

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

Prognostische Bedeutung
von Scores für Komorbiditäten und den Allgemeinzustand
mit Blick auf die Effektivität und die therapieassoziierte Toxizität
bei Patienten, die in der LenaMain-Studie behandelt wurden

Dissertation

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

vorgelegt von

Ingrida Savickaite

2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

Zweitgutachter: PD Dr. med. Tobias Zeus

Eigene Publikationen

Teile dieser Dissertation wurden veröffentlicht:

Savickaite I, et al. The prognostic significance of comorbidity scores and performance status in assessing effectivity and therapy-associated toxicity in patients treated in the LenaMain-trial. *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie*. 2019, 11.-14. Oktober; Berlin, Deutschland. Abstractnummer: P44589¹

I. Zusammenfassung

Das Multiple Myelom (MM) betrifft meist ältere Erwachsene mit einem medianen Alter von 70 Jahren. In der Regel haben diese Patienten bereits mehrere Komorbiditäten, welche ihr tägliches Leben beeinflussen. Dadurch spielt das biologische Alter der Patienten eine große Rolle. Wir haben vier Scores für Komorbiditäten und den Allgemeinzustand bei Patienten mit MM eingesetzt: Frailty, Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI), Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI), HCT-CI/Alter. Mit diesen Scores haben wir Patienten, die in der LenaMain-Studie behandelt wurden, untersucht. Die LenaMain-Studie ist eine prospektive, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, die zeigen konnte, dass eine Erhaltungstherapie mit hoch- versus niedrigdosiertem Lenalidomid nach einer Hochdosischemotherapie (HD) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation zu einer längeren Remissionsdauer von im Median einem Jahr führt. Wir haben die Daten von 162 Studienpatienten bei der Erstdiagnose, vor der HD und bei Studieneinschluss vor Beginn der Erhaltungstherapie retrospektiv ausgewertet. Dabei erfolgte eine Einteilung nach Gebrechlichkeit in drei Gruppen: fit, intermediär und gebrechlich.

Wir konnten zunächst zeigen, dass sich die Verteilung der drei Gruppen in beiden Studienarmen nicht signifikant unterschied und somit Allgemeinzustand und Komorbiditäten keinen Bias bei der Analyse der Studie darstellten. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass fitte und unfitte Patienten innerhalb ihrer Dosisgruppe bzw. Studienarms das gleiche ereignisfreie und Gesamt-Überleben hatten ($p > 0,05$). Es zeigten sich auch keine Unterschiede zwischen fitten und unfitten Patienten hinsichtlich der Remissionsraten nach einem, zwei und drei Jahre der Erhaltung ($p > 0,05$). Auch die Notwendigkeit einer Lenalidomid-Dosisreduktion war in allen Patientengruppen während der Therapie gleich ($p > 0,05$). Neuauftretene Neutropenien oder Infektionen hatten die gleichen Raten in den jeweiligen Dosisgruppen unabhängig von den untersuchten Scores ($p > 0,05$).

Zusammenfassend zeigte sich, dass innerhalb eines Kollektivs von Patienten, die initial als für eine HD geeignet eingestuft wurden, fitte und unfitte Patienten dieselben klinischen Ergebnisse hinsichtlich Effektivität, aber auch in Bezug auf Nebenwirkungen haben. Für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bedeutet dies, dass auch unfitte Patienten von einer höheren Lenalidomid-Dosis profitieren, ohne dabei exzessiv mehr Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen.

II. Summary

Multiple myeloma is largely a disease of older adults, with a median age at diagnosis of 70 years. When first diagnosed, most patients suffer from various comorbidities and disabilities, which affect their daily living. Thus, patients' biological age is of great importance. We compared four comorbidity- and frailty scores of patients treated in the LenaMain trial a prospective, randomized, open label, multicenter phase III trial, which included patients 3 months after first-line high dose treatment and autologous stem cell transplantation. 162 patients were examined at diagnosis, at trial enrollment and before high-dose therapy with autologous stem cell transplantation to classify patients as fit, intermediate and frail. We used the Frailty-Score, the Revised Myeloma Comorbidity Index, the Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index and the Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index/Age.

We correlated the score's impact on outcome, achieved remission, reduction of lenalidomide dose and adverse effects after consolidation therapy and after one, two and three years of maintenance. In all the scores used, unfit patients at diagnosis and at baseline showed the same event-free survival and overall-survival in both therapy arms ($p>0,05$). Similarly, unfit patients achieved the same remission rates after consolidation, after one, two and three years of maintenance therapy ($p>0,05$). There were no significant differences in lenalidomide dose reduction rate in different risk stratification groups during therapy ($p>0,05$). Adverse reactions like neutropenia or infections showed similar rates in all fitness groups: after consolidation, one, two and three years of the maintenance therapy ($p>0,05$).

In summary fit and unfit patients, in a cohort with patients initially assessed as eligible for high-dose-therapy, showed the same efficacy during lenalidomide maintenance, as well as, the same toxicity. Thus, unfit patients also benefit from a higher lenalidomide dosage without experiencing an excess of adverse events.

III. Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of Daily Living
CCI	Charlson Comorbidity Index
CR	Komplette Remission/complete response
DS	Durie-Salmon
ED	Erstdiagnose
EFS	Ereignisfreies Überleben/Event-free survival
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GMIHO	Gesellschaft für medizinische Innovation – Hämatologie und Onkologie
HCT-CI	Haematopoetic Cell Transplantation-Comorbidity Index
HCT-CI/Age	Haematopoetic Cell Transplantation-Comorbidity Index/Age
HDT	Hochdosistherapie
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
R-ISS	Revised International Staging System
KPS	Karnofsky Performance Status
MM	Multiples Myelom
MPT	Melphalan + Prednisolon + Thalidomid
OS	Overall-Survival
PBSCT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PD	Progressive Erkrankung/progressive disease
PR	Partielle Remission/partial Response
Rd	Lenalidomid (Revlimid®) + Dexamethason
R-MCI	Revised Myeloma Comorbidity Index
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
sCR	Stringente komplette Remission/stringent complete response
SD	Stabile Erkrankung/stable disease
vgPR	Sehr gute partielle Remission/very good partial response

IV. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Das Multiple Myelom.....	1
1.2. Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms.....	2
1.3. Scores für Allgemeinzustand und Komorbiditäten	7
1.4. Die LenaMain-Studie	10
1.5. Ziele der Arbeit	11
2. Material und Methoden	12
2.1. Patientenkollektiv und Studiendesign	12
2.2. Datenerhebung	13
2.3. Scores für Komorbiditäten und den Allgemeinzustand	14
2.3.1. Frailty-Score	14
2.3.2. Revised Myeloma Comorbidity Index	16
2.3.3. Haematopoetic Cell Transplantation – Comorbidity Index und Haematopoetic Cell Transplantation – Comorbidity Index/Age.....	18
2.4. Schweregrade von Nebenwirkungen	19
2.4.1. Neutropenie.....	19
2.4.2. Infektionen.....	19
2.5. Statistik	19
3. Ergebnisse.....	21
3.1. Patientencharakteristika.....	21
3.2. Datenverfügbarkeit.....	22
3.3. Risikostratifikation	22
3.3.1. Erstdiagnose	22
3.3.2. Baseline	23
3.3.3. Vor Hochdosistherapie	24

3.4.	Ansprechraten	25
3.5.	Ereignisfreies Überleben.....	29
3.6.	Overall-Survival	34
3.7.	Einfluss auf die Lenalidomid-Dosis	38
3.8.	Nebenwirkungen.....	42
3.8.1.	Neutropenie.....	42
3.8.2.	Infektionen.....	51
3.8.3.	Zusammenfassung.....	60
3.9.	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	61
4.	Diskussion und Schlussfolgerungen	63
4.1.	Stellenwert von Frailty-Scores beim Multiplen Myelom.....	63
4.2.	Anwendung der Scores für Frailty und Komorbiditäten bei Patienten mit Multiplem Myelom.....	66
4.3.	Einschränkungen der Studie	69
4.4.	Kurzzusammenfassung	69
4.5.	Ausblick	70
5.	Literatur- und Quellenverzeichnis	71

1. Einleitung

1.1. Das Multiple Myelom

Das multiple Myelom ist eine Plasmazelldyskrasie, welche durch eine klonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline charakterisiert wird. Diese Immunglobuline werden „Paraprotein“ genannt. Jährlich werden ca. 3600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2900 Fälle pro Jahr bei Frauen in Deutschland diagnostiziert^{2,3}. Das mediane Alter bei der Erstdiagnose beträgt bei Männern 72 Jahre und bei Frauen 74 Jahre^{2,3}. Die genauen Ursachen der Entstehung des multiplen Myeloms sind unklar. In manchen Fällen zeigen sich am Anfang Vorstufen des Myeloms, die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz oder das schwelende (besser bekannt als „smoldering“) Myelom. Das multiple Myelom ist eine sehr heterogene Erkrankung mit vielen zytogenetischen Veränderungen, welche bei etwa 40 % der Patienten nachgewiesen werden können. Am häufigsten sind die folgenden Chromosomen betroffen: 3, 7, 9, 11, 15 und 17. Folgende genetische Veränderungen zeigen eine prognostische Hochrisiko-Situation an: del(17p), t(4;14), t(14;16). Eine ungünstige Prognose zeigen auch t(14;20) und ampl1q21. Hyperdiploidie ist mit einer guten Prognose des multiplen Myeloms vergesellschaftet³.

1.2. Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms

Die Symptome sind oft unspezifisch. 25 % der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beschwerdefrei. Häufige Beschwerden sind durch Knochendestruktion und pathologische Frakturen verursachte Knochenschmerzen (60 %), Anämie-bedingte Fatigue (40 %), Infektneigung durch sekundären Antikörpermangel (bis 20 %), Gewichtsverlust (25 %) oder schäumender Urin und Niereninsuffizienz als Zeichen einer Bence-Jones-Proteinurie^{3,4}. Zur Diagnosestellung des multiplen Myeloms müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein. Diese sind in der Abb. 1 aufgeführt^{3,5}.

Abb. 1 Diagnostische Kriterien für Multiples Myelom und verwandte Erkrankungen³. MGUS – Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Endorganschaden – CRAB Kriterien. Abnormaler freier Leichtketten-Quotient – nur beim Leichtkettentyp

Diagnose	MGUS	Schwelendes Myelom	Symptomatisches Multiples Myelom		Solitäres Plasmozytom	Plasmazell-Leukämie
Kriterien						
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	<10 %	≥10 - 60 %	≥10 %	≥60 %	<10 %	
	und	und/oder	und/oder	oder	und	
Monoklonales Protein im Serum	<30 g/l	≥30 g/l	nachweisbar		nicht obligat nachweisbar	
	und	und/oder	und/oder		und	
Monoklonales Protein im Urin	<500 mg/24 h	≥500 mg/24 h	nachweisbar		nicht obligat nachweisbar	
	und	und	und		und	
Endorganschaden	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nachweisbar		nicht nachweisbar	
	und				und	
	abnormaler freier Leichtketten-Quotient			abnormaler freier Leichtketten-Quotient >100 und betroffene Leichtkette ≥100 mg/l	singuläre Knochenmanifestation in MRT oder CT	≥2 x 10 ⁹ /l klonale Plasmazellen im peripheren Blut
				oder	und	und/oder
				>1 Herdbefund im MRT	klonale Plasmazellen bioptisch gesichert	>20 % Plasmazellen im Differentialblutbild

Bei bestehendem Verdacht auf multiples Myelom sind die folgenden Untersuchungen indiziert (Tabelle 1)³.

Tabelle 1 Diagnostik bei Verdacht auf MM³

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese und körperliche Untersuchung	Knochenschmerzen, Fatigue, B-Symptomatik, schäumender Urin, Polyneuropathie, venöse Thrombembolien, Blutungs- und Anämiezeichen
Blutbild	Differentialblutbild
Labor	Elektrolyte (Natrium, Kalium, korrigiertes Kalzium) Nierenretentionsparameter Gesamteiweiß und Albumin im Serum Serumelektrophorese und M-Gradient Immunfixation im Serum und Urin Immunglobuline im Serum Freie Leichtketten (Kappa und Lambda) im Serum. Berechnung des Quotienten 24 h-Sammelurin (Eiweißausscheidung) LDH, GPT Beta2-Mikroglobulin im Serum
Bildgebende Diagnostik	Low-Dose-Ganzkörper-CT nativ zur Diagnostik von Osteolysen, Osteopenie und zur Stabilitätsbeurteilung
Knochenmarkpunktion	Aspirat: Zytologie, Zytogenetik mittels FISH (del(17p), t(4;14), t(14;16), fakultativ t(14;20) und ampl1q21) Biopsie: Histologie

Nach der Diagnosestellung wird das Myelom zur besseren Abschätzung der Prognose in Subgruppen aufgeteilt. Aktuell werden das International Staging System (ISS)⁶ und Revised International Staging System (R-ISS)⁷ dafür gebraucht. Die Aufteilung der Subgruppen und deren Bedeutung für die Prognose sind nach diesen Systemen in den *Tabelle 2* und *Tabelle 3* abgebildet. Das R-ISS wurde erst nach der Studieninitiierung veröffentlicht, weshalb wir dieses System nicht für alle Patienten anwenden konnten.

Tabelle 2 Stadieneinteilung nach ISS⁶

Stadium	Kriterien
I	β2-Mikroglobulin <3,5 mg/l und Albumin ≥3,5 g/l
II	β2-Mikroglobulin <3,5 mg/l und Albumin <3,5 g/l oder β2-Mikroglobulin 3,5 bis <5,5 mg/l
III	β2-Mikroglobulin ≥5,5 mg/l

Tabelle 3 Stadieneinteilung nach R-ISS⁷

Stadium	Kriterien
I	β2-Mikroglobulin ≤3,5 mg/l und Albumin ≥3,5 g/dl und Zytogenetik Standardrisiko und LDH ≤ oberer Normwert
II	Weder Stadium I noch Stadium III
III	β2-Mikroglobulin ≥5,5 mg/l und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH > oberer Normwert

Prognostische Daten auf der Grundlage des ISS und des R-ISS sind in der *Tabelle 4* zusammengefasst^{3,6,7}.

Tabelle 4 Prognose nach ISS und R-ISS³

	ISS	R-ISS	
	Überlebenszeit (Median, Monate)	Überlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreie Überlebensrate (5 Jahre, %)
Stadium I	62	82	55
Stadium II	44	62	36
Stadium III	29	40	24

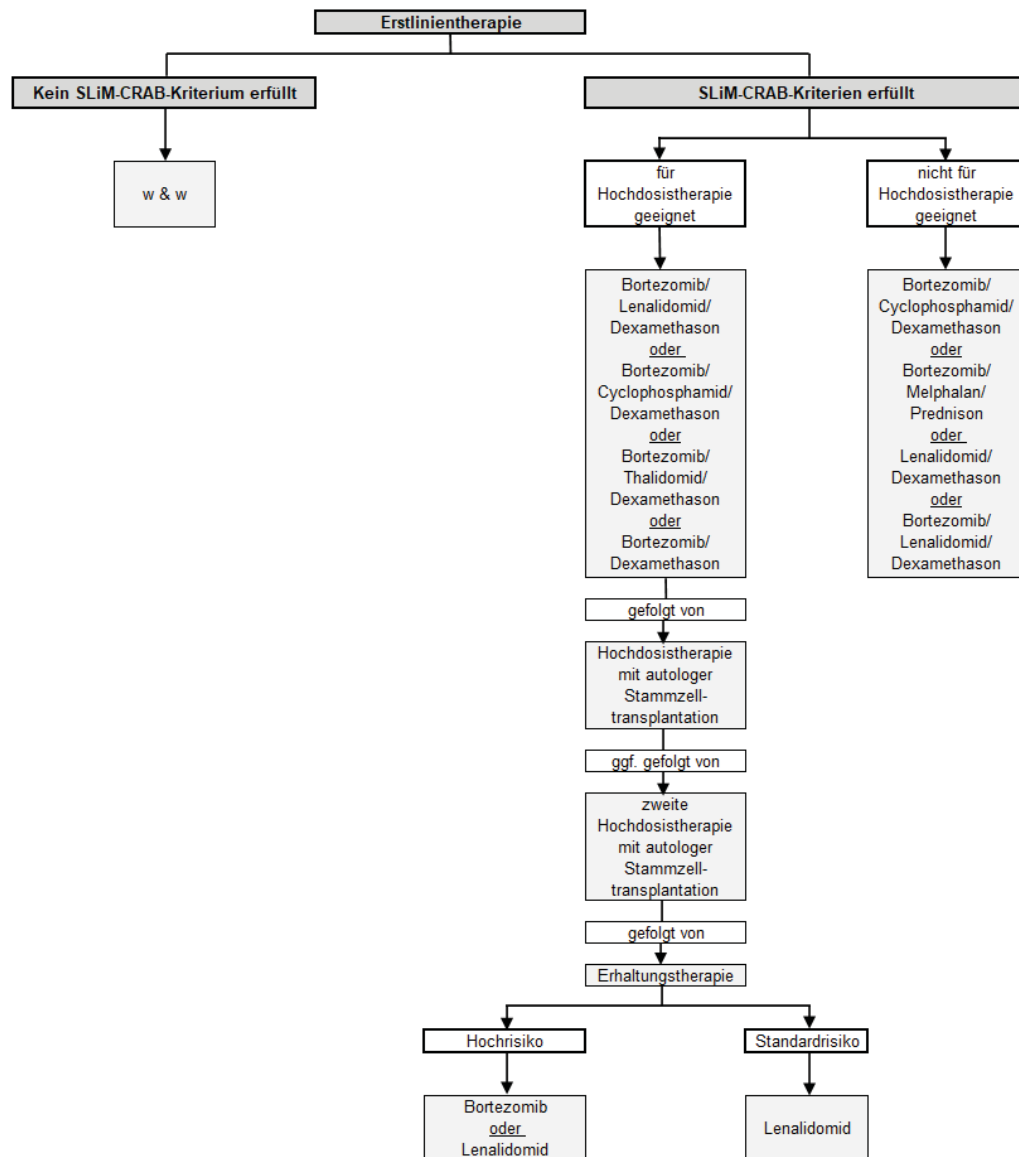
Die Indikation zur Einleitung der Therapie beim multiplen Myelom wird nach dem Vorhandensein von Plasmazell-bedingten Organschaden unter Zuhilfenahme der CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenbeteiligung) oder durch das Vorhandensein von Myelom-definierenden Biomarkern (Knochenmarkinfiltration, freie Leichtketten, fokale Läsionen im MRT) gestellt. Diese sind mit einem 80%igem Risiko verbunden, innerhalb von zwei Jahren Organschäden zu entwickeln (Tabelle 5)³. Zur Behandlungsindikation ist ein Kriterium ausreichend.

Tabelle 5 Kriterien der Therapieindikation³

Kriterium	Definition
CRAB	
C - Hyperkalzämie	Ca >2,75 mmol/l oder >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
R - Niereninsuffizienz	Kreatinin ≥2,0 mg/dl oder GFR <40 ml/min
A - Anämie	Hb <10,0 g/dl oder ≥2,0 g/dl unterhalb des unteren Normwertes
B - Knochenbeteiligung	≥1 ossäre Läsion in der Bildgebung
Myelom-definierende Biomarker	
Knochenmarkinfiltration	>60 % Plasmazellen (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten	Quotient im Serum >100
Fokale Läsionen im MRT	>1 fokale Läsion >1 cm in der MRT Bildgebung

Das Multiple Myelom wird aktuell als eine nicht heilbare Erkrankung bezeichnet. Das primäre Ziel der Behandlung ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission in der kürzesten Zeit, die Linderung der Beschwerden und eine Normalisierung des täglichen Lebens des Patienten. Das langfristige Ziel der Therapie ist Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Die Standard-Erstlinientherapie ist in Abb. 2 aus Onkopedia³ wie folgt dargestellt.

Abb. 2 **Erstlinientherapie**³. w & w – watch and wait (abwarten), Bortezomib/Dexamethason Wirksamkeit ist niedriger als die Wirksamkeit der Dreifachkombination



Der Therapieerfolg wird durch die Rate an Remissionen gemessen, die gemäß den IMWG-Remissionskriterien für das multiple Myelom in komplette Remission (CR), stringente komplette Remission (sCR), sehr gute partielle Remission (vgPR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) und Progress der Erkrankung (PD) unterteilt werden⁸. Die entscheidenden Faktoren zwischen den unterschiedlichen Remissionen sind in Grafik 3 dargestellt (Abb. 3).

Abb. 3 **Remissionskriterien**³. „sCR“: stringente komplette Remission. „CR“: komplette Remission. „VGPR“: sehr gute partielle Remission. „PR“: partielle Remission. „SD“: stabile Erkrankung. „PD“: Progress der Erkrankung

Kriterien	M Protein Elektrophorese	M Protein Immunfixation	Freie Leichtketten (FLC-Quotient)	Weichteil-Manifestationen	Plasmazellen im Knochenmark
Status					
sCR (alle Kriterien sind erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin	normalisiert	nicht nachweisbar	≤5 %; keine klonalen Plasmazellen (Immunhistochemie)
CR (alle Kriterien sind erfüllt)		nicht nachweisbar in Serum und Urin		nicht nachweisbar	≤5 %
VGPR (alle Kriterien sind erfüllt)	≥90 % Reduktion im Serum und <100 mg/24 h im Urin oder kein M Protein in Serum und Urin	nachweisbar			
PR	≥50 % Reduktion im Serum und ≥90 % Reduktion im Urin oder <200 mg/24 h im Urin		>50 % Reduktion der Differenz, falls M Protein nicht bestimmbar	>50 % Reduktion (obligates Kriterium)	>50 % Reduktion der Infiltration, falls Anteil vor Therapie >30 % und falls M-Protein und FLC Quotient nicht bestimmbar
SD	weder Kriterien sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt				
PD (mindestens ein Kriterium ist erfüllt, oder neue Symptome)	≥25 % Anstieg im Serum und ≥0,5 g/dl und/oder ≥25 % Anstieg im Urin oder absolut ≥200 mg/24 h		≥25 % Anstieg der Differenz der freien Leichtketten (dFLC) im Serum, absolut um mindestens 100 mg	Neuaufreten oder Progress	>25 % Anstieg in Bezug auf den niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad und absolut ≥10 %

1.3. Scores für Allgemeinzustand und Komorbiditäten

Die Therapie des multiplen Myeloms hat sich in den letzten Jahren kontinuierlich entwickelt⁹, was auch zu einer relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens geführt hat. Bei der Auswahl der Standardtherapie der ersten Linie wird dabei zwischen Patienten, die für eine Hochdosistherapie (HDT) mit autologer PBSCT geeignet sind, und solchen, die nicht für eine HDT geeignet sind, unterschieden. Historisch hat man sich dabei nach dem biographischen Patientenalter und dem Karnofsky Performance Status (KPS) gerichtet. Man hat in den letzten Jahren gesehen, dass der KPS und das biographische Alter allein nicht ausreichend sind, um den körperlichen Zustand des Patienten zu bewerten^{10,11}. Die Patienten werden damit oft über- oder unterbewertet¹². Um die falsche Evaluierung zu vermeiden, die Therapie zu individualisieren und damit patientenbezogen zu optimieren, hat man im Verlauf der letzten Jahre neue Methoden für die Beurteilung der Patienten gesucht. Dafür sind mehrere Scores für Komorbiditäten und den Allgemeinzustand entwickelt worden. Einige beurteilen die Funktionalität und die Selbständigkeit, andere sind vor allem für die Einschätzung der Anzahl und der Schwere der Komorbiditäten entwickelt worden. Das International Myeloma Working Group, das Seattle Cancer Care Alliance/Fred Hutchinson Cancer Research Center und die Universitätsklinik Freiburg sind nur einige von mehreren, die unterschiedliche Scores für die Patientenbeurteilung entwickelt haben: der Frailty-Score der International Myeloma Working Group, der R-MCI von Prof. Engelhardt und ihrem Team aus Freiburg, der HCT-CI und der HCT-CI/Age vom Cancer Care Alliance/Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle. Der Frailty-Score und der R-MCI sind bereits mehrmals für die Prognoseeinschätzung bei der Erstdiagnose eines multiplen Myeloms beschrieben worden^{11,13–15}. Der HCT-CI und HCT-CI/Age werden unabhängig von der Therapielinie vor einer Hochdosistherapie für die Patienteneignung und Prognoseeinschätzung benutzt¹⁶. Bisher publizierte Daten zu diesen Scores sind in *Tabelle 6* zusammengefasst.

Tabelle 6 Publierte Daten zu Scores für Komorbiditäten und den Allgemeinzustand bei Patienten mit MM bei Diagnosestellung oder vor Hochdosistherapie und autologer PBSCT

Autor	Jahr	Diagnose	Zahl von Patienten	Therapie- linie	HD- Therapie	Induktion untersucht	Erhaltung untersucht	Fragestellung des Papers	Ergebnis des Papers
Brioli et al. ²⁰	2019	MM	85	Erstlinie	Keine HD	Nein	Ja	PFS Verbesserung nach Lenalidomid-Erhaltung	Kein Einfluss auf PFS bei hoher drop-out Rate. Frailty-Einstufung soll vom Beginn der Induktion zur Einschätzung der optimalen Dosierung durchgeführt werden
Engelhardt et al. ¹³	2017	MM	801	Erstlinie	Gemischt (HD: 383)	Nein	Nein	R-MCI prognostische Bedeutung für OS und PFS	Hochrisiko nach R-MCI ist mit schlechterem OS und PFS verbunden
Oblozor et al. ¹⁹	2017	MM	448	Nicht spezifisch	HD	Nein	Nein	HCT-CI Einfluss auf nicht geplante stationäre Aufnahme nach ambulanter HD	Höherer HCT-CI Score ist mit schlechterem Outcome assoziiert. Die Unterschiede sind nicht signifikant
Berro et al. ¹⁶	2017	MM (+NHL, HL, AML, andere)	1730	Erstlinie und Rezidiv	HD	Nein	Nein	HCT-CI Einfluss auf "nonrelapse" Mortalität, Intubation, Schock nach autoTx	Höherer HCT-CI ist mit schlechterer "nonrelapse" Mortalität, mehr Intubationen und mehr Schocks verbunden
Engelhardt et al. ¹⁴	2016	MM	125	Erstlinie	Gemischt	Nein	Nein	MMWG Einfluss auf das OS und PFS im Vergleich mit R-MCI, CCI, HCT-CI und KF Index	Die bewerteten Scores für Komorbiditäten und den Allgemeinzustand sind mit dem kürzeren OS und PFS verbunden
Palumbo et al. ¹¹	2015	MM	869	Erstlinie	Keine HD	Nein	Nein	Entwicklung des Frailty-Scores zum Vorhersagen des OS, PFS und der Toxizität	Frailty-Score hat einen Einfluss auf die Mortalität und Toxizität bei älteren MM-Patienten
Facon et al. ¹⁸	2015	MM	1517	Erstlinie	Keine HD	Ja	Ja	Einfluss der kontinuierlichen Rd Therapie bei ED MM, nicht HD fähig, nach Einstufung nach Frailty-Score	Rd verlängert PFS und OS in allen Patientengruppen. Todesursachen sind meistens MM oder Komplikationen bei MM
Saad et al. ¹⁷	2013	MM	1156	Erstlinie und Rezidiv	HD	Nein	Nein	HCT-CI Einfluss auf "nonrelapse" Mortalität bei MM Patienten, die eine HD und autoTx erhalten	Höherer HCT-CI Score ist mit niedrigerem KPS assoziiert. HCT-CI > 2 ist mit Myelophalan-Dosisreduktion assoziiert. Höheres HCT-CI korrelierte nicht mit "nonrelapse" Mortalität aber war schlechterem Überleben assoziiert

Gemäß Frailty-Score ist das gebrechliche Profil von den Patienten mit einem kürzeren Gesamtüberleben unabhängig von der Stadieneinteilung oder von der verabreichten Therapie¹¹. Ein ähnlicher Zusammenhang ist auch für das progressionsfreie Überleben sowie für unerwünschte Ereignisse zu sehen¹¹. Der R-MCI wurde im Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation entwickelt. Hier werden neben Patienten-bedingten Risikofaktoren wie im Frailty-Score auch Krankheits-spezifische Faktoren berücksichtigt: Alter, Karnofsky Index, Gebrechlichkeit, Nieren- und Lungenfunktion, Zytogenetik. Der HCT-CI Score wurde nach einer Datenauswertung von 1055 Patienten, die mit einer allogenen Stammzelltransplantation zwischen dem Jahr 1997 und 2004 im Seattle Cancer Care Alliance/Fred Hutchinson Cancer Research Center sowie in anderen Transplantationszentren behandelt wurden, entwickelt. Dieser Score ist für die Risikostratifizierung des Ausgangs nach einer allogenen Stammzelltransplantation in einer Zusammenschau mit der Schwere der hämatologischen Neoplasie bei den Patienten, die älter als 60 Jahre sind, entwickelt worden. Eine Kombination von HCT-CI und Alter ist im weiteren Verlauf entwickelt worden. Hier werden nicht nur die Komorbiditäten des Patienten, sondern auch das zunehmende Alter als ein Risikofaktor bewertet. Im HCT-CI Score werden mehrere Organfunktionen berücksichtigt.

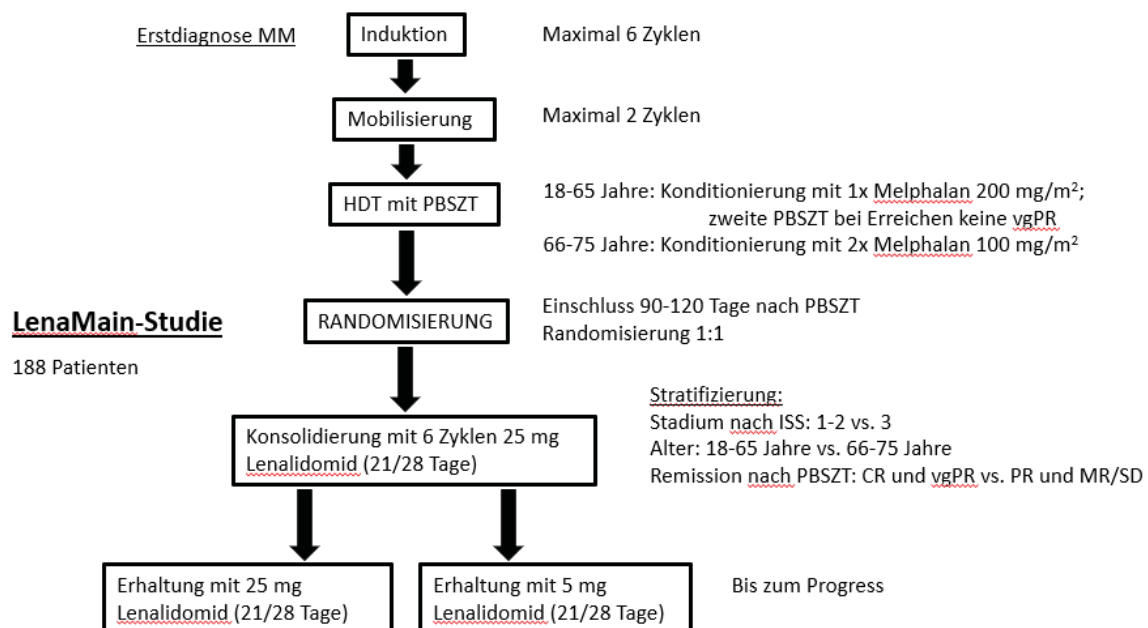
1.4. Die LenaMain-Studie

Der aktuelle Therapiestandard zum Zeitpunkt dieser Arbeit für die Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind, war eine Bortezomib-haltige 3er Induktionstherapie, eine Mobilisation mit Cyclophosphamid und Stammzellapherese, eine Hochdosistherapie mit Melphalan gefolgt von einer autologen peripheren Stammzelltransplantation^{21–25}. Zum Abschluss wurde eine Erhaltungstherapie mit 10 bis 15 mg Lenalidomid bis zum Progress des Myeloms verabreicht²⁶.

Das Ziel der LenaMain-Studie war eine Lenalidomid-Dosiswirkungsbeziehung im Rahmen der Erhaltungstherapie zu untersuchen. Dazu wurde eine 1:1-Randomisation zwischen 25 mg (Arm A) und 5 mg (Arm B) Lenalidomid nach Standard Erstlinien-Hochdosisregime untersucht (Abb. 4). Es zeigte sich ein statistisch signifikant besseres PFS (45 versus 33 Monate) mit 25 mg Lenalidomid bei höherer Neutropenie- und Infektionsrate²⁵. Die Lebensqualität blieb dosisunabhängig gleich in beiden Therapiearmen, ebenso wie das Risiko eine Sekundärneoplasie zu entwickeln.

Im Rahmen der LenaMain-Studie konnte bisher keine Gruppe identifiziert werden, die am meisten von den Nebenwirkungen gefährdet war. Eine Subgruppenanalyse nach Alter zeigte keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen bis einschließlich 65 Jahren und älter als 65 Jahre.

Abb. 4 LenaMain Studiendesign. HDT – Hochdosistherapie. PBSZT – periphere Blutstammzelltransplantation. CR – komplette Remission. vgPR – sehr gute partielle Remission. PR – partielle Remission. MR – minimales Ansprechen. SD – stabile Erkrankung



1.5. Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob Patienten innerhalb der LenaMain-Studie eher von Nebenwirkungen betroffen waren, wenn sie mehr Komorbiditäten und einen schlechteren Allgemeinzustand hatten und ob solche Patienten öfter zu Dosisreduktionen oder gar Therapieabbrüchen neigten.

Alle Patienten der LenaMain-Studie sollten retrospektiv nach den obengenannten vier Scores (Frailty-Score, R-MCI, HCT-CI und HCT-CI/Age) anhand der vorhandenen Patientenakten mittels der Daten bei Erstdiagnose, beim Einschluss in die Studie und vor der Hochdosischemotherapie eingestuft werden. Anschließend sollten die Score-basierten Risikogruppen miteinander zwischen den Therapiearmen der Studie hinsichtlich der erreichten Remissionen, des Gesamtüberlebens, dem ereignisfreien Überleben, der maximal tolerablen Lenalidomid-Dosis, den aufgetretenen Toxizitäten und unerwünschten Ereignissen verglichen werden.

So sollten zwei Fragen beantwortet werden:

- 1) Kann mit Hilfe der Scores eine Risikogruppe identifiziert werden, die eine höhere Dosis der Standarderhaltungstherapie nicht toleriert und
- 2) Gibt es Unterschiede in der Zusammensetzung aus fitten und unfitten Patienten in den beiden Therapiearmen?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Studiendesign

Von 2009 bis 2017 wurde die prospektive, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III LenaMain-Studie in Deutschland in fünf Zentren durchgeführt: Düsseldorf, Duisburg, Gießen, Hamburg und Heidelberg. Es handelte sich um ein „investigator initiated trial“, das von der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf initiiert und von der Gesellschaft für medizinische Innovation – Hämatologie und Onkologie (GMIHO) als Sponsor durchgeführt wurde.

Ein- und Ausschlusskriterien der Studien in gekürzter Form waren:

- Unterschriebene Einverständniserklärung,
- Alter von 18 bis 75 Jahre,
- Fähigkeit sich an die Regeln und Voraussetzungen des Studienprotokolls zu halten,
- Zustand nach autologer Stammzelltransplantation vor 90 bis 120 Tage ohne Zeichen eines Progresses,
- Die Patienten durften bis zu sechs Zyklen einer Induktionstherapie und bis zu zwei Mobilisierungszyklen erhalten zu haben. Die Induktionstherapie mit Bortezomib oder Thalidomid war erlaubt. Eine vorherige Radiotherapie war erlaubt,
- Messbare Myelomparameter mussten bei der Erstdiagnose vorhanden sein: Paraprotein im Serum ($>0,5$ g/dl) oder im Urin ($>0,2$ g/24 Stunden), oder freie Leichtketten im Serum (>50 mg/l) mit abnormaler Ratio,
- ECOG ≥ 2 beim Einschluss in die Studie,
- Laborwerte: ANC $\geq 1000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100000/\mu\text{l}$, Bilirubin maximal $2,5$ mg/dl, AST und ALT-Erhöhung auf maximal das dreifache der oberen Grenze des Normbereichs. Patienten mit gestörter Nierenfunktion konnten eingeschlossen werden,
- Fähigkeit sich an die Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen zu halten,
- Keine malignen Erkrankungen seit mindestens fünf Jahren. Ausnahmen: Basaliome, Plattenepithelkarzinome der Haut oder Karzinome „in situ“ der Cervix oder Mamma, die behandelt wurden.

Diese Doktorarbeit wurde als Zusatzuntersuchung im Rahmen der LenaMain-Studie durchgeführt (Ethikvotum für die LenaMain-Studie: MC-LKP-300. NCT-Nummer: NCT00891384). Die Auswertung der Scores für Komorbiditäten, Allgemeinzustand und Gebrechlichkeit (im Weiteren

„Frailty“ genannt) ist während der Studienplanung nicht vorgesehen worden und war nicht Teil des Protokolls, sondern wurde nachträglich im Rahmen einer retrospektiven Analyse erhoben. Für die Zusatzuntersuchungen dieser retrospektiven Arbeit wurde eine zusätzliche Zustimmung von der Ethikkommission erteilt (Registrierungs-ID: 2017064319, Studiennummer 5927R).

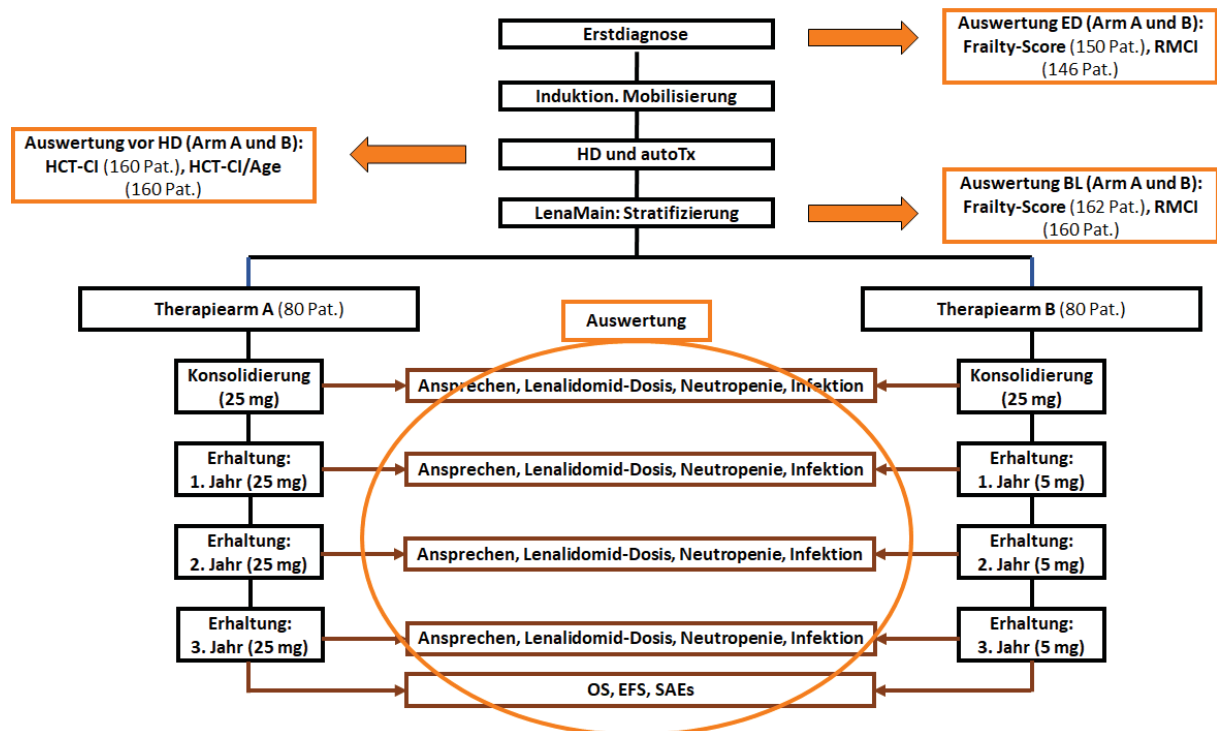
2.2. Datenerhebung

Die Auswertung wurde retrospektiv nach Aktenlage durchgeführt. In unsere Auswertung flossen diejenigen Patienten mit ein, bei denen ausreichend Daten für die Dokumentation vorhanden waren, um sie retrospektiv gemäß der Scores einzustufen (Laborwerte, Zustand des Patienten bei der Erstdiagnose, bei der Baseline und vor der Hochdosistherapie).

Wir schlossen die Patientendaten von drei der fünf Studienzentren in die Auswertung ein. Auf die Daten der sechs Patienten aus Hamburg und der 20 Patienten aus Heidelberg verzichteten wir aufgrund der kleinen Patientenzahl und der größeren räumlichen Entfernung zur Datenerhebung. Wir erhoben insgesamt Daten von 162 Patienten der insgesamt 188 in die LenaMain-Studie inkludierten Patienten. Die Patientendaten sammelten wir zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten: bei der Erstdiagnose (Frailty und R-MCI), vor der Hochdosischemotherapie und der autologen Stammzelltransplantation (HCT-CI und HCT-CI/Age) und bei dem Einschluss in die LenaMain-Studie drei Monate nach der Stammzelltransplantation (Frailty und R-MCI) (*Abb. 5*). Die Organfunktion konnte durch Labordokumentation im elektronischen System der Klinik oder in Form der Papierakte evaluiert werden. Die Begleiterkrankungen und die Vorbefunde konnten wir auch durch die Vorbriefe der Patienten gewinnen. Die Mobilität und Selbstständigkeit wurde, wenn nicht anders dokumentiert, gemäß der radiologischen Befunde (Frakturen, Läsionen, Raumforderungen) und der Anamnesedokumentation (fit ohne Beschwerden, Schmerzen, polyneuropathische Beschwerden) subjektiv eingeschätzt. Die Patienten, die alleine mit dem Rollator mobil waren und keine anderen schweren Beschwerden hatten, wurden als „selbstständig“ gewertet.

Das Krankheitsstadium wurde bei allen Patienten mittels International Staging System (ISS) bestimmt.

Abb. 5 Studiendesign und Zeit der Patientenauswertung. „ED“: Erstdiagnose. „HD“: Hochdosischemotherapie. „AutoTx“: autologe Stammzelltransplantation. „OS“: Gesamtüberleben. „EFS“: Ereignisfreies Überleben. „SAEs“: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



2.3. Scores für Komorbiditäten und den Allgemeinzustand

2.3.1. Frailty-Score

Der Frailty-Score wurde aus dem Patientenalter und drei kleineren Scores zusammengesetzt: Katz Activities of Daily Living (ADL)²⁷, Instrumental Activities of Daily Living (IADL)²⁸ und Charlson Comorbidity Index (CCI)^{29,30}.

2.3.1.1. ADL

Der ADL Score zeigt die Unabhängigkeit des Patienten in seinem täglichen Leben. Hier werden sechs wesentliche tägliche Aktivitäten berücksichtigt: Baden, An- und Auskleiden, Toilettenbenutzung, Bett-/(Roll-)Stuhltransfer, Urin- und Stuhlkontrolle, Essen. Die Punkte werden für jede Aktivität wie folgt verteilt: 1 Punkt für „unabhängig“ und 0 Punkte für „abhängig“. Die maximal mögliche Punktzahl liegt nach der Zusammenrechnung bei 6. Diese Punkte werden in der weiteren Rechnung des Frailty-Scores folgenderweise umgesetzt: mehr als vier „unabhängige“ Aktivitäten (mehr als 4 Punkte) ergeben in der weiteren Frailty-Rechnung einen Score von 0, vier oder weniger „unabhängige“ Aktivitäten (4 oder weniger Punkte) ergeben in der

weiteren Rechnung einen Score von 1. Die unabhängigen Patienten bekommen damit für den Frailty-Score von ADL 0 Punkte (*Abb. 6*).

2.3.1.2. IADL

Der IADL Score bezeichnet den funktionellen Status der älteren Menschen und beschreibt die komplexen Alltagsfähigkeiten: Telefonbenutzung, selbständiges Einkaufen, Kochen, Haushaltsführung, Wäsche, Benutzung von Transportmitteln, Einnahme von eigenen Medikamenten und die Fähigkeit mit Finanzen umzugehen. Mittels IADL beurteilt man die Selbstständigkeit diese täglichen Aktivitäten durchzuführen. Jede Aktivität, welche selbstständig oder mit minimaler Hilfe durchgeführt wird, wird mit einem Punkt bewertet. Die maximale Punktzahl liegt bei 8 Punkten. Diese Punkte werden in weiterer Rechnung für den Frailty-Score von 0 bis 1 umgesetzt: mehr als 5 Punkte im IADL ergeben in der Frailty-Rechnung einen Score von 0 und 5 oder weniger Punkte ergeben einen Score von 1. Insgesamt werden die „selbstständigen“ Patienten mit einem niedrigeren Score eingestuft (*Abb. 6*).

2.3.1.3. CCI

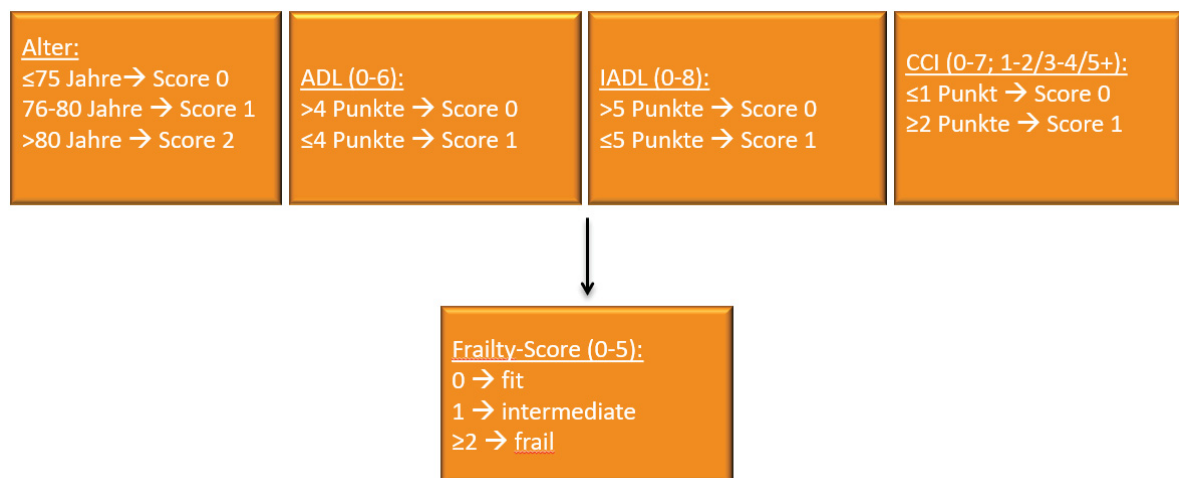
Mittels CCI-Score werden Vor- und Begleiterkrankungen beurteilt: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, Ulkuserkrankung, leichte Lebererkrankung, Diabetes mellitus mit oder ohne Endorganschäden, Hemiplegie, mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung, Tumorerkrankung, Leukämie, Lymphom, mäßig schwere und schwere Lebererkrankung, metastasierter solider Tumor und AIDS. Die Schwere der Nebenerkrankungen wird nach CCI in drei Stufen unterteilt: 2 oder weniger Punkte werden als mild bezeichnet, 3 bis 4 Punkte – moderat, 5 oder mehr – schwer. Die weitere Frailty-Berechnung ergibt sich wie folgt: Score 0 – nicht mehr als 1 Punkt im CCI, Score 1 – alle anderen (*Abb. 6*).

Die Umrechnung des Patientenalters geschah wie folgt: Score 0 für weniger als 75 Jahre, Score 1 – bis 80 Jahre, Score 2 – älter als 80 Jahre (*Abb. 6*).

2.3.1.4. Frailty-Score

Der Frailty-Score besteht aus diesen drei zusammengerechneten Scores (ADL, IADL und CCI) und aus dem Patientenalter. Die umgerechneten Scores werden miteinander addiert und die Patienten als fit, intermediär fit oder gebrechlich eingestuft werden. Als „fit“ werden diejenigen Patienten bezeichnet, die einen Score von 0 haben. Ein Score von mindestens 2 zeigt die „gebrechliche“ Gruppe. Ein Score von 1 zeigt die „intermediäre“ Gruppe (*Abb. 6*).

Abb. 6 Berechnung des Frailty-Scores: ADL (Katz Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), CCI (Charlson Comorbidity Index)³⁰



2.3.2. Revised Myeloma Comorbidity Index

Der R-MCI berücksichtigt folgende Risikofaktoren: Alter, Karnofsky Index, Gebrechlichkeit, Nieren- und Lungenfunktion und die Zytogenetik. Die Gewichtung der obengenannten Risikofaktoren variiert im R-MCI von 0 bis 3 Punkte. Das Alter von mehr als 70 Jahren gibt 2 Punkte, 60 bis 70 Jahre – 1 Punkt und weniger als 60 Jahre – 0 Punkte. Eine gute Nierenfunktion erhält keine Punkte. Eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von weniger als 60 ml/min/1,73 m² gibt 1 Punkt. Eine moderate oder schwere Lungenfunktionsstörung trägt ein Gewicht von einem Punkt. Eine moderate Lungenfunktionsstörung wird durch eine FEV1 ≤60 % oder eine Diffusionskapazität ≤61 % bezeichnet. Eine FEV1 ≤50 % zeigt eine schwere Lungenfunktionsstörung. Der Karnofsky Index von ≤70 % ist für die weitere Zusammenrechnung 3 Punkte wert und ein Index von 80 bis 90 % – 2 Punkte. Die Gebrechlichkeit besteht aus vier Parametern und ist zunächst sehr subjektiv zu erheben: ein Karnofsky Index ≤70 % (mindestens eingeschränkte Leistungsfähigkeit und Arbeitsunfähigkeit aber bestehende Fähigkeit sich selber zu versorgen), die Zeit Up/Go >10 Sekunden (die Zeit, die man benötigt um aus dem Sitzen aufzustehen, drei Meter hin- und her zu gehen und sich wieder hinzusetzen), IADL ≤4 Punkte (siehe Frailty-Score), subjektive Fitness Note 5 oder 6 (mangelhaft oder ungenügend) (Abb. 7).

Abb. 7 Berechnung des R-MCI Scores³¹. „eGFR“: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

eGFR ml/min/1,73m ² ▼	< 60	60 bis 89	≥ 90
Lungenfunktionsstörung ▼	Nein/Mild Moderat/Schwer		
Karnofsky Index ▼	≤70%	80% oder 90%	100%
Gebrechlichkeit ▼	Keine/Mild	Moderat	Schwer
Alter in Jahren ▼	< 60	60 bis 69	≥ 70
Zytogenetik ▼	Günstig	Ungünstig	Fehlend

eGFR. Punkte 0-1 (<60: 1 Punkt, sonst 0).

Lungenfunktion. Punkte 0-1. Mild FEV1 <80% (0 Punkte), moderat FEV1 <60% oder Diffusionskapazität ≤61% (1 Punkt), schwer FEV1 <50% (1 Punkt).

Karnofsky Index. Punkte 0-3 (100%: 0 Punkte. 80-90%: 2 Punkte. ≤0%: 3 Punkte).

Gebrechlichkeit. Parameter 0-1: mild (0 Punkte). 2: moderat (1 Punkt). >2: schwer (1 Punkt).

Parameter: Karnofsky ≤70%, Time up/go >10s, IADL ≤4, subjective Fitness Note 5 oder 6 (mangelhaft/un-genügend).

Alter. Punkte 0-2 (<60: 0 Punkte. 60-69: 1 Punkt. ≥70: 2 Punkte).

Zytogenetik. Punkte 0-1. Günstig (0 Punkte): Hyperdiploidie, t(11;14), del(13q14), normal. Ungünstig (1 Punkt): t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), Hypodiploidie, c-myc, Chromosom1-Aberration. Fehlend (0 Punkte).

Die Gebrechlichkeit wird als mild bezeichnet, wenn maximal ein Parameter zutrifft, als moderat, wenn zwei Parameter zutreffen, und als schwer, wenn mehr als zwei Parameter zutreffen. Moderate oder schwere Gebrechlichkeit ergeben einen Punkt. Die milde Gebrechlichkeit hat keinen Einfluss auf den gesamten Score. Die Patienten werden nach dem Alter in drei Risikogruppen unterschieden: die jüngeren Erwachsenen im Alter ≤60 Jahre haben keinen Einfluss auf die Gesamtrechnung, ein Alter von ≥70 Jahre ergibt 2 Punkte, alle anderen Alterskategorien ergeben – einen Punkt für die weitere Berechnung des Scores. Anders als in den vorherigen Scores haben die zytogenetischen Veränderungen hier ebenfalls einen eindeutigen Stellenwert. Als günstig werden die folgenden zytogenetischen Veränderungen bezeichnet: Hyperdiploidie, t(11;14), normaler Karyotyp oder del(13q14). Als ungünstige Veränderungen sind die Folgenden zu beachten: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), Hypo-

diploidie, c-myc und Chromosom 1-Aberration. Die ungünstige Zytogenetik beeinflusst den Score mit einem Punkt. Die maximale mögliche Punktezahl liegt in R-MCI-Score bei 9, sodass die Patienten in drei Risikogruppen aufgeteilt werden: Niedrigrisiko mit ≤ 3 Punkten, intermediäres Risiko 4 bis 5 Punkte und Hochrisiko ≥ 6 Punkte (Abb. 7).

2.3.3. Haematopoietic Cell Transplantation – Comorbidity Index und Haematopoietic Cell Transplantation – Comorbidity Index/Age

Im HCT-CI Score werden folgende Organfunktionen bewertet: Herzrhythmusstörungen, kardiovaskuläre Komorbiditäten, gastrointestinale Nebenerkrankungen sowie Leberfunktionsstörung, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Stoffwechselstörung und Adipositas, Lungenfunktionsstörung oder andere pulmonale Komorbiditäten, Infektionen und eine Nierenfunktionsverschlechterung. Insgesamt werden 17 Komorbiditäten-Kategorien bestimmt, welche als eine Kombination das Mortalitätsrisiko vorhersagen (Abb. 8).

Abb. 8 Berechnung des HCT-CI Scores³². „AST“: Aspartat-Aminotransferase. „ALT“: Alanin-Aminotransferase. „ULN“: obere Grenze des Normbereichs. „DLco“: Diffusionskapazität. „FEV1“: Einsekundenkapazität

Komorbiditäten	Definition	Punkte
Arrhythmie	Vorhofflimmern oder -flattern, Sinusknotensyndrom, ventrikuläre Arrhythmien	1
Kardiovaskuläre Komorbiditäten	Koronare Herzerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder EF $< 50\%$	1
Entzündliche Darmerkrankung	Chronische Erkrankung oder Colitis ulcerosa	1
Diabetes oder Steroid-induzierte Hyperglykämie	Insulinpflichtig oder orale antidiabetische Therapie	1
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Transiente ischämische Attacke oder zerebrovaskuläre Störung	1
Psychiatrische Erkrankungen	Depression oder Angststörung mit psychiatrischer Therapie	1
Lebererkrankungen, mild	Chronische Hepatitis, Bilirubin $> \text{ULN}$ bis $1,5 \times \text{ULN}$, oder AST/ALT $> \text{ULN}$ bis $2,5 \times \text{ULN}$	1
Adipositas	Körpermasseindex $> 35 \text{ kg/m}^2$	1
Infektion	Dokumentierte Infektion oder Fieber unklarer Genese, oder pulmonale Noduli, oder Pilzpneumonie, oder Prophylaxe von Tuberkulose	1
Rheumatologische Erkrankungen	Systemische Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Polymyositis, gemischte Bindegewbserkrankung, Polymyalgia rheumatica	2
Magengeschwür	Endoskopische oder radiologische Diagnose in Vorgeschichte	2
Nierenerkrankungen, moderat/schwer	Serum Kreatinin $> 2 \text{ mg/dl}$, Dialyse oder Nierentransplantation in Vorgeschichte	2
Lungenerkrankung, moderat	DLCO und/oder FEV ₁ $66\% - 80\%$ oder Dyspnoe bei milder Belastung	2
Malignitäten in Vorgeschichte	Behandelt in jeder Zeit, außer weißem Hautkrebs	3
Herzklappenerkrankungen	Mittel- bis schwergradige Stenose, Mitralklappenprolaps oder Aortenklappenersatz	3
Lungenerkrankung, schwer	DLCO und/oder FEV ₁ $< 66\%$ oder Ruhedyspnoe, oder Sauerstoffbedarf	3
Lebererkrankungen, moderat/schwer	Leberzirrhose, Bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ oder AST/ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$	3

Jeder Faktor trägt in dieser Umrechnung 1 bis 3 Punkte zu der gesamten Punktzahl mit maximal 29 Punkten bei. Die Patienten werden in drei Risikogruppen unterteilt: 0 Punkte zeigen ein niedriges Risiko, 1 bis 2 Punkte ein intermediäres Risiko und ≥ 3 Punkte zeigen ein Hochrisiko-

Stratifikation an. In der HCT-CI/Age-Variante wird das Alter von ≥ 40 Jahren als ein zusätzlicher Risikofaktor bewertet und dementsprechend ist dieser Faktor einen zusätzlichen Punkt wert. Die Risikogruppen werden, wie folgt, aufgeteilt: das Niedrigrisiko zeigen ≤ 2 Punkte an, intermediäres Risiko wird mit 3 bis 4 Punkten bezeichnet und ≥ 5 Punkte zeigen die Hochrisiko-Stratifikation an (Abb. 8).

2.4. Schweregrade von Nebenwirkungen

2.4.1. Neutropenie

Die Tiefe der Neutropenie wurde initial in vier Schweregrade aufgeteilt (Tabelle 7).

Tabelle 7 Schweregrade der Neutropenie nach der absoluten Granulozytenzahl³³

Schweregrad	Granulozyten ($\times 10^9/l$)
Grad 0 keine	$\geq 2,0$
Grad 1 gering/leicht	1,5 - 1,9
Grad 2 mäßig/deutlich	1,0 - 1,4
Grad 3 stark/ausgeprägt	0,5 - 0,9
Grad 4 lebensbedrohlich	$< 0,5$

2.4.2. Infektionen

Die Schwere der Infektionen wurde in vier Grade aufgeteilt (Tabelle 8).

Tabelle 8 Schweregrade der Infektionen³³

Schweregrad	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Beschreibung	Asymptomatisch oder milde Symptome. Klinische oder diagnostische Beobachtung, keine Interventionen	Moderat. Minimale lokale oder nicht invasive Interventionen	Schwer aber nicht lebensbedrohlich. Hospitalisierung	Lebensbedrohlich. Dringende Interventionen nötig

2.5. Statistik

Die statistische Bearbeitung der pseudonymisierten Daten wurde teilweise mit Excel und mit dem Programm SPSS Statistics 17 durchgeführt. Das OS und das EFS wurden mittels Kaplan-Meier Methode berechnet. Das ereignisfreie Überleben wurde hier vom Studieneintritt und bis zum

Rezidiv, Tod oder Versagen der Therapie berechnet. Das Gesamtüberleben wurde als ein Zeitraum zwischen Studieneintritt und Tod aufgrund jeglicher Ursache bezeichnet.

Für die Beurteilung der Signifikanz zwischen kategorischen Variablen wie Ansprechraten, Risikoprofil, schweren unerwünschten Nebenwirkungen, sowie Toxizität (vor allem Neutropenie und Infektionen) wurde der Fisher Exact Test benutzt^{34,35}. Abhängig von den Parametern, die geprüft wurden, haben wir zwei mögliche Eventualitätstabellen („contingency table“) benutzt: 2 x 2 oder 2 x 3. Die Unterschiede zwischen den Parametern wurden als signifikant gewertet, wenn der berechnete P-Wert kleiner 0,05 war. Für nicht kategorisierte Variablen (z. B. Alter, Kreatinin) wurde ein beidseitiger t-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 benutzt.

Der aufaddierte Frailty-Score wurde bereits vor der statistischen Auswertung aus drei kleineren Scores (ADL, IADL, CCI) in einer Kombination mit dem Patientenalter berechnet, sodass in der weiteren Datenbearbeitung der gesamte Frailty-Score bereits als ein Parameter angewendet wurde und ADL, IADL, CCI nicht mehr weiter separat bearbeitet wurden.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Von den 162 Patienten gehörten 62 (77 %) des Therapiearmes A der Altersgruppe von 18 bis 65 Jahren an (Tabelle 9). Sechzig Patienten des Therapiearmes B (75 %) waren nicht älter als 65 Jahre. Das mediane Alter war in beiden Therapiearmen gleich und lag bei 58 Jahren (Arm A von 33 bis 71 Jahren, Arm B von 30 bis 72 Jahren). Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer war in beiden Armen männlich: 44 Patienten (55 %) in Therapiearm A und 52 (65 %) in Arm B. Die weiteren Patientencharakteristika sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Dabei zeigten sich für alle Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen (Tabelle 9).

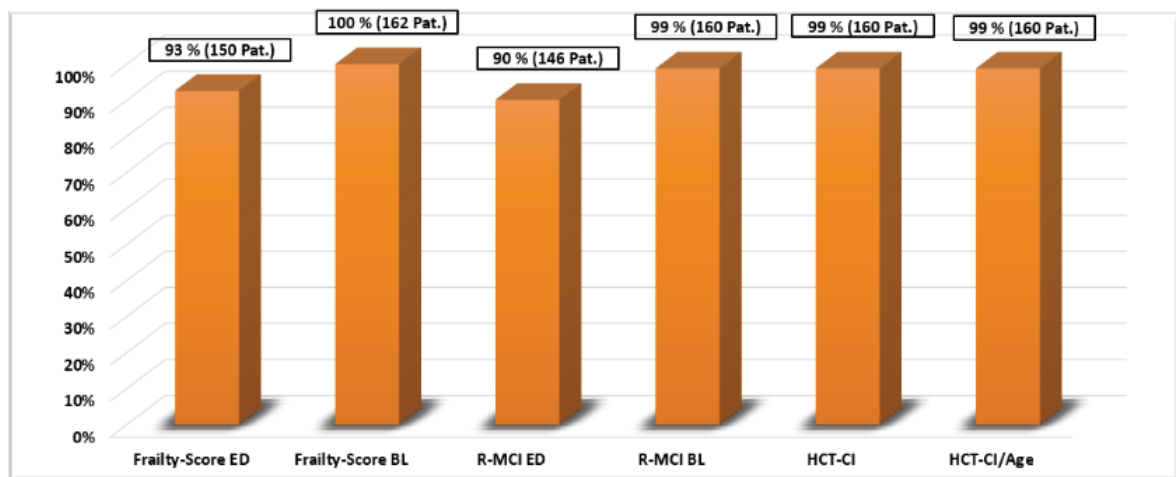
Tabelle 9 Patienten Charakteristika bei Erstdiagnose. Patientenzahl absolut und prozentuell nach dem Therapiearm. „ISS“: Internationales-Staging System. „ED“: Erstdiagnose

Charakteristika (Zahl der Patienten (%))		Arm A (25 mg)	Arm B (5 mg)
Alter (Jahre)	<65	62 (77 %)	60 (75 %)
	65-75	18 (23 %)	20 (25 %)
	>75	0 (0 %)	0 (0 %)
Subtyp des MMs	IgG	46 (57 %)	44 (55 %)
	IgA	16 (20 %)	14 (17 %)
	IgM	0 (0 %)	2 (3 %)
	IgD	0 (0 %)	0 (0 %)
Leichtkette	Nur Leichtkette	17 (21 %)	18 (22 %)
	Nicht spezifiziert	1 (2 %)	2 (3 %)
	Lambda	26 (32 %)	23 (29 %)
Durie-Salmon Stadium	Kappa	53 (66 %)	57 (71 %)
	Nicht spezifiziert	1 (2 %)	0 (0 %)
	I	6 (7 %)	4 (5 %)
ISS	II	6 (7 %)	9 (11 %)
	III	68 (86 %)	67 (84 %)
	A	66 (82 %)	65 (81 %)
Dialysepflichtigkeit bei ED	B	14 (18 %)	15 (19 %)
	I	41 (51 %)	44 (56 %)
	II	23 (29 %)	17 (21 %)
Kreatinin (Median; mg/dl)	III	15 (19 %)	18 (22 %)
	Nicht spezifiziert	1 (1 %)	1 (1 %)
		0,9	0,9
Dialysepflichtigkeit bei ED		0,5-13,5	0,5-6,5
		6 (8 %)	7 (10 %)

3.2. Datenverfügbarkeit

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnten 150 Patienten (93 %) nach Frailty-Score und 146 (90 %) nach R-MCI ausgewertet werden. Beim Einschluss in die LenaMain-Studie wurden 162 Patienten (100 %) nach Frailty-Score und 160 (99 %) nach R-MCI ausgewertet. Vor der Hochdosischemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation werteten wir jeweils 160 Patienten (99 %) nach HCT-CI und HCT-CI/Age aus (Abb. 9).

Abb. 9 Retrospektive Patientenauswertung nach Scores. „ED“: Erstdiagnose. „BL“: Baseline. „Pat.“: Patienten



3.3. Risikostratifikation

3.3.1. Erstdiagnose

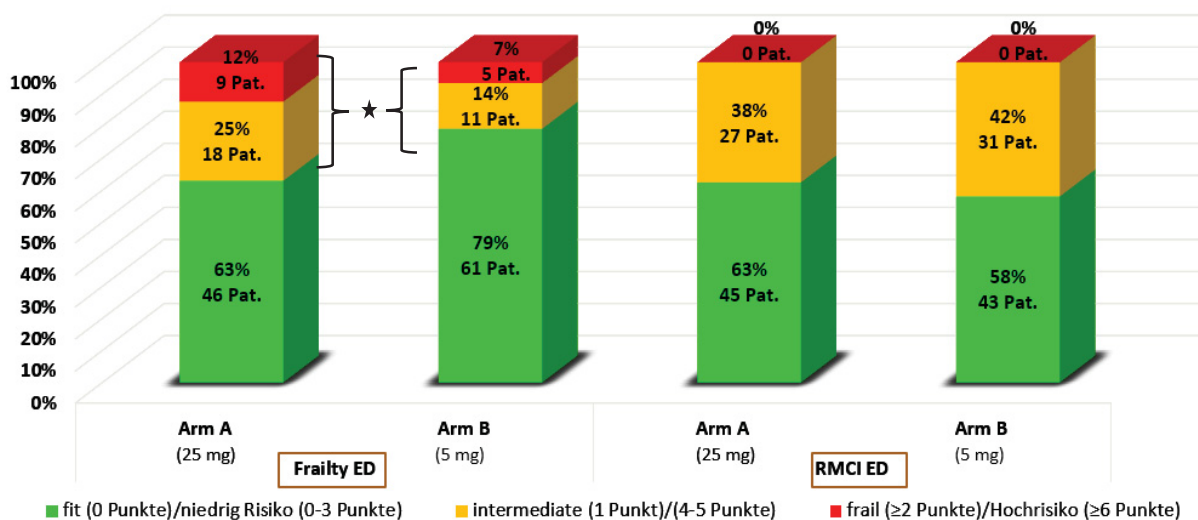
Die Risikoeinstufung wurde in allen Scores separat für beide Therapiearmen durchgeführt. Bei der Erstdiagnose werteten wir den Frailty-Score und den RMCI aus. Nach dem Frailty-Score konnten in Therapiearmen A und B jeweils 46 Patienten (63 %) und 61 Patienten (79 %) als fit, 18 Patienten (25 %) und 11 Patienten (14 %) als intermediär fit, sowie neun Patienten (12 %) und fünf Patienten (7 %) als gebrechlich eingestuft werden. Um die Unterschiede zwischen diesen Risikogruppen besser zu berechnen, führten wir folgende Gruppierungen in Arm A und B durch: fitte und intermediär fitte Patienten gegen die gebrechlichen Studienteilnehmer. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,27$). Nachfolgend gruppieren wir die gebrechlichen mit den intermediär fitten Patienten gegen die fitten Patienten. Hier zeigte sich ein signifikanter

Unterschied zwischen fitten und unfitten Patienten in Arm A und B ($p=0,03$). Weiter zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den gebrechlichen Patienten und dem Rest ($p=0,27$).

Mithilfe des RMCI Scores konnten die gleichen Patienten in Armen A und B jeweils 45 Patienten (63 %) und 43 Patienten (58 %) als niedrig Risiko und 27 Patienten (38 %) und 31 Patienten (42 %) als intermediäres Risiko eingestuft werden. Es gab hier keine Hochrisikopatienten. Die Unterschiede zwischen beiden Risikogruppen waren statistisch nicht signifikant ($p=0,61$) (Abb. 10).

Zusammengefasst zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Patienten nach Gebrechlichkeit in den beiden Therapiearmen. Nur bei einer Auswertung zeigte sich ein leicht erhöhter Anteil an gebrechlichen Patienten im hochdosierten Therapiearm mit der hohen Lenalidomid-Dosierung von 25 mg und dem besseren klinischen Therapieergebnis.

Abb. 10 Patientenaufteilung nach dem Risikoprofil bei der Erstdiagnose: Frailty-Score und R-MCI. „ED“: Erstdiagnose. „Pat.“: Patienten. ★: Signifikant mehr unfitte Patienten in Arm A als in Arm B ($p=0,03$)

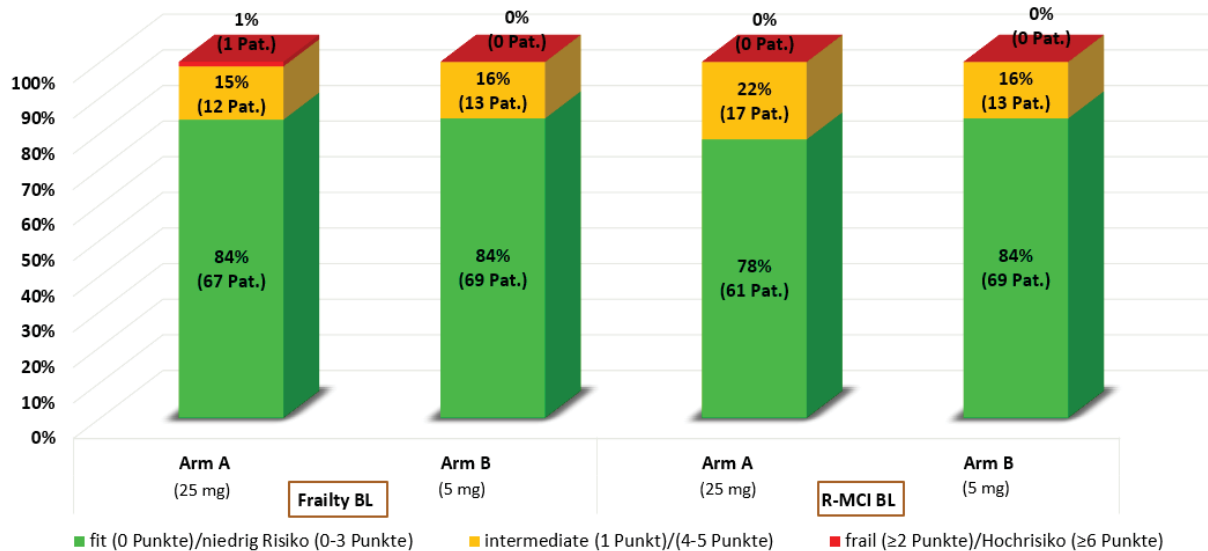


3.3.2. Baseline

Vor dem Einschluss in die LenaMain-Studie führten wir dieselben Untersuchungen durch wie bei Erstdiagnose. Bei Studieneinschluss wurde insgesamt nur ein „gebrechlicher“ Patient eingeschlossen, deshalb wurden die Patienten wie folgt gruppiert: gebrechliche und intermediäre fitte Patienten gegen die fitten Patienten. Zwischen diesen Gruppen zeigten sich statistisch keine Unterschiede ($p=1,00$). Nach RMCI wurden keine Hochrisikopatienten eingeschlossen. In Arm A zeigten sich 61 Patienten (78 %) als „Niedrigrisiko“ und 17 Patienten (22 %) als „intermediäres Risiko“. In Therapiearm B hatten wir 69 Studienteilnehmer (84 %) in der „Niedrigrisiko“ Gruppe

und 13 Patienten (16 %) – in der Gruppe des „intermediären Risikos“. Zwischen diesen beiden Patientengruppen zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abb. 11).

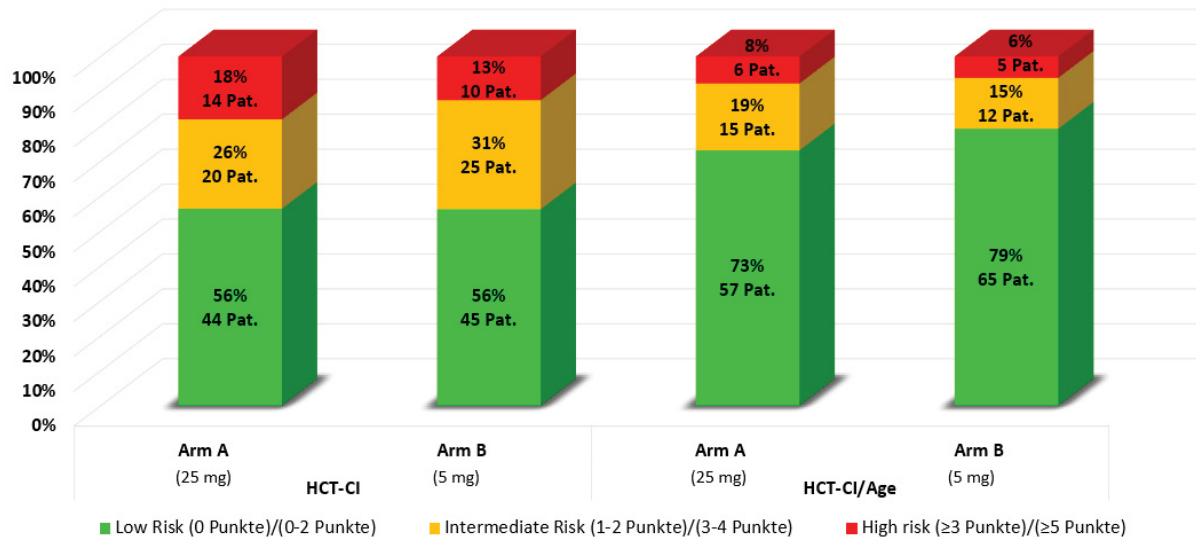
Abb. 11 Patientenaufteilung nach dem Risikoprofil bei dem Einschluss in die LenaMain-Studie: Frailty-Score und R-MCI. „BL“: Baseline. „Pat.“: Patienten; keine signifikanten Unterschiede



3.3.3. Vor Hochdosistherapie

Die Evaluation nach HCT-CI und HCT-CI/Age wurde vor der Hochdosistherapie durchgeführt. Nach HCT-CI zeigten sich in Arm A 44 Patienten (56 %) als fit, 20 (26 %) als intermediär fit und 14 (18 %) als gebrechlich. In Therapiearm B befanden sich 45 Niedrigrisiko-Patienten (56 %), 25 Patienten von einem intermediären Risikoprofil (31 %) und zehn Hochrisikopatienten (13 %). Die Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten keine statistische Signifikanz (Fisher Exact Test $p > 0,05$). In der Gruppierung von Hochrisikopatienten zusammen mit den Patienten mit intermediärem Risikoprofil gegen die Niedrigrisiko-Patienten zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p=0,43$). Die gleichen Ergebnisse sahen wir in der Gruppierung von Niedrigrisiko-Patienten gegen alle anderen ($p=0,51$). Die Patientenaufteilung nach HCT-CI/Age in Arm A: 57 (73 %) als mit niedrigem Risikoprofil, 15 (19 %) Patienten mit intermediärem Risiko und 6 (8 %) - mit hohem Risiko. Die Aufteilung in Arm B: 65 (79 %) Niedrigrisikopatienten, 12 (15 %) mit intermediärem Risiko und 5 (6 %) mit einem hohen Risiko. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gruppierung von Hochrisikopatienten mit den Patienten des intermediären Risikos gegen Niedrigrisiko-Patienten ($p=0,76$), sowie keine Unterschiede in der Gruppierung von Niedrigrisiko-Patienten gegen allen anderen Studienteilnehmer ($p=0,46$) (Abb. 12).

Abb. 12 Patientenaufteilung nach dem Risikoprofil vor der Hochdosistherapie und anschließenden autologen Stammzelltransplantation: HCT-CI und HCT-CI/Age. „Pat.“: Patienten



In der Zusammenschau konnten wir somit keine statistischen Unterschiede in der Verteilung der gebrechlichen Patienten in den beiden hoch- und niedrigdosierten Therapiearmen feststellen, unabhängig davon welchen Zeitpunkt und welchen Frailty-Score wir verwendeten.

3.4. Ansprechraten

Das Ansprechen auf die Therapie wurde zu vier Zeiten evaluiert: nach Konsolidierung sowie am Ende des ersten, zweiten und dritten Jahres der Erhaltungstherapie (Abb. 5). Die Ansprechraten werteten wir gemäß jedem Frailty-Score separat für unterschiedliche Risikoprofile in beiden Therapiearmen zu den Zeitpunkten Erstdiagnose, Studieneinschluss (Baseline) und vor Hochdosistherapie aus. Die erreichten Remissionen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: CR und sCR bewerteten wir als ein sehr gutes Ansprechen und schlossen sie zu einer Gruppe zusammen. VgPR, PR und SD gruppieren wir in die zweite Kategorie. Die Risikoprofile der Patienten wurden für die Datenauswertung aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in den Hochrisikogruppen nur in zwei Gruppen aufgeteilt: Die fitten/Niedrigrisiko-Patienten verglichen wir mit den unfitteren (intermediäre und gebrechliche/Hochrisikopatienten).

Tabelle 10 zeigt die Ansprechraten nach dem Frailty-Score und Tabelle 11 die Ansprechraten nach R-MCI zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Tabelle 10 Ansprechraten nach Frailty-Score bei ED. Auswertung in Armen A und B nach der Konsolidierungstherapie, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie. „CR“: komplette Remission. „sCR“: stringente komplette Remission. „vgPR“: sehr gute Partielle Remission. „PR“: partielle Remission. „SD“: stabile Erkrankung

Frailty-Score bei ED							
Nach Konsolidierung							
Arm A				Arm B			
	gebrechlich+intermediär	fit			gebrechlich+intermediär	fit	
CR+sCR	10	15	p=0,8	CR+sCR	8	24	p=0,6
vgPR+PR+SD	17	29		vgPR+PR+SD	7	32	
Ende 1. Jahr							
Arm A				Arm B			
	gebrechlich+intermediär	fit			gebrechlich+intermediär	fit	
CR+sCR	15	19	p=0,8	CR+sCR	7	21	p=0,5
vgPR+PR+SD	10	16		vgPR+PR+SD	3	17	
Ende 2. Jahr							
Arm A				Arm B			
	gebrechlich+intermediär	fit			gebrechlich+intermediär	fit	
CR+sCR	12	14	p=0,8	CR+sCR	7	16	p=1
vgPR+PR+SD	7	10		vgPR+PR+SD	3	8	
Ende 3. Jahr							
Arm A				Arm B			
	gebrechlich+intermediär	fit			gebrechlich+intermediär	fit	
CR+sCR	7	13	p=1	CR+sCR	6	12	p=1
vgPR+PR+SD	4	6		vgPR+PR+SD	2	3	

Tabelle 11 Ansprechraten nach R-MCI bei ED. Auswertung in Armen A und B nach der Konsolidierungstherapie, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltung. „CR“: komplette Remission. „sCR“: stringente komplette Remission. „vgPR“: sehr gute Partielle Remission. „PR“: partielle Remission. „SD“: stabile Erkrankung

R-MCI bei ED							
Nach Konsolidierung							
Arm A				Arm B			
	intermediäres Risiko	fit			intermediäres Risiko	fit	
CR+sCR	8	17	p=0,6	CR+sCR	11	20	p=0,3
vgPR+PR+SD	19	27		vgPR+PR+SD	17	18	
Ende 1. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres Risiko	fit			intermediäres Risiko	fit	
CR+sCR	13	23	p=0,8	CR+sCR	8	18	p=0,5
vgPR+PR+SD	8	17		vgPR+PR+SD	8	11	
Ende 2. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres Risiko	fit			intermediäres Risiko	fit	
CR+sCR	12	14	p=0,5	CR+sCR	8	13	p=0,3
vgPR+PR+SD	5	11		vgPR+PR+SD	7	4	
Ende 3. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres Risiko	fit			intermediäres Risiko	fit	
CR+sCR	8	11	p=0,7	CR+sCR	6	11	p=0,6
vgPR+PR+SD	3	7		vgPR+PR+SD	3	2	

Tabelle 12 und Tabelle 14 zeigen das Ergebnis des Frailty- und R-MCI-Scores zum Zeitpunkt vor Studieneinschluss. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Nach dem ersten Erhaltungsjahr zeigte sich im Frailty-Score lediglich ein Trend (p=0,06) zu einer besseren Remissionsrate der Gebrechlichen, wobei das Problem der geringen Patientenzahlen wahrscheinlich zu diesem Trend führte.

Tabelle 12 Ansprechraten nach Frailty-Score bei BL. Auswertung in Armen A und B nach der Konsolidierungstherapie, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie. „CR“: komplette Remission. „sCR“: stringente komplette Remission. „vgPR“: sehr gute Partielle Remission. „PR“: partielle Remission. „SD“: stabile Erkrankung

Frailty-Score bei BL							
Nach Konsolidierung							
Arm A				Arm B			
	gebrechlich+intermediär	fit			gebrechlich+intermediär	fit	
CR+sCR	4	23	p=1	CR+sCR	5	23	p=1
vgPR+PR+SD	8	42		vgPR+PR+SD	9	43	
Ende 1. Jahr							
Arm A				Arm B			
	gebrechlich+intermediär	fit			gebrechlich+intermediär	fit	
CR+sCR	17	31	p=0,06	CR+sCR	6	31	p=1
vgPR+PR+SD	4	24		vgPR+PR+SD	5	24	
Ende 2. Jahr							
Arm A				Arm B			
	gebrechlich+intermediär	fit			gebrechlich+intermediär	fit	
CR+sCR	5	23	p=0,7	CR+sCR	5	22	p=1
vgPR+PR+SD	4	14		vgPR+PR+SD	4	14	
Ende 3. Jahr							
Arm A				Arm B			
	gebrechlich+intermediär	fit			gebrechlich+intermediär	fit	
CR+sCR	3	17	p=1	CR+sCR	5	17	p=1
vgPR+PR+SD	2	8		vgPR+PR+SD	2	8	

Tabelle 13 Ansprechraten nach R-MCI bei BL. Auswertung in Armen A und B nach der Konsolidierungstherapie, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie. „CR“: komplette Remission. „sCR“: stringente komplette Remission. „vgPR“: sehr gute Partielle Remission. „PR“: partielle Remission. „SD“: stabile Erkrankung

R-MCI bei BL							
Nach Konsolidierung							
Arm A				Arm B			
	intermediäres Risiko	fit			intermediäres Risiko	fit	
CR+sCR	5	21	p=0,8	CR+sCR	3	31	p=0,1
vgPR+PR+SD	12	36		vgPR+PR+SD	10	31	
Ende 1. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres Risiko	fit			intermediäres Risiko	fit	
CR+sCR	8	29	p=0,5	CR+sCR	3	27	p=0,4
vgPR+PR+SD	3	20		vgPR+PR+SD	4	18	
Ende 2. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres Risiko	fit			intermediäres Risiko	fit	
CR+sCR	5	22	p=0,5	CR+sCR	3	21	p=0,2
vgPR+PR+SD	5	13		vgPR+PR+SD	4	8	
Ende 3. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres Risiko	fit			intermediäres Risiko	fit	
CR+sCR	4	16	p=0,7	CR+sCR	3	16	p=0,3
vgPR+PR+SD	3	7		vgPR+PR+SD	2	3	

Zuletzt erfolgte noch eine Analyse nach dem HCT-CI und dem HCT-CI/Age-Score zum Zeitpunkt vor Hochdosistherapie. Die Ergebnisse, die außer eine Berechnung allesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, sind in *Tabelle 14* und *Tabelle 15* zusammengefasst. Nach drei Jahre der Erhaltungstherapie erreichten die Niedrigrisiko-Patienten ein besseres Ansprechen ($p<0,05$). Allerdings ist der Unterschied aufgrund der niedrigen Patientenzahl (nur vier in der Gruppe der unfitten Patienten) mit Vorsicht zu interpretieren.

Tabelle 14 Ansprechraten nach HCT-CI. Auswertung in Armen A und B nach der Konsolidierungstherapie, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie. „CR“: komplette Remission. „sCR“: stringente komplette Remission. „vgPR“: sehr gute Partielle Remission. „PR“: partielle Remission. „SD“: stabile Erkrankung. ★ Besseres Ansprechen bei den Niedrigrisiko-Patienten ($p < 0,05$)

HCT-CI							
Nach Konsolidierung							
Arm A				Arm B			
	intermediäres+Hochrisiko	fit			intermediäres+Hochrisiko	fit	
CR+sCR	4	22	p=1	CR+sCR	3	31	p=0,3
vgPR+PR+SD	9	40		vgPR+PR+SD	7	34	
Ende 1. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres+Hochrisiko	fit			intermediäres+Hochrisiko	fit	
CR+sCR	6	31	p=0,7	CR+sCR	2	28	p=0,1
vgPR+PR+SD	6	22		vgPR+PR+SD	5	17	
Ende 2. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres+Hochrisiko	fit			intermediäres+Hochrisiko	fit	
CR+sCR	4	23	p=0,7	CR+sCR	1	23	p=0,1
vgPR+PR+SD	4	14		vgPR+PR+SD	3	9	
Ende 3. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres+Hochrisiko	fit			intermediäres+Hochrisiko	fit	
CR+sCR	3	17	p=0,2	CR+sCR	1	18	★ p=0,02
vgPR+PR+SD	4	6		vgPR+PR+SD	3	2	

Tabelle 15 Ansprechraten nach HCT-CI/Age. Auswertung in Armen A und B nach der Konsolidierungstherapie, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie. „CR“: komplette Remission. „sCR“: stringente komplette Remission. „vgPR“: sehr gute Partielle Remission. „PR“: partielle Remission. „SD“: stabile Erkrankung

HCT-CI/Age							
Nach Konsolidierung							
Arm A				Arm B			
	intermediäres+Hochrisiko	fit			intermediäres+Hochrisiko	fit	
CR+sCR	6	20	p=0,8	CR+sCR	7	27	p=1
vgPR+PR+SD	13	36		vgPR+PR+SD	9	32	
Ende 1. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres+Hochrisiko	fit			intermediäres+Hochrisiko	fit	
CR+sCR	8	29	p=0,2	CR+sCR	6	24	p=0,7
vgPR+PR+SD	11	19		vgPR+PR+SD	6	16	
Ende 2. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres+Hochrisiko	fit			intermediäres+Hochrisiko	fit	
CR+sCR	5	22	p=0,3	CR+sCR	4	20	p=0,4
vgPR+PR+SD	6	12		vgPR+PR+SD	4	8	
Ende 3. Jahr							
Arm A				Arm B			
	intermediäres+Hochrisiko	fit			intermediäres+Hochrisiko	fit	
CR+sCR	4	16	p=0,4	CR+sCR	4	15	p=0,1
vgPR+PR+SD	4	6		vgPR+PR+SD	3	2	

Zusammengefasst sahen wir in diesen Berechnungen, dass die Ansprechraten auf die Therapie in keinem Zusammenhang zu den untersuchten Gebrechlichkeits-Scores standen.

3.5. Ereignisfreies Überleben

Die Auswertung des medianen ereignisfreien Überlebens führten wir erneut mit allen vier Scores durch. Die Patienten wurden in den beiden Therapiearmen A und B nach dem Risikoprofil oder Fitnesslevel gruppiert.

Wieder begannen wir unsere Analyse mit dem Frailty-Score bei Erstdiagnose. In Therapiearm A verglichen wir das mediane EFS der fitten Patienten mit dem EFS von denjenigen Patienten mit intermediärem Risiko zusammen mit den gebrechlichen Patienten: das EFS betrug entsprechend 42 und 70 Monate. Das EFS war in der Gruppierung von fitten mit intermediären Patienten gegen die Gebrechlichen entsprechend 48 und 49 Monate. Die unfitteren Patienten zeigten unerwarteter Weise ein besseres medianes EFS. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren aber nicht signifikant (entsprechend $p=0,2$ und $p=0,3$) (*Abb. 13*).

In Therapiearm B wurden die Fitten mit allen anderen Patienten verglichen: das mediane EFS war jeweils 29 und 40 Monate. Weiter verglichen wir die fitten und die intermediär-fitten Patienten in einer Gruppe mit den Unfitten in der anderen Gruppe: das EFS war jeweils 29 und 43 Monate. Die unfitten Patienten hatten wie in Arm A mit der hohen Lenalidomid-Dosierung ein insgesamt längeres EFS. Die Unterschiede blieben aber ohne statistische Signifikanz (entsprechend $p=0,6$ und $p=0,5$) (*Abb. 13*).

Die Auswertung nach dem R-MCI bei Erstdiagnose erbrachte dasselbe Ergebnis und wird in *Abb. 14* zusammengefasst.

Abb. 15 und *Abb. 16* zeigen dieselben Analysen mit dem Frailty- und R-MCI-Score zum Zeitpunkt der Baseline. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Zuletzt untersuchten wir noch den Einfluss der beiden HCT-CI-Scores zum Zeitpunkt vor Hochdosistherapie (*Abb. 17* und *Abb. 18*). Dabei entdeckten wir keine signifikanten Unterschiede.

Abb. 13 EFS nach Frailty-Score bei ED. a + b: Therapiearm A. c + d: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. „Mo.“: Monate. „med. EFS“: medianes EFS

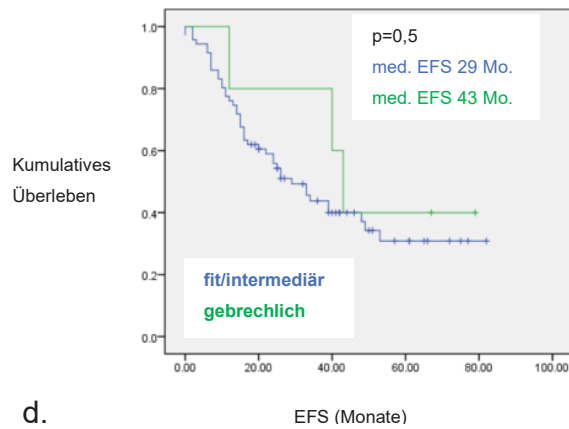
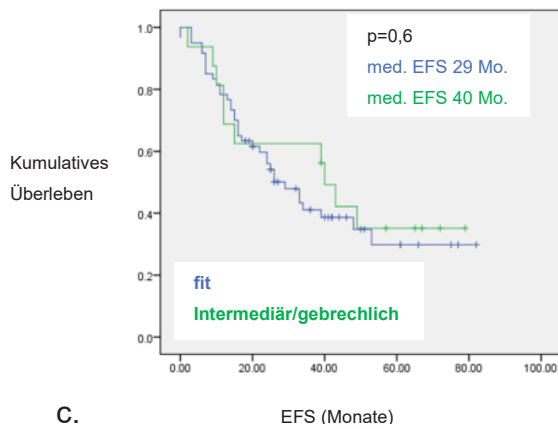
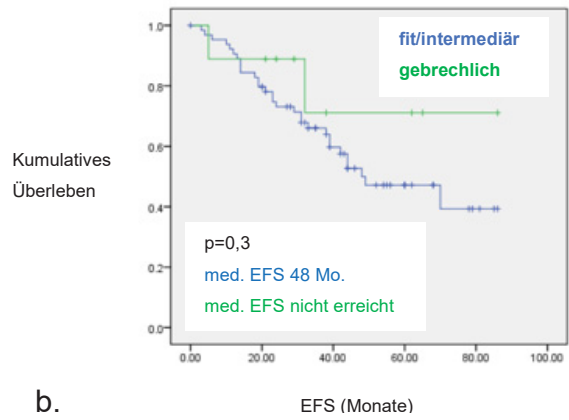
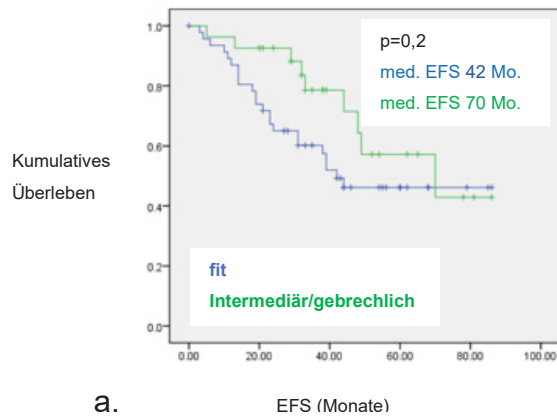


Abb. 14 EFS nach R-MCI Score bei ED. a: Therapiearm A. b: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. „Mo.“: Monate. „med. EFS“: medianes EFS

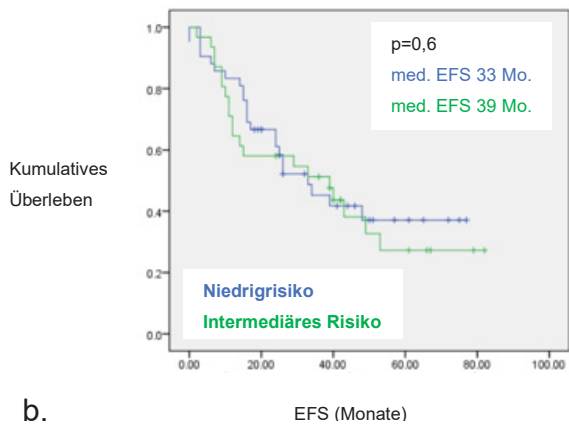
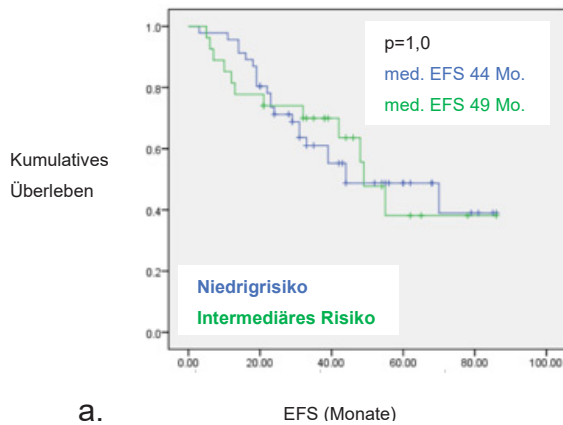
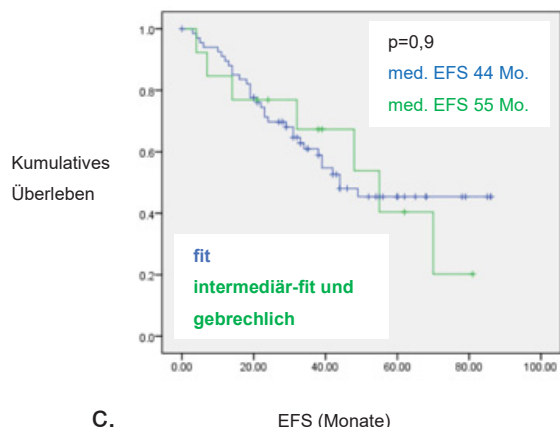
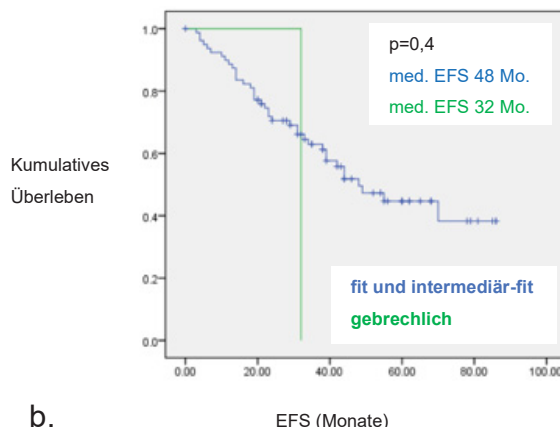


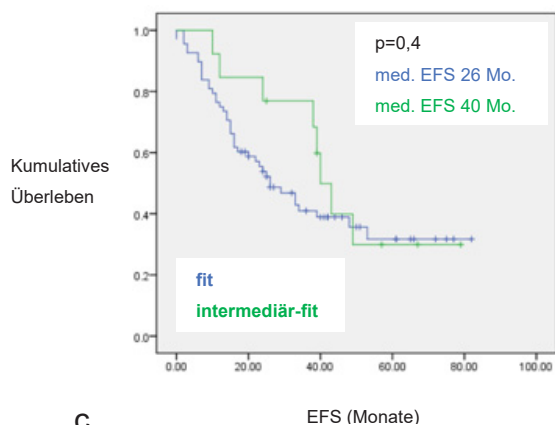
Abb. 15 EFS nach Frailty-Score bei BL. a + b: Therapiearm A. c: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. „Mo.“: Monate. „med. EFS“: medianes EFS



c.

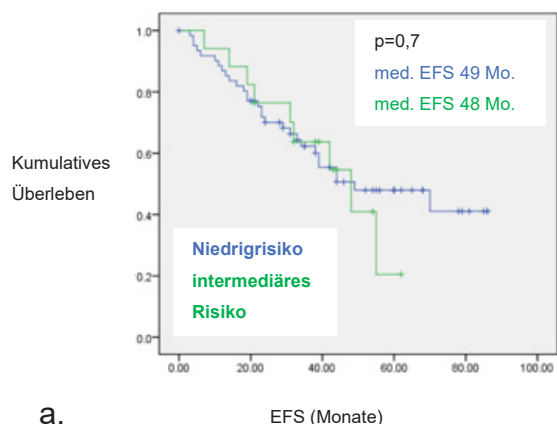


b.

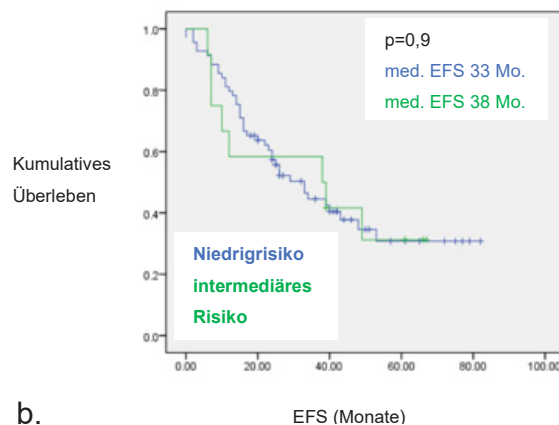


C.

Abb. 16 EFS nach R-MCI bei BL. a: Therapiearm A. b: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. „Mo.“: Monate. „med. EFS“: medianes EFS

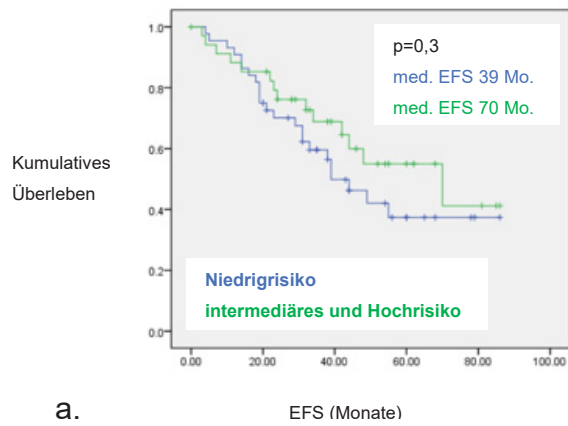


a.

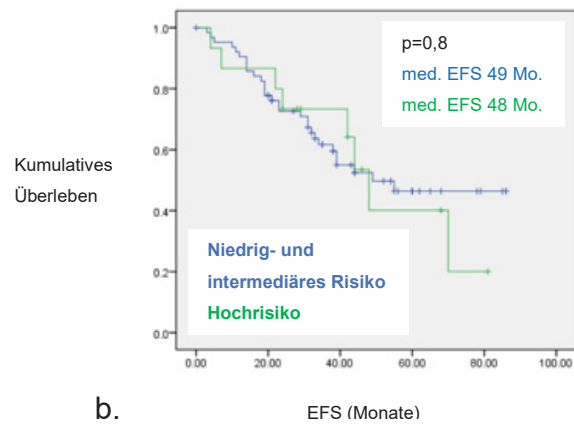


b.

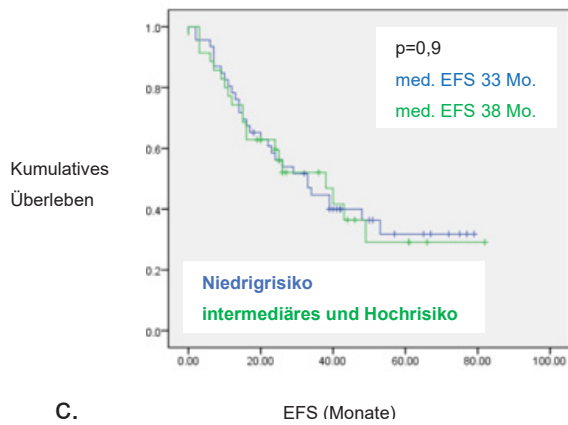
Abb. 17 EFS nach HCT-CI. a + b: Therapiearm A. c + d: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. „Mo.“: Monate. „med. EFS“: medianes EFS



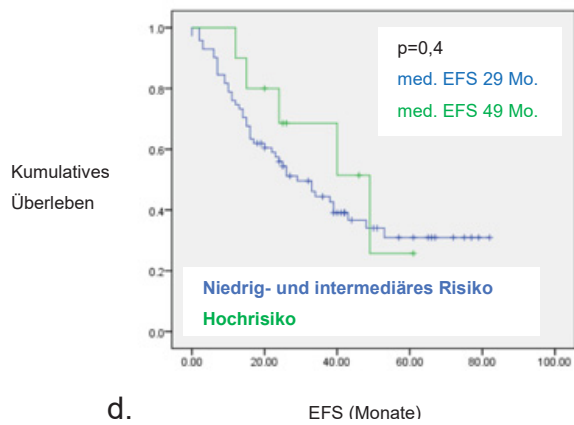
a.



b.

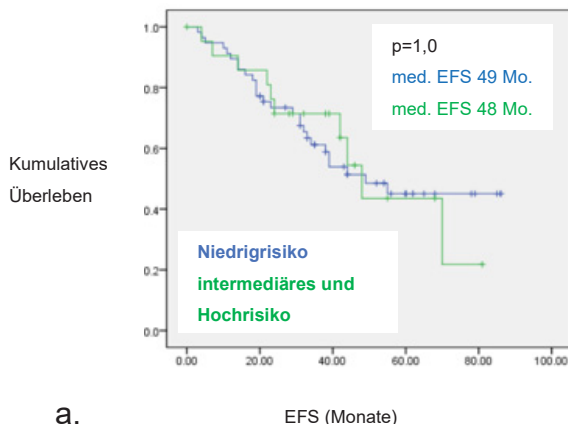


c.

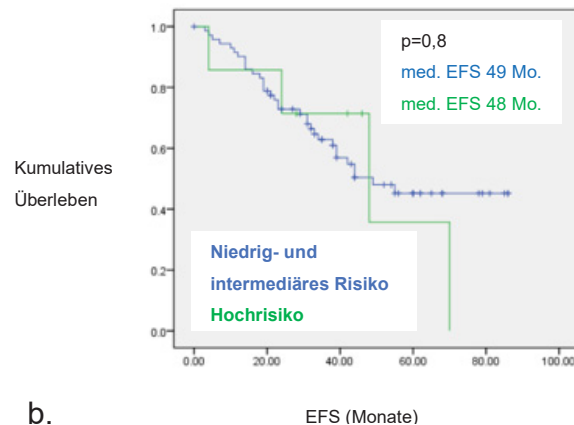


d.

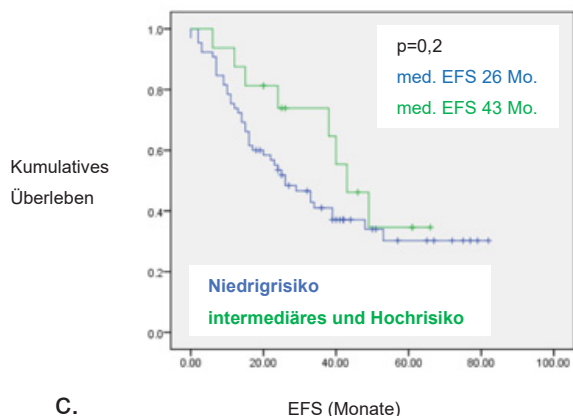
Abb. 18 EFS nach HCT-CI/Age. a + b: Therapiearm A. c + d: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. „Mo.“: Monate. „med. EFS“: medianes EFS



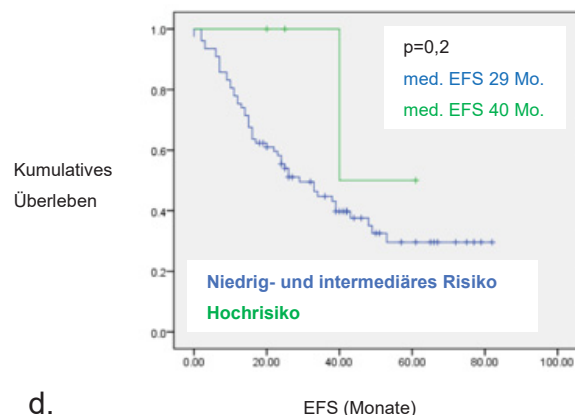
a.



b.



c.



d.

Zusammengefasst hatten die gebrechlichen Patienten bzw. Patienten mit einem intermediären Risikoprofil gleichlange Remissionen im Vergleich zu den fitteren Patienten bzw. den Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil. Es zeigt sich sogar ein nicht signifikanter Trend zu besseren also längeren Remissionen für die gebrechlichen Patienten.

3.6. Overall-Survival

Wir verglichen die Patientengruppen nach dem gleichen bereits oben unter EFS beschriebenen Prinzip. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigen Abb. 19 und Abb. 20 die Auswertung nach Frailty- und R-MCI-Score. Abb. 21 und Abb. 22 zeigen die beiden Scores zum Zeitpunkt der Baseline und zuletzt zeigen keine OS-Unterschiede bei fitte und unfitten Patienten.

Abb. 23 und Abb. 24 den HCT-CI und den HCT-CI/Age zum Zeitpunkt vor Hochdosistherapie.

Abb. 19 OS nach Frailty- Score bei ED. a + b: Therapiearm A. c + d: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. Medianes OS nicht erreicht

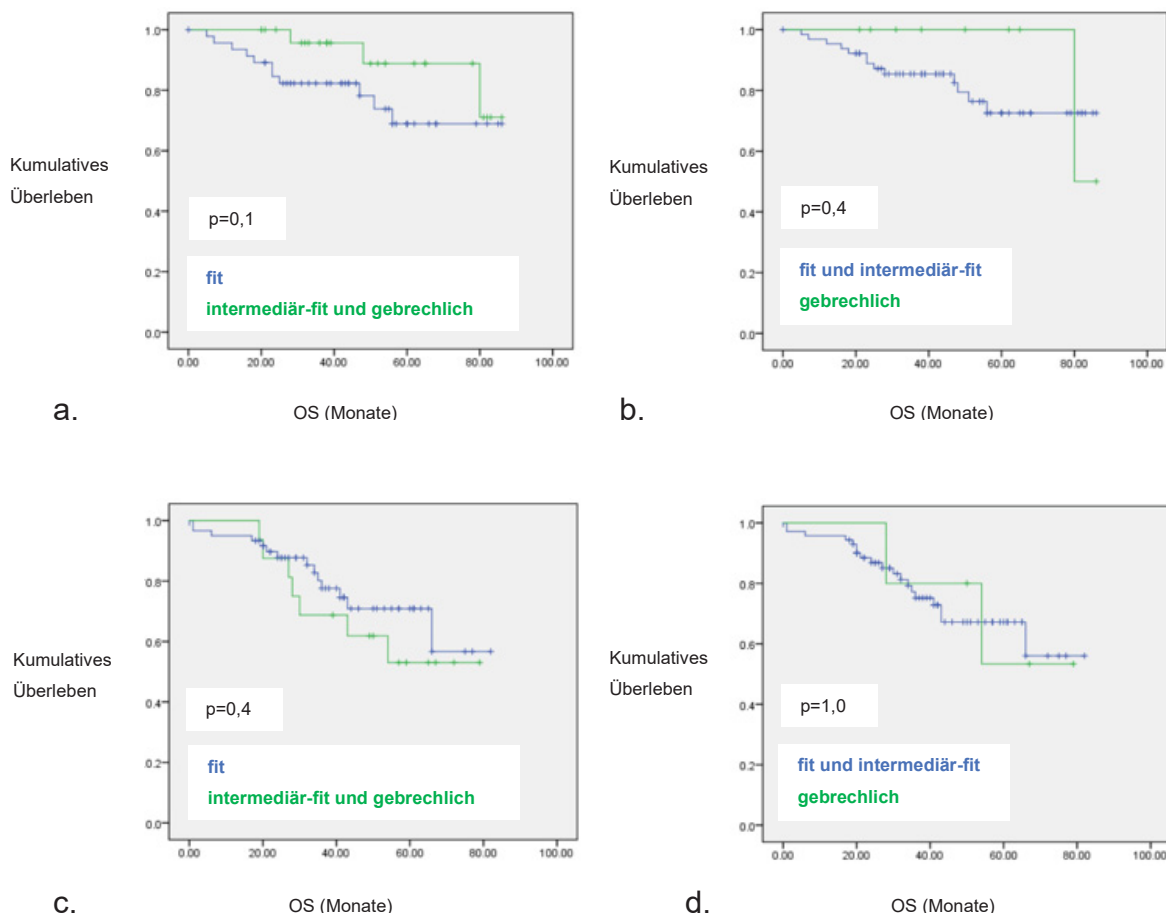
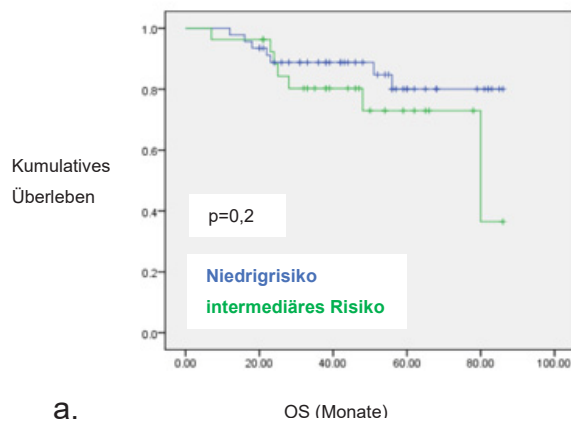
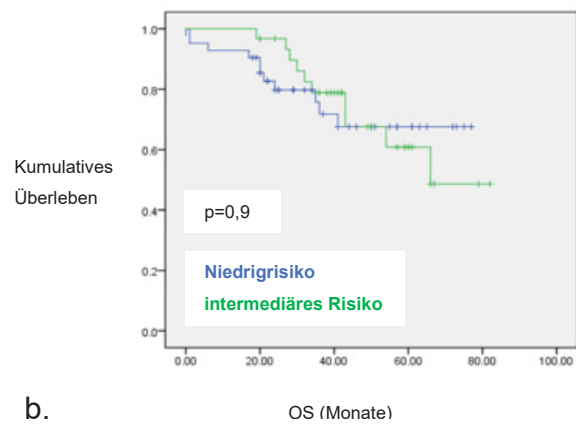


Abb. 20 OS nach R-MCI bei ED. a: Therapiearm A. b: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. Keine Hochrisikopatienten. Medianes OS nicht erreicht

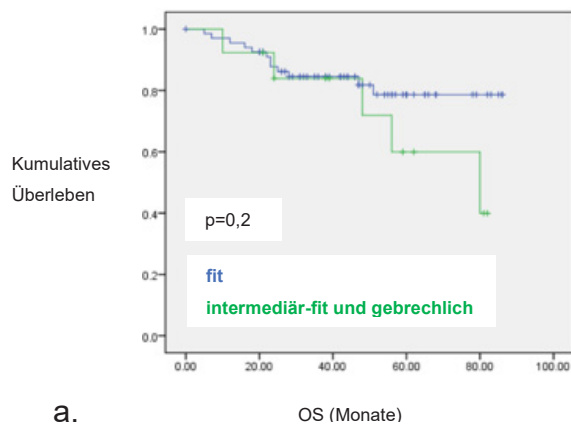


a.

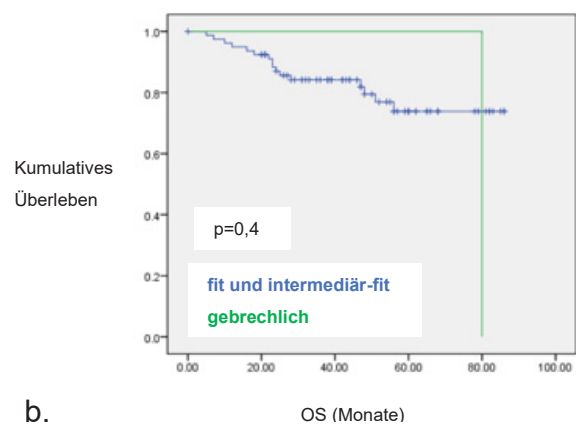


b.

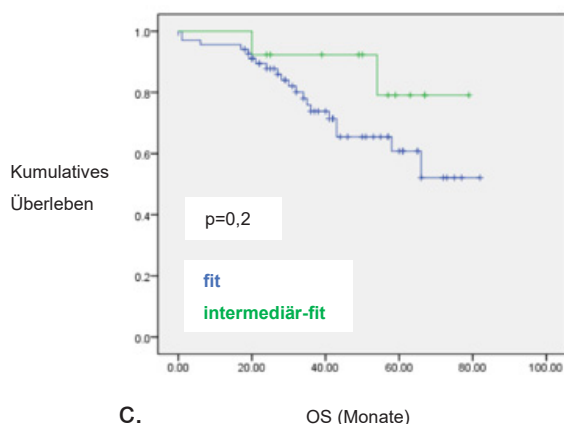
Abb. 21 OS nach Frailty-Score bei BL. a + b: Therapiearm A. c: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. Keine gebrechlichen Patienten. Medianes OS nicht erreicht



a.

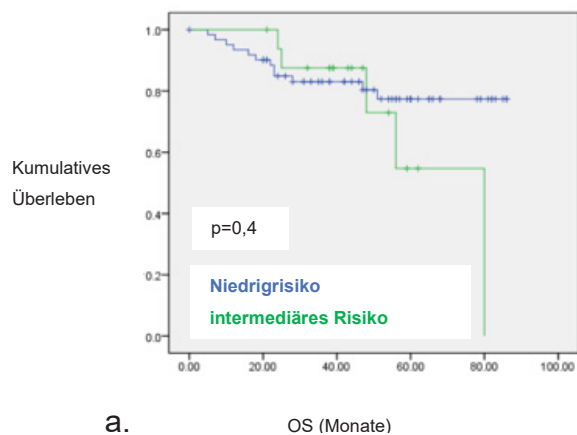


b.

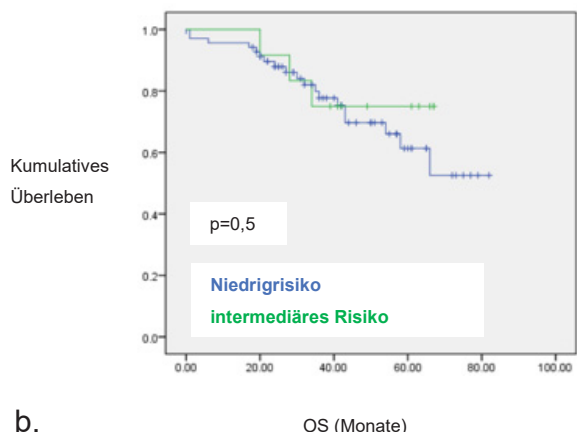


c.

Abb. 22 OS nach R-MCI bei BL. a: Therapiearm A. b: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. Keine Hochrisikopatienten. Medianes OS nicht erreicht

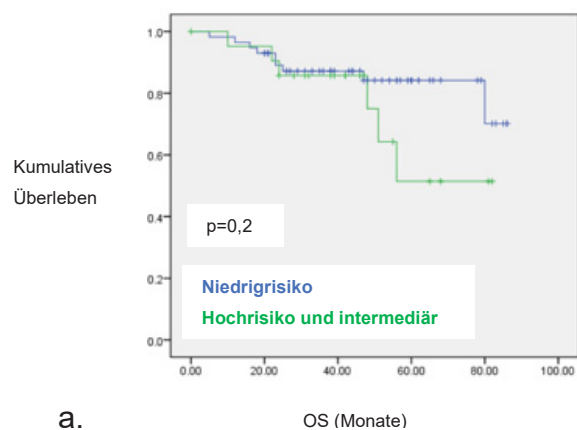


a.

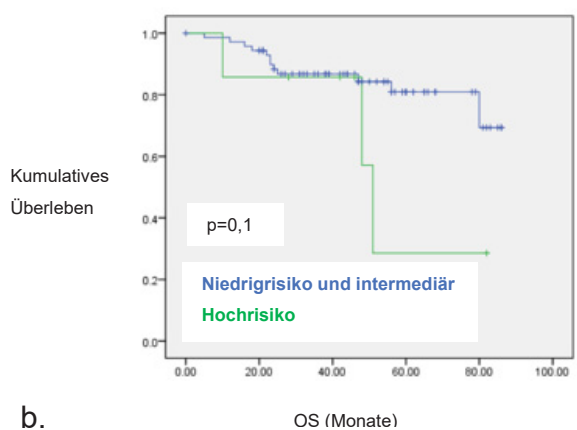


b.

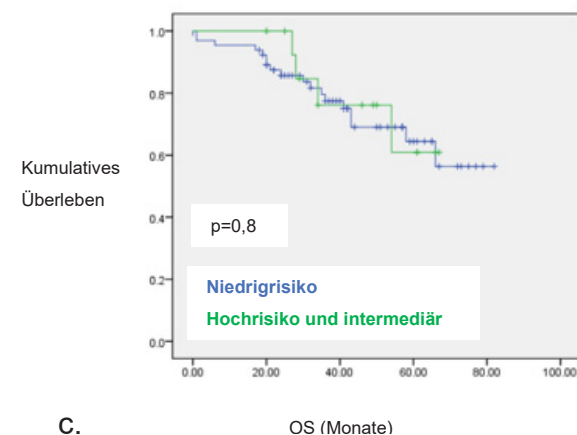
Abb. 23 OS nach HCT-CI/Age. a + b: Therapiearm A. c + d: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. Medianes OS nicht erreicht



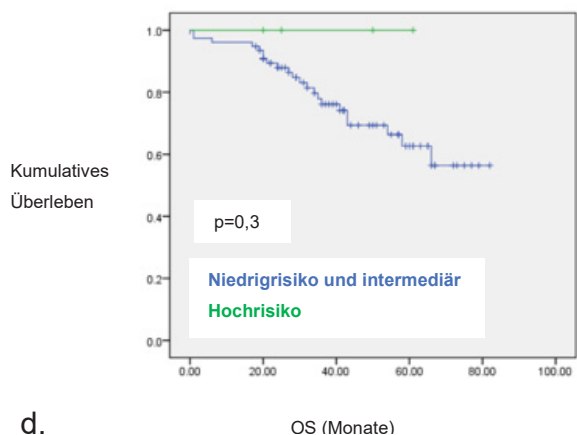
a.



b.

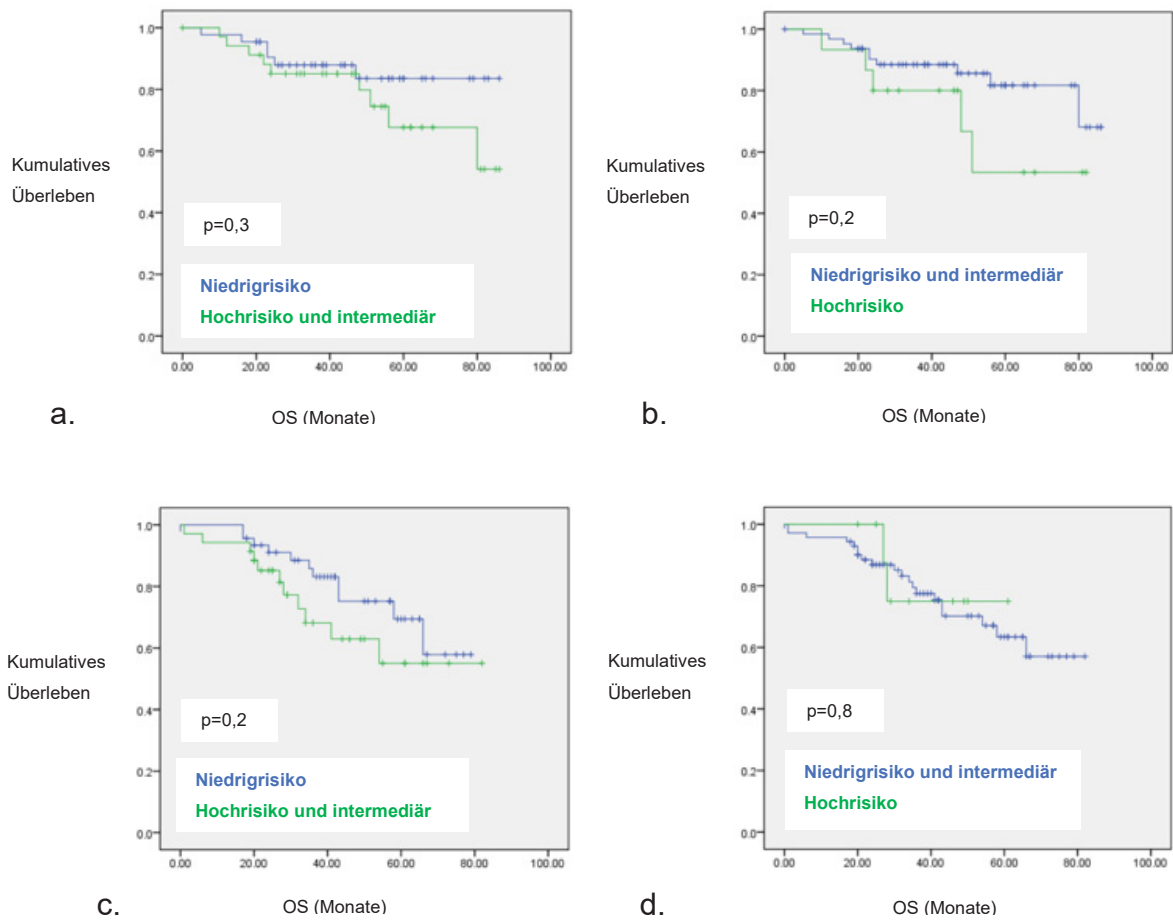


c.



d.

Abb. 24 OS nach HCT-CI. a + b: Therapiearm A. c + d: Therapiearm B. Die Gruppierung wird farblich dargestellt. Medianes OS nicht erreicht



Zusammengefasst zeigten die gebrechlichen Patienten und Patienten mit einem intermediären Risikoprofil kein schlechteres Überleben im Vergleich zu den fitteren Patienten bzw. Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil. Nur der HCT-CI/Age zeigte einen Trend zu einem schlechteren Überleben der Hochrisikopatienten ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen.

3.7. Einfluss auf die Lenalidomid-Dosis

Alle im Rahmen der LenaMain-Studie behandelte Patienten erhielten nach der Hochdosischemotherapie und autologer PBSCT eine Konsolidierungstherapie mit sechs Zyklen 25 mg Lenalidomid. Nach der Konsolidierung wurden die Patienten in zwei Therapiearmen für die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid randomisiert. Arm A bekam die Erhaltung mit 25 mg und Arm B bekam die Erhaltung mit 5 mg Lenalidomid. Im Fall von Nebenwirkungen wurde die Dosis protokollgemäß in Schritten von 5 mg reduziert. Wir verglichen den Einfluss der Gebrechlichkeits-Scores auf die Lenalidomid-Dosisreduktion im Verlauf der Therapie. Dies führten wir zu folgenden Zeitpunkten durch: nach der Konsolidierung sowie nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltung. Aufgrund der Dosisreduktionsregeln nahmen die Patienten nach dem ersten, zweiten oder dritten Jahr der Erhaltung teilweise eine geringere Dosis ein oder bekamen gar kein Lenalidomid mehr.

Wir verglichen zunächst mit dem Frailty-Score die Patienten die noch die höchste Lenalidomid Dosis (25 mg) einnahmen mit den Patienten die mindestens eine Dosisreduktion hinnehmen mussten (von 0 mg bis 20 mg) (Tabelle 16). Als nächstes betrachteten wir Patienten mit hoher Dosierung (25 mg und 20 mg) gegenüber denen die eine niedrige Dosierung einnahmen (15 mg – 0 mg) und zuletzt Patienten mit einem Erhaltungsabbruch (0 mg) gegenüber Patienten „on drug“ (Tabelle 16). Dasselbe Prinzip wandten wir anschließend mit dem R-MCI durch (Tabelle 17).

Tabelle 16 Lenalidomid-Dosis nach Frailty-Score bei ED. Auswertung nach Konsolidierung, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie. Gruppierung von Lenalidomid-Dosis: 25 mg/0-20 mg, 25-20 mg/0-15 mg und 0 mg/5-25 mg. ★ Weniger Dosisreduktion bei gebrechlichen Patienten im Vergleich mit Intermediär fitten oder fitten Patienten ($p < 0,05$)

Frailty-Score bei ED												
Lenalidomid Dosis (mg)	Zeitpunkt. Nach:	Fit			Intermediär-fit			Gebrechlich			Arm A	
		Arm		p (A vs B)	Arm		p (A vs B)	Arm		p (A vs B)	fit+intermediär vs frail	fit vs Intermediär+frail
		A	B		A	B		A	B		p	p
25 vs 0-20	Konsolidierung	23/20	28/11	0,1	8/10	6/4	0,7	7/2	3/2	0,6	0,2	1
	1. Jahr	7/30	0/39	-	3/10	0/6	-	5/3	0/4	-	0,02 ★	0,1
	2. Jahr	3/23	0/24	-	1/12	0/6	-	2/4	0/4	-	0,2	1
	3. Jahr	1/17	0/13	-	1/7	0/4	-	0/3	0/4	-	1	1
25-20 vs 0-15	Konsolidierung	29/14	38/18	1	10/8	7/3	0,7	8/1	3/2	0,5	0,3	1
	1. Jahr	13/24	0/39	-	5/12	0/6	-	5/3	0/4	-	0,1	0,8
	2. Jahr	7/19	0/24	-	2/11	0/6	-	3/3	0/4	-	0,3	1
	3. Jahr	3/15	0/13	-	1/7	0/4	-	0/3	0/4	-	1	1
0 vs 5-25	Konsolidierung	2/41	3/53	1	1/17	0/10	1	0/9	1/4	0,4	1	1
	1. Jahr	4/33	8/31	0,3	3/14	1/5	1	0/8	0/4	1	0,6	1
	2. Jahr	5/21	7/17	0,5	3/10	3/3	0,3	2/4	0/4	0,5	0,6	0,7
	3. Jahr	3/15	6/7	0,1	3/5	2/4	1	2/1	0/4	0,1	0,2	0,2

Tabelle 17 Lenalidomid-Dosis nach R-MCI bei ED. Auswertung nach Konsolidierung, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie. Gruppierung von Lenalidomid-Dosis: 25 mg/0-20 mg, 25-20 mg/0-15 mg und 0 mg/5-25 mg. Keine Hochrisikopatienten

R-MCI bei ED										
Lenalidomid Dosis (mg)	Zeitpunkt. Nach:	Niedrigrisiko			Intermediäres Risiko			Hochrisiko		Arm A: fit vs intermediär
		Arm A	Arm B	p (Arm A vs Arm B)	Arm A	Arm B	p (Arm A vs Arm B)	Arm A	Arm B	p
25 vs 0-20	Konsolidierung	27/20	21/16	1	13/12	15/14	1	0/0	0/0	0,8
	1. Jahr	9/31	0/29	-	7/16	0/18	-	0/0	0/0	0,6
	2. Jahr	2/25	0/17	-	4/14	0/17	-	0/0	0/0	0,2
	3. Jahr	0/19	0/12	-	2/9	0/10	-	0/0	0/0	0,1
25-20 vs 0-15	Konsolidierung	34/13	27/10	1	16/9	18/11	1	0/0	0/0	0,6
	1. Jahr	14/26	0/29	-	10/13	0/18	-	0/0	0/0	0,6
	2. Jahr	6/21	0/17	-	6/12	0/17	-	0/0	0/0	0,5
	3. Jahr	2/17	0/12	-	2/9	0/10	-	0/0	0/0	0,6
0 vs 5-25	Konsolidierung	3/44	2/35	1	1/24	2/27	1	0/0	0/0	1
	1. Jahr	6/34	5/24	1	1/22	4/14	0,2	0/0	0/0	0,2
	2. Jahr	9/18	4/13	0,5	2/16	5/12	0,2	0/0	0/0	0,2
	3. Jahr	7/12	6/6	0,7	2/9	3/7	0,6	0/0	0/0	0,4

Anschließend führten wir die Analysen mit den beiden Scores zum Zeitpunkt der Baseline durch.

Tabelle 18 zeigt den Frailty Score und Tabelle 19 den R-MCI.

Tabelle 18 Lenalidomid-Dosis nach dem Frailty-Score bei BL. Auswertung nach Konsolidierung, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie. Gruppierung von Lenalidomid-Dosis: 25 mg/0-20 mg, 25-20 mg/0-15 mg und 0 mg/5-25 mg. Keine gebrechlichen Patienten in dem Therapiearm B

Frailty-Score bei BL												
Lenalidomid Dosis (mg)	Zeitpunkt. Nach:	Fit			Intermediär-fit			Gebrechlich			Arm A	
		Arm		p (A vs B)	Arm		p (A vs B)	Arm		p (A vs B)	fit+intermediär vs frail	fit vs Intermediär+frail
		A	B		A	B		A	B			
25 vs 0-20	Konsolidierung	34/30	31/31	0,9	7/4	9/4	1	1/0	0/0	-	1	0,5
	1. Jahr	12/43	0/43	-	5/5	0/10	-	1/0	0/0	-	0,3	0,06
	2. Jahr	6/33	0/27	-	2/5	0/9	-	0/1	0/0	-	1	0,6
	3. Jahr	2/22	0/16	-	1/4	1/6	-	0/0	0/0	-	1	0
25-20 vs 0-15	Konsolidierung	42/22	42/20	0,9	9/2	10/3	1	1/0	0/0	-	1	0,3
	1. Jahr	19/36	0/43	-	5/4	0/10	-	1/0	0/0	-	0,4	0,2
	2. Jahr	10/29	0/27	-	3/4	0/9	-	1/0	0/0	-	0,3	0,2
	3. Jahr	4/20	0/16	-	1/4	1/6	-	0/0	0/0	-	1	1
0 vs 5-25	Konsolidierung	4/60	4/58	1	0/11	0/13	1	0/1	0/0	-	1	0,6
	1. Jahr	5/50	9/34	0,1	0/9	0/10	1	0/1	0/0	-	1	0,6
	2. Jahr	9/30	7/20	1	1/6	2/7	0,5	0/1	0/0	-	1	0,7
	3. Jahr	6/18	7/9	0,3	2/3	1/6	0,5	0/0	0/0	-	1	0,6

Tabelle 19 Lenalidomid-Dosis nach R-MCI bei BL. Auswertung nach Konsolidierung, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie. Gruppierung von Lenalidomid-Dosis: 25 mg/0-20 mg, 25-20 mg/0-15 mg und 0 mg/5-25 mg. Keine Hochrisikopatienten. ★ Weniger Dosisreduktion bei Patienten des Therapiearmes A im Vergleich mit Therapiearm B ($p < 0,05$)

R-MCI bei BL								
Lenalidomid Dosis (mg)	Zeitpunkt. Nach:	Niedrigrisiko			Intermediäres Risiko			Arm A: fit vs intermediär
		Arm		p (A vs B)	Arm		p (A vs B)	p
		A	B		A	B		
25 vs 0-20	Konsolidierung	35/24	37/25	1	9/8	3/10	0,1	0,8
	1. Jahr	13/35	0/46	-	5/11	0/7	-	0
	2. Jahr	6/30	0/29	-	2/8	0/7	-	1
	3. Jahr	2/22	0/19	-	1/6	0/4	-	1
25-20 vs 0-15	Konsolidierung	42/17	47/15	0,7	12/5	5/8	0,1	1
	1. Jahr	18/30	0/46	-	8/8	0/7	-	0,6
	2. Jahr	9/27	0/29	-	5/5	0/7	-	0,2
	3. Jahr	3/21	0/19	-	2/5	0/4	-	0,6
0 vs 5-25	Konsolidierung	4/55	2/60	0,4	0/17	2/11	0,2	0,6
	1. Jahr	5/43	6/40	0,8	0/16	3/4	0,02 ★	0,3
	2. Jahr	9/27	6/23	0,8	0/10	3/4	0,05	0,2
	3. Jahr	8/16	7/12	1	1/6	2/2	0,5	0,4

Zuletzt setzten wir auch wieder den HCT-CI (Tabelle 20) und den HCT-CI/Age (Tabelle 21) ein, ohne signifikante Ergebnisse zu beobachten.

Tabelle 20 Lenalidomid-Dosis nach HCT-CI. Auswertung nach Konsolidierung, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie. Gruppierung von Lenalidomid-Dosis: 25 mg/0-20 mg, 25-20 mg/0-15 mg und 0 mg/5-25 mg. ★ Weniger Dosisreduktion bei Niedrigrisikopatienten im Vergleich mit Intermediären und Hochrisikopatienten ($p < 0,05$)

HCT-CI												
Lenalidomid Dosis (mg)	Zeitpunkt. Nach:	Niedrigrisiko			Intermediäres Risiko			Hochrisiko			Arm A	
		Arm		p (A vs B)	Arm		p (A vs B)	Arm		p (A vs B)	fit+intermediär vs frail	fit vs Intermediär+frail
		A	B		A	B		A	B		p	p
25 vs 0-20	Konsolidierung	35/27	34/31	0,7	6/5	4/3	1	2/2	0/1	1	1	1
	1. Jahr	15/36	1/46	-	2/7	0/5	-	0/4	0/1	-	0,3	0,5
	2. Jahr	7/30	1/32	-	0/6	0/2	-	0/3	0/1	-	1	0,3
	3. Jahr	2/20	1/19	-	0/5	0/2	-	0/3	0/1	-	1	1
25-20 vs 0-15	Konsolidierung	41/21	45/20	0,8	9/2	5/2	1	3/1	0/1	0,4	1	0,4
	1. Jahr	22/29	1/46	-	2/7	0/5	-	1/3	0/1	-	0,7	0,2
	2. Jahr	13/24	1/32	-	0/6	0/2	-	0/3	0/1	-	0,5	0,04 ★
	3. Jahr	4/18	1/19	-	0/5	0/2	-	0/3	0/1	-	1	0,3
0 vs 5-25	Konsolidierung	4/58	3/62	0,7	0/11	1/6	0,4	0/4	0/1	1	1	0,6
	1. Jahr	6/45	7/40	0,8	0/9	1/4	0,4	0/4	1/0	0,2	1	0,3
	2. Jahr	6/31	8/25	0,6	3/3	0/2	0,5	1/2	1/0	1	1	0,09
	3. Jahr	6/16	8/12	0,5	2/3	0/2	0,5	1/2	1/0	1	1	0,7

Tabelle 21 Lenalidomid-Dosis nach HCT-CI/Age. Auswertung nach Konsolidierung, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie. Gruppierung von Lenalidomid-Dosis: 25 mg/0-20 mg, 25-20 mg/0-15 mg und 0 mg/5-25 mg

HCT-CI/Age												
Lenalidomid Dosis (mg)	Zeitpunkt. Nach:	Niedrigrisiko			Intermediäres Risiko			Hochrisiko			Arm A	
		Arm		p (A vs B)	Arm		p (A vs B)	Arm		p (A vs B)	fit+intermediär vs frail	fit vs Intermediär+frail
		A	B		A	B		A	B		p	p
25 vs 0-20	Konsolidierung	34/23	32/27	0,6	5/9	5/6	0,7	4/3	1/2	1	1	0,2
	1. Jahr	15/31	1/41	-	2/10	0/8	-	0/6	0/3	-	0,2	0,1
	2. Jahr	7/27	1/28	-	0/8	0/5	-	0/4	0/2	-	1	0,2
	3. Jahr	2/19	1/16	-	0/5	0/4	-	0/4	0/2	-	1	0,6
25-20 vs 0-15	Konsolidierung	39/18	40/19	1	9/5	9/2	0,4	5/2	1/2	0,5	1	1
	1. Jahr	21/25	1/41	-	3/9	0/8	-	1/5	0/3	-	0,4	0,1
	2. Jahr	12/22	1/28	-	1/7	0/5	-	0/4	0/2	-	0,3	0,1
	3. Jahr	4/17	1/16	-	0/5	0/4	-	0/4	0/2	-	1	0,3
0 vs 5-25	Konsolidierung	4/53	3/56	0,7	0/14	1/10	0,4	0/7	0/3	1	1	0,3
	1. Jahr	5/41	4/38	1	1/11	3/5	0,3	0/6	1/2	0,3	1	0,7
	2. Jahr	6/28	6/23	1	3/5	1/4	0,6	1/3	1/1	1	1	0,4
	3. Jahr	6/15	7/10	0,5	2/3	1/3	1	1/3	1/1	1	1	1

Die Patienten mit einem höheren Risikoprofil nach HCT-CI/Age hatten nicht weniger Dosisreduktionen im Vergleich mit den Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil. Dasselbe galt für die Therapieabbrecher.

Bei den Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil für Gebrechlichkeit musste die Lenalidomid-Dosis im Verlauf der Therapie nicht öfter reduziert werden als bei den Niedrigrisikopatienten. Alle Unterschiede zwischen den Patientengruppen blieben ohne statistische Signifikanz. Bei insgesamt 252 Berechnungen, gab es a. e. aufgrund der Multitestung drei Ausnahmen. Bei der Gruppierung fit und intermediär versus frail vertrugen die Patienten mit hohem Frail Score bei der Erstdiagnose eine signifikant höhere Lenalidomid-Dosis am Ende des ersten Jahres. Nach R-MCI bei dem Einschluss in die LenaMain-Studie zeigten sich nach dem ersten Erhaltungsjahr weniger Dosisreduktion bei Patienten des Therapiearmes A im Vergleich zu Therapiearm B. Nach HCT-CI hatten die Niedrigrisikopatienten nach dem zweiten Erhaltungsjahr weniger Dosisreduktionen als die Patienten mit dem intermediären Risikoprofil und die Hochrisikopatienten. Insgesamt bewerteten wir diese Analyse daher wie folgt: es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Dosis.

3.8. Nebenwirkungen

Neutropenie und Infektionen waren die beiden wichtigsten unerwünschten Ereignisse, welche während der Therapie der LenaMain-Studie auftraten. Wir verglichen Patienten mit Neutropenie und Infektionen in unserer Auswertung in den unterschiedlichen Patientenrisikogruppen hinsichtlich ihrer Gebrechlichkeit. Wir gruppieren sowohl die Nebenwirkungen, als auch die Gruppen der Gebrechlichkeit unterschiedlich wie *Tabelle 22* bis *Tabelle 33* zu entnehmen ist. Insgesamt zeigte sich bei einer Gesamtzahl von 288 Analysen nur bei 17 Analysen (6 %) ein signifikantes Ergebnis, das am ehesten durch das Gesetz der multiplen Testung zu erklären ist (siehe *Tabelle 22*, *Tabelle 24*, *Tabelle 25*, *Tabelle 28*, *Tabelle 29*, *Tabelle 30* und *Tabelle 32* mit Sternchen).

3.8.1. Neutropenie

3.8.1.1. Erstdiagnose

Tabelle 22 zeigt das Auftreten einer Neutropenie im Rahmen der Auswertung bei der Erstdiagnose: Frailty-Score und R-MCI. Die klinisch relevante Aufteilung (Grad 0-2 und 3-4) ist in der *Tabelle 22* aufgezeigt und alle weiteren untersuchten Aufteilungen sind in der *Tabelle 23* dargestellt.

Im Rahmen des Frailty-Scores hatten die unfitten Patienten in Arm B weniger Neutropenie-Fälle nach Konsolidierungstherapie (siehe *Tabelle 22* mit Sternchen).

Tabelle 22 Neutropenie nach der Evaluation bei ED. Neutropenie-Fälle in absoluter Zahl. Die Auswertung in beiden Therapiearmen. ★ Weniger Neutropenie-Fälle bei unfitteren Patienten ($p < 0,05$)

Frailty-Score								
Nach Konsolidierung								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 2	3 - 4		Arm B	0 - 2	3 - 4	★ p=0,04
fit		29	16			25	32	
Intermediär + fragil		17	10	p=1		12	4	
Ende 1. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 2	3 - 4		Arm B	0 - 2	3 - 4	p=0,3
fit		27	9			35	6	
Intermediär + fragil		14	11	p=0,2		11	0	
Ende 2. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 2	3 - 4		Arm B	0 - 2	3 - 4	p=0,5
fit		19	5			22	3	
Intermediär + fragil		14	6	p=0,7		10	0	
Ende 3. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 2	3 - 4		Arm B	0 - 2	3 - 4	p=1
fit		17	3			14	1	
Intermediär + fragil		11	1	p=1		8	0	

R-MCI							
Nach Konsolidierung							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=0,6	Arm B	0 - 2	3 - 4
fit		28	17			20	20
Intermediär + fragil		19	8			16	14
p=0,8							
Ende 1. Jahr							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=0,6	Arm B	0 - 2	3 - 4
fit		27	16			26	5
intermediär + fragil		15	6			18	1
p=0,4							
Ende 2. Jahr							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=0,5	Arm B	0 - 2	3 - 4
fit		20	6			17	1
intermediär + fragil		11	6			14	2
p=0,6							
Ende 3. Jahr							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=0,6	Arm B	0 - 2	3 - 4
fit		16	3			12	1
intermediär + fragil		11	1			10	0
p=1							

Tabelle 23 **Neutropenie nach der Evaluation bei ED.** Neutropenie-Fälle in absoluter Zahl. Die Auswertung in beiden Therapiearmen. ★ Weniger Neutropenie-Fälle bei unfitteren Patienten ($p < 0,05$)

Frailty-Score								
Nach Konsolidierung								
	Arm A	Neutropeniegrad			Arm B	Neutropeniegrad		
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4	
fit		9	36	p=1		12	45	★ p=0,02
Intermediär + fragil		5	22			8	8	
Ende 1. Jahr								
	Arm A	Neutropeniegrad			Arm B	Neutropeniegrad		
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4	
fit		9	27	p=1		22	19	p=0,7
Intermediär + fragil		6	19			5	6	
Ende 2. Jahr								
	Arm A	Neutropeniegrad			Arm B	Neutropeniegrad		
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4	
fit		8	16	p=0,5		17	8	p=1
Intermediär + fragil		4	16			8	3	
Ende 3. Jahr								
	Arm A	Neutropeniegrad			Arm B	Neutropeniegrad		
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4	
fit		9	11	p=0,7		9	6	p=0,3
Intermediär + fragil		7	5			7	1	

Frailty-Score										
Nach Konsolidierung										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=1	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,04★
fit		9	20	16			12	14	31	
Intermediär + fragil		5	12	10			8	4	4	
Ende 1. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,3	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,3
fit		9	18	9			22	13	6	
Intermediär + fragil		6	8	11			5	6	0	
Ende 2. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,6	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,7
fit		8	11	5			17	5	3	
Intermediär + fragil		4	10	6			8	3	0	
Ende 3. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,8	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,6
fit		9	8	3			9	5	1	
Intermediär + fragil		7	4	1			7	1	0	

R-MCI									
Nach Konsolidierung									
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad			
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4		
fit	Arm A	6	39	p=0,07	Arm B	7	33	p=0,3	
Intermediär + fragil		9	18			9	21		
Ende 1. Jahr									
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad			
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4		
fit	Arm A	8	35	p=0,2	Arm B	16	15	p=1	
Intermediär + fragil		7	14			9	10		
Ende 2. Jahr									
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad			
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4		
fit	Arm A	8	18	p=0,5	Arm B	12	6	p=1	
Intermediär + fragil		3	14			11	5		
Ende 3. Jahr									
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad			
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4		
fit	Arm A	8	11	p=0,5	Arm B	8	5	p=0,4	
Intermediär + fragil		7	5			8	2		

R-MCI										
Nach Konsolidierung										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,1	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,4
fit		6	22	17			7	13	20	
Intermediär + fragil		9	10	8			9	7	14	
Ende 1. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,5	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,5
fit		8	19	16			16	10	5	
Intermediär + fragil		7	8	6			9	9	1	
Ende 2. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,7	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,8
fit		20	12	6			12	5	1	
Intermediär + fragil		11	8	6			11	3	2	
Ende 3. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,7	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,8
fit		8	8	3			8	4	1	
Intermediär + fragil		7	4	1			8	2	0	

3.8.1.2. Baseline

Tabelle 24 und Tabelle 25 zeigen die Neutropenie-Fälle im Rahmen der Auswertung bei Baseline. Vereinzelt wurden weniger Neutropenien bei den unfitteren Patienten beobachtet (mit Sternchen markiert). Mehrfachtestung und kleine Fallzahlen spielten dabei sicher auch eine gewisse Rolle.

Tabelle 24 Neutropenie nach der Evaluation bei BL. Neutropenie-Fälle in absoluter Zahl. Die Auswertung in beiden Therapiearmen. ★ Weniger Neutropenien bei unfitteren Patienten ($p < 0,05$)

Frailty-Score								
Nach Konsolidierung								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	40	25	p=0,4	Arm B	31	33	p=0,1
Intermediär + fragil		10	3			10	4	
Ende 1. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	38	19	p=1	Arm B	38	6	p=0,3
Intermediär + fragil		7	3			12	0	
Ende 2. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	27	10	p=1	Arm B	25	3	p=0,6
Intermediär + fragil		6	2			9	0	
Ende 3. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	23	4	p=0,6	Arm B	15	2	p=0,5
Intermediär + fragil		6	0			8	0	

R-MCI								
Nach Konsolidierung								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	37	23	p=0,2	Arm B	35	30	★ p=0,01
Intermediär + fragil		14	3			12	1	
Ende 1. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	34	17	p=0,8	Arm B	45	2	p=1
Intermediär + fragil		11	4			7	0	
Ende 2. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	27	9	p=1	Arm B	29	0	p=0,2
Intermediär + fragil		7	3			6	1	
Ende 3. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	22	3	p=1	Arm B	18	1	p=1
Intermediär + fragil		7	1			6	0	

Tabelle 25 Neutropenie nach der Evaluation bei BL. Neutropenie-Fälle in absoluter Zahl. Die Auswertung innerhalb von beiden Therapiearmen. ★ Weniger Neutropenien bei unfitten Patienten ($p < 0,05$)

Frailty-Score							
Nach Konsolidierung							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	10	55	★ $p=0,02$	Arm B	14	50
Intermediär + fragil		6	7			7	7
							$p=0,04$
Ende 1. Jahr							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	13	44	$p=0,4$	Arm B	23	21
Intermediär + fragil		4	6			7	5
							$p=0,8$
Ende 2. Jahr							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	10	27	$p=0,7$	Arm B	18	10
Intermediär + fragil		1	7			7	2
							$p=0,7$
Ende 3. Jahr							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	12	15	$p=0,2$	Arm B	9	8
Intermediär + fragil		5	1			7	1
							$p=0,2$

Frailty-Score									
Nach Konsolidierung									
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad		
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4
fit	Arm A	10	30	25	$p=0,07$	Arm B	14	17	33
Intermediär + fragil		6	4	3			7	3	4
									$p=0,1$
Ende 1. Jahr									
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad		
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4
fit	Arm A	13	25	19	$p=0,6$	Arm B	23	15	6
Intermediär + fragil		4	3	3			7	5	0
									$p=0,5$
Ende 2. Jahr									
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad		
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4
fit	Arm A	10	17	10	0,9	Arm B	18	7	3
Intermediär + fragil		1	5	2			7	2	0
									$p=0,8$
Ende 3. Jahr									
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad		
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4
fit	Arm A	12	11	4	$p=0,3$	Arm B	9	6	2
Intermediär + fragil		5	1	0			7	1	0
									$p=0,3$

R-MCI								
Nach Konsolidierung								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	★ p=0,03	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=1
fit		9	51			17	48	
Intermediär + fragil		7	10			3	10	
Ende 1. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=0,5	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=1
fit		12	39			26	21	
Intermediär + fragil		5	10			4	3	
Ende 2. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=0,7	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=0,2
fit		10	26			22	7	
Intermediär + fragil		2	8			3	4	
Ende 3. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=1	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=0,6
fit		13	12			13	6	
Intermediär + fragil		4	4			3	3	

R-MCI										
Nach Konsolidierung										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,05	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	★ p=0,007
fit		9	28	23			17	18	30	
Intermediär + fragil		7	7	3			3	9	1	
Ende 1. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,8	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=1
fit		12	22	17			26	19	2	
Intermediär + fragil		5	6	4			4	3	0	
Ende 2. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=1	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,07
fit		10	17	9			22	7	0	
Intermediär + fragil		2	5	3			3	3	1	
Ende 3. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=1	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,5
fit		13	9	3			13	5	1	
Intermediär + fragil		4	3	1			3	3	0	

3.8.1.3. Vor HD

Auch die beiden zum Zeitpunkt vor HDT erhobenen Scores HCT-CI und HCT-CI/Age zeigten keinen Hinweis auf eine erhöhte Neutropenieneigung bei den unfitten Patienten (*Tabelle 26* und *Tabelle 27*).

Tabelle 26 Neutropenie nach der Evaluation vor HD. Patientengruppierung: fitte Patienten vs. intermediär und fragil. Neutropenie-Fälle in absoluter Zahl: Grad 0 bis 2 und 3 bis 4. Die Auswertung in beiden Therapiearmen

HCT-CI							
Nach Konsolidierung							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=0,8	Arm B	0 - 2	3 - 4
fit		40	22			34	34
Intermediär + fragil		8	6			7	3
Ende 1. Jahr							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=0,2	Arm B	0 - 2	3 - 4
fit		39	15			44	4
Intermediär + fragil		6	6			6	2
Ende 2. Jahr							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=0,7	Arm B	0 - 2	3 - 4
fit		29	9			30	3
Intermediär + fragil		5	3			4	0
Ende 3. Jahr							
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad	
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=0,6	Arm B	0 - 2	3 - 4
fit		22	4			19	2
Intermediär + fragil		7	0			4	0

HCT-CI/Age								
Nach Konsolidierung								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	38	19	p=0,4	Arm B	33	29	
Intermediär + fragil		11	9			8	8	p=1
Ende 1. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	35	15	p=0,8	Arm B	39	4	
Intermediär + fragil		10	6			11	2	p=0,6
Ende 2. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	26	8	p=0,4	Arm B	26	3	
Intermediär + fragil		7	4			8	0	p=0,6
Ende 3. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	20	4	p=0,3	Arm B	15	2	
Intermediär + fragil		9	0			8	0	p=0,5

Tabelle 27 **Neutropenie nach der Evaluation vor HD.** Neutropenie-Fälle in absoluter Zahl. Die Auswertung in beiden Therapiearmen

HCT-CI											
Nach Konsolidierung											
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad					
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4				
fit	Arm A	15	47	p=0,3	Arm B	17	51	p=0,4			
Intermediär + fragil		1	13			4	6				
Ende 1. Jahr											
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad					
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4				
fit	Arm A	15	39	p=0,5	Arm B	25	23	p=0,7			
Intermediär + fragil		2	10			5	3				
Ende 2. Jahr											
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad					
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4				
fit	Arm A	10	28	p=1	Arm B	21	12	p=0,3			
Intermediär + fragil		2	6			4	0				
Ende 3. Jahr											
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad					
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4				
fit	Arm A	11	15	p=0,08	Arm B	13	8	p=1			
Intermediär + fragil		6	1			3	1				

HCT-CI										
Nach Konsolidierung										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	15	25	22	p=0,4	Arm B	17	17	34	p=0,5
Intermediär + fragil		1	7	6			4	3	3	
Ende 1. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	15	24	15	p=0,4	Arm B	25	19	4	p=0,2
Intermediär + fragil		2	4	6			5	1	2	
Ende 2. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	10	19	9	p=0,9	Arm B	21	9	3	p=0,7
Intermediär + fragil		2	3	3			4	0	0	
Ende 3. Jahr										
		Neutropeniegrad					Neutropeniegrad			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	11	11	4	p=0.1	Arm B	13	6	2	p=1
Intermediär + fragil		6	1	0			3	1	0	

HCT-CI/Age								
Nach Konsolidierung								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=0,5	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=1
fit		13	44			17	45	
Intermediär + fragil		3	17			4	12	
Ende 1. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=1	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=0,8
fit		13	37			24	19	
Intermediär + fragil		4	12			6	7	
Ende 2. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=1	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=0,7
fit		8	26			19	10	
Intermediär + fragil		3	8			6	2	
Ende 3. Jahr								
		Neutropeniegrad				Neutropeniegrad		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=0,4	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=1
fit		11	13			11	6	
Intermediär + fragil		6	3			5	3	

HCT-CI/Age										
Nach Konsolidierung										
	Arm A	Neutropeniegrad			Arm B	Neutropeniegrad			p=1	
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2		3 - 4
fit		13	25	19			17	16		29
Intermediär + fragil		3	8	9		p=0,6	4	4		8
Ende 1. Jahr										
	Arm A	Neutropeniegrad			Arm B	Neutropeniegrad			p=0,7	
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2		3 - 4
fit		13	22	15			24	15		4
Intermediär + fragil		4	6	6		p=0,9	6	5		2
Ende 2. Jahr										
	Arm A	Neutropeniegrad			Arm B	Neutropeniegrad			p=1	
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2		3 - 4
fit		8	18	8			19	7		3
Intermediär + fragil		3	4	4		p=0,6	6	2		0
Ende 3. Jahr										
	Arm A	Neutropeniegrad			Arm B	Neutropeniegrad			p=0,7	
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2		3 - 4
fit		11	9	4			11	4		2
Intermediär + fragil		6	3	0		p=0,5	5	3		0

3.8.2. Infektionen

3.8.2.1. Erstdiagnose

Tabelle 28 und Tabelle 29 zeigen die Infektionen im Rahmen der Datenauswertung bei der Erstdiagnose: Frailty und R-MCI. Aufgrund der Multitestung und teils kleinen Fallzahlen waren in Arm B bei einzelnen Berechnungen Signifikanzwerte von $p < 0,05$ zu beobachten (mit Sternchen markiert).

Tabelle 28 Infektion nach der Evaluation bei ED. Infektionsfälle in absoluter Zahl. Die Auswertung in beiden Therapiearmen

Frailty-Score								
Nach Konsolidierung								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	37	7	p=0,5	Arm B	53	4	p=0,6
Intermediär + fragil		21	6			14	2	
Ende 1. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	32	5	p=0,7	Arm B	37	2	p=1
Intermediär + fragil		23	2			11	0	
Ende 2. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	21	3	p=1	Arm B	24	0	p=0,3
Intermediär + fragil		18	2			9	1	
Ende 3. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	18	1	p=1	Arm B	15	0	p=0,3
Intermediär + fragil		11	1			7	1	

R-MCI								
Nach Konsolidierung								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	38	7	p=0,5	Arm B	37	3	p=1
Intermediär + fragil		21	6			27	3	
Ende 1. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	35	7	p=0,09	Arm B	29	0	p=0,1
Intermediär + fragil		17	0			17	2	
Ende 2. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	22	4	p=0,6	Arm B	17	0	p=0,5
Intermediär + fragil		15	1			15	1	
Ende 3. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	17	1	p=1	Arm B	13	0	p=0,4
Intermediär + fragil		11	1			9	1	

Tabelle 29 Infektion nach der Evaluation bei ED. Infektionen-Fälle in absoluter Zahl. Die Auswertung in beiden Therapiearmen. ★ Mehr schwere Infektionen bei unfitten Patienten ($p < 0,05$)

Frailty-Score							
Nach Konsolidierung							
		Grad der Infektion				Grad der Infektion	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	16	28	p=1	Arm B	28	29
Intermediär + fragil		10	17			5	11
Ende 1. Jahr							
		Grad der Infektion				Grad der Infektion	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	13	24	p=1	Arm B	22	17
Intermediär + fragil		9	16			5	6
Ende 2. Jahr							
		Grad der Infektion				Grad der Infektion	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	15	9	p=0,8	Arm B	20	4
Intermediär + fragil		11	9			4	6
Ende 3. Jahr							
		Grad der Infektion				Grad der Infektion	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	12	7	p=1	Arm B	12	3
Intermediär + fragil		8	4			3	5

Frailty-Score										
Nach Konsolidierung										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	16	11	7	p=0,7	Arm B	28	25	4	
Intermediär + fragil		10	11	6			5	9	2	p=0,4
Ende 1. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	13	19	5	p=0,8	Arm B	22	15	2	
Intermediär + fragil		8	14	2			5	6	0	p=0,7
Ende 2. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	15	6	3	p=0,8	Arm B	20	4	0	
Intermediär + fragil		11	7	2			4	5	1	★ p=0,02
Ende 3. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	12	6	1	p=1	Arm B	12	3	0	
Intermediär + fragil		8	3	1			3	4	1	p=0,08

R-MCI								
Nach Konsolidierung								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
fit	Arm A	0 - 1	2 - 4		Arm B	0 - 1	2 - 4	
Intermediär + fragil		16	29			19	21	
		10	17	p=1		12	18	p=0,6
Ende 1. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
fit	Arm A	0 - 1	2 - 4		Arm B	0 - 1	2 - 4	
Intermediär + fragil		14	28			17	12	
		9	8	p=0,2		8	11	p=0,4
Ende 2. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
fit	Arm A	0 - 1	2 - 4		Arm B	0 - 1	2 - 4	
Intermediär + fragil		15	11			13	4	
		9	7	p=1		10	6	p=0,5
Ende 3. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
fit	Arm A	0 - 1	2 - 4		Arm B	0 - 1	2 - 4	
Intermediär + fragil		11	7			11	2	★
		9	3	p=0,7		4	6	p=0,03

R-MCI										
Nach Konsolidierung										
		Grad der Infektion				Grad der Infektion				
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,7	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,8
fit		16	22	7			19	18	3	
Intermediär + fragil		10	11	6			12	15	3	
Ende 1. Jahr										
		Grad der Infektion				Grad der Infektion				
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,2	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,2
fit		14	21	7			17	12	0	
Intermediär + fragil		9	8	0			8	9	2	
Ende 2. Jahr										
		Grad der Infektion				Grad der Infektion				
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,7	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,6
fit		15	7	4			13	4	0	
Intermediär + fragil		9	6	1			10	5	1	
Ende 3. Jahr										
		Grad der Infektion				Grad der Infektion				
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,7	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,04★
fit		11	6	1			11	2	0	
Intermediär + fragil		9	2	1			4	5	1	

3.8.2.2. Baseline

Tabelle 30 und Tabelle 31 zeigen die Infektionen im Rahmen der Datenauswertung bei Baseline: Frailty und R-MCI. Wiederum waren in Arm B bei einzelnen Berechnungen Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ zu beobachten (mit Sternchen markiert).

Tabelle 30 Infektion nach der Evaluation bei BL. Infektionen-Fälle in absoluter Zahl. Die Auswertung innerhalb von beiden Therapiearmen

Frailty-Score								
Nach Konsolidierung								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	55	10	p=0,7	Arm B	58	6	p=1
Intermediär + fragil		10	3			13	1	
Ende 1. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	51	6	p=1	Arm B	40	2	p=1
Intermediär + fragil		9	1			12	0	
Ende 2. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	33	5	p=0,6	Arm B	27	0	p=0,2
Intermediär + fragil		8	0			8	1	
Ende 3. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	25	1	p=0.3	Arm B	17	0	p=0.3
Intermediär + fragil		5	1			7	1	

R-MCI								
Nach Konsolidierung								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=1	Arm B	0 - 2	3 - 4	p=1
fit		50	10			57	6	
Intermediär + fragil		14	3			12	1	
Ende 1. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=0,7	Arm B	0 - 2	3 - 4	p=1
fit		45	6			45	2	
Intermediär + fragil		14	1			7	0	
Ende 2. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=1	Arm B	0 - 2	3 - 4	p=0,2
fit		31	4			29	0	
Intermediär + fragil		9	1			6	1	
Ende 3. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 2	3 - 4	p=1	Arm B	0 - 2	3 - 4	p=1
fit		23	1			18	1	
Intermediär + fragil		7	1			6	0	

Tabelle 31 Infektion nach der Evaluation bei BL. Infektionen-Fälle in absoluter Zahl. Die Auswertung in beiden Therapiearmen. ★ Mehr schwere Infektionen bei unfitten Patienten

Frailty-Score							
Nach Konsolidierung							
		Grad der Infektion				Grad der Infektion	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	25	40	p=0,8	Arm B	32	32
Intermediär + fragil		6	7			3	11
Ende 1. Jahr							
		Grad der Infektion				Grad der Infektion	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	20	37	p=0,5	Arm B	25	17
Intermediär + fragil		5	5			5	7
Ende 2. Jahr							
		Grad der Infektion				Grad der Infektion	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	24	14	p=0,2	Arm B	22	5
Intermediär + fragil		3	5			3	6
Ende 3. Jahr							
		Grad der Infektion				Grad der Infektion	
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4
fit	Arm A	18	8	p=0,6	Arm B	14	3
Intermediär + fragil		3	3			2	6

Frailty-Score										
Nach Konsolidierung										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	25	30	10	p=0,6	Arm B	32	26	6	p=0,1
Intermediär + fragil		6	4	3			3	10	1	
Ende 1. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	20	31	6	p=0,7	Arm B	25	15	2	p=0,4
Intermediär + fragil		5	4	1			5	7	0	
Ende 2. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	24	9	5	p=0,1	Arm B	22	5	0	★ p=0,01
Intermediär + fragil		3	5	0			3	5	1	
Ende 3. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	18	7	1	p=0,3	Arm B	14	3	0	★ p=0,009
Intermediär + fragil		3	2	1			2	5	1	

R-MCI								
Nach Konsolidierung								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=0,4	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=0,1
fit		25	35			32	31	
Intermediär + fragil		5	12			3	10	
Ende 1. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=0,8	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=1
fit		18	33			26	21	
Intermediar + fragil		6	9			4	3	
Ende 2. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=0,3	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=0,2
fit		22	13			22	7	
Intermediär + fragil		4	6			3	4	
Ende 3. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=0,7	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=0,7
fit		15	9			13	6	
Intermediär + fragil		6	2			3	3	

R-MCI										
Nach Konsolidierung										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,6	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,1
fit		25	25	10			32	27	4	
Intermediär + fragil		5	9	3			3	9	1	
Ende 1. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=1	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=1
fit		18	27	6			26	19	2	
Intermediär + fragil		6	8	1			4	3	0	
Ende 2. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,4	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,07
fit		22	9	4			22	7	0	
Intermediär + fragil		4	5	1			3	3	1	
Ende 3. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
	Arm A	0 - 1	2	3 - 4	p=0,3	Arm B	0 - 1	2	3 - 4	p=0,5
fit		15	8	1			13	5	1	
Intermediär + fragil		6	1	1			3	3	0	

3.8.2.3. Vor HD

Tabelle 32 und Tabelle 33 zeigen die Infektionen im Rahmen der Datenauswertung vor der Hochdosistherapie: HCT-CI und HCT-CI/Age. In Arm B waren bei einzelnen Berechnungen Signifikanzwerte von $p < 0,05$ zu beobachten (mit Sternchen markiert).

Tabelle 32 Infektion nach der Evaluation vor HD. Infektionen-Fälle in absoluter Zahl. Die Auswertung in beiden Therapiearmen

HCT-CI									
Nach Konsolidierung									
		Grad der Infektion				Grad der Infektion			
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4		
fit	Arm A	52	9	p=0,7	Arm B	62	6	p=1	
Intermediär + fragil		11	3			9	1		
Ende 1. Jahr									
		Grad der Infektion				Grad der Infektion			
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4		
fit	Arm A	50	5	p=0,6	Arm B	44	2	p=1	
Intermediär + fragil		10	2			8	0		
Ende 2. Jahr									
		Grad der Infektion				Grad der Infektion			
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4		
fit	Arm A	34	4	p=1	Arm B	31	1	p=1	
Intermediär + fragil		7	1			4	0		
Ende 3. Jahr									
		Grad der Infektion				Grad der Infektion			
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4		
fit	Arm A	23	2	p=1	Arm B	20	0	p=0,2	
Intermediär + fragil		7	0			3	1		

HCT-CI/Age								
Nach Konsolidierung								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	52	10	p=0,5	Arm B	56	6	p=1
Intermediär + fragil		15	5			16	1	
Ende 1. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	45	5	p=1	Arm B	39	2	p=1
Intermediär + fragil		15	2			13	0	
Ende 2. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	31	4	p=1	Arm B	27	1	p=1
Intermediär + fragil		10	1			8	0	
Ende 3. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 2	3 - 4			0 - 2	3 - 4	
fit	Arm A	22	1	p=1	Arm B	17	0	p=0,3
Intermediär + fragil		8	1			7	1	

Tabelle 33 Infektion nach der Evaluation vor HD.. Infektionen-Fälle in absoluter Zahl. ★ Mehr schwere Infektionen bei unfitten Patienten ($p < 0,05$)

HCT-CI								
Nach Konsolidierung								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4	
fit	Arm A	22	39	p=0,2	Arm B	32	36	p=0,5
Intermediär + fragil		8	6			3	7	
Ende 1. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4	
fit	Arm A	20	35	p=0,8	Arm B	25	21	p=0,7
Intermediär + fragil		5	7			5	3	
Ende 2. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4	
fit	Arm A	22	16	p=1	Arm B	23	9	p=0,6
Intermediär + fragil		5	3			2	2	
Ende 3. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
		0 - 1	2 - 4			0 - 1	2 - 4	
fit	Arm A	15	10	p=0,4	Arm B	14	6	p=0,6
Intermediär + fragil		6	1			2	2	

HCT-CI										
Nach Konsolidierung										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	22	30	9	p=0,2	Arm B	32	30	6	p=0,5
Intermediär + fragil		8	3	3			3	6	1	
Ende 1. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	20	30	5	p=0,6	Arm B	25	19	2	p=1
Intermediär + fragil		5	5	2			5	3	0	
Ende 2. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	22	12	4	p=1	Arm B	23	8	1	★ p=0,002
Intermediär + fragil		5	2	1			2	2	9	
Ende 3. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	15	8	2	p=0,6	Arm B	14	6	0	p=0,2
Intermediär + fragil		6	1	0			2	1	1	

HCT-CI/Age								
Nach Konsolidierung								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=0,6	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=0,2
fit		22	40			30	32	
Intermediär + fragil		9	11			5	12	
Ende 1. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=0,8	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=1
fit		18	32			23	18	
Intermediär + fragil		7	10			7	6	
Ende 2. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=1	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=0,7
fit		21	14			20	8	
Intermediär + fragil		6	5			5	3	
Ende 3. Jahr								
		Grad der Infektion				Grad der Infektion		
	Arm A	0 - 1	2 - 4	p=1	Arm B	0 - 1	2 - 4	p=0,4
fit		15	8			12	5	
Intermediär + fragil		6	3			4	4	

HCT-CI/Age										
Nach Konsolidierung										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	22	30	10	p=0,3	Arm B	30	26	6	p=0,3
Intermediär + fragil		9	6	5			5	11	1	
Ende 1. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	18	27	5	p=0,9	Arm B	23	16	2	p=0,9
Intermediär + fragil		7	8	2			7	6	0	
Ende 2. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	21	10	4	p=0,9	Arm B	20	7	1	p=0,7
Intermediär + fragil		6	4	1			5	3	0	
Ende 3. Jahr										
		Grad der Infektion					Grad der Infektion			
		0 - 1	2	3 - 4			0 - 1	2	3 - 4	
fit	Arm A	15	7	1	p=0,7	Arm B	12	5	0	p=0,3
Intermediär + fragil		6	2	1			4	3	1	

3.8.3. Zusammenfassung

Insgesamt wurden 288 Testungen zur Auswertung der Nebenwirkungen gemacht: 144 bei Neutropenie und 144 bei Infektionen. Es wurden acht signifikante Unterschiede bei den Neutropenien und neun signifikante Unterschiede bei den Infektionen beobachtet. Es zeigten sich in signifikant weniger Neutropenien bei den intermediären/fragilen Patienten nach der Konsolidierungstherapie (8 von 8 signifikante Testungen) und im niedrigdosierten Lenalidomid Arm (6 von 8 signifikanten Testungen).

Intermediäre/fragile Patienten erlitten in gleichem Maße schwere Infektionen wie fitte Patienten. Bei der Betrachtung der gezeigten Gruppierungen, zeigten sich im hochdosierten Lenalidomid Arm keine signifikanten Unterschiede. Im niedrigdosierten Lenalidomid-Arm zeigt sich jedoch insbesondere nach zwei und drei Jahren der Erhaltung ein erhöhtes Auftreten von Grad >1 Infektionen bei den gebrechlichen Patienten (neun signifikante Testungen). Hier wurde jedoch stets die niedrigste mögliche Dosis gegeben. Hier sind die Patientenzahlen allerdings gering und betragen pro Auswertung weniger als 20 Patienten in der unfitten Gruppe (intermediär/fragil) und die Ergebnisse sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

3.9. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Als schweres unerwünschtes Ereignis (SAE) wurde eine Nebenwirkung bezeichnet, die lebensbedrohlich war oder zumindest eine stationäre Behandlung indizierte. Wir teilten die aufgetretenen SAEs in zwölf Gruppen auf: Infektionen, kardiale SAEs und die, die das kardiovaskuläre System betreffen, pulmonale SAEs, renale SAEs, gastrointestinale und hepatische, neuronale, konstitutionelle, dermatologische, endokrinologische SAEs, Frakturen, Notwendigkeit eines operativen Eingriffs und Sonstiges. In der Auswertung verglichen wir beide Armen A und B mit den Frailty-Gruppen fit und unfit (intermediär und gebrechlich) (Tabelle 34).

Tabelle 34 SAEs nach der Risikostratifizierung in allen Scores. Auswertung: bei der Erstdiagnose (Frailty-Score und R-MCI), bei Baseline (Frailty-Score und R-MCI) und vor der Hochdosistherapie (HCT-CI und HCT-CI/Age)

SAEs	Therapie-arm	Frailty ED			R-MCI ED			Frailty BL			R-MCI BL		
		fit	intermediär + fragil		fit	intermediär + fragil		fit	intermediär + fragil		fit	intermediär + fragil	
Infekti-onen	Arm A	18	9	p=0,4	17	9	p=0,08	23	5	p=0,4	18	10	p=1
	Arm B	4	4		8	0		6	3		6	3	
Kardial/ Kardio-vaskulär	Arm A	1	0	p=1	0	0	p=1	3	0	p=1	3	0	p=1
	Arm B	5	2		7	0		5	2		5	2	
Pulmonal	Arm A	0	0	p=1	0	0	p=1	0	0	p=1	0	0	p=1
	Arm B	1	0		1	0		0	1		1	0	
Renal	Arm A	0	0	p=1	0	0	p=1	0	0	p=1	0	0	p=1
	Arm B	0	2		0	2		0	2		0	2	
Hepatisch/ Gastro-intestinal	Arm A	6	0	p=1	5	1	p=0,5	6	0	p=1	5	1	p=1
	Arm B	2	0		1	1		2	0		2	0	
Neuronal	Arm A	7	3	p=0,2	2	7	p=0,5	9	1	p=0,3	7	3	p=1
	Arm B	0	2		1	1		1	1		1	1	
Konstitu-tionell	Arm A	1	0	p=1	0	1	p=1	1	0	p=1	0	1	p=1
	Arm B	1	0		1	0		1	0		1	0	
Dermato-logisch	Arm A	0	0	p=1	0	0	p=1	0	0	p=0,2	0	0	p=0,2
	Arm B	0	1		0	1		1	0		1	0	
Endokri-nologisch	Arm A	3	4	p=0,2	2	4	p=0,5	7	0	p=0,3	6	1	p=0,2
	Arm B	3	0		2	1		2	1		1	2	
Frakturen	Arm A	2	0	p=1	2	4	p=1	2	4	p=1	2	4	p=1
	Arm B	0	0		0	0		0	0		0	0	
Operativ	Arm A	7	2	p=1	7	2	p=1	9	0	p=0,3	9	0	p=0,3
	Arm B	2	1		3	0		2	1		2	1	
Sonstiges	Arm A	3	4	p=0,2	5	3	p=0,5	5	3	p=0,5	6	2	p=1
	Arm B	3	0		3	0		3	0		3	0	

SAEs	Therapie-arm	HCT-CI			HCT-CI/Age		
		fit	inter-mediär + fragil		fit	inter-mediär + fragil	
Infekti-onen	Arm A	19	7	p=0,6	19	8	p=1
	Arm B	7	1		7	2	
Kardial/ Kardio- vaskulär	Arm A	3	0	p=1	3	0	p=1
	Arm B	7	0		7	0	
Pulmonal	Arm A	0	0	p=1	0	0	p=1
	Arm B	1	0		1	0	
Renal	Arm A	0	0	p=1	0	0	p=1
	Arm B	2	0		2	0	
Hepatisch/ Gastro- intestinal	Arm A	6	0	p=1	6	0	p=1
	Arm B	2	0		2	0	
Neuronal	Arm A	8	2	p=1	8	2	p=1
	Arm B	2	0		2	0	
Konstitu- tionell	Arm A	1	0	p=1	1	0	p=1
	Arm B	1	0		1	0	
Dermato- logisch	Arm A	0	0	p=0,2	0	0	p=0,2
	Arm B	1	0		1	0	
Endokri- nologisch	Arm A	7	0	p=0,3	7	0	p=0,3
	Arm B	2	1		2	1	
Frakturen	Arm A	1	1	p=1	1	5	p=1
	Arm B	0	0		0	0	
Operativ	Arm A	9	0	p=0,3	9	0	p=0,3
	Arm B	2	1		2	1	
Sonstiges	Arm A	5	2	p=1	5	3	p=1
	Arm B	2	1		2	1	

In dieser Analyse zeigte sich kein Hinweis darauf, dass gebrechliche Patienten in höherem Maße SAEs erlitten.

4. Diskussion und Schlussfolgerungen

4.1. Stellenwert von Frailty-Scores beim Multiplen Myelom

Die Therapie des multiplen Myeloms hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt, so dass sich heute zahlreiche Möglichkeiten für die Therapie der Patienten ergeben^{9,36}, die auch in Zukunft durch neue Ansätze erweitert werden^{37–39}. Bei der Entscheidung für die beste Therapie bzw. die optimale Dosierung der verwendeten Medikamente für den individuellen Patienten, spielen das biologische Alter und die Komorbiditäten auf der einen Seite und tumorbiologische Daten andererseits eine große Bedeutung. Das Ziel der Therapieindividualisierung ist es, das Ansprechen auf die Therapie durch Einbeziehung der Tumorbiologie in die Entscheidung zu verbessern und gleichzeitig die Lebensqualität zu erhalten und die Toxizität der Therapie zu verringern, indem man auch patientenspezifische Faktoren in die Therapie miteinbezieht. Um diese letztgenannten Ziele zu erreichen, wurden mehrere Scores für Komorbiditäten und den Allgemeinzustand des Patienten entwickelt. Bereits in mehreren Studien wurde gezeigt, dass Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als fit oder als Patienten mit niedrigem Risikoprofil für Frailty eingestuft werden, ein besseres Überleben haben^{13,14,40}. Scores für Komorbiditäten haben zudem einen prädiktiven Wert für die Toxizität einer Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen PBSCT^{16,41}. Für diese Einschätzung wird meist der HCT-CI Score benutzt, der nicht bei der Erstdiagnose, sondern vor der HDT bewertet wird. Dieser Score wird bereits seit längerer Zeit bei den allogenen Stammzelltransplantationen benutzt. In den letzten Jahren hat man auch seinen Stellenwert bei den autologen Stammzelltransplantationen gesehen. Obiozor et al. hat Patienten mit MM, die eine HDT stationär oder ambulant erhielten, nach HCT-CI retrospektiv verglichen (geplant stationär n=216, ungeplant stationär n=57, geplant ambulant n=175)¹⁹. Der HCT-CI war höher bei den stationären Patienten (geplant stationär median 1,78; ungeplant stationär median 2,67; geplant ambulant median 2,16). Ein HCT-CI >2 zeigte, unabhängig von der Patientengruppe, eine Tendenz für ein schlechteres Überleben. Die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Es konnte zudem beobachtet werden, dass ambulante HDT-Patienten mit höherem HCT-CI öfter aufgrund von Komplikationen im Verlauf ungeplant stationär aufgenommen werden mussten¹⁹. Weiter haben Saad et al. die Patienten, die eine HDT mit Melphalan entweder als Erstlinie- oder als Rezidivtherapie erhielten, nach HCT-CI Score bewertet. Hier sah man, dass bei einem HCT-CI >2 die geplante Melphalan-Dosis vorsichtshalber reduziert wurde (22% versus 10% in Score 0 Kohorte). Die Patienten mit HCT-CI >0 haben auch schlechteres 3 Jahre-OS gehabt (76% versus 71%, p<0,05)¹⁷. Die HCT-CI und HCT-CI/Age Scores hatten in unserer Auswertung ebenso keinen prädiktiven Wert für das OS

und das EFS in beiden Therapiearmen. Das ist insoweit nicht verwunderlich, da sonst bei ED unsere Einschätzung der Patienten als HDT-fähig falsch gewesen wäre. Das jedoch 82 % der Patienten in Therapiearm A und 87 % in Therapiearm B einen Score von 0-2 und entsprechend 18 % und 13 % Patienten einen hohen Score aufwiesen zeigt, dass der HCT-CI bzw. HCT-CI/Age nur als Anhaltspunkt verwendet werden kann, jedoch nicht zur Beurteilung einer absoluten Kontraindikation für eine HDT.

Der Frailty-Score und der RMCI wurden bisher nur bei einem gemischten Kollektiv eingesetzt oder bei Patienten, die als nicht HDT-fähig eingestuft wurden. Gezielte Auswertungen bei reinen Hochdosispatienten wurden bisher nicht durchgeführt. Dies liegt wohl auch daran, dass man davon ausging, dass Patienten mit einem erhöhten Frailty-Score nicht für eine HDT geeignet erschienen. Engelhardt et al. haben Patienten mit MM bei der ED nach R-MCI eingestuft. In diesem gemischten Kollektiv wurde die Therapie nicht an das Risikoprofil angepasst und die subjektiv fitten Patienten bis 70 Jahre haben teilweise eine Hochdosistherapie erhalten. Der klinische Verlauf unterschied sich dabei unabhängig von der Therapie signifikant, je nachdem ob die Patienten fit, intermediär oder gebrechlich waren (medianes OS entsprechend 10 Jahre vs. 4,4 Jahre und 1,2 Jahre). Dies zeigt, dass die alleinige Einschätzung nach dem Alter nicht ausreichend für die Therapieentscheidung ist und eine Therapieanpassung sowohl des Therapiekonzeptes als auch der Dosis der verwendeten Medikamente anhand von Scores unterstützt werden kann¹³.

Palumbo et al. haben die Patienten mit erstdiagnostiziertem MM, die für eine HDT nicht geeignet waren, im Rahmen von drei prospektiven Studien mit unterschiedlichen Chemotherapien nach Frailty-Score verglichen¹⁰. Hier hatten die unfitten Patienten mehr Toxizitäten, Therapiereduktionen und ein schlechteres Ansprechen ($p < 0,05$)¹¹. Facon et al. konnten diese Ergebnisse an einem anderen Kollektiv mit erstdiagnostizierten Patienten mit MM bestätigen, die ebenfalls nicht für eine HDT geeignet waren¹⁸.

Unsere Analyse von Frailty- und R-MCI-Score unterscheidet sich von all diesen Studien dadurch, dass wir diese beiden Scores in einem reinen Hochdosiskollektiv angewandt haben, d.h. nur bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für eine Hochdosistherapie geeignet erschienen. Ebenso neu in unserer Studie ist, dass wir nicht nur das gesamte Therapiekonzept als Ganzes ausgewertet haben, sondern uns speziell auf einen Teil der Therapie, nämlich die Erhaltungstherapie bezogen haben. Anders als in den zuvor zitierten Studien können so Aussagen zu diesem speziellen Teil getroffen werden, der unter anderem die längste Therapiespanne im Gesamtkonzept umfasst.

Im Verlauf unserer Datensammlung berichteten Brioli et al. als Erster getrennt über verschiedene Teile eines Therapiekonzeptes. Sie wendeten den Frailty-Score bei Patienten während der Erstlinientherapie an, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren. Dabei konnte er zeigen, dass die Einstufung nach Gebrechlichkeit für die Induktionsphase der Therapie aber nicht für die daran anschließende Erhaltungsphase prädiktiv für die Durchführbarkeit der Therapie war²³. Er untersuchte bei den nicht HDT-fähigen Patienten den Stellenwert der Erhaltung mit Lenalidomid nach Induktion mit VMP. Alle Patienten wurden retrospektiv gemäß dem Frailty-Score eingestuft, nachdem sie 1:1 für die Erhaltung mit Lenalidomid oder Placebo randomisiert wurden. In seinem Kollektiv waren von 40 Patienten 54 % der Patienten gebrechlich, 21 % intermediär und 25 % fit. Nur zwei Patienten von 19 mussten dabei die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bei einem medianen Follow-up von einem Jahr abbrechen. Dies zeigt, dass die Therapieverträglichkeit bei unfitten Patienten während der Lenalidomid-Erhaltungstherapie nicht schlechter war als bei fitten Patienten ²⁰.

Im Vergleich dazu untersuchten wir eine achtfach größere Patientenzahl mit einem viermal längeren Follow-up von 48 Monaten. So konnten wir klar zeigen, dass innerhalb des selektierten Hochdosispatientenkollektivs im Kontext einer reinen Erhaltungstherapie mit Lenalidomid als Monosubstanz, Frailty keine Rolle spielt. Dies ist im Einklang mit der kleineren Studie von Brioli. Zusätzlich konnten wir aber noch zeigen, dass auch die Lenalidomid-Dosis unabhängig von den Frailty-Scores ist.

Ein weiterer wichtiger Punkt unserer Analyse ist die Tatsache, dass wir in einem Hochdosiskollektiv in einem Prozentsatz von 12 % in Arm A und 7 % in Arm B bei ED und 1 % in Arm B beim Einschluss in die Studie gebrechliche Patienten nach dem Frailty-Score fanden. Da alle diese Patienten, die HDT gut überstanden haben, weist diese Beobachtung daraufhin, dass, in gleicherweise wie oben beim HCT-CI diskutiert, die Scores nur ein Anhaltspunkt für die Therapieauswahl sein können, jedoch nicht ausreichend um eine absolute Kontraindikation zu definieren. Hier bleibt das Auge des erfahrenen Transplantateurs und dessen Einschätzung der Gesamtsituation weiterhin ein wichtiger Faktor, der nicht von reinen Scores und Algorithmen abgelöst werden kann.

4.2. Anwendung der Scores für Frailty und Komorbiditäten bei Patienten mit Multiplem Myelom

Neben dieser allgemeinen Betrachtung der Verwendung der Werkzeuge in der internationalen Literatur, haben wir die vier Scores Frailty, R-MCI, HCT/CI und HCT/CI-Age mit einem bestimmten Ziel in unserer Auswertung benutzt. Die Auswertung wurde im Rahmen der LenaMain-Studie, einer prospektiven, randomisierten, offenen, multizentrischen Phase III Studie für die Erhaltungstherapie mit hoch- versus niedrigdosiertem Lenalidomid nach einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation, durchgeführt. Vor der Hochdosistherapie haben alle Patienten eine Induktionstherapie mit maximal sechs Zyklen und eine Mobilisierungstherapie mit maximal zwei Zyklen erhalten. Die Patienten konnten drei bis vier Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation in die Studie eingeschlossen werden. Unterschiedliche Patientenrisikogruppen wurden nach diesen Scores ausgewertet und miteinander verglichen, was bisher in dieser Weise noch nicht publiziert wurde. In unserer Auswertung zeigten die gebrechlichen bzw. Hochrisikopatienten in allen Scores keinen schlechteren Verlauf im Vergleich zu den fitteren Patienten, wenn man die beiden Therapiearme getrennt betrachtet. Nach unserer Berechnung zeigten fitte Patienten im Therapiearm mit der hohen Lenalidomid-Dosierung das gleiche OS und EFS wie im niedrig dosierten Therapiearm. Gleiches galt für Patienten, die als intermediär oder gebrechlich eingestuft wurden. Ferner konnten wir zeigen, dass die gebrechlichen Patienten beinahe gleich auf beide Therapiearme verteilt waren. Es gab sogar mehr gebrechliche Patienten im hochdosierten und klinisch besser abschneidenden Therapiearm. Damit kann klar festgestellt werden, dass die von manchen Klinikern geäußerte Befürchtung ein Bias durch den Einschluss älterer Patienten mit Komorbiditäten könnte das Studienergebnis verzerren, nicht gerechtfertigt ist.

Die gleichen Ergebnisse sahen wir auch in der Auswertung des Einflusses der Scores auf die Lenalidomid-Dosis über die Zeit, die Zahl und Schwere der Nebenwirkungen der Therapie und die Anzahl der SAEs im Verlauf der Therapie (nach der Konsolidierung, nach dem ersten, zweiten und dritten Jahr der Erhaltungstherapie), sodass der Gebrechlichkeitsstatus nach dem Frailty-Score bei der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keinen prädiktiven Wert für die obengenannte Parameter in unserer Auswertung hatte. Diese Aussage beinhaltet zwei Ausnahmen. In der Auswertung zur Lenalidomid-Dosisreduktion zeigten sich im Rahmen unsere Analyse zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und bei Baseline bei zwei Vergleichen mit extrem niedrigen Absolutzahlen statistisch signifikant weniger Reduktionen bei den unfitteren als bei den fitten Patienten. Ferner fanden sich bei der Betrachtung der Infektionen im niedrig-dosierten Therapiearm mit 5 mg, welches gleichzeitig die am niedrigsten mögliche Dosis darstellt, in

wenigen Berechnungen eine höhere Rate an Infektionen bei fragilen Patienten. Im hochdosierten Arm hingegen konnte diese Beobachtung zu keinem Zeitpunkt gemacht werden. Alle anderen Berechnungen zeigten keine statistische Signifikanz, sodass wir die Ergebnisse dieser zwei Vergleiche als eine Folge der Regel der multiplen Testung bewerteten. Unabhängig davon kann man aber sicher sagen, dass Gebrechlichkeit nicht zu einer häufigeren Dosisreduktion führte und dass eine höhere Dosis bei fragilen Patienten nicht mit mehr Nebenwirkungen verbunden war. Gebrechliche Patienten stellen also auch in Bezug auf diese klinischen Ergebnisse keinen Bias für die Studie dar. Klinisch gefolgert bedeutet dies, dass gebrechliche Patienten nicht von dieser Therapie ausgeschlossen werden sollten.

Sicherheitshalber sei hier aber erwähnt, dass es sich um bereits vorselektionierte Patienten handelte, von denen keiner extrem hohe Punkte in den verwendeten Scores aufwies. In die LenaMain-Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine HDT und eine autologe Stammzelltransplantation hinter sich gebracht hatten. Um für eine HDT als „geeignet“ eingestuft zu werden, mussten alle Studienpatienten bei Studieneinschluss als fit in Bezug auf den Allgemeinzustand und die Komorbiditäten eingestuft worden sein. „Wirklich gebrechliche“ Patienten, wie in den meisten Publikationen zu den jeweiligen Scores, wurden von vornherein nicht mit einer Hochdosistherapie behandelt. Das bedeutet für unsere Ergebnisse, dass wir in der Auswertung nur die Daten einer hochselektierten Gruppe von insgesamt relativ fitten Patienten hatten. Wir hatten im Vergleich mit den anderen Studien wenig unfitte und fast keine Hochrisikopatienten^{11,13,17}. Dies hat die Ergebnisse natürlich beeinflusst und spricht nicht gegen die hohe Voraussagekraft und Einsatzmöglichkeit der Scores im Generellen. Wir hatten die Scores quasi zweckentfremdet, um uns einer ganz speziellen Fragestellung innerhalb der LenaMain-Studie zu nähern. Wir haben gesehen, dass diese „leicht gebrechlichen“ Patienten, die in die Studie eingeschlossen sind, die Hochdosistherapie genauso gut vertragen könnten, wie ganz fitte Patienten.

Tabelle 35 Bisherige Studien der die Scores für Komoriditäten und den Allgemeinzustand. MM: multiples Myelom; NHL: Non-Hodgkin Lymphom; HL: Hodgkin Lymphom; AML: akute myeloische Leukämie; HD: Hochdosistherapie; Rd: Lenalidomid+Dexamethason; R-MCI: Revised Myeloma Comorbidity Index; HCT-CI: Haematopoetic Cell Transplantation-Comorbidity Index; ADL: Activities of Daily Living; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; KF Index: Kaplan-Feinstein Index; CCI: Charlson Comorbidity Index; IMWG: International Myeloma Working Group; OS: Overall survival; PFS: Progression-free Survival; autoTx: autologe Stammzelltransplantation^{11,13,14,16–20}

Autor	Jahr	Diagnose	Zahl von Patienten	Therapie	HD-Therapie	Induktion unter-sucht	Erhaltung unter-sucht	Fragestellung des Papers	Ergebnis des Papers
Frailty Score									
Engelhardt et al. ¹⁴	2016	MM	125	Erstlinie	Ge-mischt	Nein	Nein	MMWG Einfluss auf das OS und PFS im Vergleich mit R-MCI, CCI, HCT-CI und KF Index	Die bewerteten Scores für Komorbiditäten und den Allgemeinzustand sind mit dem kürzeren OS und PFS verbunden
Brioli et al. ²⁰	2019	MM	85	Erstlinie	Keine HD	Nein	Ja	PFS Verbesserung nach Lenalidomid-Erhaltung	Kein Einfluss auf PFS bei hoher drop-out Rate. Frailty-Einstufung soll vom Beginn der Induktion zur Einschätzung der optimalen Dosierung durchgeführt werden
Palumbo et al. ¹¹	2015	MM	869	Erstlinie	Keine HD	Nein	Nein	Entwicklung des Frailty-Scores zum Vorhersagen des OS, PFS und der Toxizität	Frailty-Score hat einen Einfluss auf die Mortalität und Toxizität bei älteren MM-Patienten
Facon et al. ¹⁸	2015	MM	1517	Erstlinie	Keine HD	Ja	Ja	Einfluss der kontinuierlichen Rd Therapie bei ED MM, nicht HD fähig, nach Einstufung nach Frailty-Score	Rd verlängert PFS und OS in allen Patientengruppen. Todesursachen sind meistens MM oder Komplikationen bei MM
RMCI									
Engelhardt et al. ¹³	2017	MM	801	Erstlinie	Ge-mischt (HD: 383)	Nein	Nein	R-MCI prognostische Bedeutung für OS und PFS	Hochrisiko nach R-MCI ist mit schlechterem OS und PFS verbunden
HCT-CI									
Obizor et al. ¹⁹	2017	MM	448	Nicht spezifiziert	HD	Nein	Nein	HCT-CI Einfluss auf nicht geplante stationäre Aufnahme nach ambulanter HD	Höherer HCT-CI Score ist mit schlechterem Outcome assoziiert. Die Unterschiede sind nicht signifikant
Berro et al. ¹⁶	2017	MM (+NHL, HL, AML, andere)	1730	Erstlinie und Rezidiv	HD	Nein	Nein	HCT-CI Einfluss auf "nonrelapse" Mortalität, Intubation, Schock nach autoTx	Höherer HCT-CI ist mit schlechterer "nonrelapse" Mortalität, mehr Intubationen und mehr Schocks verbunden
Saad et al. ¹⁷	2013	MM	1156	Erstlinie und Rezidiv	HD	Nein	Nein	HCT-CI Einfluss auf "nonrelapse" Mortalität bei MM Patienten, die eine HD und autoTx erhalten	Höherer HCT-CI Score ist mit niedrigerem KPS assoziiert. HCT-CI>2 ist mit Melphalan-Dosisreduktion assoziiert. Höheres HCT-CI korrelierte nicht mit "nonrelapse" Mortalität aber war schlechterem Überleben assoziiert

4.3. Einschränkungen der Studie

Die Auswertung von den Patientendaten führten wir retrospektiv durch, wobei uns jedoch viele persönlich bei der Erstdiagnose, bei dem Einschluss in die Studie und vor der Hochdosischemotherapie bekannt waren. Die Frageerhebung war keine im Protokoll vorgesehene Analyse, so dass anhand der Dokumentation auf die mögliche Beantwortung geschlossen wurde. Ferner fehlten in einigen Fällen Laborwerte oder Informationen zur Einschätzung der Kondition des Patienten. Aus diesem Grund konnten nicht alle Patienten nach jedem Score retrospektiv eingestuft werden und die Patientenzahl, die eingestuft wurden, variierte abhängig von dem Score. Auch schließen wir nicht alle Patienten, die in der LenaMain-Studie teilnahmen, in unsere Auswertung ein. Die Patienten der Studienzentren in Heidelberg und Hamburg wurden in unsere Auswertung der Scores für die Komorbiditäten und den Allgemeinzustand nicht eingeschlossen. Die Zahl von nur 26 Patienten sollte die Auswertung aber nicht wesentlich beeinflusst haben. Eine nicht ausreichende damalige Dokumentation könnte möglicherweise in einigen Fällen zu einer Über- oder Unterschätzung von den Patienten geführt haben, da die Auswertung nach ADL und IADL nur subjektiv erfolgte.

4.4. Kurzzusammenfassung

Diese Auswertung von Scores für Komorbiditäten und den Allgemeinzustand zeigte, dass nach der initialen Evaluation der Fähigkeit für die Hochdosistherapie die weitere Patientenaufteilung in die Risikogruppen nach Gebrechlichkeit keinen Einfluss auf das Ergebnis, erreichte Remissionen, Nebenwirkungen, SAEs oder Dosisreduktion von Lenalidomid im Rahmen der LenaMain-Studie hatte. Es gibt damit keine Hinweise, dass durch die fehlende Erhebung dieser Parameter das Studienergebnis verzerrt wurde.

Unsere Studie war aktuell die einzige, die eine sehr selektionierte Patientengruppe (nur HDT-Patienten mit unterschiedlicher Dosis der Lenalidomid-Erhaltung) untersuchte. Aber auch hier hatten wir einige Patienten, die als Hochrisiko/gebrechlich eingestuft wurden. Nach unserer Auswertung zeigten die gebrechlichen Patienten auch mit der höheren Lenalidomid-Dosis keine schlechteren Ergebnisse im Vergleich zu den Niedrigrisiko-/fitteren Patienten und sollten daher nicht von dieser Therapie ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stellen damit einen wichtigen Beitrag dar, die Therapie des einzelnen Patienten weiter zu personalisieren und zu individualisieren. Auch zeigt sich hier

wieder, dass alte Patienten nicht zwangsweise weniger Therapie bekommen müssen und damit stellt die Arbeit auch einen Beitrag gegen die Untertherapie älterer Menschen dar⁴².

4.5. Ausblick

Die Benutzung von Algorithmen auf der Basis von diversen Scores wird in der zunehmend technologisierten und digitalen Welt zunehmen. Wir sollten dabei aber nicht den Arzt als denkenden und aufgrund seines Erfahrungsschatzes entscheidenden Menschen außer Acht lassen. Die diversen „Apps“, „Tools“ und „Leitlinien“ sind dabei eine wertvolle Unterstützung für den behandelnden Arzt, die diesem „Leitplanken“ seines Handelns vorgeben können, ihm aber nicht die letztendliche Entscheidung abnehmen können und schon gar nicht die Freiheit des unabhängigen Entscheidens. Die wissenschaftliche Untersuchung vieler als selbstverständlich angenommener Dogmen ist dabei besonders wichtig. Gerade ältere Menschen haben einen verringerten Metabolismus und daher ist es wichtig Überdosierung oder Interaktionen zu vermeiden. Dabei darf aber nicht generalisiert werden, sondern jede Therapie muss dazu einzeln untersucht werden.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Savickaite I. The prognostic significance of comorbidity scores and performance status in assessing effectivity and therapy-associated toxicity in patients treated in the LenaMain-trial. Poster presented at the: Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie; 14. Oktober 2019; Berlin, Deutschland.
2. GEKID-Atlas. Accessed February 24, 2020.
<https://atlas.gekid.de/CurrentVersion/atlas.html>
3. Multiples Myelom. Onkopedia. Accessed February 24, 2020.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom>
4. Roland Fenk, Herausgeber Gerd Herold. *Kapitel "Multiples Myelom" in "Innere Medizin."*; 2014.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
6. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *JCO*. 2005;23(15):3412-3420. doi:10.1200/JCO.2005.04.242
7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *JCO*. 2015;33(26):2863-2869. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267
8. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
9. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014;99(2):232-242. doi:10.3324/haematol.2013.099358
10. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*. 2014;19(8):829-844. doi:10.1634/theoncologist.2014-0042
11. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-2074. doi:10.1182/blood-2014-12-615187

12. Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, Soubeyran P, Wildiers H. Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: What clinicians need to know? *European Journal of Cancer*. 2010;46(6):1019-1025. doi:10.1016/j.ejca.2010.01.006
13. Engelhardt M, Domm A-S, Dold SM, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102(5):910-921. doi:10.3324/haematol.2016.162693
14. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*. 2016;101(9):1110-1119. doi:10.3324/haematol.2016.148189
15. Onec B, Okutan H, Albayrak M, et al. Comparative Evaluation of Common Comorbidity Scores and Freiburger Comorbidity Index as Prognostic Variables in a Real Life Multiple Myeloma Population. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32(4):424-430. doi:10.1007/s12288-015-0618-y
16. Berro M, Arbelbide JA, Rivas MM, et al. Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index Predicts Morbidity and Mortality in Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1646-1650. doi:10.1016/j.bbmt.2017.06.014
17. Saad A, Mahindra A, Zhang M-J, et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):402-408.e1. doi:10.1016/j.bbmt.2013.12.557
18. Facon T, Hulin C, Dimopoulos MA, et al. A Frailty Scale Predicts Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Transplant Treated with Continuous Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone on the First Trial. *Blood*. 2015;126(23):4239-4239. doi:10.1182/blood.V126.23.4239.4239
19. Obiozor C, Subramaniam DP, Divine C, et al. Evaluation of Performance Status and Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index on Unplanned Admission Rates in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Outpatient Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1641-1645. doi:10.1016/j.bbmt.2017.06.001
20. Brioli A, Manz K, Pfirrmann M, et al. Frailty impairs the feasibility of induction therapy but not of maintenance therapy in elderly myeloma patients: final results of the German Maintenance Study (GERMAIN). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(3):749-759. doi:10.1007/s00432-019-03101-z
21. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell

- transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-527. doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X
22. Goldschmidt H, Hegenbart U, Wallmeier M, et al. High-dose therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Annals of Oncology*. 1997;8(3):243-246. doi:10.1023/A:1008252227512
 23. Cavo M, Pantani L, Pezzi A, 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(12):2429-2431. doi:10.1038/leu.2015.274
 24. Broijl A, Kersten M-J, Alemayehu WG, et al. Phase I/II trial of weekly bortezomib with lenalidomide and dexamethasone in first relapse or primary refractory myeloma. *Haematologica*. 2016;101(4):e149-e152. doi:10.3324/haematol.2015.132431
 25. Fenk R, Giagounidis A, Goldschmidt H, et al. Maintenance therapy (MT) with 25 versus 5 mg lenalidomide (Len) after prolonged Len consolidation therapy (CT) in newly-diagnosed, transplant-eligible patients (pts) with multiple myeloma (MM). *JCO*. 2018;36(15_suppl):8016-8016. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8016
 26. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-3289. doi:10.1200/JCO.2017.72.6679
 27. McCabe D. Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL). :2.
 28. Graf C. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale: *AJN, American Journal of Nursing*. 2008;108(4):52-62. doi:10.1097/01.NAJ.0000314810.46029.74
 29. Table 3. CCI (Charlson comorbidity index) score. ResearchGate. Accessed April 22, 2020. https://www.researchgate.net/figure/CCI-Charlson-comorbidity-index-score_fig3_301936501
 30. MYELOMA FRAILITY SCORE CALCULATOR. Accessed April 12, 2020. <http://www.myelomafrailityscorecalculator.net/>
 31. Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI). Accessed April 12, 2020. http://www.myelomacomorbidityindex.org/de_calc.html
 32. HCT-CI. Accessed April 12, 2020. <http://www.hctci.org/>
 33. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Published online 2017:147.
 34. 2x2 Contingency Table. Accessed April 12, 2020. <http://vassarstats.net/tab2x2.html>
 35. Fisher 2x3. Accessed April 12, 2020. <http://vassarstats.net/fisher2x3.html>

36. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 2014;28(5):981-992. doi:10.1038/leu.2013.293
37. Iftikhar A, Hassan H, Iftikhar N, et al. Investigational Monoclonal Antibodies in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review of Agents under Clinical Development. *Antibodies (Basel)*. 2019;8(2). doi:10.3390/antib8020034
38. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(24):2594-2602. doi:10.1182/blood-2017-06-793869
39. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*. 2020;34(4):985-1005. doi:10.1038/s41375-020-0734-z
40. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J*. 2011;1(9):e35. doi:10.1038/bcj.2011.34
41. Labonté L, Iqbal T, Zaidi MA, et al. Utility of Comorbidity Assessment in Predicting Transplantation-Related Toxicity Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(9):1039-1044. doi:10.1016/j.bbmt.2008.06.019
42. Fakhri B, Fiala MA, Tuchman SA, Wildes TM. Undertreatment of Older Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(3):219-224. doi:10.1016/j.clml.2018.01.005