

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

Einfluss der transplantierten CD34+- Zellzahl auf  
die Myelosuppression im Rahmen der Lenalidomid-Erhaltungstherapie  
nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation  
bei Patienten mit Multiplem Myelom

Dissertation

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

vorgelegt von  
Jule Klünemann

2024

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

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Roland Fenk

Zweitgutachter: Prof. Dr. Johannes Stegbauer

Für Oma Gina, die sich hierüber wahnsinnig gefreut hätte.

## **Zusammenfassung**

Das Multiple Myelom ist eine Neoplasie des Knochenmarks, bei der es zu einer monoklonalen Plasmazellvermehrung kommt. Da eine Heilung nicht möglich ist, stellt eine langfristige Remission das Therapieziel dar. Patienten mit Multiplem Myelom erhalten nach Induktionschemotherapie und Stammzellapherese eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. Anschließend wird eine Erhaltungstherapie zur Verlängerung der Remission eingesetzt. Als Standardtherapie in der Erhaltung wird Lenalidomid 10-15 mg/Tag angesehen. Die LenaMain-Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil einer hochdosierten Lenalidomid-Behandlung von bis zu 25mg im Vergleich zu einer niedrig dosierten Lenalidomid-Behandlung. Es zeigte sich jedoch ebenfalls eine erhöhte Rate an hämatologischen Nebenwirkungen, die häufig zu einem Abbruch der Therapie führten.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Abbrüche während der LenaMain-Studie aufgearbeitet. Ziel war es, prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer Myelosuppression zu identifizieren und durch eine Beeinflussung dieser Faktoren in Zukunft die Abbruchrate der Lenalidomid-Therapie zu reduzieren.

Als Hauptgrund für den Abbruch einer Lenalidomid-Therapie stellte sich neben den nicht beeinflussbaren Faktoren Zweitneoplasie und Patientenwille die Leukozytopenie dar. Bei der Aufarbeitung der möglichen Gründe für eine Leukozytopenie zeigt sich die CD34+-Zellzahl im autologen Transplantat als wichtigster beeinflussender Faktor: bei höherer CD34+-Zellzahl im Transplantat zeigen sich signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Leukozytopenie. Der stärkste Zusammenhang lässt sich bei einer Zellgrenze von  $3,5 \times 10^6$  CD34+-Zellen nachweisen.

Hierdurch konnte gezeigt werden, dass eine höhere CD34+-Zellzahl von  $>3,5 \times 10^6$  im autologen Transplantat das Auftreten von Leukozytopenien und den damit häufig verbundenen Abbruch einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach primärer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation signifikant reduziert. Durch die Transplantation höherer Stammzellmengen könnten daher in Zukunft Therapieabbrüche während der Erhaltungsphase verhindert werden.

## Summary

Multiple myeloma is a neoplasia of the bone marrow in which monoclonal plasma cell proliferation occurs. Since a cure is not possible, long-term remission is the therapeutic goal. Patients with multiple myeloma receive high-dose therapy followed by autologous stem cell transplantation after induction chemotherapy and stem cell apheresis. Maintenance therapy is then used to prolong remission. Lenalidomide 10-15 mg/day is considered the standard maintenance therapy. The LenaMain study at the University Hospital Düsseldorf showed a significant survival benefit of high-dose lenalidomide treatment of up to 25mg compared to low-dose lenalidomide treatment. However, it also showed an increased rate of hematologic adverse events, which frequently led to discontinuation of therapy.

In the present work, discontinuations during the LenaMain study were reviewed. The aim was to identify predictive factors for the development of myelosuppression and to reduce the rate of discontinuation of lenalidomide therapy in the future by influencing these factors.

Leukocytopenia emerged as the main reason for discontinuation of lenalidomide therapy, in addition to the non-influenceable factors of second neoplasia and patient will. When analyzing the possible reasons for leukocytopenia, the CD34<sup>+</sup> cell count in the autologous graft was found to be the most important influencing factor: with a higher CD34<sup>+</sup> cell count in the graft, significantly fewer therapy discontinuations due to leukocytopenia were observed. The strongest correlation can be demonstrated at a cell limit of  $3,5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> cells.

This study demonstrates that a higher CD34<sup>+</sup> cell count of  $>3.5 \times 10^6$  in the autologous graft significantly reduces the occurrence of leukocytopenia and the frequently associated discontinuation of lenalidomide maintenance therapy after primary high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Usage of higher CD34<sup>+</sup> cell numbers for autologous transplantation may therefore reduce the risk for toxic therapy cancellation.

## Abkürzungsverzeichnis

MM	Multiples Myelom
KM	Knochenmark
AL	Amyloidose
EMD	Extramedulläre Erkrankung
IMWG	International Myeloma Working Group
Abb.	Abbildung
<	kleiner als
>	größer als
mind.	mindestens
bzw.	beziehungsweise
MDE	Multiples Myelom definierende Ereignisse
FLC	freie Leichtketten
MRT	Magnetresonanztomografie
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
SMM	schwelendes Multiples Myelom
ISS	International Staging System
RISS	Revised International Staging System
CR	complete response
sCR	stringent complete response
PR	partial response
vgPR	very good partial response
SD	stable disease
PD	progressive disease
JÜR	Jahres-Überlebensrate
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
ASCT	autologe Blutstammzelltransplantation
HDT	Hochdosischemotherapie
PBSC	periphere Blutstammzellen
IMiD	Immunmodulatorische Medikamente
PI	Proteasom- Inhibitor

VAD	Vincristin, Anthrazyklin, Dexamethason
VRD	Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason
PFS	progressionsfreies Überleben (progression free survival)
mg	Milligram
KG	Körpergewicht
IL	Interleukin
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
LenMT	Lenalidomid
AE	unerwünschte Reaktionen (Adverse Events)
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
SPM	sekundäre maligne Erkrankung (secondary primary malignancy)
FU	Follow Up
G-CSF	Granulozyten- stimulierender Faktor
RRMM	rezidiertes oder refraktäres Multiples Myelom
Eld	Elotuzumab, Lenalidomid, Dexamethason
Ld	Lenalidomid, Dexamethason
MoAbs	monoklonale Antikörper
EMN	Europäisches Myelom- Netzwerk
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	CRAB-Kriterien
Abbildung 2	SLiM-Kriterien
Abbildung 3	diagnostische Kriterien der IMWG
Abbildung 4	Kriterien des Revised International Staging Systems (RISS)
Abbildung 5	Therapieschema des MM 2021
Abbildung 6	PFS (A) und OS (B) ab Randomisierung in der 25-mg und 5-mg Gruppe
Abbildung 7	Behandlungsprotokoll der LenaMain- Studie
Abbildung 8	Patientencharakteristika
Abbildung 9	Gründe für Abbruch während der Lenalidomid-Therapie
Abbildung 10	Gründe für Therapieabbruch in verschiedenen Therapiestadien
Abbildung 11	CD34+-Zellzahl Median im Vergleich mit Abbruchraten wegen Leukopenie
Abbildung 12	Einflussfaktoren auf Leukopenie bedingte Abbrüche der Lenalidomid-Erhaltung
Abbildung 13	CD34+-Grenzwerte im Vergleich mit Abbruchraten wegen Leukopenie
Abbildung 14	CD34+-Zellzahl $</> 3,5 \times 10^6$ im Vergleich mit Abbruchraten wegen Leukopenie
Abbildung 15	CD34+-Zellzahl $</> 3,5 \times 10^6$ im Vergleich mit Abbruch oder Dosisreduktionen wegen Leukopenie
Abbildung 16	Übersicht über die Tests zum Einfluss der CD34+-Zellzahl
Abbildung 17	Einfluss der CD34+-Zellzahl auf Abbrüche wegen anderer Gründe
Abbildung 18	Einfluss der CD34+-Zellzahl auf Abbrüche wegen Leukopenie in der Altersgruppe $< 65$ Jahre
Abbildung 19	Einfluss der CD34+-Zellzahl auf Abbrüche wegen Leukopenie in der Altersgruppe $> 65$ Jahre
Abbildung 20	Einfluss der CD34+-Zellzahl auf die Leukozytenregenerationsdauer

## **Inhaltsverzeichnis**

1 Einleitung .....	1
1.1 Das Multiple Myelom .....	1
1.2 Diagnose eines Multiplen Myeloms.....	3
1.2.1 CRAB-Kriterien .....	3
1.2.2 SLiM-Kriterien.....	4
1.3 Epidemiologie .....	4
1.4 Pathogenese/Ätiologische Faktoren .....	5
1.5 Stadieneinteilung.....	6
1.5.2 Stadieneinteilung des Revised International Staging System (ISS), 2016.....	6
1.6 Remissionskriterien.....	7
1.7 Prognose .....	8
1.8 Therapie.....	8
1.8.1 neue Substanzen .....	10
1.8.2 Induktionschemotherapie .....	11
1.8.3 Mobilisierungstherapie mit peripherer Blutstammzellapherese.....	12
1.8.4 HDT und ASCT .....	13
1.8.5 Erhaltungstherapie.....	13
1.9 LenaMain-Studie.....	15
1.10 Fragestellung meiner Arbeit.....	16
2 Patienten und Methoden.....	18
2.1 Patientenkollektiv.....	18
2.2 Aufbau der LenaMain-Studie.....	18
2.3 Erhebung der Daten.....	20
2.4 Auswertung .....	21
3 Ergebnisse .....	23

3.1. Patientencharakteristika und Verteilung .....	23
3.2 Abbruchgründe.....	24
3.2.1 SPM und andere Gründe .....	25
3.2.2 Tumormenge und Leukopenie .....	26
3.2.3 Myelosuppression.....	26
3.2.4 Blutbild zu bestimmten Zeitpunkten und Leukopenie .....	27
3.2.5 Patientenalter und Leukopenie .....	27
3.2.6 CD34+- Zellen im Transplantat .....	27
3.3 Abbrüche wegen Leukopenie und CD34+-Zellzahl.....	30
3.4. Dosisreduktionen wegen Leukopenie und CD34+-Zellzahl .....	31
3.5 Abbruch aus anderen Gründen.....	36
3.6 Altersgruppen .....	36
3.7 Leukozytenregenerationsdauer.....	37
3.8 Zusammenfassung.....	41
4 Diskussion .....	42
4.1 Übertragbarkeit der Daten.....	42
4.2 CD34+-Zellzahl.....	44
4.3 Optimierung der Stammzellmobilisierung.....	45
4.4 Sekundäre primäre maligne Erkrankung (SPM) .....	47
4.5 Zusammenfassung.....	48
4.6 Ausblick .....	49
5 Literatur.....	50

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom (MM) gehört zur Gruppe der niedrig malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome und ist eine Neoplasie des Knochenmarks (KM), bei der mehrere Plasmazellklone mit gleichem, monoklonalem Immunglobulin proliferieren.[1] Es kommt zu einer diffusen oder multilokulären Knochenmarksinfiltration und häufig zu einer Osteoklastenaktivierung im benachbarten Knochen mit osteolytischen Prozessen.[2] Davon abzugrenzen ist das rein solitäre Plasmozytom, bei dem es zum lokalen isolierten Befall des Knochenmarks kommt, und die Plasmazell-Leukämie, bei der entartete Plasmazellen in das periphere Blut ausgeschwemmt werden. [3] Definierend für das MM sind unter anderem Endorganschäden wie Hypercalciämie, Nierenversagen, Anämie und Knochenläsionen (s. 1.2.1 CRAB-Kriterien).[4]

Das monoklonale Protein, auch M-Protein oder Paraprotein genannt, besteht aus zwei schweren und zwei leichten Polypeptidketten. Je nach Art der sezernierten monoklonalen Antikörper wird das MM in verschiedene Typen eingeteilt: IgG, IgA, IgM, IgD, sowie kappa ( $\kappa$ ) und lambda ( $\lambda$ ) Leichtketten. Am häufigsten treten IgG- und IgA-Myelome auf, die rund 80% aller MM-Erkrankungen ausmachen. 20% der Myelomerkrankungen werden als reine Leichtkettenmyelome klassifiziert. Myelome vom IgD-, IgE- oder IgM-Typ oder asekretorische Myelome kommen sehr selten vor. [5] Die monoklonalen Immunglobuline lassen sich mithilfe der Eiweißelektrophorese (M-Gradient) anhand eines pathologischen Peaks in der Immunglobulinfraktion ( $\gamma$ -Fraktion) im Blut nachweisen. Man spricht deshalb von einer monoklonalen Gammopathie.[6]

Die Symptomatik beim MM beruht insbesondere auf drei Pathomechanismen: den sekundären Paraprotein-bedingten Schäden, der Knochenzerstörung durch Osteoklastenaktivierung sowie der Unterdrückung der normalen Hämatopoese. [7]

Durch den direkten Einfluss der Tumorzellen auf die Hämatopoese im KM kommt es bei vielen Patienten zu Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie.[5] Eine Anämie gilt als Myelom-definierend, wenn der Hämoglobinwert auf unter 10 g/dl fällt und der Kausalzusammenhang mit der Erkrankung hergestellt ist.[3] Sie äußert sich oft durch unspezifische Symptome wie Fatigue.[7] Die Leukozytopenie resultiert in Infektneigung, welche zu einer lebensgefährlichen Anfälligkeit

für bakterielle Infektionen führt. Eine weitere Ursache hierfür stellt die übermäßige Produktion von monoklonalen Antikörpern dar. Diese sind nicht funktionstüchtig, und es besteht oft simultan eine Reduktion der Produktion gesunder Antikörper. Dadurch entsteht ein funktionelles Antikörpermangelsyndrom mit starker Infektneigung.[5] Häufig liegt eine Kombination beider Faktoren vor. Ein Anzeichen dafür sind rezidivierende bakterielle Infektionen (> 2 Episoden in 12 Monaten).[3]

Beim MM zeigen sich typischerweise osteolytische Knochenläsionen. Hierbei kommt es im Gegensatz zu anderen bösartigen Erkrankungen, die in den Knochen metastasieren, nicht zu einer Knochenzerstörung durch die Einnistung von Tumorzellen.[8] Die Myelomzellen haben keine eigene osteolytische Aktivität, sondern stimulieren die Osteoklasten und hemmen die Osteoblasten. Aus diesem Ungleichgewicht heraus entstehen osteolytische Herde.[9] Aus der Osteolyse können Frakturen entstehen und daraus Knochenschmerzen resultieren, die ein häufiges Symptom bei der Erstdiagnose darstellen.[10] Die Knochenkrankung stellt die Hauptursache für Morbidität beim MM dar.[11] Herkömmliche Röntgenaufnahmen zeigen bei bis zu 80% der Patienten mit MM zum Zeitpunkt der Diagnose Anomalien wie lytische Läsionen, Osteoporose oder Frakturen. Am besten lassen sich die Knochenläsionen mit niedrig dosierter Ganzkörper-Computertomographie (WB-CT), Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie-Scans (PET/CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachweisen.[11] Die häufigsten Befallsherde sind Wirbel, Schädel (sogenannter Schrottschussschädel), Thorax, Becken sowie Humeri und Femori.[3]

Aufgrund der Freisetzung von Calcium durch die Knochenzerstörung kann es zur Hypercalciämie kommen. Sie liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 15-20% der Myelompatienten vor. Ein Serumkalziumspiegel > 0,25 mmol/l über dem Normalwert oder ein Wert von 2,75 mmol/l gelten als Hinweis.[3] Es kann zu hypercalciämischen Krisen kommen, die sich durch Polyurie, Erbrechen und Somnolenz zeigen.[5] Die Hypercalciämie ist eine wichtige Ursache für Niereninsuffizienz bei MM-Patienten. Das Serumkreatinin beträgt bei einem Fünftel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose 173 mmol/l oder mehr.[3]

Einen weiteren Symptomkomplex bilden Endorganschäden, die durch Ablagerung der Immunglobuline in den Organen entstehen. Die häufigste Manifestation ist die sogenannte Myelomniere, die in 30% aller Fälle auftritt. Hierbei kommt es durch Leichtkettenablagerungen in den Nierentubuli (Cast-Nephropathie), in den Glomeruli oder in Form von AL-Amyloid zu einem

nephrotischen Syndrom mit resultierender Niereninsuffizienz.[5] Die primäre systemische Amyloidose (AL) tritt bei fast 10% der Patienten mit Multiplem Myelom auf.[3] Übermäßige Mengen von M-Proteinen führen außerdem zu einer Hyperviskosität des Blutes mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen.[4]

## 1.2 Diagnose eines Multiplen Myeloms

Bei Diagnosestellung sind 20% aller Patienten asymptomatisch. Häufig liegen Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Leistungsminderung vor. [5] In den meisten Fällen werden die Patienten erst durch Komplikationen symptomatisch.

Die Diagnosestellung nach den überarbeiteten Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) von 2014 erfordert  $\geq 10\%$  klonale Plasmazellen im Knochenmark oder ein durch Biopsie nachgewiesenes Plasmazytom sowie den Nachweis eines oder mehrerer MM-definierender Ereignisse (MDE). Zu den MDE gehören die bereits klinisch etablierten CRAB-Merkmale (Hyperkalzämie, Nierenversagen, Anämie oder lytische Knochenläsionen) sowie drei spezifische Biomarker (SLiM-Kriterien): eine klonale Plasmazellinfiltration im Knochenmark von  $\geq 60\%$  (S = sixty), ein Verhältnis von involvierten/uninvolvierten freien Leichtketten (FLC) im Serum von  $\geq 100$  (Li = Light chain ratio  $> 100$ ) oder mehr als eine fokale Läsion über 5 mm Durchmesser in der Magnetresonanztomographie (M = MRT).[12] Ein Kriterium ist für eine Diagnosestellung ausreichend. Die CRAB-Kriterien stehen für einen bereits eingetretenen Schaden. Mithilfe der aktualisierten SLiM-Kriterien kann eine frühzeitige Diagnose und Einleitung einer Therapie bereits vor einer Endorganschädigung ermöglicht werden[12].

### 1.2.1 CRAB-Kriterien

Die Indikationstellung für eine Therapie wird bei symptomatischem MM nach den CRAB-Kriterien beurteilt, die von der IMWG definiert wurden.[7] CRAB steht für C = calciämia, R = renal insufficiency, A = anaemia, B = bone lesions und bildet damit die charakteristischen Symptome der Erkrankung ab. Die Abbildung 1 und 2 zeigen die CRAB-Kriterien und die SLiM-Kriterien. Die Indikation zur Therapie ist bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien gegeben:

Calcium	< 2,75 mmol/l (>10,5 mg/dl) oder >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Kreatinin	≥ 2,0 mg/dl (>173 µmol/l) oder GFR <40ml/min
Hämoglobin	< 10,0 g/dl (<6,21 mmol/l) oder ≥2,0 g/l (>1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Bildgebung	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung

Abb. 1: CRAB-Kriterien [2]

### 1.2.2 SLiM-Kriterien

S	Sixty percent bone marrow plasma cells – mehr als 60%iger Plasmazellgehalt im KM
Li	involved:uninvolved serum free light chain ratio ≥ 100 – freier Leichtkettenquotient (Ratio von betroffener zu nicht betroffener freier Leichtkette) im Serum ist größer als 100
M	> 1 focal lesions on MRI studies – mehr als eine fokale Knochenläsion von mindestens 1 cm Größe in der Bildgebung

Abb. 2: SLiM-Kriterien [2]

### 1.3 Epidemiologie

Die Inzidenzrate liegt bei 5-6 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr. Damit macht das MM etwa 13% aller hämatologischer Neoplasien und 1 % aller neoplastischen Erkrankungen aus.[12, 13] Das MM ist eine Erkrankung des hohen Lebensalters. Das Medianalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 70 Jahren, zwei Drittel der MM-Patienten sind bei der Erstdiagnose über 65 Jahre alt.[14] Das Risiko an einem MM zu erkranken, steigt mit fortschreitendem Lebensalter an. Nur 2% der Erkrankungen treten vor dem 45. Lebensjahr auf.[15, 16]

## 1.4 Pathogenese/Ätiologische Faktoren

Die Ätiologie des MM ist weitestgehend unbekannt. Die wichtigsten Risikofaktoren sind ein hohes Lebensalter sowie das männliche Geschlecht.[15] Weitere nachgewiesene Risikofaktoren sind ionisierende Strahlung, berufliche Belastungen durch beispielsweise Pestizide, chronische Infektionen und Übergewicht [5, 7]. Zudem konnte eine genetische Komponente nachgewiesen werden. Zwar ist eine familiäre Häufung eher selten, jedoch haben Verwandte ersten Grades ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.[7]

Darüber hinaus sind ethnische Unterschiede bekannt. Personen kaukasischer Abstammung haben ein signifikant geringeres Erkrankungsrisiko. [15] So ist beispielsweise die afroamerikanische Bevölkerung im Vergleich zur kaukasischen Bevölkerung in den USA etwa doppelt so häufig vom MM betroffen.[17] Die niedrigsten Inzidenzraten sind in China nachgewiesen.[7]

Einem Multiplen Myelom geht fast immer eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) voraus, die bei mindestens 3% der Bevölkerung über dem 50. Lebensjahr vorliegt.[18, 19] Die MGUS ist ein prämaliges Stadium mit asymptomatischer Proliferation einer begrenzten Anzahl klonaler Plasmazellen.[1] Bei mehr als 50 % der Personen mit diagnostizierter MGUS lag die Erkrankung bereits über 10 Jahren vor der klinischen Diagnose vor.[20] Laut Definition der IMWG besteht eine MGUS bei  $<30$  g/l M-Protein im Serum und  $<10\%$  klonalen Plasmazellen im KM ohne Hinweis auf ein Multiples Myelom, andere proliferative B-Zell-Erkrankungen oder Amyloidose.[3] Eine MGUS erhöht das Risiko für die Entwicklung eines MM, wobei das Risiko für eine Progredienz in ein MM oder eine andere lymphoproliferative Erkrankung bei etwa 1% pro Jahr liegt.[15, 21]

Eine weitere Vorstufe des symptomatischen MM ist das schwelende Myelom (SMM). Die Diagnose des SMM kann gestellt werden bei einem Nachweis von  $\geq 30$  g/l M-Protein im Serum und/oder  $\geq 10\%$  klonalen Plasmazellen im KM, aber fehlenden Endorganschäden.[3] Das SMM entwickelt sich in den ersten 5 Jahren nach der Diagnose mit einer Rate von ca. 10 % pro Jahr zum multiplen Myelom, in den nächsten 5 Jahren mit 3 % pro Jahr und danach mit 1,5 % pro Jahr. [22] Diese Progressionsrate wird durch den zugrundeliegenden zytogenetischen Typ der Erkrankung beeinflusst. So haben Patienten mit chromosomalen Aberrationen wie t(4;14)-Translokation, del(17p) oder gain(1q) ein höheres Risiko für eine Progression von MGUS oder SMM zum

Multiplen Myelom.[23] Die Abbildung 3 gibt einen Überblick über die diagnostischen Kriterien von MGUS, SMM und MM.

	MGUS	SMM	MM
Anteil der Plasmazellen im Knochenmark	< 10 %	≥ 10%	≥ 10%
M- Protein im Serum	< 30 g/L	≥ 30 g/L	nachweisbar in Serum und/oder Urin
Endorganschäden (CRAB)	keine	keine	nachweisbar

Abb. 3: diagnostische Kriterien der IMWG [2]

### 1.5 Stadieneinteilung

Es gibt zwei Klassifikationssysteme, die zur Abschätzung der Prognose verwendet werden. Die früher gängige Einteilung nach Durie und Salmon wird heute kaum mehr verwendet und wurde weitestgehend vom International Staging System (ISS) abgelöst.[7]

#### 1.5.2 Stadieneinteilung des Revised International Staging System (ISS), 2016

Das International Staging System (ISS) wurde 2005 von der IMWG veröffentlicht. Beim ISS werden die Patienten anhand des Serumalbumins und des  $\beta$ 2-Mikroglobulins im Serum in drei prognostische Subgruppen eingeteilt.[2] Seit 2016 erfasst das Revised International Staging System (RISS) zusätzlich den Laktatdehydrogenase-Spiegel sowie das Vorhandensein von zytogenetischen Hochrisikoanomalien.[24] Es kombiniert so Elemente der Tumorlast und der Krankheitsbiologie und bildet damit einen einheitlichen prognostischen Index, der sowohl bei der klinischen Versorgung als auch beim Vergleich von klinischen Studiendaten hilft.[24] Die Abbildung 4 zeigt die Kriterien des RISS.

Stadium I	<p>Alle folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum-β2-Mikroglobulin &lt; 3,5 mg/l</li> <li>- Serum-Albumin ≥ 3,5 g/dl</li> <li>- Keine Hochrisiko-Zytogenetik</li> <li>- Normaler Serum-Laktatdehydrogenase-Spiegel</li> </ul>
Stadium II	Weder Stadium I noch Stadium III zuzuordnen
Stadium III	<p>Beide der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum-β2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l</li> <li>- Hochrisiko-Zytogenetik [t(4;14), t(14;16) oder del(17p)] oder erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase-Spiegel</li> </ul>

Abb. 4: Kriterien des Revised International Staging Systems (RISS) [24]

## 1.6 Remissionskriterien

Die Ansprechrate auf die Therapie ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren beim MM.[25] Um diese objektiv beurteilen und Studienergebnisse besser vergleichen zu können, wurden von der IMWG im Jahre 2006 international geltende Remissionskriterien vereinbart.[7] Diese Kriterien wurden 2016 aktualisiert. Aufgrund der Vielzahl neuer Therapieoptionen und verbesserter Ansprechraten der Therapie konnte inzwischen eine hohe Rate an Complete Responses (CR) erreicht werden. Die ursprüngliche Definition einer CR erforderte ausschließlich weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark, unabhängig von ihrer klonalen Beschaffenheit. Durch immunhistochemische klonale Beurteilung der Plasmazellen wurde die Definition um das Kriterium sCR (stringend complete response) erweitert.[26, 27] Die nach heutigem Stand geltenden Remissionskriterien sind:

- PD (progressive disease) – *mindestens eines der folgenden Kriterien*: Mehr als zehn Prozent Plasmazellen im KM, Anstieg des M-Proteins um mehr als 25% vom Ausgangswert im Serum oder Urin und absolut auf mindestens 0,5 g/dl, Anstieg der freien Leichtketten um

mehr als 25% und absolut um mindestens 100mg, neuaufgetretene Weichteilinfiltrationen oder Progress von bereits bestehenden Weichteilinfiltrationen

- SD (stable disease): Erfüllt weder Kriterien von sCR, CR, vgPR, PR noch PD
- PR (partial response): Reduktion des M-Proteins im Serum um mehr als 50% vom Ausgangswert und im 24-Stunden Urin um mehr als 90% oder auf weniger als 200 mg/24h Urin, Reduktion von Weichteilläsionen um mehr als 50%
- vgPR (very good partial response) – *alle Kriterien sind erfüllt*: M-Proteine sind noch in der Immunfixation nachweisbar, aber: Kein M-Protein im Serum/urin oder Reduktion des M-Proteins im Serum um mehr als 90% vom Ausgangswert und auf weniger als 100mg/24h Urin
- CR (complete response) – *alle Kriterien sind erfüllt*: Kein M-Protein ist in der Immunfixation nachweisbar, keine Weichteilmanifestationen sind nachweisbar, weniger als 5% Plasmazellen im KM
- sCR (stringend complete response) – *alle Kriterien sind erfüllt*: Wie CR, zusätzlich keine klonalen Plasmazellen in der Immunhistochemie nachweisbar und normalisierte freie Leichtketten [7, 26]

## 1.7 Prognose

Die Überlebensraten beim Multiplen Myelom nehmen kontinuierlich zu. Eine Heilung der Erkrankung ist weiterhin nicht möglich. Allerdings kann durch eine dauerhafte Therapie ein symptomarmer Verlauf und ein Überleben von vielen Jahre erreicht werden.[16, 28] Daten aus randomisierten kontrollierten Studien der letzten Jahre mit moderner Therapie zeigten ein medianes Gesamtüberleben (OS) von etwa 15 Jahren, während es 2005 noch bei 3-4 Jahren lag. [29-33]

## 1.8 Therapie

Patienten mit einem MM benötigen eine adäquate systemische Therapie. Das erste Ziel der Behandlung das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit einer möglichst langen Remissionsdauer.[14] Zusätzliche Therapieziele sind die Symptomkontrolle, die Minderung

myelombedingter Komplikationen, die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Minimierung von Therapienebenwirkungen.[7]

Bei Patienten, die für eine Transplantation geeignet sind, besteht die Erstlinientherapie aus einer Induktionstherapie (verschiedene Protokolle), gefolgt von einer Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen mit einer Blutstammzellapherese (zytotoxisch oder „steady-state“).[7] Darauf folgt eine Hochdosischemotherapie (HDT) mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> sowie die autologe Blutstammzelltransplantation (ASCT).[13] Anschließend wird eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bis zum Auftreten eines Progresses durchgeführt.

Die Abbildung 5 zeigt das aktuelle Therapieschema gemäß der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit MGUS oder Multiplen Myelom (Stand 2021).[34]

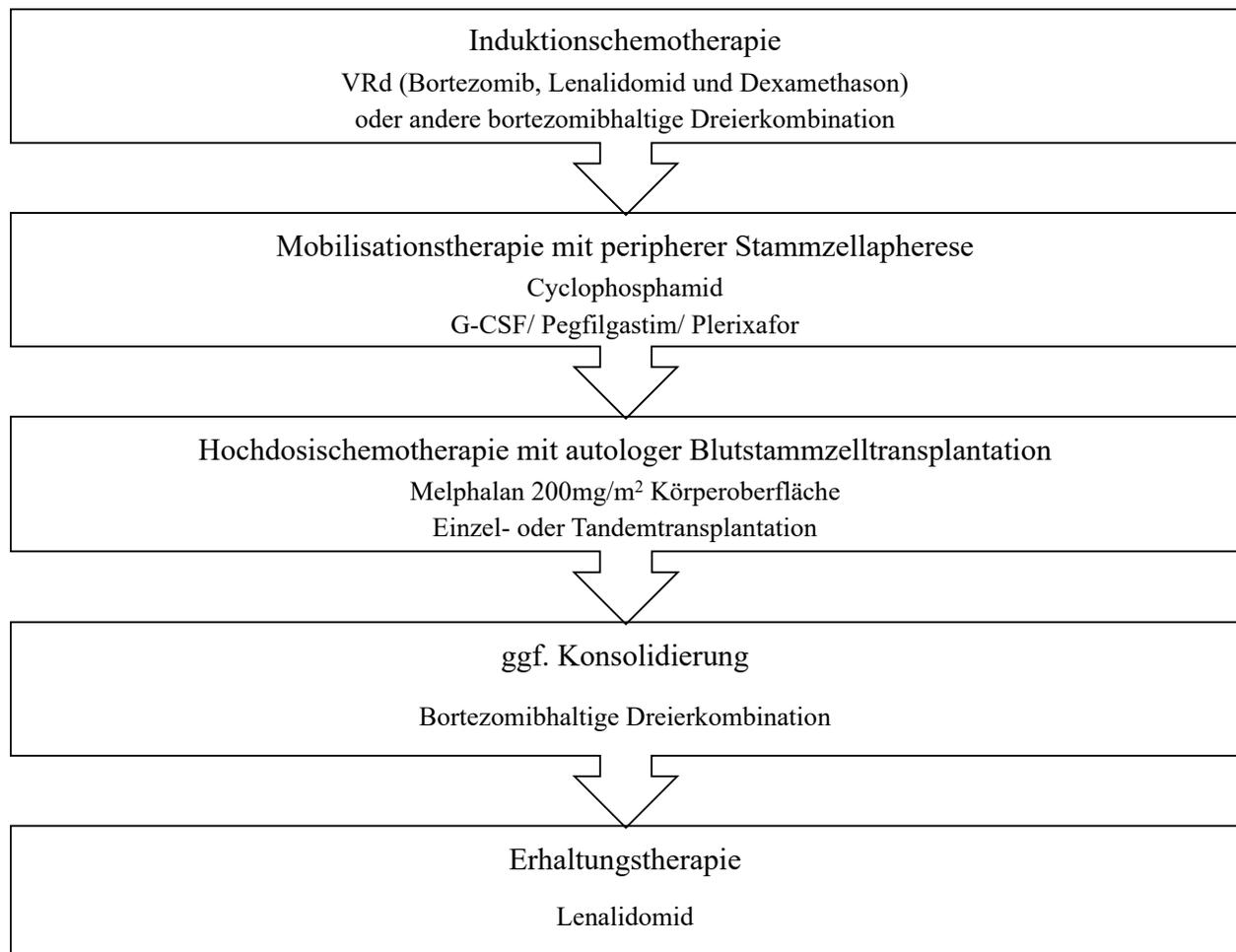


Abb. 5 Therapieschema des MM 2021[34]

### 1.8.1 neue Substanzen

Die Überlebensraten beim Multiplen Myelom haben sich in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert.[32] Die ersten Auswirkungen waren nach der Einführung der Immunmodulatoren (IMiD) Thalidomid [35] und Lenalidomid [36] sowie des Proteasom-Inhibitors (PI) Bortezomib [37] zu beobachten. In den letzten zehn Jahren wurden unter anderem weitere PI und Immunmodulatoren (IMiD) zugelassen, wie Carfilzomib, Pomalidomid und Ixazomib. Eine dritte Säule der Therapie sind die monoklonalen Antikörper gegen SLMF7 (Elotuzumab) und CD38 (Daratumumab und Isatuximab). [38, 39] Diese sind von der Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms zugelassen und versprechen zukünftig eine weitere Verbesserung der Prognose. Da sie erst nach der Studie dieser Arbeit zugelassen wurden, wird hier nicht weiter auf sie eingegangen.

#### 1.8.1.1 Immunmodulatoren (IMiD)

Zu den für die Therapie des MM eingesetzten IMiD gehören Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid. Thalidomid war das erste IMiD, das zur MM-Therapie zugelassen wurde. Zwischen 1957 und 1961 wurde es als Schlaf- und Beruhigungsmittel Contergan in der Schwangerschaft eingesetzt und erlangte traurige Berühmtheit. Die teratogene Wirkung von Thalidomid führte in tausenden Fällen zur sogenannten Thalidomid-Embryopathie, welche sich insbesondere durch eine Phokomelie, einer Fehlanlage der Extremitäten, zeigte. [40] Im Jahre 2008 wurde es zur Behandlung des MM zugelassen und zeigte in der Erhaltungstherapie eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS). Allerdings war die Langzeitanwendung von Thalidomid durch seine Toxizität, insbesondere die Neuropathie, begrenzt.[41]

Lenalidomid (Revlimid®) ist ein oral verabreichtes IMiD und ein Derivat des strukturell verwandten Thalidomids. Durch Modifizierung der chemischen Struktur von Thalidomid konnte man bei Lenalidomid eine verbesserte Wirksamkeit gegen hämatologische Malignome und eine verringerte Nebenwirkungsrate im Hinblick auf Neuropathie und Sedierung erreichen. [42] Teratogenität besteht allerdings bei beiden Substanzen.[42] Lenalidomid ist als Kombinationstherapie standardmäßiger Bestandteil von Induktionen beim MM, zusätzlich wird es als Monotherapie in der Erhaltung eingesetzt.[43, 44] Der Wirkmechanismus von Lenalidomid ist vielfältig und noch nicht vollständig bekannt. Er beruht insbesondere auf der Apoptoseinduktion, Antiangiogenese und Immunmodulation. [5, 13, 45] Lenalidomid hemmt proinflammatorische

Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und IL-12, steigert die Produktion des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 und stimuliert die T-Zellproliferation und die Aktivität von NK-Zellen.[42, 46] Zusätzlich zeigten neuere Studien, dass die Anti-Myelom-Aktivität auf der Interaktion von Lenalidomid mit dem sogenannten Cereblon-Komplex beruht.[5, 47] Die Bindung von Lenalidomid an diesen Proteinkomplex aktiviert die enzymatische Aktivität des Komplexes, was zur transkriptionellen Herunterregulierung der Onkogene c-Myc und IRF4 führt.[48]

Eine Dauertherapie mit Lenalidomid hat Nebenwirkungen zu Folge, insbesondere eine Myelosuppression mit einhergehender Neutrozytopenie und Thrombozytopenie. [49] Diese führt häufig zum Abbruch der Therapie, da es zu Infektionen und Blutungen kommen kann. Gleichzeitig kann das Risiko thromboembolischer Komplikationen erhöht sein. Alle mit Lenalidomid behandelten Patienten benötigen daher eine Anti-Thrombose-Prophylaxe.[49] Lenalidomid ist wie Thalidomid teratogen und erhöht die Rate an sekundären Neoplasien. In der Schwangerschaft kommt es durch die Teratogenität zur sogenannten Thalidomid-Embryopathie mit einer resultierenden Phokomelie beim Kind. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss daher eine Antikonzeption gesichert sein.[5, 7] Des Weiteren ist Lenalidomid nephrotoxisch und sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion in angepasster Dosis verabreicht werden. Bei Niereninsuffizienz nimmt die Clearance von Lenalidomid proportional ab, was zu Akkumulation und damit verstärkter Toxizität führen kann.[44]

#### 1.8.1.2 Proteasom-Inhibitoren (PI)

Es gibt verschiedene Proteasom-Inhibitoren, die für die Therapie des MM zugelassen sind. Dazu gehören Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib. PI sind ein zentraler Bestandteil vieler Therapien des MM. Da PI für die vorliegende Arbeit keine Rolle spielen, wird an dieser Stelle auf eine ausführlichere Darstellung verzichtet und auf folgende Reviews verwiesen.[50-58]

#### 1.8.2 Induktionstherapie

Standardmäßig werden Patienten mit neu diagnostiziertem MM vor der Stammzellenentnahme mit etwa 3 bis 4 Zyklen Induktionstherapie behandelt. Der aktuelle Therapiestandard ist hierbei die Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd).[29] Nach 3 bis 6 Zyklen der Triple-Therapie erreichen 75-80% der Patienten eine partielle Remission (PR).[59]

### 1.8.3 Mobilisierungstherapie mit peripherer Blutstammzellapherese

Für MM-Patienten, die sich einer HDT und einer ASCT unterziehen, ist die Entnahme von hämatopoetischen CD34+- Stammzellen notwendig.[60] Die Sammlung von peripheren Blutstammzellen (PBSC) sollte zeitnah nach Abschluss der Induktionstherapie begonnen werden.[7] Die klassische Mobilisierung besteht aus einer Chemotherapie mit Verabreichung von myeloischen Wachstumsfaktoren und anschließender Blutstammzellapherese.[61] Das am häufigsten zur Mobilisierung von PBSCs verwendete Chemotherapeutikum ist Cyclophosphamid, ein Alkylanz mit breitem antineoplastischem Spektrum. In mittleren bis hohen Dosen ( $\geq 4$  g/m<sup>2</sup>) ist Cyclophosphamid intensiv myelosuppressiv und mobilisiert PBSCs effizient, während es gleichzeitig fast keine toxischen Effekte auf die hämatopoetische Stammzelle besitzt.[62]

Zur Stimulierung der Granulopoese und Mobilisierung der CD34+-Zellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut kann man myeloische Wachstumsfaktoren wie Granulozyten-stimulierenden Faktor (G-CSF), Pegfilgrastim (Neulasta®) oder den CXCR4-Hemmer Plerixafor verabreichen.[63] Die Mobilisierung mit einer Chemotherapie zusätzlich zu G-CSF im Vergleich zu G-CSF allein erhöht signifikant die Zahl der gesammelten CD34+-Zellen und reduziert Mobilisierungsfehlerraten.[64] Das Regime aus G-CSF und Cyclophosphamid als Mobilisierungstherapie führt bei mehr als 80% der Patienten zu einer wirksamen Mobilisierung, ist jedoch mit einer signifikanten Inzidenz von fiebrigen Neutropenien (5,8%) und Hospitalisierungen (10,2%) verbunden.[64] Während G-CSF und Pegfilgrastim regelhaft in der Therapie des MM eingesetzt werden, findet Plerixafor bisher nur beim Versagen der Mobilisierung Verwendung.[65] Die Kombination aus G-CSF mit Plerixafor hat allerdings laut einer randomisierten Studie einen signifikant niedrigeren Anteil an Mobilisierungsfehlerraten sowie eine höhere Anzahl an transplantierten CD34+-Zellen zur Folge.[66]

Nach erfolgter Mobilisierung werden die Stammzellen mithilfe extrakorporaler Leukapherese aus dem peripheren Blut entnommen. [61] Die Erholung des Knochenmarks beginnt in der Regel etwa am Tag 12 bis 14 nach der Verabreichung von Cyclophosphamid. [61] Die Leukapherese wird eingeleitet, wenn die Leukozytenzahl auf über 5000/ $\mu$ l angestiegen ist, oder wenn die Konzentration der CD34+-Zellen im Blut 5/ $\mu$ l oder mehr beträgt.[61] Das Leukaphereseprodukt wird anschließend kryokonserviert. Insgesamt werden 10-25 Liter Blut verarbeitet, um über einen kontinuierlichen Kreislauf so viele CD34-Zellen wie möglich zu sammeln.[61] Die allgemein

akzeptierte Mindestanzahl an PBSC liegt aktuell bei  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34+-Zellen pro kg Körpergewicht, um eine nachfolgende Transplantation zuverlässig zu gewährleisten.[67, 68] Wenn möglich sollten allerdings genügend PBSC gesammelt werden, um im Falle eines Rezidivs bis zu vier weitere ASCTs durchführen zu können.[69] Etwa 20% der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder MM schaffen es nicht, diese Anzahl an PBSC zu mobilisieren.[66] Dabei geht eine größere Menge an CD34+-Zellen direkt mit einer kürzeren Zeit bis zur Regeneration von neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten einher.[70] Schon 1991 konnten Ketterer et al belegen, dass Patienten mit  $\geq 15 \times 10^6$  mobilisierten CD34+- Zellen/kg eine verkürzte hämatopoetische Rekonstitution, einen verringerten Bedarf an Thrombozytenkonzentraten und eine verbesserte Lebensqualität vorweisen konnten. Trotzdem ist die optimale Anzahl an CD34+-Zellen noch nicht einheitlich festgelegt.[71]

#### 1.8.4 HDT und ASCT

Die Standardbehandlung von Patienten < 65 Jahren oder Patienten > 65 Jahren in gutem klinischen Zustand ist die konsolidierende Hochdosischemotherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation.[44] Die Hochdosistherapie wird standardmäßig mit dem Zytostatikum Melphalan in einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche durchgeführt.[72] Anschließend werden die vorher gewonnenen autologen Stammzellen transplantiert, wobei die Möglichkeit einer Einzel- oder Tandemtransplantation besteht. Bei der Tandemtransplantation wird in einem zeitlichen Abstand von < 6 Monaten eine zweite autologe Transplantation durchgeführt.[7] Sie bietet laut aktuellen Studien bei zytogenetischen Hochrisikopatienten einen Überlebensvorteil gegenüber Einzeltransplantationen.[73]

In verschiedenen Studien konnte ein Überlebensvorteil der Kombination von HDT und ASCT gegenüber konventioneller Chemotherapie nachgewiesen werden.[74-76] Sie führt zu einer signifikant längeren progressionsfreien Überlebenszeit und einer erhöhten Rate kompletter Remissionen im Vergleich zur ausschließlich medikamentösen Therapie.[77]

#### 1.8.5 Erhaltungstherapie

Trotz vorheriger HDT und ASCT kommt es durch residuale Myelomzellen häufig zu Rezidiven. Zur Verlängerung der Remission wird nach HDT und ASCT standardmäßig eine kontinuierliche Erhaltungstherapie eingesetzt.[78] Die Erhaltungstherapie ist eine langfristige Behandlung, die

weniger intensiv als die Initialtherapie wirkt. Sie ermöglicht, residuale Tumorzellen zu kontrollieren und damit das Fortschreiten der Krankheit zu verzögern.[79]

Große randomisierte klinische Studien der letzten Jahre konnten die Effektivität von Lenalidomid in der kontinuierlichen Erhaltungstherapie zeigen. Zu den drei wichtigsten Studien zählen die GIMEMA-Studie von Palumbo et. al [80], die IFM-2005-02-Studie von Attal et. al [78] und die CALBG 100104-Studie von McCarthy et. al [81]. Hierbei wurden PFS und Gesamtüberleben unter Lenalidomid-Erhaltung im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe beobachtet. In der Metaanalyse von McCarthy et al [43] wurden die Daten dieser drei großen randomisierten kontrollierten Studien analysiert. Es zeigte sich in allen Studien, dass die Lenalidomid-Erhaltung nach ASCT das Risiko eines Progresses oder eines Todes um 50% - 58% gegenüber Placebo oder Beobachtung reduziert. Die mediane PFS-Zeit betrug 52,8 Monate in der Lenalidomid-Gruppe und 23,5 Monate in der Placebo- oder Beobachtungsgruppe. Die CALB-Studie von McCarthy et. al zeigte zusätzlich als einzige Studie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS).[43]

Aufgrund dieser Ergebnisse konnte Lenalidomid 2017 als Monotherapie für die Erhaltung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem MM nach ASCT durch die Europäische Kommission zugelassen werden. Es wird seither mit 10-15 mg/Tag als Standardtherapie in der Erhaltung angesehen [82, 83] In der GMMG-MM5-Studie wurde gezeigt, dass Lenalidomid als Erhaltungstherapie über die vollständige Remission (CR) hinaus fortgesetzt werden sollte. [83] Dies zeigte sich auch im 6-Jahres-Follow-up der STAMINA-Studie.[84] Das Absetzen von Lenalidomid war selbst nach drei Jahren mit einem schlechteren PFS verbunden. [84] Diese Studie lieferte Gründe, die Erhaltungstherapie über drei Jahre hinaus fortzusetzen, wenn keine Progression oder übermäßige Toxizität auftritt.[84] Seither gilt die Dauererhaltungstherapie mit Lenalidomid als Goldstandard der Erstlinientherapie.[31]

Ein limitierender Faktor der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid ist die Vielzahl an unerwünschten Reaktionen (Adverse Events, AE), die insbesondere in den ersten sechs Monaten der Therapie auftreten.[85] Die häufigsten AE unter Lenalidomid-Erhaltung sind hämatologische Nebenwirkungen wie Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese führten in verschiedenen Studien in ungefähr 30% der Fälle zu einem Abbruch der Therapie und in ca. 20% der Fälle zu einer Dosisreduktion.[43, 78, 80, 81] Weitere AE unter Lenalidomid-Therapie sind Infektionen der oberen Atemwege, Fatigue, Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, periphere Neuropathie,

Obstipation, Hautausschläge und thromboembolische Ereignisse.[85, 86] Weiterhin erhöht sich unter Lenalidomid-Therapie signifikant das Risiko für ein Sekundärmalignom (SPM). In verschiedenen Studien und Metaanalysen konnten signifikant höhere Inzidenzraten hämatologischer und solider Tumore unter Lenalidomid-Erhaltung im Vergleich zu Placebo oder Beobachtung nachgewiesen werden. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 79,5 Monaten lagen die Raten für hämatologische und solide Sekundärmalignome unter Lenalidomid-Erhaltung bei ca. 5%. Insgesamt ist allerdings das Risiko eines Krankheitsprogresses (PD) des Myeloms größer als das Risiko, ein Sekundärmalignom zu entwickeln. [43, 87, 88]

### 1.9 LenaMain-Studie

Als Standardbehandlung des Multiplen Myeloms gilt die Lenalidomid-Erhaltungstherapie mit 10-15 mg/Tag nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. [43]

Im Rahmen der multizentrischen, randomisierten LenaMain-Studie des Universitätsklinikums Düsseldorf [89] wurde das ereignisfreie Überleben von MM-Patienten mit zwei unterschiedlichen Lenalidomid-Dosierungen in der Erhaltungstherapie verglichen. Hierbei wurde sowohl die dosisabhängige Wirksamkeit hinsichtlich Remissionsdauer und -raten als auch die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie untersucht.

Die Patienten wurden nach ASCT und hochdosierter Lenalidomid-Konsolidierungstherapie mit 25 mg/Tag über 6 Monate randomisiert, um Lenalidomid dann weiter entweder mit 25 (Arm A) oder 5 mg/Tag (Arm B) zu erhalten. Die abschließende Analyse nach einer Nachbeobachtungszeit von 46,7 Monaten zeigte ein verlängertes ereignisfreies Überleben für den Arm A (medianes PFS 44,8 vs. 33,0 Monate,  $p = 0.032$ ).[89] Es zeigte sich auch eine verbesserte Remissionsrate in Arm A sowohl während der Konsolidierung als auch im ersten Jahr der Erhaltung. Nach einem Jahr Erhaltungstherapie mit 25mg Lenalidomid zeigten 30% der Patientin eine sCR, während es in Arm B nur 18% waren. [89] In der LenaMain Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass eine hochdosierte LenMT-Behandlung im Vergleich zu einer niedrig dosierten LenMT-Behandlung das PFS im Durchschnitt um ein Jahr verlängert. Die Abbildung 6 zeigt die Grafiken zur EFS und OS aus der LenaMain-Studie.[89]

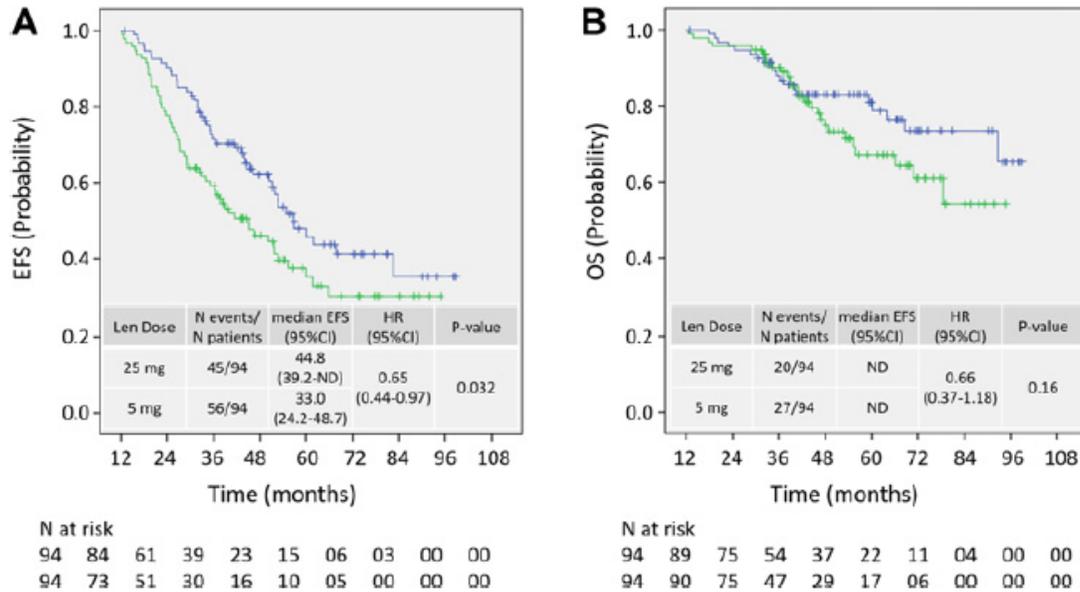


Abb. 6 PFS (A) und OS (B) ab Randomisierung in der 25-mg- (blau) und 5-mg-Gruppe (grün)[89]

Nachteilig war allerdings, dass die Patienten in der 25mg-Gruppe eine höhere Rate an Nebenwirkungen aufwiesen. Grad  $\geq 3$  AEs traten im 25-mg-Arm häufiger auf als im 5-mg-Arm (87,5% vs. 64,6%). Ein Unterschied zeigte sich insbesondere im Hinblick auf hämatologische Nebenwirkungen. In der 25-mg-Gruppe zeigte sich eine Neutropenie des Grades  $\geq 3$  bei 34,6% im ersten Jahr der Therapie, während dies nur bei etwa 9% in der 5-mg-Gruppe beobachtet werden konnte. Die Inzidenz von Infektionen des Grades  $\geq 3$  zeigte sich in der 25-mg-Gruppe ebenfalls signifikant höher als in der 5-mg-Gruppe (12,3 % vs. 5,1 %).[89]

### 1.10 Fragestellung meiner Arbeit

Die Lenalidomid-Dosis korrelierte bei der LenaMain-Studie mit der Wirksamkeit als auch mit der Toxizität. Die finale Analyse der Studie von Gerrlich et.al (2020) [90] zeigte einen klaren Dosis-Wirkungseffekt der Lenalidomid-Erhaltung. Eine höhere Lenalidomid-Dosis führte zu einer um etwa ein Jahr längeren Remissionsdauer.[90] Allerdings traten im 25-mg-Arm generell mehr Grad  $\geq 3$  AEs auf als im 5-mg-Arm (87,5% vs. 64,6%).[89] Insbesondere während der Konsolidierung kam es zu hämatologischen Nebenwirkungen wie Grad  $\geq 3$  Neutropenien (35%) und Thrombozytopenien (8,9%) bzw. Grad  $\geq 3$  Infektionen (12,0%). Aufgrund dessen wurden Dosisanpassungen bis hin zu Abbrüchen der Therapie nötig, insgesamt in 293 Fällen.[89]

Im Rahmen der Dissertation von Emonts-Pohl et.al (2016) [91] wurden während der laufenden prospektiven Studie bereits prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer Myelosuppression gesucht. Hierbei wurden Daten aus der Konsolidierungsphase der ersten sechs Zyklen mit 25mg Lenalidomid retrospektiv analysiert. Dabei gab es Hinweise, dass eine höhere CD34+-Zellzahl in der ASCT die Rate an Zytopenien vermindert. Emonts-Pohl et. al konnten feststellen, dass eine Anzahl von  $3,0 \times 10^6$  oder mehr transplantierten CD34+- Stammzellen eine signifikant geringere Rate an Zytopenien zur Folge hat.[91]

Im Rahmen meiner Dissertation wurden die Daten aus der LenaMain-Studie nach der finalen Analyse auf prädiktive Faktoren für eine Lenalidomid-Dosisreduktion untersucht. Ziel ist es, Faktoren für das Auftreten von Zytopenien während der Lenalidomid-Erhaltung zu identifizieren, Gegenmaßnahmen zu finden und so über eine höhere Dosisdichte der Lenalidomid-Erhaltung in der Zukunft das Überleben der Patienten weiter zu verlängern.

## **2 Patienten und Methoden**

### 2.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden die Daten von 120 Patienten des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD), die an der LenaMain-Studie teilnahmen, retrospektiv analysiert und ausgewertet. Die Patienten erhielten im Rahmen der Studie nach Erstlinienhochdosistherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bis zum Progress der Erkrankung oder bis zum Abbruch der Therapie. Alle in der vorliegenden Studie erfassten Patienten erhielten mindestens einen Zyklus Lenalidomid als Erhaltungstherapie. Die Erhebung und Analyse sämtlicher Daten erfolgte nach Einverständniserklärung der behandelten Patienten und der Zustimmung der Ethikkommission (Ethikvotum der LenaMain-Studie: MC-LKP-300 vom 10.12.2008, Referenz für die Subgruppenanalyse: Studiennummer 6037R vom 10.08.2017). Die Registrierung bei der Medical Research School der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erfolgte am 29.11.2017.

### 2.2 Aufbau der LenaMain-Studie

Bei der LenaMain-Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, offene Multicenterstudie der Phase III, in die insgesamt 188 Patienten drei Monate nach der Erstlinien-Hochdosisbehandlung und autologer Stammzelltransplantation eingeschlossen wurden. Die Studie begann 2009 und erreichte im September 2016 ihr protokollgemäßes Ende. Sie wurde von der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie des UKD, vertreten durch Prof. Dr. R. Fenk und Prof. Dr. G. Kobbe als investigator initiated trial durchgeführt.

Die Studie umfasste 188 Patienten bis zum 75. Lebensjahr mit der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms bei gutem Allgemeinzustand und fehlenden relevanten Komorbiditäten. Sie fand mit 120 Patienten zum größten Teil im UKD statt. Zusätzlich wurden 19 Patienten im Marienhospital Düsseldorf, 18 Patienten im St. Johannes Hospital Duisburg, 9 Patienten im Universitätsklinikum Giessen, 5 Patienten im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und 17 Patienten im Universitätsklinikum Heidelberg in die Studie eingeschlossen. Die Patienten durften im Vorfeld bis zu sechs Zyklen Induktionstherapie erhalten, bis zu zwei Zyklen Mobilisationschemotherapie sowie HDT und ASCT. Patienten, die eine Induktionstherapie mit Lenalidomid erhalten hatten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die HDT wurde bei allen Patienten mit Melphalan 200

mg/m<sup>2</sup> durchgeführt, im Anschluss daran erfolgte die ASCT. Der Einschluss in die Studie erfolgte 90 bis 120 Tage nach HDT und ASCT. Die Patienten wurden bei Studieneinschluss zu gleichen Teilen randomisiert, um entweder 25 (n = 94, Arm A) oder 5 mg (n = 94, Arm B) Lenalidomid bis zum Krankheitsprogress zu erhalten. Zunächst erhielten alle Patienten in den ersten sechs Zyklen der Konsolidierung 25 mg Lenalidomid pro Tag für jeweils 21 Tage. Der Zyklus wurde alle 28 Tage in insgesamt 6 Zyklen wiederholt. Anschließend wurden die Patienten gemäß ihrer Randomisierung in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt weiter 25 mg Lenalidomid pro Tag, die andere Gruppe nur noch 5 mg Lenalidomid pro Tag. Diese Therapie wurde weitergeführt bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen, die einen Abbruch der Therapie nötig machten. Im Falle eines Abbruchs der Erhaltungstherapie wurden die Patienten im Rahmen eines Follow Ups (FU) alle 3 Monate kontrolliert. Die Abbildung 7 zeigt das Behandlungsprotokoll der LenaMain-Studie. [90]

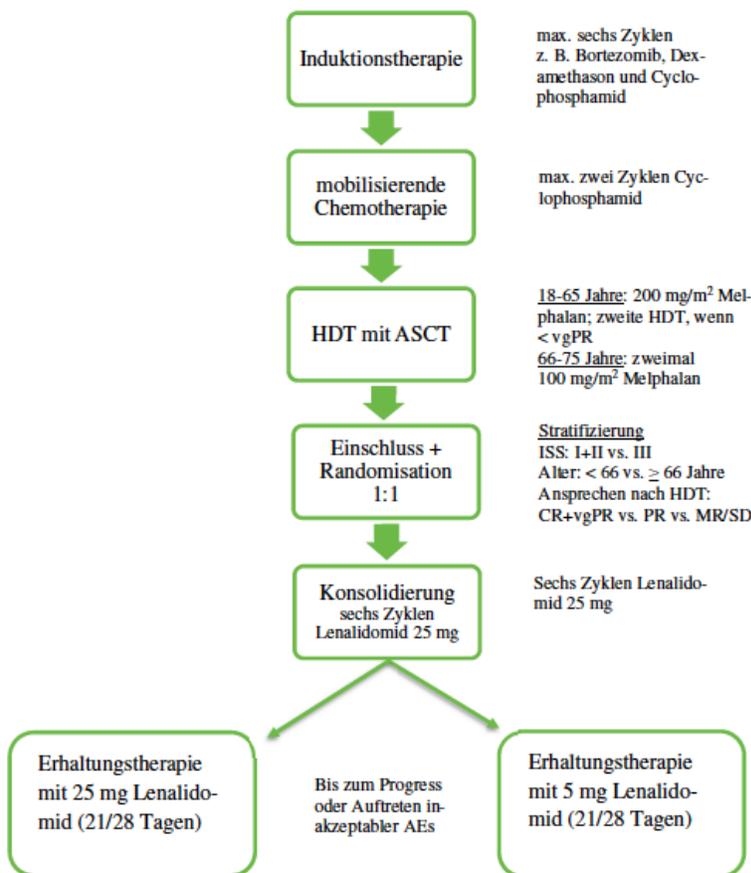


Abb. 7: Behandlungsprotokoll der LenaMain-Studie[90]

Während der Teilnahme in der LenaMain Studie sowie im Rahmen des FU wurden regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei den Patienten durchgeführt. Die relevanten Laborparameter waren hierbei die Leukozytenzahl, die Thrombozytenzahl sowie der Hämoglobin-Wert, um den Einfluss der Therapie auf das blutbildende System einschätzen zu können.

### 2.3 Erhebung der Daten

Die Datenerhebung erfolgte vorwiegend unter Zuhilfenahme der digitalen Krankenhausdokumentation „Medico“ mit dem dort integrierten Programm zur Einsicht der Laborparameter sowie mithilfe von Aktenrecherche im Stammzelllabor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie des UKD. Alle Parameter wurden in Microsoft-Excel-Tabellen festgehalten. Die Daten zur LenaMain-Studie wie auch Informationen zu Dosisreduktionen und Abbrüchen konnten aus einer bereits bestehenden Studien-Datenbank übernommen werden. Die Grundlage der hier relevanten Daten bildete die im Rahmen der Promotion von Beier (2011) und Emonts-Pohl [91] erhobene Studiendatenbank. Die relevanten Parameter der Tabelle, die für jeden Patienten erhoben wurden, sind:

- Randomisierungsgruppe (A/B), Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (< 65 Jahre/ > 65 Jahre), ISS-Stadium bei Erstdiagnose (Stadium 1-3), Remissionsstadium bei Einschluss (CR ja/nein), Datum der Hochdosistherapie, Datum der Stammzelltransplantation, transplantierte CD34+-Zellzahl
- Dosisreduktion (ja/nein), Gründe für Dosisreduktionen: 1 - Leukozytopenie, 2 - Anämie, 3 - Thrombozytopenie, 4 - häufige Infektionen, 5 - AEs, 6 - Randomisation, 7 - Fehler
- Abbruch (ja/nein), Gründe für einen Abbruch der Therapie: 1 - Progress, 2 - Toxizität der Studienmedikation, 3 - Patientenwunsch, 4 - zweite maligne Erkrankung, 5 - Tod des Patienten, 6 - andere Gründe
- Leukozytenregenerationsdauer: Tag der Stammzelltransplantation bis erster Tag Leukozytenzahl > 1,0 x1000/ $\mu$ l
- Thrombozytenregenerationsdauer: Tag der Stammzelltransplantation bis erster Tag Thrombozyten > 20x1000/ $\mu$ l

- Labor bei Studieneinschluss (Baseline). Die für uns relevanten Parameter waren Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert. Bei vier Patienten fehlten die Laborwerte, sodass wir in diesen Fällen die Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings verwendeten.
- Follow-Up Labor. Bei allen Patienten wurden 100 Tage nach der Hochdosistherapie ein Blutbild bestimmt. Die für uns relevanten Parameter waren Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert.

## 2.4 Auswertung

Die Laborwerte zu Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin im Blutbild wurden nach den Referenzwerten des Zentrallabors der Universitätsklinik Düsseldorf bewertet. Diese waren zum Zeitpunkt der Auswertung (März 2018) wie folgt:

- Leukozyten (Gesamt): 4 – 11 x 1000/ $\mu$ l
- Thrombozyten: 150 – 400 x 1000/ $\mu$ l
- Hämoglobin: ♀ 12,0 – 15,5 g/dl, ♂ 14,0 – 17,5 g/dl

Wir bestimmten den Median sowie die Tertiale 1-3 für die transplantierte CD34-Zellzahl sowie die Leukozyten- und Thrombozytenregenerationsdauer. Für die weitere Auswertung wurde hier folgende Gruppierung festgelegt:

- Median: 1 = < Median, 2 = > Median
- Tertiale: 1 = unteres Tertial, 2 = mittleres Tertial, 3 = oberes Tertial

Aus den erhobenen Daten wurden Subgruppen erstellt, die jeweils mit 0=nein, 1=ja benannt wurden. Dies bestimmten wir für alle Zyklen sowie aufgeteilt in Konsolidierung und Erhaltungstherapie.

- Abbruch wegen Panzytopenie (alle 3 Zellreihen betroffen) / Zytopenie (mindestens eine der drei Zellreihen betroffen)/ Leukozytopenie in allen Zyklen/ Konsolidierung/ Erhaltung

- Eine/Zwei/Drei Dosisreduktionen wegen Panzytopenie (alle 3 Zellreihen betroffen)/ Zytopenie (mindestens eine der drei Zellreihen betroffen)/ Leukozytopenie in allen Zyklen/ Konsolidierung/ Erhaltung
- Abbruch wegen anderer Gründe in allen Zyklen/ Konsolidierung/ Erhaltung
- Abbruch wegen Leukopenie oder mind. 2 Dosisreduktionen wegen Leukopenie in allen Zyklen/ Konsolidierung/ Erhaltung
- Abbruch wegen Leukopenie oder mind. 3 Dosisreduktionen wegen Leukopenie in allen Zyklen/ Konsolidierung/ Erhaltung

Die transplantierte CD34+-Zellzahl wurde in die folgenden Zellzahlbereiche zwischen  $2,0 \times 10^6$  und  $4,0 \times 10^6$  CD34-Zellen/kg Körpergewicht (KG) eingeteilt:  $2,0 \times 10^6$ ,  $2,5 \times 10^6$ ,  $3,0 \times 10^6$ ,  $3,5 \times 10^6$ ,  $4,0 \times 10^6$ . Auch hier wurde eine Codierung definiert:

- 1 = < CD34+-Zellzahl, 2 = > CD34+-Zellzahl

Um prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer Leukozytopenie herauszustellen, untersuchten wir verschiedene Faktoren auf einen Zusammenhang mit den Abbruchraten wegen Leukozytopenie. Als mögliche prädiktive Faktoren wählten wir das ISS-Stadium bei Erstdiagnose, Remissionsstadium bei Studieneinschluss, Leukozytenzahl 100 Tage nach HDT, Patientenalter sowie die CD34+-Zellzahl im Transplantat. Die Tests führten wir jeweils in der Gesamtkohorte und unterteilt in Arm A/Arm B sowie für alle Zyklen und unterteilt in Konsolidierungstherapie/ Erhaltungstherapie durch.

Bei der statistischen Auswertung wurde der Zusammenhang zwischen den zuvor erhobenen Daten getestet. Dies führten wir mithilfe von Chi-Quadrat-Tests sowohl mit der ganzen Patientenkohorte als auch unter Aufteilung in die jeweiligen Randomisierungsgruppen A und B durch. Zur Beurteilung der Signifikanz berechneten wir bei allen Tests den p-Wert. Das Signifikanzlevel wurde zu 0,05 definiert. Die Werte wurden mithilfe von Rechensystemen auf folgenden Internetseiten berechnet:

<https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/Default2.aspx>

<http://vassarstats.net/fisher2x3.html>

## 3 Ergebnisse

### 3.1. Patientencharakteristika und Verteilung

	Gesamtkohorte N=120	Arm A (25mg) N=67	Arm B (5mg) N=53
Geschlecht (m vs. w, %)	59 : 41	54 : 46	66 : 34
Alter bei ED Median (Spanne)	58 (30 - 72)	57 (43 - 71)	59 (30 - 73)
Transplantierte CD34+- Zellzahl (x 10 <sup>6</sup> ) Median (Spanne)	3,14 (2 – 22,8)	3,5 (2 – 22,8)	2,99 (2 – 21,32)
Zellzahlen bei bei Baseline Median (Spanne)			
Leukozyten x 1000/ $\mu$ l	5 (2,3 – 10,3)	4,8 (2,4 – 10,1)	5,3 (2,3 – 10,3)
Thrombozyten x 1000/ $\mu$ l	197 (92 – 467)	190 (93 – 467)	199 (92 – 292)
Hämoglobin (g/dl)	12,6 (9,7 – 16,1)	12,5 (9,7 – 16,1)	12,7 (10,2 – 15,8)
Regenerationsdauer in Tagen nach HDT Median (Spanne)			
Leukozyten	6 (3 – 23)	6 (4 – 14)	6 (3 – 23)
Thrombozyten	4 (1 – 26)	3 (1 – 15)	4 (1 – 26)
Hämoglobin	8 (1 – 78)	9 (1 – 78)	7 (1 – 52)
Abbruchraten der LenaMT Therapie (%)			
Alle Gründe	39	34	45
Hämatologische Gründe	18	12	24
Andere Gründe	22	22	21

Abb. 8: Patientencharakteristika. Keine signifikanten Unterschiede in den beiden Studienarmen.

### 3.2 Abbruchgründe

Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit gab es insgesamt 47 Therapieabbrüche. Dies entspricht 39% der Patienten, bei denen die Therapie vorzeitig beendet werden musste. Die Abbildung 9 zeigt eine Übersicht über Abbruchgründe während der Lenalidomid-Therapie. 20 Patienten mussten aufgrund einer Leukozytopenie die Therapie abbrechen, ein Patient aufgrund einer Thrombozytopenie. 11 Patienten benötigten einen Therapieabbruch aufgrund einer zweiten malignen Erkrankung (SPM), 7 Patienten aufgrund des eigenen Wunsches nach Abbruch und zwei Patienten verstarben während der Studie. Jeweils einmalig kam es zu einem Abbruch der Therapie wegen Kopfschmerzen, einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Memory Impairment) oder wegen Nierenschädigung, Lungenarterienembolie (LAE) sowie Pruritus.

Grund für Abbruch	n	%
Abbruch Gesamt	47	100
Leukozytopenie	20	43
Thrombozytopenie	1	2
zweite maligne Erkrankung	11	24
Patientenwunsch	7	15
Tod	2	4
Kopfschmerzen	1	2
TIA	1	2
Memory Impairment	1	2
Nierenschädigung	1	2
LAE	1	2
Pruritus	1	2

*Abb. 9: Gründe für Abbruch während Lenalidomid-Therapie*

Wir stellen im vorliegenden Kollektiv die einzelnen Therapieabbrüche im zeitlichen Verlauf der Therapie dar, um eine mögliche Häufung in bestimmten Zeitpunkten der Therapie herauszustellen. In der Abbildung 10 ist eine Übersicht über die Abbrüche über den Verlauf der Therapie. Hierbei lässt sich keine Häufung an Abbrüchen zu bestimmten Zeitpunkten der Therapie erkennen, sodass wir auf weitere Tests verzichteten.

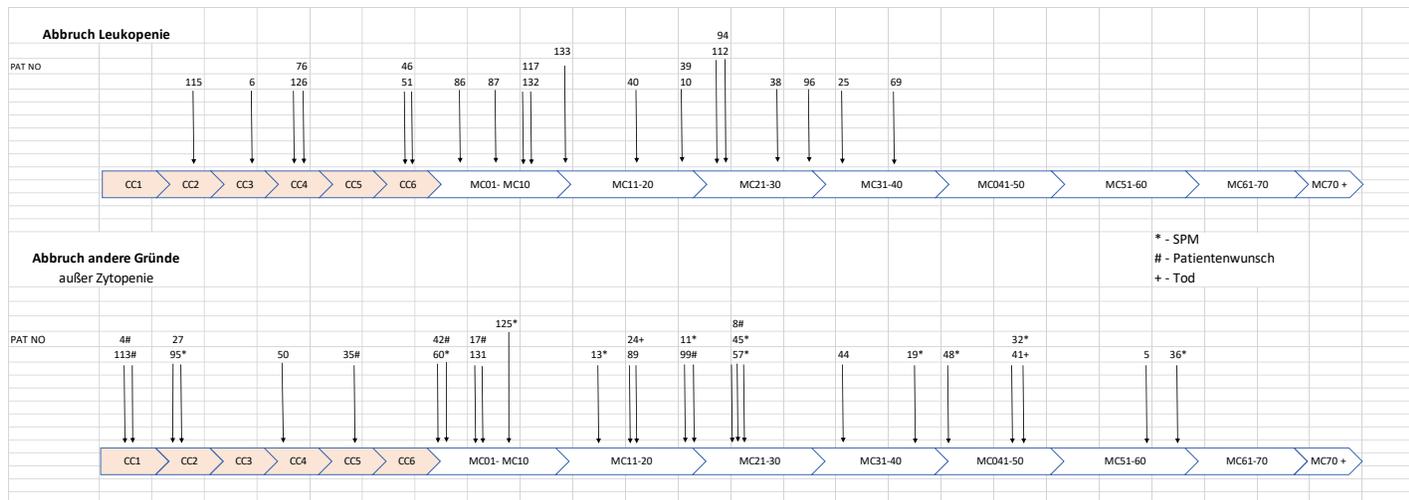


Abb. 10: Gründe für Therapieabbruch in verschiedenen Therapiestadien

### 3.2.1 SPM und andere Gründe

In 24% der Fälle war in unseren Untersuchungen eine sekundäre maligne Erkrankung (SPM) ursächlich für den Therapieabbruch. Die finale Analyse der LenaMain-Studie zeigte, dass kein dosisabhängiger Zusammenhang für die Entstehung eines SPM besteht.[89] Auch in dieser Arbeit zeigte sich keine Signifikanz.

In 15% der Fälle wurde auf Wunsch der Patienten die Therapie abgebrochen. Dies ließ sich bei n=3 Patienten in Arm A sowie bei n=4 Patienten in Arm B beobachten. Zwei Patienten verstarben während der Studie. Hier ließ sich keine Abhängigkeit von der Therapiedosis ableiten. In 6 Fällen kam es zu einzelnen Gründen, die ebenfalls zufällig in den Randomisierungsgruppen verteilt zu beobachten waren. SPM, Patientenwunsch, Tod und die 6 Einzelgründe für den Therapieabbruch werden im Weiteren unter „andere Gründe“ zusammengefasst.

### 3.2.2 Tumormenge und Leukopenie

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich 62 Patienten in ISS Stadium 1, 36 Patienten in Stadium 2 und 22 Patienten in Stadium 3. Von den 22 Patienten mit der höchsten Aggressivität der Erkrankung mussten 5 Patienten im Verlauf die Therapie vorzeitig aufgrund einer Leukopenie beenden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ISS-Stadium und den Abbruchraten wegen Leukopenie lässt sich sowohl im Gesamtkollektiv ( $p = 0,7$ ) als auch den verschiedenen Randomisierungsgruppen und Therapiezyklen nicht nachweisen. Die Tumormenge zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erweist sich nicht als geeigneter prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer Leukopenie.

Ein weiterer möglicher Faktor stellte das Therapieansprechen dar. Insgesamt erreichten 55 Patienten (47%) die CR, davon 33 Patienten in Arm A und 22 Patienten in Arm B. Bei vier Patienten war der Remissionsstatus unbekannt. Ein signifikanter Einfluss der Resttumormenge während der Lenalidomid-Therapie auf die Abbruchraten wegen Leukozytopenie ist nicht zu erkennen ( $p = 0,6$ ).

### 3.2.3 Myelosuppression

Die häufigste Ursache eines Abbruches stellte im vorliegenden Patientenkollektiv die Zytopenie mit 45% ( $n=21$ ) dar. Eine Aufarbeitung der Zytopenie als Abbruchgrund erschien uns dementsprechend notwendig. Um darzustellen, welche Zellreihe hierbei den größten Trend darstellte, führten wir die Auswertung nach Abbrüchen wegen Panzytopenie, Zytopenie und Leukozytopenie durch. Im vorliegenden Patientenkollektiv mussten 6 Patienten aufgrund einer Panzytopenie, das heißt der Erniedrigung aller drei Zellreihen Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten, die Therapie abbrechen. Bei 21 Patienten musste bei einer Erniedrigung mindestens einer der drei Zellreihen (Leukozyten, Thrombozyten oder Erythrozyten) die Therapie abgebrochen werden. Davon war bei 20 Patienten der Grund des Abbruches eine Leukozytopenie und bei nur einem Patienten eine Thrombozytopenie. Aufgrund einer Anämie musste kein Patient abbrechen. Die Leukozytopenie machte 95% der hämatologischen Abbruchgründe aus. Da nur ein Patient aus anderen Gründen außer einer Leukozytopenie die Therapie abbrechen musste, reduzierten wir die Auswertung im Folgenden auf Abbrüche und Dosisreduktionen wegen Leukozytopenie.

### 3.2.4 Blutbild zu bestimmten Zeitpunkten und Leukopenie

Bei allen Patienten wurden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Baseline) sowie 100 Tage nach der Hochdosistherapie die Blutwerte kontrolliert. Es zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen einem Leukopenie-bedingten Abbruch der Lenalidomid-Therapie und den Laborwerten (Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Hämoglobinwert) zum Zeitpunkt der Baseline ( $p = 0,07$  bzw.  $p = 0,4$  bzw.  $p = 0,2$ ) oder zum Zeitpunkt 100 Tage nach Hochdosischemotherapie ( $p = 0,4$  bzw.  $p = 0,1$  bzw.  $p = 0,6$ ). Ein Trend zeigte sich bei der Leukozytenzahl bei Baseline mit  $p = 0,07$ . Der Median der Leukozytenzahl 100 Tage nach Hochdosistherapie lag bei  $4,8 \times 1000/\mu\text{l}$  bei einer Range von  $2,3 \times 1000/\mu\text{l}$  bis  $9,8 \times 1000/\mu\text{l}$ .

### 3.2.5 Patientenalter und Leukopenie

Hinsichtlich des Patientenalters ( $</> 65$  Jahre) zeigte sich ein Trend mit  $p = 0,09$ . Zwar scheint es keinen direkten signifikanten Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den Abbruchraten wegen Leukopenie zu geben, dennoch zeigen sich Unterschiede in den Altersgruppen. Eine nähergehende Betrachtung der Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten wurde im weiteren Verlauf der Auswertung durchgeführt (siehe 3.6 Altersgruppen).

### 3.2.6 CD34+- Zellen im Transplantat

Schon bei Emonts-Pohl et. al konnte gezeigt werden, dass die hämatopoetische Regeneration in direktem Zusammenhang mit der Zahl der transfundierten CD34+-Stammzellen steht.[91] Dies ließ sich auch in den hier durchgeführten Tests bestätigen. Der Median der CD34+-Stammzellen im Transplantat lag bei  $3,14 \times 10^6$  bei einer Range von  $2,0 \times 10^6$  bis  $22,8 \times 10^6$ . Abbildung 11 zeigt die durchgeführten Tests zum CD34+-Stammzell-Median. Hierbei teilten wir die Kohorte in  $<$  Median und  $>$  Median ein.

Im Gesamtkollektiv zeigt sich ein klarer Zusammenhang zwischen den Abbrüchen wegen Leukozytopenie und der CD34+-Zellzahl mit  $p=0,003$ . Insgesamt mussten  $n=20$  Patienten die Therapie aufgrund von Leukopenie abbrechen, davon 16 Patienten mit einer CD34+-Zellzahl, die niedriger als der Stammzell-Median von  $3,14 \times 10^6$  war. Aufgeteilt in die Randomisierungsarme mussten in Arm A 8 Patienten die Therapie wegen Leukopenie abbrechen, in Arm B 12 Patienten. Allerdings lässt sich nur in Arm A ein signifikanter Zusammenhang zu der CD4+-Zellzahl erkennen ( $p = 0,02$ ), während dieser in Arm B nicht nachzuweisen ist ( $p = 0,2$ ). Teilt man die

Gruppen zudem noch in die Zeitpunkte Konsolidierung und Erhaltungstherapie Arm A und B auf, so sieht man in der Konsolidierung nur insgesamt 6 Fälle mit Abbruch wegen Leukopenie, davon hatten 5 Patienten eine niedrige CD34+-Zellzahl. Dies ist ein klarer Trend. Eine Signifikanz zeigt sich hier möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahlen nicht ( $p = 0,1$ ). In der Erhaltung brachen in Arm A 6 Patienten die Therapie ab, welche alle eine niedrige CD34+-Zellzahl vorwiesen. In Arm B der Erhaltung mussten 8 Patienten die Therapie aufgrund einer Leukopenie abbrechen, davon 5 mit niedriger Zellzahl und 3 mit hoher Zellzahl. In der Erhaltung zeigt sich ausschließlich für Arm A ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,005$ ). Diese ersten Tests zeigten uns insgesamt eine Assoziation der CD34+- Zellzahl im Transplantat mit Abbrüchen wegen Leukopenie.

Die Auswertung nach den Tertialen ergab keine signifikanten Ergebnisse und wird somit hier nicht weiter aufgeführt.

	Abbruch Lenalidomid wegen Leukozytopenie ja	Abbruch Lenalidomid wegen Leukozytopenie nein	<b>p</b>
CD34+ x10 <sup>6</sup> /kgKG	Alle Zyklen, Arm A + B		
< Median	16	43	
> Median	4	57	<b>0,03</b>
	Alle Zyklen, Arm A		
< Median	7	22	
> Median	1	37	<b>0,02</b>
	Alle Zyklen, Arm B		
< Median	9	21	
> Median	3	20	0,2
	Konsolidierung, Arm A + B		
< Median	5	54	
> Median	1	60	0,1
	Erhaltung, Arm A		
< Median	6	23	
> Median	0	38	<b>0,005</b>
	Erhaltung, Arm B		
< Median	5	25	
> Median	3	20	1

Abb. 11: CD34+-Zellzahl Median im Vergleich mit Abbruchraten wegen Leukozytopenie

Die Abbildung 12 zeigt einen Überblick über die durchgeführten Tests sowie die Signifikanz (p-Wert).

Abbruch der Lenalidomid-Therapie wegen Leukopenie und Assoziation mit:	p
Aggressivität d. Erkrankung: ISS Stadium 1/2/3	0,7
Resttumormenge: Best Response CR (Complete Remission) ja/nein	0,6
Labor bei Baseline (Leukozyten / Thrombozyten/Hämoglobin)	0,07/ 0,4/ 0,2
Labor an Tag 100 nach HDT (Leukozyten/ Thrombozyten/ Hämoglobin)	0,4/ 0,1/ 0,6
Alter $\neq$ 65 Jahre	0,09
CD34+-Zellzahl im Transplantat $\neq$ Median Median (Range): $3,14 \times 10^6$ ( $2,0 - 22,8 \times 10^6$ )	0,003

Abb. 12: Einflussfaktoren auf leukopeniebedingte Abbrüche der Lenalidomid-Erhaltung

### 3.3 Abbrüche wegen Leukopenie und CD34+-Zellzahl

Eine höhere Zahl an Stammzellen im Transplantat scheint also einen prädiktiven Effekt auf einen Abbruch der Therapie durch eine Leukopenie zu haben. Das Ziel war es nun, die ideale Zellgrenze der CD34+-Stammzellzahl im Transplantat zu ermitteln. So untersuchten wir verschiedene Grenzwerte zwischen  $2,0 \times 10^6$  und  $4,0 \times 10^6$  CD34+-Zellen und ihren Einfluss auf Abbrüche wegen Leukopenie. Die Abbildung 13 zeigt den Überblick über die durchgeführten Tests mit sechs Grenzwerten der CD34+-Zellzahl.

Im Bereich zwischen  $2,0 \times 10^6$  und  $2,5 \times 10^6$  Zellen lassen sich hierbei keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der CD34+-Zellzahl und den Abbruchraten wegen Leukozytopenie darstellen. Der größte Einfluss der CD34+-Zellzahl ist bei  $3,5 \times 10^6$  CD34+-Zellen zu erkennen ( $p=0,0001$ ). Anhand der Abbildung 13 zeigt sich in dieser Gruppe, dass mit einer Ausnahme alle Patienten, die die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid abbrechen mussten, weniger als  $3,5 \times 10^6$  CD34+-Zellen als autologes Transplantat erhielten. Somit lässt sich vermuten, dass bei einer Transplantation von  $3,5 \times 10^6$  CD34+-Zellen oder mehr das Risiko für die Entwicklung einer Leukozytopenie und damit für den Abbruch der Therapie vermindert ist.

Um dies weiter zu untersuchen, führten wir die folgende Auswertung zu diesem Referenzwert durch. Aus den in Abbildung 14 gezeigten Tests wird deutlich, dass die CD34+-Zellzahl  $</> 3,5 \times 10^6$  signifikant mit einer Leukozytopenie und dem resultierenden Abbruch der Therapie assoziiert ist. Dies gilt sowohl wie bereits bekannt für das Gesamtkollektiv ( $p = 0,0001$ ) als auch für beide Randomisierungs-Gruppen (Arm A:  $p = 0,03$ , Arm B:  $p = 0,005$ ). In den verschiedenen Phasen der Studie lassen sich ebenfalls Unterschiede erkennen. In der Erhaltung ist in beiden Therapiearmen ein signifikanter Zusammenhang zu sehen (Arm A:  $p = 0,01$ , Arm B:  $p = 0,04$ ), in der Konsolidierung ließ sich keine Signifikanz darstellen ( $p = 0,2$ ) (siehe Abbildung 14).

### 3.4. Dosisreduktionen wegen Leukopenie und CD34+-Zellzahl

Ein Abbruch der Lenalidomid-Therapie aufgrund von Leukozytopenie ist assoziiert mit der transplantierten CD34+-Stammzellzahl. Neben dem Abbruch gab es aber auch eine Vielzahl an Dosisreduktionen in der 25mg-Kohorte. Bei mehreren Patienten erfolgten zwar Dosisreduktionen aufgrund von Leukozytopenie, jedoch wurde die Therapie aus anderen Gründen oder gar nicht abgebrochen. Durch die Dosisreduktionen wiesen die Patienten aber aufgrund der niedrigeren Dosis einen Therapienachteil auf. Bei drei Patienten kam es zu mindestens zwei Dosisreduktionen wegen Leukozytopenie, aber einem Abbruch der Therapie aus anderen Gründen. Bei einem Patienten kam es zu mindestens drei Dosisreduktionen wegen Leukozytopenie, aber einem Abbruch der Therapie aus anderen Gründen. Bei 19 Patienten kam es zu mindestens zwei Dosisreduktionen wegen Leukozytopenie, aber keinem Abbruch. Bei 13 Patienten kam es zu mindestens drei Dosisreduktionen wegen Leukozytopenie, aber keinem Abbruch.

Um diese potenziellen Fehlerquellen in der Auswertung zu eliminieren, führten wir die Auswertung nach Abbrüchen oder mindestens 2 bzw. mindestens 3 Dosisreduktionen wegen Leukozytopenie durch. Die Abbildung 15 zeigt, dass es bei Hinzunahme von Dosisreduktionen in die Auswertung zur Signifikanz für die Gesamtkohorte ( $p = 0,03$  bzw.  $p = 0,01$ ) sowie in der Konsolidierung ( $p = 0,02$  bzw.  $p = 0,04$ ) kommt. Betrachtet man alle Zyklen getrennt in Arm A und B, lässt sich in der 5mg Gruppe eine Signifikanz erkennen ( $p = 0,02$  bzw.  $p = 0,005$ ). In der Erhaltung zeigt sich ebenfalls eine Signifikanz in der 5mg-Gruppe ( $p = 0,04$  in beiden Tests). In der 25 mg-Gruppe in der Erhaltung ist nur ein beginnender Trend zu erkennen. Es zeigt sich kein Unterschied, ob zwei oder drei Dosisreduktionen wegen Leukopenie als Kohortendefinition verwendet werden.

	Abbruch Lenalidomid wegen Leukozytopenie ja	Abbruch Lenalidomid wegen Leukozytopenie nein	<b>p</b>
CD34+ x10 <sup>6</sup> /kgKG	2,0 x 10 <sup>6</sup> /kgKG		
< 2,0	0	2	
> 2,0	20	98	<b>1</b>
	2,5 x 10 <sup>6</sup> /kgKG		
< 2,5	4	19	
> 2,5	16	81	<b>1</b>
	3,0 x 10 <sup>6</sup> /kgKG		
< 3,0	14	39	
> 3,0	6	61	<b>0,01</b>
	Median = 3,14 x 10 <sup>6</sup> /kgKG		
< 3,14 (Median)	16	43	
> 3,14 (Median)	4	57	<b>0,003</b>
	3,5 x 10 <sup>6</sup> /kgKG		
< 3,5	19	50	
> 3,5	1	50	<b>0,0001</b>
	4,0 x 10 <sup>6</sup> /kgKG		
< 4,0	19	66	
> 4,0	1	34	<b>0,007</b>

Abb. 13: CD34+-Grenzwerte im Vergleich mit Abbruchraten wegen Leukozytopenie

	Abbruch Lenalidomid wegen Leukozytopenie ja	Abbruch Lenalidomid wegen Leukozytopenie nein	<b>p</b>
CD34+ x10 <sup>6</sup> /kgKG	Alle Zyklen, Arm A + B		
< 3,5	19	50	
> 3,5	1	50	<b>0,0001</b>
	Alle Zyklen, Arm A		
< 3,5	7	26	
> 3,5	1	33	<b>0,03</b>
	Alle Zyklen, Arm B		
< 3,5	12	24	
> 3,5	0	17	<b>0,005</b>
	Konsolidierung, Arm A + B		
< 3,5	5	64	
> 3,5	1	50	0,2
	Erhaltung, Arm A		
< 3,5	6	27	
> 3,5	0	34	<b>0,01</b>
	Erhaltung, Arm B		
< 3,5	8	28	
> 3,5	0	17	<b>0,04</b>

Abb. 14: CD34+-Zellzahl  $\leq$  3,5 x10<sup>6</sup> im Vergleich mit Abbruchraten wegen Leukozytopenie

alle Zyklen – Arm A+B					alle Zyklen – Arm A+B				
		Abbruch oder mind. 2 Dosisred w. Leukopenie		Gesamt			Abbruch <b>oder</b> mind. 3 Dosisred w. Leukopenie		Gesamt
		ja	nein				ja	nein	
CD34 (x10 <sup>6</sup> )	< 3,5	30	39	69	CD34 (x10 <sup>6</sup> )	< 3,5	26	43	69
	> 3,5	12	39	51		> 3,5	8	43	51
Gesamt		42	78	120	Gesamt		34	86	120

**p= 0,03** **p= 0,01**

	Abbruch oder mind. 2 Dosisred w. Leukopenie ja	Abbruch oder mind. 2 Dosisred w. Leukopenie nein	p
CD34+	Alle Zyklen Arm A		
< 3,5	17	16	
> 3,5	11	23	0,1
	Alle Zyklen Arm B		
< 3,5	13	23	
> 3,5	1	16	<b>0,02</b>

	Abbruch oder mind. 3 Dosisred w. Leukopenie ja	Abbruch oder mind. 3 Dosisred w. Leukopenie nein	p
CD34+	Alle Zyklen Arm A		
< 3,5	13	20	
> 3,5	8	26	0,2
	Alle Zyklen Arm B		
< 3,5	13	23	
> 3,5	0	17	<b>0,005</b>

	Abbruch oder mind. 2 Dosisred w. Leukopenie ja	Abbruch oder mind. 2 Dosisred w. Leukopenie nein	p
CD34+	Konsolidierung Arm A+B		
< 3,5	18	51	
> 3,5	4	47	<b>0,02</b>
	Erhaltung Arm A		
< 3,5	12	21	
> 3,5	6	28	0,1
	Erhaltung Arm B		
< 3,5	8	28	
> 3,5	0	17	<b>0,04</b>

	Abbruch oder mind. 3 Dosisred w. Leukopenie ja	Abbruch oder mind. 3 Dosisred w. Leukopenie nein	p
CD34+	Konsolidierung Arm A+B		
< 3,5	11	58	
> 3,5	2	49	<b>0,04</b>
	Erhaltung Arm A		
< 3,5	7	26	
> 3,5	3	31	0,2
	Erhaltung Arm B		
< 3,5	8	28	
> 3,5	0	17	<b>0,04</b>

Abb. 15: CD34+-Zellzahl  $\leq$  /  $>$   $3,5 \times 10^6$  im Vergleich mit Abbruch oder Dosisreduktionen (Dosisred.) wegen (w.) Leukozytopenie

Abbildung 16 zeigt einen Überblick über die durchgeführten Tests zum Einfluss der CD34+-Zellzahl auf Abbrüche wegen Leukozytopenie.

Vergleich		Kohorte	p
CD34+ </>Median	Abbruch Leukopenie	alle Zyklen Arm A + B	<b>0,003</b>
		alle Zyklen Arm A	<b>0,02</b>
		alle Zyklen Arm B	0,2
		Konsolidierung Arm A + B	0,1
		Erhaltung Arm A	<b>0,005</b>
		Erhaltung Arm B	1
CD34+ </>3,5	Abbruch Leukopenie	alle Zyklen Arm A + B	<b>0,0001</b>
		alle Zyklen Arm A	<b>0,03</b>
		alle Zyklen Arm B	<b>0,005</b>
		Konsolidierung Arm A + B	0,2
		Erhaltung Arm A	<b>0,01</b>
		Erhaltung Arm B	<b>0,04</b>
	Abbruch oder mind. 2 Dosisreduktionen	alle Zyklen Arm A + B	<b>0,03</b>
		alle Zyklen Arm A	0,1
		alle Zyklen Arm B	<b>0,02</b>
		Konsolidierung Arm A + B	<b>0,02</b>
		Erhaltung Arm A	0,1
		Erhaltung Arm B	<b>0,04</b>
	Abbruch oder mind. 3 Dosisreduktionen	alle Zyklen Arm A + B	<b>0,01</b>
		alle Zyklen Arm A	0,2
		alle Zyklen Arm B	<b>0,005</b>
		Konsolidierung Arm A + B	<b>0,04</b>
		Erhaltung Arm A	0,2
		Erhaltung Arm B	<b>0,04</b>

Abb. 16: Übersicht über die Tests zum Einfluss der CD34+-Zellzahl. Die fett gedruckten p-Werte entsprechen signifikanten Ergebnissen.

### 3.5 Abbruch aus anderen Gründen

In 26 Fällen musste die Therapie mit Lenalidomid aufgrund anderer Gründe außer Zytopenie abgebrochen werden. Hierbei zeigte sich eine dosisunabhängige Verteilung der Fälle in den Randomisierungsgruppen (s. 3.2.1 SPM und andere Gründe).

In einer Subgruppenanalyse untersuchten wir den Einfluss der CD34+-Zellzahl auf Abbrüche wegen anderer Gründe. Hierbei zeigten sich keine Signifikanzen in den durchgeführten Tests. Von einem Einfluss der CD34-Zellzahl im Transplantat auf Abbrüche wegen anderer Gründe ist also – wie erwartet - nicht auszugehen.

Die Abbildung 17 zeigt die durchgeführten Tests.

### 3.6 Altersgruppen

Einen Einfluss des Patientenalters als protektiver Faktor auf Abbrüche wegen Leukozytopenie konnten wir bereits ausschließen (siehe 3.2.5 Patientenalter und Leukopenie). Nun stellte sich die Frage, inwieweit sich der Einfluss der CD34-Zellzahl auf die Leukozytopenie in den verschiedenen Altersgruppen darstellt. Dafür teilten wir das Patientenkollektiv in die Gruppen < 65 Jahren und > 65 Jahren ein. Hierbei zeigten sich n = 12 Abbrüche wegen Leukozytopenie in der Gruppe der < 65-jährigen und n = 8 Abbrüche wegen Leukozytopenie in der Gruppe der > 65-jährigen Patienten. Wir untersuchten den Einfluss der CD34+-Zellzahl auf die Abbrüche wegen Leukozytopenie nun auch in den beiden Altersgruppen getrennt.

Die Abbildung 18 zeigt die durchgeführten Tests für die Altersgruppe < 65 Jahre. Hier zeigt sich, dass bei den jungen Patienten < 65 Jahren die Therapie nur abgebrochen werden musste, wenn eine niedrige CD34+-Zellzahl vorlag. Von n = 12 Patienten, die aufgrund von Leukozytopenie die Therapie abbrechen mussten, hatten alle Patienten weniger als  $3,5 \times 10^6$  CD34+-Zellen im Transplantat. 100% der Patienten < 65 Jahren, die die Therapie wegen Leukozytopenie abbrechen mussten, wiesen also eine niedrige CD34+-Zellzahl auf. Im Gesamtkollektiv ergibt sich hier eine Signifikanz mit  $p = 0,0009$ . Die Verteilung der Abbrüche war mit n = 6 in Arm A und n = 6 in Arm B gleich auf die Randomisierungsgruppen verteilt. Es ergibt sich allerdings nur für Arm A ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,0009$ ). In der Konsolidierung zeigt sich keine Signifikanz, welche gegebenenfalls auf die niedrigen Fallzahlen an Abbrüchen in der Konsolidierung zurückzuführen ist (n = 2). Die Ergebnisse sind in der Erhaltung ebenfalls nur in Arm A signifikant ( $p = 0,02$ ). Der Grund für die fehlende Signifikanz in Arm B sowohl in allen Zyklen als auch in der Erhaltung ist ebenfalls aufgrund der kleinen Fallzahl zu vermuten.

Die Untersuchung der Abbrüche wegen Leukozytopenie in der Altersgruppe > 65 Jahre wird in Abbildung 19 dargestellt. Die Abbildung 19 zeigt, dass es bei den älteren Patienten einen Abbruch auch bei höherer Zellzahl gibt: von n = 8 Abbrüchen wegen Leukozytopenie hatte ein Patient eine CD34+-Zellzahl von  $> 3,5 \times 10^6$ , dies entspricht 12,5%. 87,5% der Patienten > 65 Jahren, die die Therapie wegen Leukozytopenie abbrechen mussten, wiesen eine CD34-Zellzahl von  $< 3,5 \times 10^6$  auf. Eine Signifikanz ließ sich in keinem der Tests vorweisen. Die Gruppengröße von n = 30 im Gesamtkollektiv bzw. n = 15 in Arm A/Arm B mit 20% Abbrüchen ist möglicherweise zu klein, um ein differentes Ergebnis aufzuzeigen

Wir führten zusätzlich die Subgruppenanalyse mit Abbrüchen oder 2 bzw. 3 Dosisreduktionen in den beiden Altersgruppen durch. Die Hinzunahme der Dosisreduktionen führte zu keiner Änderung des Ergebnisses und wird daher hier nicht weiter aufgeführt.

### 3.7 Leukozytenregenerationsdauer

Es konnte bereits in verschiedenen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen der CD34+-Zellzahl und der medianen Leukozytenregenerationsdauer gezeigt werden.

Die Untersuchung wurden zur Kontrolle des vorliegenden Patientenkollektivs erneut durchgeführt. Aus der Abbildung 20 zeigt sich, dass das Patientenkollektiv groß genug war, um die bereits bekannten Ergebnisse nachweisen zu können: Je höher die CD34+-Zellzahl im Transplantat, desto kürzer die Leukopenie-Dauer. Die Signifikanz ist mit  $p = 0,02$  gegeben.

	Abbruch Lenalidomid wegen anderer Gründe ja	Abbruch Lenalidomid wegen anderer Gründe nein	<b>p</b>
CD34+ x10 <sup>6</sup> /kgKG	Alle Zyklen, Arm A + B		
< 3,5	13	56	
> 3,5	13	38	0,5
	Alle Zyklen, Arm A		
< 3,5	6	27	
> 3,5	9	25	0,5
	Alle Zyklen, Arm B		
< 3,5	7	29	
> 3,5	4	13	0,7
	Konsolidierung, Arm A + B		
< 3,5	2	67	
> 3,5	4	47	0,4
	Erhaltung, Arm A		
< 3,5	5	28	
> 3,5	7	27	0,7
	Erhaltung, Arm B		
< 3,5	6	30	
> 3,5	2	15	1

Abb. 17: Einfluss der CD34+-Zellzahl auf Abbruch wegen anderer Gründe

< 65 J.– alle Zyklen

		Abbruch Leukopenie		Gesamt
		ja	nein	
CD34 (x10 <sup>6</sup> )	< 3,5	12	38	50
	> 3,5	0	40	40
Gesamt		12	78	90

**p= 0,0009**

	Abbruch Leukopenie ja	Abbruch Leukopenie nein	p
CD34+	Alle Zyklen Arm A		
< 3,5	6	19	
> 3,5	0	27	<b>0,0009</b>
	Alle Zyklen Arm B		
< 3,5	6	19	
> 3,5	0	13	0,08

	Abbruch Leukopenie ja	Abbruch Leukopenie nein	p
CD34+	Konsolidierung Arm A+B		
< 3,5	2	48	
> 3,5	0	40	0,5
	Erhaltung Arm A		
< 3,5	5	20	
> 3,5	0	27	<b>0,02</b>
	Erhaltung Arm B		
< 3,5	5	20	
> 3,5	0	13	0,1

Abbildung 18: Einfluss der CD34+-Zellzahl auf Abbrüche wegen Leukozytopenie in der Altersgruppe <65 Jahre

> 65 J.– alle Zyklen

		Abbruch Leukopenie		Gesamt
		ja	nein	
CD34 (x10 <sup>6</sup> )	< 3,5	7	12	19
	> 3,5	1	10	11
Gesamt		8	22	30

p= 0,2

	Abbruch Leukopenie ja	Abbruch Leukopenie nein	p
CD34+	Alle Zyklen Arm A		
< 3,5	1	7	
> 3,5	1	6	1
	Alle Zyklen Arm B		
< 3,5	6	5	
> 3,5	0	4	0,1

	Abbruch Leukopenie ja	Abbruch Leukopenie nein	p
CD34+	Konsolidierung Arm A+B		
< 3,5	3	16	
> 3,5	1	10	1
	Erhaltung Arm A		
< 3,5	1	7	
> 3,5	0	7	<b>1</b>
	Erhaltung Arm B		
< 3,5	3	8	
> 3,5	0	4	0,5

Abb. 19: Einfluss der CD34+-Zellzahl auf Abbrüche wegen Leukozytopenie in der Altersgruppe > 65 Jahre

Mediane Leukozyten-Regenerationsdauer (Tage): Tag der Stammzelltransplantation bis erster Tag Leukozytenzahl >1,0 x 1000/ $\mu$ l				
CD34+ x10 <sup>6</sup> /kgKG	Median	Untere Range	Obere Range	p
< und > 3,5	11	8	34	
< 3,5	11	8	21	
> 3,5	10	8	34	<b>0,02</b>

Abb. 20: Einfluss der CD34+-Zellzahl auf die Leukozytenregenerationsdauer

### 3.8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Abbrüche während der LenaMain-Studie aufgearbeitet. Ziel war es, prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer Myelosuppression zu identifizieren und durch eine Beeinflussung dieser Faktoren in Zukunft die Abbruchrate der Lenalidomid-Therapie zu reduzieren.

Als Hauptgrund für den Abbruch einer Lenalidomid-Therapie stellte sich neben den nicht beeinflussbaren Faktoren Zweitneoplasie und Patientenwille hierbei die Leukozytopenie dar. Bei der Aufarbeitung der möglichen Gründe für eine Leukozytopenie zeigt sich die CD34+-Zellzahl im autologen Transplantat als wichtigster beeinflussender Faktor: bei höherer CD34+-Zellzahl im Transplantat zeigen sich signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Leukozytopenie. Der stärkste Zusammenhang lässt sich bei einer Zellgrenze von  $3,5 \times 10^6$  CD34+-Zellen nachweisen. Dies lässt sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch in beiden Therapiearmen A und B sowie insbesondere in der Erhaltung beobachten. Auch ein Einfluss der CD34+-Zellzahl im Transplantat nicht nur auf die Abbrüche, sondern auch auf die Dosisreduktionen während der Lenalidomid-Therapie ist nachweisbar.

## 4 Diskussion

Eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach primärer HDT und autologer Stammzelltransplantation ist ein wichtiger Bestandteil bei der Therapie von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom. Drei große Phase III Studien konnten in diesem Setting die Effektivität einer festen Lenalidomid-Dosis von 10-15mg hinsichtlich eines verlängerten PFS aufzeigen (GIMEMA-Studie von Palumbo et. al [80], IFM-2005-02-Studie von Attal et. al [85], CALBG 100104- Studie von McCarthy et. al [81]). Die Phase III Lena Main-Studie [89] zeigte, dass beim Einsatz von Lenalidomid eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu beobachten ist. Eine Erhaltungstherapie mit 25mg Lenalidomid täglich führte zu einem signifikant verlängerten ereignisfreien Überleben im Vergleich zu einer Dosis von nur 5mg. Mit der höheren Dosis kam es jedoch auch zu einer höheren Rate an Nebenwirkungen, die häufig zum Abbruch der Therapie führten.

In der vorliegenden Studie suchten wir daher nach den Gründen für den Abbruch der Lenalidomid-Erhaltungstherapie mit dem Ziel, diese möglicherweise günstig beeinflussen zu können. Als häufigster Grund stellte sich die Leukozytopenie dar, die 43% aller Abbrüche bedingte. Wir konnten zeigen, dass die Rate der Therapieabbrüche und Dosisreduktionen – also die Dosisdichte – mit der Anzahl der bei der autologen Transplantation verwendeten CD34+-Stammzellmenge korrelierte: 80% der Patienten, bei denen ein Therapieabbruch aufgrund einer Leukopenie nötig wurde, erhielten während der autologen Transplantation eine geringe CD34+-Zellzahl unterhalb des Medians der im untersuchten Kollektiv transplantierten Stammzellmenge von  $3,14 \times 10^6$  vor ( $p = 0,003$ ). Die größte Assoziation zwischen der Zellzahl und den Abbruchraten wegen Leukopenie zeigte sich bei einer CD34+-Zellzahl von  $3,5 \times 10^6$  Zellen ( $p = 0,0001$ ). Daraus schlossen wir translational, dass eine Erhöhung der CD34+-Zellen im Transplantat zu einer geringeren Abbruchrate und somit insgesamt zu einem längeren Überleben führen könnte. Diese Studie gibt also den ersten Anstoß hin zu einer höheren Mindestmenge an zu transplantierenden Stammzellen.

### 4.1 Übertragbarkeit der Daten

Im Vergleich zu den großen oben genannten Phase III Studien zur Lenalidomid- Erhaltungstherapie ( $n = 251-614$ ) [80, 81, 85] lag in der vorliegenden Arbeit ein deutlich kleineres Patientenkollektiv vor ( $n = 120$ ). Die Patientencharakteristika dieser Arbeit sind jedoch vergleichbar mit denen der großen Studien. In allen Studien wurden Patienten unter 65 - 75 Jahren mit neu diagnostiziertem

MM eingeschlossen. Bei Einschluss mussten alle Patienten die gleiche Mindestanzahl im peripheren Blut von mindestens 1000/ $\mu$ l Leukozyten sowie 75.000/ $\mu$ l Thrombozyten vorweisen. Die Mindestanzahl von CD34<sup>+</sup>-Zellen im autologen Transplantat lag bei  $2,0 \times 10^6$ . Als primärer Endpunkt wurde in allen Fällen das mediane PFS festgelegt.

Das Kollektiv der vorliegenden Arbeit kann somit als vergleichbares Standard-Kollektiv angesehen werden, welches dem der großen Studien entspricht. Aufgrund dessen gehen wir davon aus, dass die beobachteten Ergebnisse trotz des kleinen Patientenkollektivs allgemein auf die Therapie des Multiplen Myeloms übertragen werden können.

Es gibt jedoch Limitationen der Übertragbarkeit dieser Analyse. So bestehen im Hinblick auf das Studiendesign auch Unterschiede. Während die großen publizierten Studien [80, 81, 85] der letzten Jahre die Lenalidomid-Erhaltungstherapie mit einer Dosis von 10-15mg im Vergleich zum Placebo verglichen, wurde in der LenaMain- Studie [89] die Verträglichkeit von Lenalidomid in einer Dosis von 25mg vs. 5mg untersucht. Die Lenalidomid-Dosis war also im 25mg-Arm deutlich höher, allerdings kam es hier häufig zu Dosisreduktionen: nur 15% aller Patienten, die in den Hochdosis-Arm aufgenommen wurden, waren tatsächlich in der Lage, eine Dosis von 25 mg über 3,5 Jahre beizubehalten.[89] Aufgrund der Dosisreduktionen betrug die mediane Dosis in der Lena Main-Studie 14,5 mg/Tag im 25mg Arm, welches ungefähr der in den großen Studien verwendeten Standarddosis von 15 mg/Tag für LenMT entspricht.[89] Im Kollektiv der vorliegenden Studie analysierten wir ausschließlich die Daten von 120 Patienten, welche im Rahmen der Lena Main-Studie im Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden. Dies entspricht nicht dem Gesamtkollektiv der Lena Main-Studie, bei der die Daten von insgesamt 188 Patienten ausgewertet wurden. Die Patientencharakteristika sind in den beiden Auswertungen vergleichbar, es gibt jedoch aufgrund des unterschiedlichen Kollektivs leichte Abweichungen in den Abbruchraten. In der Lena Main-Studie lag die Rate von Therapieabbrüchen bei 29%.[89] Abweichend davon sind die Daten dieser Arbeit, bei denen die Abbruchrate deutlich höher bei 39% lag. Zwischen den Therapiearmen A (25mg) und B (5mg) waren die Abbruchraten nicht einheitlich: in Arm A lag die Abbruchrate bei 34%, in Arm B bei 45%. Als möglicher Grund für die abweichenden Abbruchraten lässt sich die schrittweise Dosisreduktion aus dem Studiendesign der Lena Main-Studie darstellen: Bei Unverträglichkeiten durfte die Dosis in 5mg-Schritten reduziert werden. Dies führte in der 5mg-Gruppe direkt zum Therapieabbruch, während in der 25mg-Gruppe die Therapie in geringerer Dosis weitergeführt werden konnte. So lässt sich gegebenenfalls auch die Heterogenität in den Abbruchraten zwischen Arm A und B erklären. Insgesamt sollten diese Abweichungen aber auch

nicht überinterpretiert werden, da in den großen Studien zu Lenalidomid in der Erhaltungstherapie die Abbruchraten bei gleicher Dosis sehr heterogen waren: Während bei Attal et. al [85] die Abbruchrate mit 27% in etwa ähnlich zu Lena Main [89] war, war diese bei McCarthy et. al [81] mit 18% niedriger.

Zudem fällt beim Vergleich auf, dass in den großen Studien die Leukozytopenie weiter differenziert wurde. So wird dort als Adverse Event (AE) die Neutropenie beschrieben. Da bei den für diese Arbeit vorliegenden Daten nicht in allen Fällen ein Differentialblutbild zur Auswertung vorlag, differenzierten wir die Leukozytopenie nicht weiter. Da die neutrophilen Granulozyten den größten Anteil der Leukozyten ausmachen, erscheint uns dies jedoch als nicht ausschlaggebend.

#### 4.2 CD34+-Zellzahl

Ein Zusammenhang zwischen einer höheren CD34+-Zellzahl und der Erholung des Blutbildes ließ sich bereits in verschiedenen Studien [66, 71, 92, 93] zeigen und bestätigte sich auch bei uns. Mehrere Autoren [66, 71, 93] propagieren bereits seit langem den Einsatz einer höheren Menge an CD34+-Zellen/kg KG bis hin zu einer sogenannten „Mega-Dose“ von  $>10 \times 10^6$  CD34+-Zellen, da dies mit einer schnelleren hämatopoetischen Rekonstitution einhergeht. Ketterer et. al [71] zeigten bereits 1998, dass es bei einer Transplantation von  $>10 \times 10^6$  CD34+-Zellen zu einer bis zu 4 Tage früheren Neutrophilenregeneration verglichen mit Zelldosen im mittleren Bereich ( $\sim 3 - 10 \times 10^6$ /kg) kam.[71] Im Review von Siena et al aus dem Jahr 2000 [93] zeigte sich insbesondere bei einer Transplantation von  $\geq 8 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg die mediane Zeit bis zur Erholung der Neutrophilen, Thrombozyten und Leukozyten signifikant verbessert.[93]

Die Gewinnung einer solch hohen Zellzahl ist in den häufigsten Fällen jedoch nicht möglich.[70] Bensing et al [70] stellten heraus, dass eine Erhöhung der Zelldosis auf  $\geq 5 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg die Erholung der Thrombozyten signifikant beschleunigte ( $p = 0.0001$ ), die erhöhte Zelldosis jedoch keine signifikante Auswirkung auf die Erholung der Neutrophilen ( $p = 0.186$ ) zeigte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Rate der Leukozyten- Rekonstitution offenbar durch eine CD34+-Zelldosis von über  $5 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg nicht weiter zunimmt.[70]

Bei unserer Patientenpopulation lag bei lediglich drei Patienten die CD34+-Zellzahl bei  $>10 \times 10^6$ . Allerdings kam es bei keinem der drei Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund von Leukozytopenie. Ein prädiktiver Effekt einer Mega-Dose auf die Entwicklung einer Zytopenie bei

hohen Zelldosen lässt sich also auch bei uns erahnen. Die Aussagekraft ist allerdings aufgrund der sehr geringen Fallzahl von  $n = 3$  sehr eingeschränkt.

Die von uns herausgestellte „optimale“ Zellzahl der zu transplantierenden CD34+-Zellen liegt bei  $3,5 \times 10^6$  und ist damit deutlich höher als die aktuell gültige Mindestanzahl von  $2,0 \times 10^6$ . Dieser Wert liegt in dem vorliegenden Patientenkollektiv allerdings bereits etwas oberhalb der medianen CD34+-Zellzahl von  $3,14 \times 10^6$ . Es wurden jedoch im vorliegenden Patientenkollektiv nicht alle mobilisierten Zellen bei der ersten Transplantation gegeben, sondern ein Teil noch für eine mögliche Backup-Transplantation eingelagert. Grundsätzlich gilt, dass wenn möglich genügend PBSC gesammelt werden sollten, um im Falle eines Rezidivs bis zu vier weitere ASCTs durchführen zu können.[69] Die genaue Anzahl der eingelagerten Zellen lag für die vorliegende Studie nicht vor. Dementsprechend liegt die wirkliche Zahl der mobilisierten CD34+-Zellen größtenteils höher. Hier liegt die Überlegung nahe, in Zukunft einen größeren Anteil der mobilisierten Zellen direkt zu transplantieren und weniger einzulagern. Idealerweise sollten jedoch mehr Zellen mobilisiert werden, um die Anteile sowohl der transplantierten als auch eingelagerten Zellen zu erhöhen.

#### 4.3 Optimierung der Stammzellmobilisierung

Um die Zellzahl zu erhöhen, bedarf es also einer erfolgreicherer Mobilisierung. Zu dem wichtigsten Faktor, der die Mobilisierung bei Patienten mit MM beeinträchtigen kann, gehört die vorangehende Therapie wie Melphalan, Chemo- und Strahlentherapie.[94] Eine Limitierung oder Verkürzung von Chemo- oder Strahlentherapie zur Verbesserung der folgenden Mobilisierung wäre also für die Sammlung von CD34+-Zellen von Vorteil. Dies hätte allerdings zur Folge, dass gegebenenfalls mehr Tumorzellen im Transplantat zurückbleiben würden. Gerade die modernen Vierfach-Kombinationstherapien werden mittlerweile länger durchgeführt und erreichen damit die besten jemals erreichten Remissionstiefen [95]. Eine Verkürzung ist daher nicht sinnvoll. Eine vorgezogene Mobilisation, z.B. an den Zeitpunkt nach der Hälfte der Induktion, wäre möglicherweise eine bessere Lösung. Es sollte zudem angestrebt werden, die Patienten vor der Mobilisierung möglichst wenig einer Bestrahlung auszusetzen, sie jedoch genügend zu therapieren, dass der Therapieerfolg noch gewährleistet ist. Möglich wäre auch eine Zweiteilung der Strahlentherapie und gegebenenfalls eine Bestrahlung der weniger frakturgefährdeten Anteile nach

der Mobilisierung. All dies sollte prospektiv in großen Studien thematisiert werden, da es von großer Bedeutung für eine erfolgreiche Mobilisierung ist.

Ein weiterer Risikofaktor für eine ungenügende Stammzellmobilisierung ist ein Alter > 65 Jahren.[96] In die meisten randomisierten Studien der letzten Jahre zu Therapieregimes des MM wurden allerdings nur Patienten im Alter von unter 65 Jahren einbezogen.[97] Zudem ist eine Voraussetzung zum Therapieeinschluss häufig eine ASCT und HDT, welche für ältere Patienten nicht selten eine Kontraindikation darstellt.[97] In die LenaMain Studie wurden Patienten über 65 Jahren zwar eingeschlossen, in der vorliegenden Patientenpopulation von insgesamt n = 120 waren allerdings nur 25 % der Patienten älter als 65 Jahre (n = 30). Hiervon erreichten nur 36% eine CD34+-Zellzahl von über  $3,5 \times 10^6$ , während es in der Gruppe der jüngeren Patienten (n = 90) 44% waren. Dies spricht ebenfalls für einen Nachteil für die älteren Patienten. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen hierfür jedoch lediglich einen Trend. Um sich ein genaueres Bild der Stammzellmobilisierung sowie der Verträglichkeit von Lenalidomid in dieser Population machen zu können, sollten klinische Studien in Zukunft die Teilnahme von älteren Patienten mit Multiplem Myelom ausweiten. Dies ist insbesondere deshalb von großer Wichtigkeit, da das Multiple Myelom eine Erkrankung des hohen Lebensalters ist, bei der zwei Drittel der MM-Patienten bei Erstdiagnose bereits über 65 Jahre alt sind.[14]

Eine weitere Möglichkeit der Erhöhung des Mobilisierungserfolges sind Wachstumsfaktoren. G-CSF und Pegfilgrastim (Neulasta®) werden bereits regelhaft während der Mobilisierung eingesetzt.[98, 99] Der Wachstumsfaktor Plerixafor wird intermittierend beim Versagen der Mobilisierung verwendet, findet sich jedoch nicht fest in den Behandlungsschemata wieder.[65] Allerdings verspricht es in Studien eine bessere Wirksamkeit als G-CSF: in einer Studie von Stiff et al [66] zeigte sich, dass die mediane Anzahl der transplantierten CD34+-Zellen bei Patienten, die Plerixafor plus G-CSF erhielten, signifikant höher war als bei Patienten, die nur G-CSF erhielten: die mediane CD34+-Zellzahl lag bei  $5,34 \times 10^6$  in der G-CSF + Plerixafor- Gruppe, während diese bei  $3,98 \times 10^6$  in der G-CSF + Placebo- Gruppe lag.[66] DiPersio et. al [100] zeigten in einer prospektiven Studie zum Vergleich von Plerixafor vs. Placebo, dass ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Plerixafor-Gruppe  $> 6 \times 10^6$  CD34+-Zellen/kg in zwei oder weniger Apherese-Tagen sammeln konnte als die Patienten in der Placebo-Gruppe (71,6 % vs. 34,4 %).[100] Diese Daten geben Anlass zur Überlegung, den Einsatz von Plerixafor neben G-CSF oder

Neulasta fest in der Therapie des Multiplen Myeloms zu installieren, um so gegebenenfalls höhere Stammzellzahlen mobilisieren zu können.

#### 4.4 Sekundäre primäre maligne Erkrankung (SPM)

Neben den Therapieabbrüchen wegen Leukopenie (43%) war das Auftreten von sekundärer Neoplasien (SPM) (24%) der zweithäufigste Abbruchgrund. Die Entwicklung sekundärer Neoplasien ist als häufiges AE gut bekannt.[101, 102] Im Vergleich der Lena Main-Daten [89] mit den Daten der IFM-2005-02-Studie [85] bzw. CALBG 100104- Studie [81] waren die Häufung sowie die Art der SPM ungefähr gleich: In der LenaMain-Studie [89] kam es in der 25mg-Gruppe bei 6% der Patienten zu einem SPM, davon 2% hämatologische maligne Erkrankungen, 1,5% solide Tumore und 2,5% Hauttumore. In der 5mg-Gruppe traten SPM mit 7% ungefähr gleich häufig auf, davon 1% hämatologische Tumore, 2% solide und 5% Hauttumore.[89] In der IFM-2005-02-Studie [85] traten in der Lenalidomid-Gruppe 5% SPM auf (3% hämatologisch, 2% solide), in der Placebogruppe war die Inzidenz mit 2% geringer mit gleicher Verteilung der SPM-Arten. [85] Die CALBG-Studie [81] wies ähnliche Daten auf mit einer SPM-Inzidenz von 7% in der Lenalidomid-Gruppe (3% hämatologisch, 4% solide) und 6% in der Placebogruppe (4% hämatologisch, 2% solide). [81]

In der vorliegenden Analyse wurde jedoch zusätzlich herausgestellt, dass SPM neben dem Problem einer weiteren Krebserkrankung mit 24% einen auch großen Anteil an Therapieabbrüchen bedingen und damit zusätzlich zu einer verkürzten Remissionsdauer der ersten Krebserkrankung führen. Zwar konnte in der Lena Main-Auswertung kein dosisabhängiger Zusammenhang für die Entstehung eines SPM aufgezeigt werden, jedoch lässt sich vermuten, dass durch die Vermeidung des Auftretens von SPM die Abbruchraten gesenkt und damit das Überleben verlängert werden könnte. Daten dazu fehlen bislang in der Literatur. Zwar gibt es viele Daten zum Auftreten von SPM während der Therapie des MM [101-103], der Zusammenhang zwischen SPM und Therapieabbrüchen unter Lenalidomid-Therapie wurde jedoch bislang außerhalb dieser Analyse nicht untersucht.

Aus dieser zweiten wichtigen Beobachtung heraus stellt sich die Frage, wie man die Rate an SPM günstig beeinflussen könnte. Wichtig ist in diesem Zusammenhang herauszustellen, dass SPM sowohl durch die Therapie als auch durch die Immunsuppression durch das Myelom selbst bedingt werden können.[101] Zudem können nicht nur Immunmodulatoren wie Lenalidomid das Risiko

eines SPM erhöhen, sondern auch Alkylanzien wie Melphalan oder Cyclophosphamid.[101] Diese Faktoren müssen zusätzlich in die Begutachtung einfließen. Obwohl die Beeinflussung des Faktors SPM nur sehr eingeschränkt möglich ist, wäre der klinische Nutzen sehr groß. Eine Möglichkeit zur Beeinflussung des Auftretens von SPM wäre die Intensivierung von Krebsvorsorgeprogrammen und eine Steigerung der Patienten-Awareness durch bessere Aufklärungsmethoden während der Lenalidomid-Therapie. Da es hierzu bislang keine Studie in der Literatur gibt, wäre dies prospektiv von großem Interesse.

#### 4.5 Zusammenfassung

Durch die vorliegenden Daten der retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass eine höhere CD34+-Zellzahl von  $> 3,5 \times 10^6$  im autologen Transplantat das Auftreten von Leukozytopenien und den häufig damit verbundenen Abbruch einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach primärer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation signifikant reduziert. Zur Übertragbarkeit auf das MM sollte diese These mittels prospektiver Studien untermauert werden, da eine erfolgreiche Lenalidomid-Erhaltungstherapie direkt mit einer Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit MM verbunden ist. Wichtig ist hierbei die Verbesserung der Mobilisierung, beispielsweise durch Verwendung von Plerixafor, oder durch Anpassung vorangehender Bestrahlungs- oder Chemotherapieregimes. Zudem erscheint eine weitergehende Analyse der Therapie von älteren Myelom-Patienten im Hinblick auf die Mobilisierung sinnvoll, da die Daten dieser Arbeit Nachteile in dieser Population aufzeigten.

Als weiteren Faktor für eine erfolgreiche Erhaltungstherapie stellten wir in dieser Arbeit die Entwicklung von SPM unter der Lenalidomid-Therapie heraus. Diese sind basierend auf den Daten dieser Studie ein häufiger Grund für Dosisreduktionen und Therapieabbrüche und führen damit zusätzlich zu einer verkürzten Remissionsdauer der ersten Krebserkrankung. Auch hier ist eine Aufarbeitung von prädiktiven Faktoren wichtig, um den Therapieerfolg von Lenalidomid in der Erhaltung weiter zu erhöhen.

## 4.6 Ausblick

Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie war Therapiestandard in der Induktion die dreifach-Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (RVd) oder Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd).[29] Mittlerweile konnten zwei große Studien (GRIFFIN-Studie [104], Master-Studie [105]) die Wirksamkeit einer vierfach-Induktion mit zusätzlich Daratumumab zur Ergänzung von RVd bzw. KRd aufzeigen. Daratumumab in der Induktionstherapie ist jedoch ein beeinträchtigender Faktor für die Mobilisierung von Stammzellen.[95]

Der Zusatz von Daratumumab in der modernen Therapie bietet also einen Vorteil der Wirksamkeit, stellt aber im Hinblick die Mobilisierung einen zusätzlichen einschränkenden Faktor dar. Um höhere Stammzellzahlen mobilisieren und damit den Therapieerfolg der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid und das Überleben verbessern zu können, ist die Studie von prädiktiven Faktoren unter moderner Daratumumab-haltiger Therapie von noch größerer Wichtigkeit.

## 5 Literatur

1. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, Multiple myeloma. *Blood*, 2008. 111(6): p. 2962-72.
2. Rajkumar, S.V., et al., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 2014. 15(12): p. e538-48.
3. International Myeloma Working Group, Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*, 2003. 121(5): p. 749-57.
4. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 2009. 23(1): p. 3-9.
5. Herold, G., *Innere Medizin*. 2016, Köln: Herold.
6. Palumbo, A. and K. Anderson, Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2011. 364(11): p. 1046-60.
7. Bernhard Wörmann, C.D., Hermann Einsele, Hartmut Goldschmidt, Eberhard Gunsilius, Martin Kortüm, Nicolaus Kröger, Heinz Ludwig, Lars-Olof Mügge, Ralph Naumann, Ron Pritzkeleit, Christoph Röllig, Christof Scheid, Christian Taverna, Katja Weisel, Florian Weißinger, Martin Kropff, Peter Liebisch, Dietrich Peest. *Multiples Myelom*. 2018 10.08.2020]; Available from:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#ID0E6>.
8. Roodman, G.D., Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*, 2009. 23(3): p. 435-41.
9. Yaccoby, S., Advances in the understanding of myeloma bone disease and tumour growth. *Br J Haematol*, 2010. 149(3): p. 311-21.
10. Kariyawan, C.C., et al., Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *Qjm*, 2007. 100(10): p. 635-40.
11. Hillengass, J., et al., International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*, 2019. 20(6): p. e302-e312.
12. Rajkumar, S.V., Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*, 2020. 95(5): p. 548-567.

13. Baertsch, M.A., et al., Rationale and design of the German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) trial ReLapsE: a randomized, open, multicenter phase III trial of lenalidomide/dexamethasone versus lenalidomide/dexamethasone plus subsequent autologous stem cell transplantation and lenalidomide maintenance in patients with relapsed multiple myeloma. *BMC Cancer*, 2016. 16: p. 290.
14. Mateos, M.V. and J.F. San Miguel, Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017. 2017(1): p. 498-507.
15. Bundesamt für Statistik, Multiples Myelom. 2017.
16. Kaatsch, P., Spix, C., Hentschel, S., et al, Krebs in Deutschland 2009/2010, in 9. Ausgabe. 2013, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).
17. Landgren, O. and B.M. Weiss, Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*, 2009. 23(10): p. 1691-7.
18. Tsai, H.T., et al., Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood*, 2009. 114(24): p. 4928-32.
19. Dispenzieri, A., et al., Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*, 2010. 375(9727): p. 1721-8.
20. Therneau, T.M., et al., Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc*, 2012. 87(11): p. 1071-9.
21. Kyle, R.A., et al., Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*, 2018. 378(3): p. 241-249.
22. Rajkumar, S.V., et al., Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia*, 2013. 27(8): p. 1738-44.
23. Neben, K., et al., Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. *J Clin Oncol*, 2013. 31(34): p. 4325-32.

24. Palumbo, A., et al., Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, 2015. 33(26): p. 2863-9.
25. Paiva, B., J.J. van Dongen, and A. Orfao, New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood*, 2015. 125(20): p. 3059-68.
26. Kumar, S., et al., International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 2016. 17(8): p. e328-e346.
27. Durie, B.G., et al., International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006. 20(9): p. 1467-73.
28. San-Miguel, J.F. and M.V. Mateos, Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica*, 2011. 96(9): p. 1246-8.
29. Durie, B.G.M., 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): p. 519-527.
30. Greipp, P.R., et al., International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(15): p. 3412-20.
31. Gay, F., et al., From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*, 2018. 103(2): p. 197-211.
32. Kumar, S.K., et al., Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*, 2014. 28(5): p. 1122-8.
33. Facon, T., et al., Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22(11): p. 1582-1596.
34. Leitlinienprogramm Onkologie, D.K.D., S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom. Langversion 1.01 (Konsultationsfassung) – Juni 2021. 1.01.
35. Singhal, S., et al., Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 1999. 341(21): p. 1565-71.

36. Rajkumar, S.V., et al., Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*, 2005. 106(13): p. 4050-3.
37. Richardson, P.G., et al., Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2005. 352(24): p. 2487-98.
38. Moreau, P., et al., Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2021. 397(10292): p. 2361-2371.
39. Dimopoulos, M.A., et al., Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer*, 2018. 124(20): p. 4032-4043.
40. Marriott, J.B., K. Dredge, and A.G. Dalglish, Thalidomide derived immunomodulatory drugs (IMiDs) as potential therapeutic agents. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2003. 3(3): p. 181-6.
41. Ahn, I.E. and S. Mailankody. Controversies in multiple myeloma: Evidence-based update. in *Seminars in oncology*. 2016. Elsevier.
42. Kotla, V., et al., Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol*, 2009. 2: p. 36.
43. McCarthy, P.L., et al., Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 2017. 35(29): p. 3279-3289.
44. Syed, Y.Y., Lenalidomide: A Review in Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy After ASCT. *Drugs*, 2017. 77(13): p. 1473-1480.
45. Quach, H., et al., Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia*, 2010. 24(1): p. 22-32.
46. Reske, T., M. Fulciniti, and N.C. Munshi, Mechanism of action of immunomodulatory agents in multiple myeloma. *Med Oncol*, 2010. 27 Suppl 1(Suppl 1): p. S7-13.
47. Ito, T., et al., Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*, 2010. 327(5971): p. 1345-50.
48. Bjorklund, C.C., et al., Rate of CRL4(CRBN) substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells by regulation of c-Myc and IRF4. *Blood Cancer J*, 2015. 5(10): p. e354.

49. Palumbo, A., et al., Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 2008. 22(2): p. 414-23.
50. Sonneveld, P., et al., Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*, 2012. 30(24): p. 2946-55.
51. San-Miguel, J.F., et al., Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*, 2008. 22(4): p. 842-9.
52. Sunwoo, J.B., et al., Novel proteasome inhibitor PS-341 inhibits activation of nuclear factor-kappa B, cell survival, tumor growth, and angiogenesis in squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2001. 7(5): p. 1419-28.
53. Russo, S.M., et al., Enhancement of radiosensitivity by proteasome inhibition: implications for a role of NF-kappaB. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 50(1): p. 183-93.
54. Jung, L., L. Holle, and W.S. Dalton, Discovery, Development, and clinical applications of bortezomib. *Oncology (Williston Park)*, 2004. 18(14 Suppl 11): p. 4-13.
55. Cengiz Seval, G. and M. Beksac, The safety of bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Drug Saf*, 2018. 17(9): p. 953-962.
56. Moreau, P., et al., Stem cell collection in patients with de novo multiple myeloma treated with the combination of bortezomib and dexamethasone before autologous stem cell transplantation according to IFM 2005-01 trial. *Leukemia*, 2010. 24(6): p. 1233-5.
57. Palumbo, A., et al., Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28(34): p. 5101-9.
58. Moreau, P., et al., Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*, 2011. 12(5): p. 431-40.
59. Moreau, P., How I treat myeloma with new agents. *Blood*, 2017. 130(13): p. 1507-1513.
60. Arora, S., N.S. Majhail, and H. Liu, Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in Contemporary Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019. 19(4): p. 200-205.

61. Damon, L.E. and L.E. Damon, Mobilization of hematopoietic stem cells into the peripheral blood. *Expert Rev Hematol*, 2009. 2(6): p. 717-33.
62. Rowlings, P.A., et al., A comparison of peripheral blood stem cell mobilisation after chemotherapy with cyclophosphamide as a single agent in doses of 4 g/m<sup>2</sup> or 7 g/m<sup>2</sup> in patients with advanced cancer. *Aust N Z J Med*, 1992. 22(6): p. 660-4.
63. Abid, M.B., et al., Pegylated Filgrastim Versus Filgrastim for Stem Cell Mobilization in Multiple Myeloma After Novel Agent Induction. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018. 18(3): p. 174-179.
64. Hamadani, M., et al., Intermediate-dose versus low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization in patients with multiple myeloma treated with novel induction therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18(7): p. 1128-35.
65. Lor, K.W., et al., Plerixafor as first- and second-line strategies for autologous stem cell mobilization in patients with non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Pharmacotherapy*, 2012. 32(7): p. 596-603.
66. Stiff, P.J., et al., Transplanted CD34(+) cell dose is associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. 17(8): p. 1146-53.
67. Giralt, S., et al., International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia*, 2009. 23(10): p. 1904-12.
68. Voso, M.T., et al., Autografting with CD34+ peripheral blood stem cells: retained engraftment capability and reduced tumour cell content. *Br J Haematol*, 1999. 104(2): p. 382-91.
69. Fenk, R., et al., Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 2011. 52(8): p. 1455-62.
70. Bensinger, W., et al., Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol*, 1995. 13(10): p. 2547-55.

71. Ketterer, N., et al., High CD34(+) cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood*, 1998. 91(9): p. 3148-55.
72. Giralt, S., 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan--the gold standard for multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010. 7(9): p. 490-1.
73. Gagelmann, N., et al., Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(11): p. 2134-2142.
74. Shah, N., et al., Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(7): p. 1155-66.
75. Attal, M., et al., Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS). 2016, American Society of Clinical Oncology.
76. Child, J.A., et al., High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2003. 348(19): p. 1875-83.
77. Barlogie, B., et al., Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 1997. 89(3): p. 789-93.
78. Attal, M., et al., Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(19): p. 1782-1791.
79. Richardson, P.G., et al., Maintenance and continuous therapy for multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018. 18(8): p. 751-764.
80. Palumbo, A., et al., Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2014. 371(10): p. 895-905.
81. McCarthy, P.L., et al., Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1770-81.
82. Celgene, Zulassung für Lenalidomid als Monotherapie bei neu diagnostiziertem multiplen Myelom nach ASCT, in *Journal Onkologie*. 2017.
83. Goldschmidt, H., et al., Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial. *Leukemia*, 2020. 34(7): p. 1853-1865.

84. Devarakonda, S., et al., Multiple Myeloma: Clinical Updates from the American Society of Clinical Oncology Annual Scientific Symposium 2020. *J Clin Med*, 2020. 9(11).
85. Attal, M., et al., Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1782-91.
86. Revlimid® (lenalidomide): US prescribing Information. 2017 09.09.2020]; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021880s049lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021880s049lbl.pdf).
87. Holstein, S.A., et al., Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 2017. 4(9): p. e431-e442.
88. Philip L. McCarthy, S.A.H., Maria Teresa Petrucci, Paul G. Richardson, Cyrille Hulin, Patrizia Tosi,, P.M. Sara Brinthen, Kenneth C. Anderson, Denis Caillot, Francesca Gay, Philippe Moreau, Gerald, and S.-H.J. Marit, Zhinuan Yu, Benjamin Winograd, Robert D. Knight, Antonio Palumbo, and Michel Attal, Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma- A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2017.
89. Fenk, R., et al., Efficacy and Tolerability of High- versus Low-dose Lenalidomide Maintenance Therapy of Multiple Myeloma after Autologous Blood Stem Cell Transplantation. *Clin Cancer Res*, 2020. 26(22): p. 5879-5886.
90. Gerrlich, C., Optimale Dosis einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie und autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplen Myelom. Finale Analyse der Düsseldorfer Phase-III LenaMain-Studie in Medizinische Fakultät. 2020, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
91. Emonts-Pohl, J., Ermittlung prädiktiver Faktoren für das Auftreten einer Zytopenie während einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bei Patienten mit Multiplem Myelom, in Medizinische Fakultät. 2016, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
92. Duggan, P., et al., Predictive factors for long-term engraftment of autologous blood stem cells. *Bone marrow transplantation*, 2000. 26(12): p. 1299-1304.
93. Siena, S., et al., Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2000. 18(6): p. 1360-1377.

94. Kumar, S., et al., Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*, 2007. 21(9): p. 2035-42.
95. Chhabra, S., et al., Stem Cell Mobilization Yields with Daratumumab- and Lenalidomide-Containing Quadruplet Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings from the MASTER and GRIFFIN Trials. *Transplant Cell Ther*, 2023. 29(3): p. 174.e1-174.e10.
96. Olivieri, A., et al., Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant*, 2012. 47(3): p. 342-51.
97. João, C., et al., Multiple myeloma in elderly patients-a Portuguese multicentric real-life study. *Ann Hematol*, 2019. 98(7): p. 1689-1701.
98. Palumbo, A., et al., How to manage neutropenia in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012. 12(1): p. 5-11.
99. Leleu, X., et al., An international, multicenter, prospective, observational study of neutropenia in patients being treated with lenalidomide + dexamethasone for relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (RR-MM). *Am J Hematol*, 2016. 91(8): p. 806-11.
100. DiPersio, J.F., et al., Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*, 2009. 113(23): p. 5720-6.
101. Poh, C., T. Keegan, and A.S. Rosenberg, Second primary malignancies in multiple myeloma: A review. *Blood Rev*, 2021. 46: p. 100757.
102. Palumbo, A., et al., Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2014. 15(3): p. 333-42.
103. Musto, P., et al., Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol*, 2017. 28(2): p. 228-245.
104. Voorhees, P.M., et al., Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*, 2020. 136(8): p. 936-945.

105. Costa, L.J., et al., Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2022. 40(25): p. 2901-2912.

## **Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei den Menschen bedanken, die diese Dissertation durch ihre Unterstützung überhaupt möglich gemacht haben.

Ich bedanke mich insbesondere meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Roland Fenk für die Aufnahme als Doktorandin in die Klinik für Hämatologie und Onkologie, sowie die Betreuung und Geduld bei der Datenerhebung, Auswertung und Verfassung dieser Arbeit.

Mein großer Dank gilt meiner Familie und meinen FreundInnen für den unermüdlichen Zuspruch, die Motivation, die Korrekturen und das immer offene Ohr auf dem Weg zur Dissertation.

Besonders danke ich Lukas, auf dessen Unterstützung ich wirklich immer zählen konnte und kann.