

**Aus der medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen**

**Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische
Immunologie, Rheumatologie)**

**Eosinophilie und Exanthem unter lenalidomidhaltiger
Therapie beim Multiplen Myelom:
Korrelation mit Ansprechen und Survival
eine retrospektive Studie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Max Richstein
2020**

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professorin Dr. K. Weisel

2. Berichterstatter:

Professor Dr. P. J. Lang

Tag der Disputation

15.09.2020

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Einführung.....	5
1.1 Das multiple Myelom.....	5
1.2 Epidemiologie.....	6
1.3 Ätiologie.....	7
1.4 Pathogenese.....	8
1.5 Klinik.....	10
1.6 Diagnose.....	12
1.6.1 Diagnostische Kriterien.....	13
1.6.2 Stadieneinteilung.....	15
1.6.2.1 Klinische Stadieneinteilung nach Durie und Salmon.....	15
1.6.2.2 Internationales Staging System.....	17
1.6.3 Remissionsstadien.....	18
1.7 Therapie.....	21
1.7.1 Immunmodulatorische Derivate (IMiDs®) – Lenalidomid.....	22
1.7.1.1 Wirkmechanismen.....	24
1.7.1.2 Klinische Daten.....	25
1.8 Aktuelle Fragestellung.....	30
2 Material und Methodik:.....	31
2.1 Studienpopulation.....	31
2.2 Datenerhebung.....	31
2.3 Statistische Analyse.....	33
3 Ergebnisse.....	34
3.1 Basisdaten und Therapiedauer.....	34
3.2 Therapiedosis.....	36

3.3	Ansprechen	37
3.4	Grund für Therapieende	38
3.5	Allgemeine Komplikationen	39
3.6	Eosinophilie unter Lenalidomid.....	41
3.7	Exanthem und Eosinophilie unter lenalidomidhaltiger Therapie – Korrelation mit Overall Survival (OS)	42
3.8	Exanthem und Eosinophilie unter lenalidomidhaltiger Therapie – Korrelation mit dem Ansprechen	46
4	Diskussion.....	48
4.1	Einleitung.....	48
4.2	Ergebnispräsentation.....	49
4.2.1	Therapiedosis und -ansprechen	50
4.2.2	Exantheme unter Lenalidomid	51
4.2.3	Eosinophilie unter Lenalidomid	52
4.2.4	Outcome, Survival und Ausblick	53
5	Zusammenfassung.....	55
6	Literaturverzeichnis	57
7	Danksagung	64

Abkürzungsverzeichnis

ANC	absolute neutrophil count (= absolute Neutrophilenzahl)
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
CDK	Cyclin-abhängige Kinasen
CF	chromosomale Fehlbildung
CLcr	Kreatinin-Clearance
CR	komplette Remission
CT	Computertomografie
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GCSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
HDT	Hochdosis-Chemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HWZ	Halbwertszeit
IBM	International Business Machines Corporation
IFN- γ	Interferon Gamma
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IMiDs®	Immunomodulatory imide Drugs (=Immummunmodulierende Substanzen)
IMWG	International Myeloma Working Group
IRF4	Interferon-regulierender Faktor 4
ISS	International Staging System
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MCL	Mantelzell-Lymphom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom

MGSUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
MIP	Macrophage Inflammatory Protein
MM	Multiples Myelom
MRD	Minimal residual disease (=minimale Resterkrankung)
MRT	Magnetresonanztomografie
NK	Natürliche Killerzellen
OPG	Osteoprotegerin
ORR	objective response rate (= objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (= Gesamtüberleben)
PD	progressive disease (= Progression)
PetCT	Positronenemissionstomografie
PFS	progressionsfreies Intervall
PR	partielle Remission
sCR	stringentes komplettes Ansprechen
SD	stabil disease (= stabile Krankheit)
SDF-1	stromal cell-derived factor-1
SPM	subsequent primary malignancy(= nachfolgende primäre Malignität)
SPSS	Superior Performing Software System
SWOG	Southwest Oncology Group
SZT	Stemzelltransplantation
TNF	Tumornekrosefaktor
VEGF	vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren
VGPR	very good partial remission (= sehr gute partielle Remission)
WHO	World Health Organization (= Weltgesundheitsorganisation)

1 Einführung

1.1 Das multiple Myelom

Das Multiple Myelom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, die sich durch eine signifikante Vermehrung monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark charakterisieren lässt und damit zur Gruppe der Plasmazelldyskrasien zählt.

Normale Plasmazellen im Knochenmark sind entdifferenzierte Zellen, die Immunglobuline sezernieren, welche innerhalb kürzester Zeit wieder inaktiviert werden. Dieser Ausfall stellt den großen Unterschied zu den Myelomzellen dar, die ungehindert proliferieren und v.a. im Knochenmark, sowie aber auch in anderen Geweben verdrängend wachsen Kanoh (1995).

Durch die Vermehrung der entarteten Plasmazellen kommt es sekundär zu einer abnormalen Sekretion kompletter und inkompletter monoklonaler Antikörper im Knochenmark, die jedoch keine Abwehrfunktion mehr besitzen. Untersuchungen ergaben eine Signifikanz hinsichtlich der Sekretionshäufigkeit. So werden, je nach Typ, in abnehmender Konzentration IgG, IgA, Leichtketten, IgD und IgE freigesetzt. In seltenen Fällen werden auch sogenannte non-sekretorische Myelome beobachtet. Die Gesamtheit dieser Immunglobuline bzw. deren Fragmente werden auch als M-Proteine oder Paraproteine bezeichnet. (Kyle and Rajkumar 2004, Kyle, Therneau et al. 2004)

Mit den lateinischen Worten „Mollities et fragilitas ossium“ (Weichheit und Brüchigkeit des Knochens) wurde diese Erkrankung zwischen 1844-1850 erstmals in der Literatur eindeutig beschrieben.

Als erster brachte der britische Arzt, Dr. Henry Bence Jones, die Erkrankung mit einem ungewöhnlichen Protein in Verbindung, welches er durch die Untersuchung des Patientenurins, als Sediment gewinnen konnte.

Im Laufe der Geschichte wurde ein Teil dieser Proteine als sog. Leichtketten identifiziert und daher, nach ihrem ursprünglichen Entdecker, auch Bence Jones Proteine genannt (Macintyre 1850, Hoogstraten 1981).

Zu Beginn der Erkrankung passieren alle beschriebenen Krankheitsfälle zunächst eine asymptomatische Phase, in der sich die klonalen Plasmazellen

vermehrten und ausdehnen. Dieser Abschnitt, in dem noch keine Kriterien für die gesicherte Diagnose des Multiplen Myeloms vorliegen, wird auch als monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) bezeichnet. Lange Zeit glaubte man, dass sich das Multiple Myelom vom Stadium der MGUS bis hin ins Endstadium geradlinig entwickle, Sequenzierungsverfahren der nächsten Generation konnten jedoch nachweisen, dass jegliches Fortschreiten der Erkrankung, neben dem Auftreten neuartiger Mutationen auch von einer subklonalen Weiterentwicklung aus dem Pool, der miteinander vernetzten klonalen Myelomzellen begleitet wird. Jeder dieser Subklone könnte zu weiteren neuartigen Mutationen und verschiedenen Phänotypen führen, was ebenso ein verändertes Ansprechen gegenüber eingesetzter Pharmaka beinhaltet (Furukawa and Kikuchi 2015).

Die Akkumulation der proliferierenden Plasmazellen im Knochenmark, sowie die sezernierten Proteine verursachen die unterschiedlichen Symptome, die das klinische Krankheitsbild dominieren. Das Auftreten von Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Symptome der Anämie oder auch von bakteriellen Infektionen gelten als Initialsymptome (Kyle and Rajkumar 2004).

Die Zulassung einer ganzen Reihe von neuen Therapeutika innerhalb der letzten 15 Jahre und nach dem Durchlaufen entsprechender klinischer Phase I-III Studien, trug maßgeblich zu einer kontinuierlichen Reform des bisherigen Standards bei und führte zu den heute gültigen Therapieempfehlungen.

Hierbei gilt der veränderte Fokus auf die Interaktion zwischen Myelomzellen und Knochenmark auf molekularer Ebene als entscheidend.

Obwohl die Erkrankung bis heute als unheilbar gilt, konnte die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien die Lebensqualität der Betroffenen verbessern, sowie die mittlere Überlebensrate nachhaltig verlängern (Jurczynski, Gdula-Argasinska et al. 2015).

1.2 Epidemiologie

Im Hinblick auf die Summe aller an Krebs erkrankten Patienten, tritt das Multiple Myelom etwa bei einem 1% der Betroffenen auf. Mit einem Anteil von 10-15% ist es allerdings bereits die zweithäufigste Ursache maligner B-Zell-Erkrankungen.

Die Inzidenz wird mit ca. 4-6 Neuerkrankungen pro Jahr und 100.000 Einwohnern beziffert (Harousseau and Moreau 2009).

Anhand der statistischen Lebensskala, manifestiert sich die Erkrankung vorzugsweise innerhalb der 6. bis 7. Lebensdekade. Hierbei sind Männer noch häufiger betroffen als Frauen (Kristinsson, Landgren et al. 2007).

Geographisch gesehen ist das Auftreten eines Multiplen Myeloms in den industrialisierten Regionen der Welt sehr ungleichmäßig verteilt. So wurden die höchsten Vorkommen in Australien, Neuseeland, Nordamerika und Europa verzeichnet. Es scheint als verhielten sich Inzidenz und Sterblichkeitsrate im asiatischen Raum relativ stabil, während zugleich eine allmähliche Zunahme unter der westlichen Bevölkerung im Laufe der Jahrzehnte beobachtet werden konnte (Becker 2011).

1.3 Ätiologie

Bis heute ist die Ätiologie der Erkrankung nur wenig verstanden. Dies liegt vor allem daran, dass die Hauptrisikofaktoren, wie Tabakkonsum oder Ernährungsweise, welche im Allgemeinen mit malignen Grunderkrankungen in Verbindung gebracht werden, bei der Entstehung des Multiplen Myeloms keine signifikanten Zusammenhänge liefern konnten.

Dennoch scheint es eine gewisse Einheitlichkeit im Rahmen der Risikoerforschung seitens einer bestehenden Fettleibigkeit oder eines längerfristig erhöhten Konsums an Früchten zu geben. Auch ionisierende Strahlung wird, trotz widersprüchlicher Ergebnisse, weiterhin als ätiologischer Faktor diskutiert. Zahlreiche Fallberichte, die eine Ursache des Multiplen Myeloms in einen Zusammenhang mit der Exposition von Benzol setzen konnten, trugen dazu bei, dass die Erkrankung heute z.B. innerhalb der Mineralölwirtschaft als Berufskrankheit anerkannt ist (Wong and Raabe 1997, Vlaanderen, Lan et al. 2011).

Zuletzt kann sich das MM-Risiko auch durch eine Infektion mit HIV oder Hepatitis C Viren erhöhen (Becker 2011).

1.4 Pathogenese

Zahlreiche pathogenetische Mechanismen sind in den letzten Jahrzehnten über die Entstehung eines Multiplen Myeloms erläutert worden. Wie bei den meisten malignen Erkrankungen steht auch hier zu Beginn ein transformierendes Ereignis.

Demnach gibt es derzeit zwei markante karyotypische Muster, die innerhalb der Patientengruppen identifiziert werden konnten.

Als typische Merkmale des Multiplen Myeloms gelten im Allgemeinen eine enge Interaktion zwischen den Myelomzellen und dem Stroma des Knochenmarks, sowie deren vergleichsweise geringe Proliferationsrate. Reziproke chromosomale Translokationen, sowie Cyclin-Disregulationen wurden dokumentiert (Tonon 2007, Herve, Florence et al. 2011).

Zum einen besteht die Annahme, dass die Erkrankung durch Translokationen ausgelöst wird, die ihrerseits die Onkogenexpression (Typ-D-Cycline) stören.

Die, als „Non-hyperdiploid Myelom“ bezeichnete Form, ist durch die chromosomalen Translokationen t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(6;14) und t(11;14) gekennzeichnet. Dies kann eine Überexpression von Typ-D-Cyclinen zur Folge haben.

Die Onkogene vom Typ der D-Cycline haben eine große Bedeutung hinsichtlich der Steuerung des Zell-Zyklus', die u.a. durch eine Komplexbildung mit den zugehörigen Kinasen (CDK) ermöglicht wird.

Der andere genetische Subtyp wird als sog. hyperdiploides Myelom beschrieben, bei dem multiple Trisomien der Chromosome 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 und 21 auftreten können. Konsekutiv tritt auch hier eine Cyclin-D-Überexpression auf (Bergsagel and Kuehl 2005, Chesi and Bergsagel 2013)

Dies besitzt eine entscheidende Bedeutung für die wissenschaftliche Erschließung der Erkrankung, da hierdurch nicht nur differenzierte Mechanismen der Pathogenese entdeckt wurden, sondern mit Hilfe der chromosomal/genomische Daten auch eine Prognosemethodik für die Patienten besteht.

Die Differenzierung zwischen Standard- und Hochrisiko Patienten ist bei der Auswahl der weiteren therapeutischen Schritte von entscheidender Bedeutung (s. 1.7).

- Hochrisiko:
Anwesenheit von del(17p) und/oder Translokation t(4;14) und/oder Translokation t(14;16)
- Standardrisiko:
keine der o.g. Veränderungen

(Palumbo, Avet-Loiseau et al. 2015)

Die auf diese Weise entartete Plasmazelle nistet sich mithilfe von Chemokinen, wie z.B. dem Stroma-derived Factor 1(SDF-1) im Knochenmark ein.

Die folgende Interaktion zwischen Myelomzellen und Knochenmarksstroma bedingt die Expression weiterer Rezeptoren, wodurch auch eine Vernetzung durch Adhäsionsmoleküle, wie Integrin $\alpha 4$ (VLA-4) oder Vascular-cell adhesion molecule 1(VCAM1) ausgelöst wird. Die malignen Plasmazellen generieren so auch einen evolutionären Selektionsvorteil gegenüber einer zytostatika-vermittelten Apoptose, der durch die gesteigerte Sekretion antiapoptotischer Differenzierungs- und Wachstumsfaktoren (IL-6, IL-10, IGF-1, VEGF, etc.) im Mikroumfeld weiter verstärkt wird (= zelladhäsionsinduzierte Chemoresistenz).

Weiterhin erfolgt durch die enge Beziehung zwischen Knochenmarksstroma- und Myelomzellen eine zytokin-vermittelte Stimulation (MIP-1 α ; IL-1 β ; TNF; IFN- γ) von Osteoklasten. Insbesondere der stärkste Osteoklastenaktivator (RANKL) führt zu einem positiven feed-back loop auf die Osteoklastogenese und einer Inhibition von OPG. Aus diesen Gründen kommt es zu den typischen, schweren Knochenläsionen. Eine reaktive Neuformation, die im Rahmen der physiologischen Osteogenese zu erwarten wäre, bleibt folglich aus(Damiano, Cress et al. 1999, Roodman 2004, Palumbo and Anderson 2011, Chesi and Bergsagel 2015).

1.5 Klinik

Die unkontrollierte Proliferation der Myelomzellen führt zu zahlreichen Konsequenzen für den Organismus. Hierzu gehören u.a. Knochenläsionen, der funktionelle Ausfall des Knochenmarks, ein Anstieg des Plasmavolumens mit einer konsekutiv erhöhten Viskosität, eine verringerte Produktion normaler Immunglobuline und mittelfristig eine Insuffizienz der Nieren.

Dies lässt erahnen, wie vielgestaltig das Multiple Myelom in Erscheinung treten kann.

Zu Beginn der Erkrankung besteht jedoch nicht selten ein symptomfreies Intervall, welches über mehrere Jahre weiter anhalten kann, so dass es sich bei etwa 25% der Patienten um eine reine Zufallsdiagnose handelt.

Da beginnende Beschwerden im Allgemeinen zunächst unspezifisch auftreten, vergehen im Schnitt oft mehrere Monate und zahlreiche Arztbesuche bis zur endgültigen Diagnosestellung (Friese, Abel et al. 2009).

Neben einer möglichen B-Symptomatik, wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, die bei vielen malignen Erkrankungen in Erscheinung treten kann, ist das häufigste Initialsymptom des Multiplen Myeloms der Knochenschmerz.

In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2007 von Karyawasan und Hughes, wurden 92 Patienten - deren Beschwerden bereits seit über 6 Monaten bestanden - bzgl. gemeinsamer Komplikationen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung analysiert. Bei 54% dieser Patienten lag eine Anämie, bei 45% eine Knochenläsion und bei 36% bereits eine Niereninsuffizienz vor.

(Kariyawan, Hughes et al. 2007).

Das, zugunsten der Osteoklastenaktivität, verschobene Gleichgewicht zwischen Osteosynthese und -resorption führt im Körper des Patienten zur Entstehung von Knochenläsionen. Diese können sowohl lokalisiert, als auch generalisiert auftreten und betreffen zumeist das Stammskelett. Durch die ausgelösten Knochensalze, treten bei den Patienten insbesondere Hyperkalziämie-Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, eingeschränkte Leistungsfähigkeit oder eine Polyurie auf. Pathologische Frakturen sind das Ergebnis der geschwächten Knochenarchitektur (Chen, Li et al. 2010).

Das verdrängende Wachstum der Myelomzellen führt zu einem zunehmenden Ausfall der funktionellen Knochenmarksregionen. Eine resultierende Anämie kann sich klinisch in der Ausbildung eines Fatigue-Syndroms zeigen. Die Anämie tritt üblicherweise in normo- bzw. chomozytärer Form auf (Batal, Schlossman et al. 2014).

Durch die unzureichende Produktion funktioneller Immunglobuline steigt sekundär auch die Infektanfälligkeit der Patienten (Nielsen, Nielsen et al. 1991). Weiterhin kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Bedingt durch die erhöhte Filtrationrate an Bence-Jones-Proteinen über die Resorptionskapazität der glomerulären Strukturen hinaus, zeigt sich bei den betroffenen Patienten ein schäumender Urin. Durch Ausfällungsreaktionen kommt es zudem zu einer unerwünschten Ablagerung unlöslicher Proteinbestandteile in nahezu allen Organen. Insuffizienzen, Organmegalien bis hin zum völligen Funktionsausfall der betroffenen Organe können die Folge sein (Kyle, Linos et al. 1992, Dimopoulos, Moulopoulos et al. 2000).

Bei einem weiteren, ungehinderten Anstieg der Konzentration an Paraproteinen im Blut, kann die Hyperglobulinämie ein Hyperviskositätssyndrom auslösen (Santos, Brito et al. 2012). Aus der erhöhten Viskosität resultiert ein verlangsamter Blutfluss, was entsprechend in der klinischen Symptomatik einer Mikroangiopathie mündet. Symptome wie z.B. eine Angina pectoris, eine glomeruläre Insuffizienz, sowie Seh- und Gedächtnisstörungen sind dokumentiert (Stoltz and Donner 1991).

1.6 Diagnose

Generell ist die Diagnosestellung nach der IMWG von verschiedenen Nachweisen abhängig:

- eine pathologisch erhöhte Anzahl an monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$
- oder ein abnormaler freier Leichtketten-Quotient > 100 und betroffene Leichtketten $\geq 100\text{mg/L}$
- oder mindestens ein, im MRT nachgewiesener Herdbefund
- eine pathologisch erhöhte Anzahl an monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$
 - mit nachgewiesenem M-Protein im Serum und/oder im Urin
 - und vorliegender Schaden an einem oder mehrerer Endorgane (Rajkumar, Dimopoulos et al. 2014)

Die folgenden Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren sind notwendig, um eine sichere Diagnostik stellen und weiterhin das Risiko und die Prognose beurteilen zu können:

- komplettes Blutbild
- peripherer Blutausstrich
- Serum-Analyse – insbesondere die Bestimmung von Calcium, Kreatinin, β_2 -Mikroglobulin, sowie Laktatdehydrogenase
- Urin-Status
- Serum-Elektrophorese
- Immunfixation
- nephelometrische Quantifizierung von Immunglobulinen
- Messung der freien Leichtketten
- Knochenmarkspunktion und -biopsie
- Immunphänotypisierung
- Zytogenetik und FISH(Fluoreszenz in situ Hybridisierung)
- radiologische Übersichtsaufnahmen von Wirbelsäule, Becken, Schädel, Oberarm- und Schenkel
- MRT und/oder CT der einzelnen Läsionsherde (Kyle and Rajkumar 2009)

1.6.1 Diagnostische Kriterien

Da das Multiple Myelom bis heute als unheilbar angesehen wird, ist die Definition und fortwährende Reevaluation der einzelnen Diagnosekriterien ein entscheidender Beitrag im Hinblick auf die frühzeitige Erkennung und sorgfältige Einbeziehung der betroffenen Patienten in die derzeit anerkannten, Stadien-abhängigen Therapiestrategien.

In den letzten Jahren konnten große Fortschritte erzielt werden und neue Bewertungsverfahren der Diagnostik, des Stagings und des Therapieansprechens etabliert werden, die von der *International Myeloma Working Group* fortwährend auf den Stand der neusten Wissenschaft aktualisiert werden.

So wurde zuletzt im November 2014 eine neue Definition des Multiplen Myeloms mit drei neuen Kriterien, die einen vorzeitigen Therapiebeginn bei frisch diagnostizierten, asymptomatischen Patienten ratsam erscheinen lassen, verabschiedet (Pratt, Bowcock et al. 2015).

So wurden die bisherigen CRAB-Kriterien (s.Tab.1), bei denen bereits ein Endorganschaden nachgewiesen war, um die sog. SLiM-Kriterien (s.Tab.2) erweitert.

Tabelle 1: CRAB-Kriterien (Kyle and Rajkumar 2009)

C	„Hypercalcemia“ =Hyperkalziämie	Serum-Kalzium \geq 2,65mmol/l (11,5mg/dl)
R	„Renal Failure“ =Niereninsuffizienz	Serum-Kreatinin > 1,7mmol/l (>2mg/dl)
A	„Anemia“ =Anämie	Normochrom, normozytär, Hb > 2g/dl unterhalb der Untergrenzen bzw. <10g/dl
B	„Bone Lesions“ = Knochenläsionen	lytische Läsionen, schwere Osteopenie oder pathologische Frakturen

Tabelle 2: SLiM-Kriterien (Rajkumar 2016)

S Plasmazellinfiltration $\geq 60\%$ (**sixty**)

Li „Light Chains“ Leichtketten I/U >100

M $>MRI 1$ = mehr als eine Fokalläsion im Ganzkörper-MRT ($\geq 5\text{mm}$)

Die Aufnahme dieser spezifischen Biomarker, könnte eine frühzeitige Erkennung der Erkrankung, sowie den gerechtfertigten Einsatz moderner Bildgebung, wie CT und PetCT erlauben, um durch rechtzeitiges Eingreifen, die Ausbildung von Endorganschäden zu verhindern (Pratt, Bowcock et al. 2015, Rajkumar 2015). Nachfolgende Tabelle soll Aufschluss über die Differenzierung der einzelnen Krankheitsformen geben und beinhaltet die Kriterien der *International Myeloma Working Group*, die für die Diagnosesicherung der wichtigsten Plasmazellerkrankungen erfüllt sein müssen:

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der Plasmazellerkrankungen (Kyle and Rajkumar 2009)

Erkrankung	Diagnostikkriterien:
	Alle drei Kriterien müssen erfüllt sein:
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	<ul style="list-style-type: none">• Monoklonales Protein im Serum $< 3\text{g}/100\text{ml}$• klonale Plasmazellen im Knochenmark $< 10\%$• keines der SLiM-CRAB-Kriterien erfüllt
	Beide Kriterien müssen erfüllt sein:
Smoldering Myeloma (auch Asymptomatisches Myelom genannt)	<ul style="list-style-type: none">• Monoklonales Protein im Serum (IgG oder IgA) $\geq 3\text{g}/100\text{ml}$ und/oder klonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$• kein SLiM-CRAB Kriterium erfüllt
	Alle drei Kriterien müssen erfüllt sein:
Multiples Myelom	<ul style="list-style-type: none">• Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$• Monoklonales Protein im Serum und/oder Urin (Ausnahme: nicht-sekretorisches Multiples Myelom)

	<ul style="list-style-type: none"> • Erfüllung von mind. einem SLiM-CRAB-Kriterium als Zeichen der Endorganschädigung
	Alle vier Kriterien müssen erfüllt sein:
Solitäres Plasmozytom	<ul style="list-style-type: none"> • Solitäre Läsion des Knochens oder Weichteilgewebes mit Nachweis klonaler Plasmazellen (Biopsie) • restliches Knochenmark normal, ohne Nachweis klonaler Plasmazellen • Radiologisch keine weiteren Osteolysen • kein SLiM-CRAB Kriterium erfüllt

1.6.2 Stadieneinteilung

1.6.2.1 Klinische Stadieneinteilung nach Durie und Salmon

Bereits 1975 lieferten die klinischen Studienergebnisse von Durie und Salmon wichtige Ansätze um die, nach ihnen benannte und für eine lange Zeit weit verbreitete Stadieneinteilung, etablieren zu können.

Das Ziel dieser Einteilung sollte eine praktikable Lösung hinsichtlich der Messung der Tumorlast beim Multiplen Myelom sein.

Die Immunglobulinproduktion jeder Plasmazelle und die Halbwertszeit des zirkulierenden Immunglobulins zu kennen, ermöglichte die mathematische Bestimmung der totalen Myelomzellzahl und der damit verbundenen Tumorlast. Die Tumorbelastung konnte somit im Zusammenhang mit klinischen, laborchemischen und röntgenologischen Merkmalen, wie v.a. dem Hämoglobinspiegel, dem Kalzium und Kreatinin im Serum, dem M-Proteinspiegel im Serum und Urin, sowie der Größe und Anzahl von vorliegenden Knochenläsionen gesehen werden, was eine klinische Stadieneinteilung definierbar machte (Durie and Salmon 1975, Kyle and Rajkumar 2009).

Table 4: Stadieneinteilung nach Durie und Salmon (Durie and Salmon 1975)

Stadium	Kriterium	Gemessene Myelomazellen (Zellen x 10 ¹² /m ²)
	<i>Alle der folgenden müssen erfüllt sein:</i>	
I	1. Hämoglobin > 10g/100ml 2. Serum-Kalzium normal (≤ 12mg/100ml) 3. In der Röntgenaufnahme: maximal eine Osteolyse 4. niedrige M-Komponenten Produktionsrate <ul style="list-style-type: none"> a. IgG < 5g/100ml b. IgA < 3g/100ml c. Urin Leichtketten M-Komponente in der Elektrophorese <4g/24h 	< 0.6 (niedrig)
II	Weder Stadium I noch III entsprechend	0.6-1.20 (mittel)
	<i>Eine oder mehr der folgenden müssen erfüllt sein:</i>	
III	1. Hämoglobin < 8,5g/100ml 2. Serum-Kalzium > 12mg/100ml 3. Fortgeschrittene Osteolysen (Skala 3) 4. Hohe M-Komponenten Produktionsrate <ul style="list-style-type: none"> a. IgG > 7g/100ml b. IgA > 5g/100ml c. Urin Leichtketten M-Komponenten in der Elektrophorese > 12g/24h 	> 1,20 (hoch)
Subklassifikation		
A	Normale Nierenfunktion (Serum-Kreatinin < 2,0mg/100ml)	
B	pathologische Nierenfunktion (Serum-Kreatinin ≥ 2,0mg/100ml)	

Durch die weitreichende Akzeptanz galt diese Einteilung, über lange Zeit, als Standard für die Eingruppierung der MM Patienten.

Ein Manko blieb jedoch jeher der Umstand, dass die Anzahl der Knochenläsionen, die eine bedeutende Komponente des Systems darstellen, vom jeweiligen Betrachter abhängig und damit grundsätzlich nicht objektiv genug für ein standardisiertes Staging-System sind (Kyle and Rajkumar 2009).

1.6.2.2 Internationales Staging System

Mit dem Ziel, ein einfaches und zugleich zuverlässiges System zu etablieren, dass international die Klassifikation und Stratifizierung der MM Patienten erlaubt, konnte 2005 das Internationale Staging System (ISS) definiert werden.

Hierzu wurden im Vorfeld klinische Befunde und Laborergebnisse von insgesamt 10750 zuvor unbehandelten symptomatischen MM Patienten aus 17 verschiedenen Einrichtungen weltweit ausgewertet. Als wegweisende Prognosekriterien bzgl. des Überlebens, wurden das Serum- β_2 -Mikroglobulin, das Serum-Albumin, die Thrombozytenzahl, das Serum-Kreatinin und das Alter der Patienten identifiziert.

Table 5: Internationales Staging System/ISS (Greipp, San Miguel et al. 2005)

Stadium	Kriterium	Mittlere Überlebensrate (Monate)
I	Serum β_2 -Mikroglobulin < 3,5mg/l Serum Albumin \geq 3,5g/dl	62
II	Weder Stadium I noch III	44
III	Serum β_2 -Mikroglobulin \geq 5,5mg/l	29

Diese Stadieneinteilung brachte viele Vorteile mit sich. Ergebnisse klinischer Studien können miteinander verglichen werden und sind reproduzierbarer als bei Durie und Salmon. Jedoch gibt es auch hier einige Begrenzungen hinsichtlich der Anwendbarkeit des ISS.

So kann es nicht im Rahmen der therapeutischen Risikostratifizierung verwendet werden und bietet keine Abschätzungsmöglichkeit im Hinblick auf die Tumorlast.

Durch den zunehmenden Einsatz neuartiger Wirkstoffe, wie Lenalidomid oder Bortezomib, ist zudem deren Einfluss auf das ISS als Prognosekriterium noch nicht ausreichend fundiert (Greipp, San Miguel et al. 2005, Kyle and Rajkumar 2009).

Um der vielgestaltigen klinischen Ausprägung der Erkrankung jedoch ein möglichst einfaches und reproduzierbares Werkzeug an die Hand zu geben, mit dessen Hilfe eine verbesserte Klassifizierung der Patienten ermöglicht werden kann, kombinierten Palumbo et al 2015 das ISS mit dem Nachweis chromosomaler Fehlbildungen(CF) und der Laktatdehydrogenase-Aktivität im Patientenserum. Durch die Implementierung der zytogenetischen Veränderungen in das Internationale Staging System versprachen sie sich eine verbesserte prognostische Aussagekraft für Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung.

Table 6: Revised ISS (Palumbo, Avet-Loiseau et al. 2015)

Stadium	Kriterium
I	ISS-Stadium I und Standardrisiko-CF nachgewiesen mittels iFISH und normaler LDH
II	weder R-ISS I noch III
III	ISS-Stadium III und entweder Hochrisiko-CF durch iFISH oder hohes LDH

1.6.3 Remissionsstadien

Um den Therapieverlauf beurteilen zu können bedarf es einheitlicher Kriterien, die die Therapie-bzw. Studienergebnisse transparent und vergleichbar machen. In der Vergangenheit gab es von einzelnen Organisationen, wie der SWOG, verschiedene Ansätze für die Einführung standardisierter Kriterien zur Beurteilung des individuellen Therapieverlaufs.

Im Laufe der Zeit wurden diese jedoch weitestgehend aufgegeben, da Studienwerte keine ausreichende Validität besaßen.

2006 konnten von der IMWG erstmals einheitliche Kriterien für die Bewertung des Therapieansprechens formuliert werden und gelten seitdem als Standard für die Auswertbarkeit klinischer Studien

(Rajkumar and Buadi 2007, Kyle and Rajkumar 2009).

Tabelle 7: International Myeloma Working Group(IMWG); Einheitliche Response-Kriterien beim Multiplen Myelom (Kyle and Rajkumar 2009)

Response-Untergruppe	Response-Kriterium
CR (= komplette Remission)	<ul style="list-style-type: none"> • negative Immunfixation im Serum und Urin • keine nachweisbaren Weichteilplasmozytome • < 5% Plasmazellen im Knochenmark
sCR (=stringente Komplettremission)	<p>wie CR definiert zuzüglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • normale Rate freier Leichtketten • kein immunhistochemischer oder immunfluoreszierender Nachweis klonaler Plasmazellen
VGPR (=sehr gute partielle Remission)	<ul style="list-style-type: none"> • Positive Serum-/Urin-Immunfixation bei negativer Elektrophorese • Reduzierter Serum-M-Gradient um > 90% und M-Protein im Urin < 100mg/24h
PR (=partielle Remission)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Serum-M-Proteins von > 50% und Reduktion des 24h-M-Proteins von ≥ 90% oder < 200mg/24h • Wenn Serum- und Urin-M-Protein nicht bestimmbar sind muss ein Abfall von ≥ 50% in der Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten Leichtketten nachgewiesen werden können • wenn auch dies nicht messbar ist, muss ein Rückgang der Plasmazellen im Knochenmark von ≥ 50% gemessen werden können, sofern dieser Anteil vor Therapie > 30% lag • zzgl. zu den genannten Kriterien muss eine Größenreduktion der Weichteilmanifestation von < 50% vorliegen

SD (=stabile Erkrankung)	Keine erfüllten Kriterien bzgl. CR, VGPR, PR oder PD
PD (=progrediente Erkrankung)	<p>Bei Neuanstieg $\geq 25\%$ in Relation zum niedrigsten Wert bei einem der folgenden Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum-M-Protein • Urin-M-Protein • Differenz beteiligter und unbeteiligter Leichtketten • Plasmazellen im Knochenmark • Auftreten neuer Knochenläsionen bzw. deren signifikante Vergrößerung • Auftreten einer MM-bedingten Hyperkalziämie

1.7 Therapie

Da das Multiple Myelom auch bis heute noch als maligne und unheilbare hämatologische Erkrankung gilt, liegt das Hauptaugenmerk insbesondere auf der rechtzeitigen Einleitung der Therapie. Hierfür ist der Nachweis bereits eines der CRAB-SLiM-Kriterien (s. Tabelle 1 und 2) ausreichend, um die Therapieindikation zu rechtfertigen. Entsprechend der hohen Varianz an genannter Symptomatik und der geltenden Stadien bzw. Risikostratifizierung, orientiert sich die Behandlung maßgeblich an den bisherigen Ergebnissen der aktuellen Studienlage. Im Hinblick auf ein evidenz-basiertes Vorgehen ist daher eine kontinuierliche Verlaufskontrolle der Patienten innerhalb von Studien unabdingbar.

Das Ziel ist es, die Erkrankung im Hinblick auf die Lebensqualität der Patienten über einen längstmöglichen Zeitraum kontrollieren zu können (Richardson, Mitsiades et al. 2009, Suzuki 2013).

Durch die Entwicklung und Etablierung neuer therapeutischer Ansätze und die vermehrte Durchführung autologer Stammzelltransplantationen hat sich die mittlere Überlebensrate innerhalb der letzten Jahrzehnte stetig verbessert. Fallzahlen der Mayo-Klinik ergaben, dass sich die Überlebensrate im Vergleich zu den Vorjahren ab 2000 um 50% erhöht hat (Mitsiades and Chen-Kiang 2013). Die derzeitige Herangehensweise nach Diagnosestellung sieht zunächst eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen vor. Solche, die als Kandidaten für eine Autologe Stammzelltransplantation (ASCT) in Frage kommen, und solche, die diese Voraussetzungen nicht erfüllen.

Die Voraussetzungen variieren jedoch von Land zu Land. Generell wird in den meisten europäischen Ländern die ASCT für Patienten < 65 Jahren angeboten. Als Basistherapie in Deutschland bei Patienten unter 71 Jahren wird die Hochdosistherapie (HDT) mit Melphalan (200mg/m²) gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation präferiert.

Ziel ist das Erreichen des bestmöglichen Response-Kriteriums bei geringstmöglicher Toxizität der eingesetzten Pharmaka.

Alter und Physis des Patienten, sowie dessen psychische Verfassung sind für die Auswahl und den Erfolg der Therapie entscheidend. Des Weiteren müssen

Standard- und Hochrisikopatienten hinsichtlich der Auswahl der geeigneten Induktionstherapie zur Tumorremission unterschieden werden (Mitsiades and Chen-Kiang 2013, Suzuki 2013).

Patienten, bei denen der Nachweis der krankheitsbedingten Organschädigung (s. CRAB-Kriterien) erbracht ist, gelten einvernehmlich als therapiebedürftig. Auch die Manifestation einer Amyloidose, des Hyperviskositätssyndroms oder einer Polyneuropathie gilt als behandlungsbedürftig. Durch die Erweiterung der CRAB-Kriterien um die SliM-Kriterien (s. 1.6.1), ist der Therapiebeginn inzwischen auch für neu-erkrankte und bis dato symptomlose Patienten indiziert (Pratt, Bowcock et al. 2015).

Die Kombination der Induktionstherapie mit Immunmodulatoren (Thalidomid und Lenalidomid) und Proteaseinhibitoren (Bortezomib), hat sich inzwischen aufgrund der erfolgreichen Ergebnisse in Deutschland und Europa durchgesetzt. Um das bestmögliche Ansprechen auf die vorangegangene Therapie zu stabilisieren und die Dauer des sog. progressionsfreien Überlebens (PFS) zu steigern, weist die derzeitige Datenlage auf die bedeutende Notwendigkeit einer Erhaltungstherapie hin. Hierbei stellt Thalidomid bereits eine wirkungsvolle Möglichkeit dar, obwohl die langfristige Verträglichkeit problematisch sein könnte. Lenalidomid erwies sich in 2 von 3 Studien als klarer Überlebensvorteil. Zuletzt zeigte auch Bortezomib vielversprechende Resultate insbesondere bei der Verabreichung über den Stammzellweg. Dies könnte zukünftig eine nützliche Möglichkeit für Hochrisikopatienten sein. (Mohty, Richardson et al. 2015).

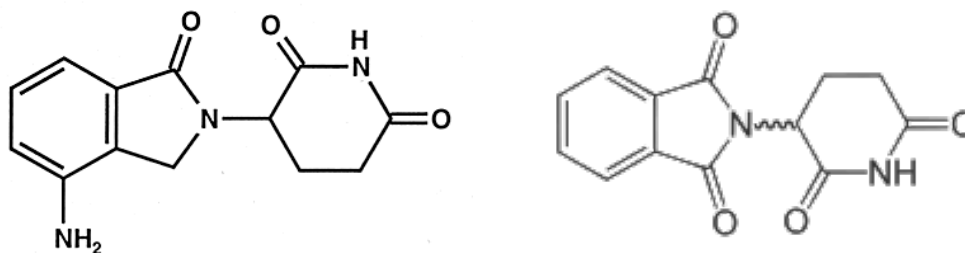
Im Falle eines Rezidivs, sollte der bisherige Therapieverlauf bei der Erwägung der weiteren Therapieoptionen grundsätzlich berücksichtigt werden. So empfiehlt es sich, bereits erfolgreich am Patienten eingesetzte Substanzen erneut zu verwenden ((Moreau, San Miguel et al. 2017).

1.7.1 Immunmodulatorische Derivate (IMiDs®) – Lenalidomid

Lenalidomid (Revlimid®) gilt als führendes Präparat unter den immunmodulatorischen Pharmazeutika (IMiDs®). Als Strukturanalogon zu Thalidomid unterscheidet es sich chemisch von diesem lediglich durch die

Addition einer Aminogruppe und der Abspaltung einer der Carbonylgruppen am Phtaloyl-Ring-System.

Fig. 1: Lenalidomid ($C_{13}H_{13}N_3O_3$) ist ein synthetisches Präparat, welches sich als Modifikation der chemischen Struktur von (Fig. 2.) Thalidomid ($C_{13}H_{10}N_2O_4$) ableitet.



Bedingt durch die chemische

Umstrukturierung ist die, für Thalidomid bekannte Toxizität verringert. Weiterhin zeichnet es sich im Vergleich zu Thalidomid durch eine viel stärkere immunmodulatorische und verringerte antiangiogenetische Aktivität aus (Cives, Milano et al. 2012).

Klinische Studien, in denen eine erste Auswertung von Lenalidomid erfolgen konnte, gab es erstmals in den späten 90ern. Hieran schlossen sich jedoch erneute intensiviert präklinische Untersuchungen an, da zwar eine beachtliche Wirkung in zahlreichen Krankheitsstadien bewiesen werden konnte, diese jedoch mit einem signifikant unbefriedigenden medizinischen Bedarf einhergingen (Zeldis, Knight et al. 2011).

Die biologisch-pleiotrophe Wirksamkeit von Lenalidomid ist der Grund, warum dieses Medikament heute immer als Kombinationstherapie im Umgang mit der Erkrankung des Multiplen Myeloms eingesetzt wird. Die malignen, klonal proliferierenden Plasmazellen sind antitumoralen Effekten, dem Zellzyklus-Arrest, downregulativen Prozessen durch Zytokine bis hin zum Zusammenbruch der Interaktionen im Mikromillieu des Tumors unterworfen (Gupta, Treon et al. 2001).

Während der entsprechende Beitrag der Lenalidomid-induzierten Immunstimulation im Hinblick auf den Behandlungserfolg noch unklar ist, ist jedoch eindeutig, dass Lenalidomid eine Kostimulation von T-Zellen verursacht und die Aktivierungsbereitschaft Natürlicher Killerzellen erhöhen kann (Hsu, Quach et al. 2011). Dieser therapeutische Nutzen muss im Bezug auf die Behandlung des Multiplen Myeloms noch weiter erforscht werden, es scheint aber so, als besäße dies schon jetzt eine besondere Bedeutung bei der Einstellung der Erhaltungstherapie oder im Falle einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease; MRD). In den letzten Jahren konnten antitumorale Effekte auch bei Kombinationsbehandlungen mit Lenalidomid nachgewiesen werden. Nicht nur in Kombination mit der bereits anerkannten Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide, sondern auch in Kombination mit Chemotherapeutika oder anderer neuartiger therapeutischer Wirkstoffe konnten signifikante Nachweise erbracht werden (Richardson, Weller et al. 2010, Larocca, Cavallo et al. 2012, Wang, Martin et al. 2013, Wang, Xu et al. 2014).

1.7.1.1 Wirkmechanismen

Lenalidomid wird nach oraler Applikation rasch absorbiert, seine Maximalkonzentration im Körper erreicht es bei MM-Patienten nach 0,5-4 Stunden. Die HWZ im Zuge der Elimination liegt bei etwa drei Stunden.

Ungefähr 30% des Medikaments unterliegen der Proteinanbindung im Plasma während beinahe 70% innerhalb von 24 Stunden über den Urin ausgeschieden werden. Dies verlangt demnach eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenschäden.

Da Lenalidomid größtenteils nicht durch die P450 Leberenzyme metabolisiert wird, besteht dem zu folge auch keine Interferenz beim Abbau anderer Medikamente

(Mitsiades and Mitsiades 2004, Saloura and Grivas 2010).

Bis jetzt ist bekannt, dass Lenalidomid einen einzigartigen Wirkmechanismus besitzt, der sich durch antitumorale und immunmodulatorische Effekte auf das Mikromillieu des Wirtes äußert (Kotla, Goel et al. 2009).

Die Zytotoxizität gegenüber den Tumorzellen ist das Ergebnis einer verstärkten Polymerisation von Aktin, sowie der Relokalisierung einzelner Membranproteine, woraufhin eine Reorganisation des Zytoskeletts erfolgt.

Weiterhin werden Zellzyklus-Arrest, die Unterdrückung autokriner Zytokine und Tumoronkogene, wie IRF4 und C-MYC, sowie eine begleitende Induktion von Tumor-Suppressorgenen beschrieben (Corral, Haslett et al. 1999, Xu, Li et al. 2009, Gandhi, Kang et al. 2010, Heise, Carter et al. 2010). Beim Multiplen Myelom wird die Apoptose der Myelomzellen durch die Aktivierung von Caspasen induziert. Dies hat eine direkte tumoröse Zytotoxizität zur Folge (Mitsiades, Mitsiades et al. 2002, Gandhi, Kang et al. 2010).

Als bedeutende Auswirkungen auf das Mikroumfeld, die auch eine Erneuerung der immunologischen Synapsen beinhalten, konnte eine Zytotoxizitätssteigerung seitens der natürlichen Killerzellen und die Inhibition regulatorischer T-Zellen dargelegt werden (Davies, Raje et al. 2001, Chang, Liu et al. 2006, Ramsay, Johnson et al. 2008, Wu, Adams et al. 2008, Galustian, Meyer et al. 2009). Das vorherrschende Wirkprinzip von Thalidomid in Bezug auf die Tumor-Angiogenese ist auch durch Lenalidomid vertreten. Zusätzlich konnte eine Abnahme der parakrinen Sekretion gezeigt werden (Gupta, Treon et al. 2001, Dredge, Horsfall et al. 2005).

Im Rahmen einer lenalidomidhaltigen Therapie könnte die direkt-zytotoxische Wirkung eine rasche Kontrolle des Myeloms ermöglichen, wohingegen der immunmodulatorische Effekt zu einem anhaltenden und dauerhaften Ansprechen führt.

1.7.1.2 Klinische Daten

Lenalidomid besitzt eine klinische Wirksamkeit bei einer Vielzahl hämatologischer Störungen. Dazu zählen das Myelodysplastische Syndrom, das Multiple Myelom, die Chronisch-lymphatische Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphome, das lymphoplasmozytische Lymphom und die Myelofibrose mit myeloischer Metaplasie oder primär-systemischer Amyloidose. Bei soliden Tumoren ist Lenalidomid bei der Behandlung von Prostatakarzinomen,

Nierenzellkarzinomen, primären Tumoren des Zentralnervensystems und des Ovarialkarzinoms untersucht worden.

Im Folgenden wird auf die Anwendungsgebiete, Dosierung und die einzelnen Nebenwirkungen von Lenalidomid bei der Therapie des Multiplen Myeloms in Anlehnung an die aktuelle Fachinformation (Celgene, Fachinformation Revlimid® Stand 2017) näher eingegangen.

Anwendungsgebiete beim Multiplen Myelom:

Patienten mit erstdiagnostizierter Erkrankung werden nach autologer Stammzelltransplantation monotherapeutisch im Sinne einer Erhaltungstherapie behandelt.

Kombiniert mit anderen Pharmaka, kommt Lenalidomid bei denjenigen Patienten zur Anwendung, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Betracht gekommen sind.

Zuletzt wird die Kombination mit Dexamethason bei Patienten präferiert, die im Vorfeld bereits mindestens einer weiteren Therapie unterzogen worden sind.

In der Rezidivtherapie werden Patienten mit mindestens einer erfolgten Vortherapie durch die Kombination von Lenalidomid mit Carflizomib und Dexamethason (Dimopoulos, Stewart et al. 2017) , Daratumumab und Dexamethason (Dimopoulos, Oriol et al. 2016) oder auch in Kombination mit Ixazomib (Moreau, Masszi et al. 2016) oder Elotuzumab (Lonial, Dimopoulos et al. 2015) behandelt.

Dosierung bei Patienten mit Vortherapien und Erstbehandlung bei nicht-transplantierbaren Patienten:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 25mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 eines jeden 28 Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie, und anschließend 40mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus.

(Fachinfo Revlimid, Celgene April 2017)

Tabelle 8: Schritte zur Dosisreduktion (Fachinfo Revlimid® Celgene 04/2017)

Initialdosis	25mg
Dosisstufe -1	15mg
Dosisstufe -2	10mg
Dosisstufe -3	5mg

Vor Therapiebeginn sind folgende Parameter zu beachten:

- ANC < 1,0 x 10⁹/l und/oder Thrombozyten < 75 x 10⁹/l
oder abh. von der Knochenmarksinfiltration durch Plasmazellen
- Thrombozyten < 30 x 10⁹/l

Hinsichtlich der Ausscheidungswege von Lenalidomid, muss die Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen gesondert angepasst und überwacht werden.

Tabelle 9: Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion (Fachinfo Revlimid® Celgene 04/2017)

Nierenfunktion (CLcr)	Dosisanpassung (Tage 1 – 21 sich wiederholender 28-Tage-Zyklen)
Mäßige Niereninsuffizienz (30 ≤ CLcr < 50ml/min)	10mg 1x tgl.
Schwere Niereninsuffizienz (CLcr < 30ml/min, keine Dialysepflicht)	7,5mg 1x tgl. und 15 mg an jedem 2. Tag
(CLcr < 30ml/min + Dialysepflicht)	5mg 1x tgl.; an Dialysetagen erfolgt die Einnahme nach der Dialyse

Nebenwirkungen von Lenalidomid

Als Analogon zu Thalidomid besitzt Lenalidomid bei ähnlicher Wirkweise ein verbessertes Profil hinsichtlich der auftretenden Nebenwirkungen (Asher and Furnish 2013).

Die Nebenwirkungen können an den unterschiedlichsten Organen auftreten und werden abhängig von der Wahrscheinlichkeit ihrer Manifestation als sehr häufig, häufig und gelegentlich auftretend gelistet (Fachinformation Revlimid®; Stand 2017).

Im Folgenden sollen die häufigsten Nebenwirkungen bei der Therapie von Lenalidomid benannt werden.

Je nach Schwere der unerwünschten Vorkommnisse kann eine Dosisreduktion des Medikaments bis hin zum vollständigen Therapieabbruch erforderlich sein.

Das Sicherheitsprofil für die Indikation zur Verabreichung von Lenalidomid ist entsprechend der vorliegenden Grunderkrankungen (MDS, MM und MCL) ähnlich. Die Neutropenie und die Thrombozytopenie gelten als die am häufigsten gemeinsam beschriebenen Nebenwirkungen innerhalb der zugelassenen Studien. In Anbetracht dessen, dass es sich im Rahmen der Grunderkrankungen um hämatologische Malignome handelt, überrascht es nicht, dass auch die häufigsten Nebenwirkungen hämatologischen Ursprungs sind (Dimopoulos, Spencer et al. 2007, Tinsley, Kurtin et al. 2015, Yasuda, Tachi et al. 2015).

Um eine Dosisreduktion zu vermeiden, kann bei einer Neutropenie der Dosiserhalt durch die versuchsweise Gabe von GCSF (granulocyte colony stimulating factor) ermöglicht werden (Sun, Atenafu et al. 2015).

Durch den Mangel der neutrophilen Granulozyten erhöht sich konsekutiv das Risiko von Infektionen und parasitären Erkrankungen (van de Donk, Gorgun et al. 2012), was sich häufig in Form auftretender Pneumonien und Sepsen zeigt.

Die häufigsten nicht-hämatologisch registrierten Nebenwirkungen innerhalb der Zulassungsstudien waren gastrointestinale Störungen, wie allen voran die Diarrhö. Unter Anwendung von Lenalidomid zeigte sich bei den meisten Patienten eine verzögert eintretende Diarrhö, die sich oftmals erst 17-24 Monate nach Therapiestart offenbarte. Selbst durch Dosisreduktion oder Absetzen der Medikation wurde das Problem nicht vollständig behoben, was sekundär das Risiko der Progression erhöhte und die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigte (Faiman 2016).

Im Hinblick auf die antiangiogenetischen Wirkeffekte auf das Gefäßsystem treten sehr häufig venöse Thromboembolien auf, aber auch arterielle thrombotische Erkrankungen wurden beschrieben (Drouet 2008).

Hierbei wird die Inzidenz der venösen Thromboembolien innerhalb der ersten Monate nach Therapiebeginn am stärksten beziffert. Insbesondere bei Applikation einer hochdosierten Dexamethasongabe (high-dose) assoziiert mit der Verabreichung von Erythropoetin erhöht sich das Risiko einer thrombotischen Komplikation massiv (Knight, DeLap et al. 2006, Rajkumar, Jacobus et al. 2010).

Im Bereich des Nervensystems kommt es sehr häufig zu sensorischen Neuropathien. Dies geschieht laut Studienlage unabhängig von der kumulativen Lenalidomid-Dosis und dem hämatologischen Ansprechen (Dalla Torre, Zambello et al. 2016).

Als weitere sehr häufig auftretende Nebenwirkungen werden Fatigue, Dyspnoe, Fieber, Muskelkrämpfe, Tremor, periphere Ödeme, Schwindel, Schlaflosigkeit, Juckreiz und Ausschläge aufgeführt (Tinsley, Kurtin et al. 2015).

1.8 Aktuelle Fragestellung

Das Exanthem, das immerhin bei einem Drittel der Patienten innerhalb der zugelassenen Studien auftrat, wurde im Allgemeinen nicht als Grund für die Unterbrechung der Behandlung angeführt. Insbesondere das Auftreten hämatologischer Toxizitäten \geq Grad 3, sowie die Manifestation einer Pneumonie oder einer Thromboembolie wurden hierfür am häufigsten beschrieben (Tinsley, Kurtin et al. 2015).

Ein weiteres Ereignis, das im Rahmen der Lenalidomidtherapie beobachtet wurde, aber bis heute kaum beziffert ist, ist das Auftreten einer therapieinduzierten Eosinophilie. Richter et. al berichtete 2013 von der lenalidomidassoziierten Aktivierung natürlicher Killerzellen (NK) und einer konsekutiven Eosinophilie (Richter, Neparidze et al. 2013)

Ein Fallbericht aus dem Jahr 2014 beschreibt das Ansprechen eines 78-jährigen Patienten im Sinne einer PR (partielle Remission) über 9 Monate bei persistierender Eosinophilie mit der Fragestellung, ob die Eosinophilie als prognostischer Indikator eines therapeutischen Ansprechens gesehen werden könne (Sekiguchi, Shimada et al. 2014).

Mit dieser retrospektiven Arbeit soll anhand der definierten Studienpopulation von 206 Patienten der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Eosinophilie und eines Exanthems unter lenalidomidhaltiger Therapie beim Multiplen Myelom mit dem Therapieansprechen und der Überlebensrate weiter herausgearbeitet werden.

2 Material und Methodik:

2.1 Studienpopulation

Für die hier vorliegende retrospektive Studie, wurden zunächst die Krankenakten aller Patienten herangezogen, die sich im Rahmen der gesicherten Diagnose des Multiplen Myeloms in der Zeit von 2007 bis 2013 in Behandlung der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen befunden hatten.

Dies ergab ein Patientenkollektiv von 563 Patienten.

Im Anschluss wurden, nach Aktendurchsicht, diejenigen eingeschlossen, die sich in diesem Zeitraum mindestens einer lenalidomidhaltigen Therapie unterzogen hatten. Dies führte zu einer endgültigen Studienpopulation von 206 Patientenfällen.

Nach Prüfung seitens der Ethik-Kommission auf Unbedenklichkeit, sind die Voraussetzungen gemäß § 13(1) LDSG-Anpassungsgesetz (Landesschutz-Anpassungsgesetz) in Verbindung mit Art. 5, 6, 9, 89 der Verordnung EU 2016/679 – Datenschutzgrundverordnung, erfüllt und die Studie wurde bewilligt.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerfassung erfolgte, entsprechend der ausgewählten Parameter. Als Quelle dienten Arztbriefe, Studienprotokolle, Laborberichte, Anamnesebögen, sowie Pflegeprotokolle und medizinische Gutachten.

Im Anschluss wurden die gesammelten Daten im Hinblick auf die statistische Auswertbarkeit in ein eigens für diese Studie erstelltes Excel-Dokument eingefügt.

Folgende Daten sind erfasst und untergliedert worden:

- **Basisdaten**

Nach Auflistung des Patientenkollektivs, wurden die Namen der Patienten verschlüsselt und anhand einer fortlaufenden ID-Nummer tabellarisch gelistet. Zu den weiteren Basisdaten gehören das Geburtsdatum, Alter, Geschlecht und ggf. das Todesdatum mit der Todesursache.

- **diagnostische Daten**

Anhand der diagnostischen Kriterien, die für die gesicherte Diagnose des Multiplen Myeloms entscheidend sind, erfolgte neben dem Datum der Erstdiagnose die Auflistung des jeweiligen ISS-Kriteriums (Internationales Staging-System), sowie die Einteilung in die entsprechenden Durie-Salomon-Stadien.

Weiterhin wurden die Unterformen über die nachgewiesenen Paraproteine dokumentiert:

- LC(light chain) in kappa und lamda
- HC(heavy chain) entsprechend der nachweisbaren Immunglobuline(IgG oder IgA)

Bezüglich der individuellen Risikobestimmung wurde festgehalten, ob ein FISH-Test(Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)bzw. eine weiterführende zytogenetische Diagnostik stattgefunden hatte und ob demzufolge ein Höchstisiko besteht.

- **therapeutische Daten**

Als therapeutische Daten wurden die Anzahl an Therapien vor Eintritt in eine lenalidomidhaltige Therapie, die Zeitdauer unter Lenalidomid, sowie die Anzahl der einzelnen Therapie-Zyklen aufgezeichnet.

Zudem wurde die Kombination mit anderen Pharmazeutika (Bortezomib, Thalidomid) und die etwaige Durchführung einer allogenen bzw. autologen Stammzelltransplantation dichotom dokumentiert.

Wenn ein Abbruch der Therapie erfolgt war, wurde dies ebenfalls mit dem jeweiligen Grund und dem Datum, sowie der Art der Folgetherapie aufgeführt.

- **laborchemische Verlaufskontrollen**

Anhand der einzelnen Laborparameter wurde die Therapie des Patienten bzgl. der best response mit Datum beurteilt. Abhängig vom Therapie-Zyklus, wurde vor Beginn und jeweils vor dem 2. und 3. Zyklus, sowie nach 6 Monaten das Blutbild der Patienten hinsichtlich der Gesamtanzahl an Erythrozyten und Leukozyten beurteilt und eine evtl. aufgetretene Eosinophilie dokumentiert.

- **Unerwünschte Nebenwirkungen**

- Weitere Daten hinsichtlich aufgetretener Nebenwirkungen im Sinne eines Exanthems, einer Toxizität, einer Thrombose oder einer Neuropathie mit der zugehörigen Gradeinteilung wurde festgehalten.

2.3 Statistische Analyse

Als statistisches Programm für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics Version 24 verwendet.

Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz von Vergleichen zwischen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test sowie Fisher's exact Test angewendet.

Als signifikant wurden Unterschiede bei einem p-Wert $< 0,05$ angesehen. Das Überleben wurde mit der Methode von Kaplan-Meier analysiert und der log-rank Test kam für die Analyse von Unterschieden zur Anwendung.

Im Dezember 2016 endete die statistische Analyse der patientenbezogenen Daten.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten und Therapiedauer

Entsprechend der Auswahlkriterien (vgl. Material und Methodik) konnten die Daten von insgesamt 206 Patienten analysiert werden.

Die Basisdaten der Studienpopulation sind in folgender Tabelle 9 dargestellt.

Das mittlere Alter der Patienten lässt sich bei einer Spanne von 37-89 mit 68 Jahren beziffern. Der überwiegende Teil der Patienten hatte mit 76% bis zum Therapiebeginn mit Lenalidomid im Meridian bereits eine Vortherapie erhalten (Spanne 0-6). Hierbei stellten die autologe Stammzelltransplantation bei 47,6% und die medikamentöse Therapie mit Bortezomib bei 50,5% der untersuchten Patienten die am häufigsten vorausgegangenen Therapiearten dar.

Im Median dauerte es 2,5 Jahre vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Einsatz von Lenalidomid bei einer Spanne von 0-19 Jahren. Hierbei erfolgte die Behandlung in Kombination mit Dexamethason in 98,5% der Fälle.

Bis zum Ende der Auswertung ergab sich eine meridiane Behandlungsdauer von 53 Wochen unter Lenalidomid.

Tabelle 10: Basisdaten und Therapiedauer

	Patienten (n=206)
Medianes Alter in Jahren (Spanne)	68 (37-89)
Geschlecht	
männlich n (%)	108 (52,4)
weiblich n (%)	98 (47,6)
ISS-Kriterien n (%)	
I	58 (28,2)
II	58 (28,2)
III	62 (30,1)
fehlend	28 (13,6)

Durie-Salomon-Kriterien n(%)	
I(A/B)	16 (19,0)
II(A/B)	46 (22,4)
III(A/B)	118 (57,3)
k.A.	3 (1,3)
Paraproteintypen n (%)	
IgG	132 (64,1)
IgA	44 (21,4)
LC (light-chain)	30 (14,5)
Genetische Analysen n (%)	
Zytogenetik	124 (60,2)
FISH	99 (48,1)
normaler Karyotyp	46 (22,3)
Hochrisiko (= Anwesenheit von del(17p) und/oder Translokation t(4;14) und/oder Translokation t(14;16))	31 (15)
Vortherapie vor Lenalidomid n (%)	
ja	156 (75,7)
nein	50 (24,3)
mediane Anzahl Vortherapien n(Spanne)	1(0-6)
Therapietyp n (%)	
autologe Stammzelltransplantation	98(47,6)
allogene Stammzelltransplantation	12 (5,8)
Bortezomib	104 (50,5)
Thalidomid	27 (13,1)
Dauer Diagnose bis Start Lenalidomid in Jahren (Spanne)	2,4 (0,01-19,33)
Kombination mit Dexamethason n(%)	203 (98,5)
Dauer Lenalidomid in Wochen (Spanne)	53 (1-323)

3.2 Therapiedosis

Der Großteil der Patienten mit 71% wurde zu Beginn der Therapie mit einer Dosis von 25mg Lenalidomid eingestellt. Von diesen Patienten hatte 76,3% mindestens eine Vortherapie erhalten. Mit 53,3% war die am häufigsten durchgeführte Vortherapie, die autologe Stammzelltransplantation. Zu 50,4% wurden die Patienten im Vorfeld mit Bortezomib behandelt.

Bei 45 Patienten wurde die Dosis im Laufe der Therapie auf 15mg (23,2%), bei 55 Patienten auf 10 mg (26,7%) gesenkt.

Am Ende der Therapie bzw. des Analysezeitraums waren noch 42,8% der Patienten bei 25mg eingestellt.

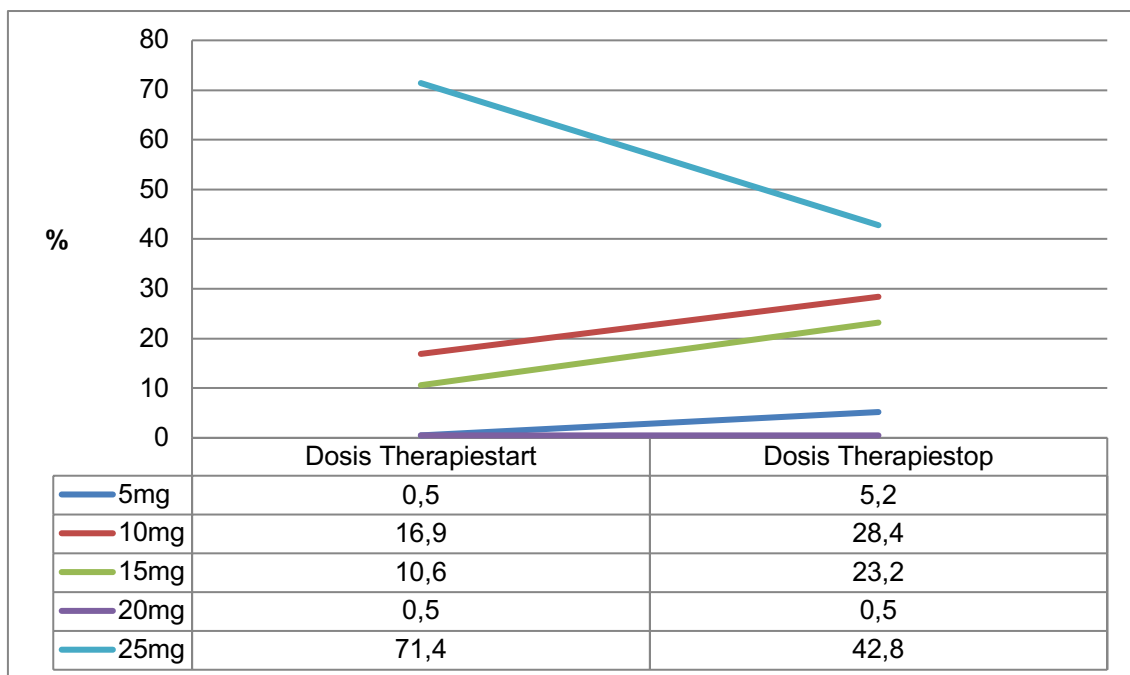


Diagramm 1: (Dosisverteilung Therapie-Start bis -Stop in %)

3.3 Ansprechen

Die allgemeine Ansprechrage innerhalb der Studienpopulation, definiert ab partieller Remission(PR) und besser, konnte mit 61,7% beziffert werden.

Hierbei erreichten 7,8% der Patienten die CR(komplette Remission), 5,3% die nCR(nahezu komplette Remission), 8,3% eine VGPR(sehr gutes partielles Ansprechen) und 40,3% eine PR.

Bei 20,9% der behandelten Patienten, blieb die Erkrankung stabil und bei 14,1% kam es zu einer Progression.

Der mediane Zeitpunkt des besten Ansprechens wurde 148 Tage nach Beginn der lenalidomidhaltigen Therapie bei einer Spanne von 0-1029 Tagen erreicht.

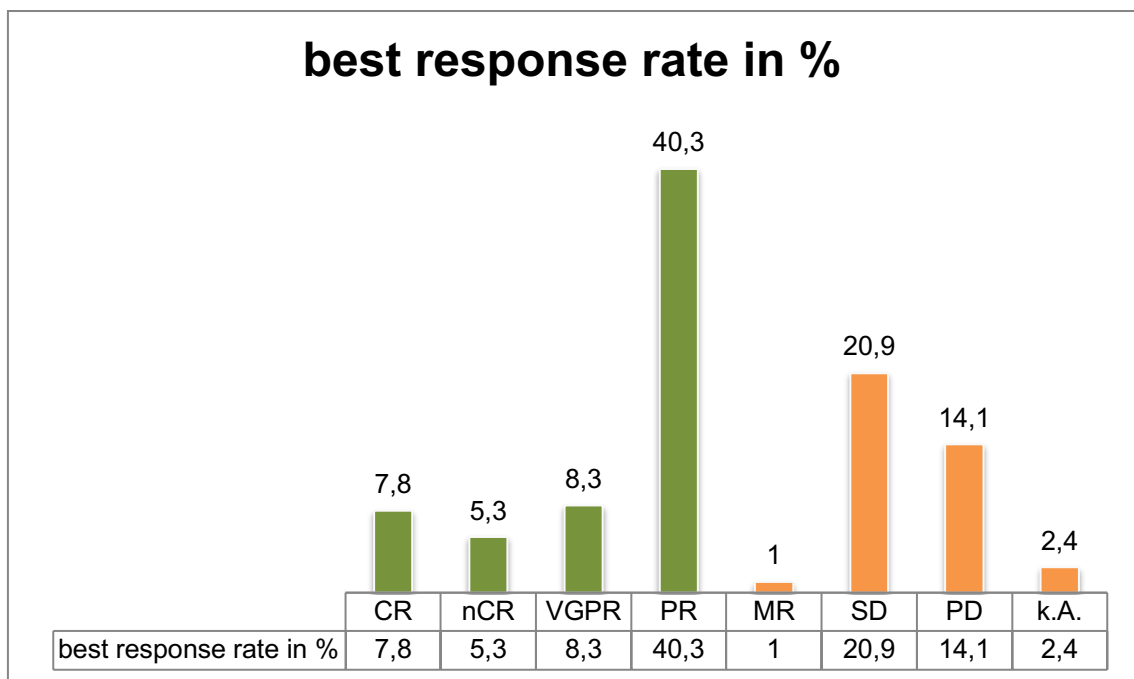


Diagramm 2: (best response rate unter lenalidomidhaltiger Therapie)

3.4 Grund für Therapieende

Bis zum Ende der Analyse befanden sich noch 28% der ausgewerteten Patientenfälle unter einer Therapie mit Lenalidomid.

Bei 39,3 % der Patienten erfolgte ein Abbruch durch einen weiteren Progress der Erkrankung. Bei den restlichen 31,9% der Erkrankten waren die in Tabelle 12 und Diagramm 3 aufgeführten Gründe, wie eine bevorstehende Stammzelltransplantation, das Auftreten einer hämatologischen oder nicht-hämatologischen Toxizität oder andere Faktoren die Ursache für den Abbruch der Therapie.

Nach Therapieabbruch wurde im Median von 14 Tagen mit einer Folgetherapie begonnen (Spanne 0-581 Tage).

Tabelle 11 Gründe für Therapieabbruch

	Patienten(n=206)
kein Ende n(%)	58 (28,2)
Progress n(%)	81 (39,7)
klin. verschlechtert n(%)	11 (5,4)
hämTox n(%)	11 (5,4)
Nicht-häm. Tox n(%)	16 (7,8)
Ungenügendes ansprechen n(%)	3 (1,5)
Auto/allo SZT n(%)	5 (2,5)
SD n(%)	19 (9,3)

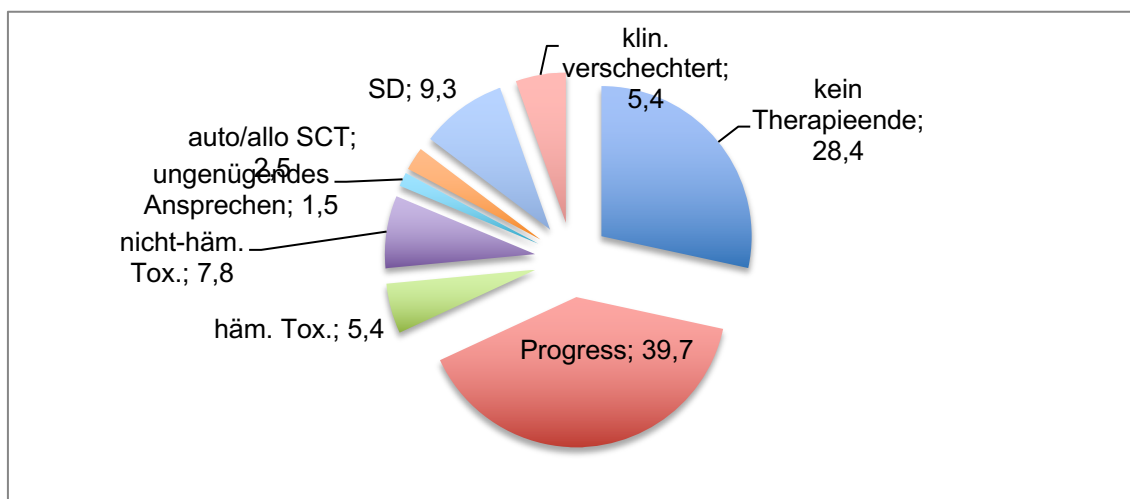


Diagramm Diagramm 3: Gründe für das Therapieende

3.5 Allgemeine Komplikationen

Bei 53 % der Patienten kam es im Laufe der Therapie zum Auftreten von Toxizitäten (hämatologischer und nicht-hämatologischer Natur).

Bei 11,4 % der Patienten traten Exantheme der unterschiedlichen Gradeinteilungen I-III (Grad III: 2,5%) auf, 14,7 % entwickelten eine Thrombose, 19,2% der Behandelten waren von neurotoxischen Nebenwirkungen der Grad I-III (Grad III: 2,5%) betroffen.

Bei 1,9% der Studienpopulation manifestierte eine SPM (subsequent primary malignancy).

Tabelle 12: unerwünschte Nebenwirkungen innerhalb der Studienpopulation

	Patienten (n=206)
Exanthem: n (%)	
Gr. I	11 (5,4)
Gr. II	5 (2,5)
Gr. III	5 (2,5)
Gr. unbekannt	2 (1,0)
Thrombose: n (%)	30 (14,7)
Neurotoxizität: n (%)	
Gr. I	23 (11,3)
Gr. II	11 (5,4)
Gr. III	5 (2,5)
SPM: n(%)	4(1,9)
Toxizität (gesamt): n (%)	108 (52,4)

Das Auftreten der Exantheme war überwiegend morbilliform (s. **Abb. 1+2**).



Abb. 1: Manifestation eines Exanthems am Körperstamm, Grad 3 (>30% der Körperoberfläche);
06/2009



Abb. 2: Manifestation eines Exanthems an den unteren Extremitäten, Grad 3 (>30% der Körperoberfläche); 06/2009

3.6 Eosinophilie unter Lenalidomid

Im gesamten Zweitraum der medikamentösen Einwirkung von Lenalidomid auf den Patientenorganismus entwickelten 51,5% der Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine latente ($>500/\mu\text{l}$) bis schwere ($>1000/\mu\text{l}$) Form der Eosinophilie.

Tabelle 13: Eosinophilie unter Lenalidomid

	Patienten (n=206)
Eosinophilie ($> 500/\mu\text{l}$)	106(51,5%)
Hypereosinophilie ($> 1000/\mu\text{l}$)	7 (3,4)

Innerhalb der ersten 6 Monate unter Lenalidomid wurde studienabhängig das Blutbild der Patienten zu festgelegten Intervallen kontrolliert.

Zyklusabhängig wurde die Eosinophilenzahl vor dem Start der Therapie, vor dem 2. Zyklus, vor dem 3. Zyklus und nach 6 Monaten bestimmt.

Vor Therapiestart betrug die durchschnittliche Eosinophilenzahl der Patienten $93/\mu\text{l}$ bei einer Spanne von $4-1365/\mu\text{l}$. Nach Abschluss des 1. Zyklus wurde die Eosinophilenzahl erneut bestimmt und ergab $97/\mu\text{l}$ bei einer Spanne von $0-7102/\mu\text{l}$. Die laborchemische Kontrolle nach dem 2. Zyklus ergab eine mittlere Zellzahl von $119/\mu\text{l}$ bei einer Spanne von $0-18796/\mu\text{l}$. Nach 6 Monaten bezifferten sich die Eosinophilen auf $101/\mu\text{l}$ bei einer Spanne von $0-1459/\mu\text{l}$.

Diagramm 4 stellt die durchschnittliche Entwicklung der Eosinophilenzahl innerhalb der zyklusabhängigen Laborkontrollen im Therapiezeitraum von 6 Monaten dar:

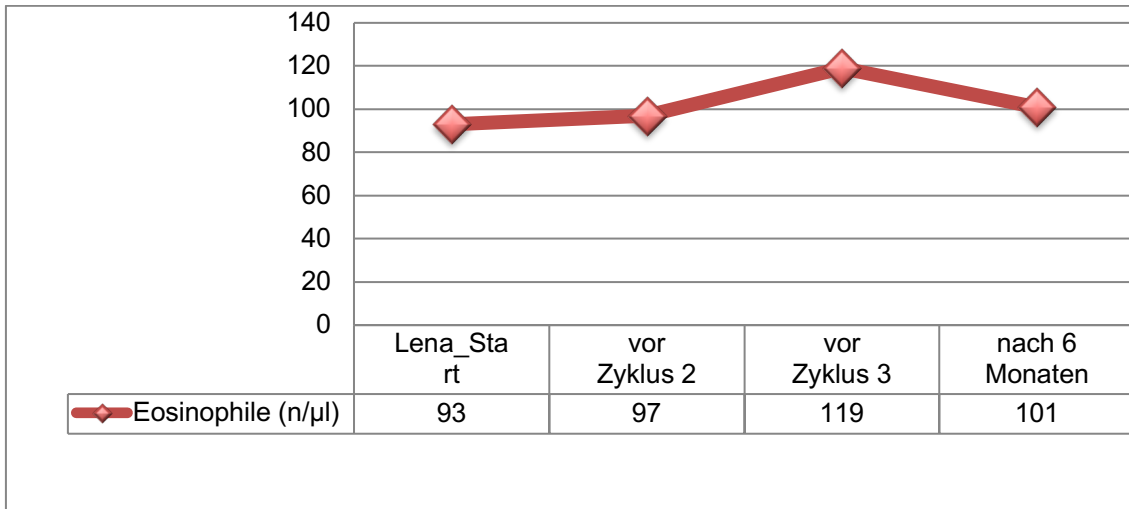


Diagramm 4: mittlere Anzahl der Eosinophilen in n/μl abh. v. Therapiezyklus

Im Therapieverlauf der ersten 6 Monate erhöhte sich der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Eosinophilenzahl von >500/μl von 1,5% auf 8,8%. Der Patientenanteil mit einer Eosinophilenzahl von > 1000/μl. stieg von 0,5% auf 3,5% an. Beide Maximalwerte konnten laborchemisch nach dem 2. Zyklus bzw. durchschnittlich nach 56 Tagen verzeichnet werden.

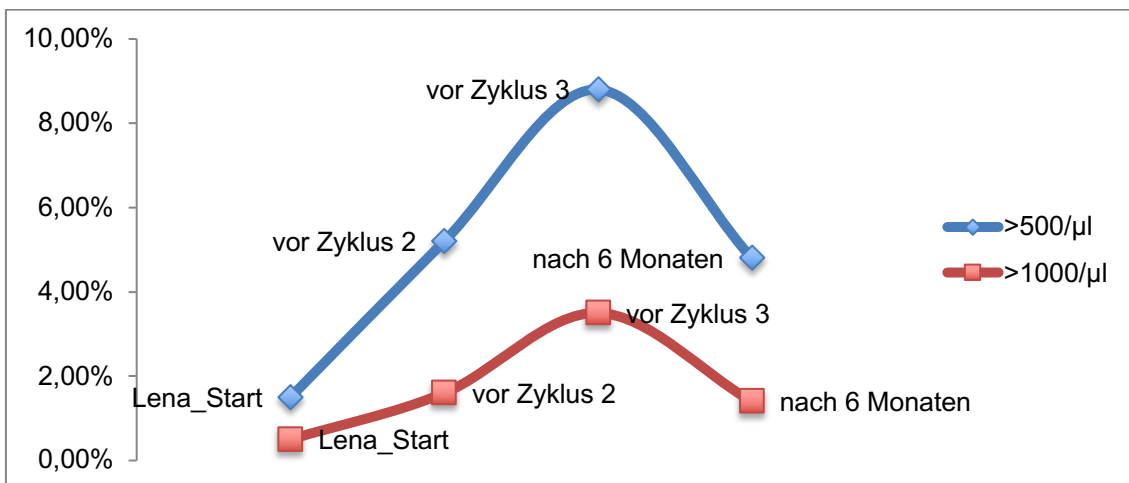


Diagramm 5: prozentuale Entwicklung einer Eosinophilie und Hypereosinophilie innerhalb von 6 Monaten nach Erstgabe von Lenalidomid

3.7 Exanthem und Eosinophilie unter lenalidomidhaltiger Therapie – Korrelation mit Overall Survival (OS)

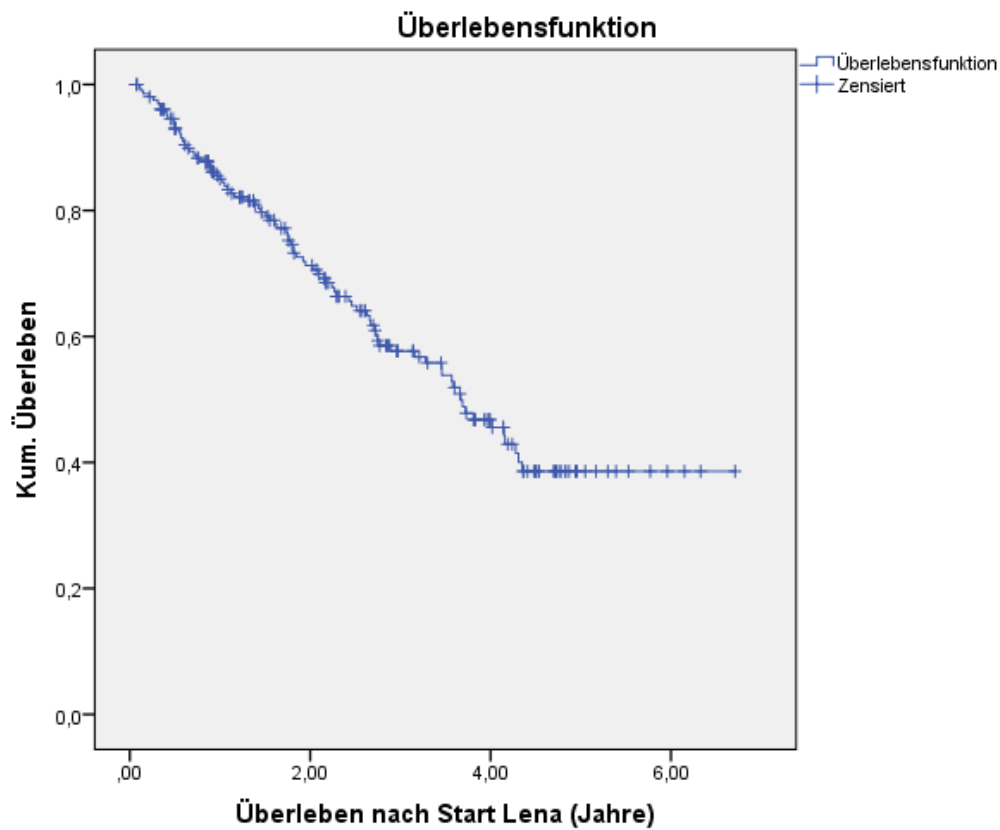


Abbildung 1: Kaplan-Meier Schätzung des OS bei Patienten unter medikamentöser Therapie mit Lenalidomid

Die durchschnittliche Überlebenszeit (OS) der gesamten Studienpopulation (s. Abb1.) innerhalb des Analysezeitraums von sechs Jahren(2007-2013) betrug durchschnittlich 3,96 Jahre (95% KI 3,56-4,35).

Patienten, die unter Lenalidomid ein Exanthem (s. Abb.2) entwickelten, erreichten ein OS von 3,47 Jahren (95% KI 2,87-4,07).

Im Vergleich hierzu belief sich die mittlere Überlebenszeit bei den Patienten, die innerhalb des Therapiezeitraums mit Lenalidomid eine latente bis schwere Eosinophilie (s. Abb.3) entwickelten, im Mittel auf 3,78 Jahre (95% KI 3,31-4,25).

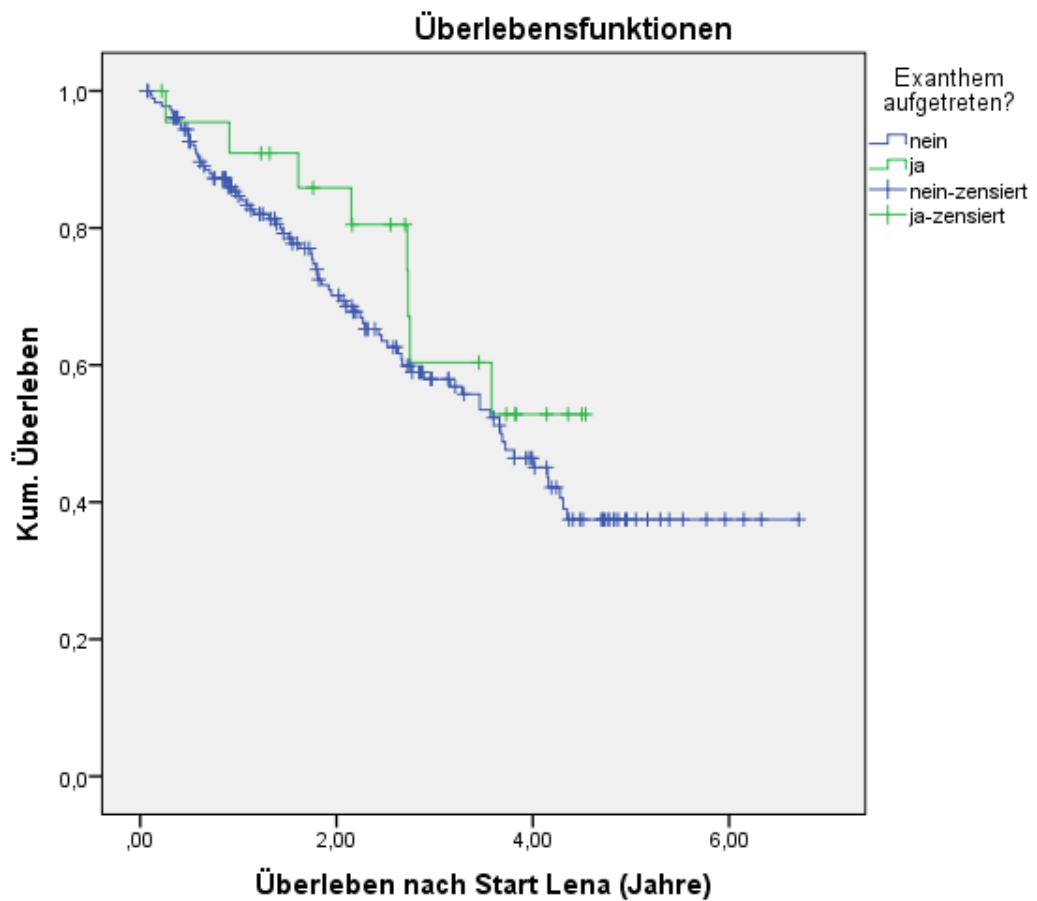


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Schätzung des OS bei Patienten unter lenalidomidhaltiger Therapie, bei denen ein Exanthem aufgetreten ist im Vergleich zu Patienten ohne Manifestation eines Exanthems

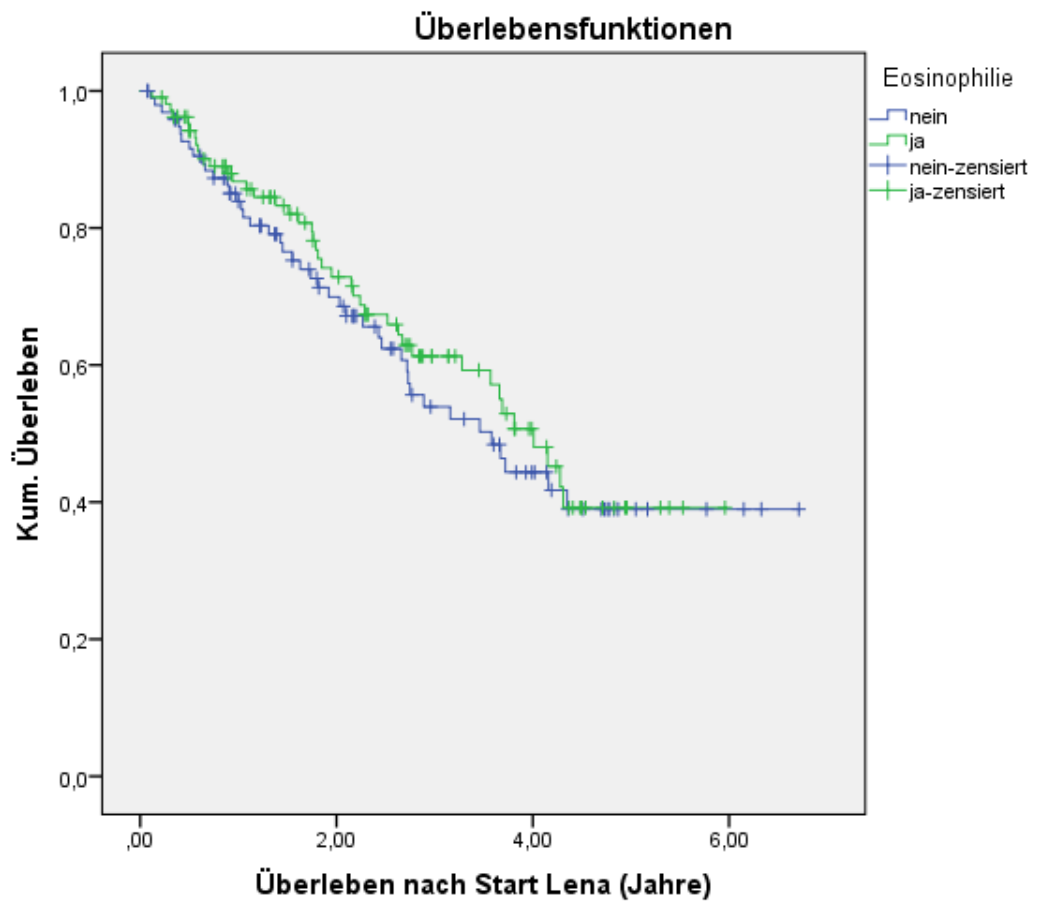


Abbildung 3: Vergleich OS von Patienten unter lenalidomidhaltiger Therapie mit und ohne Auftreten einer Eosinophilie

3.8 Exanthem und Eosinophilie unter lenalidomidhaltiger Therapie – Korrelation mit dem Ansprechen

Innerhalb der Studienpopulation von 206 Patienten kam es bei insgesamt 23 Patienten zum Auftreten eines Exanthems Grad I-III.

Von diesen Betroffenen erreichten in Bezug auf die ORR 73,9% ein Ansprechen von PR und besser. Von den 109 Erkrankten, bei denen kein Exanthem verzeichnet wurde, erreichten 61,6% ein Ansprechen von PR und besser.

Table 14: Kreuztabelle: PR oder bessere erreicht? Exanthem aufgetreten?

n(%)		Exanthem aufgetreten?	
		JA	Nein
PR oder besser erreicht?	JA	17(73,9)	109(61,6)
	Nein	6(26,1)	68(38,4)

Bei insgesamt 106 Patienten (52%) trat unter der medikamentösen Therapie mit Lenalidomid eine dokumentierte Eosinophilie auf. 66,7% dieser Patienten erreichten eine ORR von PR und besser. 59,6% der Betroffenen erreichten dies ohne Nachweis auf eine aufgetretene Eosinophilie.

Table 15: Kreuztabelle: PR oder besser erreicht? Eosinophilie aufgetreten?

n(%)		Eosinophilie aufgetreten?	
		JA	Nein
PR oder besser erreicht?	JA	70(66,7)	56(59,6)
	Nein	35(33,3)	38(40,4)

Bei 14 Patienten der Studienpopulation (6,9%) traten beide unerwünschten Nebenwirkungen im Verlauf der Therapie auf. 9 dieser Patienten (64,3%) erreichten eine ORR von PR und besser. Die übrigen Patienten, die sich der Dokumentation nach ohne Manifestation beider Nebenwirkungen der Therapie unterzogen hatten, erreichten dieses Ergebnis mit 62,9%.

Tabelle 16: Kreuztabelle: PR oder besser erreicht? Eosinophilie und Exanthem aufgetreten

n(%)		Eosinophilie und Exanthem aufgetreten?	
		JA	Nein
PR oder besser erreicht?	JA	9(64,3)	117(62,9)
	Nein	5(35,7)	69(37,1)

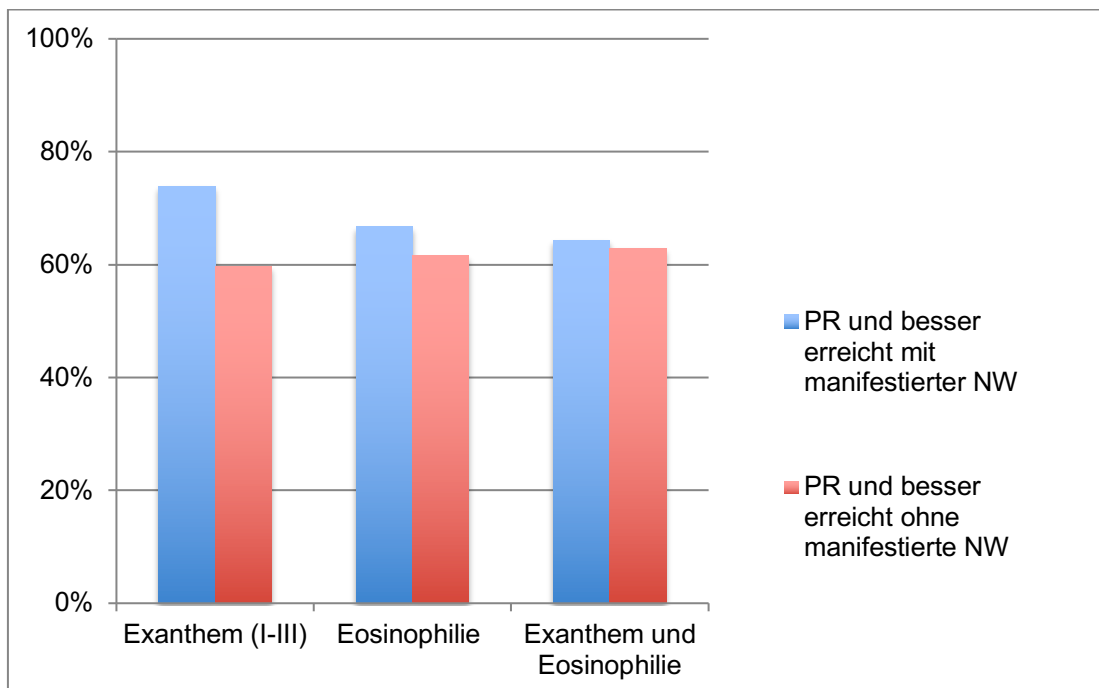


Diagramm 6: Ansprechen auf die Therapie in Abhängigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen

4 Diskussion

4.1 Einleitung

Die Zulassung und Einführung neuartiger Arzneimittel innerhalb der letzten Jahrzehnte, sowie deren Überwachung innerhalb der vielen klinischen Studien führte zu einem Paradigmenwechsel innerhalb der Therapie des Multiplen Myeloms.

Die Erkenntnis, dass die Pathogenese des Multiplen Myeloms wesentlich auf Stoffwechselprozessen der Tumorzellen im Mikromillieu des Knochenmarks beruhen, schärfte insbesondere den Blick auf immunmodulatorische Substanzen. (Raab, Podar et al. 2009).

Neuartige Medikamente, wie Bortezomib, Thalidomid und dessen Strukturanalogon, Lenalidomid, wurden sowohl wichtiger Bestandteil der konventionell-zytostatischen als auch der Transplantationstherapie.

Zunächst beschränkte sich der Einsatz vorwiegend auf die Erhaltungstherapie refraktärer und rezidivierender Patientenfälle, wohingegen heute bereits auch bei neu-diagnostiziertem Multiplen Myelom die induktive Therapie empfohlen wird (Podar, Tai et al. 2009).

2006 wurde Lenalidomid von der US-Bundesbehörde zur Lebens- und Arzneimittelüberwachung für die Behandlung des Multiplen Myeloms in Kombination mit Dexamethason bei Patienten, die bereits eine Vortherapie erhalten hatten, anerkannt (Tinsley, Kurtin et al. 2015).

In einer Phase-III, Placebo-kontrollierten Studie von 2007 konnte bereits die Wirksamkeit der Kombinationstherapie bei refraktärem und rezidivierendem Multiplen Myelom erwiesen werden. Die Zeit bis zum Progress der Erkrankung war unter dieser Therapie signifikant länger (Dimopoulos, Spencer et al. 2007).

Die innerhalb der Studienlage am häufigsten dokumentierten unerwünschten Nebenwirkungen im Hinblick auf das Toxizitätsprofil von Lenalidomid waren eine auftretende Neutropenie und Thrombozytopenie. Zu den am häufigsten registrierten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Störungen, Fatigue, Hautausschlag, Juckreiz, Husten, Fieber, Atemnot, periphere Ödeme, Infektionen, Schlaflosigkeit, Muskelkrämpfe, Tremor und Schwindel (Tinsley, Kurtin et al. 2015).

Das Auftreten von Exanthemen unter Lenalidomid wurde innerhalb der aktuellen Studienlage bei bis zu einem Drittel der Patienten als unerwünschtes Ereignis verzeichnet, es wurde jedoch im Allgemeinen nicht als Grund für einen Therapieabbruch angeführt. Dieser wurde in aller Regel, indikationsübergreifend durch hämatologische Toxizitäten von Grad ≥ 3 oder den Progress der Erkrankung herbeigeführt.

Eine Analyse der globalen Arzneimittelsicherheitsdatenbank der Firma Celgene von 2013 konnte jedoch nachweisen, dass das Auftreten eines unbedeutenden Hautausschlages der häufigste Grund für einen verfrühten Ausstieg aus der lenalidomidhaltigen Therapie des del(5q) myelodysplastischen Syndroms darstellte. Dieser Abbruch erfolgte überwiegend innerhalb der ersten 8 Wochen. Bei einer durchschnittlichen Ansprechzeit von 4,6 Wochen, aber einer Spanne von 1-46 Wochen, gibt dies im Hinblick auf das potentielle Therapieansprechen zu denken.

Es würde bedeuten, dass solche Patienten in dieser Zeit der Toxizität des Medikaments ausgesetzt waren ohne eine reelle Chance auf eine ausreichende Response erreichen zu können.

Vergleichbare Daten für die Auswertung bei der Behandlung des Multiplen Myeloms sind derzeit noch nicht verfügbar (Tinsley, Kurtin et al. 2015).

Bedingt durch den Mangel an verfügbaren Quellen, soll diese retrospektive Arbeit Aufschluss über die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer Eosinophilie bzw. Exanthemen, dem Ansprechen auf die Therapie und der durchschnittlichen Überlebenszeit bei Patienten geben, die sich begingt durch die Grunderkrankung des Multiplen Myeloms unter lenalidomidhaltiger Therapie befunden hatten.

4.2 Ergebnispräsentation

Für diese retrospektive Single-Center-Studie wurden die Daten von insgesamt 206 Patienten gesammelt, die sich im Rahmen der gesicherten Diagnose des

Multiplen Myeloms und unter lenalidomidhaltiger Therapie in der Zeit von 2007 bis Ende 2013 in Behandlung der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen befunden hatten.

75,7% der Patienten hatten im Mittel bereits eine Vortherapie erhalten, welche hauptsächlich in der Gabe von Bortezomib (50,5%) oder der Durchführung einer autologen Stammzelltransplantation (47,5%) bestand.

In 98,5% der Fälle erfolgte die Therapie in Kombination mit Dexamethason.

Dies spiegelt den Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse dieser Zeit wider und erklärt sich u.a. auch durch die von der FDA im Jahr 2006 erteilte Freigabe für die Kombinationstherapie von Lenalidomid und Dexamethason bei refraktärem und rezidivierendem Multiplen Myelom nach mindestens einer Vortherapie (Richardson, Mitsiades et al. 2006, Tinsley, Kurtin et al. 2015).

4.2.1 Therapiedosis und -ansprechen

Der Großteil der Patienten mit 71% konnte mit der evidenz-basierten Initialdosis von 25mg Lenalidomid eingestellt werden. Diese Dosierung entspricht dem heutigen Goldstandard, der aus der randomisierten Phase-III Doppelblind-Kontrollstudien MM-009 und MM-010 aus 2008 in Kombination mit Dexamethason hervorging (Cives, Milano et al. 2012).

Der übrige Anteil an Patienten musste aufgrund gesundheitlicher Risiken, wie u.a. einer eingeschränkten Nierenfunktion entsprechend der gültigen Empfehlungen der IMWG mit einer reduzierten Dosierung beginnen (Dimopoulos, Sonneveld et al. 2016).

Die durchschnittliche Zeit der Medikamenteneinnahme betrug etwa 13 Monate, wobei sich nach Ende des Analysezeitraums noch immer 28% der Patienten unter einer lenalidomidhaltigen Therapie befanden. Auffallend war, dass von den Patienten, die die Therapie über ein Jahr aufrecht erhalten konnten, mehr als die Hälfte die Therapie über ein weiteres Jahr und von diesen abermals mehr als die Hälfte über ein drittes Jahr fortführen konnten. Dies führt zu der Überlegung, ob das progressionsfreie Intervall mit einer zunehmend verbesserten Sensitivität gegenüber Lenalidomid korrelieren könnte?

Eine Hypothese aus dem Jahr 2013 behauptet, dass kontinuierliche Therapien, ähnlich der Resistenzbildungen von Keimen gegenüber Antibiotika, die Entstehung mutierter, resistenter Zellklone innerhalb der Pathophysiologie des Multiplen Myeloms verursachen könnten (Fouquet, Gay et al. 2016).

Inwiefern die Chance einer verbesserten Sensitivität auf das Medikament dem möglichen Risiko von Resistenzbildungen gegenüber zu stellen ist und welche Einflüsse die auftretenden Nebenwirkungen auf diesen Therapieverlauf haben, muss durch weiterführende Studien geprüft werden.

Innerhalb der Studienpopulation ergab sich eine allgemeine Ansprechrate (ORR) auf die Therapie von 61,7%, wovon der überwiegende Anteil mit 40,3% das Erreichen einer partiellen Remission darstellte. 21,4% der Patienten erreichten eine VGPR und besser. Die Zeit des besten Ansprechens konnte etwa 5 Monaten nach Therapiebeginn verzeichnet werden.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten konnte somit eine partielle Remission erzielt werden, was den hohen therapeutischen Stellenwert von Lenalidomid erneut bestätigt.

In dieser Arbeit wurden die Daten von 206 Patienten analysiert, die sich innerhalb unterschiedlichster klinischer Studien befanden, aber jedoch z.T. auch in hausärztlicher Überwachung, was die Auswertbarkeit der Patientendaten erschwerte. Hauptaugenmerk war die Therapie mit Lenalidomid und das mögliche Auftreten einer Eosinophilie bzw. Exanthenen.

In einer retrospektiven Studie von Harousseau et al. aus dem Jahr 2010 wurden ausschließlich Patienten miteinbezogen, die sich unter der strengen Datenkontrolle der klinischen Phase-III-Studie befanden. Im Hinblick auf die Auswertbarkeit und internationalen Zusammenarbeit ist es daher essentiell, dass Patienten nach Möglichkeit stets im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

4.2.2 Exantheme unter Lenalidomid

Durch die zunehmende Bedeutung immunmodulatorischer Substanzen bei der Therapie des Multiplen Myeloms und die widersprüchlichen Datenlage in Bezug auf das Auftreten therapieassoziiertes Hautausschläge, unterzogen Nardone et al. 2013 die bisherige Datenlage erstmals einer systematischen Überprüfung.

Innerhalb dieser Metanalyse ergab sich für insgesamt 10 auswertbare Studien eine gradunabhängige Gesamthäufigkeit von 27,2% und ein Auftreten hochgradiger Exantheme von 3,6%. Hierbei konnte abschließend ein gesteigertes Auftreten von Exanthenen aller Gradeinteilungen nach Gabe von Lenalidomid hoch signifikant ausgewertet werden ($p < .001$) (Nardone, Wu et al. 2013).

In unserer Studienpopulation traten Exantheme unter Lenalidomid bei 11,4% der Patienten auf, bei 2,5% als Grad III.

Bei keinem der Patienten führte das Auftreten zu einem Abbruch der Therapie. Durch Dosisreduktionen, kurzzeitige corticosteroidale Stoßtherapien oder die Umstellung von Dexamethason auf Prednisolon wurde die Kontinuität der medikamentösen Therapie erhalten.

Auch Barley et al. kommen mit ihrer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2016 zu einem ähnlichen Ergebnis. Hierbei wurden die Daten von 52 Patienten analysiert, die im Rahmen einer Therapie mit immunmodulierenden Substanzen assoziierte Exantheme entwickelten. Durch Anpassung der Therapie unter Beibehaltung desselben Medikamentes konnten 39% der Patienten die Therapie weiterhin tolerieren und fortführen. Bei 14% traten erneut Exantheme, überwiegen jedoch schwächerer Ausprägung auf (Barley, He et al. 2016).

Um das zeitliche Intervall zum bestmöglichen Ansprechen auf die Therapie gewährleisten zu können, müssen Patienten entsprechend aufgeklärt und geschult werden, damit eine suffiziente Selbsteinschätzung im Hinblick auf erste Anzeichen einer Unverträglichkeit etabliert und therapeutische Gegenmaßnahmen rechtzeitig eingeleitet werden (Tinsley, Kurtin et al. 2015).

4.2.3 Eosinophilie unter Lenalidomid

Obwohl ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten unter der medikamentösen Gabe von Lenalidomid häufig beobachtet wird, ist die bisherige Datenlage noch sehr rar. 2013 untersuchte Richter et al. die lenalidomid-vermittelte, antigenspezifische Kostimulation natürlicher Killerzellen und beobachtete hierbei u.a. das induzierte Auftreten einer Eosinophilie (Richter, Neparidze et al. 2013).

Des Weiteren werden vereinzelt Patientenfälle in Bezug auf die vorhandene Literatur diskutiert (Shaaban, Layne et al. 2014, Toma, Rapoport et al. 2017). Sekiguchi et al. stellte 2014 die Hypothese auf, ob eine auftretende Eosinophilie als neuartiger Indikator für das Ansprechen auf die Therapie gewertet werden könne (Sekiguchi, Shimada et al. 2014).

Von den 206 Patienten, die sich im Rahmen unserer retrospektiven Studie der Therapie mit Lenalidomid unterzogen hatten, entwickelten 113 Patienten eine Eosinophilie, sieben hiervon sogar eine Hypereosinophilie ($> 1000/\mu\text{l}$). Bedingt durch die Intervalle der Blutentnahmen, die jeweils zu Beginn und vor jedem weiteren Therapiezyklus erfolgten, wurde der durchschnittliche Maximalwert nach etwa 2 Monaten dokumentiert, was etwa dem Ende des zweiten Zyklus' entsprach.

4.2.4 Outcome, Survival und Ausblick

Von den analysierten Patienten, bei denen es im Rahmen der Therapie zum Auftreten eines Exanthems gekommen war, erreichten 73,9% ein Outcome von PR und besser. Bei denjenigen, die eine Eosinophilie entwickelten, wurde zu 66,7% eine ORR von PR und besser erzielt.

Die durchschnittliche OS betrug 3,9 Jahre. Die Manifestation eines Exanthems (3,47 Jahre), sowie der Nachweis einer Eosinophilie (3,78 Jahre) beeinflussten die Überlebenszeit der Patienten nur unwesentlich und ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

In Bezug auf den Einsatz von Lenalidomid und den therapeutischen Effekt, den es im Hinblick auf das Ansprechen und das progressionsfreie Intervall haben kann, lässt sich jedoch schlussfolgern, dass v.a. die Symptomkontrolle, das konsequente Monitoring der Patienten und deren geschulte Selbsteinschätzung ausschlaggebend für die Therapiedauer sein kann.

Demnach scheint die auftretende Eosinophilie ein vom Ansprechen unabhängiger Effekt zu sein, der nicht mit einer bestimmten Prädisposition in Zusammenhang zu bringen ist. Es ist ein Phänomen, das unabhängig der Prognose des Patienten und unabhängig davon, wie das Medikament wirkt oder eben nicht wirkt, auftritt. Somit erfolgt die Behandlung hierbei ausschließlich

symptomatisch. Unerwünschte Nebenwirkungen sollten rechtzeitig erkannt und therapiert werden, um eine frühzeitige Unterbrechung bzw. den Ausstieg aus der Therapie zu verhindern. Das Fortführen der Therapie ergibt sich aus der Schwere des Exanthems, ist aber unabhängig von dem Auftreten einer Eosinophilie.

Der Anstieg der eosinophilen Granulozyten nach Gabe von Lenalidomid ist durchaus charakteristisch zu werten, und kann ein Parameter für den induzierten Wirkprozess sein, den das Medikament verursacht. Ob dies jedoch als Indikator für das Ansprechen auf die Therapie gewertet werden kann, konnte in dieser Studienpopulation als nicht signifikant erwiesen werden.

5 Zusammenfassung

Das Multiple Myelom ist eine selten auftretende, maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Charakterisiert durch eine signifikante Vermehrung monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark zählt sie nach WHO-Kriterien zu den B-Zell-Lymphomen.

Die vielgestaltige klinische Symptomatik erstreckt sich von symptomlosen Intervallen bis hin zu akuten Krankheitsverläufen, die sich als sekundäre Konsequenz aus der Überschwemmung der unkontrolliert, proliferierenden Myelomzellen und deren Sekretion von kompletten wie inkompletten, klonalen Antikörpern ergibt.

Funktionelle Ausfälle des Knochenmarks und des Knochengerüsts mit konsekutiven Anämien und Ermüdungsfrakturen, sowie die Erhöhung der Viskosität mit nachfolgender Niereneinschränkung sind u.a. die Folge.

Bis heute gilt die Erkrankung als unheilbar. Die Zulassung neuartiger Arzneimittel innerhalb der letzten beiden Jahrzehnte, konnte jedoch dazu beitragen, dass die Prognose betroffener Patienten stetig verbessert werden konnte. Für die Auswahl und Einleitung der richtigen Therapie ist eine gewissenhafte Diagnostik und Klassifizierung bzw. Identifikation von Hochrisikopatienten unabdingbar. Wann immer möglich, sollten Patienten innerhalb von klinischen Studien behandelt werden, um weitere evidenz-basierte Therapiestrategien zu Gunsten der Patienten etablieren zu können.

Die Therapie mit Lenalidomid, als immunmodulatorischer Substanz und Vertreter der o.g. neuartigen Arzneimittel, die im Rahmen der Induktion, der Konsolidierung, sowie der Erhaltung eine zentrale Rolle einnehmen, war das Kriterium für die Auswahl der Studienpopulation.

Ziel dieser retrospektiven, unizentrischen Untersuchung war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Eosinophilie bzw. eines Exanthems unter lenalidomidhaltiger Therapie bei Patienten mit multiplen Myelom und dem Outcome bzw. der Überlebensrate zu analysieren.

Im Zeitraum von 2007 bis 2013 wurden daher die Daten von insgesamt 206 Patienten erhoben, die sich in Behandlung der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen unter Lenalidomid befanden.

Die mediane Behandlungsdauer mit Lenalidomid betrug 53 Wochen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten hatte zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits eine Vortherapie erhalten. In 98,5% der Fälle erfolgte die Medikamentengabe in Kombination mit Dexamethason.

61,7% der Patienten erreichten unter Lenalidomid ein Ansprechen von PR und besser. Im Median wurde dieses Ergebnis nach 148 Tagen erreicht. Im gesamten Zeitraum der medikamentösen Therapie traten bei 11,4% der Patienten ein Exanthem und bei 51% der Patienten eine Eosinophilie auf. Der Maximalwert der eosinophilen Granulozyten konnte laborchemisch nach einer medianen Zeit von 56 Tagen nachgewiesen werden.

Die mediane Überlebenszeit der Studienpopulation betrug 3,96 Jahre. Für den Therapieabbruch war überwiegend der Progress der Erkrankung (39,7%) verantwortlich.

28,2% der Patienten waren nach Beendigung des Analysezeitraums noch unter lenalidomidhaltiger Therapie.

Im Hinblick auf das Outcome und die ORS der Patienten mit dem Auftreten einer Eosinophilie und/oder einem Exanthem ergab die Analyse keinen signifikanten Zusammenhang. Eine Eosinophilie erfolgt überwiegend unmittelbar nach Therapiebeginn als Reaktion auf die Gabe von Lenalidomid und könnte daher ein Indikator für die Wirksamkeit sein. Auf das Ansprechen und die ORS hatte es aber letztlich keinen signifikanten Einfluss. Das Auftreten von Exanthemen stand ebenfalls in keinem signifikanten Zusammenhang zum Therapieerfolg. Ausschlaggebend hierbei ist jedoch, dass bei keinem Patienten ein Therapieabbruch aufgrund exanthematöser Nebenwirkungen erfolgen musste, da rechtzeitig Gegenmaßnahmen eingeleitet wurden.

6 Literaturverzeichnis

Asher, C. and T. Furnish (2013). "Lenalidomide and thalidomide in the treatment of chronic pain." Expert Opin Drug Saf **12**(3): 367-374.

Barley, K., et al. (2016). "Outcomes and management of lenalidomide-associated rash in patients with multiple myeloma." Leuk Lymphoma **57**(11): 2510-2515.

Batal, I., et al. (2014). "Anemia, fatigue, and late-failing kidney transplant." Am J Kidney Dis **64**(5): xvi-xix.

Becker, N. (2011). "Epidemiology of multiple myeloma." Recent Results Cancer Res **183**: 25-35.

Bergsagel, P. L. and W. M. Kuehl (2005). "Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma." J Clin Oncol **23**(26): 6333-6338.

Chang, D. H., et al. (2006). "Enhancement of ligand-dependent activation of human natural killer T cells by lenalidomide: therapeutic implications." Blood **108**(2): 618-621.

Chen, P., et al. (2010). "Multiple bone lesions and hypercalcemia presented in diffuse large B cell lymphoma: mimicking multiple myeloma?" Int J Hematol **91**(4): 716-722.

Chesi, M. and P. L. Bergsagel (2013). "Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates." Int J Hematol **97**(3): 313-323.

Chesi, M. and P. L. Bergsagel (2015). "Advances in the pathogenesis and diagnosis of multiple myeloma." Int J Lab Hematol **37 Suppl 1**: 108-114.

Cives, M., et al. (2012). "Lenalidomide in multiple myeloma: current experimental and clinical data." Eur J Haematol **88**(4): 279-291.

Corral, L. G., et al. (1999). "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): 380-386.

Dalla Torre, C., et al. (2016). "Lenalidomide long-term neurotoxicity: Clinical and neurophysiologic prospective study." Neurology **87**(11): 1161-1166.

Damiano, J. S., et al. (1999). "Cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR): role of integrins and resistance to apoptosis in human myeloma cell lines." Blood **93**(5): 1658-1667.

Davies, F. E., et al. (2001). "Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma." Blood **98**(1): 210-216.

Dimopoulos, M., et al. (2007). "Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma." N Engl J Med **357**(21): 2123-2132.

Dimopoulos, M. A., et al. (2000). "Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma." Blood **96**(6): 2037-2044.

Dimopoulos, M. A., et al. (2016). "Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma." N Engl J Med **375**(14): 1319-1331.

Dimopoulos, M. A., et al. (2016). "International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment." J Clin Oncol **34**(13): 1544-1557.

Dimopoulos, M. A., et al. (2017). "Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study." Br J Haematol **177**(3): 404-413.

Dredge, K., et al. (2005). "Orally administered lenalidomide (CC-5013) is anti-angiogenic in vivo and inhibits endothelial cell migration and Akt phosphorylation in vitro." Microvasc Res **69**(1-2): 56-63.

Drouet, L. (2008). "[Thromboembolic risk associated with use of angiogenesis inhibitors used for the treatment of cancers]." Pathol Biol (Paris) **56**(4): 195-204.

Durie, B. G. and S. E. Salmon (1975). "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): 842-854.

Faiman, B. (2016). "Diarrhea in Multiple Myeloma: A Review of the Literature." Clin J Oncol Nurs **20**(4): E100-105.

Fouquet, G., et al. (2016). "Treatment of Newly Diagnosed Elderly Multiple Myeloma." Cancer Treat Res **169**: 123-143.

Friese, C. R., et al. (2009). "Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma." Leuk Lymphoma **50**(3): 392-400.

Furukawa, Y. and J. Kikuchi (2015). "Molecular pathogenesis of multiple myeloma." Int J Clin Oncol **20**(3): 413-422.

Galustian, C., et al. (2009). "The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells." Cancer Immunol Immunother **58**(7): 1033-1045.

- Gandhi, A. K., et al. (2010). "Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function." Curr Cancer Drug Targets **10**(2): 155-167.
- Greipp, P. R., et al. (2005). "International staging system for multiple myeloma." J Clin Oncol **23**(15): 3412-3420.
- Gupta, D., et al. (2001). "Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications." Leukemia **15**(12): 1950-1961.
- Harousseau, J. L. and P. Moreau (2009). "Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma." N Engl J Med **360**(25): 2645-2654.
- Heise, C., et al. (2010). "Pleiotropic mechanisms of action of lenalidomide efficacy in del(5q) myelodysplastic syndromes." Expert Rev Anticancer Ther **10**(10): 1663-1672.
- Herve, A. L., et al. (2011). "Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications." J Clin Oncol **29**(14): 1893-1897.
- Hoogstraten, B. (1981). "Mollities et Fragilitas Ossium." J Kans Med Soc **82**(10): 463-465, 470.
- Hsu, A. K., et al. (2011). "The immunostimulatory effect of lenalidomide on NK-cell function is profoundly inhibited by concurrent dexamethasone therapy." Blood **117**(5): 1605-1613.
- Jurczyszyn, A., et al. (2015). "[The role of the bone marrow microenvironment in the pathogenesis of multiple myeloma]." Postepy Hig Med Dosw (Online) **69**: 521-533.
- Kanoh, T. (1995). "[Multiple myeloma: etiology, epidemiology, tumor biology and pathophysiology]." Nihon Rinsho **53**(3): 543-551.
- Kariyawasan, C. C., et al. (2007). "Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis." QJM **100**(10): 635-640.
- Knight, R., et al. (2006). "Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma." N Engl J Med **354**(19): 2079-2080.
- Kotla, V., et al. (2009). "Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies." J Hematol Oncol **2**: 36.

Kristinsson, S. Y., et al. (2007). "Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003." J Clin Oncol **25**(15): 1993-1999.

Kyle, R. A., et al. (1992). "Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989." Blood **79**(7): 1817-1822.

Kyle, R. A. and S. V. Rajkumar (2004). "Multiple myeloma." N Engl J Med **351**(18): 1860-1873.

Kyle, R. A. and S. V. Rajkumar (2009). "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma." Leukemia **23**(1): 3-9.

Kyle, R. A., et al. (2004). "Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later." Mayo Clin Proc **79**(7): 859-866.

Larocca, A., et al. (2012). "Current treatment strategies with lenalidomide in multiple myeloma and future perspectives." Future Oncol **8**(10): 1223-1238.

Lonial, S., et al. (2015). "Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma." N Engl J Med **373**(7): 621-631.

Macintyre, W. (1850). "Case of Mollities and Fragilitas Ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter." Med Chir Trans **33**: 211-232.

Mitsiades, C. S. and S. Chen-Kiang (2013). "Immunomodulation as a therapeutic strategy in the treatment of multiple myeloma." Crit Rev Oncol Hematol **88 Suppl 1**: S5-13.

Mitsiades, C. S. and N. Mitsiades (2004). "CC-5013 (Celgene)." Curr Opin Investig Drugs **5**(6): 635-647.

Mitsiades, N., et al. (2002). "Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications." Blood **99**(12): 4525-4530.

Mohty, M., et al. (2015). "Consolidation and maintenance therapy for multiple myeloma after autologous transplantation: where do we stand?" Bone Marrow Transplant **50**(8): 1024-1029.

Moreau, P., et al. (2016). "Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma." N Engl J Med **374**(17): 1621-1634.

Moreau, P., et al. (2017). "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **28**(suppl_4): iv52-iv61.

Nardone, B., et al. (2013). "Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: a systematic review of the literature and meta-analysis." Clin Lymphoma Myeloma Leuk **13**(4): 424-429.

Nielsen, H., et al. (1991). "Immune dysfunction in multiple myeloma. Reduced natural killer cell activity and increased levels of soluble interleukin-2 receptors." APMIS **99**(4): 340-346.

Palumbo, A. and K. Anderson (2011). "Multiple myeloma." N Engl J Med **364**(11): 1046-1060.

Palumbo, A., et al. (2015). "Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group." J Clin Oncol **33**(26): 2863-2869.

Podar, K., et al. (2009). "Emerging therapies for multiple myeloma." Expert Opin Emerg Drugs **14**(1): 99-127.

Pratt, G., et al. (2015). "Time to redefine Myeloma." Br J Haematol **171**(1): 1-10.

Raab, M. S., et al. (2009). "Multiple myeloma." Lancet **374**(9686): 324-339.

Rajkumar, S. V. (2015). "Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma." Hematology Am Soc Hematol Educ Program **2015**(1): 272-278.

Rajkumar, S. V. (2016). "Myeloma today: Disease definitions and treatment advances." Am J Hematol **91**(1): 90-100.

Rajkumar, S. V. and F. Buadi (2007). "Multiple myeloma: new staging systems for diagnosis, prognosis and response evaluation." Best Pract Res Clin Haematol **20**(4): 665-680.

Rajkumar, S. V., et al. (2014). "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma." Lancet Oncol **15**(12): e538-548.

Rajkumar, S. V., et al. (2010). "Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial." Lancet Oncol **11**(1): 29-37.

Ramsay, A. G., et al. (2008). "Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug." J Clin Invest **118**(7): 2427-2437.

- Richardson, P., et al. (2009). "Lenalidomide in multiple myeloma: an evidence-based review of its role in therapy." Core Evid **4**: 215-245.
- Richardson, P. G., et al. (2006). "Lenalidomide in multiple myeloma." Expert Rev Anticancer Ther **6**(8): 1165-1173.
- Richardson, P. G., et al. (2010). "Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma." Blood **116**(5): 679-686.
- Richter, J., et al. (2013). "Clinical regressions and broad immune activation following combination therapy targeting human NKT cells in myeloma." Blood **121**(3): 423-430.
- Roodman, G. D. (2004). "Pathogenesis of myeloma bone disease." Blood Cells Mol Dis **32**(2): 290-292.
- Saloura, V. and P. D. Grivas (2010). "Lenalidomide: a synthetic compound with an evolving role in cancer management." Hematology **15**(5): 318-331.
- Santos, V. M., et al. (2012). "Rib plasmacytoma and IgA multiple myeloma with hyperviscosity syndrome." Arch Iran Med **15**(8): 517-519.
- Seiguchi, Y., et al. (2014). "Patient with refractory multiple myeloma developing eosinophilia after lenalidomide treatment and lung cancer 9 months later: case report and review of the literature." Indian J Hematol Blood Transfus **30**(Suppl 1): 264-270.
- Shaaban, H., et al. (2014). "A case of DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) with acute interstitial nephritis secondary to lenalidomide." J Oncol Pharm Pract **20**(4): 302-304.
- Stoltz, J. F. and M. Donner (1991). "[Hemorrheology in clinical practice. Applications in an in vitro study of troxerutin]." Rev Fr Gynecol Obstet **86**(2 Pt 2): 200-205.
- Sun, H. L., et al. (2015). "Intermittent granulocyte colony-stimulating factor for neutropenia management in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone." Leuk Lymphoma **56**(2): 407-414.
- Suzuki, K. (2013). "Current therapeutic strategy for multiple myeloma." Jpn J Clin Oncol **43**(2): 116-124.
- Tinsley, S. M., et al. (2015). "Practical Management of Lenalidomide-Related Rash." Clin Lymphoma Myeloma Leuk **15** **Suppl**: S64-69.

Toma, A., et al. (2017). "Lenalidomide-induced eosinophilic pneumonia." Respirol Case Rep **5**(4): e00233.

Tonon, G. (2007). "Molecular pathogenesis of multiple myeloma." Hematol Oncol Clin North Am **21**(6): 985-1006, vii.

van de Donk, N. W., et al. (2012). "Lenalidomide for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma." Cancer Manag Res **4**: 253-268.

Vlaanderen, J., et al. (2011). "Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes: a meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions." Environ Health Perspect **119**(2): 159-167.

Wang, L., et al. (2014). "Bortezomib in combination with thalidomide or lenalidomide or doxorubicin regimens for the treatment of multiple myeloma: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials." Leuk Lymphoma **55**(7): 1479-1488.

Wang, M., et al. (2013). "Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma." Blood **122**(18): 3122-3128.

Wong, O. and G. K. Raabe (1997). "Multiple myeloma and benzene exposure in a multinational cohort of more than 250,000 petroleum workers." Regul Toxicol Pharmacol **26**(2): 188-199.

Wu, L., et al. (2008). "lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells." Clin Cancer Res **14**(14): 4650-4657.

Xu, Y., et al. (2009). "Immunomodulatory drugs reorganize cytoskeleton by modulating Rho GTPases." Blood **114**(2): 338-345.

Yasuda, M., et al. (2015). "The Establishment of Indicators of Thrombocytopenia in Patients Receiving Lenalidomide Therapy." Gan To Kagaku Ryoho **42**(13): 2447-2450.

Zeldis, J. B., et al. (2011). "A review of the history, properties, and use of the immunomodulatory compound lenalidomide." Ann N Y Acad Sci **1222**: 76-82.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Katja Weisel, für die Möglichkeit, diese Dissertation anzufertigen und für Ihre fortwährende Erreichbarkeit, Hilfestellungen und Anregungen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere möchte ich mich auch für die Unterstützung im Rahmen der statistischen Auswertung durch die Mitarbeiterin der Biometrie in Bonn, Frau Dr. Corinna Hahn-Ast bedanken, die durch Ihre Anmerkungen und konstruktiven Kritiken einen wertvollen Beitrag geleistet hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meiner Ehefrau bedanken, die mir zu jeder Zeit geduldig und aufmunternd zur Seite gestanden haben.