeptierten Standard von 10 - 15 mg Lenalidomid als Erhaltungstherapie. Unterstützt wird diese Beobachtung von der Tatsache, dass im Hinblick auf die SAEs der LenaMain-Studie Infektionen, welche außerdem den größten Anteil der SAEs insgesamt ausmachten, ebenfalls mehr Fälle in dem höher dosierten Studienarm auftraten, so dass auch hier eine Dosisabhängigkeit ersichtbar zu werden scheint. Gleichzeitig muss jedoch bedacht werden, dass die Patienten in dem höher dosierten Studienarm A tendenziell länger unter Behandlung standen als die Patienten in den niedriger dosierten Studienarm B und damit eine kumulativ höhere Dosis Lenalidomid erhielten bzw. der Beobachtungszeitraum der Patienten in Arm A etwas länger war als bei Patienten in Arm B. Die mediane Zeit bis zum Ende der Therapie betrug in Arm A 26,8 Monate (Spannbreite: 0,5 - 87 Monate), während es in Arm B nur 22,9 Monate (Spannbreite: 0,3 - 69 Monate) waren. In diesem Zusammenhang passt außerdem das vermehrte Auftreten von elektiven Eingriffen in Studienarm A (15 vs. 6 Fälle). Dieser scheinbare Unterschied ist am ehesten auch auf die unterschiedlich lange Zeit der Behandlung und damit die unterschiedlich lange Zeit der Beobachtung der Patienten zurückzuführen. Trotz dieses Bias sollte die Relevanz von Infektionen als Nebenwirkung einer Lenalidomid-Therapie stets bedacht werden. In dem zweiten Jahr der Erhaltungstherapie kam es im Studienarm A sogar zu einem Todesfall durch eine Infektion. Von einem ähnlichen Ereignis wurde auch von Holstein et al. im Rahmen der CALGB100104-Studie berichtet, auch hier verstarb ein Patient, der Lenalidomid als Erhaltungstherapie eingenommen hatte, an einer Infektion [111].

Angesichts dessen sollte eine genaue Abwägung erfolgen, ob der Vorteil eines verlängerten PFS durch eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bzw. der Benefit eines verlängerten EFS durch eine höhere Dosis Lenalidomid, wie in der LenaMain-Studie beobachtet werden konnte, das erhöhte Neutropenie- und Infektionsrisikos, welches durch diese Therapie besteht, überwiegt. Wichtig ist darüber hinaus auch die Sensibilisierung der behandelnden Ärzte und natürlich auch der Patienten für dieses Risiko, damit diese adäquat damit umgehen und frühzeitig auf eventuelle Symptome reagieren können.

Der Vollständigkeit halber sind auch Anämien und Thrombozytopenien bei den hämatologischen Nebenwirkungen von Lenalidomid zu erwähnen. In der schwergradigen Ausprägung (°III/°IV) spielen diese Nebenwirkungen jedoch nur eine untergeordnete Rolle und zwar sowohl in der LenaMain-Studie als auch in den anderen Studien zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Obwohl zwar deutlich ersichtlich ist, dass diese Nebenwirkungen in dem

höher dosierten LenaMain-Arm häufiger vorkommen als in dem niedriger dosierten Arm, lässt sich diese Dosisabhängigkeit in Zusammenschau mit den Häufigkeiten in den Studien von Attal und McCarthy nicht so deutlich nachvollziehen, denn die Anteile schwergradiger Thrombozytopenien sind bei Patienten, die 10 - 15 mg Lenalidomid eingenommen haben, mit 14% [54, 55] sogar höher als in der 25 mg-Konsolidierungsphase (8%) und im ersten bzw. zweiten Jahr der Erhaltungstherapie (1% bzw. 2%) in Studienarm A der LenaMain-Studie. Ebenso wie auch schon bei den Neutropenien und Infektionen lässt sich daraus schließen, dass zwar eine gewisse Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen besteht, dass gleichzeitig jedoch eine Steigerung der Erhaltungsdosis auf 25 mg gegenüber dem bisherigen Standard 10 - 15 mg nicht zu einer deutlich gesteigerten Toxizität führt.

Tabelle 21: Hämatologische °III/°IV Nebenwirkungen während der Erhaltungstherapie mit unterschiedlichen Dosierungen Lenalidomid (%)

AE °III/°IV (%)	25 mg			10 - 15 mg	5 mg		0 mg/ Placebo
	Kons.	1. Jahr ET	2. Jahr ET		1. Jahr ET	2. Jahr ET	
Leukozytopenie	12	7	3	M: 11	1	∅	M: 4
Neutropenie	39	35	25	A: 51 M: 45 P: 23	9	10	A: 18 M: 15 P: 0
Infektionen	13	12	10	A: 13 M: 11 P: 6	5	2	A: 5 M: 4 P: 2
Thrombozytopenie	8	1	2	A: 14 M: 14 P: 4	2	4	A: 7 M: 4 P: 0
Anämie	2	∅	1	A: 3 M: 4 P: 2	∅	∅	A: 2 M: 1 P: 0

Tabelle 21: Hämatologische °III/°IV Nebenwirkungen während der Erhaltungstherapie mit unterschiedlichen Dosierungen Lenalidomid (%)

A= Attal [54]; AE= Nebenwirkung; ET= Erhaltungstherapie; Kons.= Konsolidierungsphase; M= McCarthy [55]; P= Palumbo [112]

1.2.2 Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Der Vergleich der schwergradigen (°III/°IV) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen der Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie untereinander sowie mit denen der LenaMain-Studie ist insofern schwierig, da die Gruppen der unterschiedlichen Nebenwirkungen in den Studien zum Teil unterschiedlich definiert werden. Insgesamt lässt sich jedoch festhalten, dass nicht-hämatologische Nebenwirkungen, passend zum bekannten Toxizitätsprofil von Lenalidomid, eher eine untergeordnete Rolle spielten, wie es beispielsweise auch die Autoren in der IFM-2005-02-Studie beobachteten [54].

Die am häufigsten vorkommenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen im Rahmen der LenaMain-Studie waren zum einen neurologische und zum anderen gastrointestinale Nebenwirkungen, hier vor allem Diarrhoen und Obstipationen. McCarthy et al. fielen ebenfalls vor allem Diarrhoen (Lenalidomid-Arm: 5% vs. Kontrollarm: 2%) und außerdem dermatologische Nebenwirkungen auf (4 % vs. 1%) [55]. Letztere machten außerdem bei Palumbo et al. die häufigste nicht-hämatologische °III/°IV Nebenwirkung aus (4,3% vs. 0%) [112]. Auch Attal et al. stellten fest, dass dermatologische (7% vs. 4%) neben neurologischen (3% vs. 4%) und gastrointestinalen (4% vs. 1%) sowie vaskulären (4% vs. 3%) Nebenwirkungen zu den häufigsten schwergradigen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen zählen [54]. Daraus lässt sich ableiten, dass das Toxizitätsprofil in allen Studien recht ähnlich ist. Da darüber hinaus alle diese Nebenwirkungen jeweils nur in einstelligen Prozentbereichen auftraten, sind die schwergradigen nicht-hämatologischen im Vergleich zu den schwergradigen hämatologischen Nebenwirkungen nur von geringer Relevanz.

1.2.3 Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen führten

Da Neutropenien zu den häufigsten Nebenwirkungen insgesamt und auch zu den häufigsten der schwergradigen (°III/°IV) Nebenwirkungen der Lenalidomid-Therapie im Rahmen der LenaMain-Studie zählten, war es nicht überraschend, dass Neutropenien auch unter den Gründen für eine Dosisreduktion mit einem Anteil von 55,5% an allen Dosisreduktionen der häufigste Grund waren. Weitaus ungewöhnlicher scheint zunächst jedoch, dass Thrombopenien der zweithäufigste Grund für eine Reduktion der Lenalidomid-Dosis waren. Auch wenn der Anteil mit 9,2% deutlich geringer ausfällt, als der Anteil der Neutropenien, macht dieser Grund trotzdem den zweitgrößten Anteil aus und das obwohl Thrombozytopenien als schwergradige Nebenwirkung kaum vorkamen. Zudem führten Thrombozytopenien anteilmäßig häufiger zu Dosisreduktionen als die in schwergradiger Ausprägung häufiger vorkommenden Infektionen, welche lediglich einen Anteil von 5% der Dosisreduktionen ausmachten. Eine denkbare Erklärung für diese Beobachtung könnte sich aus der Akuität der beiden Symptome ergeben. Während eine Infektion ein eher akutes Krankheitsbild ist, welches beispielsweise mit Antibiotika therapiert werden kann, sind Thrombozytopenien eher ein chronisches Problem, welches lediglich durch eine Dosisreduktion von Lenalidomid dauerhaft zu therapieren waren. Außerdem könnte die mit einer Thrombozytopenie assoziierten Blutungsgefahr die behandelnden Ärzte dazu bewegt haben, die Dosis von Lenalidomid vorsichtshalber zu reduzieren. Dieser Aspekt könnte dann auch eine Erklärung dafür sein, weshalb Blutungen als Grund für eine Dosisreduktion überhaupt nicht auftraten. Auch

Blutungen > °I kamen nicht vor. An dritthäufigster Stelle als Grund für eine Dosisreduktionen standen konstitutionelle Symptome mit 7,1%. Ähnlich wie auch bei den Thrombozytopenien sind konstitutionelle Symptome außer durch eine Dosisreduktion nur schwierig zu behandeln, was den hohen Anteil dieser Nebenwirkung an den Dosisreduktionen erklären könnte.

1.3 Zweitneoplasien

Zweitneoplasien als Folge einer Lenalidomid-Therapie wurden in verschiedenen Studien beschrieben. Attal et al. machten diese Beobachtung zuerst ($p = 0,002$) [54] und auch in der CALGB100104-Studie konnte sowohl in der ersten Auswertung von McCarthy et al. ($p = 0,008$) [55] als auch in der zweiten Analyse durch Holstein et al. ($p = 0,0073$) [111] eine erhöhte Inzidenz von SPMs in der Lenalidomid-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Palumbo et al. untersuchten dieses Phänomen im Detail und kamen zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz für ein SPM in der Lenalidomid-Gruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zwar signifikant erhöht war ($p = 0,037$), dass es jedoch vor allem zu einem vermehrten Auftreten hämatologischer SPMs kam ($p = 0,029$), wohingegen ein solcher Zusammenhang für solide SPMs nicht festzustellen war ($p = 0,72$) [58]. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch die Metaanalyse von Wang et al., bei welcher eine Erhöhung des Risikos für hämatologische ($p = 0,029$), nicht aber für solide SPMs ($p = 0,628$) festgestellt wurde [106]. Palumbo et al. kamen in ihrer Arbeit außerdem zu dem Schluss, dass das Risiko durch die Grunderkrankung oder therapiebedingte Nebenwirkungen zu sterben höher ist, als das Risiko durch ein SPM zu sterben: nur 1% der Patienten in der Lenalidomid-Gruppe verstarb aufgrund eines SPM, 6% verstarben durch Nebenwirkungen der Therapie und 14% verstarben wegen des Progresses ihres MM [58].

Auch wenn bei den Patienten der LenaMain-Studie in beiden Studienarmen diverse SPMs auftraten, so war das Risiko, ein SPM zu entwickeln unabhängig von der Lenalidomid-Dosis nicht signifikant erhöht. Diese Beobachtung galt sowohl für einzeln betrachtet für hämatologische ($p = 0,5$) oder solide ($p = 0,7$) als auch für die gemeinsame Betrachtung hämatologischer und solider SPMs ($p = 0,86$). Darüber hinaus war das Risiko zu Sterben in beiden Studienarmen der LenaMain-Studie höher als das Risiko, ein SPM zu entwickeln. In beiden Studienarmen sind anzahlmäßig ähnlich viele SPMs aufgetreten und auch die Inzidenzraten für SPMs in beiden Armen unterschieden sich nicht stark voneinander. Daraus

lässt sich die Erkenntnis ableiten, dass die Höhe der Dosis einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie für das Auftreten von SPMs nicht entscheidend ist. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung in dem Sinne, dass eine höhere Dosis ein vermehrtes Auftreten von SPMs nach sich zieht, konnte nicht festgestellt werden.

Die Ursache für das verstärkte Auftreten gewisser SPMs in den Studien zur Lenalidomid-Therapie ist noch nicht abschließend geklärt. Insgesamt scheint die Entwicklung eines SPM bei MM-Patienten ein multifaktorielles Geschehen zu sein, bei welchem verschiedenste Patienten-, Erkrankungs- und Therapie-abhängigen Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen [114, 115]. In diesem Zusammenhang ist vor allem zu beachten, dass nicht nur die Grunderkrankung MM mit einem erhöhten Risiko für bestimmte SPM wie Myelodysplastische Syndrome oder Akute Myeloische Leukämien einhergeht [114], sondern insbesondere auch die Exposition gegenüber Melphalan als alkylierender Substanz ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung eines SPM darstellt [58].

2 Ansprechen

Sowohl die Konsolidierungstherapie als auch die Erhaltungstherapie haben das Ziel, ein durch Induktions- und Hochdosistherapie erreichtes Ansprechen zu erhalten und idealerweise weiterhin zu verbessern [96]. Die Relevanz dessen ergibt sich daraus, dass sowohl für Patienten mit [116] als auch ohne ASCT [117] bereits gezeigt werden konnte, dass ein tieferes Ansprechen einen prognostischen Einfluss, u.a. auf das Überleben der Patienten hat. So zeigte sich für Patienten mit einer sCR nach ASCT ein signifikant längeres OS als für Patienten, die lediglich eine CR erreichen konnten (NR vs. 81 Monate; $p < 0,001$) [116]. Außerdem führte eine CR bei nicht-transplantierte Patienten zu einer längeren TTP als das Erreichen einer PR ($p = 0,004$), wohingegen hinsichtlich des OS kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte ($p = 0,54$) [117].

Harousseau et al. kamen in einer retrospektiven Analyse außerdem zu dem Ergebnis, dass das Erreichen eines tiefen Ansprechens mit einer längeren Dauer des Ansprechens einhergeht [118]. Patienten, die als bestes Ansprechen eine CR oder vgPR erreichten, zeigten eine Dauer des Ansprechens von 24 Monaten, wohingegen bei Patienten, die maximal eine PR erreichten, das Ansprechen nur 8 Monate andauerte ($p < 0,001$).

2.1 Konsolidierungstherapie

Die IFM-2005-02-Studie von Attal et al. führte gemäß ihrem vorgesehenen Protokoll eine Konsolidierungstherapie vor Beginn der Erhaltungstherapie durch [54]. Zu diesem Zweck nahmen die Patienten vor Beginn der Erhaltungstherapie für zwei Zyklen Lenalidomid in der Dosierung von 25 mg ein. Durch diese Konsolidierungstherapie verbesserte sich die Rate von Patienten mit einer CR oder vgPR von 58% auf 69% ($p < 0,001$). Auch im Laufe der sechs Zyklen mit 25 mg Lenalidomid im Rahmen der Konsolidierungsphase der LenaMain-Studie konnten 26% der 188 ausgewerteten Patienten ihre Remissionskategorie verbessern. Die sCR-Rate verbesserte sich von 8% vor auf 21% nach der Konsolidierungsphase ($p = 0,0001$) und auch der Anteil der Patienten, die mindestens eine CR erreicht haben, stieg im Laufe der Konsolidierung von 22% auf 37% ($p = 0,0001$), so dass die Konsolidierungstherapie mit sechs Zyklen Lenalidomid in der Dosierung von 25 mg ebenso wie bei Attal et al. zu einer signifikanten Verbesserung bzw. Vertiefung des Ansprechens der Patienten geführt hat. Neben diesen Ergebnissen zu einer Lenalidomid-Konsolidierungstherapie existieren auch Daten zu ebensolchen Therapien mit anderen Vertretern der *novel agents*. Für Bortezomib konnte bereits gezeigt werden, dass eine Konsolidierungsphase bestehende aus sechs Zyklen Bortezomib im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu einer Verbesserung des Ansprechens ($p = 0,007$) und zu einer Verlängerung des PFS ($p = 0,05$) führt [98]. Neben diesen Ergebnissen für Monotherapien als Konsolidierung zeigten Cavo et al. außerdem die Überlegenheit gewisser Kombinationstherapien als Konsolidierung (CR-Rate nach Konsolidierung VTD vs. TD: 60,6% vs. 46,6%; $p = 0,012$) [99], so dass es mittlerweile zwar einige Belege dafür gibt, dass eine Konsolidierungstherapie ihren Zweck einer Verbesserung der Ansprechraten erfüllt, jedoch sind Studien mit einem direkten Vergleich verschiedener Konsolidierungsregime leider rar. Aus diesem Grund ist die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit der einzelnen Medikamente als Konsolidierungstherapie eingeschränkt. Gemeinsam ist den Publikationen zur Konsolidierungstherapie mit *novel agents* jedoch, dass es zu einer Vertiefung der Remissionen kommt, welche wir ebenfalls in der LenaMain-Studie beobachten konnten.

2.2 Erhaltungstherapie

Eine positive Entwicklung der Ansprechraten im Rahmen der LenaMain-Studie konnte darüber hinaus auch für die den Zeitraum der Erhaltungstherapie nachgewiesen werden. Wenn auch in einem geringeren Maße als in der Konsolidierungsphase verbesserten sich die Remissionsraten im ersten und zweiten Erhaltungsjahr in beiden Studienarmen, mit einem

Trend zu etwas mehr Veränderungen in dem höher dosierten Studienarm. Im weiteren Verlauf der Studie kam es nur noch in Einzelfällen zu Verbesserungen. Grundsätzlich konnte in diversen Studien beobachtet werden, dass eine Erhaltungstherapie die Ansprechraten verbessern kann, da jedoch die Remissionsraten, die eher von theoretischem Interesse sind, in den Studien im Vergleich zu den klinisch relevanteren Parametern wie der Remissionsdauer oder dem Überleben eine weniger wichtige Rolle zu spielen scheinen, ist die Menge vergleichbarer Daten überschaubar.

Attal et al. stellten eine Verbesserung der CR+vgPR-Rate von 61% bzw. 59% ($p = 0,55$) im Lenalidomid- bzw. Placebo-Arm vor der Erhaltungstherapie zu 84% bzw. 76% ($p = 0,009$) im Laufe der Studie fest, so dass nicht nur eine Verbesserung dieser Remissionskategorien in beiden Armen gezeigt werden konnte, sondern darüber hinaus ein deutlicher Hinweis darauf besteht, dass eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie zu höheren Raten der o. g. Remissionsstufen führt als ein Placebo [54]. Bei alleiniger Betrachtung der CR-Raten, die im Sinne eines besten Ansprechens erreicht worden sind, fällt allerdings auf, dass zwischen dem Lenalidomid-Arm (29%) und dem Placebo-Arm (27%) kaum ein Unterschied besteht. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Holstein et al., denn ein Jahr nach ASCT und damit nach etwa neun Monaten Erhaltungstherapie lagen die CR-Raten mit 20% im Lenalidomid-Arm und 21% im Placebo-Arm ($p = 0,78$) ebenfalls auf dem gleichen Niveau [111]. Die Tatsache, dass zwar eine Verbesserung der Remissionen insgesamt im Laufe der ersten Jahre der Erhaltungstherapie festgestellt werden konnte, darüber hinaus aber kein signifikanter Unterschied zwischen der Verteilung der einzelnen Remissionsstufen in den beiden Studienarmen nachweisbar war, zeigte sich auch in der LenaMain-Studie.

Palumbo et al. kamen des Weiteren zu dem Ergebnis, dass eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie unabhängig von dem vorherigen Therapieregime zu einer Verbesserung der Remissionsraten führen kann [112]. So kam durch eine solche Therapie zu einer Erhöhung der CR-Rate von 16% auf 36% nach einer HDT+ASCT und von 20% auf 34% nach einer MPR-Induktionstherapie.

Einen weiteren Hinweis darauf, dass eine Erhaltungstherapie grundsätzlich zu einer Verbesserung des Ansprechens führen kann, wird auch durch Beobachtungen von Sonneveld et al. unterstützt [108]. Obwohl die Erhaltungstherapie mit Bortezomib im Vergleich mit Thalidomid zu insgesamt höheren CR/nCR-Raten führte (49% vs. 34%; $p < 0,001$), kam es in beiden Studienarmen zu etwa gleichen Verbesserungsraten im Verlauf der Erhaltungstherapie (Bortezomib-Arm: 23%, Thalidomid-Arm: 24%).

Im Hinblick auf das jeweils beste erreichte Ansprechen in beiden Studienarmen der LenaMain-Studie zeigt sich bezüglich der Verteilung der einzelnen Remissionskategorien kein signifikanter Unterschied. Eine Erhaltungstherapie führt demnach zwar zu einer Vertiefung des Ansprechens, jedoch findet diese Verbesserung in einem geringeren Ausmaß statt als während der Konsolidierungsphase. Zudem besteht bei fehlenden deutlichen Unterschieden der einzelnen Remissionsstufen in beiden Studienarmen ein Hinweis darauf, dass die Höhe der Dosis hinsichtlich der Verbesserungen dieser Stufen im Laufe der Erhaltungstherapie keinen großen Einfluss hat. In Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer, Placebo-kontrollierter Studien muss allerdings bedacht werden, dass es auch in den Placebo-Armen zu einer Erhöhung der Raten besonders guten Ansprechens kommt [54] und somit auch ein langfristiger Effekt der vorausgegangenen Therapien als Ursache für diese Verbesserung bedacht werden sollte.

3 Effektivität

3.1 EFS

Die Effektivität einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie hinsichtlich des progressions- bzw. ereignisfreien Überlebens wurde in mehreren großen Studien belegt [54, 55, 111, 112, 119]. Im Vergleich zu der Gabe eines Placebos oder einer Beobachtung der Patienten, konnte für eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie ein diesbezüglicher Vorteil von einer im Median etwa eineinhalb bis zwei Jahren längeren Dauer nachgewiesen werden. Bei dem primären Endpunkt der LenaMain-Studie handelt es sich um das EFS während die meisten anderen Studien haben vor allem das PFS untersucht. Da in der LenaMain-Studie Ereignisse als Progress oder Tod definiert waren, besteht zwischen EFS und PFS kein Unterschied. Fasst man also die Ergebnisse des EFS/PFS der vier großen Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie zusammen, lassen sich diese Ergebnisse gut vergleichen. Für die Patienten, die entweder keine Erhaltungstherapie oder lediglich ein Placebo erhalten haben, ergibt sich demnach ein EFS/PFS von 21,6 - 30 Monaten. Die Patienten aus dem LenaMain-Arm B, die eine niedrige Dosis von 5 mg erhalten hatten, erreichten ein EFS von 33 Monaten. Patienten, mit einer mittleren Dosis Lenalidomid von 10 - 15 mg zeigten ein PFS von 41,0 - 57,0 Monaten (IFM-2005-02: 41,0 Monate; GIMEMA: 41,9 Monate; Myeloma-XI: 57,0 Monate). Bei Patienten aus dem LenaMain-Studienarm A mit einer hohen Dosis von 25 mg, konnte ein EFS von 44,8 Monaten beobachtet werden, das insgesamt leicht höher lag. Die Werte der

CALGB100104-Studie lagen mit 44,2 Monaten jedoch ebenso in diesem etwas höheren Bereich. Für diese Beobachtung sind zwei Erklärungen möglich. Zum einen errechneten die Macher der CALGB100104-Studie ihre Werte zur EFS ausgehend vom Zeitpunkt der HDT und nicht erst vom Beginn der Erhaltungstherapie, wie es die anderen großen Studien und auch die LenaMain-Studie getan haben. Die Erhaltungstherapie begann laut Protokoll etwa drei Monate nach der HDT, so dass, wenn man lediglich die progressionsfreie Zeit durch die Lenalidomid-Erhaltungstherapie betrachten möchte, eigentlich drei Monate von den angegebenen Zeiträumen des EFS abgezogen werden müssten. Zum anderen war es in der CALGB100104-Studie laut Studienprotokoll erlaubt, nach einer stattgehabten, nebenwirkungsbedingten Dosisreduktion die Dosis der Erhaltungstherapie nach Beendigung der Nebenwirkung erneut zu steigern, so dass die Patienten in dieser Studien im Vergleich zu den anderen Studien, in denen eine Re-Eskalation nach Dosisreduktion nicht vorgesehen war, eine kumulativ höhere Dosis der Erhaltungstherapie eingenommen haben könnten. Ein ähnlicher Sachverhalt kann auch für die Myeloma-XI-Studie festgestellt werden und eine Ursache für die längere Dauer des PFS sein. Bei dieser Studie nahmen die Patienten laut Protokoll zunächst eine Erhaltungsdosis von 25 mg Lenalidomid ein. Nach einer Aktualisierung des Protokolls wurde die Dosis auf 10 mg reduziert, allerdings war eine gewisse Anzahl an Patienten schon mit der ursprünglich angedachten Dosis von 25 mg behandelt worden, so dass auch hier insgesamt eine kumulativ höhere Dosis durch die Patienten eingenommen wurde, als bei einer reinen Erhaltungstherapie mit 10 mg Lenalidomid. Leider gibt es keine publizierten Daten zu dem Vergleich der Patienten mit 25 mg versus 10 mg in der Myeloma-XI-Studie.

Bei der zusammenfassenden Betrachtung der Ergebnisse dieser vier Studien zeigt sich damit insgesamt ein Trend zu einem verlängerten EFS/PFS bei höherer Lenalidomid-Dosis. Die folgende Tabelle 22 stellt die Ergebnisse der LenaMain-Studie im Vergleich zu den anderen großen Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie dar.

Tabelle 22: Ergebnisse der LenaMain-Studie sowie der großen Studien zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid hinsichtlich des ereignis- bzw. progressionsfreien Überlebens

Studie	Wert	Studienarm & Dosis	Ergebnis (Monate)	p- Wert
LenaMain	EFS	A: 25 mg	44,8	0,032
		B: 5 mg	33,0	
CALGB100104 [55, 111]	EFS	L: 10-15 mg	44,2	< 0,0001
		P	27,0	
IFM-2005-02 [54]	PFS	L: 10-15 mg	41,0	< 0,001
		P	23,0	
GIMEMA [112]	PFS	L: 10 mg	41,9	< 0,001
		O	21,6	
Myeloma XI* [119]	PFS	L: 10 mg	57,0	< 0,0001
		O	30,0	

Tabelle 22: Ergebnisse der LenaMain-Studie sowie der großen Studien zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid hinsichtlich des ereignis-bzw. progressionsfreien Überlebens

* Daten für Patienten nach ASCT

EFS= ereignisfreies Überleben; L= Lenalidomid; O= Observation; P= Placebo; PFS= progressionsfreies Überleben

3.2 OS

Im Hinblick auf das OS zeichnen die großen Studien zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid sowie auch verschiedene Metaanalysen ein unterschiedliches Bild. Die CALGB100104-Studie zeigte sowohl in der initialen Auswertung von McCarthy et al. [55] als auch in einer neuen Auswertung nach einem längeren FU von Holstein et al. [111] einen Benefit bzgl. des OS durch eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Ebenso konnten Jackson et al. für die Myeloma-XI-Studie einen Überlebensvorteil bei Patienten mit ASCT und Lenalidomid-Erhaltungstherapie nachweisen [119]. Sowohl Attal et al. als auch Palumbo et al. konnten bei der Betrachtung der 3-Jahres-Überlebensraten allerdings kein verlängertes OS in der Lenalidomid-Gruppe feststellen (s. Tab. 23) [54, 112].

Tabelle 23: Vergleich der 3-Jahres-Überlebensraten der Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie

Studie	Lenalidomid-Gruppe	Kontroll-Gruppe	p-Wert/ Hazard Ratio
LenaMain	A (25 mg): 83% B (5 mg): 75%		p = 0,16 HR = 0,66 (95%-KI: 0,37 - 1,18)
CALGB100104 [55]	88%	80%	p = 0,03 HR = 0,62 (95%-KI: 0,40 - 0,95)
IFM-2005-02 [54]	80%	84%	p = 0,29
GIMEMA [112]	88%	79%	p = 0,14
Myeloma XI* [119]	87,5%	80,2%	p = 0,014 HR = 0,69 (95%-KI: 0,52 - 0,93)

Tabelle 23: Vergleich der 3-Jahres-Überlebensraten der Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie

* Daten für Patienten nach ASCT

95%-KI: 95% Konfidenzintervall; HR= Hazard Ratio; p= p-Wert

Fasst man die Ergebnisse bezüglich der 3-Jahres-Überlebensraten der drei Studien sowie der LenaMain- Studie zusammen, ergibt sich bei Einnahme von 25 mg Lenalidomid ein 3-Jahres-OS von 83%. Bei 10 - 15 mg liegt es bei 80 - 88%, bei 5 mg bei 75% und bei Einnahme eines Placebos bzw. reiner Beobachtung bei 79 - 84% (s. auch Tab. 23). Eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung in dem Sinne, dass eine höhere Dosis zu einem längeren OS führt, lässt sich hierbei nicht erkennen. Allerdings muss an dieser Stelle bedacht werden, dass das OS in den Studien jeweils nur als sekundärer Endpunkt untersucht wurde, die Studien also eigentlich nicht darauf ausgelegt waren, einen OS-Benefit zu detektieren. Zudem war der Beobachtungszeitraum der Studien unterschiedlich lang und insgesamt zu kurz, statistische Unterschiede im OS zu erwarten.

McCarthy et al. haben eine Metaanalyse mit den Daten der o. g. Studien durchgeführt, um den Einfluss einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie auf das OS zu untersuchen [120]. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass das OS durch eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant verlängert wird (NR vs. 86 Monate; HR = 0,75; 95%-KI: 0,63 - 0,9).

Im Rahmen dieser Metaanalyse stellten die Autoren gewisse, u. a. prognostisch relevante Merkmale der Patienten gegenüber und berechneten gebündelte Werte für die betrachtete Gesamtpopulation. Vergleicht man das Patientenkollektiv der LenaMain-Studie mit diesen gebündelten Patientenmerkmalen der Metaanalyse, fällt auf, dass die Anteile der ISS-Stadien II und III in etwa auf dem gleichen Niveau liegt. Extramedulläre Raumforderungen traten bei den Patienten der LenaMain-Studie etwas häufiger auf und auch der Anteil der Patienten mit einer zytogenetischen Hochrisiko-Konstellation lag in der LenaMain-Studie tendenziell etwas höher, wobei die Anteile der Patienten, bei denen der zytogenetische Status unbekannt war, ungefähr gleich war (s. Tab. 24).

Insgesamt scheint das Patientenkollektiv der LenaMain-Studie in Bezug auf wichtige prognostische Parameter etwas schlechter zu sein, als die gebündelte Patientenpopulation in der Metaanalyse von McCarthy et al. Diese Beobachtung könnte sich in dem etwas schlechteren Abschneiden des 5 mg-LenaMain-Armes mit 75% im Vergleich zu den Patienten, die entweder ein Placebo erhalten haben oder nur beobachtet wurden (79 - 84%), manifestieren. Gleichzeitig liegt aber die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten in dem Studienarm A der LenaMain-Studie mit 83% in dem gleichen Rahmen wie die entsprechenden Überlebensraten der Studien, in denen eine Dosis von 10 - 15 mg Lenalidomid verabreicht worden ist (80 - 88%). Eine höhere Erhaltungsdosis führt zumindest in diesem Vergleich nicht zu einem

längeren OS, andererseits scheint eine höhere Dosis gegenüber dem aktuellen Standard von 10 - 15 mg auch keinen negativen Einfluss auf das OS zu haben.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse der LenaMain-Studie war das OS der beiden Studienarme noch nicht signifikant unterschiedlich. Es bleibt daher abzuwarten, ob ein längeres FU einen eventuellen Unterschied der beiden Studienarme und damit eine gewisse Dosisabhängigkeit des OS zum Vorschein bringen kann.

Tabelle 24: Vergleich von Patientenmerkmalen der LenaMain-Studie mit einzelnen bzw. gebündelten Merkmalen anderer Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie

%		LenaMain		CALGB		IFM		GIMEMA		Gebündelt	
		25 mg	5 mg	Lena	K	Lena	K	Lena	K	Lena	K
ISS	II	27	20	25,1	20,1	33,9	34,9	35,8	25,4	30,7	28,2
	III	19	23	16,9	15,3	21,5	15,0	11,9	13,4	18,7	14,9
Extra-medulläre RF	Ja	19	11	23,4	30,1	9,8	9,1	14,9	14,9	15,5	17,7
	Nein	81	89	69,3	65,1	90,2	90,6	85,1	85,1	81,7	80,3
	unbek	0	0	7,4	4,8	0	0,3	0	0	2,8	2,0
Hochrisiko-Zytogenetik	Ja	14,9	20,2	-	-	13,4	7,8	22,4	17,9	9,3	6,0
	Nein	26,6	14,9	-	-	65,8	70,4	44,8	40,3	38,3	40,3
	unbek	58,5	64,9	-	-	20,8	21,8	32,8	41,8	52,4	53,7
3-Jahres OS		83	75	88	80	80	84	88	79	-	-

Tabelle 24: Vergleich von Patientenmerkmalen der LenaMain-Studie mit einzelnen bzw. gebündelten Merkmalen anderer Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie

Die gebündelten Merkmale umfassen die Daten der CALGB100104-, der IFM-2005-02- und der GIMEMA-Studie [120]. ISS= International Staging System; K= Kontrollgruppe; Lena= Lenalidomid; OS= Gesamtüberleben; RF= Raumforderung; unbek= unbekannt

4 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend betrachtet war das Konzept der LenaMain-Studie gut durchführbar. Die Studie verglich zwei gleich große Studienarme ohne Unterschiede in den Patientencharakteristika, in welchen jeweils die gleiche Anzahl an Patienten im Laufe der Zeit aktiv die Studienmedikation einnahmen. Die Einnahme einer höheren Dosis Lenalidomid als Erhaltungstherapie führte nicht zu einer deutlich höheren Abbruchrate der Erhaltungstherapie als die Einnahme einer niedrigeren Dosierung. Kumulativ betrachtet haben die Patienten in Studienarm A insgesamt mehr Lenalidomid eingenommen als die Patienten in dem Vergleichsarm, was u. a. auch Folge dessen ist, dass die Patienten in Studienarm A die Medikation über einen längeren Zeitraum eingenommen haben. Zudem nahmen nicht alle Patienten über den gesamten Zeitraum der Studie die volle, dem jeweiligen Studienarm entsprechende, Erhaltungsdosis Lenalidomid ein, denn Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen waren

bei einem Teil der Patienten notwendig. Dennoch waren die Abbruchraten in der LenaMain-Studie vergleichbar mit den entsprechenden Raten anderer Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie mit 10 - 15 mg.

Nebenwirkungen der Therapie traten wie erwartet auf, jedoch handelte es sich dabei vor allem um solche Nebenwirkungen, die dem bekannten Toxizitätsprofil von Lenalidomid entsprachen. Durch die Ergebnisse der LenaMain-Studie konnte eine gewisse Dosisabhängigkeit einiger, insbesondere häufiger und relevanter Nebenwirkungen wie beispielsweise Neutropenien und Infektionen nachgewiesen werden. Diese Nebenwirkungen traten in dem höher dosierten Studienarm häufiger auf als in dem Vergleichsarm. In Zusammenschau mit den anderen Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie traten die bekannten Nebenwirkungen im Rahmen der LenaMain-Studie in einer ähnlichen Häufigkeit auf. Beobachtet werden konnte außerdem auch, dass in dem 25 mg-Arm der LenaMain-Studie nicht mehr Nebenwirkungen auftraten als bei dem aktuell akzeptierten Standard von 10 - 15 mg Lenalidomid. Des Weiteren konnte kein Dosiseffekt hinsichtlich des Auftretens von SPMs gezeigt werden, so dass auch vom Standpunkt der Nebenwirkungen aus betrachtet, eine Erhaltungstherapie mit einer Dosis von 25 mg Lenalidomid bedenkenlos durchführbar ist.

Die gemäß dem Protokoll durchgeführte Konsolidierungstherapie erfüllte ihren vorgesehenen Zweck einer Vertiefung des zuvor erreichten Ansprechens, was daran ersichtlich ist, dass der größte Teil der Remissionsverbesserungen im Laufe der Studie in der Konsolidierungsphase stattfand. Nicht nur in der LenaMain-Studie, sondern z. B. auch in der Studie von Attal et al. führte eine Konsolidierungstherapie zu einer Verbesserung der Ansprechraten [54], so dass sich das Konzept der Lenalidomid-Konsolidierungstherapie bewähren konnte.

Wie die Publikationen einiger Autoren bereits zeigen konnten, ist das Erreichen eines tiefen Ansprechens ein wichtiger prognostischer Marker im Hinblick auf das Überleben (z. B. [116-118]). Die sCR-Raten der LenaMain-Studie wiesen einen Trend zu einem vermehrten Vorkommen in dem höher dosierten Studienarm auf, auch wenn der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen nicht signifikant war. Unter Umständen könnte dieser Trend in einer größeren Patientenpopulation zu einem deutlichen Unterschied zugunsten höherer Raten besonders guten Ansprechens in dem höher dosierten Studienarm führen. Neben der Konsolidierungsphase verbesserte auch die Erhaltungstherapie das Ansprechen bzw. die Remissionskategorien der Patienten, wenn auch in einem geringeren Maße als wäh-

rend der Konsolidierung. Tendenziell gab es in Studienarm A mehr Patienten, die ihre Remissionskategorie verbesserten. Dass eine Therapie mit Lenalidomid auch noch in der Erhaltungsphase zu einer Verbesserung des Ansprechens führte, konnte außerdem auch in anderen Studien beobachtet werden (z. B. [54]).

Bei Betrachtung des primären Endpunktes EFS zeigten die Ergebnisse der LenaMain-Studie ein im Median um etwa ein Jahr längeres EFS in dem 25 mg-Arm der Studie im Vergleich mit dem 5 mg-Arm. Die höhere Dosierung führte in dieser Studie also zu einem signifikant längeren EFS in einem klinisch relevanten Ausmaß. Im Vergleich mit anderen publizierten Studien lässt sich ableiten, dass sich der 25 mg-Arm der LenaMain-Studie im Hinblick auf das EFS in einem ähnlichen Rahmen bewegt, wie der bisher akzeptierte Standard von 10 - 15 mg, tendenziell liegt das EFS der Dosierung mit 25 mg sogar noch etwas darüber. Eine Dosisabhängigkeit des EFS lässt sich bei einem Vergleich der beiden LenaMain-Studienarme klar erkennen, hier führt eine höhere Dosis in der Erhaltungstherapie auch zu einem längeren EFS. Nichtsdestotrotz ist auch die Betrachtung und der Vergleich des EFS mit den Ergebnissen anderer Studien mit Vorsicht zu interpretieren. Die Protokolle der einzelnen Studien unterschieden sich in einigen Punkten, u. a. in der Berechnung des PFS: während eine Studie die Berechnung dieses Zeitraumes direkt nach der HDT begann [55], wählten die meisten andere Studien als Beginn den Zeitpunkt der Randomisation (z. B. LenaMain-Studie oder Attal et al. [54]). Ferner unterschieden sich die Patientenkollektive der verschiedenen Studien bezüglich der Verteilung bestimmter prognostisch relevanter Eigenschaften, wie beispielsweise den Anteilen von Patienten mit höheren ISS-Graden oder der Häufigkeit von FISH-Hochrisiko-Konstellationen.

Trotz dieser erschwerenden Umstände lässt sich ableiten, dass sich das beobachtete OS in dem 25 mg-Arm der LenaMain-Studie etwa in dem gleichen Bereich bewegt wie das OS der Studien mit einer Lenalidomid-Dosis von 10 - 15 mg und somit eine höhere Dosis Lenalidomid als Erhaltungstherapie keinen negativen Einfluss auf das OS zu haben scheint. Überdies scheint es eine Tendenz zu einem längeren OS im höher dosierten gegenüber dem niedriger dosierten Arm der LenaMain-Studie zu geben, wobei dieser Unterschied bislang noch nicht statistisch signifikant ist. Unter Umständen ist an diesem Punkt ein längeres FU notwendig, um eventuelle relevante Unterschiede zwischen den beiden Dosierungen detektieren zu können.

Als Schlussfolgerung dieser Studie lässt sich eine positive Risiko-Nutzen-Abwägung zugunsten einer höheren Dosierung bei der Erhaltungstherapie ableiten. Praktisch bedeutet

dies, Dosisreduktionen niemals grundlos sondern lediglich aus medizinischen Gründen wie etwa nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen vorgenommen werden sollten.

Insgesamt sollte die individuelle maximal tolerierbare Dosis jedes Patienten gefunden werden. Hilfreich dabei kann es sein, die Dosis für jeden Patienten individuell zu titrieren. Als mögliches Konzept dazu könnte neben der reinen unumkehrbaren Dosisreduktion auch eine nach Sistieren der Nebenwirkungen erneute Steigerung der Lenalidomid-Dosis nach vorausgegangener Dosisreduktion sein, wie auch McCarthy et al. sie in ihrer Studie angewandt hatten [55].

5 Ausblick

Obwohl in der Vergangenheit sowie aktuell viele Studien zu der Behandlung der MM durchgeführt wurden, bleiben weiterhin viele Fragen offen, die in den nächsten Jahren beantwortet werden möchten.

Aktuelle Studien beschäftigen sich u. a. mit der Frage, ob eine Kombination mehrerer Medikamente als Erhaltungstherapie einer Monotherapie überlegen sind. Als Beispiele zu nennen wären die Myeloma-XI-Studie (NCT01554852), welche eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie mit einer Lenalidomid-Vorinostat-Erhaltungstherapie vergleicht, die PETHEMA-GEM-2014-Studie (NCT02406144), welche eine Kombination von Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Kombination Lenalidomid, Dexamethason und Ixazomib testet, die GMMG-HD6-Studie (NCT02495922), die sich mit dem Vergleich von Lenalidomid gegenüber der Kombination von Lenalidomid und Elotuzumab beschäftigt sowie eine italienische GIMEMA-Studie (NCT02203643), die den Unterschied zwischen einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie und der Kombination aus Lenalidomid und Carfilzomib untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studien sind dabei vor allem für die Kombinationen interessant, bei denen es keine überlappende Toxizität der einzelnen Substanzen gibt. Natürlich kann die Lenalidomid-Dosis nicht gesteigert werden, wenn es in der Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen wie z.B. Proteasom-Inhibitoren gegeben werden soll. Die neuen Antikörper sind jedoch nicht myelosuppressiv und werden bereits als Kombinationspartner einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie in klinischen Studien eingesetzt. In dieser Kombination sollte man daher versuchen die Ergebnisse dieser Studie umzusetzen und die maximale individuell tolerierbare Lenalidomid-Dosis einsetzen.

Literaturverzeichnis

1. Kyle, R. and S.V. Rajkumar, *Multiple Myeloma*. N Engl J Med, 2004. **351**: p. 1860-73.
2. Palumbo, A. and K. Anderson, *Multiple Myeloma*. N Engl J Med, 2011. **364**: p. 1046-60.
3. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol, 2016. **91**: p. 720-34.
4. Wright, J.H., *A Case of Multiple Myeloma*. J Boston Soc Med Sci, 1900. **4**: p. 195-204
5. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer Statistics, 2017*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**: p. 7-30.
6. Kyle, R.A., *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Natural History in 241 Cases*. Am J Med, 1978. **64**: p. 814-26.
7. International Myeloma Working Group, *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. Br J Haematol, 2003. **121**: p. 749-57.
8. van de Donk, N.W., et al., *Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma*. Int J Lab Hematol, 2016. **38** p. 110-22.
9. Kyle, R.A., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management*. Leukemia, 2010. **24**: p. 1121-7.
10. Rajkumar, S.V., O. Landgren, and M.V. Mateos, *Smoldering multiple myeloma*. Blood, 2015. **125**: p. 3069-75.
11. Kyle, R.A., et al., *Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. N Engl J Med, 2007. **356**: p. 2582-90.
12. Dispenzieri, A., et al., *Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition?* Blood, 2013. **122**: p. 4172-81.
13. Mateos, M.V., et al., *Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**: p. 1127-1136.
14. Mateos, M.V., et al., *Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma*. N Engl J Med, 2013. **369**: p. 438-47.

15. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**: p. e538-48.
16. Landgren, O. and K. Iskander, *Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes*. *J Intern Med*, 2017. **281**: p. 365-82.
17. Hanbali, A., et al., *The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma*. *Adv Hematol*, 2017. **2017**(Article ID 4812637).
18. Munshi, N.C., et al., *Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2*. *Blood*, 2011. **117**: p. 4696-700.
19. Shah, V., et al., *Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients*. *Leukemia*, 2018. **32**: p. 102-10.
20. Sonneveld, P., et al., *Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group*. *Blood*, 2016. **127**: p. 2955-62.
21. Fulciniti, M., N.C. Munshi, and J. Martinez-Lopez, *Deep Response in Multiple Myeloma: A Critical Review*. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**(Article ID 832049).
22. Lonial, S. and K.C. Anderson, *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. *Leukemia*, 2014. **28**: p. 258-68.
23. Moreau, P., et al., *Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial*. *Blood*, 2011. **117**: p. 3041-4.
24. Paiva, B., J.J. van Dongen, and A. Orfao, *New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma*. *Blood*, 2015. **125**: p. 3059-68.
25. Rawstron, A.C., et al., *Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**: p. 2540-7.
26. Durie, B.G. and S.E. Salmon, *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival*. *Cancer*, 1975. **36**: p. 842-54.
27. Greipp, P.R., et al., *International staging system for multiple myeloma*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**: p. 3412-20.
28. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma*. *Leukemia*, 2009. **23**: p. 3-9.
29. Palumbo, A., et al., *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**: p. 2863-9.

30. Avet-Loiseau, H., et al., *Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project*. *Leukemia*, 2013. **27**: p. 711-7.
31. Durie, B.G., et al., *International uniform response criteria for multiple myeloma*. *Leukemia*, 2006. **20**: p. 1467-73.
32. Rajkumar, S.V., et al., *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*. *Blood*, 2011. **117**: p. 4691-5.
33. Bergsagel, P.L., *Where we were, where we are, where we are going: progress in multiple myeloma*. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014: p. 199-203.
34. Kumar, S.K., et al., *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. *Blood*, 2008. **111**: p. 2516-20.
35. Ocio, E.M., et al., *New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG)*. *Leukemia*, 2014. **28**: p. 525-42.
36. Brenner, H., A. Gondos, and D. Pulte, *Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma*. *Blood*, 2008. **111**: p. 2521-6.
37. Kastritis, E., et al., *Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG)*. *Leukemia*, 2009. **23**: p. 1152-7.
38. Mian, M., et al., *Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide: Have They Really Changed the Outcome of Multiple Myeloma?* *Anticancer Res*, 2016. **36**: p. 1059-65.
39. Rajkumar, S.V., *Novel approaches to the management of myeloma*. *Oncology (Williston Park)*, 2005. **19**: p. 621-5.
40. Morgan, G.J. and F.E. Davies, *Role of thalidomide in the treatment of patients with multiple myeloma*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013. **88** p. S14-22.
41. Singhal, S., et al., *Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 1999. **341**: p. 1565-71.
42. Palumbo, A., et al., *Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later*. *Blood*, 2008. **111**: p. 3968-77.
43. Rajkumar, S.V., et al., *Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**: p. 431-6.
44. Spencer, A., et al., *Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**: p. 1788-93.

45. Morgan, G.J., et al., *The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis*. Blood, 2012. **119**: p. 7-15.
46. Fayers, P.M., et al., *Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials*. Blood, 2011. **118**: p. 1239-47.
47. Attal, M., et al., *Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma*. Blood, 2006. **108**: p. 3289-94.
48. Richardson, P.G., et al., *Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma*. Blood, 2002. **100**: p. 3063-7.
49. Dimopoulos, M.A., E. Terpos, and R. Niesvizky, *How lenalidomide is changing the treatment of patients with multiple myeloma*. Crit Rev Oncol Hematol, 2013. **88** p. S23-35.
50. Dimopoulos, M., et al., *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma*. N Engl J Med, 2007. **357**: p. 2123-32.
51. Weber, D.M., et al., *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America*. N Engl J Med, 2007. **357**: p. 2133-42.
52. Dimopoulos, M.A., et al., *Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. Leukemia, 2009. **23**: p. 2147-52.
53. Zonder, J.A., et al., *Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232)*. Blood, 2010. **116**: p. 5838-41.
54. Attal, M., et al., *Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2012. **366**: p. 1782-91.
55. McCarthy, P.L., et al., *Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2012. **366**: p. 1770-81.
56. Palumbo, A., et al., *Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma*. N Engl J Med, 2012. **366**: p. 1759-69.
57. Benboubker, L., et al., *Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma*. N Engl J Med, 2014. **371**: p. 906-17.
58. Palumbo, A., et al., *Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data*. Lancet Oncol, 2014. **15**: p. 333-42.
59. Orłowski, R.Z. and D.J. Kuhn, *Proteasome inhibitors in cancer therapy: lessons from the first decade*. Clin Cancer Res, 2008. **14**: p. 1649-57.

60. Richardson, P.G., et al., *Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. N Engl J Med, 2005. **352**: p. 2487-98.
61. Richardson, P.G., et al., *Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial*. Blood, 2007. **110**: p. 3557-60.
62. Moreau, P., et al., *Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study*. Lancet Oncol, 2011. **12**: p. 431-40.
63. Lacy, M.Q., et al., *Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2009. **27**: p. 5008-14.
64. San Miguel, J., et al., *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**: p. 1055-66.
65. Lacy, M.Q., et al., *Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM)*. Leukemia, 2010. **24**: p. 1934-9.
66. Stewart, A.K., et al., *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. N Engl J Med, 2015. **372**: p. 142-52.
67. Dimopoulos, M.A., et al., *Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study*. Lancet Oncol, 2016. **17**: p. 27-38.
68. Dimopoulos, M.A., et al., *Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2017. **18**: p. 1327-37.
69. Moreau, P., et al., *Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. N Engl J Med, 2016. **374**: p. 1621-34.
70. Laubach, J.P., et al., *Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma*. Clin Cancer Res, 2015. **21**: p. 4767-73.
71. San-Miguel, J.F., et al., *Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**: p. 1195-206.
72. Richardson, P.G., et al., *PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma*. Blood, 2013. **122**: p. 2331-7.
73. Lonial, S., et al., *Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. N Engl J Med, 2015. **373**: p. 621-31.

74. Lokhorst, H.M., et al., *Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma*. N Engl J Med, 2015. **373**: p. 1207-19.
75. Dimopoulos, M.A., et al., *Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. N Engl J Med, 2016. **375**: p. 1319-1331.
76. Palumbo, A., et al., *Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. N Engl J Med, 2016. **375**: p. 754-66.
77. Harousseau, J.L., et al., *Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study*. Haematologica, 2006. **91**: p. 1498-505.
78. Leiba, M., et al., *Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis*. Br J Haematol, 2014. **166**: p. 702-10.
79. Cook, G., et al., *A randomized study (WOS MM1) comparing the oral regime Z-Dex (idarubicin and dexamethasone) with vincristine, adriamycin and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma*. Br J Haematol, 2004. **126**: p. 792-8.
80. Cook, G., et al., *A phase I/II trial of Z-Dex (oral idarubicin and dexamethasone), an oral equivalent of VAD, as initial therapy at diagnosis or progression in multiple myeloma*. Br J Haematol, 1996. **93**: p. 931-4.
81. Harousseau, J.L., et al., *Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**: p. 4621-9.
82. Reeder, C.B., et al., *Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial*. Leukemia, 2009. **23**: p. 1337-41.
83. Kumar, S., et al., *Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma*. Blood, 2012. **119**: p. 4375-82.
84. Cavo, M., et al., *Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma*. Leukemia, 2015. **29**: p. 2429-31.
85. Moreau, P., et al., *VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial*. Blood, 2016. **127**: p. 2569-74.
86. Sonneveld, P., et al., *Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously*

- untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials.* J Clin Oncol, 2013. **31**: p. 3279-87.
87. Arethamsirikul, N., et al., *CyBorD induction therapy in clinical practice.* Bone Marrow Transplant, 2015. **50**: p. 375-9.
 88. McElwain, T.J. and R.L. Powles, *High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma.* Lancet, 1983. **2**: p. 822-4.
 89. Barlogie, B., et al., *High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma.* Blood, 1986. **67**: p. 1298-301.
 90. Moreau, P., et al., *Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial.* Blood, 2002. **99**: p. 731-5.
 91. Attal, M., et al., *A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome.* N Engl J Med, 1996. **335**: p. 91-7.
 92. Child, J.A., et al., *High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma.* N Engl J Med, 2003. **348**: p. 1875-83.
 93. Attal, M., et al., *Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma.* N Engl J Med, 2003. **349**: p. 2495-502.
 94. Cavo, M., et al., *Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study.* J Clin Oncol, 2007. **25**: p. 2434-41.
 95. Mohty, M., et al., *Consolidation and maintenance therapy for multiple myeloma after autologous transplantation: where do we stand?* Bone Marrow Transplant, 2015. **50**: p. 1024-9.
 96. Palumbo, A., et al., *Role of consolidation/maintenance therapy in multiple myeloma.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2013. **13** p. S349-54.
 97. Nathwani, N., J.T. Larsen, and P. Kapoor, *Consolidation and Maintenance Therapies for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents.* Curr Hematol Malig Rep, 2016. **11**: p. 127-36.
 98. Mellqvist, U.H., et al., *Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial.* Blood, 2013. **121**: p. 4647-54.
 99. Cavo, M., et al., *Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma.* Blood, 2012. **120**: p. 9-19.

100. Roussel, M., et al., *Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome*. J Clin Oncol, 2014. **32**: p. 2712-7.
101. *Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients*. Br J Haematol, 2001. **113**: p. 1020-34.
102. Ludwig, H., et al., *IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma*. Blood, 2012. **119**: p. 3003-15.
103. Barlogie, B., et al., *Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2006. **354**: p. 1021-30.
104. Lokhorst, H.M., et al., *A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma*. Blood, 2010. **115**: p. 1113-20.
105. Stewart, A.K., et al., *A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial*. Blood, 2013. **121**: p. 1517-23.
106. Wang, Y., et al., *Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review*. J Natl Cancer Inst, 2016. **108**.
107. Barlogie, B., et al., *Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities*. Blood, 2008. **112**: p. 3115-21.
108. Sonneveld, P., et al., *Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial*. J Clin Oncol, 2012. **30**: p. 2946-55.
109. Gay, F., et al., *Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. JAMA Oncol, 2018.
110. Fenk, R., et al., *Safety and Efficacy of a Six Month Full Dose Lenalidomide Consolidation Treatment After First-Line High-Dose Therapy in Patients with Multiple Myeloma*. Blood, 2012. **120**: p. 1982.
111. Holstein, S.A., et al., *Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial*. Lancet Haematol, 2017. **4**: p. e431-e442.
112. Palumbo, A., et al., *Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma*. N Engl J Med, 2014. **371**: p. 895-905.

113. Jackson, G.H., et al., *Lenalidomide Is a Highly Effective Maintenance Therapy in Myeloma Patients of All Ages; Results of the Phase III Myeloma XI Study*. Blood, 2016. **128**: p. 1143-1143.
114. Musto, P., et al., *Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus*. Ann Oncol, 2017. **28**: p. 228-245.
115. Thomas, A., et al., *Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s*. Blood, 2012. **119**: p. 2731-7.
116. Kapoor, P., et al., *Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2013. **31**: p. 4529-35.
117. Harousseau, J.L., et al., *Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone*. Blood, 2010. **116**: p. 3743-50.
118. Harousseau, J.L., et al., *Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. Haematologica, 2010. **95**: p. 1738-44.
119. Jackson, G.H., et al., *Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2018.
120. McCarthy, P.L., et al., *Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis*. J Clin Oncol, 2017. **35**.

Quellenangaben von Abbildungen			
Nummer	Titel	Seite	Quelle
4	Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines SPM bzw. für den Tod	41	KKS Düsseldorf, graphisch modifiziert Fenk, ASCO 2018
10	Ereignisfreies Überleben (EFS) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse	47	
11	Landmark-Analyse des ereignisfreien Überlebens (EFS)	48	
12	Gesamtüberleben von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse	49	

Anhang

Tabellenverzeichnis:

Nummer	Titel	Seite
1	Klassifikationssystem nach Durie und Salmon	4
2	International Staging System	5
3	Revised International Staging System	5
4	Einschlusskriterien für die LenaMain-Studie	22
5	Ausschlusskriterien für die LenaMain-Studie	23
6	Hämatologische Nebenwirkungen während des ersten und zweiten Jahres Erhaltungstherapie mit Lenalidomid für die Studienarme A und B	26
7	Verteilung der Patientenmerkmale zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in den beiden Studienarmen	30
8	Verteilung der Patientencharakteristika hinsichtlich der bisherigen Therapien des MM	31
9	Dosistoleranz im Laufe der LenaMain-Studie	32
10	Gründe für Dosisreduktionen	34
11	Gründe für Studienabbrüche	35
12	Leukopenien	36
13	Neutropenien	36
14	Infektionen	37
15	Anämien	37
16	Thrombozytopenien	38
17	Nicht-hämatologische Nebenwirkungen der Schweregrade °III und °IV	39
18	Schwerwiegende Nebenwirkungen	39
19	Zweitneoplasien (SPM)	40
20	Verteilung der Remissionskategorien	43
21	Hämatologische °III/°IV Nebenwirkungen während der Erhaltungstherapie mit unterschiedlichen Dosierungen Lenalidomid	54
22	Ergebnisse der LenaMain-Studie sowie der großen Studien zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid hinsichtlich des ereignis- bzw. progressionsfreien Überlebens	62
23	Vergleich der 3-Jahres-Überlebensraten der Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie	62
24	Vergleich von Patientenmerkmalen der LenaMain-Studie mit einzelnen bzw. gebündelten Merkmalen anderer Studien zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie	64

Abbildungsverzeichnis:

Nummer	Titel	Seite
1	Behandlungsschema der LenaMain-Studie	21
2	Consort-Diagramm der LenaMain-Studie	29
3	Eingenommene Dosierungen im Laufe der LenaMain-Studie	33
4	Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines SPM bzw. für den Tod	41
5	Verteilung der besten Remissionsstadien aller Patienten im Gesamtzeitraum der Studie	42
6	Verteilung der Remissionsstadien zu Studienbeginn	42
7	Verteilung der Remissionskategorien	44
8	Dynamik der Remissionsstadien in der Konsolidierungsphase	45
9	Dynamik der Remissionsstadien in den Studienarmen A und B in dem ersten Jahr der Erhaltungstherapie	46
10	Ereignisfreies Überleben (EFS) von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse	47
11	Landmark-Analyse des ereignisfreien Überlebens (EFS)	48
12	Gesamtüberleben von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse	49

Dosisreduktionsregeln gemäß dem Studienprotokoll V29 vom 06.07.2016:

1 Dosisreduktionsschritte während der Konsolidierungsphase

Dosisreduktionsschritte während der Konsolidierungsphase	
Startdosis	25 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage
Dosis-Level 1	20 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage
Dosis-Level 2	15 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage
Dosis-Level 3	10 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage
Dosis-Level 4	5 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage
Dosis-Level 5 *	5 mg jeden zweiten Tag für 21 Tage alle 28 Tage
Dosis-Level 6	Einstellung der Studienmedikation

*Niedrigste Dosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion und Dosisreduktion aufgrund von Zytopenie sind 5 mg täglich

Dosisreduktionsschritte für Patienten mit einer Kreatinin- Clearance < 30 ml/min und ohne Dialyse-Pflichtigkeit während der Konsolidierungsphase	
Startdosis	15 mg jeden zweiten Tag für 21 Tage alle 28 Tage
Dosis-Level 1	10 mg jeden zweiten Tag für 21 Tage alle 28 Tage
Dosis-Level 2	5 mg jeden zweiten Tag für 21 Tage alle 28 Tage
Dosis-Level 3	Einstellung der Studienmedikation

Dosisreduktionsschritte für Dialyse-pflichtige Patienten während der Konsolidierungsphase	
Startdosis	15 mg 3x wöchentlich, jeweils nach der Dialyse
Dosis-Level 1	10 mg 3x wöchentlich, jeweils nach der Dialyse
Dosis-Level 2	5 mg 3x wöchentlich, jeweils nach der Dialyse
Dosis-Level 3	Einstellung der Studienmedikation

2 Dosisreduktionsschritte während der Erhaltungstherapie in Studienarm A

Dosisreduktionsschritte während der Erhaltungstherapie in Studienarm A	
Startdosis	25 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage oder die maximal tolerierte Dosis während der Konsolidierung
Dosis-Level 1	20 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage oder die um 5 mg reduzierte, maximal tolerierte Dosis während der Konsolidierung für 21 Tage alle 28 Tage oder Dosis- Level 5
Dosis-Level 2	15 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage oder die um 10 mg reduzierte, maximal tolerierte Dosis während der Konsolidierung für 21 Tage alle 28 Tage oder Dosis- Level 5
Dosis-Level 3	10 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage oder die um 15 mg reduzierte, maximal tolerierte Dosis während der Konsolidierung für 21 Tage alle 28 Tage oder Dosis-Level 5
Dosis-Level 4	5 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage wenn die maximal tolerierte Dosis während der Konsolidierung 5 mg betrug: Dosis- Level 5
Dosis-Level 5*	5 mg jeden zweiten Tag für 21 Tage alle 28 Tage
Dosis-Level 6	Einstellung der Studienmedikation

*Niedrigste Dosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion und Dosisreduktion aufgrund von Zytopenie sind 5 mg täglich

Dosisreduktionsschritte für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und ohne Dialyse Pflichtigkeit während der Erhaltungsphase in Studienarm A	
Startdosis	15 mg jeden zweiten Tag für 21 Tage alle 28 Tage oder die maximal tolerierte Dosis während der Konsolidierung
Dosis-Level 1	10 mg jeden zweiten Tag für 21 Tage alle 28 Tage oder die um 5 mg reduzierte, maximal tolerierte Dosis während der Konsolidierung täglich für 21 Tage alle 28 Tage oder Einstellung der Studienmedikation
Dosis-Level 2	5 mg jeden zweiten Tag für 21 Tage alle 28 Tage oder Einstellung der Studienmedikation
Dosis-Level 3	Einstellung der Studienmedikation

Dosisreduktionsschritte für Dialyse-pflichtige Patienten während der Erhaltungstherapie in Studienarm A	
Startdosis	15 mg 3x wöchentlich, jeweils nach der Dialyse oder die maximal tolerierte Dosis während der Konsolidierung
Dosis-Level 1	10 mg 3x wöchentlich, jeweils nach der Dialyse oder die um 5 mg reduzierte, maximal tolerierte Dosis während der Konsolidierung 3x wöchentlich oder Einstellung der Studienmedikation
Dosis-Level 2	5 mg 3x wöchentlich, jeweils nach der Dialyse oder Einstellung der Studienmedikation
Dosis-Level 3	Einstellung der Studienmedikation

3 Dosisreduktionsschritte während der Erhaltungsphase in Studienarm B

Dosisreduktionsschritte während der Erhaltungstherapie in Studienarm B	
Startdosis	5 mg täglich für 21 Tage alle 28 Tage oder die maximal tolerierte Dosis während der Konsolidierung
Dosis-Level 1	5 mg jeden zweiten Tag für 21 Tage alle 28 Tage oder Einstellung der Studienmedikation
Dosis-Level 2	Einstellung der Studienmedikation

Danksagung

Zunächst einmal möchte ich Prof. Dr. Haas für die Ermöglichung der Promotion an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf danken.

Ein besonderes Dankeschön geht an Prof. Dr. Fenk, welcher mir dieses Promotionsthema überlassen hat und mir bei jedem Schritt dieses langen Weges mit Rat und Tat sowie mit viel Geduld zur Seite gestanden hat.

Prof. Dr. Kobbe möchte ich für seine Unterstützung danken.

Des Weiteren gilt mein Dank den ärztlichen Mitarbeitern der Klinik für Hämatologie, insbesondere Dr. Boquoi und Dr. Lopez, die mich bei der Datensammlung und bei der Klassifikation der Nebenwirkungen unterstützt haben.

Ebenfalls ein großes Dankeschön gilt den Mitarbeitern des Studienteam der Hämatologie, hier vor allem Frau Rost, Frau Tobias, Frau Hauck und Herrn Linnenbrink für die nette Einarbeitung sowie die Unterstützung im Verlauf bei der Datensammlung und Dokumentation.

Ein weiteres riesengroßes Danke richtet sich an meine Eltern, meine Schwester Joline und meinen Freund Ben-Niklas Bärman für ihre Unterstützung in jeglicher Hinsicht, sei es die finanzielle Unterstützung, die mir diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat, die emotionale Unterstützung, technische Fragestellungen oder das Korrekturlesen dieser Dissertation und außerdem so viel anders, was den Rahmen an dieser Stelle deutlich sprengen würde.

Danke auch an meine Freundinnen und Kommilitoninnen Julia Reimer und Tessa Schade, ohne die das Studium bedeutend schwerer gewesen wäre.

Ein letztes Dankeschön richtet sich an Juliane Traxler fürs Korrekturlesen und für ihr immer offenes Ohr und außerdem an Chantal Böhm für ihre Hilfe mit Excel.