

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Lenalidomid und Dexamethason in Kombination
mit verschiedenen Zytostatika bei intensiv
vortherapierten Patienten mit refraktärem
oder rezidiviertem multiple Myelom und
primär systemischer Amyloidose**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät der
Julius- Maximilians- Universität Würzburg
vorgelegt von
Carolin Hoffmann
aus Bad Neustadt an der Saale

Würzburg, August 2010

Referent: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Koreferent: PD Dr. med. Carsten Wessig

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.05.2011

Die Promovendin ist Ärztin

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

1.	Hinführung	1
2.	Das multiple Myelom	2
2.1.	Definition	2
2.2.	Epidemiologie	2
2.3.	Risikofaktoren	3
2.4.	Pathogenese	4
2.4.1.	Die physiologische B- Zell- Differenzierung	4
2.4.2.	Die Myelomzelle	5
2.5.	Klinik	8
2.5.1.	Allgemeinsymptome	9
2.5.2.	Hämatopoese.	10
2.5.3.	Nierenschädigung.....	10
2.5.4.	Infektionen	12
2.5.5.	Nervensystem.....	12
2.6.	Typen des multiplen Myeloms.....	13
2.7.	Stadieneinteilung	13
2.8.	Prognosefaktoren.....	16
2.9.	Diagnostik	18
2.10.	Erscheinungsformen	20
2.11.	Therapie.....	23
2.11.1.	Indikation	23
2.11.2.	Induktionstherapie	24
2.11.3.	Stammzelltransplantation	24
2.11.4.	Erhaltungstherapie	25
2.11.5.	Behandlung des rezidivierenden oder refraktären Myeloms	25
2.11.6.	Supportive Maßnahmen	26

3.	Lenalidomid	28
3.1.	Thalidomid	28
3.2.	Lenalidomid (Revlidmid ®).....	29
3.2.1.	Chemische Struktur	29
3.2.2.	Biologische Aktivität.....	30
3.2.3.	Klinische Studien	32
3.2.4.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	34
4.	Material und Methoden.....	37
4.1.	Patienten.....	37
4.2.	Studiendesign	38
4.3.	Beurteilungskriterien	39
5.	Ergebnisse	42
5.1.	Wirkung von Lenalidomid auf intensiv vorbehandelte Myelom- Patienten	42
5.2.	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und Adriamycin	46
5.3.	Lenalidomid mit Dexamethason und Cyclophosphamid ...	48
5.4.	Lenalidomid und Dexamethason mit Mephalan	51
5.5.	Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (VRD- Schema)	52
5.6.	Lenalidomid zusammen mit Dexamethason und Bendamustin	54
5.7.	Lenalidomid- Behandlung nach Thalidomid- Vortherapie	57
5.8.	Lenalidomid mit anschließender Stammzelltransplantation.....	58
5.9.	Thromboembolische Komplikationen unter Lenalidomid.....	58

Inhaltsverzeichnis

5.10.	Lenalidomid bei Niereninsuffizienz.....	59
5.11.	Behandlung von älteren Patienten	60
5.12.	Lenalidomid beim Leichtkettenmyelom	63
5.13.	Lenalidomid- Therapie bei vorbestehender extramedullärer Manifestation.....	64
5.14.	Lenalidomid- Behandlung bei einem Patienten mit einer Faktor- V- Leiden- Mutation	65
5.15.	Therapie eines solitären und asekretorischen Myeloms mit Lenalidomid.....	66
5.16.	Lenalidomid bei Knochenmarksfibrose	66
5.17.	Rezidiv- Formen unter der Therapie mit Lenalidomid	67
5.18.	Lenalidomid bei Patienten mit primär systemische Amyloidose	69
6.	Diskussion.	72
6.1.	Ansprechen und EFS von Lenalidomid, Dexamethason und Adriamycin	72
6.2.	Ansprechen und EFS von Lenalidomid mit Dexamethason und Cyclophosphamid	73
6.3.	Ansprechen und EFS von Lenalidomid und Dexamethason und Melphalan	73
6.4.	Ansprechen und EFS von Lenalidomid zusammen mit Dexamethason und Bortezomib.....	73
6.5.	Ansprechen und EFS von Lenalidomid, Dexamethason und Bendamustin	74
6.6.	Die Kombination von Lenalidomid und Dexamethason mit Adriamycin	75
6.7.	Lenalidomid zusammen mit Dexamethason und Cyclophosphamid	76

Inhaltsverzeichnis

6.8.	Lenalidomid mit Dexamethason und Melphalan	78
6.9.	Lenalidomid und Bortezomib und Dexamethason (VRD-Schema)	79
6.10.	Lenalidomid, Dexamethason und Bendamustin	81
6.11.	Besonderheiten bei der Behandlung des multiplen Myeloms bei der analysierten Patientengruppe	82
6.11.1.	Vortherapie mit Thalidomid	82
6.11.2.	Thromboembolien	83
6.11.3.	Nierenbeteiligung	83
6.11.4.	Leichtkettenmyelom	86
6.11.5.	Hohes Lebensalter	87
6.11.6.	Lenalidomid nach Stammzelltransfusion	89
6.11.7.	Extramedulläre Manifestation	89
6.11.8.	Faktor V- Leiden- Mutation	90
6.11.9.	Asekretorisches Myelom	91
6.11.10.	Knochenmarkfibrose	92
6.12.	Rezidivmuster	92
6.13.	Primär systemische Amyloidose	93
6.14.	Schwierigkeiten und Optimierungsmöglichkeiten der Studie	94
7.	Zusammenfassung	98
8.	Literaturverzeichnis	100
9.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	111
9.1.	Abbildungsverzeichnis	111
9.2.	Tabellenverzeichnis	111
10.	Abkürzungsverzeichnis	113
11.	Anhang	115

1 Hinführung

Das multiple Myelom macht 14% der hämatologischen Erkrankungen und 1% aller Neoplasien aus (Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813). Es ist eine unheilbare Erkrankung der B- Zellen, bei der es durch eine klonale Expansion von entarteten Plasmazellen im Knochenmark zur Produktion von monoklonalen Immunglobulinen kommt. Die Neuerkrankungsrate innerhalb eines Jahres liegt bei vier pro 100000 Personen. Die Diagnose wird durchschnittlich im Alter von 65 Jahren gestellt und das mittlere Überleben nach dem Auftauchen von Symptomen liegt zurzeit bei drei bis fünf Jahren. Hochdosis- Chemotherapien und Transplantationen weisen gute Ansprechraten auf. Zu einem Rezidiv oder einer refraktären Erkrankung kommt es jedoch fast immer und für solche Situationen gibt es bisher nur wenige Therapiepläne. Durch die rasante Entwicklung neuer Substanzen haben sich folgende Chancen ergeben: ein erweitertes Therapiespektrum, eine Verlängerung des Intervalls der Krankheitskontrolle und des Überlebens sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (Bartlett et al. 613-19;Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813;Katzel, Hari, and Vesole 301-18). Lenalidomid (Revlimid®) ist eines dieser neueren Errungenschaften.

Ziel dieser klinischen, retrospektiven Arbeit ist es sowohl die positiven als auch die negativen Aspekte von Lenalidomid in Kombination mit verschiedenen Zytostatika zu analysieren. Die Besonderheiten stellen hierbei zum einen das Patientenkollektiv dar, welches Revlimid® als „last line“- Therapie nach vielen, intensiven Vorbehandlungen erhalten hat. Des Weiteren wurde diese Studie zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Lenalidomid- Entwicklung durchgeführt, in der die allgemeine Zulassung in Deutschland noch nicht stattgefunden hatte. Daher erhielten die Patienten das Medikament im Rahmen eines sogenannten „named patient programme“.

In dieser Arbeit wird zunächst ein Überblick über die Erkrankung des multiplen Myeloms gegeben. Danach folgt eine Vorstellung des neuen Medikamentes Lenalidomid (Revlimid®). Abschließend werden die Ergebnisse der Untersuchung dargelegt und diskutiert.

2 Das multiple Myelom

Im Folgenden soll nun eine Übersicht über die Erkrankung des multiplen Myeloms gegeben werden.

2.1 Definition

Das multiple Myelom zählt zu den niedrig malignen Non- Hodgkin- Lymphomen (Finke 464-72) und ist definiert als eine „von einem Zellklon ausgehende Plasmazellvermehrung im Knochenmark mit Produktion von pathol. Immunglobulinen ohne Antikörperfunktion bzw. Paraproteinen (in ca. 50% der Fälle IgG, in ca. 25% IgA, selten IgD, vereinzelt IgE u. ausschließlich L-Ketten beim sog. Bence- Jones-Plasmozytom)“ (Pschyrembel,W.).

Häufig werden die Begriffe „Plasmozytom“, „solitäres Plasmozytom“ und „multiples Myelom“ synonym verwendet, obwohl ein Bedeutungsunterschied besteht. Die Bezeichnungen beschreiben die verschiedenen Wachstumsformen der neoplastischen Zellen. So spricht man von einem „Plasmozytom“, wenn lediglich ein Tumorzellherd im Körper gefunden wird. Bei einem „multiplen Myelom“ hingegen, lassen sich Herde an mehreren („multiplen“) Stellen des Knochenmarkes nachweisen (Schroers, Zettl, and Jung 278-82).

2.2 Epidemiologie

Das multiple Myelom macht etwa 1% aller Krebsneuerkrankungen pro Jahr aus und 14%, wenn man nur die hämatologischen Neoplasien betrachtet (Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813). Die mittlere, jährliche, altersadjustierte Inzidenzrate liegt bei männlichen Kauasiern bei 6,6/100000 beziehungsweise bei weiblichen bei 4,1/100000 (Ries LAG et al.). Die Zahlen für Deutschland hingegen liegen bei 1,7-2,8 für Männer und 1,3-1,7/100000 für Frauen (Lamerz R 10-13).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass mit höherem Lebensalter das Risiko, an einem multiplen Myelom zu erkranken, steigt (Ries LAG). Der Altersgipfel liegt

um das 65. Lebensjahr (Bataille and Harousseau 1967-64). Die größte Inzidenz wurde bei 80-jährigen Menschen festgestellt. Sie liegt bei 45/100000 für männliche und 25/100000 für weibliche weiße US-Amerikaner (Ries LAG).

In den letzten 20 Jahren finden sich relativ gleichbleibende Inzidenz- und Mortalitätswerte. Bemerkenswert hierbei ist, dass die Sterberate seit 1950 in der Gruppe der 60-bis 80-Jährigen angestiegen ist. Als Ursache werden Umweltfaktoren angenommen, da der Zuwachs bei beiden Geschlechtern etwa gleich ist (Lamerz R 10-13). Unbehandelt liegt die durchschnittliche Überlebenszeit bei klinischer Manifestation, welche dem Stadium II und III nach Salmon und Durie entspricht, zwischen vier und elf Monaten (Bataille and Harousseau 1967-64).

2.3 Risikofaktoren

Die Ätiologie des multiplen Myeloms ist bis heute nicht abschließend geklärt, es wird jedoch eine multifaktorielle Genese angenommen. Bisher wurden zahlreiche Risikofaktoren gefunden, bei denen ein Zusammenhang bei der Entwicklung dieser Erkrankung vermutet wird. Da ihre Bedeutung jedoch nicht mit letzter Sicherheit nachgewiesen werden konnte, sollen im Folgenden mögliche Ursachen nur kurz angesprochen werden.

Wie bereits aus den epidemiologischen Daten hervorgeht, spielt das Alter eine wichtige Rolle bei der Entstehung. Dies lässt sich anhand folgender Daten erkennen: nur 3 % der Patienten sind zwischen 35 und 44 Jahre, aber 37% der Patienten sind über 70 Jahre alt. Des Weiteren erkranken Männer generell häufiger als Frauen (Ries LAG et al.). Ferner wird die sogenannte „monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz“ (MGUS) als Präkanzerose angesehen. Man geht davon aus, dass die Erkrankung in etwa 1% der Fälle in ein multiples Myelom übergeht (Rajkumar 340-45). Ebenso gelten die negativen Auswirkungen von Strahlenexposition auf das genetische Erbgut als gesichert. Diese bewirken Veränderungen auf molekularer Ebene, die zu malignen Entartungen im Bereich der DNS führen können (Shimizu, Kato, and Schull 120-41).

Neben diesen wichtigen Faktoren gibt es noch andere, bei denen ein Einfluss auf die Entstehung vermutet wird. Dazu zählen zum einen die Arbeit auf Tierfarmen und die Exposition gegenüber Pflanzen- und Insektenvernichtungsmitteln (Morris et al. 1987-94; Pearce et al. 1993-500). Zum anderen erhöhen möglicherweise auch die Einnahme bestimmter Medikamente, wie beispielsweise Erythromycin, und virale Infektionen, zum Beispiel durch das Humane Immundefizienz Virus, das Risiko um das bis zu 4,5-fache (Durie 1985; Selby, Friedman, and Fireman 1973-47).

2.4 Pathogenese

Das multiple Myelom ist eine Erkrankung der B- Zellen. Sie zeichnet sich durch die klonale Proliferation der terminal differenzierten B-Zellen, den sogenannten Plasmazellen, aus. Normalerweise findet diese Expansion im Knochenmark statt und führt zur Produktion von Immunglobulinen (Bartlett et al. 1963-19; Hiddemann, Huber, and Bartram 1979-813).

2.4.1 Die physiologische B-Zell- Differenzierung

Die normale Entwicklung der B- Lymphozyten findet größtenteils im Knochenmark statt. Dort herrscht ein bestimmtes Milieu, welches für die Reifung und das Wachstum wichtig ist. Die dort angesiedelten Stromazellen gehen eine enge Beziehung mit den B- Vorläuferzellen ein und sezernieren die zur Entwicklung benötigten Faktoren. Zunächst wird durch das Umlagern der Immunglobulin- Gensegmente der schweren und leichten Ketten („Rearrangement“) ein vorläufiger B- Zell- Rezeptor gebildet. Nach Prüfung auf Autoreaktivität wird die B- Zelle aus dem Knochenmark entlassen und gelangt über den Blutweg zu den B- Zell- Regionen der sekundären lymphatischen Gewebe, wie beispielsweise den Lymphknoten. Nach nochmaligem Rearrangement trägt die Oberfläche des B- Zell- Rezeptors nun Immunglobuline der Klasse M und D. Erst durch den Kontakt mit dem zum Rezeptor passenden Antigen wird die Zelle aktiviert. Anschließend wird die klonale Expansion durch ein Signal der passenden CD4⁺-T- Zelle eingeleitet

und ein erneutes Rearrangement des B- Zell- Rezeptors initiiert. Als Folge davon, kommt es zum sogenannten Klassenwechsel („switch“). Die B- Zelle produziert nun nicht mehr IgM oder IgD, sondern je nach Bestimmung und Ziel IgG, IgA oder IgE. Der B- Zell- Rezeptor ist jetzt hoch affin zu „seinem“ Antigen und die Zelle differenziert terminal entweder zur Gedächtnis- oder zur Plasmazelle aus (Zilles).

2.4.2 Die Myelomzelle

Bei der Entstehung einer Myelomzelle aus einer normalen Plasmazelle wird oft von einer „Multi step“- Hypothese gesprochen (Hallek, Bergsagel, and Anderson 3-21). In der nachfolgenden Grafik wird sie schematisch dargestellt.

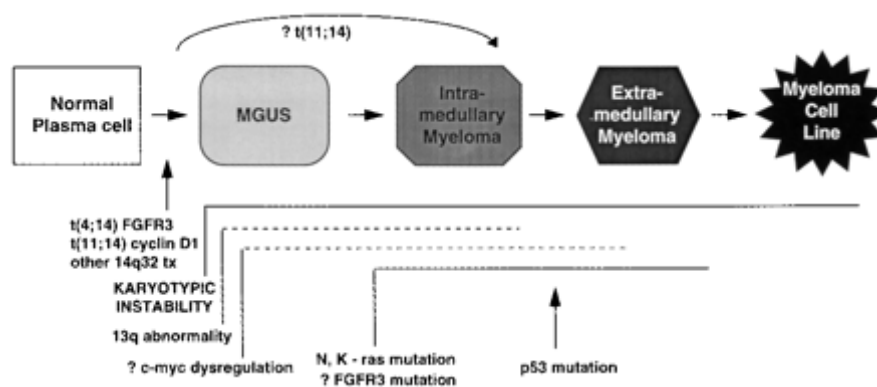


Bild 1: Die Multi step- Hypothese nach Hallek et al.

Bei dieser Hypothese wird davon ausgegangen, dass sich das multiple Myelom in mehreren Schritten entwickelt und jede weitere Mutation die Erkrankung aggressiver werden lässt.

Die Multi step- Hypothese geht davon aus, dass im Laufe der Erkrankung mehrere Mutationen akkumulieren und die entartete Zelle dadurch mit der Zeit die Fähigkeit erlangt, der Apoptose zu entgehen. Durch diese „Immortalisierung“ verlängert sich die Überlebenszeit der entarteten Zelle deutlich im Vergleich zu einer benignen Zelle. Somit hat sie über einen längeren Zeitraum die Möglichkeit weitere Mutationen zu erwerben um schließlich völlig unabhängig vom Umgebungsmilieu und den damit verbundenen Wachstumsfaktoren zu

werden. Dieser Stufenprozess lässt sich auch anhand der Entwicklung der Krankheit ablesen. Das Myelom verläuft anfangs schleichend und häufig asymptomatisch, während es im Laufe der Erkrankung und mit zunehmender malignen Transformation in eine sehr aggressive Form, wie beispielsweise die Plasmazelleukämie, übergehen kann (Hallek and Lamerz 14-27).

Die Erforschung der Pathogenese des multiplen Myeloms hat in den vergangenen Jahren eine Vielzahl neuer Erkenntnisse erbracht und mit ihnen auch die Möglichkeiten für immer spezifischere und potentere Substanzen zur Behandlung dieser Erkrankung. Im Folgenden werden die zum Verständnis und im Bezug auf die Wirkung von Lenalidomid relevanten Veränderungen und Signalwege beschrieben.

Eine wichtige Rolle bei der Immortalisierung spielen Anomalien des Karyotyps, deren Häufigkeit und Ausmaß in enger Beziehung sowohl zum Stadium und zur Prognose als auch zur Wirkung der Therapie stehen. Analysen haben ergeben, dass im Stadium I nach Salmon und Durie (siehe 2.7) 20% der Patienten eine Chromosomenveränderung aufweisen, im Stadium III schon 60% und bei einer extramedullären Manifestation über 80% (Hallek and Lamerz 14-27). Zu den häufigsten Veränderungen des Karyotyps zählt die Translokation auf den IgH-Lokus (14q32.3), die bei 20-40% der Myelom-Patienten auftritt. Diese hat zur Folge, dass auf den Chromosomen Onkogene neben stark regulatorische Regionen gelangen. Bei etwa 30% dieser Translokationen stellt 11q13 (Bcl-1, Cyclin D1) den Partner-Chromosomen-Lokus dar. Diese Translokation ist aus wissenschaftlicher Sicht von großem Interesse, da Cyclin D1 zusammen mit CDK4 das Retinoblastom inaktiviert und der Zellzyklus an diesem „Checkpoint“ nicht mehr gestoppt werden kann (Hallek, Bergsagel, and Anderson 3-21). Weiterhin gibt es eine Translokation mit dem sogenannten „Fibroblasten-Growthfactor- Receptor3- (FGFR3)- Gen“, die vermutlich nur beim multiplen Myelom vorkommt. Aktiviertes FGFR3 bewirkt eine terminale Differenzierung der Zelle, einen Apoptosestopp und eine Wachstumsförderung (Hallek, Bergsagel, and Anderson 3-21;Chesi et al. 729-36;Plowright et al. 992-98).

Eine weitere, häufig auftretende genetische Veränderung ist die Deletion des Chromosoms 13, die allgemein mit einer schlechten Prognose assoziiert ist.

Das verantwortliche Gen, beziehungsweise die verantwortlichen Gene, sind noch Gegenstand aktueller Forschungen. Es konnten jedoch bei etwa 30% der Myelom- Erkrankten und bei 80-90% der Patienten mit Plasmazelleukämien diese Veränderung nachgewiesen werden (Desikan et al. 4008-10).

Neben diesen genetischen Anomalien ist das Mikroenvironment im Knochenmark von großer Bedeutung. Hier besteht eine enge Beziehung zwischen der neoplastischen Plasmazelle und den Zellen des Knochenmarks. Die gegenseitige Beeinflussung wirkt stimulierend auf die Proliferation und ist gleichzeitig auch für die Therapie- und Apoptoseresistenz verantwortlich. Für das Überleben der Myelomzellen sind einige Substanzen von besonders großer Bedeutung, wozu unter anderem Interleukin (IL)- 6 zählt (Hallek and Lamerz 14-27;Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813). Bemerkenswert ist auch die Beobachtung, dass die Anheftung der malignen Plasmazelle an die Stromazellen des Knochenmarks die Ausschüttung dieser Substanzen steigert. Die Myelomzelle selbst produziert nur wenig dieses Zytokins. Den größten Teil stellen die Stromazellen, Osteoblasten und Osteoklasten her (Hallek, Bergsagel, and Anderson 3-21). Die verstärkte Ausschüttung von IL- 6 fördert die Proliferation der neoplastischen Zelle und schützt sie vor der Apoptose (Uchiyama et al. 3712-20). Klinisch erkennbar ist dies an einem mangelnden oder fehlenden Ansprechen auf verschiedene Zytostatika (Chauhan and Anderson 47-55;Honemann et al. 674-80).

Einen weiteren Schritt in Richtung völliger Autonomie der neoplastischen Zelle stellt die Mutation des Ras- Proteins dar. Diese Veränderung findet man bei MGUS- Patienten selten, dafür bei Plasmazelleukämien bei bis zu 70% der Fälle. Die Aktivierung der Ras- Gene fördert die von Wachstumsfaktoren unabhängige Proliferation der Zelle und reguliert gleichzeitig die Apoptose-Signale herunter (Hallek and Lamerz 14-27).

Das Tumorsuppressorgen p53, der sogenannte „Wächter des Genoms“, erfüllt normalerweise die Aufgabe, dass bei DNS- Mutationen ein Fortschreiten des Zellzyklus‘ gestoppt und eine Reparatur eingeleitet wird. Bei irreparablen Fehlern induziert es eine Apoptose. P53- Veränderungen, die bei 5% der Myelom- Patienten und bei 40% der Plasmazelleukämie- Erkrankten gefunden

wird, bewirken einen Verlust dieser wichtigen Kontrollfunktion (Hallek, Bergsagel, and Anderson 3-21).

Auch das Retinoblastom (Rb)- Gen nimmt eine zentrale Stellung bei der Proliferation und Differenzierung von Zellen ein, denn es hemmt den Übergang des Zellzyklus von der G1- in die S- Phase. Bei Myelom- Patienten kann in bis zu 70% der Fälle eine Mutation in diesem Gen nachgewiesen werden (Hallek and Lamerz 14-27).

Zusammenfassend belegen die Forschungsergebnisse, dass es sich bei der Entwicklung des multiplen Myeloms um einen Mehrstufenprozess handelt. Der Vorläufer der Myelomzelle scheint eine langlebige Plasmazelle zu sein. Sehr häufig beobachtet man Translokationen mit Beteiligung des IgH-Lokus, bei denen Onkogene neben stark regulatorische Regionen gelangen. Weiterhin spielt die Etablierung der Zelle im Mikroenvironment des Knochenmarks eine große Rolle. Hier kann sie zunächst mit Hilfe von Adhäsionsmolekülen, aktivierenden Einflüssen und Zytokinen überleben. Die Unabhängigkeit von der Umgebung erlangt die Zelle durch die Ansammlung von Gen- Mutationen, wie zum Beispiel in Ras oder Rb, so dass sie nicht mehr auf das Milieu des Knochenmarks angewiesen ist und fortan unabhängig proliferieren kann. Das sich immer weiter entwickelnde Verständnis der Pathogenese des multiplen Myeloms führt dazu, dass in Zukunft noch spezifischer wirkende Medikamente zur Behandlung des multiplen Myeloms entwickelt werden können.

2.5 Klinik

In der Mehrheit der Fälle ist die Entdeckung des multiplen Myeloms ein Zufallsbefund. Die typische Trias aus Kachexie, Schmerzen mit erhöhter Frakturneigung und (Bence Jones-) Proteinurie, wie Kahler sie beschrieben hat, findet man erst im späteren Stadium der Erkrankung. Heutzutage wird die Diagnose meist schon früher gestellt. Gründe dafür können zum Beispiel eine Anämie, eine auffällig hohe Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit, abnorme Kalzium- oder Kreatininwerte sein. Auch die zufällige Entdeckung einer Hyperproteinämie oder eines ungewöhnlichen Peaks in der

Elektrophorese können erste Hinweise sein. Da die Krankheit schleichend eintritt, findet man bei der Mehrheit der Patienten keine oder lediglich unspezifische klinische Symptome (Gassel 28-34).

Das folgende Bild gibt eine Übersicht über mögliche Symptome des multiplen Myeloms.

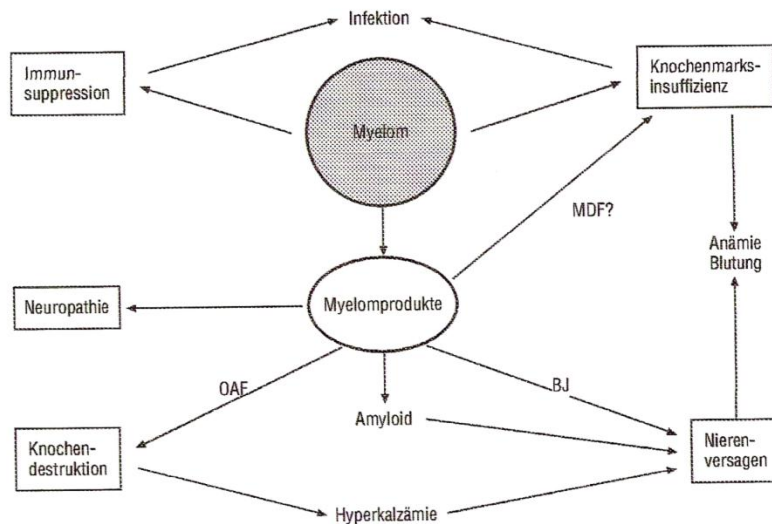


Bild 2: Klinik und Symptome des multiplen Myeloms (aus Gassel 28-34)

OAF= Osteoklasten aktivierender Faktor, BJ= Bence Jones Protein, MDF= Myelopoiesis depressing factor

2.5.1 Allgemeinsymptome

Vielfach klagten die Patienten über Abgeschlagenheit, Müdigkeit oder Schwächegefühl. Bei 50% der neudiagnostizierten Erkrankten lässt sich eine Anämie nachweisen, deren Grad interessanterweise oft mit den Beschwerden der Patienten korreliert. Weiterhin zählen zu den häufigsten Symptomen bei Diagnosestellung rezidivierende Infekte, Osteolysen mit langsam progredienten Schmerzen und Niereninsuffizienz. Schmerzen und auch die häufig beobachteten Osteoporose und/ oder Osteolysen erklären sich pathophysiologisch dadurch, dass die Myelomzellen durch Osteoklasten-aktivierende Faktoren (OAF) den vermehrten Knochenabbau fördern. Zu

beachten ist hierbei, dass diese Läsionen bei Erstdiagnose bereits bei 80% der Betroffenen nachweisbar sind. Außerdem haben sie ausschließlich einen lytischen Charakter haben und lassen sich folglich nicht im Knochenszintigramm nachweisen (Dispenzieri and Lacy 55-109;Gassel 28-34;Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813).

2.5.2 Hämatopoese

Nicht selten führen Müdigkeit oder das Gefühl eines Leistungsknicks zum ersten Arztkontakt. Beiden Krankheitszeichen liegt eine normochrome, normozytäre Anämie zugrunde, die bei 40-72% der neudiagnostizierten Myelom- Patienten festgestellt wird. Die Blutarmut wird als Folge des verdrängenden Wachstums der Myelomzellen im Knochenmark, der verminderten Erythropoetinproduktion in der geschädigten Niere und der nicht adäquaten Eisennutzung im Sinne einer chronischen Anämie im Rahmen der Erkrankung angesehen. Ebenso spielen die Hämolyse und die Atrophie des Marks eine Rolle. Die Beeinträchtigung des Patienten wird überdies verstärkt, wenn zusätzlich ein hoher Paraproteinspiegel (>50 g/l) vorliegt. Dieser erhöht das Plasmavolumen und vergrößert damit die Blutarmut im Sinne einer Verdünnungsanämie. Das führt dazu, dass das Blut zähflüssiger wird („Hyperviskositätssyndrom“) und die Erythrozyten vermehrt Aggregate bilden („Sludge- Phänomen“). Die Folge ist eine schlechtere Durchblutung des Kapillargebiets (Dispenzieri and Lacy 55-109;Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813;Gassel 28-34).

Thrombozytenwerte unter 50000/ μ l sind hingegen zu Beginn der Krankheit eher selten und treten erst im späteren Verlauf aufgrund der Knochenmarkinsuffizienz auf (Puschel and Kunath 381-88;Gassel 28-34).

2.5.3 Nierenschädigung

Die Nieren stellen ein weiteres Organsystem dar, das von den Auswirkungen des multiplen Myeloms betroffen sein kann. Sekundäre Erkrankungen sind jederzeit möglich. Das Krankheitsspektrum umfasst dabei asymptomatische

und reversible Erkrankungen bis hin zum akuten Nierenversagen bei neudiagnostizierten Patienten. 20% aller Myelom-Patienten erleiden im Verlauf ihrer Krankheit eine Niereninsuffizienz. Häufig ist die Prognose bei Patienten mit erhöhten Kreatininwerten schlechter als bei solchen ohne signifikante Niereninsuffizienz (Gassel 28-34). Die Ursachen für die Nierenschädigung sind vielfältig, wie das folgende Bild verdeutlicht.

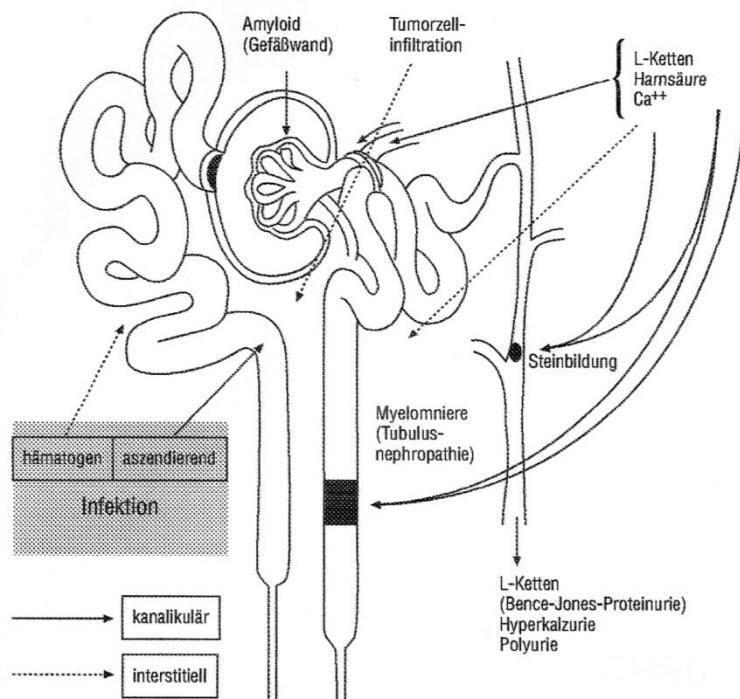


Bild 3: Genese der Nierenschädigung beim multiplen Myelom (aus Gassel 28-34)

Der schon angesprochene OAF bewirkt durch die Knochenresorption eine Freisetzung von Kalzium, so dass es zu einer Hyperkalzämie und zur kontinuierlichen Nierenschädigung, zum Beispiel durch Verstopfung der Nierenröhrchen durch Kalziumniederschläge, kommen kann. Als Folge kann zusätzlich eine Nephrokalzinose entstehen (Schalhorn 167-72). Mit einer schlechten Prognose ist auch die Bence Jones- Proteinurie vergesellschaftet, wobei eine Sekretion von Lambda- ungünstiger ist als von Kappa- Leichtketten. Die Bence Jones- Proteine werden wegen ihres niedrigen Molekulargewichts glomerulär filtriert und rückresorbiert. Bei einem hohen Leichtkettenspiegel wird

der Rückresorptionsmechanismus überlastet und die Leichtketten lagern sich in der Niere ab. Da dies bei Myelom- Patienten sehr häufig beobachtet wird, spricht man auch von der „Myelomniere“. Auch eine bereits bestehende oder durch die Therapie induzierte Hyperurikämie belastet die Niere zusätzlich. Ferner kommt es im Laufe der Krankheit immer häufiger zu schädigenden Infektionen, die sowohl hämatogen als auch ascendierend entstehen können (Samtleben, Sandor, and Bartl 173-78).

2.5.4 Infektionen

Es gibt verschiedene Gründe für Infekte, die der Patient im Laufe der Erkrankung immer häufiger erwirbt. Verantwortlich hierfür ist unter anderem die Granulozytopenie. Eine weitere Ursache stellen die inhibierenden Effekte auf die normale Antikörperproduktion dar, die zu einem sogenannten „Antikörpermangelsyndrom“ führen können. Ferner ist eine gestörte Funktion sowohl der T-Lymphozyten als auch des stimulierten, aber fehlgeleiteten Monozyten-/ Makrophagensystem für die zahlreichen Infektionen verantwortlich. Beobachtungen ergaben, dass ein von den Makrophagen sezernierter Faktor sowohl eine Aktivierung der Erkrankung als auch eine Hemmung der regelrechten Herstellung von Immunglobulinen und der normalen T-Lymphozytenfunktion bewirkt (Dispenzieri and Lacy 55-109; Brian and Durie 12; Gassel 28-34; Durie 15-17).

2.5.5 Nervensystem

Ein weiterer großer Symptomkomplex betrifft das Nervensystem. In 5-40% der Fälle besteht eine periphere sensomotorische Neuropathie. Eine Nervenbeteiligung tritt vor allem beim Myelom vom Lambda- Leichtketten- Typ auf. Ferner wird beim solitären ossären Plasmozytom eine periphere Polyneuropathie (PNP) häufig beobachtet. Eine führende Rolle spielt sie ebenso beim sogenannten „POEMS“ (Polyneuropathie, Osteosklerose, Endokrinopathie, M-Gradient, Skin)- Syndrom.

Pathophysiologisch findet dabei eine Interaktion des Paraproteins mit der Nervenscheide statt. Außerdem wurden mehrfach Amyloidablagerungen an den Nerven gefunden.

Die Behandlung der PNP ist schwierig und es kommen sowohl Plasmapheresen als auch Immunsuppressiva zum Einsatz. Mit dem gefürchteten Querschnittssyndrom muss man bei bis zu 15% der Patienten rechnen. Spätsymptome sind der Verlust der sensorischen und/oder motorischen Empfindungen, Inkontinenz und Paraplegie. Der Grund dafür können auch Frakturen der Wirbelkörper oder Tumore sein, die durch die Foramina intervertebralia oder direkt durch den Wirbelkörper wachsen. Sehr selten werden hingegen Meningitiden mit Plasmazellinfiltration des Liquors gesehen (Quasthoff and Franke 179-84;Gassel 28-34).

2.6 Typen des multiplen Myeloms

Die Einteilung des multiplen Myeloms richtet sich nach dem Typ des Immunglobulins, das von dem malignen Zellklon sezerniert wird.

Der mit über 50% am häufigsten vertretene Typ ist das IgG- Myelom. An zweiter Stelle folgt mit 20% der IgA- Typ. Das IgD- und IgE- Myelom machen zusammen etwa 2% aus. IgM wird bei dieser Erkrankung selten gefunden. Es wird vor allem bei der Waldenström- Makroglobulinämie nachgewiesen. In 11% der Fälle wird ein Kappa- beziehungsweise ein Lambda- Leichtkettenmyelom diagnostiziert. Am seltensten tritt das nichtsekretorische Myelom auf, welches weniger als 1% ausmacht (Durie 17).

2.7 Stadieneinteilung

Für die Behandlung Therapie des multiplen Myeloms ist es wichtig eine einheitliche und einfache Klassifikation zu finden. 1975 erstellten Durie und Salmon eine internationale Einteilung, die bis heute noch weit verbreitet ist (Durie and Salmon 842-54). In den letzten Jahren ist mit dem Internationalen Staging System (ISS) eine neue Klassifikation entwickelt worden, die noch

zuverlässiger das Stadium und die Prognose feststellen soll. Das ISS löst immer mehr die verbreitete Einordnung nach Durie und Salmon ab. Gegenwärtig werden noch beide Systeme verwendet, werden sie im Folgenden beschrieben.

Durie und Salmon analysierten für ihre Einteilung sowohl verschiedene klinische Parameter, als auch das Therapieansprechen, die Tumorlast (Myelomzellen/m² Körperoberfläche) und die Überlebensraten. Ihre Klassifikation beruht auf den Werten für Hämoglobin, Serumkalzium, Paraproteinkonzentration und dem Ausmaß der Knochenläsionen. Das System besteht aus drei Gruppen, die durch den prognostisch wichtigen Wert des Serumkreatins ergänzt werden (Durie and Salmon 842-54). Die folgende Tabelle fasst die Kriterien zur besseren Übersicht zusammen.

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (nach Durie and Salmon 842-54)

Stadium	Beschreibung
I	Myelomzellen $<0,6 \times 10^{12}/m^2$ bezogen auf die Körperoberfläche <i>Alle der folgenden Kriterien:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hämoglobin $> 10g/dl$ 2. Serum- IgG $< 5g/dl$ 3. Serum- IgA $< 3g/dl$ 4. Serumkalzium normal 5. Bence Jones- Proteinurie $< 4g/24h$ 6. Keine generalisierten Osteolysen
II	Myelomzellen zwischen $0,6-1,2 \times 10^{12}/m^2$ bezogen auf die Körperoberfläche Weder I noch II
III	Myelomzellen $>1,2 \times 10^{12}/m^2$ bezogen auf die Körperoberfläche <i>Mindestens eines der folgenden Kriterien:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hämoglobin $< 8,5g/dl$ 2. Serum- IgG $> 7g/dl$ 3. Serum- IgA $> 5g/dl$ 4. Bence Jones- Proteinurie $> 12g/24h$ 5. Multiple osteolytische Läsionen
A	Serum- Kreatinin $< 2mg/dl$
B	Serum- Kreatinin $\geq 2mg/dl$

Diese Kategorisierung ist jedoch nur bedingt aussagekräftig und zuverlässig. Die Bewertung der Knochenläsionen beispielsweise ist stark untersucherabhängig. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Gruppe der Patienten im Stadium III des Durie/ Salmon- Systems sehr heterogen ist. 49% haben in diesem Stadium eine mittlere Überlebenszeit von etwa 45 Monaten, während man bei den anderen 17% von etwa 24 Monaten ausgeht. Daher suchte man nach weiteren Kriterien, die untersucherunabhängig sind und gleichzeitig einen höheren prognostischen Aussagewert haben. Dabei bot sich das Serum- β_2 -Mikroglobulin ($S\beta_2M$) an, das sowohl die Tumorlast, als auch die Nierenfunktion widerspiegelt. Zusätzlich entdeckte man die enge Beziehung von $S\beta_2M$ und dem Serum- Albumin- Spiegel in Hinsicht auf die Lebenszeit des Erkrankten. Diese beiden Werte stellen heute die Grundlage für das ISS dar, welches in der nachfolgende Tabelle dargestellt wird (Greipp et al. 3412-20).

Tabelle 2: Das internationale Stagingssystem (ISS) (nach Greipp et al. 3412-20)

Stadium	Beschreibung
I	1. Serum- β_2 - Mikroglobulin $< 3,5\text{mg/l}$ 2. Serum- Albumin $\geq 3,5\text{g/dl}$
II	1. Serum- β_2 - Mikroglobulin $< 3,5\text{mg/l}$ 2. Serum- Albumin $< 3,5\text{g/dl}$ oder Serum- β_2 - Mikroglobulin $3,5\text{-}5,5\text{mg/l}$
III	1. Serum- β_2 - Mikroglobulin $> 5,5\text{mg/l}$

Die Ursache für die erhöhten Albuminwerte bei Myelom- Patienten konnte nicht abschließend geklärt werden. Zurzeit wird angenommen, dass niedrige Werte die Auswirkungen von IL- 6 auf die Leber reflektieren.

Das ISS wird vermutlich nicht der letzte Versuch einer Einteilung sein. Denn auch hier gibt es Kritikpunkte, wie beispielsweise die Variabilität der Blutwerte, die von Labor zu Labor unterschiedlich ausfallen. Bisher bietet es jedoch die beste Möglichkeit zur Identifizierung von Hochrisikopatienten (Durie and Salmon 842-54; Greipp et al. 3412-20).

2.8 Prognosefaktoren

Die Prognose des Patienten spielt bei der Wahl der richtigen Therapie eine entscheidende Rolle, da anhand dieser sowohl das Ansprechen auf die Behandlung als auch das Gesamtüberleben eingeschätzt werden kann. In den letzten Jahren wird zudem die Krankheit durch immer sensitivere Nachweisverfahren häufig in einem frühen Stadium erkannt, in dem teilweise noch keine Behandlung nötig ist. Daher sieht sich der betreuende Arzt vor die Frage gestellt, ab wann eine Intervention erforderlich ist. Die Prognosefaktoren dienen als Anhaltspunkte zur Einschätzung, ob es sich um eine aggressivere oder eine relativ benigne Form der Erkrankung handelt. Je nach Ergebnis kann dann der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns und die geeignetsten Zytostatika gewählt werden. Das System von Durie und Salmon ermöglicht jedoch keine ausreichende Aussage bezüglich der Prognose. Daher wurden in den letzten Jahren viele Versuche unternommen um neben der Stadieneinteilung auch die biologische Entität des Tumors zu erfassen, die im Nachstehenden kurz dargestellt werden sollen (Dietzfelbinger et al. 79-86).

Zur Beschreibung der Biologie des Zellklons gehört unter anderem der Grad der Neoangiogenese. Dies ist einer der Angriffspunkte neuer Medikamente, wie zum Beispiel Lenalidomid. Eine vermehrte Vaskularisierung weist auf eine stärkere Aktivität der Krankheit hin (Dietzfelbinger et al. 79-86). Von prognostischer Relevanz ist weiterhin das Vorhandensein von chromosomalen Veränderungen. Diese wirken sich sowohl auf das Therapieansprechen als auch auf den Verlauf aus. Beispielsweise stellt das β_2 - Mikroglobulin zusammen mit einer Deletion des Chromosoms 13 eines der wichtigsten Anhaltspunkte zur Orientierung für die Prognose dar (Tricot et al. 4250-56).

Die Art des sezernierten Immunglobulin- Typs ist eine weitere Möglichkeit die Biologie des Zellklons zu beschreiben. Mit einer schlechteren Prognose sind die Bence Jones- Proteinurie und freie Leichtketten assoziiert. Weiterhin geht der IgD- Typ, bei dem häufig Lambda- Leichtketten produziert werden, mit einer kürzeren Lebenszeit einher.

Ferner kann anhand des sogenannten „Plasma Cell Labeling Index“ (PCLI) zum einen die Wachstumsaktivität und die damit einhergehende

Entwicklungsgeschwindigkeit abgeschätzt werden. Zum anderen kann man mit dem Index zwischen den Varianten des Myeloms, der monoklonalen Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS) und dem Smouldering Myelom unterscheiden.

Die Tumorlast kann mittels der Immunglobulinkonzentration und des β_2 M-Wertes bestimmt werden. Erstere findet zur Verlaufskontrolle und als Remissionskriterium Anwendung (van Rhee et al. 827-32; Dietzfelbinger et al. 79-86). Von größerer klinischer Relevanz ist jedoch das niedermolekulare β_2 M, das in allen kernhaltigen Zellen produziert wird und einen Teil der leichten Kette des Histokompatibilität-Antigens der Klasse I darstellt. Der Wert steigt bei erhöhtem Zellumsatz, wie es zum Beispiel bei einer proliferierenden Neoplasie der Fall ist. Bei einer gestörten Nierenfunktion lassen sich ebenfalls erhöhte Werte nachweisen. Daher kann der β_2 M-Wert zusätzlich als Indikator für die renale Beteiligung angesehen werden. Verschiedene Untersuchungen haben ergeben, dass es ein verlässlicher Prognosefaktor sowohl für die Tumorlast als auch für das Ansprechen auf Chemotherapie und das Überleben ist. Eine weitere relevante Kombination stellen β_2 M und Albumin dar. Durch diese Parameter kann indirekt auf den IL-6-Spiegel zurückgeschlossen werden, da IL-6 die Herstellung von Albumin in den Leberzellen hemmt. Ein niedriger Albuminwert kann folglich auf eine erhöhte Krankheitsaktivität hinweisen (Bataille, Grenier, and Sany 468-76; Bataille et al. 733-37; Dietzfelbinger et al. 79-86).

Ebenso wichtig ist die Einschätzung der Organschädigung durch das Myelom. Eine zentrale Rolle spielt hierbei die Niere. Patienten mit einer Bence Jones-Proteinurie haben doppelt so oft renale Komplikationen als Patienten ohne diese Eiweißausscheidung. Auch eine Hyperkalzämie, welche durch die mit dem Myelom einhergehenden Osteolysen verursacht wird, führt zu einer zusätzlichen Schädigung.

Die Krankheit beeinflusst ebenfalls das Knochenmark. Eine Insuffizienz kann unter anderem an niedrigen Thrombozytenwerten abgelesen werden. Dieses wiederum wird mit einer kürzeren Lebenszeit in Verbindung gebracht (Dietzfelbinger et al. 79-86).

Für die Auswahl der richtigen Therapie ist eine Einschätzung über das zu erwartende Ansprechen des Patienten auf die Behandlung nötig. Dazu können einfache Parameter wie das Alter und der Allgemeinzustand herangezogen werden (Buda et al. 454-56; Dietzfelbinger et al. 79-86).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das multiple Myelom eine sehr komplexe Erkrankung ist. Für eine optimale Therapieplanung ist daher die Einteilung des Patienten in ein klinisches Stadium nicht ausreichend. Nur wenn die individuelle Ausprägung des Myeloms bei jedem Erkrankten mit Hilfe von mehreren Prognosefaktoren erfasst wird, kann man ihm die individuell beste Behandlung zukommen lassen.

2.9 Diagnostik

Wenn klinisch der Verdacht besteht, dass es sich bei einer Erkrankung um ein multiples Myelom handeln könnte, muss zur Abklärung eine Reihe von Tests durchgeführt werden. Denn je früher die Diagnose gestellt wird, desto häufiger kann man Endorganschäden vermeiden (Bartl 35-36). Wie dabei vorgegangen werden kann, zeigt folgende Übersicht.

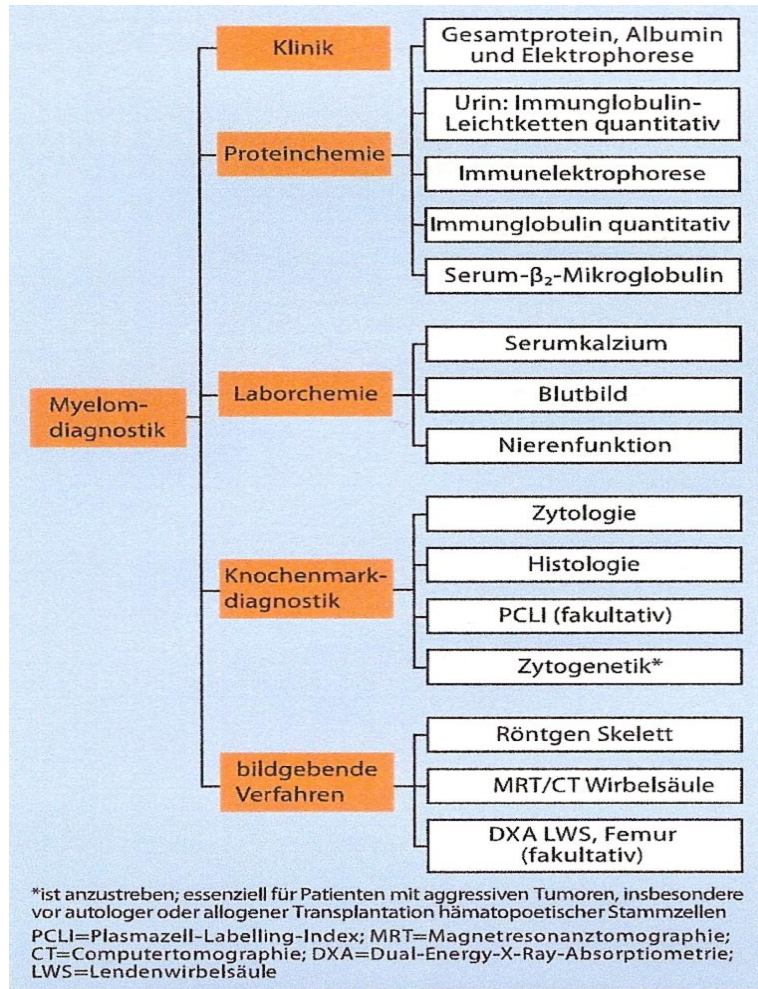


Bild 4: Basisdiagnostik bei Verdacht auf ein multiples Myelom (aus Goldschmidt 1-8)

Zu der ausführlichen Diagnostik gehören eine gründliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, verschiedene Laborparameter, die Analyse einer Knochenmarkbiopsie und eine radiologische Diagnostik. Diese große Anzahl von Tests ist nötig, da zum Beispiel die Kriterien von Ossermann allein für eine zweifelsfreie Krankheitsbestimmung nicht ausreichen. Demnach gilt die Diagnose als sicher, wenn zwei der folgenden Kriterien nachgewiesen werden: >10% Plasmazellen im Knochenmark zum Teil mit Atypien, ein erhöhtes M-Protein im Serum und/ oder Urin und mindestens eine Osteolyse.

Neben der eingehenden Anamnese und körperlichen Untersuchung stellen die Laboruntersuchungen eine weitere Säule der Diagnostik dar. Letztere geben Auskunft über den Zustand der Organe, wie zum Beispiel der Niere und des Knochenmarks. Das wiederum lässt Rückschlüsse auf die Prognose des

Patienten zu (Finke 464-72;Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813). Ein anderes Standbein des Stagings bildet die Knochenmarkbiopsie mit Aspiration. Durch sie können die Ausprägung der Knochenmarkverdrängung und Chromosomenveränderungen bestimmt werden, um nur zwei Beispiele zu nennen (Schroers, Zettl, and Jung 278-82).

Die radiologische Diagnostik dient der Erkennung von Osteolysen und/ oder der diffusen Osteoporose des Achsenskeletts. Der für das Myelom typische „Schrotschuss- Schädel“ kann als Folge multipler Osteolysen ebenfalls mittels Röntgen- Bildern diagnostiziert werden (Finke 464-72).

Alle diese Untersuchungen ermöglichen es dem Arzt sich ein möglichst genaues Bild von der Krankheit seines Patienten zu machen und basierend darauf die angemessene Therapie einzuleiten.

2.10 Erscheinungsformen

Vom multiplen Myelom sind weitere Formen, die zu dem Kreis der Plasmazellneoplasien gehören, zu unterscheiden. Es gibt eine Vielzahl von Erscheinungsbildern und im Folgenden sollen nur die Wichtigsten im Bezug auf die Patienten in dieser Arbeit angesprochen werden. Diese sind das multiple Myelom, das MGUS, das smouldering Myelom (SMM), die Plasmazell-Leukämie, das solitäre Plasmozytom und die primär systemische Amyloidose.

Die Diagnosestellung eines multiplen Myeloms basiert auf einer Reihe von Labortests und einer genauen Anamnese inklusive einer körperlichen Untersuchung. Für die endgültige Feststellung der Erkrankung werden das Vorhandensein eines Haupt- und eines Nebenkriteriums oder von drei Nebenkriterien verlangt (Finke 464-72;Cesana et al. 1625-34). Diese können der nachstehenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 3: Diagnosekriterien eines multiplen Myeloms nach Durie und Salmon (nach Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813)

Hauptkriterien	Nebenkriterien
I Plasmazelltumor	A Knochenmarksplasmozytose mit 10-30% Plasmazellen
II Knochenmarksplasmozytose mit mehr als 30% Plasmazellen	B Monoklonales IgG > 35g/l <i>oder</i> Monoklonales IgA > 20g/l
III Monoklonales IgG > 35g/l <i>oder</i> Monoklonales IgA > 20g/l <i>oder</i> Bence Jones- Proteinurie > 1g/24h	C Lytische Knochenläsion
	D Suppression der polyklonalen Immunglobuline
Um die Diagnose eines multiplen Myeloms stellen zu können wird eine der folgenden Kombinationen der oben genannten Kriterien gefordert:	
1. I + B, I + C, I + D	2. II + B, II + C, II + D
3. III + A, III + C, III + D	4. A + B + C, A + B + D

Als Präkanzerose des multiplen Myeloms wird die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) angesehen. Sie geht in etwa 1% der Fälle in ein multiples Myelom über. Davon abzugrenzen ist das „smouldering Myelom“ (SMM), das eine asymptomatische Form des Myeloms darstellt. Im Gegensatz zum multiplen Myelom sind die Veränderungen hier nicht progredient und auch klinisch lassen sich keine Hinweise auf eine Endorganschädigung entdecken (Diebold 1-5; Sirohi and Powels 1671-83).

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Diagnosekriterien und stellt die Unterschiede der verschiedenen Varianten gegenüber.

Tabelle 4: Klassifikationskriterien für eine monoklonale Gammopathie ungeklärter Signifikanz, ein smouldering multiples Myelom und ein multiples Myelom (nach International Myeloma Working Group 749-57)

	MGUS	SSM	MM (symptomatisch)
Monoklonales Protein	< 30g/l im Serum <i>und</i>	≥ 30g/l im Serum, geringe Mengen (<1g/24h) im Urin möglich <i>und/ oder</i>	Vorhanden im Serum und/ oder im Urin <i>und/ oder</i>
Plasmazellenanteil im Knochenmark	< 10% <i>und</i>	> 10% <i>und/ oder</i>	> 10% <i>und/ oder</i>
Organschädigung*	Nein	Nein	Ja
* CRAB- Kriterien (Serum- Calcium >10,5mg/dl, Niereninsuffizienz mit Serum- Kreatinin >2mg/dl, Anämie mit Hämoglobin <10g/dl oder 2g/dl unter dem Normwert, Knochenbeteiligung in Form von Osteolysen oder Osteoporose)			

Bei etwa 2% der neudiagnostizierten Myelom- Patienten beobachtet man eine Plasmazelleukämie. Diese kann jedoch auch erst im Laufe der Erkrankung eintreten. Per Definitionem sind dabei 20% der Zellen im Differentialblutbild Plasmazellen. Dieses Krankheitsbild ist mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert (Raj et al. 116-17).

Von einem solitären Plasmozytom spricht man, wenn nur ein einziger Plasmazellherd im Knochen nachgewiesen wird und die Knochenmarkpunktion keinen Anhalt für eine weitere Ausbreitung im Knochenmark bietet. Weiterhin dürfen keine Osteolysen vorliegen. Durch die immer besseren Untersuchungsmöglichkeiten werden Fälle dieser Form zunehmend seltener. Die Unterscheidung zum multiplen Myelom ist von entscheidender Relevanz, da diese nicht disseminierte Form prinzipiell heilbar ist. Zurzeit liegt bei etwa 5% die solitäre Form des Myeloms vor. Interessanterweise kann auch aus dieser Variante innerhalb von zwei bis zehn Jahren ein multiples Myelom hervorgehen. Diese Patienten weisen dann in etwa 20% der Fälle bereits eine monoklonale Proteinerhöhung im Serum oder im Urin auf. Die bevorzugten Lokalisationen

liegen in der Wirbelsäule, dem Becken und im Oberschenkelknochen (Diebold 5-9;Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813).

Bei der primär systemischen Amyloidose lagern sich die Leichtketten oder Teile davon als Amyloidfibrillen entweder im Interstitium oder auch in Gefäßwänden ab. Als Folge davon kann es zu Schädigungen der Organe kommen. Häufig betroffen sind hierbei die Leber, das periphere Nervensystem, die Nieren und das Herz. Vor allem Letzteres ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Da sich bei 60% der Patienten eine monoklonale Proteinerhöhung im Serum nachweisen lässt, ähnelt dieses Krankheitsbild dem der MGUS. Die Plasmazellinfiltration des Knochenmarks liegt meist unter 20% und es werden bei dieser Erscheinungsform keine Knochenläsionen gefunden (Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813).

2.11 Therapie

In den letzten Jahren sind durch die intensive Forschung eine Vielzahl von neuen Medikamenten zur Behandlung des multiplen Myeloms entwickelt worden. Trotz der großen Fortschritte bleibt die Erkrankung zurzeit noch unheilbar. Dennoch tragen die neuen Medikamente und Therapieregime zum Gewinn an Lebenszeit und Lebensqualität entscheidend bei.

2.11.1 Indikation

Bei der Therapieplanung stellt sich ganz zu Anfang die Frage, ob überhaupt eine Behandlung notwendig ist. Generell sollte diese ab einem symptomatischen Stadium II nach Durie und Salmon beginnen oder wenn sich klinische Manifestationen zeigen. Die sogenannten „CRAB“- Kriterien (Hypercalcaemia, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesions) sprechen für bereits vorliegende Organschädigungen und erleichtern so die Entscheidung, ob eine Behandlung notwendig ist oder nicht (Reece 353-59;Hjorth et al. 95-102).

2.11.2 Induktionstherapie

Zu Beginn der Behandlung eines symptomatischen Myeloms bestehen zwei Möglichkeiten. Auf der einen Seite gibt es die konventionelle Chemotherapie. Diese kommt vor allem bei Patienten zur Anwendung, die über 65 Jahre alt sind und/ oder ungünstige Voraussetzungen haben, wie beispielsweise eine schwere Komorbidität oder eine nur unzureichende Zahl an mobilisierten Stammzellen. Auf der anderen Seite steht die Hochdosischemotherapie mit anschließender Transplantation autologer Stammzellen zur Verfügung, die zurzeit die Standardbehandlung darstellt (Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813). Hierbei werden zu Beginn Stammzellen des Patienten gewonnen, die anschließend kryokonserviert werden. Danach werden zur Reduktion der Tumorzellen hochdosierte Chemotherapeutika verabreicht (Durie 21-43). Damit sich das dadurch zerstörte Knochenmark schnell erholen kann, werden dem Erkrankten anschließend die vorher entnommenen und konservierten Stammzellen wieder zugeführt (Attal et al. 2495-502).

Für Patienten, bei denen keine Transplantation möglich ist, stehen verschiedene Therapien mit Zytostatika zur Verfügung, wobei die Zusammensetzung individuell auf den Patienten abgestimmt wird (Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-813).

2.11.3 Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation stellt den heutigen Standard in der Therapie des multiplen Myeloms dar. Hierbei unterscheidet sich zwischen einer autologen und einer allogenen Stammzelltransplantation unterschieden. Bei der Transplantation von eigenen (autologen) Stammzellen besteht zusätzlich die Möglichkeit zur sogenannten „Tandem- Transplantation“. Letztere beinhaltet nach der Erholung von der ersten Transplantation eine zweite und bietet den Vorteil eines längeren Überlebens und einer späteren Progression der Erkrankung (Attal et al. 2495-502). Die Sterblichkeitsrate bei autologen Stammzelltransplantationen liegt etwa bei 1 bis 2%. Sie stellt keine kurative

Therapie dar, aber sie verlängert die mittlere Überlebenszeit und weist höhere Raten an kompletten Remissionen auf (Kyle and Rajkumar 2962-72).

Eine allogene Transplantation kann nur für eine geringe Zahl von Erkrankten in Betracht gezogen werden. Dafür ist vor allem die Verfügbarkeit eines HLA (human leucocyte antigen)-kompatiblen Spenders, das Patientenalter und die Organfunktion von Bedeutung. Weitere Gründe für die seltenere Anwendung einer allogene Transplantation liegen in der höheren Sterblichkeitsrate und der möglichen sogenannte „Graft- versus- Host- Reaktion (GvHD)- Reaktion“. Bei dieser immunologischen Reaktion wenden sich die Spenderzellen gegen den Empfängerorganismus und schädigen beispielsweise Haut und Darm (Garban et al. 3474-80).

Daher müssen die Vor- und Nachteile der jeweiligen Behandlung gründlich gegeneinander abgewogen werden, so dass der Patient die für ihn beste Therapie erhält.

2.11.4 Erhaltungstherapie

Bei der Erhaltungstherapie findet zurzeit ein Umbruch aufgrund der medikamentösen Weiterentwicklung statt. So wies eine Studie aus dem Jahr 2007, welche die Behandlung mit Pamidronat, Pamidronat mit Thalidomid und keiner Erhaltungstherapie verglich, ein besseres Ergebnis für den Thalidomid-Arm dieser Untersuchung auf. Diese Beobachtungen bedürfen jedoch noch weiteren Bestätigungen (Attal et al. 3289-94). Ebenso stehen zurzeit die neueren Substanzen, wie Lenalidomid und Bortezomib, noch auf dem Prüfstand.

2.11.5. Behandlung des rezidivierenden oder refraktären Myeloms

Auch nach einer erfolgreichen initialen Behandlung ist ein Rezidiv der Erkrankung häufig. Doch wie bei der Erhaltungstherapie, gibt es in der Rezidivsituation eine Vielzahl von Therapiemöglichkeiten, von denen einige im Folgenden genannt werden sollen.

Eine Möglichkeit stellt die Wiederholung der Induktionstherapie dar, wenn das Rezidiv erst nach über sechs Monaten eingetreten ist. Weiterhin können neuere Substanzen, wie Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid als Monotherapie oder zusammen mit anderen Zytostatika zur Anwendung kommen. Ebenso wäre eine Therapie mit Cyclophosphamid im Cyclophosphamid- VAD (Vincristin- Adriamycin- Dexamethason)- Regime oder als Hochdosis-Cyclophosphamid denkbar. Außerdem gibt es auch Schemata, die auf Dexamethason als Monotherapie oder ebenfalls in Kombination mit verschiedenen Zytostatika basieren (Kyle R.A. et al. 749-57; Ries LAG et al.).

2.11.6 Supportive Maßnahmen

Der Ausbau der supportiven Therapie war ein weiterer großer Fortschritt in der Behandlung des multiplen Myeloms. Einen Meilenstein stellt hierbei die Entwicklung von Bisphosphonaten zur Behandlung von Knochenläsionen oder einer Minderung der Knochendichte dar. Aber auch die Therapie von anderen Komplikationen, wie beispielsweise Infektionen, ist effektiver geworden. Eine angemessene und rechtzeitige Therapie wirkt sich positiv auf die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit des Patienten aus.

Etwa 85% der Patienten sind im Laufe ihrer Erkrankung von einer Mitbeteiligung der Knochen in Form von Osteolysen oder einer Osteopenie betroffen. Ergebnissen großer Studien zufolge, sollten Myelom- Patienten regelmäßig Bisphosphonate erhalten. Diese verhindern Frakturen, reduzieren dadurch Schmerzen, vermindern die Progression von bestehenden Knochenläsionen und ermöglichen es, die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten zu erhalten (Ludwig and Zojer 817-35; Berenson et al. 593-602; Berenson et al. 488-93). Bei Patienten mit Frakturen an der Wirbelsäule hat sich außerdem die Behandlung mittels Vertebro- oder Kyphoplastie etablieren können (Ludwig and Zojer 817-35; Multiple Myeloma Panel Members. NCCN clinical practice guidelines in oncology- v.1.2008; Kyle R.A. et al. 749-57; Ries LAG et al.). Eine niedrig dosierte Strahlentherapie mit 10 bis 30 Gray stellt eine Option der Schmerztherapie für Patienten mit therapieresistenten Schmerzen,

drohenden Frakturen oder mit Gefahr einer Rückenmarkseinklemmung dar (Hu and Yahalom 101-8, 111).

Infektionen werden bei Myelom- Patienten sehr häufig diagnostiziert. Diese sollten zügig und konsequent mit Antibiotika behandelt werden, da sie zu den Hauptursachen für erhöhte Morbidität und Sterblichkeit zählen (Ludwig and Zojer 817-35). Wenn sich die Infektionen häufen, kann über eine dauerhafte, prophylaktische Gabe von Antibiotika nachgedacht werden. In lebensbedrohlichen Situationen gibt es die Option von Immunglobulin-Infusionen. Außerdem sollte den Patienten zu einer Impfung gegen Pneumokokken und Influenza geraten werden.

Im Falle einer Hyperkalzämie hat sich eine adäquate Flüssigkeitsversorgung bei gleichzeitiger Gabe von Furosemid, Steroiden und Bisphosphonaten und/ oder Calcitonin bewährt (Kyle R.A. et al. 749-57; Ries LAG et al.).

Weiterhin ist vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf ein ausreichend hohen Hämoglobinwert zu achten. Dieser kann durch die regelmäßige Verabreichung von rekombinantem Erythropoetin sichergestellt werden (Ludwig and Zojer 817-35). Um einer Niereninsuffizienz vorzubeugen, sollte für eine ausreichende Hydratation gesorgt werden und auf nicht- steroidale Antiphlogistika und Untersuchungen mit Kontrastmittel weitestgehend verzichtet werden. Kommt es dennoch zu einer Organschwäche, kann eine Plasmapherese durchgeführt werden (Kyle R.A. et al. 749-57).

Zu den Sonderfällen zählen die Therapien mit Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib. Bei der Monotherapie mit Letzterem ist ein vorbeugender Schutz gegen Herpes zweckmäßig und bei Thalidomid und Lenalidomid wird zu einer antithrombotische Prophylaxe geraten (Kyle R.A. et al. 749-57).

Unter Berücksichtigung all dieser Maßnahmen kann beim Patienten ein höheres Wohlbefinden und ein längeres krankheitsfreies Intervall erreicht werden.

3 Lenalidomid

In der aktuellen Therapie des multiplen Myeloms werden Steroide, Alkylanzien und Hochdosismchemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angewendet. Anfänglich lässt sich meist ein gutes Ansprechen verzeichnen, aber im Rahmen des Krankheitsverlaufs wird häufig ein Therapieversagen beobachtet. Deswegen werden neue Wirkstoffe benötigt, die in einer solchen Situation Resistenzen überwinden können und gleichzeitig eine niedrige Toxizität aufweisen. Zu diesen neuen Substanzen zählen die sogenannten IMiDs (immunomodulatory drugs), die Thalidomid- Abkömmlinge darstellen und über eine Vielzahl von Mechanismen wirken.

3.1 Thalidomid

Die folgende Grafik zeigt die chemische Formel von Thalidomid.

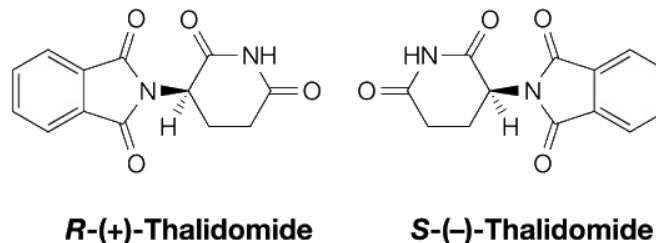


Bild 5: Strukturformel von Thalidomid (aus Bartlett, Dredge, and Dalgleish 314-22)

Thalidomid (α - (N- phthalimido) glutarimid) ist ein synthetisch hergestelltes Derivat der Glutaminsäure und wirkt sowohl sedativ als auch antiemetisch bei gleichzeitig fehlender Barbiturat- Toxizität. Daher wurde es in den 1950er Jahren zur Behandlung von Morgenübelkeit bei Schwangeren verwendet. Als jedoch festgestellt wurde, dass der Gebrauch zu schweren konnatalen Fehlbildungen führte, wurde es 1961 vom Markt genommen (Bartlett, Dredge, and Dalgleish 314-22). In den darauf folgenden Jahren wurde immer wieder in Einzelfallstudien oder Untersuchungen mit kleiner Patientenzahl festgestellt,

dass Thalidomid auch antiinflammatorische und immunmodulatorische Wirkungen besitzt. So wurde es von der WHO nach einer Studie mit gutem Erfolg unter strengen Auflagen erstmals wieder von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (Bartlett, Dredge, and Dalgleish 314-22). In weiteren Analysen zeigten sich neben der immunsuppressiven Wirkung noch andere klinisch nutzbare Eigenschaften wie zum Beispiel die Inhibition von TNF- α und die Hemmung der Angiogenese. Letzteres führte zum Einsatz in der Krebs- Therapie (Bartlett, Dredge, and Dalgleish 314-22). Eine Veröffentlichung berichtete über eine Ansprechrate von 32% bei rezidivierten und refraktären Myelom- Patienten (Singhal et al. 1565-71). Neuere Studien zeigen, dass diese Effektivität durch die Kombination mit Dexamethason sogar auf Ansprechraten von 60-70% gesteigert werden kann (Weber 375-83).

3.2 Lenalidomid (Revlimid)

Neben diesen positiven Aspekten von Thalidomid weist das Medikament auch Nebenwirkungen auf, wie beispielsweise die Verursachung von Polyneuropathien und die Teratogenität. Deswegen wurde nach Derivaten dieser Substanz gesucht, bei denen diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei gleicher Wirksamkeit fehlten. Durch eine Änderung in der chemischen Struktur entstand das Zweitgeneration- IMiD CC- 5013 (Lenalidomid; Revlimid®). Dieses war in der Lage TNF (Tumornekrosefaktor)- α deutlich stärker zu inhibieren und dabei keine teratogenen, sedativen oder neurotoxischen Nebenwirkungen auszulösen (Bartlett, Dredge, and Dalgleish 314-22).

3.2.1 Chemische Struktur

Lenalidomid stellt eine N- Phthaloyl- substituiertes Thalidomid- Analogon dar. Es hat eine zusätzliche Aminogruppe am vierten Kohlenstoffatom des Phthaloyl- Rings des Thalidomids und gleichzeitig eine Carbonylgruppe weniger als die Ausgangssubstanz. Die nachstehende Strukturformel zeigt Lenalidomid.

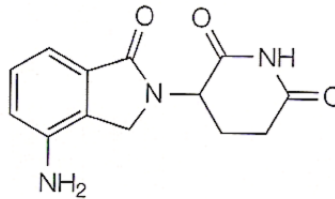


Bild 6: Strukturformel von Lenalidomid (aus Bartlett, Dredge, and Dalglish 314-22)

Insgesamt reduziert es die TNF- α - Synthese in aktivierten Monozyten des peripheren Blutes 15000 - fach stärker als Thalidomid (Muller et al. 1625-30).

3.2.2 Biologische Aktivität

Ein wichtiger Unterschied zu Thalidomid ist die bisher nicht nachgewiesene und damit vermutlich nicht vorhandene Teratogenität und Mutagenität von Lenalidomid (Bartlett, Dredge, and Dalglish 314-22).

Genauso wie die Ausgangssubstanz zeigt es eine antiangiogenetische Wirkung, eine Herabregulierung der Expression von inflammatorischen Zytokinen und eine Beeinflussung der Zellen des Immunsystems. Zugleich erzielt Lenalidomid eine sehr viel stärkere Hemmung von TNF- α und eine effektivere Modulation der Immunzellen im Vergleich zu Thalidomid. Dies wird durch die Inhibition von Botenstoffen, wie beispielsweise IL-6, erreicht (Bartlett, Dredge, and Dalglish 314-22). Des Weiteren sorgt Lenalidomid für eine Erhöhung der Anzahl der natürlichen Killerzellen, welche eine Lyse von Myelomzellen bewirken können (Corral et al. 380-86;Musto 325-32;Bartlett, Dredge, and Dalglish 314-22).

Eine weitere herausragende Eigenschaft von Lenalidomid ist die Hemmung der Neovaskularisation. Wie diese Inhibition vonstattengeht ist noch nicht geklärt, aber es konnte jedoch bereits eine Hemmung von VEGF (vascular endothelial growth factor) und bFGF (basic fibroblast growth factor) nachgewiesen werden (Dredge et al. 1166-72;List S31-S35).

Die direkten Effekte von Lenalidomid auf die Tumorzellen werden über einen Wachstumsstopp und durch die Induktion einer Caspase- abhängigen Apoptose vermittelt. Dies wird vermutlich durch die Hemmung von IL- 6 erreicht. Dieses

Phänomen konnte auch in mutierten Zelllinien beobachtet werden, die auf andere Chemotherapien bereits nicht mehr ansprechen.

Ein weiterer Nutzen kann aus der Tatsache gezogen werden, dass Lenalidomid die Effekte von etablierten Anti- Myelom- Substanzen wie beispielsweise Dexamethason, TNF- related apoptosis- inducing ligand und Proteasominhibitoren zu verstärken vermag (Bartlett, Dredge, and Dalglish 314-22).

Für die Tumorzelle ist das Milieu des Knochenmarks besonders wichtig, wobei vor allem die Interaktion mit den Stromazellen hervorzuheben ist. Lenalidomid bewirkt, dass Anheftungsmoleküle, wie zum Beispiel das intrazelluläre Adhäsionsmolekül-1, weniger exprimiert werden und so die Myelomzellen nicht an die Stromazellen andocken können (Knight 24-30). Durch die fehlende Kommunikation der beiden Zellarten fehlt der Tumorzelle das für das Überleben und Wachstum zuständige IL-6 (Gupta et al. 1950-61).

Auf dem folgenden Bild sind die Zusammenhänge nochmals übersichtlich dargestellt.

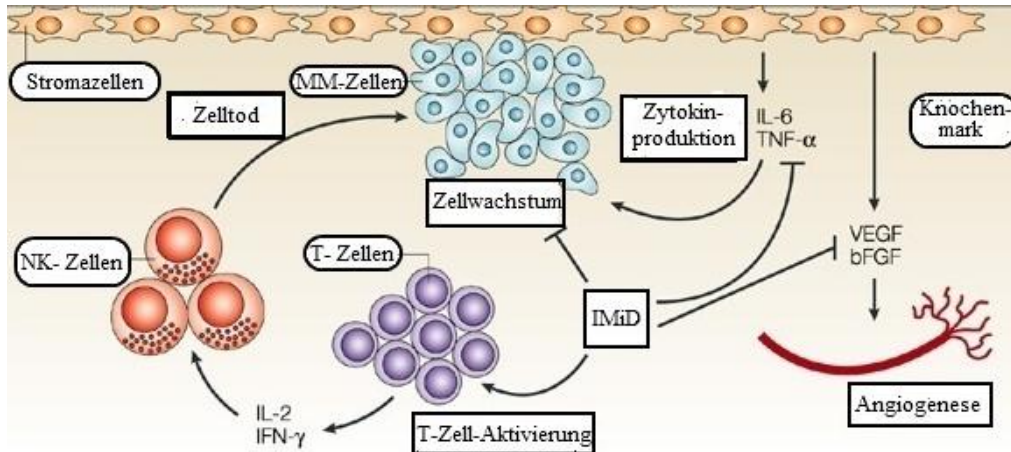


Bild 7: Wirkung des Immunmodulators (IMiD) Lenalidomid auf multiple Myelomzellen (MM-Zellen) im Knochenmark (modifiziert nach Bartlett, Dredge, and Dalgeish 314-22)

IMiDs bewirken einen Wachstumsstopp und/oder eine Apoptose der entarteten Zellen. Außerdem verhindern sie, dass die Myelomzellen an die Stromazellen des Knochenmarks anheften kann. Ferner senken sie die Synthese von Wachstumsfaktoren (VEGF, bFGF), wodurch die Angiogenese reduziert wird. Das Wachstum der neoplastischen Klone wird durch Hemmung der Produktion von IL-6 und TNF- α in den Stromazellen verringert. Weiterhin verstärken die IMiDs die Entwicklung und Stimulation der T- Zellen. Dies führt zu erhöhter IL-2- und IFN- γ - Ausschüttung, was wiederum natürliche Killerzellen (NK-Zellen) aktiviert und den Tod von Myelomzellen zur Folge hat (Bartlett, Dredge, and Dalgeish 314-22).

3.2.3 Klinische Studien

Nachdem in den präklinischen Untersuchungen die Wirksamkeit von Lenalidomid gezeigt werden konnte, schloss sich eine Phase- I- Studie zur Ermittlung der optimalen Dosis bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom an. Da bei allen Patienten mit einer 50mg/d- Dosis eine Myelosuppression festgestellt wurde, wohingegen 25mg/d gut vertragen wurden, gilt letztere als maximal tolerable Menge. Hervorzuheben ist außerdem die Ansprechrates von 71%. Gleichzeitig fehlen die typischen Nebenwirkungen von Thalidomid, wie beispielsweise Neuropathien (Richardson et al. 3063-67).

Eine darauf folgende Phase- II- Studie untersuchte bei vorbehandelten Patienten die Auswirkungen von 30mg/d Lenalidomid. Falls eine sogenannte „Stable Disease“ (SD) oder ein Progress beobachtet wurde, wurde zusätzlich

Dexamethason verabreicht. Hierbei konnte ein Ansprechen von insgesamt 25% und ein durchschnittliches Überleben von 7,7 Monaten (1x30mg/d) beziehungsweise 3,9 Monaten (2x15mg/d) gezeigt werden. Diejenigen Patienten, welche neben Lenalidomid auch Dexamethason erhielten, wiesen insgesamt eine Ansprechrates von 29% auf. Weiterhin fielen keine unerwünschten Nebenwirkungen, wie zum Beispiel eine Obstipation, auf. Die Myelosuppression trat jedoch bei den Patienten mit der zweimaligen Einnahme am Tag stärker und nach einer kürzeren Zeitspanne auf (Elsevier Wirkstoffprofile Lenalidomid - Klinische Studien 26-42).

In zwei großen, multizentrisch durchgeführten, randomisierten und doppelblinden Studien wurde die Kombination Lenalidomid/ Dexamethason mit Placebo/ Dexamethason bei rezidiviertem beziehungsweise refraktärem Myelom verglichen. Lenalidomid wurde im 28- tägigen Zyklus eingenommen und 40mg Dexamethason zusätzlich an einzelnen, festgelegten Tagen gegeben. Da eine Zwischenanalyse eines unabhängigen Kontrollausschusses einen signifikanten Vorteil im Punkt „time to progression“ im Lenalidomid/ Dexamethason- Arm feststellte, wurde die Studie entblindet und den Patienten die Gelegenheit gegeben, ebenfalls das Verum zu erhalten (Elsevier Wirkstoffprofile Lenalidomid - Klinische Studien 26-42). Die Ansprechrates beim Lenalidomid/ Dexamethason- Arm betragen bei der MM-009- Studie 61% und bei der MM-010- Untersuchung 59% im Vergleich zum Placebo/ Dexamethason- Arm mit 20,5% und 24%. Auch im Gesamtüberleben schnitt die Lenalidomid- Gruppe deutlich besser als das Placebo- Kollektiv ab (Weber et al.). Weiterhin zeigte sich eine Überlegenheit im Zeitintervall bis zum Fortschreiten der Krankheit. Diesen Studien war ferner zu entnehmen, dass auch Erkrankte mit reduzierter Nierenfunktion, ältere Personen (über 65 Jahre) und Patienten mit Thalidomid- Behandlung in ihrer Vorgeschichte von der Lenalidomid- Gabe profitieren können. Weiterhin wurde beobachtet, dass sich eine frühere Einnahme günstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Dies lässt sich an den Ergebnisse einer späteren Progression und einem besseren Ansprechen ablesen (Elsevier Wirkstoffprofile Lenalidomid - Klinische Studien 26-42).

Erwähnenswert sind auch die Ergebnisse der MM-016- Studie. Bei dieser wurde die Wirksamkeit von 25mg/d Lenalidomid im ebenfalls 28- tägigen Zyklus in der Kombination mit 40mg Dexamethason Zeiten getestet. Hierbei wurden bereits therapierte Patienten mit und ohne Deletion 13 und der Translokation t(4; 14) untersucht, wobei sich letztlich kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte. Das lässt vermuten, dass Lenalidomid auch bei Patienten mit aggressiverer Erkrankungsentität mit Erfolg eingesetzt werden kann (Bahlis et al.).

Aber auch bei neu diagnostizierten Myelom- Patienten konnte in einer Phase-II- Studie mit 25mg/d und 40mg Dexamethason im bewährten Einnahmezyklus positive Ergebnisse vermerkt werden. Dazu zählen die Ansprechrate von 91%, ein zweijähriges progressionsfreies Überleben von 74% und ein Gesamtüberleben von 91%. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass bei allen Erkrankten mit anschließender Stammzelltransplantation eine ausreichende Mobilisation der Zellen möglich war. Eine Myelosuppression kam weniger häufig vor, als beim rezidivierten oder refraktären Myelom. Außerdem konnte die Rate an tiefen Venenthrombosen durch eine antithrombotische Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) gesenkt werden (Lacy et al. 1179-84;Rajkumar et al. 4050-53).

3.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Lenalidomid hat in den klinischen Studien seine Wirksamkeit gezeigt und gleichzeitig weniger Nebenwirkungen aufgewiesen als Thalidomid. Doch auch Lenalidomid führt zu unerwünschten Wirkungen, wie die MM- 009- und die MM- 010- Studie zeigten.

Aufgrund der Nebenwirkungen musste im Verum- Arm bei 45% der Patienten die Behandlung mindestens einmal unterbrochen werden, während dies bei nur 21% in der Placebo- Gruppe der Fall war. Die Ursache für einen kompletten Abbruch der Therapie in beiden Behandlungsarmen war bei der MM- 010- Studie meist ein Fortschreiten der Krankheit. Weitere 9% beendeten die Therapie wegen der Nebenwirkungen. Ferner traten mit 87% insgesamt 10% mehr unerwünschte Wirkung in der Verum- Gruppe auf (Dimopoulos et al.

2123-32;Elsevier Wirkstoffprofile Lenalidomid - Klinische Studien 26-42). Im Folgenden sollen nun die häufigsten Nebenwirkungen des Medikamentes angesprochen werden.

Neutropenie stellte mit 25% die am meisten vorkommende unerwünschte Wirkung dar, gefolgt von Obstipation und Müdigkeit. Weitere, sehr häufige (>10%) Erscheinungen waren: Muskelkrämpfe und Muskelschwäche, Schlaflosigkeit, ausgeprägtes körperliches und psychisches Erschöpfungsgefühl. Als hämatotoxische Komplikationen wurden vor allem Thrombopenien und Anämien nachgewiesen. Bei Patienten mit ausgeprägter oder sehr starker Myelosuppression (Grad 3 oder 4; siehe Kapitel 4.3) wurde dies zunächst mit Granulozyten Kolonie- stimulierendem Faktor (G-CSF) behandelt. Erst, wenn zusätzlich zu dieser Nebenwirkung eine andere und höhergradige unerwünschte Wirkung auftrat, wurde Lenalidomid reduziert (Dimopoulos et al. 2123-32;Elsevier Wirkstoffprofile Lenalidomid - Klinische Studien 26-42).

Neben diesen sehr häufigen Nebenwirkungen kamen weiterhin folgende häufige (< 1% bis < 10%) unerwünschte Arzneimittelwirkungen vor: Leuko- und Lymphopenie wurden ebenso beobachtet wie Tremor und Dyspnoe. Ferner berichteten Patienten über Diarrhö, Bauchschmerzen und Hautausschläge.

In der Studie zeigten sich auch sehr schwere Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) wie Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen. Neuere Untersuchungen konnten jedoch eine geringere Rate an thrombotischen Ereignissen beobachten (Menon et al. 1522-28;Elsevier Wirkstoffprofile Lenalidomid - Klinische Studien 26-42). Außerdem litten die Behandelten an Fieber, unter anderem auch an dem sogenannten „neutropenischen Fieber“, und an dritt- oder viertgradigen Lungenentzündungen. Ferner traten Vorhofflimmern, Hyperglykämien und zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Die thrombotischen beziehungsweise thromboembolischen Vorkommnisse zeigten sich beim Lenalidomid/ Dexamethason- Arm signifikant häufiger, so dass zu einer Thromboseprophylaxe geraten wird. Weiterhin war auffällig, dass das Risiko durch die Gabe von rekombinanten Erythropoetinpräparaten zusätzlich gesteigert wurde. Vor diesem Hintergrund sollte der Gebrauch dieser

Substanzen gut abgewogen werden (Elsevier Wirkstoffprofile Lenalidomid - Klinische Studien 26-42). Da in der MM-009- Studie über 21% der Patienten an Infektionen 3. oder 4. Grades erkrankten, empfehlen die Experten eine Prophylaxe mit einem G-CSF- Präparat und/ oder einem Breitspektrum-Antibiotikum (Weber et al. 2133-42).

4 Material und Methoden

Ziel dieser klinischen, retrospektiven Studie war es, die Verträglichkeit von Lenalidomid und Dexamethason alleine und in Kombination mit verschiedenen zytostatischen Substanzen bei ausgedehnt vorbehandelten Myelom- Patienten, wie zum Beispiel Stammzelltransplantierten, zu eruieren. Dies geschah im Rahmen eines sogenannten „named patient programme“. Dadurch konnten die Patienten dieses Medikament bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Lenalidomid- Entwicklung und noch weit vor der Marktzulassung erhalten. Ferner stellte die Gabe von Lenalidomid für die bereits umfassend vorbehandelten Erkrankten eine sogenannte „last line“- Therapie dar, was zu einer gewissen Limitation der Behandlungsergebnisse beitrug. Als Substanzen für die Kombination wurden Adriamycin, Bendamustin, Cyclophosphamid, Melphalan und der Proteasominhibitor Bortezomib verwendet. Als Endpunkte wurde zum einen die Reduktion der Myelomparameter festgelegt, wobei der Erfolg hierbei anhand der Kriterien der „International Myeloma Working Group“ aus dem Jahr 2006 bemessen wurde (Durie et al. 1467-73). Zum anderen wurde auch die Dauer des „overall survivals“ (OS), des „event- free survivals“ (EFS) und das Zeitintervall bis zum ersten Ansprechen berücksichtigt. Des Weiteren wurde die Toleranz der Substanzen anhand der nicht-hämatotoxischen Nebenwirkungen beurteilt. Hierbei wurden verschiedene Bereiche eingeschlossen und die Ausprägung der unerwünschten Wirkungen in vier Schweregrade eingeteilt (siehe Fragebogen im Anhang). Im Folgenden soll nun auf die Auswahlkriterien der Patienten, das Studiendesign und das Vorgehen bei der Beurteilung der Wirkung des Medikamentes erläutert werden.

4.1 Patienten

In diesem Teil der Studie befanden sich insgesamt 20 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom, die zuvor schon zahlreiche Therapien erhalten hatten. Bedingung für die Aufnahme in die Studie war, dass die Erkrankten auf alle bisherigen Behandlungen nicht mehr ausreichend reagierten und es sich somit um eine sogenannte „last line“- Therapie handelte. Weiterhin

wurde ein Patient mit einer primär systemischen Amyloidose behandelt, da Untersuchungen auch hier eine Wirksamkeit ergeben hatten (Comenzo 179-87).

Die Myelom- Patienten waren zu Beginn der Lenalidomid- Behandlung im Durchschnitt 61 Jahre alt (range 44-79 Jahre) und hatten bereits vor dieser Therapie durchschnittlich 9,05 Behandlungen erhalten, wie zum Beispiel Hochdosis- Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation. Letztere wiesen 65% (13) der Erkrankten in ihrer Anamnese auf, wovon 77% (10) eine autologe Transplantation, 8% (1) eine allogene Transplantation und 15% (2) beide Varianten erhalten hatten. Ferner wiesen 60% der Behandelten bereits eine Thalidomid- Therapie in ihrer Anamnese auf, die bei 50% eine Polyneuropathie zur Folge hatte. Bis auf einen Erkrankten, bei dem aufgrund seines solitären Plasmozytoms eine Beurteilung nach Durie und Salmon nicht möglich war, wurden alle Patienten in dieser Arbeit anhand dieser Einteilung eingeordnet. Es befanden sich 68% der Untersuchten im Stadium IIIA und 32% im Stadium IIA. Weiterhin gab es einen Patienten mit einem Bence Jones- Myelom. Im Mittel wurden sechs Zyklen verabreicht.

4.2 Studiendesign

Die Effizienz und Verträglichkeit von Lenalidomid und Dexamethason bei intensiv vortherapierten Patienten wurde in einer multizentrischen Studie getestet. Zu diesen Zentren zählen die Universitätskliniken von Heidelberg, Berlin, Freiburg, Lübeck und Würzburg. In dieser Arbeit wurden ausschließlich die Daten der letzteren Institution zur Auswertung herangezogen. Ein Einsatz von noch nicht vom Markt autorisierten Medikamenten ist in Deutschland erlaubt, wenn es keine andere Alternativen bei einer lebensbedrohlichen Erkrankung gibt. Durch die Zusammenarbeit mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) Deutschland konnte die Kombination von Lenalidomid und Dexamethason im Rahmen eines „named patient programme“ mit bereits zugelassenen zytostatischen Substanzen noch vor der Marktzulassung in Deutschland den Patienten dieser Studie verabreicht und die gewollten und unerwünschten Wirkungen eruiert werden. Diese wurden anhand

eines umfangreichen Fragebogens (siehe Anhang) erfasst. Die Daten aus dieser retrospektiven Studie wurden den Patientenakten entnommen. Eine Analyse der hämatotoxischen unerwünschten Wirkungen war nicht möglich, weil diese nicht ausreichend dokumentiert wurden. Daher konnten nur die nicht-hämatotoxische Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

4.3 Beurteilungskriterien

Der Erfolg der Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason in Kombination mit verschiedenen Chemotherapeutika wurde mit Hilfe der Ansprechkriterien der International Myeloma Working Group von 2006 erstellt. Diese sind an die EBMT (The European Group for Blood and Marrow Transplantation)- Kriterien für Patienten nach Stammzelltransplantation angelehnt und können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 5: Arten des Therapieansprechens und die Beurteilungskriterien (modifiziert nach Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-81)

Ansprechen unter Therapie	Beurteilungskriterien
CR (Complete Remission)	<ol style="list-style-type: none"> Kein Nachweis von Paraprotein in Serum oder Urin mittels Immunfixation für mindestens sechs Wochen Plasmazellinfiltration im Knochenmark < 5% Keine neuen Osteolysen oder keine Vergrößerung der bereits vorhandenen Knochenläsionen Verschwinden von Weichteiltumoren bei einem extrazellulären Myelom
PR (Partial Remission)	<ol style="list-style-type: none"> Reduktion des Paraproteins um mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert für über sechs Wochen Rückgang der Leichtketten- Ausscheidung im Urin um über 90% des Ausgangswertes oder auf unter 0,2g/24h für mindestens sechs Wochen Reduzieren der Infiltration des Rückenmarks durch um mindestens 50% Über 50%-ige Größenabnahme des Weichteiltumors Keine Progredienz der Osteolysen
MR (Minimal Remission)	<ol style="list-style-type: none"> Reduktion des Paraproteins um 25-49% für mindestens sechs Wochen Leichtkettenausscheidung im Urin um 50-89% zurückgegangen, aber noch über 0,2g/ 24h, für wenigstens sechs Wochen Reduzierung der Plasmazellinfiltration im Knochenmark um 25-49% Verkleinerung eines Weichteiltumors um 25-49% Keine Veränderung der Osteolysen
SD (Stable Disease)	Weder Merkmale der MR noch der Progression
PD (Progressive Disease)	<ol style="list-style-type: none"> Zunahme des Paraproteins im Serum oder im 24h- Urin um mindestens 25% (Anstieg mindestens 0,2g/24h) Plasmazellinfiltration des Knochenmarks über 25%, wobei dies eine Zunahme um mindestens 10% darstellt Größenprogredienz eines Weichteiltumors Vergrößerung bekannter Osteolysen oder ein Neuauftreten Hyperkalzämie, die ausschließlich durch das Myelom verursacht sein kann
Rezidiv nach CR	<ol style="list-style-type: none"> Wiederauftreten des Paraproteins mittels Immunfixation oder Elektrophorese Knochenmarkinfiltration > 5% Zunahme von Osteolysen in Größe oder Anzahl Hyperkalzämie durch das Multiple Myelom ausgelöst
Krankheitskontrolle	Reduktion der Myelomparameter um mindestens 25%

Die Definition der Krankheitskontrolle weicht von den EBMT- Kriterien ab. Da alle Patienten bereits stark vorthera­piert waren und auf jede bisher erfolgte Behandlung nicht mehr ansprachen, ist hier eine Reduktion der Myelomparameter um mindestens 25% bereits als Erfolg zu werten.

Des Weiteren wurden die nicht- hämatotoxischen Nebenwirkungen in vier Schweregrade eingeteilt, wobei Grad 3 und 4 als schwerwiegende unerwünschte Wirkung zu beurteilen ist. Die Kriterien der jeweiligen Schweregrade können dem verwendeten Fragebogen (siehe Anhang) entnommen werden.

Ebenso wurden die Dauer des OS, des EFS und die Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie in die Beurteilung mit eingeschlossen und mittels Kaplan-Meier- Plots analysiert.

Ein „Ereignis“ stellte entweder ein Progress der Erkrankung oder der Tod eines Patienten dar.

5 Ergebnisse

Die untersuchte Patientengruppe besteht aus 20 Probanden mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom und einem Erkrankten, bei dem eine primär systemische Amyloidose diagnostiziert wurde. Zunächst wird die Wirkung von Lenalidomid auf die stark vorbehandelten Myelom- Patienten in Kombination mit unterschiedlichsten Chemotherapeutika beschrieben, bevor die Effekte von Lenalidomid auf eine primär systemische Amyloidose näher betrachtet wird.

5.1 Wirkungen von Lenalidomid auf intensiv vorbehandelte Myelom-Patienten

Die folgenden Tabellen erlauben eine Übersicht über die demographischen und klinischen Charakteristiken der analysierten Patienten und den erzielten Ansprechraten.

Tabelle 6: Demografische und klinische Charakteristiken der analysierten Patienten

Charakteristika	
Gesamtzahl der untersuchten Myelom- Patienten	20
Alter (Jahre)	
Median	60,95
Range	44-79
Männliches Geschlecht (N/%)	14/ 70
Krankheitsdauer seit Diagnose (Monate)	
Median	80,75
Range	29-219
Stadium nach Salmon und Durie (N/ %)	
I	0
II	6/ 32
III	13/ 68
Einteilung nicht anwendbar	1
Anzahl der Vortherapien	
Median	9,05
Range	3-19
Art der vorherigen Therapie (N/%)	
Thalidomid	12/ 60
Stammzelltransplantation	14/ 70

Tabelle 7: Erreichte Ansprechraten bei intensiv vortherafierten Patienten

Ansprechen	
Ansprechraten insgesamt (N/%)	8/ 42
CR	1/ 5
PR	7/ 37
MR	5/ 26
Krankheitskontrolle (N/%)	13/ 68
SD (N/%)	5/ 26
PD (N/%)	1/ 5

Die 20 Patienten waren zu Beginn der Lenalidomid- Behandlung im Durchschnitt 61 Jahre alt (range 44-79) und hatten vor dieser Therapie bereits durchschnittlich 9,05 Behandlungen (range 3-19) erhalten. Dazu zählen beispielsweise eine Hochdosis- Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation. Im Durchschnitt lag die Erstdiagnose 80,75 Monate (range 29-219) zurück. 70% der Erkrankten wiesen in ihrer Anamnese eine Stammzelltransplantation auf, wovon 60% eine autologe, 15% eine allogene Transplantation und 10% beide Varianten erhalten hatten. Bei weiteren drei Probanden (15%) sollte eine autologe Stammzelltransplantation erfolgen, aber aufgrund der Erkrankung war keine Stammzellmobilisation möglich. Außerdem waren 12 Patienten (60%) zuvor mit Thalidomid therapiert worden, wovon 50% seit dieser Behandlung an einer Polyneuropathie litten. Die Einteilung nach Durie und Salmon war bei einem Erkrankten mit einem solitären Plasmozytom nicht anwendbar. 13 Probanden (68,42%) befanden sich im Stadium IIIA und sechs (31,6%) im Stadium IIA. Eine seltenere Form stellt das Bence Jones-Myelom dar, an dem ein Patient erkrankt war. Die übrigen Probanden hatten in 83,3% der Fälle ein IgG- Myelom und in 16,7% ein IgA- Myelom. Elf Erkrankte wiesen κ - Leichtketten auf und sieben λ - Leichtketten. So entsprachen 50% der Patienten dem IgG κ - Typ, 33,3% dem IgG λ - Typ, 11,1% dem IgA κ - Typ und 5% dem IgA λ - Typ. Im Durchschnitt wurden den Probanden sechs Zyklen (range 1-16) verabreicht. Unter der Therapie mit Lenalidomid wiesen drei Patienten keine Besserung auf, die restlichen 17 Erkrankten zeigten nach durchschnittlich 2,5 Monaten eine Krankheitskontrolle. Bei einem Patienten (5%) wurde eine CR, bei sieben (37%) eine PR, bei fünf (26%) eine MR, bei weiteren fünf (26%) eine SD und bei einem (5%) Proband eine PD nachgewiesen. Demzufolge konnte eine 42%-ige Ansprechrage, die als eine Reduktion der Paraproteine um mindestens 50% definiert ist, bei diesen Patienten verzeichnet werden. Zudem wurde bei 67% der Fälle eine Krankheitskontrolle festgestellt. Ein Proband verstarb bereits nach zweieinhalb Wochen an nicht durch Lenalidomid verursachten zerebralen Blutungen und konnte folglich nicht in die Beurteilung eingeschlossen werden.

Zusammenfassend stellen die nachfolgenden Kaplan- Meier- Plots sowohl das Gesamtüberleben der Patienten als auch das ereignisfreie Intervall, unterteilt in die jeweiligen Stadien, dar.

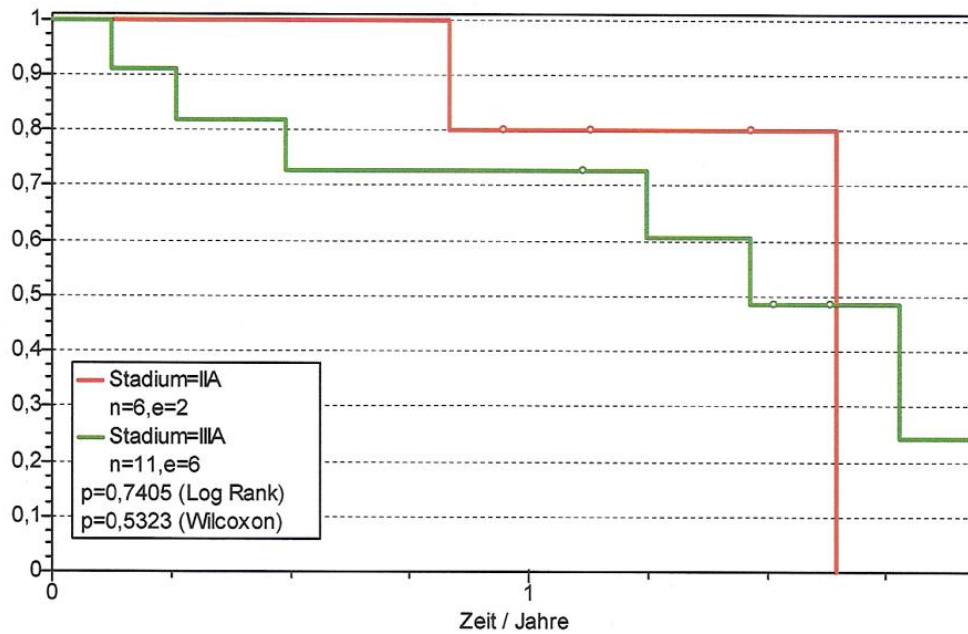


Bild 8: Das Gesamtüberleben der Patienten abhängig von der Stadieneinteilung nach Durie und Salmon

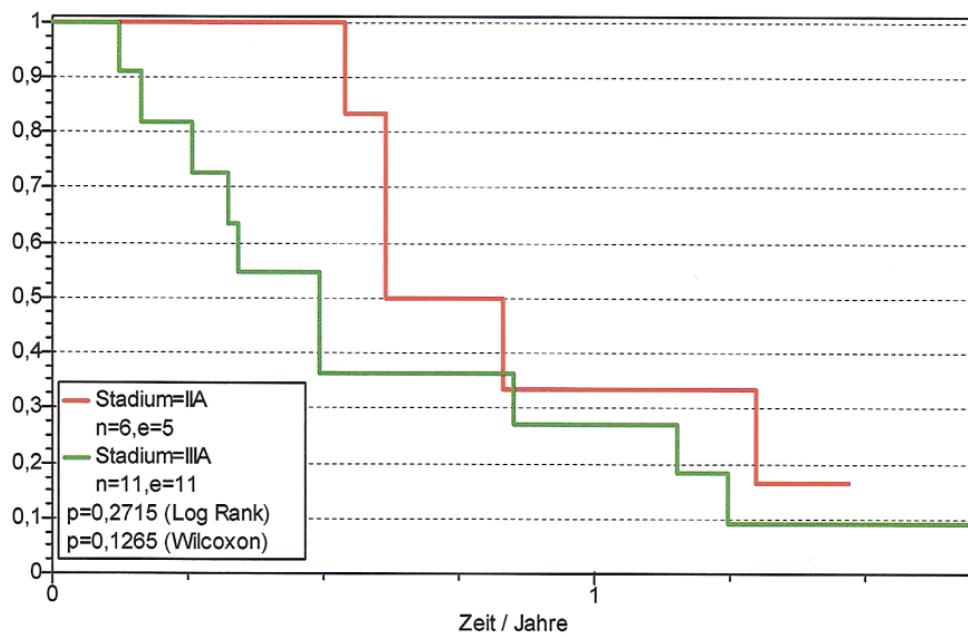


Bild 9: Ereignisfreies Überleben der analysierten Patienten abhängig vom Erkrankungsstadium

Im Folgenden werden das Ansprechen auf Lenalidomid und die Wirksamkeit von Lenalidomid im Zusammenhang mit unterschiedlichen Chemotherapeutika untersucht.

5.2 Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und Adriamycin

Diese Kombination erhielt die Hälfte der Patienten. Im Durchschnitt waren die Teilnehmer dieser Probandengruppe 62,8 Jahre alt waren. Sechs davon befanden sich zu Beginn der Therapie im Stadium IIIA (66,7%) und drei im Stadium IIA (33,3%). Bei einem Erkrankten konnte die Einstufung nach Durie und Salmon nicht vorgenommen werden, da es sich bei ihm um ein solitäres Plasmozytom handelte. Im Durchschnitt wiesen die Patienten sieben Vortherapien (range 3-13) in ihrer Anamnese auf. Es zeigte sich eine Ansprechrates von 30%. Eine Krankheitskontrolle wurde nach durchschnittlich 2,6 Monaten (range 1-6) erreicht und das ereignisfreie Intervall dauerte 9,07 Monate (range 3-20). Als bestes Ergebnis unter der Therapie konnten vier SD (40%), drei MR (30%), drei PR (30%) und keine PD verzeichnet werden.

Bis auf einen Patienten, der Lenalidomid subjektiv nicht tolerierte, wurde diese Kombination insgesamt gut vertragen. Ein Patient litt an Übelkeit (Grad 2). Ansonsten wurde keine Erhöhung der Leberwerte, der alkalischen Phosphatase oder Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Zwei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz vertrugen die Behandlung sehr gut. In einem Fall kam es zu einer „acute on chronic“- Niereninsuffizienz. Hier ist jedoch eine Infekt- assoziierte Exikiose als Hauptursache anzusehen. Bei einem weiteren Erkrankten wurde eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Grad 2) nachgewiesen, wobei hier allerdings schon vor Therapiebeginn der Verdacht auf eine diabetische Nephropathie geäußert wurde.

Eine Stomatitis trat bei drei Patienten auf (jeweils einmal Grad 1, 2 und 3), die jedoch einfach zu behandeln war.

Insgesamt drei Probanden äußerten gastrointestinale Beschwerden im Rahmen der Lenalidomid- Therapie. Dabei handelte es sich jeweils einmal um

eine Obstipation Grad 1, eine erstgradige Diarrhö und eine drittgradige Salmonellen- Enteritis.

Innerhalb dieser Gruppe kam es in zwei Fällen (20%) zu einem thrombotischen Ereignis. Ein Patient, der ein rekombinantes Erythropoetin erhalten hatte, erlitt unter Therapie mit Acetylsalicylsäure (100mg) eine tiefe Beinvenenthrombose. Bei einem weiteren Probanden wurde ein venöses Blutgerinnsel im Bein diagnostiziert, als wegen einer ausgeprägten Thrombopenie die antithrombotische Behandlung ausgesetzt werden musste. Zu dieser Zeit wurde auch die Gabe von Dexamethason und Doxorubicin pausiert, so dass der Patient nur 15mg Lenalidomid erhielt. Wegen der ausgeprägten Panzytopenie war keine Therapie möglich. Sobald es die Zellzahl erlaubte, wurde der Proband erfolgreich auf zweimal täglich 80mg Clexane eingestellt.

Ferner wurden bei drei Patienten Hautreaktionen verzeichnet, welche jedoch spontan ausheilten. Zwei davon waren erstgradig, was einem Erythem entspricht, und eine Reaktion zeigte sich als Schuppung (Grad 2).

Sieben von zehn Probanden erkrankten an einer Infektion. Diese erfüllten einmal die Kriterien vom Grad 1, viermal von Grad 2 und je einmal die eines dritt- und eine viertgradige Infektes. Alle konnten mit Hilfe von antibiotischer Behandlung kontrolliert werden.

Weiterhin beachtenswert ist, dass fünf Patienten dieser Gruppe bereits eine Behandlung mit Thalidomid absolviert hatten und vier als Folge an einer Polyneuropathie litten (Grad 1 bis 4). Bis auf einen zuvor unauffälligen Erkrankten, bei dem sich eine Grad 1- Polyneuropathie manifestierte, kam es zu keinen Beeinträchtigungen in dieser Hinsicht.

Über geringe Schmerzen (Grad 1) unter der Lenalidomid- Behandlung berichteten zwei Probanden. Bei einem anderen Fall kam es während des ersten Zyklus' zu einem Ermüdungsbruch einer Osteolyse. Da nach so kurzer Zeit konnte allerdings noch nicht mit einem Wirkungseintritt von Lenalidomid gerechnet werden, ist der Zusammenhang allerdings fraglich.

Daneben klagten die Patienten am häufigsten über eine Minderung der Leistungsfähigkeit und über Müdigkeit. Zwei Betroffene berichteten von einer Beeinträchtigung Grad 1 und vier über eine vom Schweregrad 2. Ferner litten

zwei Probanden tagsüber an einer erhöhten Schweißproduktion (je einmal Grad 1 und Grad 2), die jedoch nicht von einem Progress der Erkrankung verursacht wurde. Ein anderer Patient litt unter einer erstgradigen Dyspnoe. Muskelkrämpfe konnten zweimal eruiert werden, wobei der eine Betroffene eine erstgradige Stärke und der andere eine zweitgradige angab. Diese konnten aber durch die Gabe von Lyrica gemindert werden.

5.3 Lenalidomid mit Dexamethason und Cyclophosphamid

Eine weitere Untersuchungsgruppe erhielt im Laufe der Aufzeichnungen eine Kombination der Substanzen Dexamethason, Cyclophosphamid und Lenalidomid. Von den insgesamt neun Probanden (45%) befanden sich vier (44,44%) im Stadium II und fünf (55,56%) im Stadium III. Sie wiesen eine Ansprechrate von 44% auf. Zu Beginn der Lenalidomid- Behandlung waren sie im Durchschnitt 59,56 Jahre (range 44-67) alt und hatten bereits circa zehn Vortherapien (range 4-14) zu verzeichnen. Das ereignisfreie Intervall dauerte durchschnittlich 7,36 Monate (range 3-15,5), wobei bei einem der neun Patienten kein Ereignis eintrat.

Cyclophosphamid wurde bei vier Erkrankten von vorneherein oder bei erneutem Anstieg der Myelomaktivität mit Bortezomib kombiniert. Auch diese Mischung der Wirkstoffe zeigte eine gute Wirksamkeit. Als letzte Alternative wurde die ursprüngliche Dreier- Kombination aus Lenalidomid, Dexamethason und Cyclophosphamid zusätzlich mit Bendamustin, Melphalan oder Bortezomib mit Melphalan ergänzt. Aufgrund der meist erst sehr späten Gabe im Krankheitsverlauf war ein längeres und aussagekräftiges Follow- up hier nicht möglich.

Zwei Probanden sprachen nicht auf die Cyclophosphamid- haltige Therapie an. Einer von ihnen lehnte nach einem Anstieg des Kreatininwertes und Auftreten von Übelkeit (Grad 3) eine Weiterbehandlung ab und der Verlauf konnte nicht untersucht werden. Bei dem anderen Erkrankten konnte mit keiner Kombination die Progression verhindert werden. Zwar zeigte sich durch zusätzliche Bortezomib- Gabe ein serologisches Ansprechen, aber es kam zu einem Befall

des Rekurrensnervs und einer neuen Osteolyse. Die restlichen sieben Patienten zeigten im Schnitt nach 2,7 Monaten (range 1-5) eine Kontrolle der Krankheit. Als beste Therapie- Ergebnisse der einzelnen Erkrankten konnten die erwähnte PD (11%), drei SD (33%), eine MR (11%) und vier PR (44%) festgestellt werden.

Wie auch schon bei der vorherigen Gruppe, wurden weder Herzrhythmusstörungen noch eine Erhöhung der Leberwerte oder der alkalischen Phosphatase beobachtet. Ferner wurde keine Entzündung der Mundschleimhaut festgestellt.

Lediglich bei einem Patienten trat eine therapieresistente Übelkeit und Erbrechen bis Grad 3 auf. Weiterhin gaben die Behandelten Beschwerden bei der Verdauung an. So berichteten jeweils zwei Probanden über Obstipation (je einmal Grad 1 und 2) und Diarrhö (jeweils einmal Grad 1 und 2).

Es gab nur einen Patienten, bei dem es bei der Kombination aus Lenalidomid mit Dexamethason, Cyclophosphamid und Bortezomib zu thrombotischen Ereignissen kam. Dies ist zudem ein besonderer Fall, da der Betroffene bei einer vorbestehenden Bizytopenie zusätzlich noch eine Faktor V- Leiden-Mutation aufwies. Bei ihm wurden sowohl eine Analvenen- (Grad 1) als auch eine tiefe Beinvenenthrombose (Grad 3) diagnostiziert. Letztere trat unter der täglichen Gabe von 60mg Clexane und von 150µg Aranesp auf. Daraufhin wurde die Clexane- Dosis auf 70mg zweimal täglich erhöht. Dennoch kam es nach drei Monaten zu einer oberflächlichen Analvenenthrombose. Mit 80mg Clexane zweimal am Tag konnte schließlich eine Kontrolle erreicht werden.

Eine Hautbeteiligung trat bei zwei der Behandelten in Form einer zweitgradigen Reaktion und bei einem Erkrankten in Form eines Erythems (Grad 1) auf.

Auch in dieser Gruppe spielten Infektionen eine große Rolle. Ein Proband war während der gesamten Therapiedauer nur leicht beeinträchtigt (Grad 1). Fünf Patienten litten jedoch an einem zweitgradigen Infekt und zwei Erkrankte benötigten eine intravenöse Therapie (Grad 3).

Schmerzen wurden von diesem Kollektiv häufig geäußert. So berichtete ein Proband über erstgradige und drei über zweitgradige Beschwerden, die vor

allem das axiale Skelett betrafen. Bei einem Erkrankten waren die Schmerzen durch Osteolysen bedingt, die jedoch nicht frakturierten. Einmal mussten drittgradige Thoraxschmerzen mit Tilidin behandelt werden.

In einem Fall (11%) wurden erhöhte Retentionsparameter (Kreatinin- Wert: 6,1 mg/dl) festgestellt, woraufhin die Therapie abgebrochen wurde und der Patient jede weitere Behandlung abgelehnte.

Bei einem Probanden kam es zu einer Verschlechterung einer vorbestehenden, Thalidomid- assoziierten Polyneuropathie von Grad 1 auf Grad 3 mit motorischen Ausfällen, die wiederholte Stürze zur Folge hatten. Zu diesem Zeitpunkt stiegen jedoch auch die Myelomparameter wieder an, was auf eine erhöhte Krankheitsaktivität hindeutete. Nach der zusätzlichen Gabe von Melphalan kam es zu einem Ansprechen der Therapie und auch der Schweregrad der PNP besserte sich auf Grad 1. Zum Zeitpunkt der Progression der Nervenbeteiligung erhielt der Patient zusätzlich Bortezomib, das als typische Nebenwirkung eine PNP verursachen kann (Wolf et al.). Bei einem Erkrankten mit ebenfalls schon bekannter Nervenschädigung kam es zu einem neu aufgetretenen Kribbelgefühl an der Fußsohle, welches sich mit der Einnahme von Lyrica deutlich besserte. Im Gegensatz zu den bisherigen Fällen, trat bei einem Probanden eine klare Minderung der Beschwerden durch die PNP bereits nach dem zweiten Zyklus der Lenalidomid- haltigen Therapie ein. Später jedoch wurde eine neue Lähmung des Rekurrensnervs diagnostiziert. Anhand einer Biopsie konnte festgestellt werden, dass es sich um eine extramedulläre Infiltration der Myelomzellen handelte.

Wie auch bei der Kombination mit Doxorubicin, wurde von zwei Patienten vermehrte Müdigkeit und Leistungsminderung geschildert. Sie wurden jeweils als Grad 1 eingestuft, wohingegen zwei weitere Probanden zweitgradige Beeinträchtigungen beschrieben. Drei Behandelte berichteten über Krämpfe der Muskulatur. Diese Grad 1- Ausprägung konnte erfolgreich mit Magnesium oder auch in der Kombination mit Limpar behandelt werden. Andere Beschwerden, die ebenfalls unter Grad 1 fielen und jeweils nur einmal vorkamen, waren folgende: Schweißattacken am Tag, Kurzatmigkeit und Kreislaufbeschwerden. Letztere sind allerdings eher auf eine Neupogen- Gabe zurückzuführen.

Abschließend konnte dies allerdings nicht geklärt werden, da der Patient sich dem Follow-up entzogen hat. Zudem litt er an petechialen Einblutungen am Rumpf und zweitgradigen Muskelkrämpfen. Ob diese durch Lenalidomid, Neupogen, Dexamethason oder Cyclophosphamid verursacht wurden, konnte nicht eruiert werden.

Bei einem weiteren Behandelten zeigten sich eine Verschlechterung der vorbestehenden PNP, eine Schwellung der Beine und eine Myositis (alle Grad 2). Nach Absetzen von Lenalidomid zeigte sich eine Besserung der Myositis und der Beinödeme. Bei einem weiteren Fall erkrankte der Patient an einer Kieferosteonekrose, obwohl er während seines gesamten Krankheitsverlaufs niemals Bisphosphonate erhalten hatte. Die Ursache dafür konnte nicht ermittelt werden.

5.4 Lenalidomid, Dexamethason und Melphalan

Insgesamt erhielten sechs (30%) der Behandelten während ihrer Krankheit diese Kombination und wiesen unter dieser Therapie eine Ansprechrate von 50% auf. Im Schnitt waren die Probanden 61,8 Jahre alt (range 53-67). 33% (zwei) der Untersuchten befanden sich im Stadium II und 67% (vier) im Stadium III. Das beste Ergebnis, das unter dieser Substanzen- Mischung erreicht wurde, war jeweils ein Mal eine PD (16%), eine SD (16%) und eine MR (16%) und dreimal (50%) eine PR. Das EFS betrug bei fünf Probanden durchschnittlich 7,87 Monate (range 2-15,5), wobei bei einem Patienten während der gesamten Beobachtungszeit kein Vorkommen festgestellt wurde. Ein weiterer Erkrankter sprach auf die Therapie nicht an. Beim Rest der Gruppe zeigte sich eine kontrollierte Krankheitssituation durchschnittlich nach drei Monaten (range 1-5). Im Durchschnitt hatte dieses Patientenkollektiv vor Therapiebeginn mit einer Lenalidomid- haltigen Kombination bereits 9,5 Behandlungen erhalten.

Resümierend kann man sagen, dass dieses Therapieregime sehr gut toleriert wurde. Es gab keine Hinweise auf Herzrhythmusstörungen, Erhöhung der alkalischen Phosphatase oder der Nieren- und Leberwerte. Weiterhin klagte kein Erkrankter über Übelkeit, welche bei den vorherigen

Substanzkombinationen stets aufgetreten war. Ebenso entstanden bei diesen Chemotherapeutika keine venösen Blutgerinnsel. Es wurde jedoch prophylaktisch allen Probanden entweder ASS oder Heparin verabreicht. In dieser Gruppe war ein Faktor V- Leiden- Mutations- Träger, bei dem zuvor bereits eine tiefe Beinvenen- und eine Analvenenthrombose festgestellt worden war. Während der Zeit, in der er diese Zusammenstellung an Medikamenten und Clexane in unterschiedlichen Dosierungen (70-80mg zweimal pro Tag) erhalten hatte, gab es keine Anhalte für neu aufgetretene Blutgerinnsel.

Des Weiteren traten zweimal (33%) Hautausschläge auf. Dabei handelte es sich jeweils einmal um eine erstgradige und eine zweitgradige Ausprägung.

Bei einem Probanden zeigten sich unter der Lenalidomid- Behandlung keine Nebenwirkungen. Bei einem anderen Therapierten wurde eine Infektion vom Grad 1, bei zweien vom Grad 2 und bei zwei weiteren vom Grad 3 festgestellt. Schmerzen und eine Beeinträchtigung des Nervensystems wurden in diesem Patientenkollektiv unter dieser Medikamentenzusammenstellung nicht beobachtet.

Als sonstige Beschwerden wurden von einem Probanden leichte (Grad 1) und von einem anderen mittelstarke (Grad 2) Krämpfe angegeben. Wie auch bei den anderen Medikamentenkombinationen berichteten zwei Erkrankte über starke Abgeschlagenheit, Müdigkeit und einen Leistungsknick (je Grad 2). Ferner berichtete ein Patient über intermittierende Thoraxschmerzen. Eine Abklärung ergab jedoch keine pathologischen Befunde.

5.5 Lenalidomid und Bortezomib und Dexamethason (VRD- Schema)

Bortezomib zählt, wie auch Lenalidomid, zu den neuen Substanzen in der Therapie des multiplen Myeloms und gehört zur Gruppe der Proteasomen-Inhibitoren. In diesem Kollektiv, bestehend aus fünf Patienten, wurde keiner ausschließlich mit der Kombination aus Lenalidomid, Dexamethason und Bortezomib behandelt, sondern einmal mit Melphalan und in den anderen Fällen mit Cyclophosphamid. Die Probanden waren im Durchschnitt 60,2 Jahre alt (range 44-67) und zu Beginn der Therapie mit Lenalidomid befanden sich

zwei von ihnen (40%) im Stadium II und drei (60%) im Stadium III. Sie hatten im Mittel 9,8 Vortherapien (range 4-13) erhalten und eine Krankheitskontrolle konnte nach 2,4 Monaten (range 1-4) festgestellt werden. Ein Patient aus dieser Gruppe hatte während der Zeit der Therapie kein Ereignis, wohingegen die anderen im Durchschnitt für 7,96 Monate (range 4-14) vorkommnisfrei blieben. Während der Behandlung war bei keinem der Untersuchten eine PD nachweisbar, dafür aber zwei SD (40%), eine MR (20%) und zwei PR (40%).

Über den gesamten Zeitraum des Follow-ups wurde bei keinem der Therapierten eine Beeinträchtigung des Herzens, der Nieren, der Leber oder der Schleimhäute beobachtet. Ebenso gab es keine Erhöhung der alkalischen Phosphatase-Werte und keine Therapie-assoziierte Übelkeit.

Von einem Patienten wurde eine erstgradige Diarrhö unter der Dreier-Kombination in Ergänzung mit Cyclophosphamid berichtet.

Der Proband mit der Faktor V- Leiden- Mutation erhielt eine Zusammenstellung aus Lenalidomid, Dexamethason, Bortezomib und Cyclophosphamid und erlitt im Laufe dieser Therapie sowohl eine tiefe Beinvenenthrombose (Grad 3) als auch eine oberflächliche Analvenenthrombose (Grad 1). Dies geschah trotz Clexane-Gabe (70mg), aber unter Aranesp-Behandlung, welches bekanntlich prothrombogen wirkt (Rizzo et al. 25-41;Weber et al. 2133-42).

Eine Mitbeteiligung der Haut zeigte sich bei zwei Erkrankten. Ein Betroffener hatte ein Erythem (Grad 1), während der andere unter der Behandlung mit Lenalidomid, Dexamethason, Bortezomib und Melphalan eine trockene und juckende Schuppung (Grad 2) aufwies.

Über den Zeitraum der Therapie hinweg litt jeweils ein Patient an einer erstgradigen und einer zweitgradigen Infektion, zwei an einer drittgradigen und keiner an einer viertgradigen.

Drei Behandelte, die neben Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich Cyclophosphamid und Bortezomib erhielten, klagten über Knochenschmerzen. Diese waren zweimal erstgradig, einmal zweit- und einmal drittgradig. Zwei Erkrankte klagten bei gleicher Substanzkombination über eine Verschlechterung vorbestehender Schmerzen. Bei einem Betroffenen wurde eine Verschlimmerung der bereits vorhandenen Nervenschädigung (von Grad 1

auf Grad 3) festgestellt, was sowohl auf die Therapie mit Lenalidomid als auch auf die Behandlung mit Bortezomib zurückzuführen sein könnte. Dafür, dass Bortezomib die Ursache sein könnte, spricht, dass die Therapie auf Melphalan und Cyclophosphamid umgestellt wurde und es daraufhin zu einer deutlichen Verbesserung kam. Ebenso könnte die Ursache in einer zu diesem Zeitpunkt vermehrten Aktivität des Myeloms begründet sein. Denn nach erfolgreicher Therapie kehrte auch der Schweregrad der PNP wieder auf den vorbestehenden Wert zurück. Der andere Patient bemerkte ein neu aufgetretenes Kribbelgefühl (Grad 1), welches aber durch die Gabe von Lyrica deutlich gemindert werden konnte.

Als sonstige Nebenwirkungen traten Gefühle ausgeprägter Müdigkeit und Leistungsminderung auf. So wurden jeweils einmal eine Grad 1- und eine Grad 2- Manifestation dokumentiert. Ein Proband berichtete über Kurzatmigkeit (Grad 1) und zwei Patienten klagten über erstgradige Krämpfe, die bei einem von ihnen durch die Einnahme von Magnesium behandelt werden konnten. Ein weiterer Proband schilderte zweitgradige Beschwerden in Form von starker Schläfrigkeit und Muskelkrämpfen. In dieser Gruppe befand sich auch ein Patient, der aus nicht geklärten Gründen an einer Kieferosteonekrose erkrankte.

5.6 Lenalidomid zusammen mit Dexamethason und Bendamustin

Eine schon länger bekannte, kürzlich „wiederentdeckte“ Substanz stellt Bendamustin dar, das zur Gruppe der Alkylantien gezählt wird. Insgesamt erhielten vier (20%) Probanden aus dem gesamten Kollektiv Bendamustin und wiesen eine Ansprechrate von 50% auf. Als beste Ergebnisse konnten jeweils einmal eine PD (25%), eine MR (25%), eine PR (25%) und eine CR (25%) nachgewiesen werden. Die Patienten hatten im Durchschnitt 10,25 Vortherapien (range 7-14) erhalten. Das EFS betrug gemittelt 8,4 Monate (range 2-15,5) und die Behandelten zeigten durchschnittlich nach drei Monaten (range 2-5) eine kontrollierte Krankheitssituation. Einer von ihnen reagierte auf keine der Therapien, auch nicht auf andere Medikamenten-

Zusammenstellungen. Die Erkrankten befanden sich zu Beginn der Therapie in der Mehrzahl der Fälle (drei, 75%) im Stadium III und einer (25%) im Stadium II.

In dieser Gruppe wurden weder eine Stomatitis noch eine Beeinträchtigung des Herzens oder eine Erhöhung der Kreatinin- und alkalischen Phosphatase-Werte beobachtet. Allerdings gab es einen Fall, bei dem es vorübergehend zu einer zweitgradigen Erhöhung der Leberwerte kam. Eine Erklärung hierfür wurde mit den durchgeführten Untersuchungen nicht gefunden.

Die Hälfte der Probanden klagte über Übelkeit und Erbrechen vom Schweregrad 1.

Über gastrointestinale Beschwerden berichteten drei der Patienten. Zwei von ihnen litten an erstgradigen Obstipationen sowohl bei der Behandlung mit Lenalidomid, Dexamethason und Bendamustin als auch bei der erweiterten Kombination mit Cyclophosphamid. Über eine Diarrhö vom Grad 2 klagte ein Erkrankter.

Ferner kam es zu zwei thromboembolischen Ereignissen. In einem Fall wurde eine erstgradige Muskelvenenthrombose nach Erhöhung der Bendamustindosis beobachtet und daneben eine tiefe Beinvenenthrombose (Grad 3) unter der regulären Therapie. Letztere trat trotz Prophylaxe mit ASS 100mg auf. Nach Umstellung auf zweimal täglich 80mg Clexane blieb er fortan beschwerdefrei.

Bei einem Untersuchten kam es zu einer trockenen Schuppung (Grad 2).

Weiterhin fielen zwei Probanden mit Schmerzen aufgrund von Osteolysen auf. Der eine Betroffene erhielt zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens nur Lenalidomid und Dexamethason, war aber bis zwei Monate zuvor mit der Kombination aus allen drei Substanzen therapiert worden. Da es sich um eine osteolytische Durchsetzung der gesamten Wirbelsäule handelte, hatte sich diese wahrscheinlich bereits während der Therapie mit den drei Chemotherapeutika entwickelt. Kurze Zeit nach der Diagnose der frakturgefährdeten Knochenläsionen kam es zu einem Bruch eines Brustwirbelkörpers. Hierbei ist es jedoch zu bedenken, dass dieses Grad 3-Ereignis erst eintrat, nachdem der Patient durch die Therapie schon einmal in eine CR gebracht wurde und trotz sieben Vortherapien eine 15 Monate andauerndes EFS zu verzeichnen hatte. Bei dem anderen Probanden mit

Knochenschmerzen wurden Osteolysen entdeckt, die jedoch stabil blieben. Eine supportive Behandlung mit Pamidronat war während der gesamten Therapie mit Lenalidomid gewährleistet.

Eine Beeinträchtigung des Nervensystems wurde zweimal festgestellt. Ein Behandler bemerkte eine subjektive Verschlimmerung der vorbestehenden PNP (Grad 3) unter der Therapie mit Lenalidomid, Dexamethason und Bendamustin. Der andere Patient sprach hingegen serologisch gut auf die Behandlung mit Lenalidomid, Dexamethason, Cyclophosphamid und Bendamustin an, aber es trat eine neue Lähmung des rechten Rekurrensnervs unter der Gabe von Lenalidomid, Dexamethason, Bendamustin und Cyclophosphamid auf. Zwar beschrieb der Erkrankte selbst eine subjektive Besserung der Symptomatik unter der Therapie, aber die Biopsie des Nervus recurrens zeigte eine Infiltration durch Myelomzellen und somit einen Progress der Erkrankung.

Zwei Probanden wiesen keine Beschwerden auf. Zwei weitere klagten über Nebenwirkungen, wie zum Beispiel eine zweitgradige Abgeschlagenheit. Ein Betroffener berichtete über eine Gleichgewichtsstörung, starke Epistaxis (alle zwei Tage) und ausgeprägte Petechien an den Unterschenkeln. Letztere sind am ehesten durch die starke Infiltration des Knochenmarks durch die neoplastischen Zellen verursacht worden. Ein anderer Patient berichtete über sehr starken Nachtschweiß. Bei ihm waren in diesem Zeitraum jedoch auch die Myelomparameter erhöht. Einen Monat nach dem Auftreten des starken Nachtschweißes wurde er wegen einer Weichteilinfiltration im sakralen Spinalkanal lokal bestrahlt.

Obwohl es bei diesem Therapieregime zu relativ vielen Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Substanzkombinationen kam, waren diese meist von mildem Charakter. Interessanterweise kam es gerade in dieser Gruppe nur einmal zu einer Infektion zweiten Grades.

5.7 Lenalidomid-Behandlung nach Thalidomid- Vortherapie

Viele der Patienten, bei denen ein Therapieversuch mit Lenalidomid gestartet wurde, hatten bereits früher Thalidomid erhalten. Acht (67%) der zwölf litten als Folge davon an einer PNP. Das Durchschnittsalter in diesem Kollektiv betrug 59,33 Jahre (range 44-67) und es waren zu Beginn der Lenalidomid- Gabe 42% (fünf) im Stadium II und 58% (sieben) im Stadium III. Im Durchschnitt hatten sie 11,42 Vortherapie zu verzeichnen und wiesen nach zwei Monaten eine kontrollierte Krankheit auf. Allerdings reagierten zwei Probanden nicht auf die Medikamentengabe. Einer von ihnen lehnte bereits nach einem verlängerten Zyklus wegen aufgetretener Nebenwirkungen weitere Behandlungen ab. Nach dieser kurzen Zeitspanne kann man jedoch nicht davon ausgehen, dass das Medikament bereits auf die Myelomzellen gewirkt hat. Als beste Ergebnisse wurden eine PD (8%), drei SD (25%), drei MR (25%) und vier PR (33%) nachgewiesen. Das EFS dauerte im Durchschnitt 6,86 Monate (range 1,5-15,5) an. Nur bei einem Patienten wurde kein Ereignis festgestellt. In dieser Gruppe besserte sich durch die Gabe von Lenalidomid, Dexamethason und Cyclophosphamid bei einem Erkrankten die PNP. Zwei der Therapierten zeigten eine Verschlechterung ihrer PNP, wobei eine zwar innerhalb des von Anfang an bestehenden Schweregrades blieb, aber der Proband selbst eine subjektive Verschlechterung feststellte. Bei dem anderen Patienten, der Lenalidomid, Dexamethason und Bortezomib erhalten hatte, wurde eine Progression von Grad 1 auf 3 beobachtet. Da jedoch bekannt ist, dass Bortezomib eine PNP verursachen kann, könnte dies ebenfalls der Auslöser für das Fortschreiten der Nervenbeteiligung gewesen sein (Wolf et al.). Im gleichen Zeitraum kam es jedoch zu einem serologischen Progress der Grunderkrankung, der nach der Umstellung auf Melphalan ebenfalls erfolgreich therapiert werden konnte.

Obwohl alle bereits früher mit Thalidomid, der Muttersubstanz von Lenalidomid, behandelt worden waren, ist das durchschnittliche Ansprechen nach zwei Monaten im Vergleich zu den anderen Gruppen als sehr gut anzusehen.

5.8 Lenalidomid mit anschließender Stammzelltransplantation

Insgesamt 13 von 20 untersuchten Probanden (65%) hatten bereits vor der Lenalidomid- Therapie eine Stammzelltransplantation erhalten. Davon erhielten 77% (10) autologe, 8% (1) allogene und 15% (2) sowohl eigene als auch fremde Stammzellen. Bei zwei weiteren Patienten war wegen zu geringer Stammzellmobilisierung bei der Sammlung keine Transplantation möglich. Im Anschluss an die Lenalidomid- Behandlung war bei vier Therapierten nochmals eine Stammzelltransplantation (drei allogene und eine autologe) möglich. Interessanterweise wurde bei einer Patientin mit einer Graft- versus- Host-Disease (GvHD) Grad II nach vorhergehender allogenen Transplantation eine nochmalige Stammzellgabe gut toleriert. Die Überlebenszeit betrug 4,5 Monate. Zwei weitere Probanden lebten nach Stammzelltherapie noch nach 1,25 Jahren beziehungsweise 3 Monaten. Der vierte Patient wurde erst am Ende des Follow- ups transplantiert.

5.9 Thrombembolische Komplikationen unter Lenalidomid- Behandlung

Während der Therapie mit Lenalidomid kam es bei fünf Behandelten (25%) zu Komplikationen durch venöse Thromboembolien (VTE). Es wurden vier (66%) tiefe Beinvenen- (Grad 3) und jeweils eine Muskelvenen- (17%) und eine Analvenenthrombose (17%; beide entsprachen Grad 1) beobachtet.

Bei dem bereits erwähnten Faktor V- Leiden- Mutations- Träger wurden sowohl eine Analvenen- als auch eine tiefe Beinvenenthrombose unter der Gabe von Lenalidomid, Dexamethason, Cyclophosphamid und Bortezomib festgestellt. Ob dies trotz antikoagulatorischer Behandlung an der Grunderkrankung, der Erythropoetin- Therapie oder der Lenalidomid- Gabe lag, war nicht festzustellen. Da Lenalidomid wegen der ausgeprägten Zytopenie von 15 auf 12,5mg reduziert wurde, ist als Ursache die Mutation des Gerinnungsfaktors wahrscheinlicher als die Behandlung mit Lenalidomid.

Bei einem anderen Probanden, der mit Lenalidomid, Dexamethason und Adriamycin therapiert wurde, wurde wegen einer Thrombopenie für kurze Zeit die Gabe von ASS 100mg ausgesetzt. Während dieser Pause bekam der

Patient eine tiefe Beinvenenthrombose. Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit ASS kam es zu keinem weiteren Zwischenfall.

Das Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose führte bei einem anderen Erkrankten mit Adriamycin-haltiger Therapie zum Behandlungsabbruch. Zu diesem Zeitpunkt wurde jedoch zusätzlich ein Progress der Grundkrankheit festgestellt, so dass die Thrombose auch paraneoplastisch bedingt sein könnte. Auch in diesem Fall war das Gerinnsel trotz einer prophylaktischen Verabreichung von ASS 100mg, jedoch unter einer Erythropoese-stimulierenden Behandlung mit NeoRecourmon einmal pro Woche, aufgetreten.

Ferner wurde bei einem Patienten mit der Kombination von Lenalidomid, Dexamethason und Bendamustin eine tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert. Der Betroffene hatte die Einnahme von ASS 100mg für drei Monate pausiert. Nach Diagnosestellung wurde er mit 80mg Clexane zweimal täglich erfolgreich therapiert. Es ist jedoch anzumerken, dass die weitere Behandlung auf Lenalidomid und Dexamethason reduziert wurde. Daher könnte man die Gerinnselbildung auf die Bendamustin- Therapie zurückführen. Dafür würde auch die Beobachtung bei einem weiteren Probanden sprechen. Nach Erhöhung der Bendamustin- Dosis kam es bei ihm zu einer Muskelvenenthrombose. Zu bedenken ist hierbei allerdings, dass die Dosiserhöhung wegen steigender Myelom- Parameter verordnet wurde. Folglich könnte ebenso die Neoplasie das Blutgerinnsel verursacht haben. Ferner wurde der Erkrankte seit drei Monaten mit Aranesp 150µg einmal in der Woche behandelt, was während der zwölf vorangehenden, ereignislosen Zyklen nicht der Fall gewesen war. Das lässt vermuten, dass nicht Lenalidomid die Thrombose induziert hat, sondern entweder die veränderte Blutzusammensetzung durch die verstärkte Aktivität des Myeloms oder die Nebenwirkung der Aranesp- Behandlung.

5.10 Lenalidomid bei Niereninsuffizienz

Unter den 20 Patienten waren vier (20%) mit einer vorbestehenden Niereninsuffizienz. Sie hatten zuvor im Schnitt 9,75 (range 4-14) Therapien

erhalten und waren zwischen 44 und 79 Jahre (Durchschnitt: 61) alt. Nach der Einteilung von Durie und Salmon befanden sich drei von ihnen im Stadium III und einer im Stadium II.

Bei einem Patienten kam es während des ersten Zyklus zu einer Verschlechterung der Niereninsuffizienz (von Grad 1 auf 3) und zu petechialen Einblutungen am Rumpf. Auf Wunsch des Betroffenen wurde daraufhin die Therapie eingestellt. Die anderen Probanden dieser Gruppe sprachen nach durchschnittlich drei Monaten (range 1-6) an und das EFS dauerte 9,15 Monate (range 3-20,5). Das beste Ergebnis während der Behandlung stellte je eine (33%) SD, MR und PR dar. Hierbei wurde ein Patient nicht berücksichtigt, da er die Therapie vorzeitig abbrach.

Alle Patienten in dieser Gruppe erhielten eine reduzierte Lenalidomid- Dosis. Bei einem Probanden wurde zwar primär mit einer Dosis von 25mg angefangen, diese wurde allerdings im dritten Zyklus auf 15mg und beim vierten bis siebten Zyklus auf 5mg gesenkt. Die übrigen Behandelten haben Dosen zwischen 15 und 2,5mg erhalten.

Bis auf den einen beschriebenen Fall wurde die Therapie mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und Adriamycin oder Cyclophosphamid sehr gut toleriert. Eine einzige „acute- on- chronic“- Niereninsuffizienz wurde nach Einschätzung des behandelnden Arztes durch einen Infekt verursacht und nicht durch die Lenalidomid- Gabe. Die zwei anderen Patienten zeigten über den Behandlungszeitraum hinweg keine Beeinflussung ihrer Nierenfunktion.

5.11 Behandlung von älteren Patienten

Eine weitere Herausforderung der Therapie stellt ein höheres Alter der Betroffenen dar. Im Durchschnitt sind die Patienten bei Diagnosestellung 65 Jahre alt. Alleine das Lebensalter ist bereits als unabhängigen Prognosefaktor anzusehen. Die Behandlung des multiplen Myeloms wird in diesem Lebensabschnitt zusätzlich durch die Komorbiditäten und die schlechtere Toleranz von Chemotherapeutika erschwert. Häufig ist daher eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation nicht

mehr möglich. Deswegen werden auch für diese große Gruppe an Erkrankten Behandlungsmöglichkeiten benötigt. Eine Subanalyse der großen Studien MM-009 und MM-010 zeigte, dass ein Vorteil von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason darin besteht, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Wirkung der Therapie bei jüngeren und älteren Patienten gibt (Chanan-Khan et al.; Lonial et al.). Dies kann man an den Ansprechraten ablesen, welche bei Patienten unter 65 Jahren bei 62%, bei Patienten zwischen 65 und 75 Jahren bei 58 % und bei über 75- Jährigen bei 64% lagen. Aber auch beim PFS zeigten sich ähnliche Ergebnisse. So lagen die Intervalle bei gleicher Altersgruppeneinteilung bei 46, 48 und 57 Wochen. Des Weiteren gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der unerwünschten Nebenwirkungen. Das zeigt, dass Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason eine geeignete Therapieoption auch im höheren Alter darstellt (Lonial et al.).

Von den analysierten Patienten waren sieben (35%) entweder 65 Jahre oder älter (range 65-79). Zu Beginn der Therapie befanden sich drei (43%) im Stadium II und vier (57%) im Stadium III. Die besten Ergebnisse unter Therapie waren dreimal eine SD (43%), dreimal eine PR (43%) und einmal eine MR (14%). Somit wurden eine Ansprechrate von 43% und eine Krankheitskontrolle in 57% der Fälle erreicht. Am Ende der Behandlung befanden sich drei Patienten im Progress, einer blieb stabil, zwei zeigten noch immer eine PR und einer eine MR. Das EFS betrug 7,82 Monate (range: 3-20) und ist somit mit dem Ergebnis in der jüngeren Patientengruppe, die im Durchschnitt ein EFS von 8,6 Monaten (range 3-15) aufwiesen, vergleichbar. Diese Tatsache gewinnt an Bedeutung, wenn man zusätzlich noch die durchschnittliche Anzahl von fünf (range 3-12) Vortherapien berücksichtigt. Des Weiteren haben die Patienten im Mittel nach 2,4 Monaten (range 1-6) auf die Therapie reagiert. Dies sollte insbesondere im Hinblick auf die Dauer der Erkrankung beachtet werden, da die Erstdiagnose im Durchschnitt 79 Monate (range 17-219) zurücklag. Wie bereits im Kapitel über die Entstehung des multiplen Myeloms erläutert wurde, können während dieser langen Zeit weitere Mutationen in der entarteten Zelle

auftreten. Diese erschweren die Behandlung durch verschiedene Resistenzbildungen.

Insgesamt lebten die Patienten nach Therapiebeginn noch durchschnittlich acht Monate. Zu beachten ist hier, dass sich dieser Wert aus dem tatsächlichen Überleben von drei Patienten zusammensetzt und dem Zeitpunkt, an dem die restlichen vier Patienten das letzte Mal Kontakt zum Studienzentrum hatten. Unter ihnen befanden sich zwei Patienten, die planmäßig nur sechs Zyklen Lenalidomid in Anlehnung an das RAD (Revlimid, Adriamycin, Dexamethason)-Schema erhielten. Daher ist hier die Überlebenszeit höher anzusetzen.

Im Durchschnitt haben die Patienten 5,6 Zyklen (range 3-7) erhalten, wobei zwei Erkrankten planmäßig nur sechs Zyklen verabreicht wurden. Beide tolerierten die Therapie gut. Darüber hinaus musste eine Behandlung wegen anhaltendem Fieber und einer Hautreaktion beendet werden. Einmal wurde die Lenalidomid-Gabe auf Grund einer Verschlechterung einer vorbestehenden PNP und einer Myositis eingestellt. Eine Chemotherapeutikum-Umstellung erfolgte wegen einer anhaltenden Panzytopenie. Das Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose führte einmal dazu, dass ein anderes Zytostatikum gegeben werden musste und bei einem weiteren Patienten wurde daraufhin die Therapie abgebrochen.

Die Analyse zeigte, dass die häufigsten Nebenwirkungen Infektionen waren, die bei allen Patienten auftraten: einmal eine erstgradige, zweimal eine zweitgradige und dreimal eine drittgradige Infektion.

Die Verträglichkeit bei Niereninsuffizienz war bei zwei Erkrankten gut, aber in einem Fall zeigte sich jedoch eine Verschlechterung der Nierenfunktion (Grad 2).

Des Weiteren wurde zweimal eine Hautbeteiligung vom Schweregrad 2 registriert, wobei es sich einmal um eine Herpes-Zoster-Reaktivierung handelte. Jeweils einmal wurde über leichtgradige Obstipation und Übelkeit zweiten Grades geklagt.

Ferner wurde bei einem Patienten eine drittgradige Stomatitis beobachtet. Diese unerwünschte Wirkung konnte allerdings durch eine Dosisreduktion rasch behoben werden.

Bei einem weiteren Patienten traten unter der Therapie erstgradige Kribbelparästhesien der unteren Extremitäten neu auf und besserten sich nach Absetzen des Medikamentes.

Auch in der Gruppe der älteren Patienten traten tiefe Beinvenenthrombosen auf. Bei einem Patienten wurde ein Gerinnsel trotz der Gabe von ASS 100 mg diagnostiziert und bei dem anderen kam es in einer komplikationsbedingten Pause der Blutverdünnung zu einer Thrombose. Herzrhythmusstörungen oder Erhöhungen der Leberenzyme wurden nicht festgestellt.

5.12 Lenalidomid beim Leichtkettenmyelom

Insgesamt neun Probanden wiesen eine Bence Jones- Proteinurie auf, welche mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (Dietzfelbinger et al. 79-86). Im Durchschnitt waren sie 61 Jahre alt (44-77) und hatten bereits acht Vortherapien (range 3-19) erhalten. 50% der Patienten (vier) befanden sich im Stadium II und die andere Hälfte in Stadium III der Erkrankung. Ein Betroffener der Gruppe konnte wegen eines solitären Plasmozytoms nicht nach Durie und Salmon eingestuft werden. Trotz dieser ungünstigen Voraussetzungen sprachen die Probanden im Durchschnitt nach 2,8 Monaten (range 1-6) auf die Therapie an. Beim EFS konnte eine durchschnittliche Dauer von 9,4 Monaten (range 2-16) verzeichnet werden. Weiterhin wurden als beste Ergebnisse drei SD (33%), zwei MR (22%), vier PR (44%) und keine PD festgestellt.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Therapie sehr gut toleriert wurde. Die Bence Jones- Proteinurie kann mit einer schlechteren Nierenfunktion einhergehen, da die Proteine sehr klein sind und bei der Rückresorbierung die Tubuli verstopfen können. Unter den Patienten befanden sich zwei mit einer vorbestehenden Nierenschwäche. In einem Fall entwickelte sich diese zu einer acute- on- chronic Niereninsuffizienz. Vermutlich wurde sie jedoch durch eine infektassoziierte Exsikkose getriggert. Nach der Rekompensation stabilisierte sich auf die Nierenfunktion. Der andere Proband mit vorbestehender renaler Insuffizienz wurde durch die Lenalidomid- Einnahme nicht beeinträchtigt. Bei einem Erkrankten mit diabetischen Nephropathie wurde eine Erhöhung der

Retentionswerte (Grad 2) festgestellt. Daraufhin wurde die Lenalidomid-Dosierung halbiert, wodurch sein Zustand dauerhaft stabilisiert werden konnte. Nach sechs Zyklen wurde seine Behandlung analog zur RAD- Studie beendet und zwei Monate später kam es zu einem serologischen Rezidiv. Deswegen wurde die Therapie auf Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason umgestellt. Ferner stellte sich bei einem Patienten nach sechs Zyklen eine komplette Remission der Bence Jones- Proteinurie ein. Zusätzlich bildete sich gleichzeitig eine extramedulläre Manifestation an einer Rippe deutlich zurück.

5.13 Lenalidomid- Therapie bei vorbestehender extramedullärer Manifestation

Im Patienten- Kollektiv gab es vier Erkrankte (20%) mit einer extramedullären Manifestation des Myeloms. Bei einem Probanden wurde ein solitäres Plasmozytom am Os pubis diagnostiziert, weshalb bei ihm die Einteilung nach Durie und Salmon nicht angewendet werden konnte. Von den restlichen Gruppenmitgliedern befanden sich drei im Stadium III und einer im Stadium II. Das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre (range 44-67), wobei die Patienten im Mittel neun Vortherapien (range 4-14) erhalten hatten. Ein Proband sprach nicht auf die Lenalidomid- Behandlung an. Die anderen Erkrankten erreichten nach durchschnittlich 2,7 Monaten eine Krankheitskontrolle. Als beste Ergebnisse während der Therapie wurden eine PD (25%), zwei SD (50%) und eine PR (25%) festgehalten. Das EFS dauerte im Durchschnitt 7,4 Monate (range 2-13,5). Somit bewirkte das IMiD eine Ansprechrage von 25% und eine Krankheitskontrolle bei 75%. Die Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Fallzahl auch in dieser Gruppe jedoch kritisch zu beurteilen.

Während der Behandlung kam es bei keinem der Probanden zu einer Vergrößerung eines extramedullären Herdes. Bei einem Patienten konnte nach zwölf Zyklen Lenalidomid, Dexamethason und Adriamycin eine Remission verzeichnet werden. Diese zeigte sich in einer Verkleinerung des Weichteiltumors an der Rippe, einer nicht mehr nachweisbaren Bence Jones- Proteinurie und einer deutlichen Verbesserung der vorbestehenden PNP. Neun Monate nach Ende der Therapie trat jedoch ein erneuter Progress ein, in

dessen Folge auch eine lokale Bestrahlung eines Halswirbelkörpers im Rahmen einer Schmerztherapie durchgeführt werden musste. Anschließend wurde der Patient auf eine Knochenmarktransplantation vorbereitet. Ein weiterer Proband erhielt nach der Therapie mit Lenalidomid ebenfalls Stammzellen. Zwar hatte er serologisch auf die Therapie angesprochen, aber das Auftreten neuer Osteolysen und die durch eine Biopsie gesicherte Infiltration der Stimmlippen wiesen dennoch auf die Progredienz der Grunderkrankung hin.

5.14 Lenalidomid- Behandlung bei einem Patienten mit einer Faktor V-Leiden- Mutation

Der nächste Fall litt neben dem multiplen Myelom an einer Faktor V- Leiden-Mutation. Diese hatte bereits vor der Lenalidomid- Therapie zu mindestens einer Thrombose geführt. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose konnte nicht eruiert werden. Die Behandlung mit Lenalidomid stellte für den Patienten die 13. Therapie bezüglich seines Myeloms dar. Er war bei Behandlungsbeginn 63 Jahre alt und befand sich im Stadium IIIA. Nach vier Monaten sprach er auf die Therapie an, wobei das EFS 13,8 Monate betrug.

Unter Lenalidomid 15mg, Dexamethason 40mg und Cyclophosphamid 100mg und Bortezomib $1,9\text{mg/m}^2$ kam es abermals zur Gerinnselbildung. Beim Auftreten der tiefen Beinvenenthrombose erhielt der Proband seit zwei Monaten täglich prophylaktisch Clexane 60mg. Gleichzeitig wurde jedoch auch die Behandlung einer ausgeprägten Bizytopenie mit Aranesp 150 μl wöchentlich begonnen, welches Thrombosen verursachen kann. Der Patient wurde mit einer therapeutischen Dosis von Clexane 70mg zweimal täglich behandelt. Dennoch entstand zwei Monate später eine oberflächliche Analvenenthrombose. Da die Dosierung von Lenalidomid wegen der Bizytopenie von 15mg auf 12,5mg reduziert wurde und es im Verlauf zu weiteren Blutgerinnseln kam, ist vermutlich die angeborene Thrombophilie und nicht Lenalidomid als Ursache der Komplikationen anzusehen.

5.15 Therapie eines solitären und asekretorischen Myeloms mit Lenalidomid

Neben der sekretorischen Form des Myeloms gibt es noch die wesentlich seltenere Variante des asekretorischen Myeloms. Mit neueren Tests lässt sich jedoch auch hier eine Sekretion von freien Leichtketten nachweisen. In der untersuchten Patientengruppe gab es einen Erkrankten mit einem solitären und asekretorischen Plasmozytom des Corpus ossis pubis. Der Behandelte war bei der ersten Lenalidomid-Gabe 57 Jahre alt und hatte bereits fünf Vortherapien erhalten. Aufgrund der Sonderform erfolgte die Einteilung nach der ISS und entsprach der Stufe I. Der Proband erhielt Lenalidomid 25mg, Dexamethason 40mg und Adriamycin 9mg/m². Auf diese Kombination sprach er nach vier Monaten an und das EFS dauerte 13,5 Monate. Als bestes Ergebnis während der Therapie konnte eine PR festgestellt werden. Weiterhin war die anfänglich vorhandene Bence Jones-Proteinurie nach sechs Zyklen nicht mehr nachweisbar und ein zusätzlich vorhandener Weichteiltumor an einer Rippe bildete sich ebenfalls zurück. Die bereits bestehenden Osteolysen blieben größenstabil. Bis auf Infektionen der Stärke 3, starke Abgeschlagenheit (Grad 2) und erhöhte Schweißneigung wurde Lenalidomid gut vertragen. Als supportive Behandlung erhielt er Neulasta, Pamidronat und Clexane beziehungsweise ASS. Nach zwölf Zyklen konnte eine Remission verzeichnet werden. Drei Monate nach Ende der Therapie trat jedoch ein erneuter Progress ein. Weitere zwei Monate später wurde eine Bestrahlung des Halswirbelkörpers zur Schmerzlinderung durchgeführt. Daraufhin wurde ein Zyklus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason verabreicht und der Patient zur Stammzelltransplantation vorbereitet. Über den weiteren Verlauf lassen sich aufgrund des Endes der Follow-up-Zeit keine Aussage machen.

5.16 Lenalidomid bei Knochenmarksfibrose

Ein Patient mit einer vorbestehenden Markraumfibrose zählte ebenfalls zu dem untersuchten Kollektiv. Er war zu Beginn der Therapie 53 Jahre alt und befand sich im Stadium IIIA. Weiterhin hatte er bereits 14 Behandlungen erhalten. Das

Myelom wurde zehn Monate zuvor diagnostiziert und aufgrund einer assoziierten Panzytopenie eine Dosis von 10mg Lenalidomid festgelegt. Dazu wurde anfänglich 20mg und später 40mg Dexamethason in Kombination mit 100mg Cyclophosphamid gegeben. Der Erkrankte tolerierte die Therapie sehr gut. Die Reduktion des Quotienten der freien Leichtketten von 54 auf 21 nach sechs Monaten zeigt das gute Ansprechen auf die Behandlung. Während der Therapie kam es zu verschiedenen mittelstarken Infektionen (Grad 2). Wegen der stabilen Blutwerte war jedoch weder die Gabe von Erythrozyten- oder Thrombozyten- Konzentraten noch Kolonie- stimulierenden Substanzen oder Erythropoetin- Analoga nötig. Der Patient erhielt zur Thromboseprophylaxe ASS 100mg und zusätzlich Pamidronat 90mg. Das EFS betrug zwei Monate. Bei Wiederanstieg der Myelomparameter wurde zusätzlich Bendamustin ($1-1,3\text{mg}/\text{m}^2$) verabreicht. Unter dieser Medikation fielen zwar die Kontrollwerte, aber es kam zur Bildung neuer Osteolysen und zu einer Infiltration des Nervus recurrens, was auf eine Progredienz der Erkrankung hinwies. Aus diesem Grund wurde die Behandlung auf Lenalidomid, Dexamethason und Melphalan ($4\text{mg}/\text{m}^2$) umgestellt. Unter Berücksichtigung der Vorgeschichte entschied man sich jedoch danach zu einer haploiden Stammzelltransplantation. Auch diese Transplantation fand am Ende des Follow- ups statt, so dass eine weitere Beobachtung nicht möglich war.

5.17 Rezidiv- Formen unter der Therapie mit Lenalidomid

Die „Nordic Myeloma Study Group“ untersuchte 2006 das Rezidivmuster vom Myelom nach einer erfolgten Stammzelltransplantation (Lenhoff et al. 1228-33). Dabei zeigte sich, dass vier Formen unterschieden werden können. Die häufigste Variante stellte das „klinisch stumme Rezidiv“ dar. Dabei konnte eine Erhöhung des M- Proteins nachgewiesen werden, obwohl der Patient klinisch asymptomatisch war. Als zweit häufigste Manifestation trat die „klassische Form“ auf, die zusätzlich Symptome hervorruft. Weiterhin wurde die „Plasmozytomform“ beobachtet, bei der es ohne klinische Auffälligkeiten zu Absiedlungen im Rückenmark oder an anderen Manifestationsorten kommt. Als letzte und seltenste Variante gilt die „Transformation“. Sie stellt die aggressivste

Form eines Rezidivs dar, bei der sich die Erkrankung zum Beispiel zu einer Plasmazelleukämie oder zu einem immunoblastischen Lymphom weiterentwickelt. Die verschiedenen Befallsmuster haben einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Lebensdauer des Erkrankten. Bei der klinisch stummen Ausprägung wurde im Durchschnitt eine Überlebenszeit von 39 Monaten festgestellt. Bei der klassischen Form wird in Abhängigkeit vom Vorhandensein zusätzlicher Symptome, wie beispielsweise einer Hyperkalzämie, von 18 bis 30 Monaten ausgegangen. Mit einer Lebenszeit von etwa 15 Monaten kann man bei der Plasmazytomform rechnen, während man bei der prognostisch ungünstigen Transformationsvariante lediglich von einer zwei- monatigen Überlebenschance ausgeht (Lenhoff et al. 1228-33).

Diese verschiedenen Manifestationsarten wurden auch im Studienkollektiv bei denjenigen beobachtet, die nach anfänglichem Ansprechen auf Lenalidomid ein Rezidiv erlitten. Allerdings konnten nicht alle Patienten auf das Muster untersucht werden, da einige der Behandelten erst am Ende des Follow- ups einen Progress aufwiesen und so die geforderten 100 Tage zur Beurteilung der Manifestationsform nicht eingehalten werden konnten. Darüber hinaus mussten die Patienten aufgrund ihres Allgemeinzustandes rasch therapiert werden. Deswegen konnten insgesamt nur zehn Patienten auf die Merkmale ihres Rezidivs hin untersucht werden.

Die klinisch stumme Variante zeigte sich bei fünf Personen (50%), die klassische kam nicht vor, die Plasmazytomform wurde viermal (40%) beobachtet und die Transformation in eine Plasmazelleukämie trat in einem Fall (10%) auf.

Die meisten Mitglieder der Gruppe der klinisch stummen Rezidive entzogen sich vor Ende des Follow- ups der Beobachtung. Daher konnte die Analyse nur bis zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die Patienten zum letzten Mal Kontakt zur Studienzentrale hatten. Zwei Behandelte (20%) lebten nach Eintreten des Rezidivs noch drei Monate, einer (10%) noch vier, ein weiterer noch sechs und ebenfalls einer noch zwölf Monate. Letzterer verstarb an einer Hirnblutung, deren Ursache vermutlich die therapieresistente Panzytopenie bei schon lange bestehender Knochenmarkfibrose war.

Bei vier Patienten wurde die „Plasmozytomform“ als Rezidivvariante festgestellt, wobei zweimal eine Überlebenszeit von zwei Monaten beobachtet wurde. Ein Erkrankter verstarb aus unbekanntem Gründen. Der Krankheitsverlauf der anderen Betroffenen konnte nach den zwei beziehungsweise vier Monaten nicht weiter verfolgt werden.

Ein Untersuchter aus diesem Kollektiv lebte 20 Monate nach dem Eintreten des Rezidivs noch. Aufgrund des Endes des Follow-up-Intervalls erfolgten keine weiteren Aufzeichnungen. Während der geforderten Beobachtungszeit von 100 Tagen stieg bei diesem Patienten zuerst das M-Protein, dann traten neue Osteolysen auf und schließlich kam es zu einer extramedullären Manifestation an den Stimmlippen.

Wie auch aus den Daten der Nordic Myeloma Study Group hervorgeht, haben Patienten mit einer Transformation der Grunderkrankung in eine aggressivere Ausprägung eine kürzere Überlebenszeit als die mit den anderen Rezidivvarianten (Lenhoff et al. 1228-33). Dies bestätigte auch der hier beobachtete Fall, bei dem eine Patientin an einer Plasmazellleukämie erkrankte. Trotz Plasmapherese und maximaler supportiver Therapie verstarb sie innerhalb eines Monats nach der Diagnosestellung des Rezidivs an einer Hirnblutung.

Resümierend lässt sich sagen, dass die Einteilung von der Nordic Myeloma Study Group bezüglich der Rezidivformen des Myeloms bei Stammzelltransplantierten sich auch auf die Situation nach Chemotherapie übertragen lässt.

5.18 Lenalidomid beim Patienten mit primär systemischer Amyloidose

Wie im Kapitel der Erscheinungsformen des Myeloms beschrieben, gibt es die seltene Manifestation der primär systemischen Amyloidose. Die damit verbundenen Eiweißablagerungen im Interstitium können zu Funktionsstörungen der betroffenen Organe führen. Bei der primären Variante entsprechen diese Proteine den freien Leichtketten von Immunglobulinen, deren Ursprung eine monoklonale Gammopathie darstellt. Die Leichtketten

können mit dem sogenannten „free light- chain assay“ nachgewiesen werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Systemerkrankung mit Medikamenten der Myelom- Therapie behandelt werden kann. Auch mit Lenalidomid konnten erste positive Ergebnisse in der Behandlung der primär systemischen Amyloidose erzielt werden (Comenzo 179-87).

Eine Schwierigkeit bei der Therapie besteht darin, dass die Chemotherapeutika aufgrund der Mitbeteiligung und Beeinträchtigung von mehreren Organsystemen im Allgemeinen schlechter vertragen werden (Sanchorawala et al. 492-96).

In dieser Studie erhielt ein Patient mit primärer systemischer Amyloidose Lenalidomid. Bei ihm standen Beschwerden des Gastrointestinaltrakts im Vordergrund, da besonders die Magen-, Duodenal- und Rektumschleimhaut von der Erkrankung betroffen waren. Als weitere Komorbiditäten wies der Patient eine chronische Niereninsuffizienz Grad 3 und eine kardiale Mitbeteiligung in Form einer stark verdickten linksventrikulären Herzwand auf. Wegen des Krankheitszustandes und der damit verbundenen schlechteren Toleranz erhielt er Lenalidomid in reduzierter Dosis (10mg während der ersten acht, 5mg während der weiteren vier Zyklen). Dies war die erste Therapie nach Diagnosestellung für den 69- Jährigen. Eine Einteilung nach Durie und Salmon ist bei dieser Erkrankung nicht möglich. Das Ansprechen wurde daher an anderen Parametern gemessen. Es konnte eine Verbesserung des sogenannten „ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status“ von 3 auf 2 festgestellt werden. Weiterhin waren eine Reduktion der freien Leichtketten und deren Quotient (von 7,89 auf 2,27) nachweisbar. Die Proteinurie als Ausdruck der Paraproteinlast lag anfänglich bei 6,7g/d und war nach dem dritten Zyklus auf 3g/d gesunken. Ferner konnten eine rückläufige Hepatosplenomegalie und eine Senkung der Cholestaseparameter verzeichnet werden. Anhand dieser Veränderungen kann von einem Ansprechen auf die Lenalidomid- Gabe ausgegangen werden.

Das Medikament wurde insgesamt gut toleriert. Die Dosis musste jedoch aufgrund einer vorbestehenden eingeschränkten Nierenfunktion und einer Thrombopenie ab dem neunten Zyklus reduziert werden. Des Weiteren wurde

eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase beobachtet. Die Ursache dafür blieb ungeklärt, genauso wie die für den vom Patient beschriebene einmalige „black-out“. Ab dem neunten Zyklus verlief die Erkrankung progredient. In Folge dessen traten eine Trizytopenie und Erbrechen (Schweregrad 3) auf. Letzteres könnte durch die Infiltration des Magens bedingt gewesen sein, sie besserte sich jedoch nach Absetzen des Medikamentes. Somit wird Lenalidomid als Ursache vermutet. Die Behandlung wurde wegen der anhaltenden Trizytopenie und dem häufigen Erbrechen nach zwölf Zyklen beendet.

6 Diskussion

In dieser klinischen, retrospektiven Analyse wird die Effektivität von Lenalidomid bei stark vortherapierten Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem multiplen Myelom und die „beste mögliche“ Kombination mit anderen Medikamenten diskutiert.

Wie bereits bei den großen Phase III Studien MM-009 und MM-010 wurde auch in dieser Analyse eine gute Verträglichkeit von Lenalidomid festgestellt. Hervorzuheben ist, dass im Gegensatz zu den MM- Studien weder eine zu große Anzahl an Vortherapien noch ein hohes Lebensalter Ausschlusskriterien darstellten. Des Weiteren handelte es sich bei der Lenalidomid- Gabe für die untersuchten Patienten um eine sogenannte „last line“- Therapie. Dies bedeutet, dass die Erkrankten bei Studienbeginn bereits intensiv vorbehandelt waren und auf die verschiedenen Behandlungsansätze nicht mehr ansprachen. Ferner ist es von Bedeutung, dass diese Studie zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Lenalidomid- Entwicklung stattfand. So war das Medikament in Deutschland noch nicht zugelassen, sondern wurde im Rahmen eines sogenannten „named patient programme“ verabreicht. Trotz der multiplen Vortherapien, dem teilweise sehr fortgeschrittenen Alter und der vielen Komorbiditäten dieser Patienten, kam es insgesamt zu einer Ansprechrate von 42% und einer Krankheitskontrolle bei 68%, die sich aus fünf MR (26%), sieben PR (37%) und eine CR (5%) zusammensetzt. Außerdem wurden eine PD (5%) und fünf SD (26%) festgestellt. Weiterhin hielt das EFS im Durchschnitt 8,3 Monate an. Hierbei wurde eine Patientin, die nach zwei Wochen an einer Lenalidomid-unabhängigen Ursache verstarb, nicht berücksichtigt. Einer der Patienten blieb während der gesamten Therapie über ereignisfrei.

6.1 Ansprechen und EFS von Lenalidomid, Dexamethason und Adriamycin

Bei der Kombination von Dexamethason und Lenalidomid mit Adriamycin, die zehn Patienten verabreicht wurde, zeigte sich eine Ansprechrate von 30%. Genauer ausgedrückt bedeutet dies vier SD (40%), drei MR (30%), drei PR

(30%) und keine PD. Das ereignisfreie Intervall hielt im Durchschnitt neun Monate an und eine Krankheitskontrolle zeigte sich im Mittel nach 2,6 Monaten.

6.2 Ansprechen und EFS von Lenalidomid mit Dexamethason und Cyclophosphamid

Den zweithäufigsten Zusatz zur Basistherapie mit Lenalidomid und Dexamethason stellte Cyclophosphamid dar. Hierbei wurde bei den neun Behandelten eine Ansprechrate von 44% beobachtet. Diese teilt sich wie folgt auf: vier PR (44%), eine MR (11%), drei SD (33%) und eine PD (11%). Das EFS dauerte im Durchschnitt 7,4 Monate an, wobei bei einem Patient kein Ereignis verzeichnet werden konnte. Die Krankheitskontrolle wurde nach durchschnittlich 2,7 Monaten erreicht.

6.3 Ansprechen und EFS von Lenalidomid und Dexamethason und Melphalan

Eine der besten Ansprechraten wurde durch die Zugabe von Melphalan bei sechs Patienten erreicht. Sie betrug 50%, die sich aus drei PR (50%) und jeweils einer MR, SD und PD (16%). Das EFS betrug bei dieser Gruppe 7,9 Monate und auch hier, wie bei der Kombination mit Cyclophosphamid, wurde bei einem Patienten kein Vorkommnis registriert. Ferner wurde eine Krankheitskontrolle im Durchschnitt nach drei Monaten erreicht, wobei ein Patient auf die Therapie nicht ansprach. Beachtenswert ist hierbei, dass die Probanden dieses Kollektivs vor dem Therapiebeginn durchschnittlich bereits 9,5 andere Behandlungsregime durchlaufen war.

6.4 Ansprechen und EFS von Lenalidomid zusammen mit Dexamethason und Bortezomib

Neben dem bereits lange bewährten Chemotherapeutikum Melphalan kamen auch vergleichsweise neuere Substanzen wie zum Beispiel der Proteasominhibitor Bortezomib zum Einsatz. Hier wurde bei den fünf

analysierten Personen ein Ansprechrate von 40% belegt. Dabei handelt es sich im Einzelnen um zwei PR (40%), eine MR (20%) und zwei SD (40%). Zu einem Progress kam es bei keinem der Erkrankten. Trotz der im Schnitt 9,8 Vortherapien konnte eine Krankheitskontrolle durchschnittlich nach 2,4 Monaten erreicht werden, was den besten Wert unter den fünf getesteten Medikamentenkombinationen darstellt. Das Intervall des EFS betrug 8 Monate.

6.5 Ansprechen und EFS von Lenalidomid, Dexamethason und Bendamustin

Ein anderes, neueres Chemotherapeutikum ist Bendamustin. Dieses erhielten vier Patienten in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Die Ansprechrate betrug wie bei der Kombination mit Melphalan 50%. Als beste Ergebnisse unter der Therapie konnten jeweils eine CR (25%), PR (25%) und MR (25%) und eine PD (25%) vermerkt werden. Die intensive Vorbehandlung kann man auch hier anhand der durchschnittlich 10,25 Vortherapien erkennen. Dennoch konnte ein EFS von 8,4 Monaten ermittelt werden. Die Krankheitskontrolle wurde im Mittel nach drei Monaten erreicht. Ein Patient, der auf diese Zusammenstellung verschiedener Substanzen nicht reagierte, sprach auch auf kein anderes Medikament an. Dies macht abermals deutlich, dass die Behandlung der Erkrankten in dieser Studie starken Limitationen unterworfen war und stellt die Bedeutung der erreichten Ansprechraten und Krankheitskontrollen heraus. Dies lässt sich auch am Beispiel des Patienten mit einer CR ablesen. Er befand sich im Stadium III und hatte zuvor sieben Behandlungen erhalten. Das EFS hielt bei ihm mit 15 Monaten am längsten an.

Die Zahlen belegen, dass auch Patienten, die Lenalidomid als „last line“-Therapie erhalten, im hohen Maße davon profitieren und mit einem längeren EFS rechnen können. Des Weiteren wurde die Behandlung insgesamt gut toleriert, wie die folgende Zusammenstellung der Nebenwirkungen der verschiedenen Chemotherapeutika-Kombinationen zeigt. Die nachstehende Auflistung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird zur besseren

Übersicht im Kontext der unterschiedlichen Kombinationspartner und der individuellen, Therapie erschwerenden, Begleitumstände dargestellt.

6.6 Die Kombination von Lenalidomid und Dexamethason mit Adriamycin

Die Substanz, mit der Lenalidomid und Dexamethason am häufigsten kombiniert wurden, war in der untersuchten Patientengruppe Adriamycin (zehn Personen). Die Behandlung wurde bis auf einen Patienten, welcher eine subjektive Intoleranz gegen Lenalidomid äußerte, gut vertragen. Zu diesem Ergebnis kam auch eine Studie von Knop et al., in der ebenfalls mit der oben genannte Medikamentenkombination gearbeitet wurde (Knop et al. 4137-43).

Insgesamt wurde bei zwei Patienten (20%) eine Thrombose festgestellt. Bei einem Probanden bildete sie sich während einer ASS- Pause aufgrund einer ausgeprägten Panzytopenie. Das andere Gerinnsel war nach zusätzlicher Gabe von rekombinantem Erythropoetin trotz ASS- Prophylaxe (100mg) entstanden. Diese Konstellation führte auch in der MM-009- Studie mit Lenalidomid und Dexamethason zu einer erhöhten Rate an thromboembolischen Ereignissen (Weber et al. 2133-42). In der chronologisch späteren, prospektiven Phase I/ II- Studie, in der neben Lenalidomid und Dexamethason zusätzlich Adriamycin (RAD- Schema) verabreicht wurde, kam es allerdings zu keinen thromboembolischen Ereignissen (Knop et al. 4137-43). Dies könnte an den strengeren Einschlusskriterien der Untersuchung liegen, wie zum Beispiel, dass die Probanden nicht mehr als drei Vortherapien haben durften. Solche Ausschlussgründe gab es in der hier untersuchen Gruppe nicht.

Weiterhin stellt eine vorbestehende Niereninsuffizienz wahrscheinlich keine Kontraindikation für eine Lenalidomid- Gabe dar. Die Ursache der einzigen akuten Insuffizienz auf dem Boden einer schon länger bekannten Nierenfunktionsstörung in diesem Kollektiv lag sehr wahrscheinlich an einer infektassoziierten Exsikkose. Bei einem anderen Patienten, bei dem schon vor Therapiebeginn der dringende Verdacht auf eine diabetische Nephropathie bestand, zeigte eine zweitgradige Erhöhung der Nierenwerte. Nierenfunktionsstörungen, die durch das Myelom verursacht wurden, zeigten

unter der Behandlung keine Verschlechterung. Somit ist die Organbeteiligung an sich nicht als Hindernis für eine aggressive Behandlung anzusehen. Eine rasche Wiederherstellung der Nierenfunktion hingegen verbessert nachgewiesenermaßen das Outcome der Betroffenen (Clark, Shetty, and Soutar 79-90).

Durch das funktionell eingeschränkte Immunsystem der Myelom- Patienten ist das Risiko, an einer Infektion zu erkranken, deutlich erhöht. Dieser Effekt wird durch Zytostatika weiter verstärkt und daher spielt dieser Aspekt eine große Rolle bei der Beurteilung eines Medikamentes. Unter der Gabe von Lenalidomid, Dexamethason und Adriamycin trat nur in einem Fall (10%) eine Grad 4 Infektion in Form einer septischen Arthritis auf. Die Mehrheit des untersuchten Kollektivs (40%) erkrankte an einer Grad 2 Infektion, die jedoch stets mit oralen Antibiotika zu beherrschen waren. Die anderen Schweregrade waren jeweils mit 10% vertreten. Bei der MM-009- Studie wurden ebenfalls bei 20% der Infektionen der Stärke Grad 3 und 4 beobachtet, obwohl die Probanden nur mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden (Weber et al. 2133-42). Dies lässt vermuten, dass durch das Hinzufügen eines weiteren Chemotherapeutikums keine größeren Nachteile in Bezug auf diese Nebenwirkung entstehen. Gleichzeitig bietet sich dadurch die Möglichkeit die neoplastischen Zellen aggressiver anzugehen.

Mit der Kombination von Lenalidomid, Dexamethason und Adriamycin konnte das mit durchschnittlich neun Monaten am längsten anhaltende EFS erreicht werden. Auch das Eintreten einer Krankheitskontrolle, das als eine Reduktion der Myelom- Parameter um mindestens 25% definiert ist, trat nach durchschnittlich 2,6 Monaten vergleichsweise schnell ein. Daher scheint diese Medikamentenzusammenstellung eine effektive und, mit guter supportiver Behandlung, gut tolerierbare Therapiemöglichkeit zu sein.

6.7 Lenalidomid zusammen mit Dexamethason und Cyclophosphamid

Fast ebenso häufig wie mit Adriamycin wurde mit Cyclophosphamid kombiniert. Diese Substanz wurde allerdings selten allein gegeben, sondern meistens

zusammen mit anderen Chemotherapeutika wie Bortezomib, Bendamustin und/oder Melphalan. Unter dieser Therapie war das EFS mit sieben Monaten kürzer als jenes, das bei der Adriamycin- haltigen Kombination erreicht wurde. Im Gegensatz dazu, gab es in dieser Gruppe jedoch einen Behandelten (11%), der während der gesamten Therapie kein Ereignis aufwies. Bei einem anderen Fall (11%) hingegen, zeigten die zytostatischen Substanzen keine Wirkung. Zum einen stiegen die Nierenwerte (Grad 3) des Probanden an, zum anderen klagte er über petechiale Einblutungen am Rumpf und über Kreislaufdysregulation. Beide Symptome sind jedoch vermutlich auf die Gabe von Neupogen zurückzuführen. Eine genauere Abklärung konnte nicht erfolgen, da der Patient jegliche Weiterbehandlung ablehnte.

Ein anderer Aspekt der Unverträglichkeit zeigte sich bei einem Betroffenen in Form einer drittgradigen, therapieresistenten Übelkeit mit Erbrechen.

Als Vorteil dieser Medikamentenkombination fielen die seltenen thrombotischen Ereignisse auf. Nur einmal trat bei einem Behandelten trotz therapeutischer Blutverdünnung eine tiefe Beinvenenthrombose auf. Derselbe Patient erlitt drei Monate später trotz Erhöhung der Clexane- Dosis eine Analvenenthrombose. Danach entstand jedoch kein weiteres Gerinnsel. Ansonsten hat dieser Patient die 14 Zyklen mit Lenalidomid gut vertragen und es konnte eine PR erreicht werden. Letztere ist beachtenswert, da der Erkrankte bereits zwölf Vortherapien erhalten und das EFS 14 Monate angedauert hatte. Daher könnte dieses Schema bestehend aus Lenalidomid, Dexamethason, Cyclophosphamid und Bortezomib bei ausreichend hoher antithrombotischer Prophylaxe auch anderen Patienten mit diesen Grunderkrankungen verabreicht werden. Vorzug sollte jedoch der Melphalan- haltigen Therapie gegeben werden, da der Patient diese zu einem späteren Zeitpunkt erhalten hatte und während dieser Gabe keine thromboembolische Ereignisse auftraten.

Drei Patienten (33%) aus der Gruppe litten an einer Beeinträchtigung des Nervensystems. Zweimal trat eine Verschlechterung einer vorbestehenden PNP ein und einmal kam es zu einer Lähmung des Nervus laryngeus recurrens durch Infiltration mit Myelomzellen. Die Ursache für die Verschlimmerung der Nervenschädigung von Grad 1 auf Grad 3 konnte in einem Fall nicht

abschließend geklärt werden. Zum einen war das Paraprotein im Serum gestiegen und erst nach einer zusätzlichen Gabe von Melphalan trat eine deutliche Verbesserung sowohl der PNP als auch der Myelom- Blutwerte ein. Zum anderen enthielt das Schema Bortezomib, bei dem die PNP als Nebenwirkung bekannt ist (Wolf et al.). Somit könnte auch die Substanz für die Nervenschädigung verantwortlich sein. Da die PNP reversibel war, ist jedoch vermutlich die erhöhte Myelomaktivität für die Verschlechterung verantwortlich.

Unter dieser Medikamentenkonstellation zeigte sich eine erhöhte Infektanfälligkeit. Bei 11% trat eine Grad 1- Infektion auf, bei 55% eine vom Grad 2 und bei 22% eine vom Grad 3. Der Schweregrad 4 kam nicht vor.

Zusammenfassend lässt sich zu dieser Therapie sagen, dass die Ansprechrates zwar 44% betrug, aber die Kombination von Medikamenten mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen einhergeht. Nach durchschnittlich 2,7 Monaten wurde eine relativ schnelle Krankheitskontrolle erreicht, aber bei zwei Patienten (22%) war die Erkrankung trotz Therapie progredient. Weiterhin stellte das EFS mit durchschnittlich 6,8 Monaten einen mittleren Wert im Vergleich mit den anderen Zusammenstellungen an Zytostatika dar.

6.8 Lenalidomid mit Dexamethason und Melphalan

Sechs Personen erhielten das Therapieschema bestehend aus Melphalan, Dexamethason und Lenalidomid. Es wurde sehr gut toleriert und außerdem konnte eine Ansprechrates von 50% ermittelt werden. Die gute Verträglichkeit dieser Therapie zeigte sich in der Tatsache, dass es zu keiner kardialen, hepatischen, gastroenterologischen oder renalen Beeinträchtigung kam. Ferner wurden keine Thrombosen diagnostiziert. Dies galt auch den Träger der Faktor V- Leiden- Mutation. In dieser Gruppe erhielten alle Probanden prophylaktisch ASS 100mg oder niedermolekulares Heparin. Des Weiteren wurden weder Schmerzen noch eine Mitbeteiligung des Nervensystems in diesem Kollektiv eruiert. Die Infektneigung war ebenfalls im Gegensatz zu den anderen Kombinationen aus Chemotherapeutika nur moderat ausgeprägt. Das EFS von 7,9 Monaten ist zwar nicht das längste Intervall, aber die Verträglichkeit war im

Vergleich besser. Daher wäre diese Zusammenstellung besonders bei Erkrankten mit Komorbiditäten empfehlenswert.

6.9 Lenalidomid und Dexamethason und Bortezomib (VRD- Schema)

Insgesamt sechs Patienten (30%) erhielten neben Lenalidomid und Dexamethason Bortezomib (VRD- Schema). Dieses wurde in den meisten Fällen in Verbindung mit Cyclophosphamid oder einmal mit Melphalan verabreicht. Unter der Therapie kam es zu einer Ansprechrate von 40%. Zu beachten ist, dass mit diesem Schema die Krankheit am schnellsten unter Kontrolle gebracht werden konnte. Das EFS war mit 7,75 Monaten das zweit längste Intervall, bei gleichzeitig zahlreicheren Vortherapien.

Der Patient, welcher neben einem multiplen Myelom noch an der Faktor V-Leiden- Mutation erkrankt war, erlitt während der Therapie mit Lenalidomid, Dexamethason, Bortezomib und Cyclophosphamid trotz antithrombotischer Prophylaxe sowohl eine tiefe Beinvenen- als auch eine Analvenenthrombose. In der Vorgeschichte wies er bereits ein Blutgerinnsel auf. Außerdem wurde kurz vor der ersten Thrombose eine Therapie mit einem Erythropoetin- Präparat begonnen. Beide Tatsachen sind nach einer neueren Studie als Risikofaktoren zu werten (Palumbo et al. 414-23;Rizzo et al. 25-41;Weber et al. 2133-42). Nach diesen Zwischenfällen blieb der Patient genauso ereignisfrei, wie auch während der Behandlung mit der Melphalan- Kombination. Daher wäre es vermutlich sinnvoll bei Patienten, die zu Thromboembolien neigen, zunächst mit dieser Zusammensetzung zu beginnen und bei Bedarf auf Cyclophosphamid und Bortezomib umzusteigen.

Bei einer anderen Studie, die eine Kombination aus Lenalidomid, Dexamethason und Bortezomib verwendet hatte, trat während einer Lenalidomid- Monotherapie ebenfalls eine tiefe Beinvenenthrombose auf. Im Unterschied zu der Gruppe aus dieser Arbeit, hatte jenes Kollektiv jedoch keine prophylaktische Blutverdünnung erhalten, die Dosis von Lenalidomid war auf 15mg reduziert und die Patienten wiesen deutlich weniger Vortherapien auf. Trotzdem erzielte die Studie eine Ansprechrate von 58%. Hierbei wurde jedoch

neben sowohl die CR als auch die PR und die MR mit eingerechnet (Richardson et al.). Wenn bei der analysierten Gruppe dieser Studie die MR berücksichtigt worden wäre, wurde ebenfalls eine Ansprechrate von 60% erreicht.

Ein Nachteil der Wirkstoffkombination ist das häufige Auftreten von Grad 3-Infektionen bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten. Die Verteilung lag bei Grad 1 und 2 je bei 20% und bei Grad 3 bei 40% der Betroffenen. In Anbetracht dessen ist die prophylaktische Gabe eines Antibiotikums zu erwägen. Damit könnte man vermutlich die Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte reduzieren und gleichzeitig eine höhere Lebensqualität erzielen.

Ein besonderer Fall war das Auftreten einer Kieferosteonekrose. Der Patient hatte während der Behandlung keine Bisphosphonate erhalten. Auch eine andere Ursache für die Nekrose konnte nicht gefunden werden.

Daneben wurde bei zwei Erkrankten das Nervensystem geschädigt. Bei einem Patienten verschlechterte sich die PNP, so dass es zu motorischen Ausfällen und daraus resultierenden Stürzen kam. Es konnte nicht abschließend geklärt werden, ob Lenalidomid, Bortezomib oder die erhöhte Aktivität des Myeloms diese Schäden verursacht hatte. Nach Umstellung der Therapie auf eine Melphalan- und Cyclophosphamid- haltige Kombination, sanken die serologischen Werte und auch die Beeinträchtigung durch die PNP ging deutlich zurück. In einem anderen Fall kam es zu neu aufgetretenen Kribbelparästhesien, die aber durch die Gabe von Lyrica rasch gemildert werden konnten. Da die durch Chemotherapeutika induzierte PNP ein häufiges Problem darstellt, ist sie und ihre Behandlung beziehungsweise Vermeidung zurzeit Gegenstand intensiver Untersuchungen (Wolf et al.). Im Kollektiv war dieses Problem jedoch entweder durch eine Dosisreduktion von Lenalidomid oder eine Lyrica- Gabe gut zu beherrschen.

Resümierend lässt sich sagen, dass unter diesem Therapieregime vergleichsweise viele Nebenwirkungen auftraten. Erkrankte mit vorbestehender PNP sollten vermutlich eine andere Zusammenstellung von Substanzen erhalten. Daneben muss sehr genau nach Anzeichen von Infektionen gesucht

werden. Bei übermäßiger Häufung sollte eine Behandlungsumstellung oder eine prophylaktische Antibiotikum- Gabe erwogen werden. Ansonsten zeigte diese Kombination keine negativen Einflüsse auf die Funktion von Herz, Nieren, Leber oder Darm.

6.10 Lenalidomid, Dexamethason und Bendamustin

Die Bendamustin- haltige Behandlung führte als einzige Kombination zu einer CR mit einem EFS von 15 Monaten. Ferner hatte das Kollektiv, bestehend aus vier Personen, mit durchschnittlich zehn Behandlungen die meisten Vortherapien. Diese Kombination an Chemotherapeutika war jedoch mit vielen Nebenwirkungen verbunden. Beispiele dafür sind eine zweitgradige Erhöhung der Leberwerte, Übelkeit und Erbrechen, woran die Hälfte der Gruppe litt. Ferner wurden bei 50% der Patienten thrombotische Ereignisse festgestellt. Dazu zählen sowohl eine Muskelvenenthrombose nach Erhöhung der Bendamustin- Dosis als auch eine tiefe Beinvenenthrombose, die trotz Prophylaxe auftrat. Auffällig war, dass unter der Therapie zwei Erkrankte neue Osteolysen entwickelten. Bei den anderen Medikamentenkombinationen war dies nicht der Fall. Ein Vorteil des Schemas war die geringere Infektneigung. Nur ein Patient erlitt eine Entzündung vom Schweregrad 2.

Für Patienten, die oft an Infektionen leiden, stellt diese Kombination von Chemotherapeutika eine gute Option dar. Sie ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen assoziiert, wovon die meisten jedoch durch eine intensive Supportivtherapie gut behandelbar sind. Dafür scheint die Chance auf eine CR höher zu sein. Bei der Gabe dieser Substanzen sollte auf ausreichende Blutverdünnung geachtet werden. Weiterhin sollte für ein frühzeitiges Erkennen neuauftretener Osteolysen eine engmaschige Röntgenkontrolle und die rechtzeitige Verabreichung von Bisphosphonaten bedacht werden. Nicht zuletzt sollte auf eine ausreichend anemetische Therapie geachtet werden.

6.11 Besonderheiten bei der Behandlung des multiplen Myeloms bei der analysierten Patientengruppe

Das multiple Myelom ist, wie aus den vorherigen Ausführungen hervorgeht, eine sehr komplexe Erkrankung. Das untersuchte Kollektiv wies eine Vielzahl von den Besonderheiten auf, wie beispielsweise ein Patient mit einer Knochenmarkfibrose und die seltenere Manifestationsform des asekretorischen oder des Bence Jones- Myeloms. Des Weiteren konnte man der Anamnese der Behandelten eine hohe Zahl an Vortherapien und die damit verbundenen Resistenzen auf viele Therapieoptionen entnehmen. Außerdem stellte das hohe Alter und die damit verbundenen Komorbiditäten eine zusätzliche Herausforderung dar. Wie sich diese verkomplizierenden Sachverhalte auf die jeweilige Therapie ausgewirkt haben, wird im folgenden Text aufgezeigt.

6.11.1 Vortherapie mit Thalidomid

Die Befürchtungen, dass Lenalidomid nach vorheriger Behandlung mit Thalidomid nicht mehr wirksam sein oder sich dessen Nebenwirkungen verstärken könnten, konnten zum größten Teil entkräftet werden. Bei insgesamt 60% der analysierten Personen war Thalidomid in einer Vortherapie enthalten. Von den Betroffenen sind wiederum 66% unter der Behandlung an einer PNP erkrankt. Die Lenalidomid- Gabe wurde von dieser Gruppe insgesamt sehr gut toleriert. Die Ansprechrate betrug 33% und eine Krankheitskontrolle wurde bereits nach durchschnittlich zwei Monaten erreicht. Es gab jedoch auch zwei Betroffene, die auf das Chemotherapeutikum serologisch nicht reagierten. Einer von ihnen hatte die Behandlung allerdings schon nach dem ersten Zyklus aufgrund der Nebenwirkungen abgebrochen. Zwei der zwölf Betroffenen klagten über eine Verschlechterung der Thalidomid- assoziierten PNP. In einem Fall war diese nicht zu objektivieren und bei dem anderen Probanden verschlechterte sich die Nervenbeteiligung um zwei Grade. Die Ursache für letztere Beeinträchtigung, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament ist jedoch wahrscheinlich. Es gab jedoch auch einen Fall, in dem unter Lenalidomid eine Verbesserung der vorbestehenden PNP auftrat.

Resümierend lässt sich somit sagen, dass eine Thalidomid- Vortherapie keine Kontraindikation für eine Lenalidomid- Gabe darstellt.

6.11.2 Thromboembolien

Insgesamt wurden in der untersuchten Patientengruppe häufiger thromboembolische Ereignisse beobachtet als in anderen Studien, wie beispielsweise der MM-009 (11%) oder der MM-010 (5%) (Dimopoulos et al. 2123-32;Weber et al. 2133-42). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass es in dem hier begutachteten Kollektiv keine Einschränkung der Anzahl an Vortherapien gab. Bei den MM- Studien wurden nur Erkrankte eingeschlossen, die nicht mehr als drei Behandlungen in ihrer Vorgeschichte hatten. Ferner wiesen die in dieser Untersuchung analysierten Personen mehr Risikofaktoren auf, wie beispielsweise Blutgerinnsel in der Anamnese oder kardiale und renale Komorbiditäten (Palumbo et al. 414-23). Daneben werden auch Mehrfach-Kombinationen von zytostatisch wirkenden Substanzen, Dexamethason in hoher Dosierung (40mg) und die Gabe von Doxorubicin von Palumbo et al. als prothrombogene Einflüsse gewertet (Palumbo et al. 414-23). Die Mehrzahl der hier analysierten Probanden erhielt während ihrer Behandlung eine oder mehrere dieser Substanzen. Darüber hinaus war ein Großteil des Kollektivs durch die Vortherapie mit Thalidomid an einer PNP erkrankt. Die damit verbundene Immobilisation kann ebenfalls die Bildung von Gerinnseln fördern (Palumbo et al. 414-23).

Da alle Patienten einige dieser Risikofaktoren aufwiesen, sind sie vermutlich als Ursache für die erhöhte Rate an Thrombosen in dieser Studie anzusehen. Diese Nebenwirkung von Lenalidomid ist allerdings mit einer adäquaten prophylaktischen Antikoagulation gut zu beherrschen.

6.11.3 Nierenbeteiligung

Die Nierenverträglichkeit ist bei Myelom- Patienten sehr wichtig, da eine Kumulation und Ablagerung der Leichtketten zur sogenannten „Myelomniere“ und damit im Krankheitsverlauf zu einer Niereninsuffizienz führen kann

(Samtleben, Sandor, and Bartl 173-78;Dimopoulos et al.). Ferner wirken auch die Leichtketten selbst toxisch auf die proximalen Tubuli (Dimopoulos et al.). Myelom- Patienten, die bereits eine ätiologisch andersartige Schädigung der Nieren aufweisen, haben eine schlechtere Prognose. Daher sollte man eine renale Beteiligung frühzeitig und aggressiv behandeln, da in einem frühen Stadium eine Beeinträchtigung der Funktion noch reversibel sein kann. Ist eine Rekompensation erreicht, haben die Erkrankten in etwa den gleichen Outcome wie Patienten ohne Nierenschädigung. Außerdem sollte zusätzlich eine Hyperkalzämie mit Bisphosphonaten behandelt werden, eine Hyperurikämie therapiert und auf eine ausreichende Hydratation geachtet werden (Pandit and Vesole 239-46).

Die vier Patienten mit bereits bestehender Niereninsuffizienz haben die Lenalidomid- Gabe insgesamt sehr gut vertragen. Bei einem Erkrankten war die Progredienz einer chronischen zu einer acute- on- chronic Niereninsuffizienz durch eine infektassoziierte Exsikkose bedingt. Nach der Rekompensation traten keine weiteren Zwischenfälle auf.

Weiterhin kann eine renale Insuffizienz zu einem Erythropoetinmangel mit konsekutiver Anämie führen (Samtleben, Sandor, and Bartl 173-78). Dieser Blutarmut kann durch eine Substitution von Hormon- Präparaten vorgebeugt werden. Die Problematik dieser supportiven Therapie besteht jedoch darin, dass die Analoga selbst die Blutgerinnung fördern können (Rizzo et al. 25-41;Weber et al. 2133-42). Aus diesem Grund wird parallel eine antithrombotische Prophylaxe empfohlen. Ferner stellt das Myelom an sich durch die veränderte Blutzusammensetzung einen Risikofaktor für Thrombosen dar. Die Gefahr einer Gerinnungsbildung wird zusätzlich durch Lenalidomid in Kombination mit Hochdosis- Dexamethason (40mg) erhöht (Palumbo et al. 414-23).

Generell stehen für die Vorbeugung thromboembolischer Ereignisse Acetylsalicylsäure (ASS), Heparine oder Kumarine zur Verfügung. Wann welcher Substanz der Vorzug gegeben werden sollte, ist zurzeit Gegenstand zahlreicher Diskussionen. Für eine ASS- Einnahme sprechen die einfachere Handhabung, die damit verbundene größere Compliance und der günstige

Preis. Neuere, retrospektive Studien haben allerdings gezeigt, dass die Effektivität von niedrig dosiertem Aspirin nicht so erfolgsversprechend ist, wie erhofft (Hirsh 275-77). Zur endgültigen Beantwortung dieser Frage wäre eine Studie mit einem direkten Vergleich zwischen den verschiedenen antithrombotisch wirkenden Substanzen wünschenswert. Aktuell scheint das am risikoadaptierte Modell am sinnvollsten. Dieses besagt, dass die Gefahr an einer Thrombose zu Erkranken bei gesunden Menschen etwa bei 1% liegt. Im Vergleich dazu liegt das Risiko bei einer hämatologischen Krebserkrankung bis zu 28-mal höher. Bestimmte Faktoren tragen nochmals zu einer Steigerung der Wahrscheinlichkeit, an einem Gerinnsel zu erkranken, bei. Zu diesen Faktoren zählen nach dem heutigen Erkenntnisstand folgende: Lebensalter, Thrombosen in der Vorgeschichte, zentrale Venenkatheter, Komorbiditäten wie Infektionen, Herzerkrankungen oder Diabetes mellitus, Immobilisation, Operationen, erbliche Thrombophilie und Hyperviskosität. Wie bereits erwähnt, wirken auch hochdosiertes Dexamethason, Doxorubicin oder eine Mehrfach-Kombination von Chemotherapeutika zusammen mit Thalidomid beziehungsweise Lenalidomid prothrombogen. Das risikoadaptierte Modell besagt weiter, dass Patienten mit keinem oder nur einem dieser Risikofaktoren mit ASS ausreichend versorgt sind. Erkrankte mit einem höheren Risikoprofil sollten eine Tagesdosis von 40mg niedermolekularem Heparin erhalten. Dasselbe gilt bei gleichzeitiger Hochdosis- Dexamethason- Therapie oder Doxorubicin- Gabe. Laut Palumbo et al. können Kumarine, die auf eine INR zwischen zwei und drei eingestellt sein sollten, als Alternative für die niedermolekularen Heparine verwendet werden (Palumbo et al. 414-23). Ausreichende Belege dafür stehen in der Literatur allerdings noch aus.

Bei den untersuchten Patienten, von denen 80% eine antikoagulatorische Prophylaxe erhalten haben, kam es sowohl unter Therapie mit ASS als auch mit niedermolekularen Heparinen zu Gerinnseln. Zwei Patienten erkrankten trotz 40mg beziehungsweise 70mg Clexane täglich an einer Thrombose. Ebenfalls zwei Behandelte nahmen 100mg ASS pro Tag ein und entwickelten dennoch ein Gerinnsel. Auch ein Proband, der aufgrund einer ausgeprägten Thrombozytopenie für wenige Tage die ASS- Einnahme pausierte, erlitt eine

Thrombose. Welches Medikament sicherer einer Gerinnselbildung entgegenwirkt und welche Dosis dafür nötig ist, konnte aus unseren Patientendaten nicht eruiert werden.

6.11.4 Leichtkettenmyelom

Bei Erkrankten mit einem Leichtkettenmyelom steht die Nierenfunktion noch stärker im Vordergrund. Durch Ablagerungen in den Tubuli und die direkt toxische Wirkung der Leichtketten an sich, kann es zur eingeschränkten Funktion der Nieren bis hin zu einem vollständigen Versagen kommen. Aktuelle Arbeiten konnten zeigen, dass bei Patienten mit bioptisch nachgewiesenen Leichtketten- Ablagerungen die Schäden prinzipiell reversibel sind. Dazu muss jedoch eine Senkung des Paraproteins um mindestens 50% erreicht werden. Der Erfolg wurde dabei anhand des Kreatininspiegels und der Dialysepflichtigkeit gemessen. Erkrankte, bei denen es noch zu keinen Eiweißeinlagerungen gekommen ist, profitieren ebenfalls von einer Reduktion unter 50% und können dadurch vor einer Nierenfunktionsstörung bewahrt werden (Leung et al. 1282-88).

Bei den neun Probanden mit einem Leichtkettenmyelom konnten vier PR (44%), zwei MR (22%) und drei SD (33%) erreicht werden. Somit hat Lenalidomid durch die Absenkung des Paraproteinspiegels auch in einer refraktären beziehungsweise rezidierten Krankheitssituation und nachgewiesenen Leichtketten- Ablagerungen auf die Nierenfunktion einen positiven Effekt. In einem untersuchten Fall kam es zu einer acute- on- chronic-Niereninsuffizienz, die jedoch sehr wahrscheinlich auf eine infektassoziierte Exsikkose zurückzuführen war. Weiterhin kam es in einem Fall, bei dem der Verdacht auf eine vorbestehende diabetische Nephropathie bestand, zu einer starken Erhöhung der Retentionswerte. Nachdem die Dosis auf die Hälfte reduziert wurde, blieb der Patient stabil. In einer solchen Krankheitssituation ist es besonders wichtig, dass engmaschige Kontrollen der Nierenwerte erfolgen.

Als Erfolg konnte eine komplette Remission einer Bence Jones- Proteinurie und das gleichzeitige Verkleinern einer extramedullären Manifestation bei einem Probanden gewertet werden.

Den Ergebnissen dieser Untersuchung zur Folge, kann Lenalidomid aufgrund der gezeigten, guten Verträglichkeit auch bei Patienten mit einem Leichtkettenmyelom eingesetzt werden.

6.11.5 Hohes Lebensalter

Ein häufiges Problem in der Therapie des multiplen Myeloms stellt das hohe Lebensalter (über 65 Jahre) der Patienten dar, welches an sich bereits einen unabhängigen Prognosefaktor darstellt. Im Durchschnitt wird die Erkrankung im 65. Lebensjahr diagnostiziert. Weiterhin erschweren Komorbiditäten und eine schlechtere Toleranz von Chemotherapeutika die Behandlung. Da eine Stammzelltransplantation in der Mehrheit der Fälle aufgrund des Allgemeinzustandes nicht möglich ist, werden andere potente Therapiealternativen benötigt.

Die großen Studien MM-009 und MM-010 haben gezeigt, dass es bei Lenalidomid keine entscheidenden Wirkungsunterschiede in den verschiedenen Altersgruppen gibt. Ebenso verhält es sich bezüglich des ereignisfreien Überlebens. Da auch bei Patienten im fortgeschrittenen Alter Nebenwirkungen nicht signifikant häufiger auftraten, kann man sagen, dass Lenalidomid zusammen mit Dexamethason eine Therapieoption für ältere Erkrankten darstellt (Lionel et al.).

Von den 20 untersuchten Patienten waren sieben mindestens 65 Jahre alt. Davon befanden sich drei im Stadium II und vier im Stadium III. Es wurden drei SD, drei PR und eine MR erreicht. Das entspricht einer Ansprechrate von 43% und einer Krankheitskontrolle bei 57%. Diese positiven Resultate gelangen trotz des langen Krankheitsverlaufs, den damit korrelierenden multiplen Vortherapien und zahlreichen Begleiterkrankungen.

Bei den Nebenwirkungen zeigte sich lediglich bezüglich der Infektionen ein Unterschied. In dem beobachteten Kollektiv erlitten alle Patienten unter der

Therapie Infektionen, so dass eine prophylaktische Antibiotika- Gabe zu empfehlen ist. Es zeigte sich einmal eine erstgradige, zweimal eine zweitgradige und dreimal eine drittgradige Infektion. Ein Patient brach die Therapie aufgrund von anhaltendem Fieber ab, in den anderen Fällen waren die Komplikationen beherrschbar. Ferner traten zwei tiefe Beinvenenthrombosen auf. Die eine führte zum Behandlungsabbruch und bei dem anderen Patienten wurde eine Therapieumstellung durchgeführt. Letzteres war auch bei einem Erkrankten mit anhaltender Panzytopenie bei Knochenmarkfibrose erforderlich. In einem weiteren Fall musste die Lenalidomid- Gabe aufgrund einer Myositis und der Verschlechterung einer vorbestehenden PNP abgebrochen werden. Bis auf einen Patienten, der an neu aufgetretenen Kribbelparästhesien litt, kam es zu keiner Beeinträchtigung des Nervensystems. Die Nierenverträglichkeit war insgesamt sehr gut. Ein Patient erlitt jedoch eine Verschlechterung der Organfunktion auf Grad 2. Weiterhin kamen eine leichte Obstipation (Grad 1) und einmal Übelkeit vom Grad 2 vor, die beide allerdings gut zu kontrollieren waren. Bei zwei weiteren Erkrankten zeigte sich eine kutane Beteiligung in Form einer Zoster- Reaktivierung und einer zweitgradigen Schuppung. Weiterhin wurde eine Stomatitis Grad 3 beobachtet, die sich jedoch unter einer Dosisreduktion rückläufig zeigte.

Die Behandlung mit Lenalidomid bei älteren Patienten ist grundsätzlich möglich. Sie erreicht gute Ansprechraten und ein längeres ereignisfreies Intervall. Bei der Therapie ist jedoch mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen zu rechnen, die in höherem Lebensalter und bei langer Krankheitsdauer mit den zahlreichen Vortherapien jedoch fast unvermeidbar sind. Die unerwünschten Wirkungen sind jedoch insgesamt gut beherrschbar. Lenalidomid bietet außerdem die Möglichkeit einer Therapie, die nicht zwingend mit einem Krankenhausaufenthalt verbunden ist. Es wird in oral eingenommen und erfordert daher keine stationären Aufenthalte zur Infusionsbehandlung. Dadurch kann die Compliance und die Lebensqualität deutlich erhöht werden. Eine große Rolle spielt dabei auch die Tatsache, dass die Erkrankten durch die fehlende Hospitalisierung nicht dem Risiko nosokomialer Infektionen und deren Folgen ausgesetzt werden.

6.11.6 Lenalidomid nach Stammzelltransfusion

Ein weiterer Vorteil von Lenalidomid besteht darin, dass es bei bereits stammzelltransplantierten Patienten eingesetzt werden kann. Eine geplante Transplantation stellt keine Kontraindikation für Lenalidomid dar, sondern kann im Gegenteil sogar erst durch die Verabreichung möglich sein. 65% der Untersuchten wiesen in ihrer Anamnese eine oder mehrere Stammzelltransplantationen auf. Die Behandlung wurde gut vertragen und bei 31% konnte eine Transplantation angeschlossen werden. 75% dieser Stammzelltransfusionen waren allogene und 25% autolog. Eine Patientin, die vor der Therapie bereits an einer GvHD erkrankt war, tolerierte eine weitere Transplantation sehr gut. Es kam zu keiner Verschlechterung der vorbestehenden Komorbiditäten.

6.11.7 Extramedulläre Manifestation

Für die Behandlung der selten extramedullären Manifestation des Myeloms gibt es bisher keine allgemeingültigen Richtlinien. Als Therapiemöglichkeiten stehen die Bestrahlung, eine operative Entfernung und die Chemotherapie zur Verfügung (Alexiou et al. 2005-14; Alexiou et al. 193-97). Da Lenalidomid in den bisherigen Untersuchungen eine gute Wirkung auf Myelomzellen gezeigt hat, sollte in dieser Studie auch dessen Nutzen bei extramedullären Plasmozytomen untersucht werden.

In der Gruppe gab es vier Probanden (20%) mit extramedullären Manifestationen, darunter einer mit der primären Form. Es wurde eine Ansprechrate von 25% erreicht. Bei zwei Behandelten zeigte sich ein größenstabiler Tumor, wohingegen ein weiterer Patient keine Reaktion auf das Chemotherapeutikum zeigte.

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Lenalidomid in diesem Kollektiv gestaltet sich allerdings aufgrund der kleinen Fallzahl schwierig und ist daher kritisch zu sehen. Da diese Myelom-Variante recht selten ist, ist eine Studie mit einer großen, repräsentativen Anzahl an Patienten jedoch nicht einfach durchzuführen. Wenn man von den in dieser Arbeit vorliegenden Zahlen

ausgeht, scheint die Behandlung mit einer Bestrahlung, einer Operation oder einer Kombination aus beidem erfolgsversprechender zu sein als eine systemische Therapie mit Lenalidomid. Denn bei dieser trat zweimal bereits nach einem Monat ein Ereignis ein, einmal nach 14 Monaten und einmal kein Ereignis während des Follow-ups. Beachtenswert ist, dass bei einem Patienten mit einer primären Manifestation am Os pubis bereits eine Bestrahlung stattgefunden und zum damaligen Zeitpunkt zu einer CR geführt hatte. Später kam es zum Progress. Unter Lenalidomid konnte abermals eine PR erreicht werden. Die lokale Rezidivfreiheit bei Anwendung der anderen Methoden liegt nach aktuellem Erkenntnisstand allerdings nach fünf Jahren noch bei 81% und ist somit den Ergebnissen dieser Arbeit deutlich überlegen (Bachar et al. 1012-19). Tendenziell scheint außerdem die primäre Radiatio das beste Outcome zu haben, geht aber mit einer höheren Konversion in einen systemischen Befall einher (Bachar et al. 1012-19; Alexiou et al. 193-97). Einer Untersuchung zufolge kann es jedoch durch die Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason zu einer Ausheilung eines Plasmozytoms kommen (Bachar et al. 1012-19; Katodritou et al. 339-41). Eine andere Arbeitsgruppe stellte fest, dass Thalidomid bei refraktärem beziehungsweise rezidiviertem Myelom mit extramedullärer Manifestation weniger wirksam ist als bei Patienten ohne diese Ausprägung (Rosinol et al. 832-36). Ob diese Erkenntnisse in gleicher Weise für Lenalidomid gültig sind, muss sich ebenfalls noch zeigen. Rosinol et al. stellten zudem zwar ein serologisches Ansprechen auf die Therapie mit Thalidomid fest, aber ein Weichteilbefall zeigte einen Progress an. In diesem Fall ist für aussagekräftige Ergebnisse eine größer angelegte Studie von Nöten.

6.11.8 Faktor V- Leiden- Mutation

Die Behandlung eines Myelom- Erkrankten mit einer Faktor V- Leiden- Mutation als Komorbidität ist mit Lenalidomid und intensiver antithrombotischer Therapie ebenfalls möglich. ASS als Schutz vor thromboembolischen Ereignissen ist hier nicht ausreichend. Vielmehr sollten bei dieser Konstellation entweder fraktionierte Heparine oder Kumarine verabreicht werden. Bei dem hier analysierten Behandelten waren, als zusätzlich aufgrund einer Zytopenie

rekombinantes Erythropoetin verabreicht wurde, 70mg Clexane- Spritzen täglich nicht ausreichend. Hier waren für eine effiziente Blutverdünnung 80mg nötig. Die Anwendung von Marcumar mit einem INR- Zielbereich zwischen 2 bis 3 wäre ebenfalls denkbar. Definitive Ergebnisse für die bessere Wirksamkeit von Heparinen oder Marcumar liegen bislang noch nicht vor (Palumbo et al. 414-23).

Die Kombination von Lenalidomid mit Melphalan ist bei den genannten Erkrankungen vermutlich geeigneter als Cyclophosphamid. Unter den letztgenannten Substanzen erlitt der Betroffene mehrfach Thrombosen, wohingegen unter Melphalan keine Blutgerinnsel auftraten.

6.11.9 Asekretorisches Myelom

Eine weitere Variante stellt das asekretorische Myelom dar. Der Betroffene aus dem analysierten Patientenkollektiv wies zudem noch die solitäre Form der Erkrankung auf. Er tolerierte die zwölf Zyklen gut. Als Ergebnis wurde sowohl eine PR als auch eine komplette Remission der Bence Jones- Proteinurie nachgewiesen. Außerdem bildete sich ein Weichteiltumor der Rippe zurück und vorbestehende Osteolysen blieben größenstabil. Unter supportiver Therapie mit einem Kolonie- stimulierenden Präparat, Bisphosphonaten und einer antithrombotischen Prophylaxe mit ASS beziehungsweise mit niedermolekularem Heparin kam es zu wenigen Nebenwirkungen. Diese waren eine Infektion vom Schweregrad 3, eine zweitgradige Abgeschlagenheit und eine erhöhte Schweißneigung. Drei Monate nach Ende der Behandlung kam es jedoch zu einem Progress der Erkrankung, so dass im Verlauf eine Bestrahlung und eine Umstellung auf Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason erforderlich waren. Danach wurde der Proband auf eine Stammzelltransplantation vorbereitet, die jedoch erst nach Ende des Follow-ups stattfinden sollte.

6.11.10 Knochenmarkfibrose

Das gleichzeitige Vorliegen einer Knochenmarkfibrose neben einem multiplen Myelom ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Histopathologische Analysen konnten zeigen, dass bei dieser Veränderung des Knochenmarks die Morphologie der Zellen, das Infiltrationsmuster und die mitotische Aktivität vermehrt in der für den Krankheitsverlauf ungünstigeren Variante auftreten (Subramanian, Basu, and Dutta 512-15).

Der Patient tolerierte die Therapie insgesamt gut. Serologisch zeigte sich ein deutliches Ansprechen, wie sich anhand der Reduzierung des freien Leichtketten- Quotienten von 54 auf 21 erkennen lässt. Außerdem benötigte er trotz der ausgeprägten Panzytopenie durch die Fibrose keine Blutprodukte oder Erythropoetin. Der Patient erkrankte jedoch an Infektionen bis Grad 2. Das EFS hielt zwei Monate an, bevor neue Osteolysen auftraten. Nach Feststellung eines Progresses wurde der Patient auf eine allogene Stammzelltransplantation vorbereitet, wodurch eine Remission erreicht werden konnte. Am Ende des Follow- ups, das in diesem Fall ein Intervall von 12 Monaten darstellte, lebte der Proband noch. Vor dem Hintergrund, dass der Patient bereits auf 14 Vortherapien refraktär war, einschließlich einer autologen Stammzelltransplantation, ist das kurze Ansprechen auf die Lenalidomid- Gabe als Erfolg zu werten. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass der Patient dadurch wieder in der Lage war, eine allogene Stammzelltransplantation durchführen zu lassen.

6.12 Rezidivmuster

Weitere Ergebnisse lieferte die Untersuchung hinsichtlich der Rezidivformen. Bei Stammzelltransplantierten stellte die Nordic Myeloma Study Group 2006 fest, dass man das Wiederauftauchen des bösartigen Zellklons in bestimmte Kategorien einteilen kann. Diese sind die „klinisch stumme Form“, die mit einer Erhöhung des Paraproteins einhergeht, aber der Patient gleichzeitig keine Symptome aufweist. Diese treten jedoch bei der „klassischen Rezidivform“ ebenfalls auf. Bei der „Plasmozytomform“ gibt es keine klinischen

Auffälligkeiten, es wird allerdings eine Absiedlung der neoplastischen Zellen gefunden. Die aggressivste und seltenste Form stellt die „Transformation“ dar. Da die verschiedenen Varianten Rückschlüsse auf die Überlebenszeit ermöglichen können, könnten sie sich als weitere Prognosefaktoren etablieren (Lenhoff et al. 1228-33).

Drei der vier Rezidivformen wurden auch bei den untersuchten Patienten gefunden. Insgesamt konnten zehn Probanden die in den Kriterien geforderten 100 Tage beobachtet werden. Bei den übrigen Patienten konnte aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes nicht länger auf eine Behandlung verzichtet werden beziehungsweise das Rezidiv trat erst am Ende des Follow- ups ein.

Von den zehn Erkrankten erlitten fünf ein klinisch stummes Rezidiv, vier die Plasmozytomform und einer die Transformation. Die klassische Form wurde nicht nachgewiesen. Wie bereits die Ergebnisse der Nordic Myeloma Study Group zeigten, wurde auch bei diesen Patienten eine längere Überlebenszeit für die weniger aggressiven Formen festgestellt. Die Transformation in eine Plasmazelleleukämie hingegen zeigte eine erwartungsgemäß schlechte Prognose.

Trotz der geringen Fallzahlen und der kurzen Zeitspanne der Nachbeobachtung lassen sich die von der Nordic Myeloma Study Group beschriebenen Ausprägungsarten des Rezidivs nach Transplantation auf die Situation des Progresses unter Chemotherapie erkennen. Daher wäre es in Zukunft sinnvoll die Art des Rezidivs als zusätzlichen prognostischen Faktor zu ermitteln. Denn die Entscheidung, ob rasches Eingreifen, wie im Fall der Plasmazelleleukämie, oder weniger zügiges Handeln, wie beispielsweise bei der klinisch stummen Variante, nötig ist, spielt für die Weiter- und Nachsorgebehandlung eine große Rolle.

6.13 Primär systemische Amyloidose

Neben den beschriebenen Fällen seltener Begleiterkrankungen oder Sonderformen des Myeloms wurde auch der Therapieverlauf eines Patienten mit einer primär systemischer Amyloidose analysiert. Nachdem es erste positive

Ergebnisse bei der Behandlung der Amyloidose mit Lenalidomid gab, sollte auch dieser Patient auf die Verträglichkeit von Lenalidomid und dessen Auswirkungen auf die Krankheitsparameter untersucht werden (Comenzo 179-87). Bei dieser Erkrankung kann die Einteilung nach Durie und Salmon jedoch nicht angewendet werden. Deswegen mussten andere Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen werden. Zum einen verbesserte sich der ECOG- Performance- Status und zum anderen reduzierte sich sowohl der Quotient der freien Leichtketten von 7,9 auf 2,3 als auch die Proteinurie von 6,7 auf 3,0 g/d. Außerdem waren die Cholestaseparameter und eine Hepatosplenomegalie rückläufig. Diese Ergebnisse verdeutlichen die gute Wirksamkeit von Lenalidomid bei der Amyloidose. Hinzu kommt, dass diese Effekte bereits mit 10mg Lenalidomid täglich erreicht werden konnten. Beachtenswert ist außerdem die Tatsache, dass die Behandlung durch die Organmitbeteiligung des Magen- Darm- Trakts, der Nieren und des Herzens deutlich erschwert wird. Aufnahme und Elimination des Medikamentes sind beeinträchtigt und der Kreislauf reagiert im Vergleich zu anderen Patienten labiler. Trotz des guten Ansprechens auf Lenalidomid kam es nach neun Zyklen zu schwerem, rezidivierendem Erbrechen. Dies könnte zwar ebenso auf die Infiltration der Magenschleimhaut zurückzuführen sein, da jedoch nach Absetzen der Substanz eine deutlich Besserung eintrat, ist Lenalidomid als Ursache naheliegender. Die Behandlung wurde nach zwölf Zyklen aufgrund einer anhaltenden Trizytopenie beendet.

6.14 Schwierigkeiten und Optimierungsmöglichkeiten der Studie

Ogleich das Augenmerk bezüglich der Nebenwirkungen von Lenalidomid bei den meisten Studien auf den hämatotoxischen Effekten liegt, wurden in dieser Arbeit hauptsächlich die nicht- hämatotoxischen unerwünschten Wirkungen dargestellt. Der Grund hierfür liegt teilweise in der retrospektiven Datenerhebung. Dadurch konnte keine zeitgerechte Abnahme aller relevanten Werte bewirkt und bei Fehlen keine Untersuchung nachträglich veranlasst werden. Dafür ist zum einen eine optimale Zusammenarbeit der die Patienten

stationär und ambulant betreuenden Ärzte unabdingbar. Zum anderen muss eine von Seiten des Behandelnden eine gute Compliance vorhanden sein.

Die Analyse der hämatotoxischen Nebenwirkungen spielt deswegen eine so wichtige Rolle, da bisherige Untersuchungen die Beeinträchtigung der Blutbildung als Hauptnebenwirkung identifiziert haben. Aus diesem Grund wären die Einführung von fixen Intervallen zwischen den Blutabnahmen und eine zeitnahe Kontrolle der auffälligen Parameter für die Aussagekraft zukünftiger Studien und Analysen von großer Bedeutung. Darüber hinaus sollte durch eine lückenlose Dokumentation der Laborparameter, Symptome und Therapie die Basis für eine optimale Auswertung der Daten geschaffen werden. Darunter fällt auch die Absprache mit den betreuenden Hausärzten, welche Untersuchungen wann und aus welchem Grund stattfinden müssen. Ferner sollte die Compliance des Patienten unbedingt gewährleistet sein um fundierte Aussagen über die Nebenwirkungen von Lenalidomid treffen zu können. Die genaue Erhebung der Daten ist auch deshalb interessant, weil das Medikament mit verschiedenen etablierten Chemotherapeutika kombiniert werden kann. Nur so können die positiven und negativen Wirkungen dieses neuen Medikamentes von denen der bekannten Substanzen unterschieden und seine Eigenschaften beim Zusammenbringen mit weiteren Zytostatika beurteilt werden. Für einen besseren Überblick wäre es außerdem hilfreich die Therapie von Anfang an nur mit einer festen Zusammenstellung von Zytostatika durchzuführen. Dies bedeutet, dass bei einem Rezidiv oder Progress nicht auf eine andere Substanz oder Kombination gewechselt wird. Dadurch könnten die nachgewiesenen unerwünschten Wirkungen nur auf die jeweilig verwendeten Substanzen zurückgeführt werden. Das Nachwirken durch Kumulation oder längere Halbwertszeiten von bereits verabreichten anderen Chemotherapeutika könnte somit ausgeschlossen werden. Für repräsentative und aussagekräftige Ergebnisse wäre ferner eine größere Anzahl von Patienten nötig.

Diese Arbeit gibt einen Überblick über mögliche Nebenwirkungen und therapiespezifische Probleme von Lenalidomid. Sie zeigt Aspekte auf, die in Zukunft eventuell stärker berücksichtigt oder genauer untersucht werden sollten. Wie bedeutsam auch die nicht- hämatotoxischen Nebenwirkungen sind,

soll an zwei Beispielen verdeutlicht werden. Zum einen können Infekte, beispielsweise in Form einer Sepsis, lebensbedrohlich werden. Zum anderen können unerwünschte Arzneimittelwirkungen die Compliance der Patienten beeinträchtigen, wie das Beispiel eines Therapieabbruches nach nur einem Zyklus aufgrund einer renalen Beeinträchtigung zeigt. Durch das Zusammentragen der unerwünschten Wirkungen kann vor Behandlungsbeginn eine eingehende Aufklärung über die negativen Aspekte des Medikamentes erfolgen. So kann der Erkrankte die vor ihm liegende Behandlung und deren Risiken besser abschätzen und sich darauf einstellen. Zudem werden potenziell bedrohliche Situationen von ihm schneller bemerkt, ein Arzt frühzeitig konsultiert und ein gefährlicher Verlauf kann rechtzeitig erkannt und abgewendet werden. Weiterhin können dem Patienten die verschiedenen supportiven Möglichkeiten aufgezeigt werden. Die genaue Kenntnis der Nebenwirkungen ist auch deswegen erforderlich, da das multiple Myelom eine sehr komplexe Erkrankung mit vielen Ausprägungsarten darstellt. So werden bereits bestehende Beeinträchtigungen durch das Myelom nicht durch unerwünschte Wirkungen des Medikamentes zusätzlich verstärkt.

Resümierend lässt sich sagen, dass in dieser Arbeit Patienten untersucht wurden, wie sie im Alltag einer Praxis oder Klinik zu finden sind. Sie hätten jedoch, beispielsweise aufgrund ihrer intensiven Vorbehandlungen und dem teilweise hohem Alter, an keiner der bekannten Zulassungsstudien teilnehmen können. Dennoch wurde auch in diesem Kollektiv Lenalidomid in den meisten Fällen gut toleriert, es konnte eine hohe Ansprechrate (42%) trotz zahlreicher Vortherapien erzielt werden und die Kombination mit verschiedenen zytostatischen Substanzen ist möglich und sinnvoll. Es wäre jedoch wünschenswert gewesen, zusätzlich den sogenannten „QoL (Quality of Life)-Index“ zu ermitteln um neben den objektiven Remissionen auch eine Verbesserung der Symptome feststellen zu können. Um es mit den Worten des Myelomspezialisten Prof. Dr. Meletios Dimopoulos beim zehnten internationalen multiplen Myelom Workshop zu beschreiben: „Das multiple Myelom ist eine Krankheit mit entmutigendem Outcome. Heutzutage aber, mit den Fortschritten wie durch REVLIMID® besteht die Aussicht, dass das Myelom für die Mehrheit

der Patienten weltweit zu einer chronischen Erkrankung werden kann." (PR Newswire Europe Ltd.).

7 Zusammenfassung

Das multiple Myelom ist eine Erkrankung der Plasmazellen mit einer unkontrollierten Produktion an Immunglobulinen und macht etwa 10% aller hämatologischen Erkrankungen aus. Bisher stellt die Stammzelltransplantation für die jüngeren Patienten und die Chemotherapie für die älteren Erkrankten die Standardtherapie für diese unheilbare Krankheit dar. Fast immer kommt es allerdings zu einem Rezidiv. Für eine solche Situation gibt es bisher kein festes Behandlungsschema. In den letzten Jahren ist es jedoch gelungen, neue Medikamente zu entwickeln, die sowohl effektiver als auch nebenwirkungsärmer sind. Zu diesen zählen unter anderem die sogenannten IMiDs (immun modulatory drugs), denen auch Lenalidomid (Revlimid®) angehört.

In dieser klinischen, retrospektiven Arbeit werden die Wirkung und die nicht-hämatotoxischen Nebenwirkungen von Lenalidomid und Dexamethason in Kombination mit verschiedenen Zytostatika bei intensiv vortherapierten, refraktären oder rezidierten Myelom- Patienten und einem an einer primär systemischen Amyloidose Erkrankten analysiert. Da diese Untersuchung in einer sehr frühen Entwicklungsphase des Immunmodulators Revlimid® stattfand, war die Substanz noch nicht auf dem deutschen Markt zugelassen. Deswegen wurde die Studie mit insgesamt 21 Teilnehmern im Rahmen eines sogenannten „named patient programme“ in Zusammenarbeit mit der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) noch vor der Zulassung der Substanz durchgeführt.

Insgesamt wurde eine Ansprechrate von 42% und ein durchschnittliches EFS-Intervall von 8,3 Monaten erreicht. Weiterhin stellte die Analyse, wie schon viele Studien davor, fest, dass Lenalidomid von diesem Patientenkollektiv alles in allem gut toleriert wurde. Mit einer ausreichenden Supportivtherapie gelang es in den meisten Fällen die aufgetretenen Nebenwirkungen schnell unter Kontrolle zu bringen. Dieser Erfolg war auch in Spezialfällen, wie zum Beispiel bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz oder einer zusätzlichen Faktor V- Leiden- Mutation, zu beobachten. Außerdem schien der Zusatz von

weiteren Chemotherapeutika keine Potenzierung der Nebenwirkungen hervorzurufen. Im Gegenteil, die Grunderkrankung konnte damit noch effektiver zurückgedrängt werden. Der Patient mit der primär systemischen Amyloidose, der zuvor keine Vorbehandlungen erhalten hatte, vertrug die Behandlung trotz der ausgeprägten gastroenterologischen und kardialen Mitbeteiligung ein Jahr lang sehr gut. Ansonsten ist dieses neuere IMiD auch für ältere Patienten geeignet. Diese wiesen trotz ihrer multiplen Komorbiditäten eine gute Verträglichkeit und Wirkung auf. Auch eine Vortherapie mit Thalidomid und der häufig damit assoziierten PNP, stellt keine Kontraindikation für die Behandlung dar.

Im Unterschied zur Zulassungsstudie wurde in dieser Untersuchung ein reales Patientenkollektiv untersucht. Das bedeutet, dass die Probanden beispielsweise bereits mehr als drei Vortherapien hatten und zum Teil deutlich älter als 65 Jahre waren. Trotz dieser erschwerten Bedingungen konnten abermals objektive Remissionen erreicht werden. Die zusätzliche Erfassung des sogenannten „QoL (Quality of Life)- Indexes“ wäre wünschenswert gewesen. Dadurch wäre zu evaluieren gewesen, ob neben einer objektiven Reduktion der Myelom- Parameter auch eine Symptomverbesserung eingetreten ist.

8 Literaturverzeichnis

- Alexiou, C. et al. "Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts." Cancer 85.11 (1999): 2305-14.
- Alexiou, C. et al. "Extramedulläre Plasmozytome." 2. ed. Bartl, R.; Dietzfelbinger, H., 2002. 193-97.
- Attal, M. et al. "Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma." N.Engl.J Med. 349.26 (2003): 2495-502.
- Attal, M. et al. "Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma." Blood 108.10 (2006): 3289-94.
- Bachar, G. et al. "Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck--long-term outcome analysis of 68 cases." Head Neck 30.8 (2008): 1012-19.
- Bahlis, N. J. et al. "Lenalidomide overcomes poor prognosis conferred by deletion of chromosome 13 and t(4;14) in multiple myeloma: MM016 trial." Blood 108 (2006).
- Bartl, R. "Diagnostisches Konzept." Ed. R. Bartl and H. Dietzfelbinger. München: Tumorzentrum München, W. Zuckerschwerdt Verlag München, 2002. 35-36.
- Bartlett, J. B., K. Dredge, and A. G. Dalglish. "The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents." Nat.Rev.Cancer 4.4 (2004): 314-22.
- Bartlett, J. B. et al. "Recent clinical studies of the immunomodulatory drug (IMiD) lenalidomide." Br.J.Cancer 93.6 (2005): 613-19.
- Bataille, R. et al. "C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system." Blood 80.3 (1992): 733-37.

- Bataille, R., J. Grenier, and J. Sany. "Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment--a prospective study of 160 patients." Blood 63.2 (1984): 468-76.
- Bataille, R. and J. L. Harousseau. "Multiple myeloma." N.Engl.J.Med. 336.23 (1997): 1657-64.
- Berenson, J. R. et al. "Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group." J.Clin.Oncol. 16.2 (1998): 593-602.
- Berenson, J. R. et al. "Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group." N.Engl.J.Med. 334.8 (1996): 488-93.
- Brian, G. M. and M. D. Durie. "Weitere Organschädigung." Ed. G. M. Brian and M. D. Durie. 2005/2006 ed. North Hollywood, CA: International Myeloma Foundation, 2005. 12.
- Buda, G. et al. "MDR1 polymorphism influences the outcome of multiple myeloma patients." Br.J.Haematol. 137.5 (2007): 454-56.
- Cesana, C. et al. "Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma." J.Clin.Oncol. 20.6 (2002): 1625-34.
- Chanan-Khan, A. A. et al. "Lenalidomide (L) in combination with dexamethasone (D) improves survival and time to progression in elderly patients (pts) with relapsed or refractory (rel/ref) multiple myeloma (MM)." Blood ASH Annual Meeting Abstracts 108 (2006).
- Chauhan, D. and K. C. Anderson. "Apoptosis in multiple myeloma: therapeutic implications." Apoptosis. 6.1-2 (2001): 47-55.
- Chesi, M. et al. "Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma." Blood 97.3 (2001): 729-36.

- Clark, A. D., A. Shetty, and R. Soutar. "Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma." Blood Rev. 13.2 (1999): 79-90.
- Comenzo, R. L. "Managing systemic light-chain amyloidosis." J.Natl.Compr.Canc.Netw. 5.2 (2007): 179-87.
- Corral, L. G. et al. "Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha." J.Immunol. 163.1 (1999): 380-86.
- Desikan, R. et al. "Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities." Blood 95.12 (2000): 4008-10.
- Diebold, J. "Formenkreis Der Plasmazellneoplasien- Eine Übersicht." Ed. R. Bartl and H. Dietzfelbinger. 2. ed. München: Tumorzentrum München; W. Zuckerschwerdt Verlag München, 2002. 5-9.
- Dietzfelbinger, H. et al. "Prognostische Faktoren." Ed. R. Bartl and H. Dietzfelbinger. München: Tumorzentrum München, W. Zuckerschwerdt Verlag München, 2002. 79-86.
- Dimopoulos, M. et al. "Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma." N.Engl.J.Med. 357.21 (2007): 2123-32.
- Dimopoulos, M. A. et al. "Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma." Leukemia (2008).
- Dispenzieri, A. and M. Q. Greipp P. R. Lacy. "Multiple Myeloma." Ed. M. A. Gertz and P. R. Greipp. Berlin: Springer Verlag, 2003. 55-109.
- Dredge, K. et al. "Novel thalidomide analogues display anti-angiogenic activity independently of immunomodulatory effects." Br.J.Cancer 87.10 (2002): 1166-72.

- Durie, B. G. "The epidemiology of multiple myeloma." Semin.Hematol. 38.2 Suppl 3 (2001): 1-5.
- Durie, B. G. "Behandlung." Ed. B. G. Durie. 2007 ed. North Hollywood, CA: International Myeloma Foundation (USA), 2007. 21-43.
- Durie, B. G. "Typen Des M- Proteins." Ed. B. G. Durie. 2007 ed. North Hollywood, CA: International Myeloma Foundation (USA), 2007. 17.
- Durie, B. G. "Weitere Organschädigung." Ed. B. G. Durie. 2005/2006 ed. North Hollywood, CA: International Myeloma Foundation, 2007. 15-17.
- Durie, B. G. et al. "International uniform response criteria for multiple myeloma." Leukemia 20.9 (2006): 1467-73.
- Durie, B. G. and S. E. Salmon. "A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival." Cancer 36.3 (1975): 842-54.
- "Elsevier Wirkstoffprofile Lenalidomid - Klinische Studien." 1. Auflage (2007) ed. München: Elsevier GmbH, 2007. 26-42.
- Finke, J. "Multiples Myelom (Plasmozytom) Und Immunozytom (IC) (Morbus Waldenström)." Ed. D. P. Berger et al. Landsberg/ Lech: Ecomed Verlagsgesellschaft GmbH& Co. KG, 2002. 464-72.
- Garban, F. et al. "Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma." Blood 107.9 (2006): 3474-80.
- Gassel, W. D. "Klinik." Ed. R. Bartl and H. Dietzfelbinger. 2. ed. München: Tumorzentrum München, W. Zuckerschwerdt Verlag München, 2002. 28-34.
- Goldschmidt, H. "Multiples Myelom." Der Internist 47.2 (6 A.D.): 1-8.

- Greipp, P. R. et al. "International staging system for multiple myeloma." J.Clin.Oncol. 23.15 (2005): 3412-20.
- Gupta, D. et al. "Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications." Leukemia 15.12 (2001): 1950-61.
- Hallek, M., P. L. Bergsagel, and K. C. Anderson. "Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process." Blood 91.1 (1998): 3-21.
- Hallek, M. and R. Lamerz. "Pathogenese." 2. Auflage ed. München: Tumorzentrum München; W. Zuckerschwerdt Verlag München, 2002. 14-27.
- Hiddemann, W., H. Huber, and C. Bartram. "Multiples Myelom." Berlin Heidelberg: Springer- Verlag, 2004. 1793-813.
- Hirsh, J. "Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin." Chest 131.1 (2007): 275-77.
- Hjorth, M. et al. "Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I--a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden." Eur.J.Haematol. 50.2 (1993): 95-102.
- Honemann, D. et al. "The IL-6 receptor antagonist SANT-7 overcomes bone marrow stromal cell-mediated drug resistance of multiple myeloma cells." Int.J.Cancer 93.5 (2001): 674-80.
- Hu, K. and J. Yahalom. "Radiotherapy in the management of plasma cell tumors." Oncology (Williston.Park) 14.1 (2000): 101-8, 111.
- 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. 121.5 (2003): 749-57.

- Katodritou, E. et al. "Successful treatment of extramedullary gastric plasmacytoma with the combination of bortezomib and dexamethasone: first reported case." Leuk.Res. 32.2 (2008): 339-41.
- Katzel, J. A., P. Hari, and D. H. Vesole. "Multiple myeloma: charging toward a bright future." CA Cancer J.Clin. 57.5 (2007): 301-18.
- Knight, R. "IMiDs: a novel class of immunomodulators." Semin.Oncol. 32.4 Suppl 5 (2005): 24-30.
- Knop, S. et al. "Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom)." Blood 113.18 (2009): 4137-43.
- Kyle R.A. et al. "Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group." Br.J.Haematol. 121.5 (2003): 749-57.
- Kyle, R. A. and S. V. Rajkumar. "Multiple myeloma." Blood 111.6 (2008): 2962-72.
- Lacy, M. Q. et al. "Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma." Mayo Clin.Proc. 82.10 (2007): 1179-84.
- Lamerz R. "Epidemiologie." Ed. R. Bartl and H. Dietzfelbinger. 2. ed. München: Tumorzentrum München, Zuckschwerdt- Verlag, 2002. 10-13.
- Lenhoff, S. et al. "Intensive therapy for multiple myeloma in patients younger than 60 years. Long-term results focusing on the effect of the degree of response on survival and relapse pattern after transplantation." Haematologica 91.9 (2006): 1228-33.

- Leung, N. et al. "Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains." Kidney Int. 73.11 (2008): 1282-88.
- Lonial, S. et al. "Effect of Len/Dex in MM in different age groups." Haematologica 92.s2 (2007).
- List, A. F. "Emerging data on IMiDs in the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS)." Semin.Oncol. 32.4 Suppl 5 (2005): S31-S35.
- Ludwig, H. and N. Zojer. "Supportive care in multiple myeloma." Best.Pract.Res.Clin.Haematol. 20.4 (2007): 817-35.
- Menon, S. P. et al. "Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma." Cancer 112.7 (2008): 1522-28.
- Morris, P. D. et al. "Toxic substance exposure and multiple myeloma: a case-control study." J.Natl.Cancer Inst. 76.6 (1986): 987-94.
- Muller, G. W. et al. "Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF-alpha production." Bioorg.Med.Chem.Lett. 9.11 (1999): 1625-30.
- Multiple Myeloma Panel Members. NCCN clinical practice guidelines in oncology- v.1.2008. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . Online erreichbar unter: URL: http://nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf (Stand: 20-3-2008).
- Musto, P. "Thalidomide therapy for myelodysplastic syndromes: current status and future perspectives." Leuk.Res. 28.4 (2004): 325-32.
- Palumbo, A. et al. "Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma." Leukemia 22.2 (2008): 414-23.
- Pandit, S. R. and D. H. Vesole. "Management of renal dysfunction in multiple myeloma." Curr.Treat.Options.Oncol. 4.3 (2003): 239-46.

- Pearce, N. E. et al. "Case-control study of multiple myeloma and farming." Br.J.Cancer 54.3 (1986): 493-500.
- Pschyrembel, W. „ Pschyrembel – Klinisches Wörterbuch.“ Berlin New York: De Gruyter, 2002. 259. Auflage.
- PR Newswire Europe Ltd., Revlimid(R) (Lenalidomid) Klinische Daten einer Zwischenanalyse seiner Pivotal-SPA-Studien (Special Protocol Assessment) der Phase III in vorbehandelten Patienten mit Myelom auf dem 10. International Multiple Myeloma Workshop vorgestellt., Internet . 12-4-2005. PR Newswire Europe Ltd., London. Online im Internet: URL: <http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=143850> (Stand: 3-3-2009).
- Quasthoff, S. and Ch. Franke. "Neurologische Komplikationen Bei Monoklonalen Gammopathien Und Malignen Paraproteinen." Ed. R. Bartl and H. Dietzfelbinger. 2. ed. München: Tumorzentrum München, W. Zuckerschwerdt Verlag München, 2002. 179-84.
- Raj, R. S. et al. "Primary plasma cell leukemia occurring in the young." Indian J.Cancer 40.3 (2003): 116-17.
- Rajkumar, S. V. "MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management." Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program. (2005): 340-45.
- Rajkumar, S. V. et al. "Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma." Blood 106.13 (2005): 4050-53.
- Reece, D. E. "An update of the management of multiple myeloma: the changing landscape." Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program. (2005): 353-59.

- Richardson, P. G. et al. "Lenalidomide Plus Bortezomib (Rev-Vel) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (MM): Final Results of a Multicenter Phase 1 Trial." Blood ASH Annual Meeting Abstracts 108.11:405 (2006).
- Richardson, P. G. et al. "Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma." Blood 100.9 (2002): 3063-67.
- Riedel, D. A. and L. M. Pottern. "The epidemiology of multiple myeloma." Hematol.Oncol.Clin.North Am. 6.2 (1992): 225-47.
- Ries LAG, Hankey BF Miller BA et al. Cancer statistics review 1973- 1988. 1991. Washington DC US govt printing office.
- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, and Edwards BK. SEER Stat Fact Sheet Myeloma. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichman M, and Edwards BK. Internet . 2009. National Cancer Institute. Bethesda,MD. Online erreichbar unter: URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (Stand: 11-4-2010).
- Rizzo, J. D. et al. "Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update." Blood 111.1 (2008): 25-41.
- Rosinol, L. et al. "Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide." Haematologica 89.7 (2004): 832-36.
- Samtleben, W., P. Sandor, and R. Bartl. "Renale Komplikationen." Ed. R. Bartl and H. Dietzfelbinger. 2. ed. München: Tumorzentrum München, W. Zuckerschwerdt Verlag München, 2002. 173-78.
- Sanchorawala, V. et al. "Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial." Blood 109.2 (2007): 492-96.

- Schalhorn, A. "Hyperkalzämie." Ed. R. Bartl and H. Dietzfelbinger. 2. ed. München: Tumorzentrum München, W. Zuckerscherdt Verlag München, 2002. 167-72.
- Schroers, R., F. Zettl, and W. Jung. "[Multiple myeloma -- diagnostics]." Dtsch.Med.Wochenschr. 130.6 (2005): 278-82.
- Selby, J. V., G. D. Friedman, and B. H. Fireman. "Screening prescription drugs for possible carcinogenicity: eleven to fifteen years of follow-up." Cancer Res. 49.20 (1989): 5736-47.
- Shimizu, Y., H. Kato, and W. J. Schull. "Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86)." Radiat.Res. 121.2 (1990): 120-41.
- Singhal, S. et al. "Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma." N.Engl.J.Med. 341.21 (1999): 1565-71.
- Subramanian, R., D. Basu, and T. K. Dutta. "Significance of bone marrow fibrosis in multiple myeloma." Pathology 39.5 (2007): 512-15.
- Tricot, G. et al. "Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities." Blood 86.11 (1995): 4250-56.
- Uchiyama, H. et al. "Adhesion of human myeloma-derived cell lines to bone marrow stromal cells stimulates interleukin-6 secretion." Blood 82.12 (1993): 3712-20.
- van Rhee, F. et al. "High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis." Blood 110.3 (2007): 827-32.
- Weber, D. "Thalidomide and its derivatives: new promise for multiple myeloma." Cancer Control 10.5 (2003): 375-83.

Weber, D. et al. "Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma (MM): Results of 2 phase III studies (MM-009, MM-010) and subgroup analysis of patients with impaired renal function." Blood 108 (2007).

Weber, D. M. et al. "Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America." N.Engl.J.Med. 357.21 (2007): 2133-42.

Wolf, S. et al. "Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies." Eur.J.Cancer (2008).

Zilles, O. "Interaktionen Reifender B-Lymphozyten Mit Endothelzellen Und Basalmembranproteinen Des Knochenmarks ." Diss. 2006, Friedrich-Alexander- Universität Erlangen (Naturwissenschaftliche Fakultäten)

9 Bild- und Tabellenverzeichnis

9.1 Bildverzeichnis

Bild 1: Die Multi step- Hypothese (aus Hallek et al.).....	5
Bild 2: Klinik und Symptome des multiplen Myeloms (aus Gassel 28-34)	9
Bild 3: Genese der Nierenschädigung beim multiplen Myelom (aus Gassel 28-30)	11
Bild 4: Basisdiagnostik bei Verdacht auf ein multiples Myelom (aus Goldschmidt 1-8)	19
Bild 5: Strukturformel von Thalidomid (aus Bartlett, Dredge, and Dalglish 314-22)	28
Bild 6: Strukturformel von Lenalidomid (aus Bartlett, Dredge, and Dalglish 314-22)	30
Bild 7: Wirkung des Immunmodulators (ImiD) Lenalidomid auf multiple Myelomzellen (MM- Zellen) im Knochenmark.....	32
Bild 8: Das Gesamtüberlebender Patienten abhängig von der Stadieneinteilung nach Durie und Salmon	45
Bild 9: Ereignisfreies Überleben der analysierten Patienten abhängig vom Erkrankungsstadium	45

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (nach Durie und Salmon (842-84).....	14
Tabelle 2: Das internationale Staging System (ISS) (nach Greipp et al. 3412-20)	15
Tabelle 3: Diagnosekriterien eines multiplen Myeloms nach Durie/Salmon (nach Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-81)	21

Tabelle 4: Klassifikationskriterien für eine monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz, ein SMM und MM	22
Tabelle 5: Arten des Therapieansprechens und die Beurteilungskriterien (modifiziert nach Hiddemann, Huber, and Bartram 1793-81)	40
Tabelle 6: Demografische und klinische Charakteristiken der analysierten Patienten	43
Tabelle 7: Erreichte Ansprechraten bei intensiv vortherapierten Patienten ...	43

10 Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BJ- Proteine	Bence Jones- Proteine
CRAB(- Kriterien)	Hypercalcaemia, renal insufficiency, anaemia, bone lesions
CR	Complete Remission
CRP	C- Reaktives Protein
Del	Deletion
EFS	Event Free Survival
EMBT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ECOG	European Cooperative Oncology Group
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
G- CSF	Granulocyte- Colony Stimulating Factor
GM- CSF	Granulocyte- Monocyte- Colony Stimulating Factor
GvHD	Graft versus Host Disease
HLA	Human Leucocyte Antigene
HPC	Haematopoetic Cell
Ig	Immunglobulin
IGF- 1	Insuline- like Growth Factor
IL	Interleukin
INF	Interferon

ISS	Internationales Staging System
IMiD	Immunmodulatory Drug
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unbekannter Signifikanz
MM	multiples Myelom
MP- Schema	Melphalan/ Prednison- Schema
M- Protein	Monoklonales Protein
MR	Minimal Response
OAF	Osteoklasten- aktivierender Faktor
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PNP	Polyneuropathie
Rb	Retinoblastom
RAD	Revlimid- Adriamycin- Dexamethason
PCLI	Plasmacell Labeling Index
PR	Partial Remission
S β ₂ M	Serum- β ₂ - Mikroglobulin
SD	Stable disease
SMM	Smouldering Myelom
TVT	Tiefe Beinvenen- Thrombose
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
VAD- Schema	Vincristin/ Adriamycin/ Dexamethason- Schema
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VRD	Velcade- Revlimid- Dexamethason
VTE	Venöse Thrombembolie
ZNS	Zentrales Nervensystem

11 Anhang

Lenalidomid Falldokumentation

**Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten
mit refraktärem oder rezidiviertem multiplen Myelom**

Patienten-Nr.:
Zentrum, Station:

Alter _____ Jahre

Geschlecht: männlich weiblich

Beginn der Therapie mit Lenalidomid: ____ | ____ | ____

Name des behandelnden Arztes:
Dokumentation durchgeführt von:
Stempel der Klinik:

Patientenbogen

Primärdiagnose: Erstdiagnose (Monat/Jahr): ____/____

Stadium (Durie/Salmon) zu Beginn der Lenalidomid-Therapie: I II III
A B

Stadium (ISS) zu Beginn der Lenalidomid-Therapie: I II III

Paraproteintyp: IgG IgA IgD Leichtketten
lambda kappa asekretorisch

Für den Therapieerfolg relevanter Verlaufsparemeter: _____
_____ (Einheit)

Knochenmark-Infiltration (bei Studienbeginn): _____% zytologisch
 _____% histologisch

Zytogenetik (konventionell oder FISH):

<u>Vortherapie</u> Schema	Anzahl der Zyklen	Zeitraum	Ergebnis (n. EBMT)
(Beispiel: MP i.v.)	6	01-06/97	PR)
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			

Begleiterkrankungen:

Erkrankung	ED	zur Zeit klinisch relevant
1.		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
2.		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
3.		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>

Labor vor Zyklus Nr. 1**1. Blutbild:**

Datum: ____ | ____ | ____

Leukozyten: _____ / μ l G/Hb: _____ g/dl Thrombozyten:
_____ G/l**2. Serumwerte:**

Datum: ____ | ____ | ____

Calcium: _____ mg/dl mmol/l Kreatinin: _____ mg/dl

Albumin: _____ g/l

CRP: _____ mg/l

Gesamteiweiß: _____ g/l

 β_2 -Mikroglobulin: _____ mg/l**3. Immunglobuline:**

Datum: ____ | ____ | ____

IgG: _____ g/l IgA: _____ g/l IgM:
_____ g/lFreie Leichtketten (LK) i.Serum: ja nein

kappa-LK: _____ mg/l

lambda-LK: _____

mg/l

4. Urin: (Nur falls für Therapieverlauf relevant. Bei mehrfacher Bestimmung bitte Mittelwerte angeben!)

24h-Sammelurin Datum: ____ | ____ | ____

Kreatinin: _____ mg/d Gesamteiweiß: _____ mg/d

Leichtketten (LK) im Urin: Freie Leichtketten: ja nein

kappa-LK: _____ mg/l

lambda-LK: _____ mg/l

5. Verlaufsparemeter (wie auf S. 2 dieses Bogens festgelegt):Datum: __ | __ | __ Parameter: _____ Ergebnis:
_____**Therapiebogen I Zyklus Nr. 1**

Körperlicher Befund vor Zyklus Nr. 1

Datum: ____ ____ ____		
Gewicht: _____ kg	Größe: _____ cm	Allgemeinzustand (ECOG 0-4)*: _____

* 0 = normale Aktivität; 1 = Pat. ambulant, zu leichter Arbeit fähig; 2 = Pat. ambulant, kann sich selbst versorgen, arbeitsunfähig; 3 = mehr als 50% des Tages an Stuhl oder Bett gefesselt, kann sich nur eingeschränkt selbst versorgen; 4 = ständig bettlägerig

Therapie:

	Dosis (mg/m ² und Tag)	Von (Tag/Monat/Jahr)	bis (Tag/Monat/Jahr)
Lenalidomid			
Dexamethason			
<u>Andere:</u>			
Bendamustin			
Cyclophosphamid = Endoxan			
Adriamycin = Doxorubicin			
Bortezomib (Velcade®)			

Lenalidomid Dosisreduktion durchgeführt: nein ja

falls ja, neue Dosierung:

Grund für die Dosisreduktion:

Dexamethason Dosisreduktion durchgeführt: nein ja

falls ja, neue Dosierung: Grund für die Dosisreduktion:

Therapiebogen II Zyklus Nr. 1

Zahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate: _____

Zahl der verabreichten Thrombozytenkonzentrate: _____

Verabreichung erythropoese-stimulierende Faktoren: __ (Wochen), Präparat:
 –

Wachstumsfaktor-Gabe

Präparat	Dosis	von (Tag/Monat/Jahr)	bis (Tag/Monat/Jahr)

Bisphosphonat-Therapie

(vor oder während Zyklus Nr. 1)

Präparat	Dosis (mg)	am (Tag/Monat/Jahr)

Thrombose-Prophylaxe

(vor oder während Zyklus Nr. 1)

Präparat	Dosis	von (Tag/Monat/Jahr)	bis (Tag/Monat/Jahr)

Toxizitätsbogen zu Zyklus Nr. 1

Hämatologische Toxizität:

--- Tag der Bestimmung des Blutbildes ---

	Zyklusbeginn	5.-10.Tag	11.-15.Tag	16.-21.Tag	22.-27.Tag
Datum:					
Leukozyten (G/l)					
Hb (g/dl)					
Thrombozyten (G/l)					

Maximale Nichthämatologische Toxizität (nach NCI/CTC):

(Bitte kreuzen Sie für jedes Symptom das entsprechende Feld an!)

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Symptom nicht therapiebedingt*
Herzrhythmusstörungen/ Herzfunktion	Keine	asymptomatisch, flüchtig, nicht therapiebedürftig	wiederkehrend od. persistierend, nicht therapiebedürftig	geringe Herzinsuffizienz , auf Therapie ansprechend	therapie refraktär oder ventrikuläre Tachykardie oder Fibrillation	
Übelkeit	Keine	gering, normale Nahrungsaufnahme	Nahrungsaufnahme vermindert	nur geringfügige Nahrungsaufnahme	---	
Erbrechen	Kein	gering, 1x/Tag	mäßig, 2- 5x/Tag	stark, 6- 10x/Tag	>10x/Tag od. par. Ern.	
Stomatitis	Keine	Erosionen, Erythem, geringes Wundsein	mäßig schmerzhaftes Erythem, Essen mögl.	stark schmerzhaft, Essen nicht möglich	parenterale Ernährung nötig	
Diarrhoe	keine	2-3	4-6 Stühle	7-9- Stühle	≥ 10 Stühle	

		Stühle/Tag mehr als vor Therapie	mehr od. nächtl. Stühle	mehr od. In- kontinenz, schw. Krämpfe	mehr od. massive blutige Diarrhoe	
Obstipation	Keine	gering	Mäßig	stark; (Subileus)	Ileus > 96h	
Thrombose	Keine	oberflächlich	tiefe Venenthrombose, keine Antikoagulantia	tiefe Venenthrombose, Therapie erforderlich	pulmonale Embolie	
Hautreaktion	Keine	Erytheme	trockene Schuppung Blasen, Juckreiz	generalisierte Eruption mit starken Symptomen	exfoliative Dermatitis Nekrosen/chir. Therap.	
Infektion	Keine	gering, nicht therapiebedürftig	mäßig, orale Antibiotika	stark, i.v.- Antibiotika/Anti- mykotika	Sepsis	
Bewußtsein	Wach	geringe Bewußtseinstörung	mäßige Bewußtseinstörung	ausgeprägte Eintrübung, Desorientierung	Koma, toxische Psychose	
Schmerzen	Keine	mild, keine Therapie	NSAR nötig	opiatpflichtig	nicht behandelbar	
Kreatinin	Normal	< 1,5*N	1,5*N-3,0*N	3,1*N-6,0*N	> 6*N	
SGOT/SGPT	Normal	< 2,5*N	2,6*N-5,0*N	5,1*N-20,0*N	> 20*N	
AP	Normal	< 2,5*N	2,6*N-5,0*N	5,1*N-20,0*N	> 20*N	
Nervensystem	unauffällig	Parästhesien, verminderte Sehnenreflexe	mäßige Parästhesien, sensorische Ausfälle	schwere Parästhesien, deutl. motorische Ausfälle	Paralyse	
Sonstige NW	Keine	leichte	mittelgradige	schwere	lebensbedrohliche	

*Bitte ankreuzen, wenn andere Ursache erkennbar ist, oder wenn sich ein vorbestehendes Symptom unter Therapie nicht weiter verschlechtert hat (bitte mit kurzem Kommentar).

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Einsele für das Vertrauen bei der Überlassung dieses hochinteressanten Themas bedanken. Er gab mir die großartige Möglichkeit, in seiner Abteilung zu arbeiten und stellte mir außerdem die Daten, auf denen diese Arbeit basiert, zur Verfügung.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. S. Knop für seine stets freundliche und äußerst engagierte und weitreichende Hilfe sowohl in organisatorischen als auch in klinischen Belangen. Er hatte immer ein offenes Ohr für Fragen und Probleme und setzte bereitwillig seine Zeit und sein Wissen ein um mir weiterzuhelfen. Die wissenschaftlichen Diskussionen, die vielfältigen und konstruktiven Anregungen und seine hohe Einsatzbereitschaft bei der Betreuung trugen entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit bei. Doch nicht nur auf der fachlichen, sondern auch auf der menschlichen Ebene habe ich eine Menge von ihm lernen können.

Ferner gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Studiensekretariates und des Labors der Onkologie des Uniklinikums Würzburg für Ihre unermüdliche Unterstützung und die zahlreichen Tipps beim Sammeln und Bearbeiten der Daten für die Doktorarbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Freund Felix für die unschätzbar große Hilfe, die unendliche Geduld, die stetige Motivation und den unerschütterlichen Glauben an diese Arbeit bedanken.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Carolin Hoffmann
Anschrift: Nürnbergerstraße 28
97616 Bad Neustadt
Telefon:
E- Mail:
Geburtsdatum und –ort: 12.03.1984 in Bad Neustadt an der Saale
Familienstand: ledig

Schulbildung:

09/90 - 08/94: Grundschule in Bad Neustadt
09/94 - 07/03: Rhön-Gymnasium in Bad Neustadt; Abschluss:
Abitur

Studium:

10/03 - 09/05: Vorklinisches Studium an der Ludwig-
Maximilians- Universität in München (Gesamtnote
befriedigend)
10/05 - 07/08: Klinisches Studium an der Julius- Maximilians-
Universität in Würzburg
08/08 - 07/09: Praktisches Jahr
03/10: Abschluss des Studiums mit der Gesamtnote gut
04/10- 06/10: Promotionssemester an der Universität Würzburg

Beruf:

Seit 07/10: Assistenzärztin am katholischen Krankenhaus in
Erfurt (Innere Medizin)

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die Dissertation selbstständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation wurde weder vollständig noch teilweise einer anderen Fakultät vorgelegt, mit dem Ziel einen akademischen Grad zu erwerben.

Ich habe noch nie versucht, einen akademischen Grad zu erwerben, es wurde mir auch kein solcher entzogen.

Gegen mich ist kein strafrechtliches Ermittlungsverfahren oder Disziplinarverfahren eingeleitet.