

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV - Hämatologie und Onkologie der
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow)**

**Effektivität und Sicherheit von liposomalem Cytarabin
in der Behandlung der Meningeosis neoplastica**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Cordula Globig

geboren am 23.03.1974 in Sangerhausen

Gutachter:

1. apl. Prof. Karin Jordan (Heidelberg/Halle)
2. Prof. Dr. Dirk Vordermark (Halle)
3. Prof. Dr. Petra Feyer (Berlin)

8.11.2016

17.11.2017

Betreuerin: Prof. Dr. med. Karin Jordan

Referat

Die Meningeosis neoplastica ist eine schwere Komplikation solider Tumoren und hämatologischer Grunderkrankungen mit einer - aufgrund verbesserter diagnostischer Möglichkeiten - steigenden Inzidenz. Eine Therapiemöglichkeit stellt die intrathekale Applikation liposomalen Cytarabins dar. In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden 51 Patienten mit heterogenen Grunderkrankungen, die zwischen 2003 und 2011 im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit liposomalem Cytarabin intrathekal behandelt wurden, eingeschlossen. Drei Patienten (5,9 %) erhielten ausschließlich eine intrathekale Therapie mit liposomalem Cytarabin. 47 Patienten (92,2 %) wurden begleitend zur Chemotherapie, Radiotherapie oder Radiochemotherapie behandelt. Die Daten eines Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da liposomales Cytarabin prophylaktisch verabreicht wurde. Als primärer Endpunkt wurde die Überlebenszeit nach Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica erfasst. Analysiert wurden die Anzahl der Applikationen, begleitende Therapiemodalitäten, Therapieansprechen, Therapieabbrüche und Nebenwirkungen. Eine Verbesserung des initialen Liquorbefundes, der primären Klinik oder des primären radiologischen Befundes als Zeichen eines Therapieansprechens wurde bei 36 Patienten (72 %) beobachtet. Bei vier Patienten (8 %) war keine Befundänderung nachweisbar, weitere vier Patienten (8 %) erlebten eine Progredienz der Erkrankung. Bei einem Patienten konnten aufgrund einer externen Weiterbetreuung keine Aussagen getroffen werden. Nebenwirkungen der Therapie traten bei 31 Patienten (60,8 %) auf, davon erlebten 18 Patienten schwere Nebenwirkungen der Grade 3 und 4. Die mediane Überlebenszeit lag bei elf Monaten (95 % KI: 8,8-13,2 Monate). Die intrathekale Gabe liposomalen Cytarabins erwies sich als therapeutisch wirksam und sicher bei geringer Nebenwirkungsrate. Da aufgrund der längeren Wirkdauer der liposomalen Formulierung die lumbale Punktion in größeren Abständen erfolgen kann, verringert sich die therapiebedingte Belastung der Patienten mit Meningeosis neoplastica.

Inhaltsverzeichnis

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG	1
1.1 Meningeosis neoplastica.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Pathogenese.....	2
1.1.3 Diagnostik.....	2
1.1.4 Therapie	4
1.1.5 Prognose	4
1.2 Liposomales Cytarabin	5
1.2.1 Aufbau und Metabolismus.....	5
1.2.2 Gaben und Dosierung	7
1.2.3 Nebenwirkungen.....	8
2 ZIELSTELLUNG DER ARBEIT	9
3 MATERIAL UND METHODEN.....	10
3.1. Einschlusskriterien	10
3.2 Datenerhebung	10
3.2.1 Studienendpunkte.....	11
3.3 Statistik.....	11
4 ERGEBNISSE.....	12
4.1 Gesamtkollektiv.....	12
4.1.1 Diagnosestellung und klinisches Beschwerdebild.....	13
4.1.2 Therapiecharakteristika	15
4.1.3 Therapieansprechen	17
4.1.4 Nebenwirkungen.....	20
4.1.5 Überlebenszeit	23
4.2 Subgruppe mit hämatologischen Neoplasien	26
4.2.1 Diagnosestellung und klinisches Beschwerdebild.....	28

4.2.2	Therapiecharakteristika	29
4.2.3	Therapieansprechen	30
4.2.5	Nebenwirkungen.....	34
4.2.6	Überlebenszeiten	36
4.2.4	ZNS-Lymphome	38
5	DISKUSSION.....	39
5.1	Einordnung der Daten dieser Arbeit	40
5.2	Nebenwirkungen.....	41
5.3.1	Kopfschmerz/Meningitis/Arachnoiditis	41
5.3.2	Blutbild-Veränderungen.....	42
5.3.3	Mukositis.....	43
5.3.4	Übelkeit und Erbrechen	43
5.3.5	Cauda-equina-Syndrom	43
6	ZUSAMMENFASSUNG	45
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	47
8.	THESEN.....	50

LEBENS LAUF

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
Ara-CTP	Cytarabin-Triphosphat
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CTC	Common Toxicity Criteria
CUP	Cancer of Unknown Primary
DNA	Desoxyribonucleic Acid
i.v.	Intravenös
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
o.g.	oben genannt
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Meningeosis neoplastica

Die Meningeosis neoplastica bezeichnet die Absiedlung von Tumorzellen in den Subarachnoidalraum und in die Meningen und wird sowohl bei Patienten mit soliden Tumoren als auch bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen oder primär zerebralen Tumoren beobachtet [1]. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich zahlreiche Synonyme, wie Leptomeningeose, Meningeosis carcinomatosa oder meningeale Karzinomatose. In den letzten Jahren wurde aufgrund einer verbesserten und umfangreicheren Diagnostik eine steigende Inzidenz der Meningeosis neoplastica verzeichnet [2].

1.1.1 Epidemiologie

Bei der Meningeosis neoplastica handelt es sich um eine späte Komplikation von meist fortgeschrittenen malignen Erkrankungen. Diese prognostisch ungünstige Metastasierung tritt bei 3-10 % der Patienten mit soliden Tumoren auf [3-5]. Bei systemischen Malignomen kommt es bei über 25 % der Patienten zu einer meningealen Manifestation [6, 7]. Das Krankheitsbild gilt als tendenziell unterdiagnostiziert, da autopsische Serien einen leptomeningealen Befall bei bis zu 19 % der Karzinompatienten nachweisen konnten, diese Diagnose aber nur bei 5-15 % der Patienten intra vitam gestellt wird [4, 8, 9]. Ein Großteil der Meningeosis neoplastica Fälle bei soliden Tumoren geht auf Patientinnen mit Mammakarzinom zurück (11-60 %), die als Spätfolge der Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,8-5 % eine Meningeosis neoplastica entwickeln [3, 4, 10-14]. Die Meningeosis neoplastica wird auch bei Patienten mit Bronchialkarzinomen, Melanomen und Cancer of Unknown Primary (CUP) Syndromen beschrieben [15, 16]. Bei 13-25 % der Patienten wird eine Meningeosis neoplastica als Erstsymptom eines Grundtumors oder einer solitären Rezidivlokalisierung diagnostiziert. Bei einem Drittel bis der Hälfte der Patienten mit Meningeosis neoplastica werden zusätzlich solide Hirnmetastasen beobachtet. Darüber hinaus kommt es bei etwa einem Drittel der Patienten mit einem Progress des primären soliden Tumors zu einer Meningeosis neoplastica [4].

Unter den hämatologischen Erkrankungen weisen die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) mit 1-11 % und das B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) mit 5-15 % die höchsten Inzidenzraten der Meningeosis neoplastica auf. Bei hämatologischen Grunderkrankungen höherer Stadien wird bei etwa 5-20 % der Fälle ein meningealer Befall diagnostiziert [4, 17, 18].

Bei primären Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS), wie dem Astrozytom oder dem Oligodendrogliom, wird das Krankheitsbild seltener beobachtet, jedoch tritt bei Ependymomen, Medulloblastomen sowie bei primären ZNS-Lymphomen regelmäßig ein Liquorbefall auf [4].

1.1.2 Pathogenese

Die Absiedlung der Tumorzellen erfolgt bei der Meningeosis neoplastica bei soliden Karzinomen hämatogen, per continuitatem aus ossären Metastasen, über eine Einwanderung aus Hirnmetastasen oder durch eine Absiedlung aus dem Plexus choroideus. Bei hämatologischen Grunderkrankungen erfolgt die Aussaat der Tumorzellen ausschließlich hämatogen. Der Transport der Tumorzellen erfolgt mit dem Liquor in alle Bereiche des zentralen Nervensystems (ZNS) [1].

1.1.3 Diagnostik

Zur Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica wird in der S2k-Leitlinie „Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica“ neben der allgemeinkörperlichen internistischen Untersuchung eine klinisch-neurologische Untersuchung, eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Neuroachse ohne und mit Kontrastmittel, sowie eine Liquoruntersuchung empfohlen [19]. Die einzelnen Bestandteile der Untersuchung werden im Folgenden näher erläutert.

Klinik

Patienten mit Meningeosis neoplastica leiden an verschiedenen Symptomen, die je nach Art und Ausprägung auf die Affektion bestimmter Areale zurückzuführen sind. Leitsymptome der zerebralen Beteiligung sind Kopfschmerz, Ataxie, Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen, die bei etwa 50 % der Patienten zu beobachten sind. Die Affektion der Hirnnerven tritt als Akustikus-, Optikus-, Trigeminus- oder Hypoglossusneuropathie, die das Seh- und/oder Hörvermögen beeinträchtigen und zu Taubheit der Gesichtshaut und Dysphagie führen können (40 % aller Patienten). Am häufigsten, bei über 60 % aller Patienten, werden Muskelschwäche, Paresthesien und Rückenschmerzen als klinische Symptome mit dem Hinweis auf spinale Beteiligung beschrieben [1, 20, 21].

Bildgebung

Zur Diagnose einer Meningeosis neoplastica ist die Kernspintomografie des Schädels und der Wirbelsäule das Mittel der Wahl. Die Sensitivität dieser Methode liegt bei 70 % (ca. 80 % bei

soliden Tumoren und 53 % bei hämatologischen Grunderkrankungen [4, 22]). Kontrastmittelanreicherungen in den Meningen, den basalen Zisternen, im Tentorium, Ependym und in den Ventrikeln gelten als diagnostisch wegweisend. In 30 % der Untersuchungen kommt es zu falsch negativen Befunden [5].

Liquordiagnostik

Die dritte Säule der Diagnostik ist der Liquorbefund einschließlich zytologischer und durchflusszytometrischer Untersuchungen. Jedoch sind auch bei diesen Methoden falsch negative Befunde häufig. Eine mögliche Ursache ist ein nodulärer Befall der Leptomeningen im Bereich der kranialen Meningen, vor allem bei zusätzlich auftretenden Abflussstörungen des Liquors. Durch eine zweite Lumbalpunktion kann die Nachweisquote der Tumorzellen auf bis zu ca. 80 % gesteigert werden [5].

Zusätzlich kann eine biochemische Analytik des Liquors erfolgen. Bei ca. 80 % der Patienten mit Meningeosis neoplastica sind die Protein- und Laktatkonzentrationen im Liquor erhöht. Weitere Anzeichen einer Meningeosis neoplastica sind eine verminderte Gukosekonzentration (< 60 mg/dl) im Liquor sowie ein erhöhter Öffnungsdruck über 200 mm H₂O [5]. Weiter gilt ein erhöhter Immunglobulin G-Index im Vergleich zum Serumalbumin als Anzeichen einer erfolgten Tumorzellaussaat. Im Einzelfall ist darüber hinaus die Bestimmung von Tumormarkern in Abhängigkeit des soliden Grundtumors sinnvoll, z. B. Carcinoembryonales Antigen (CEA) bei Adenokarzinomen, α -Fetoprotein und die β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (β -HCG) bei malignen Keimzelltumoren [23, 24]. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass die Sensitivität und Spezifität verschiedener Tumormarker unterschiedlich hoch sind. Das β -HCG zeichnet sich beispielsweise durch eine geringe Spezifität aus [15], wohingegen CEA bei Adenokarzinomen die höchste diagnostische Spezifität aufweist. Die Bestimmung des Ferritin besitzt aufgrund der extrem geringen Spezifität nur einen niedrigen Stellenwert, da eine erhöhte Ferritinkonzentration im Liquor auch bei Infekten oder nach Blutungen nachweisbar ist [4]. Weiter halten einige Autoren die Bestimmung der Immunglobuline A, G und M (IgA, IgG, IgM) unter Berücksichtigung des Liquor-Serum-Quotienten hinweisend für eine Meningeosis neoplastica. Eine isolierte IgM-Synthese ist beispielsweise bei hämatologischen Grunderkrankungen zu beobachten [4, 5].

Da sowohl aus der Bildgebung als auch aus der Liquorpunktion falsch negative Befunde resultieren können, wird die Diagnose in Zusammenschau der erhobenen Befunde und der Klinik

erstellt. Daher kann eine Meningeosis neoplastica trotz negativer Kernspintomografie oder fehlendem Tumorzellnachweis in der Liquoruntersuchung diagnostiziert werden.

1.1.4 Therapie

Die Therapie der Meningeosis neoplastica erfolgt in palliativer Intention. Ohne Behandlung verläuft die Meningeosis neoplastica innerhalb von vier bis sechs Wochen letal. Therapeutisch wird neben einer Ganzhirnradiatio (Helmfeld) bei zerebralem Befall und fokaler Bestrahlung bei symptomatischem spinalem Befall oder rasch progredienten Hirnnervenstörungen sowohl die intrathekale Chemotherapie mittels Lumbalpunktion als auch die intraventrikuläre Chemotherapie (v.a. im nordamerikanischen Raum) über sogenannte Ommaya-Reservoirs eingesetzt [25]. Da eine ausreichende zytotoxische Wirksamkeit im Liquor bei klinisch tolerierbaren Dosen aufgrund der Blut-Hirn-Schranke für die meisten Chemotherapeutika kaum zu erreichen ist, kommt eine systemische Therapie meist nicht in Frage. Lediglich eine Hochdosistherapie mit z.B. Methotrexat (MTX), Thiotepa und Cytarabin zeigt Erfolg. Auch bei intrathekaler Applikation von MTX können Blutkonzentrationen in klinisch relevantem Ausmaß erreicht werden, so dass auch bei dieser Therapie eine Myelotoxizität möglich ist [15].

Die Applikation der Chemotherapie mittels Liquorpunktion kann aufgrund der relativ einfachen und schnellen Handhabung anders als eine intraventrikuläre Applikation in der Regel sofort erfolgen. Für eine intraventrikuläre Chemotherapie ist dagegen eine neurochirurgische Operation zur Applikation einer Sonde bzw. eines Reservoirs (z.B. Ommaya) erforderlich. Der Vorteil eines intraventrikulären Systems ist eine risiko- und schmerzärmere Punktion des implantierten Systems. Zusätzlich kann von einer gleichmäßigeren Verteilung der injizierten Substanz im Liquorraum ausgegangen werden. Für die intrathekale Applikation sind in Deutschland drei Substanzen zugelassen: MTX, konventionelles Cytarabin und liposomales Cytarabin. Die kurze Halbwertszeit der Chemotherapeutika (4,5–8 Stunden bei MTX) und die daraus resultierende Notwendigkeit einer häufigen Instillation (2–3 mal pro Woche) erschweren eine fortdauernde suffiziente Behandlung. In den letzten Jahren gewann das liposomale Cytarabin bei der intrathekalen Chemotherapie zunehmend an Bedeutung. Die Gründe hierfür sind eine längere biologische Halbwertszeit und damit eine Verringerung der Punktionsfrequenz sowie eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung im Liquorraum [4, 26].

1.1.5 Prognose

Durch Fortschritte bei der onkologischen Therapie konnte die Prognose und damit das Gesamtüberleben bei zahlreichen Tumorentitäten verbessert werden. Diese Entwicklung ist eine mögliche Ursache für die steigende Inzidenz der Meningeosis neoplastica [15]. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit Meningeosis neoplastica unter Behandlung liegt derzeit bei 3–6 Monaten, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 10 % [19]. Die beste Langzeitüberlebensrate mit 7–12 Monaten haben Patientinnen mit Mammakarzinomen [7, 10, 15, 22]. Als prognostisch ungünstige Faktoren gelten ein hohes Alter, ein niedriger Karnofsky-Index, ein unkontrollierter systemischer Grundtumor, ein kurzes Intervall zwischen der Erstdiagnose des Grundtumors und dem Auftreten von Hirnmetastasen, erhöhtes Liquorprotein, niedrige Liquorglukose und erhöhtes Liquorlaktat [15, 27, 28]. Die mediane Überlebenszeit ist bei parenchymatöser und leptomeningealer Beteiligung vergleichbar. Einige Autoren gehen jedoch davon aus, dass eine leptomeningeale Manifestation prognostisch ungünstig und mit dem Auftreten von Hirnmetastasen vergleichbar ist [15].

1.2 Liposomales Cytarabin

Bei der intrathekalen Gabe von herkömmlichen Cytarabin kann die zytotoxische Konzentration im Cerebrospinalraum lediglich 24 Stunden aufrechterhalten werden. Bei der Verwendung von liposomalem Cytarabin, einer Depotform, bei der der Wirkstoff in einen Spezialschaum eingeschlossen ist, lässt sich die zytotoxische Konzentration im Liquor über 14 Tage lang nachweisen [29]. Im Folgenden wird der Aufbau und Metabolismus, sowie die Art der Anwendung des liposomalen Cytarabins näher erläutert.

1.2.1 Aufbau und Metabolismus

Die liposomale Formulierung des Cytarabin zeichnet sich durch einen besonderen zellmembranähnlichen Aufbau aus. Die eigentliche Wirksubstanz, Cytarabin, ist in wassergefüllte Kammern eingeschlossen, die wiederum von mehreren Lagen nicht konzentrisch angeordneter Lipide umschlossen sind. An den Kontaktstellen der einzelnen Lipidschichten wirkt Triolein als hydrophobische Füllsubstanz (Abbildung 1). Abbildung 2 zeigt vergleichsweise die Struktur eines unilamellaren Liposoms, eines multilamellaren Liposoms und die Struktur des Spezialschaums „DepoFoam“ [26]. Das liposomale Cytarabin ist in Sphären mit einem Durchmesser von 20 µm eingekapselt. Die Sphären bestehen aus DTC-101, einer speziellen liposomalen Zubereitung. Die „Verpackung“ in diese schaumigen Mikrosphären führt zu einer

Änderung der Pharmakokinetik von Cytarabin im Liquorraum. Durch die liposomale Struktur wird eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung unabhängig vom Applikationsort (lumbal bzw. intraventrikulär) erreicht. Das liposomale Cytarabin ist in Sphären mit einem Durchmesser von 20 µm eingekapselt. Die Sphären bestehen aus DTC-101, einer speziellen liposomalen Zubereitung. Die „Verpackung“ in diese schaumigen Mikrosphären führt zu einer Änderung der Pharmakokinetik von Cytarabin im Liquorraum. Durch die liposomale Struktur wird eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung unabhängig vom Applikationsort (lumbal bzw. intraventrikulär) erreicht [30, 31]. Die Struktur ist bei Lagerung bei einer Temperatur von ca. 2–8 °C stabil. Nach Installation in den Cerebrospinalraum wandern die Partikel entlang des Spinalkanals und geben bei Körpertemperatur das eingekapselte Cytarabin langsam in den Liquor ab. Dieser Mechanismus gewährleistet die längere Halbwertszeit des Wirkstoffs. [29].

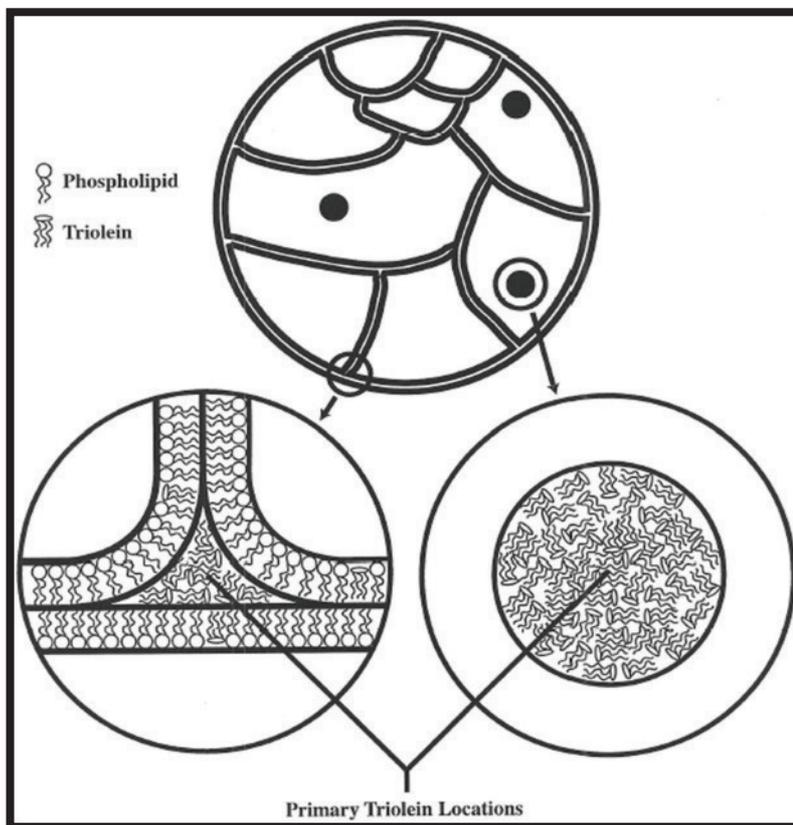


Abbildung 1: Ultrastruktur des liposomalen Cytarabins; Schematische Darstellung der Lage und Position der Triglyceride.

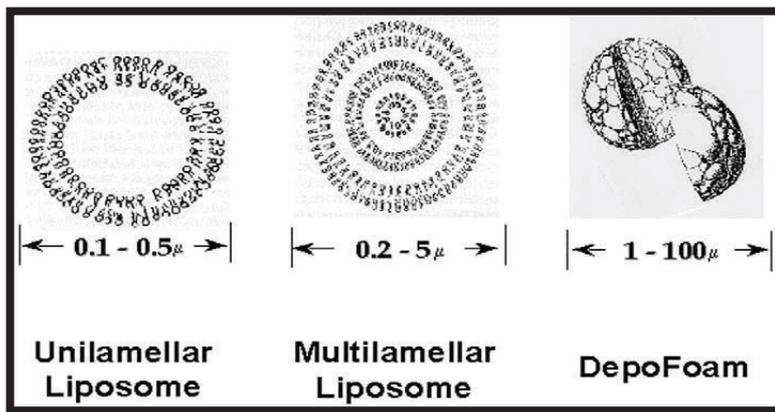


Abbildung 2: Aufbau des liposomalen Cytarabins [26] Vergleichende Darstellung der Struktur eines unilamellaren Liposoms, eines multilamellaren Liposoms und der Struktur des Spezialschaums „DepoFoam“, in der der Wirkstoff Cytarabin zur langsamen Freigabe in den Liquorraum eingeschlossen ist.

Der eigentliche Wirkstoff, das Pyrimidin-Nukleosid Cytarabin wird analog zum Cytidin in die Zellen aufgenommen und zu Cytarabin-Triphosphat (Ara-CTP) metabolisiert. Der antineoplastische Effekt des Ara-CTP beruht auf der kompetitiven Hemmung der Desoxyribonucleicacid-(DNA)-Polymerase sowie auf dem Einbau des Nukleotids in die DNA. Cytarabin kann im Cerebrospinalraum Konzentrationen von über 1,0 µM erreichen, die bis zu 24 Stunden nach intraventrikulärer Gabe erhalten bleiben. In vitro Experimente weisen darauf hin, dass Cytarabin-Konzentrationen von weniger als 0,4 µM bereits antineoplastisch wirksam sind. Die Metabolisierung von aktivem Cytarabin zu dem inaktiven Uracil-Arabinosid scheint anders als bei der systemischen Therapie nur eine geringe Rolle bei der Clearance im Cerebrospinalraum zu spielen. Die Clearance von Cytarabin im Cerebrospinalraum beträgt 0,42 ml/min [32].

Bei der intrathekalen Gabe ist eine Diffusionslimitierung zu beachten. Cytarabin penetriert das Parenchym bzw. die subarachnoidalen Knoten nur bis zu einer Tiefe von 2–3 mm. Durch die Umgehung der Blut-Hirn-Schranke werden bei der intrathekalen Gabe hohe Arzneimittelkonzentrationen im Bereich der Meningen erreicht. Die Halbwertszeit für die liposomale Formulierung von Cytarabin im Cerebrospinalraum wird mit 130–277 Stunden angegeben. Im Vergleich zu freiem Cytarabin, bei dem die Halbwertszeit lediglich bis zu 3–4 Stunden beträgt, ist die Halbwertszeit deutlich verlängert. Liposomales Cytarabin ist im Cerebrospinalraum bis zu 14 Tage nach Applikation nachweisbar. Bisher wurde für die intrathekale Gabe oft MTX verwendet, da diese Substanz länger als freies Cytarabin im Cerebrospinalraum persistiert. Darüber hinaus kann MTX tiefer in die Meningen und in das Hirnparenchym penetrieren [33].

1.2.2 Gaben und Dosierung

Während im europäischen Raum die Cytarabin-Applikation meist intrathekal durch Lumbalpunktion erfolgt, wird im amerikanischen Raum die intraventrikuläre Gabe via Ommaya-Reservoir bevorzugt. Die Applikation wird von Dexamethason oral oder parenteral begleitet, um das Auftreten einer möglichen Arachnoiditis zu verhindern [31, 34]. Die Gaben erfolgen alle zwei bis vier Wochen, üblicherweise in einer Dosierung von 50 mg je Applikation [35]. Gemäß der Fachinformation werden folgende Therapieschemata vorgegeben [36]:

- Induktionstherapie: 50 mg 14-tägig bei insgesamt zwei Dosen (Woche 1 und 3)
- Konsolidierungstherapie: 50 mg 14-tägig für drei Dosen (Woche 5,7,9) gefolgt von einer zusätzlichen Dosis in Woche 13
- Erhaltungstherapie: 50 mg 28 tägig für vier Dosen (Woche 17, 21, 25 und 29)

1.2.3 Nebenwirkungen

Die Wirksamkeit von liposomalem Cytarabin ist im Vergleich zu konventionellem Cytarabin bei reduzierter Toxizität erhöht [35, 37]. Als häufigste Nebenwirkung nach intrathekaler Gabe von freiem Cytarabin wird das Erbrechen beschrieben, das bereits bei geringen Dosen von 15 mg auftritt [33]. Bei liposomalem Cytarabin kommt es deutlich seltener zu dieser Nebenwirkung; Dosen bis 100 mg werden ohne Erbrechen toleriert [33]. Als häufigste Nebenwirkung werden hier Kopfschmerzen beschrieben, außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für eine Arachnoiditis, deren Häufigkeit durch eine begleitende orale Applikation von Dexamethason vom ersten bis zum fünften Tag jedes Zyklus jedoch deutlich reduziert werden kann [38]. Eine medikamenteninduzierte Meningitis tritt bei fehlender paralleler Dexamethasongabe ebenfalls wesentlich öfter auf [11]. Weiterhin werden folgende Nebenwirkungen, die in den Zulassungsstudien registriert wurden, in der Fachinformation aufgeführt: Kopfschmerz (23 %), Arachnoiditis (16 %), Fieber (14 %), Schwäche (13 %), Übelkeit (13 %), Erbrechen (12 %), Verwirrtheit (11 %), Diarrhoe (11 %), Kopfschmerz (24 %), Thrombozytopenie (10 %), Ermüdung (6 %), schwerwiegende Neurotoxizitäten, Konvulsionen (7 %) und Cauda-equina-Syndrome (3 %) [36].

2 Zielstellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, die Effektivität und Sicherheit der intrathekalen Behandlung mit liposomalem Cytarabin bei Patienten mit Meningeosis neoplastica zu bewerten. Zu diesem Zweck werden Daten von 51 Patienten retrospektiv ausgewertet, denen im Studienzeitraum von März 2004 bis September 2011 am Universitätsklinikum Halle-Wittenberg eine oder mehrere Gaben liposomales Cytarabin intrathekal verabreicht wurde. In die Analyse werden sowohl Patienten mit hämatologischen als auch mit soliden Grundtumoren und diagnostizierter Meningeosis neoplastica eingeschlossen.

Als primärer Studienendpunkt wird die Überlebenszeit nach Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica dokumentiert. Zur Einschätzung der Effektivität wird die Ansprechrate des Tumors, beschrieben als Verbesserung der neurologischen Symptome, des radiologischen Befundes und/oder des Liquorbefundes, erfasst. Abschließend wird die Sicherheit der Verwendung liposomalen Cytarabins im Hinblick auf aufgetretene Nebenwirkungen und die praktische Anwendung des Medikaments bewertet.

3 Material und Methoden

Diese monozentrische, retrospektive Studie zur Effektivität und Sicherheit liposomalen Cytarabins in der Therapie der Meningeosis neoplastica wurde im Zeitraum von März 2004 bis September 2011 am Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Zu den beteiligten Einrichtungen zählen die Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Hämatologie/Onkologie, die Klinik und Poliklinik für Gynäkologie sowie die Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie.

3.1. Einschlusskriterien

In die Auswertung wurden Daten aller volljährigen Patienten mit der Diagnose einer Meningeosis neoplastica eingeschlossen, die mindestens eine intrathekale Gabe liposomalen Cytarabins als Einzeltherapie oder begleitend zur Chemo- bzw. Radiotherapie erhielten. Die Erstdiagnose der Meningeosis neoplastica wurde bei den untersuchten Patienten zwischen 2003 und 2011 gestellt, unabhängig von der Entität des Primärtumors.

Die Diagnose der Meningeosis neoplastica erfolgte durch Magnetresonanztomografie (MRT) und/oder durch Liquorpunktion in Kombination mit einer eindeutigen klinischen Symptomatik. Zur radiologischen Befunderhebung mittels MRT wurden kontrastmittelaufnehmende Läsionen der Leptomeningen, die knötchenartige Kontrastmittelaufnahme entlang von Spinalnerven, kontrastmittelaufnehmende Hirnnerven und hyperdense Absorptionswerte im Nativscan als Hinweis auf eine bestehende Meningeosis neoplastica gewertet. Als positiver Liquorbefund wurde der Nachweis maligner Zellen in der durchflusszytometrischen Analyse und der mikroskopische Nachweis maligner Zellen gewertet. Als klinische Symptome der neurologischen Symptomatik wurden Krampfanfälle, Sensibilitätsstörungen, Hirnnervenausfälle, Paresen, Sehstörungen, Somnolenz und Hirndruckzeichen erfasst.

3.2 Datenerhebung

Zur Identifizierung aller Patienten der o. g. beteiligten Kliniken, die im Studienzeitraum liposomales Cytarabin erhielten, wurde die Apothekensoftware „Zentrale Zytostatikazubereitung“ (Zenzy[®]) der Universitätsapotheke verwendet. Für jeden eingeschlossenen Patienten wurden der Karnofsky-Index, das Alter und Geschlecht sowie die Grunderkrankung dokumentiert. Außerdem wurde die Anzahl und der Zeitverlauf der intrathekalen Gabe liposomalen Cytarabins und zusätzliche Begleittherapien erfasst. Hierbei wurden alle

systemischen Chemotherapien bis zu acht Wochen vor der intrathekalen Applikation des liposomalen Cytarabins und Strahlenbehandlungen (Helmfeld-Bestrahlung) im Intervall von vier Wochen vor bis acht Wochen nach der Gabe intrathekalen liposomalen Cytarabins als begleitende Therapie gewertet.

3.2.1 Studienendpunkte

Als primärer Studienendpunkt wurde die Überlebenszeit nach Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica erfasst. Des Weiteren wurde die Überlebenszeit nach Grunddiagnose und der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose der Grunderkrankung und dem Auftreten der Meningeosis neoplastica erhoben. Als Therapieansprechen wurde eine Verbesserung der neurologischen Symptome oder des initialen Liquorbefundes oder des radiologischen Befundes gewertet.

Nebenwirkungen der Therapie wurden mithilfe der Common Toxicity Criteria (CTC) des National Cancer Institutes (NCI) in der Version 4.0 dokumentiert [39]. Therapieabbrüche und Abbruchgründe wurden ebenfalls erfasst.

3.3 Statistik

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde die Software SPSS Statistics (Version 21.0) genutzt [40]. Für die deskriptive Analyse der Studiendaten wurden folgende Kennwerte berücksichtigt: Häufigkeiten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Varianz und Perzentile.

Die Auswertung der Überlebenszeiten, der Ansprechraten und der Nebenwirkungsraten erfolgte für das Gesamtkollektiv und für die Subgruppe der Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, mit zusätzlicher systemischer Chemotherapie oder mit zusätzlicher Radiatio.

Für die Bestimmung der Zielvariablen wurden beschreibende statistische Maßzahlen sowie explorativ zu interpretierende Signifikanztests (t-Test für nicht verbundene Stichproben, χ^2 -Test nach Pearson) verwendet. Im Vorfeld wurden das Skalenniveau und die Verteilung bestimmt. Initial wurde als Signifikanzniveau eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zur Testung mit zweiseitigen Ablehnungsbereich festgelegt, eine weitere Testung auf hohem Signifikanzniveau erfolgte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 1\%$.

Zur Überlebenszeitanalyse nach Erstdiagnose der Meningeosis neoplastica wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Dabei wurden verstorbene Patienten und Patienten, bei denen zum Studienende keine Daten erhoben werden konnten, zensiert.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Datenanalysen zu Überlebenszeit und Therapieansprechen nach intrathekaler Applikation liposomalem Cytarabins dargestellt. Die Analyse erfolgte zum einen für das Gesamtkollektiv und zum anderen für die Subgruppe der Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen.

4.1 Gesamtkollektiv

In die vorliegende Untersuchung wurden 51 Patienten, die im Zeitraum von März 2004 bis September 2011 mit liposomalen Cytarabin intrathekal behandelt wurden, eingeschlossen. Darunter waren 17 Frauen (33,3 %) und 34 Männer (66,7 %). Das mittlere Alter der Patienten betrug 61 Jahre (Range: 23-81 Jahre) (Tabelle 1). Der Performance Status der Patienten, in dieser Studie als Karnofsky Index dokumentiert, konnte nur für 34 der 51 eingeschlossenen Patienten erfasst werden. Insgesamt hatten 17 Patienten (33,3 %) einen Karnofsky-Index \leq 70 % und fünf Patienten waren bettlägerig mit einem Karnofsky-Index \leq 40 %. Ein Großteil des Gesamtkollektivs hatte eine hämatologische Grunderkrankung (37 Patienten, 72,5 %), 14 Patienten (27,5 %) litten an soliden Neoplasien (Tabelle 1). Bei insgesamt sechs Patienten war aufgrund von Arztwechsel und Kontaktverlust keine abschließende Weiterverfolgung möglich.

Tabelle 1: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

		Patienten (n)	Prozent (%)
Alter (Jahre)	Median	57	
	Range	23–81	
Geschlecht	Männlich	34	66,7
	Weiblich	17	33,3
Karnofsky-Index	90–100 %	8	15,7
	80–90 %	1	2,0
	70–80 %	8	15,7
	60–70 %	6	11,8
	50–60 %	5	9,8
	40–50 %	1	2,0
	30–40 %	4	7,8
	20–30 %	1	2,0
	keine Angabe	17	33,3

		Patienten (n)	Prozent (%)
Grunderkrankung	Hämatologische Grunderkrankung	37	72,5
	Mammakarzinom	3	5,9
	Seminom	2	3,9
	CUP	2	3,9
	Urothelkarzinom	1	2,0
	Medulloblastom	1	2,0
	Leiomyosarkom	1	2,0
	Thymuskarzinom	1	2,0
	Magenkarzinom	1	2,0
	Rhabdomyosarkom	1	2,0
	Mundbodenkarzinom	1	2,0

4.1.1 Diagnosestellung und klinisches Beschwerdebild

Der Zeitraum bis zur Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica betrug im Mittel 7,5 Monate (Median: 8 Monate) nach Erstdiagnose der Grunderkrankung. Die früheste Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica erfolgte bei Diagnosestellung der Grunderkrankung und die späteste zehn Jahre nach Erstdiagnose der Grunderkrankung.

Die Diagnose der Meningeosis neoplastica wurde mittels radiologischer Befunde, Liquoranalysen und klinisch-neurologischer Untersuchungen erhoben. Abbildung 3 stellt die Häufigkeit der zur Sicherung der Meningeosis neoplastica führenden Untersuchungen dar. Bei einem Patienten wurde das liposomale Cytarabin rein prophylaktisch verabreicht. Die Diagnose Meningeosis neoplastica wurde bei 21 Patienten (41,2 %) der Gesamtgruppe auf der Basis aller zur Verfügung stehenden diagnostischen Parameter gestellt. Bei weiteren 14 Patienten (27,5 %) erfolgte die Diagnosestellung auf der Basis eines pathologischen Liquorbefundes in Kombination mit der neurologischen Symptomatik.

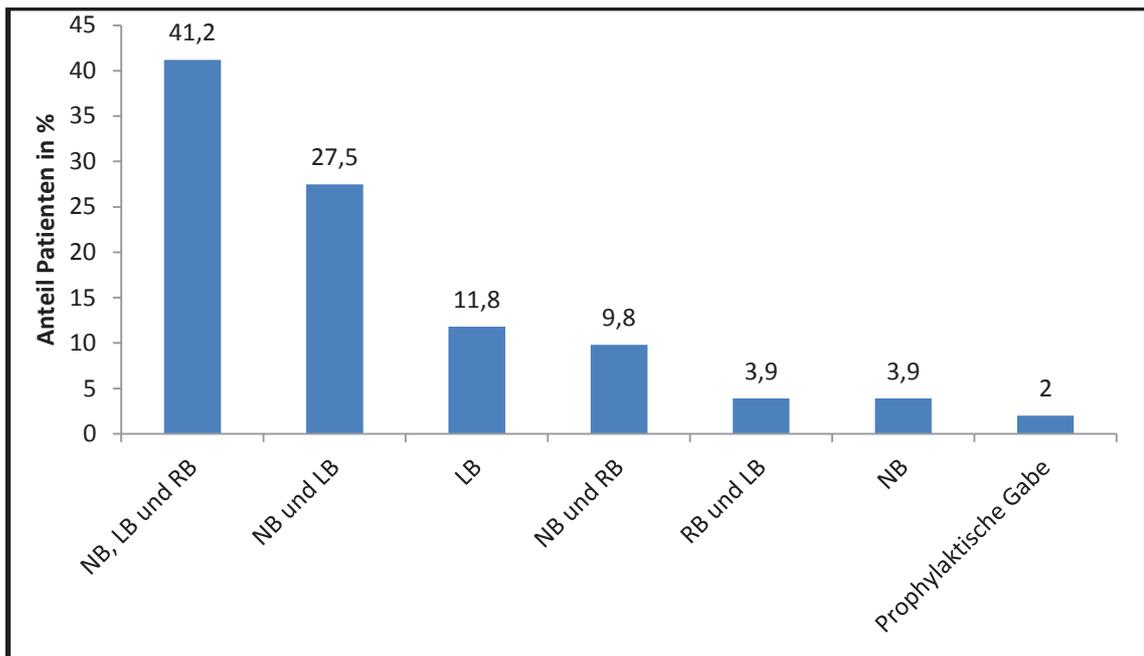


Abbildung 3: Diagnosestellung über Liquorbefund (LB), radiologischem Befund (RB) und/oder neurologische Symptomatik (NB)

Neurologische Symptomatik

Eine diagnostisch wegweisende neurologische Symptomatik wiesen 42 Patienten (82,4 %) auf. Ein Gesamtüberblick über die initialen neurologischen Symptome findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Neurologische Symptome bei Erstdiagnose der Meningeosis neoplastica

Art der neurologischen Symptome	Patienten (n)	Prozent (%)
Hirnnervenbeteiligung	17	40,5
Paresen	11	26,2
Krampfanfall	4	9,5
Desorientiertheit	4	9,5
Sensibilitätsstörungen	2	4,8
Ataxie	1	2,4
Amaurosis	1	2,4
Hemiparese und Hirnnervenstörung	1	2,4
Somnolenz	1	2,4

Neuroradiologische Befunde

Bei 43 Patienten (84,3 %) wurde ein kranielles MRT durchgeführt. Dabei konnte bei 28 Patienten (65,1 %) ein meningeales Enhancement nachgewiesen werden.

Liquor

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes erfolgte initial bei 43 Patienten (84,3 %) eine diagnostische Liquorpunktion. Bei sechs Patienten (11,8 %) wurde die Diagnose Meningeosis neoplastica ausschließlich aufgrund eines positiven Liquorbefundes gestellt. Bei acht Patienten (15,7 %) wurde bei eindeutiger radiologischer Bildgebung und neurologischer Symptomatik die Liquorpunktion direkt vor der Instillation des liposomalen Cytarbins durchgeführt.

4.1.2 Therapiecharakteristika

Drei Patienten (5,9 %) wurden ausschließlich mit intrathekal verabreichtem, liposomalem Cytarabin therapiert. 47 Patienten (92,1 %) erhielten eine begleitende Tumorthherapie. Bei einem Patienten (2,0 %) konnte bezüglich der begleitenden Therapie keine Aussage getroffen werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Begleitende Tumorthapien im Gesamtkollektiv

	Patienten (n)	Prozent (%)
Ausschließliche Gabe liposomalen Cytarabins	3	5,9
Begleitende systemische Chemotherapie	21	41,2
Begleitende Radiatio	6	11,8
Begleitende systemische Radiochemotherapie	20	39,2
Keine Angabe	1	2,0

Intrathekale Therapie mit liposomalem Cytarabin

Entsprechend der europäischen Zulassung wurde liposomales Cytarabin intrathekal standardmäßig in einem Intervall von 14 Tagen, in einer Dosierung von 50 mg verabreicht. Im Beobachtungszeitraum (März 2004 bis September 2011) erfolgten insgesamt 143 intrathekale Gaben von liposomalem Cytarabin. Im Median wurde den Patienten zweimal liposomales Cytarabin appliziert. 16 Patienten erhielten nur eine Applikation, ein Patient mit einem Lymphom erhielt insgesamt zwölfmal liposomales Cytarabin (Range 1–12 Gaben). Im Gesamtkollektiv erhielten drei Patienten (5,9 %) ausschließlich eine intrathekale Therapie mit liposomalen Cytarabin ohne eine begleitende Radiatio bzw. systemische Chemotherapie. Davon wiesen zwei Patienten eine Lymphom-Erkrankung auf, ein Patient litt an einem Medulloblastom.

Begleitende systemische Chemotherapie

Alle systemischen Chemotherapien bis zu acht Wochen vor der intrathekalen Applikation des liposomalen Cytarabins wurden als begleitende Therapie gewertet.

Eine begleitende systemische Chemotherapie erhielten 41 Patienten (80,4 %). Für einen Patienten konnten bezüglich der Vorbehandlung keine Daten erhoben werden, da der Patient extern vorbehandelt wurde. Die letzte systemische Chemotherapie lag zum Zeitpunkt der ersten intrathekalen Gabe des liposomalen Cytarabins im Mittel 32 Tage zurück. Alle Patienten erhielten im Rahmen der begleitenden systemischen Chemotherapie Kortikoide.

Begleitende kraniale Radiatio

Als therapiebegleitende Radiatio wurden Interventionen in einem Intervall von vier Wochen vor bis acht Wochen nach der intrathekalen Applikation des liposomalen Cytarabins definiert. In diesem Zeitraum wurden 26 Patienten (51 %) kranial bestrahlt, 20 Patienten erhielten simultan eine intrathekale Chemotherapie.

Intrathekale Kombinationstherapien und Vortherapien

Bei 26 Patienten (51 %) wurde liposomales Cytarabin ohne vorherige intrathekale Applikation anderer Chemotherapeutika appliziert. Drei Patienten (5,9 %) wurden mit MTX intrathekal vorbehandelt, 17 Patienten (33,3 %) erhielten zuvor eine intrathekale Triple-Therapie aus Cytarabin, MTX und Dexamethason. Ein Patient erhielt das liposomale Cytarabin in Kombination mit MTX und Dexamethason. Dieser Patient wies als Grunderkrankung ein B-NHL auf und wurde nur einmal mit intrathekalem liposomalem Cytarabin therapiert. Bei vier Patienten (7,8 %) konnten keine Angaben zur intrathekalen Vorbehandlung gemacht werden, da sie in externen Einrichtungen vorbehandelt wurden. Tabelle 4 gibt einen Überblick über alle intrathekalen Vortherapien.

Tabelle 4: Intrathekale Vortherapien

	Patienten (n)	Prozent (%)
Keine intrathekale Vortherapie	26	51
Intrathekale Triple-Therapie*	17	33,3
MTX-Monotherapie	3	5,9
Dexamethason und MTX	1	2
Keine Angabe	4	7,8

*Cytarabin, MTX und Dexamethason

4.1.3 Therapieansprechen

Als Therapieansprechen wurde eine Verbesserung der neurologischen Symptome, eine Verbesserung des initialen Liquorbefundes oder eine Verbesserung des radiologischen Befundes gewertet. Das Therapieansprechen wurde nach mindestens einer intrathekalen Gabe liposomalen Cytarabins evaluiert.

Von 50 Patienten, denen liposomales Cytarabin therapeutisch verabreicht wurde zeigten 36 Patienten (72 %) ein Therapieansprechen. Bei vier Patienten (8 %) änderte sich der Befund nicht; bei weiteren vier Patienten (8 %) verschlechterte sich der Befund. Für sechs Patienten (12 %) konnte das Therapieansprechen nicht evaluiert werden, da eine externe Weiterbetreuung ohne mögliche Datenerhebung bei Praxissschließung bzw. Arztwechsel erfolgte (Abbildung 4).

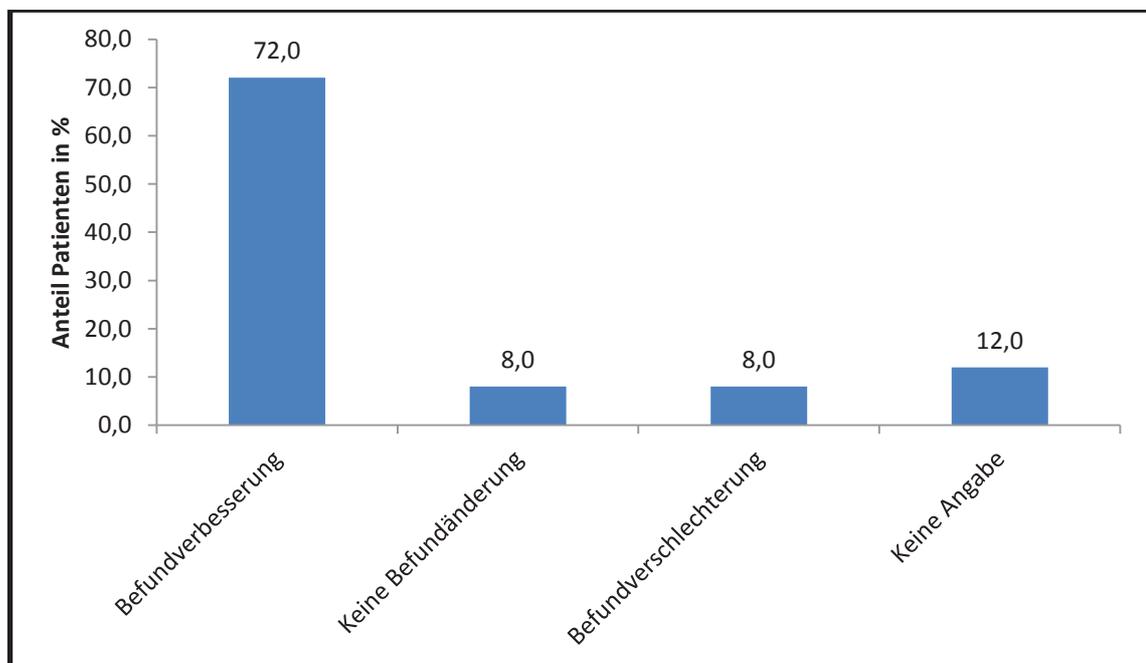


Abbildung 4: Therapieansprechen im Gesamtkollektiv

In Tabelle 5 ist das Therapieansprechen im Gesamtkollektiv nach unterschiedlichen Parametern aufgeführt. Eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik konnte in 26 Fällen (52 %) verzeichnet werden. Bei 20 Patienten (40 %) reduzierte sich die Liquorzellzahl. Neun Patienten (18 %) zeigten einen verbesserten radiologischen Befund. Fünf Patienten (10 %) profitierten in allen drei Bereichen von der intrathekalen liposomalen Cytarabingabe.

Tabelle 5: Therapieansprechen der Gesamtgruppe nach Parametern

	Patienten (n)	Prozent (%)
Verbesserung neurologische Symptomatik	13	26
Reduktion Liquorzellzahl	8	16
Verbesserung neurologische Symptomatik und Liquorzellzahl	6	12
Verbesserung neurologische Symptomatik, radiologischer Befund und Reduktion Liquorzellzahl	5	10
Verbesserung neurologischer und radiologischer Befund	2	4
Verbesserung radiologischer Befund	1	2
Verbesserung radiologischer Befund und Reduktion Liquorzellzahl	1	2
Keine Befundänderung	4	8
Befundverschlechterung	4	8
Keine Angabe da externe Vor- bzw. Weiterbetreuung	6	12

Tabelle 6 gibt Auskunft über das Therapieansprechen bei begleitender systemischen Chemotherapie bzw. Radiatio. Ein Therapieansprechen konnte unabhängig von der Anzahl der intrathekalen Gaben liposomalen Cytarabins beobachtet werden.

Tabelle 6: Therapieansprechen unter begleitender Therapie

		Therapieansprechen			Gesamt
		ja	nein	keine Angabe	
Radiatio	ja	19	6	1	26
	nein	17	2	3	22
	keine Angabe	0	1	2	3
Begleitende Chemotherapie	ja	28	7	6	41
	nein	8	2	0	10
Gesamt		36	9	6	51

Therapieansprechen – Neurologische Symptome

Von den initial 42 Patienten mit neurologischen Symptomen war unabhängig vom radiologischen oder Liquor-Befund bei 26 Patienten (61,9 %) eine Verbesserung der neurologischen Symptome zu verzeichnen (Abbildung 5). Bei vier Patienten (9,5 %) konnte keine Veränderung

verzeichnet werden und bei weiteren vier Patienten (9,5 %) verschlechterte sich die neurologische Symptomatik trotz intrathekaler Therapie. Bei acht Patienten (19,0 %) war der Verlauf nicht beurteilbar.

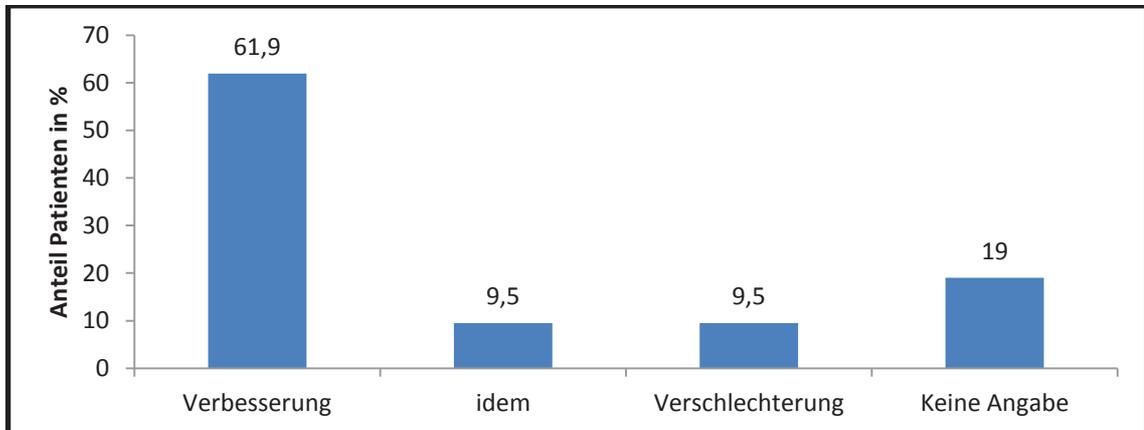


Abbildung 5: Therapieansprechen unter Therapie mit intrathekalem liposomalem Cytarabin – neurologische Symptomatik

Therapieansprechen – Radiologische Befunde

Die Kontrolle des radiologischen Befundes erfolgte im Mittel 9,1 Wochen (Range: 2 bis 16 Wochen) nach der ersten radiologischen Befunderhebung.

Von den 28 Patienten, die initial radiologische Anzeichen einer Meningeosis neoplastica aufwiesen, zeigten neun Patienten (32,1 %) bei der Reevaluierung eine Besserung des radiologischen Befundes, bei drei Patienten (10,7 %) war der radiologische Befund unverändert. Ein Patient (3,6%) wies eine Verschlechterung auf. Bei acht Patienten (28,6%) wurde keine Kontrolle des radiologischen Befundes durchgeführt. Für sieben, extern weiter behandelte Patienten (25,0 %) konnten keine Daten erhoben werden (Abbildung 6).

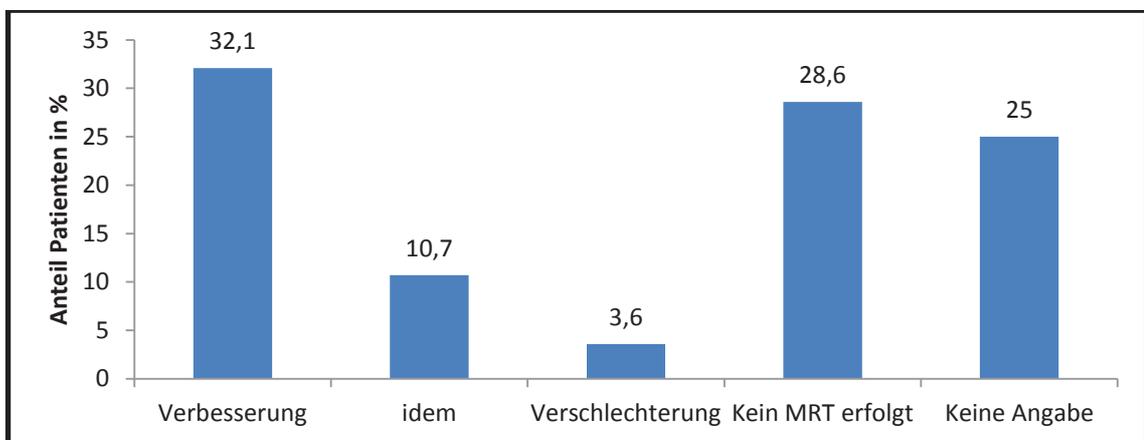


Abbildung 6: Therapieansprechen unter Therapie mit intrathekalem, liposomalem Cytarabin – MRT

Therapieansprechen – Liquorbefund

Eine Verbesserung des Liquorbefundes wurde bei 20 Patienten (46,5 %) erzielt. Bei weiteren drei Patienten (7 %) war der Befund gleichbleibend. Für sechs Patienten (14 %) erfolgte keine Kontrolle mittels Liquorpunktion (Abbildung 7).

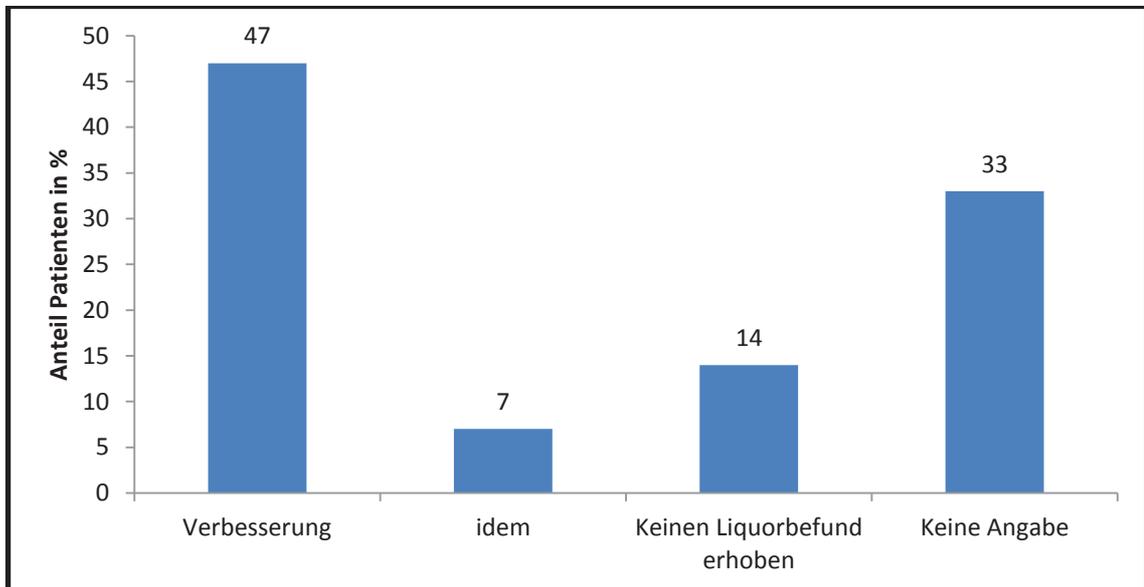


Abbildung 7: Therapieansprechen unter Therapie mit intrathekalem, liposomalen Cytarabin – Liquorbefund

4.1.4 Nebenwirkungen

In Tabelle 7 sind die unter der Therapie mit liposomalem Cytarabin dokumentierten Nebenwirkungen gelistet. Insgesamt wurden bei 31 Patienten (60,8 %) Nebenwirkungen beobachtet, davon bei 18 Patienten (58,1 %) Nebenwirkungen mit einem CTC-Grad 3 oder 4. Von den 41 Patienten mit begleitender systemischer Chemotherapie zeigten 26 Patienten (63,4 %) Nebenwirkungen, davon 17 Patienten (65,4 %) Nebenwirkungen mit einem CTC-Grad 3 und 4. Von den 26 Patienten mit begleitender Radiatio litten 14 Patienten (53,8 %) unter Nebenwirkungen, davon acht Patienten (57,1 %) unter Nebenwirkungen mit einem CTC-Grad 3 oder 4. Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählte die Mukositis, wobei hier der CTC-Grad 1 dominierte [6 Patienten (11,8 %)]. Bei den hämatologischen Nebenwirkungen dominierten CTC-Grad 4 Leukozytopenien und Thrombozytopenien.

Bei zwei Lymphom-Patienten wurde ein Cauda-equina-Syndrom diagnostiziert. Bei dem ersten Patienten manifestierte sich das Cauda-equina-Syndrom nach vier intrathekalen Gaben liposomalen Cytarabins (14 Wochen nach Therapiebeginn, Grunderkrankung T-Zell-Lymphom),

beim zweiten Patienten nach zwölf Gaben (46 Wochen nach Therapiebeginn, Grunderkrankung B-NHL). Eine aseptische Meningitis trat bei keinem der Patienten auf. Eine Korrelation zwischen der Anzahl der intrathekalen Gaben liposomalen Cytarabins und dem Auftreten von Nebenwirkungen wurde nicht beobachtet.

Tabelle 7: Übersicht dokumentierter Nebenwirkungen – Gradeinteilung nach CTC, Version 4.0 [39]

Nebenwirkung	Gesamt-population		Patienten mit begleitender Chemotherapie		Patienten mit begleitender Radiatio		Patienten mit begleitender Radiatio und Chemotherapie		Alleinige intrathekale Therapie	
	n = 51*		n = 21		n = 6		n = 20		n = 3	
Cauda-equina-Symptomatik										
	2	3,9 %	2	9,5 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Übelkeit										
Grad 1	1	2,0 %	0	0 %	0	0 %	1	5 %	0	0 %
Grad 2	3	5,9 %	0	0 %	1	16,7 %	2	10 %	0	0 %
Erbrechen										
Grad 1	2	3,9 %	0	0 %	1	16,7 %	1	5 %	0	0 %
Grad 2	1	2,0 %	0	0 %	0	0 %	1	5 %	0	0 %
Schwindel										
Grad 1	2	3,9 %	1	4,8 %	0	0 %	0	0 %	1	33,3 %
Grad 2	1	2,0 %	0	0 %	0	0 %	1	5 %	0	0 %
Diarrhoe										
Grad 1	1	2,0 %	1	4,8 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 2	2	3,9 %	1	4,8 %	0	0 %	1	5 %	0	0 %
Rückenschmerzen										
Grad 1	3	5,9 %	3	14,3 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 2	1	2,0 %	0	0 %	1	16,7 %	0	0 %	0	0 %
Grad 3	1	2,0 %	1	4,8 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %

Nebenwirkung	Gesamt-population		Patienten mit begleitender Chemotherapie		Patienten mit begleitender Radiatio		Patienten mit begleitender Radiatio und Chemotherapie		Alleinige intrathekale Therapie	
	n = 51*		n = 21		n = 6		n = 20		n = 3	

Mukositis

Grad	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grad 1	6	11,8 %	2	9,5 %	0	0 %	4	20 %	0	0 %
Grad 2	2	3,9 %	2	9,5 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 3	2	3,9 %	0	0 %	1	16,7 %	1	5 %	0	0 %
Grad 4	1	2,0 %	1	4,8 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %

Kopfschmerz

Grad	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grad 1	1	2,0 %	1	4,8 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 2	2	4,0 %	0	0 %	0	0 %	1	5 %	1	33,3 %

Anämie

Grad	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grad 0	29	56,9 %	7	33,3 %	4	66,7 %	16	80 %	2	66,6 %
Grad 1	3	5,9 %	3	14,3 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 2	7	13,7 %	4	19,0 %	1	16,7 %	2	10 %	0	0 %
Grad 3	5	9,8 %	3	14,3 %	1	16,7 %	0	0 %	1	33,3 %
Grad 4	5	9,8 %	4	19,0 %	0	0 %	1	5 %	0	0 %

Leukozytopenie

Grad	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grad 1	2	3,9 %	2	9,5 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 2	3	5,9 %	1	4,8 %	1	16,7 %	1	5 %	0	0 %
Grad 3	2	3,9 %	0	0 %	1	16,7 %	1	5 %	0	0 %
Grad 4	10	19,6 %	6	28,6 %	0	0 %	4	20 %	0	0 %

Thrombozytopenie

Grad	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grad 1	4	7,8 %	2	9,5 %	0	0 %	2	10 %	0	0 %
Grad 2	3	5,9 %	1	4,8 %	0	0 %	2	10 %	0	0 %
Grad 3	1	2,0 %	0	0 %	1	16,7 %	0	0 %	0	0 %
Grad 4	12	23,5 %	10	47,6 %	0	0 %	2	10 %	0	0 %

Nebenwirkung	Gesamtpopulation	Patienten mit begleitender Chemotherapie	Patienten mit begleitender Radiatio	Patienten mit begleitender Radiatio und Chemotherapie	Alleinige intrathekale Therapie
	n = 51*	n = 21	n = 6	n = 20	n = 3

Nebenwirkung Grad 3 und 4

	18	35,3 %	10	47,6 %	1	16,7 %	7	35,0 %	0	0,0 %
--	----	--------	----	--------	---	--------	---	--------	---	-------

Nebenwirkung gesamt (Grad 1–4)

	31	60,8 %	16	76,2 %	4	66,7 %	10	50,0 %	1	33 %
--	----	--------	----	--------	---	--------	----	--------	---	------

*bei einem Patienten konnten keine Angaben erhoben werden, da nach einmaliger Gabe liposomalen Cytarabins intrathekal eine ambulante Weiterbetreuung erfolgte. Die nachbehandelnde Praxis konnte bei Arztwechsel nicht eruiert werden.

4.1.5 Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit der Patienten des Gesamtkollektives lag bei elf Monaten (95 % KI: 8,8-13,2 Monate; MW: 11,3 Monate) (Abbildung 8). Ein signifikanter Einfluss der Anzahl der intrathekalen Gaben auf die Überlebenszeit ließ sich nicht ermitteln ($p = 0,81$).

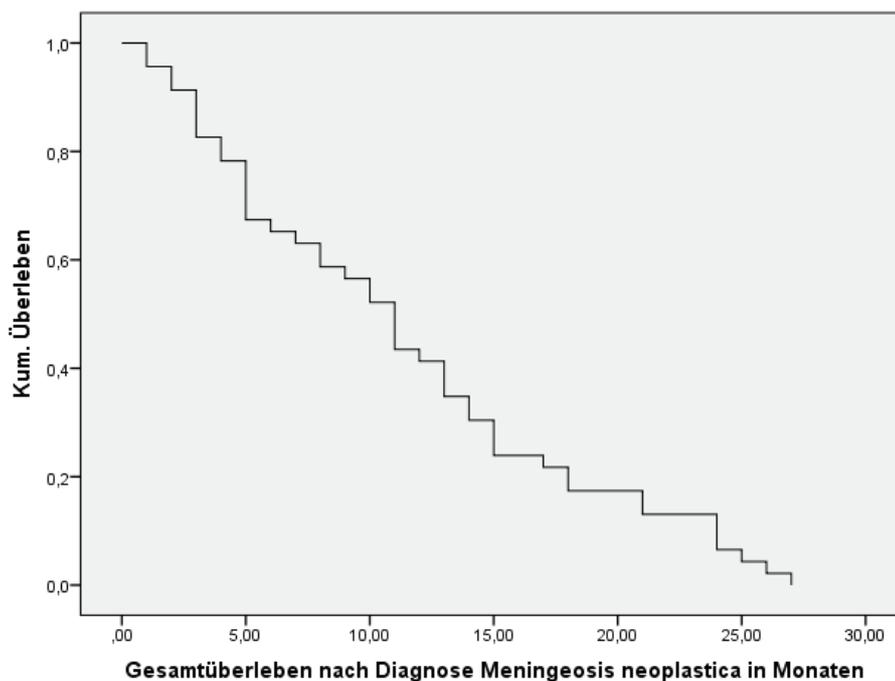


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve – Gesamtkollektiv

Die mediane Überlebenszeit bei einer begleitenden systemischen Chemotherapie lag bei elf Monaten (95 % KI: 8,8-13,2 Monate). Erfolgte keine begleitende systemische Chemotherapie, betrug die mediane Überlebenszeit zehn Monate (95 % KI: 7,2-12,8 Monate). Ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit zwischen den beiden Subgruppen konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,41$) (Abbildung 9).

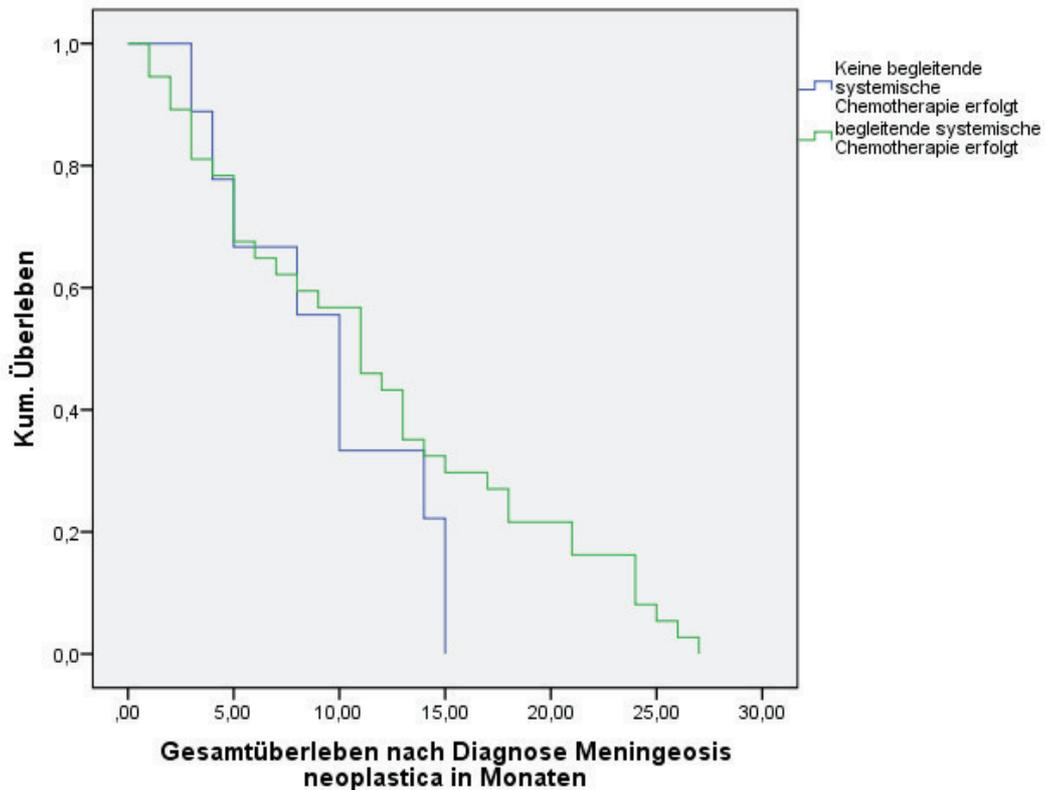


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve – Gesamtkollektiv mit und ohne begleitende systemische Chemotherapie

Die mediane Überlebenszeit bei begleitender Radiatio lag bei zehn Monaten (95 % KI: 6,5-13,5 Monate; MW: 10,2 Monate). Erfolgte keine begleitende Radiatio, betrug die mediane Überlebenszeit 13 Monate (95 % KI: 8,5-17,5 Monate; MW: 13,3 Monate). Es bestand kein signifikanter Einfluss einer begleitenden Radiatio auf die Überlebenszeit ($p = 0,61$) (Abbildung 10).

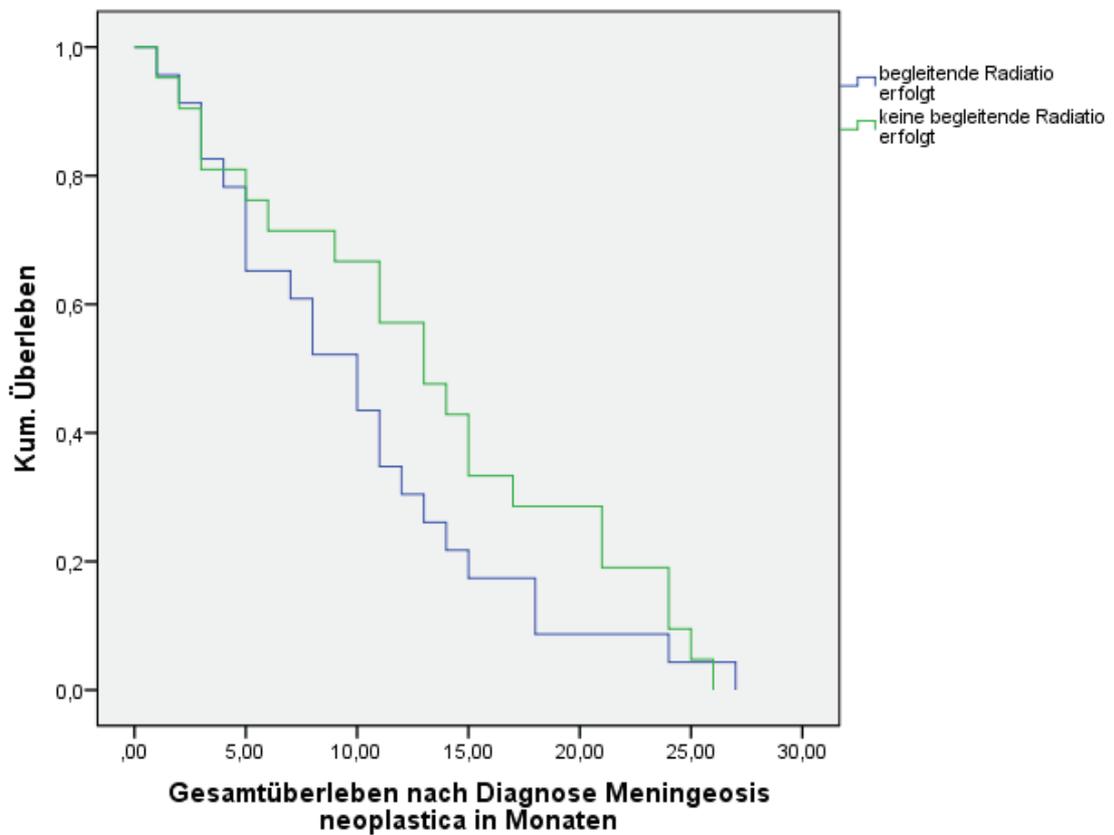


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve – Gesamtkollektiv mit und ohne begleitende Radiatio

Unter einer begleitenden systemischen Chemotherapie und einer Radiatio lag die mediane Überlebenszeit bei acht Monaten (95 % KI: 2,5-13,5 Monate; MW: 10,4 Monate). Erfolgte keine kombinierte begleitende Therapie betrug die mediane Überlebenszeit elf Monate (95 % KI: 7,6-14,4 Monate; MW: 12 Monate). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht erfasst werden ($p = 0,84$; Abbildung 11).

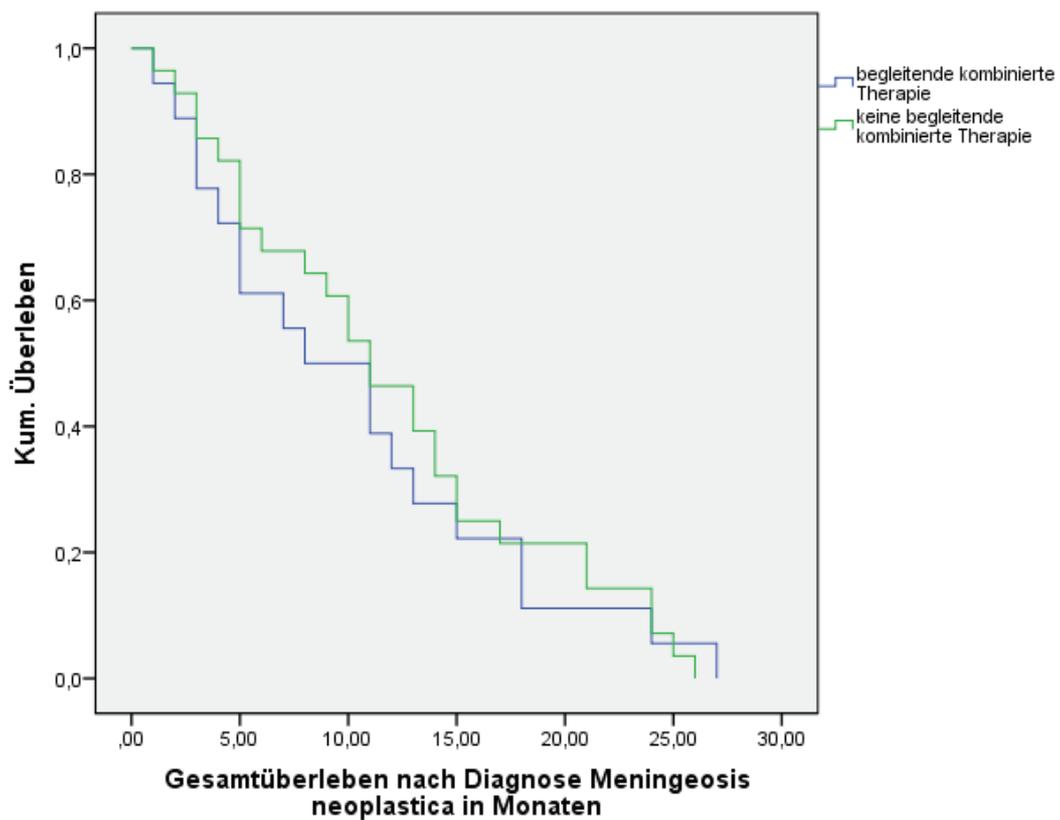


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve – Gesamtkollektiv mit und ohne begleitende kombinierte Therapie

4.2 Subgruppe mit hämatologischen Neoplasien

Als größte Subgruppe wurden 37 Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen (12 Frauen und 25 Männer) gesondert analysiert (Tabelle 8). Die häufigste Diagnose in dieser Gruppe war das B-NHL, von dem 22 Patienten (59,5 %) betroffen waren. Bei neun Patienten mit einer hämatologischen Neoplasie wurde die Diagnose der Meningeosis neoplastica zeitgleich mit der Erstdiagnose der Grunderkrankung gestellt. Bei den anderen 28 Patienten erfolgte die Diagnose der Meningeosis neoplastica zwischen einem Monat und zehn Jahren nach der Erstdiagnose der Grunderkrankung (MW: 6,8 Monate; Median 6 Monate).

Tabelle 8: Patientencharakteristika der Subgruppe mit hämatologischen Grunderkrankungen

		Patienten (n)	Prozent (%)
Alter (Jahre)	Median	59,2	
	Range	24-81	
Geschlecht	männlich	25	67,6
	weiblich	12	32,4
Karnofsky-Index	90–100 %	7	18,9
	80–90 %	1	2,7
	70–80 %	7	18,9
	60–70 %	5	13,5
	50–60 %	3	8,1
	40–50 %	1	2,7
	30–40 %	2	5,4
	20–30 %	1	2,7
	keine Angabe	10	27
Entitäten	B-Zell Non-Hodgkin- Lymphom (B-NHL)	22	59,5
	Akute Myeloische Leukämie (AML)	6	16,2
	Primäres ZNS-Lymphom	3	8,1
	Akute Lymphatische Leukämie (ALL)	2	5,4
	Myelom	2	5,4
	Chronische Myeloische Leukämie (CML)	1	2,7
	Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)	1	2,7

Zwei Patienten der Subgruppe erhielten liposomales Cytarabin intrathekal ohne begleitende Therapie, einem Patienten wurde das liposomale Cytarabin prophylaktisch verabreicht, sodass für diesen Fall keine Auswertung der therapeutischen Gabe erfolgen konnte. Insgesamt erhielten 34 Patienten (91,9 %) eine begleitende Therapie (Tabelle 9). Davon wurden 18 Patienten (48,6 %) zusätzlich mit einer Chemotherapie behandelt, 13 Patienten (35,1 %) bekamen eine Radio- und Chemotherapie. Eine isolierte begleitende Radiatio erhielten drei Patienten (8,1 %).

Tabelle 9: Begleitende Tumorthherapie in der Subgruppe der Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen

	Patienten (n)	Prozent (%)
Ausschließliche Gabe liposomalen Cytarabins	2	5,4
Begleitende systemische Chemotherapie	18	48,6
Begleitende Radiatio	3	8,1
Begleitende systemische Chemotherapie und Radiatio	13	35,1

4.2.1 Diagnosestellung und klinisches Beschwerdebild

Die meisten Patienten (16 Patienten, 43,2 %) zeigten bei der Diagnosesicherung der Meningeosis neoplastica sowohl pathologische neurologische und radiologische Untersuchungsbefunde als auch positive Liquorbefunde (Abbildung 12). Die Kombination aus neurologischer Symptomatik und pathologischem Liquorbefund sicherte die Diagnose bei zehn Patienten (27,0 %).

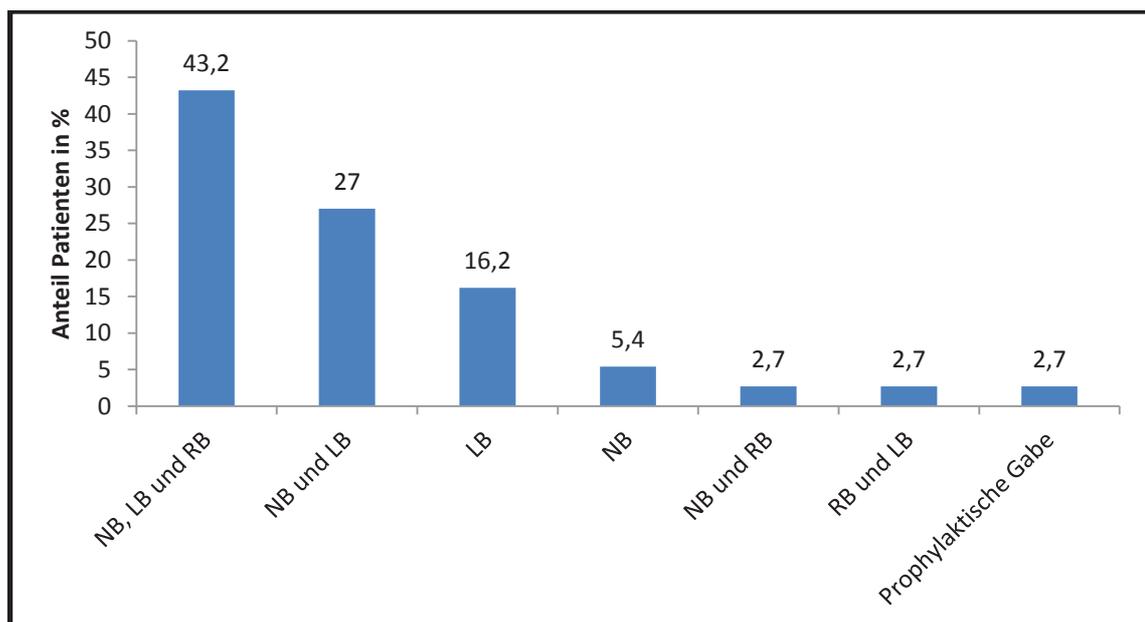


Abbildung 12: Diagnosestellung über Liquorbefund (LB), radiologischem Befund (RB) und/oder neurologische Symptomatik (NB)

Neurologische Symptomatik

Eine neurologische Symptomatik war bei 29 Patienten (78,4 %) dieser Subgruppe wegweisend. Die meisten Patienten wiesen eine Hirnnervenbeteiligung auf (n = 13; 44,8 %). Ein Überblick über die neurologische Symptomatik findet sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Neurologische Symptome bei Erstdiagnose der Meningeosis neoplastica – Subgruppe mit hämatologischen Neoplasien

Art der neurologischen Symptome	Patienten (n)	Prozent (%)
Hirnnervenbeteiligung	13	44,8
Paresen	7	24,1
Desorientiertheit	3	10,3
Krampfanfall	2	6,9
Ataxie	1	3,4
Amaurosis	1	2,7
Sensibilitätsstörung	1	2,7
Somnolenz	1	2,7

Neuroradiologische Befunde

Bei allen Patienten der Subgruppe erfolgte initial eine radiologische Befunderhebung (Computertomografie oder MRT). Von den 37 Patienten zeigten fast die Hälfte der Patienten (n = 18, 48,6 %) ein meningeales Enhancement.

Liquor

Eine diagnostische Liquorpunktion erfolgte initial bei 33 Patienten (89,2 %). Bei den verbleibenden vier Patienten wurde der Liquor direkt vor der Instillation des liposomalen Cytarabins bei eindeutiger radiologischer Bildgebung und neurologischer Symptomatik entnommen.

4.2.2 Therapiecharakteristika

In der hämatologischen Subgruppe beschränkte sich die liposomale Cytarabintherapie bei elf Patienten (29,7 %) auf eine einzige intrathekale Applikation. Bei einem Patienten wurde das liposomale Cytarabin zwölfmal verabreicht. Im Median erhielten die Patienten der Subgruppe dreimal liposomales Cytarabin (Range 1-12 Gaben).

Intrathekale Therapie

In der Subgruppe mit den hämatologisch erkrankten Patienten erhielten nur zwei Patienten (5,4 %) ausschließlich eine intrathekale Therapie mit liposomalen Cytarabin ohne eine begleitende systemische Chemotherapie oder Radiatio. Dabei handelte es sich um eine Patientin mit einem diffus großzelligem B-NHL und eine Patientin mit einem ZNS-Lymphom.

Begleitende systemische Chemotherapie

Begleitend zur intrathekalen Gabe liposomalen Cytarabins erhielten 31 Patienten (83,8 %) dieser Subgruppe eine systemische Chemotherapie.

Begleitende kranielle Radiatio

Eine therapiebegleitende Radiatio (vier Wochen vor bis acht Wochen nach der intrathekalen Applikation von liposomalem Cytarabin) erhielten 16 Patienten (43,2 %) der Subgruppe.

Intrathekale Kombinationstherapien und Vortherapien

Mehr als die Hälfte der Patienten wurden vor der Applikation des liposomalen Cytarabins bereits mit anderen Substanzen intrathekal therapiert. Eine Triple-Therapie (MTX, Cytarabin und Dexamethason), erhielten 16 Patienten (43,2 %), zwei Patienten (5,4 %) erhielten MTX und einem Patienten wurde eine Kombination aus Dexamethason und MTX verabreicht (2,7 %). 15 Patienten (40,5 %) wurden vor der Applikation des liposomalen Cytarabins intrathekal nicht vortherapiert. Für vier Patienten (10,8 %) konnte in diesem Punkt keine Angabe gemacht werden, da diese Patienten extern vorbehandelt wurden (Tabelle 11).

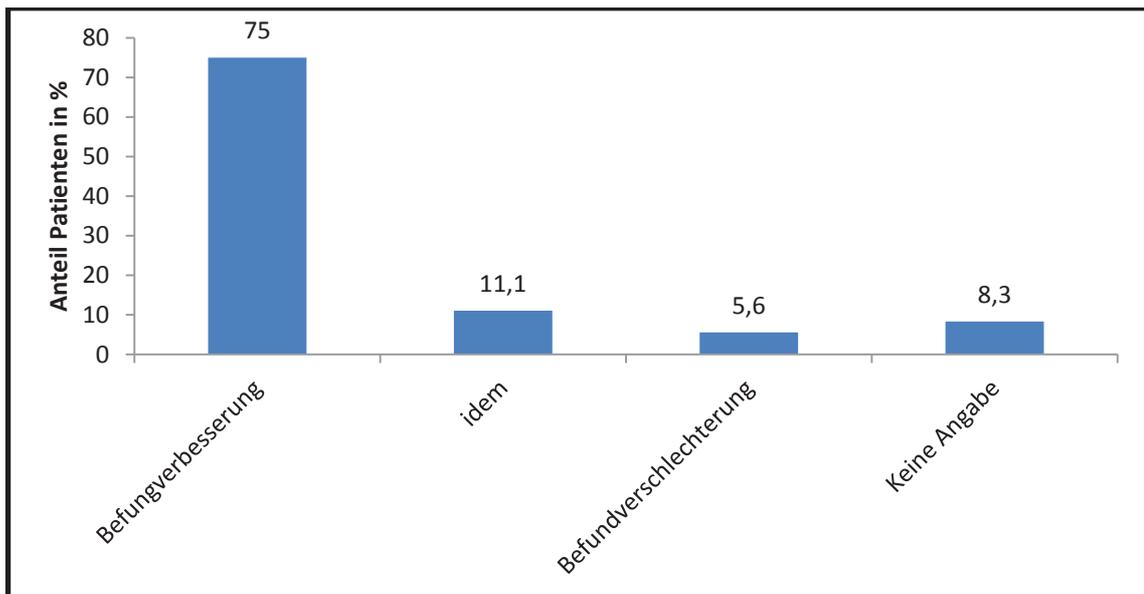
Tabelle 11: Intrathekale Vortherapien

	Patienten (n)	Prozent (%)
Keine intrathekale Vortherapie	15	40,5
Intrathekale Triple-Therapie*	15	40,5
MTX -Monotherapie	2	5,4
Kombination aus Dexamethason und MTX	1	2,7
Keine Angabe	4	10,8

*Cytarabin, MTX und Dexamethason

4.2.3 Therapieansprechen

Von 36 Patienten mit einer hämatologischen Grunderkrankung (ein Patient mit prophylaktischer Gabe wurde von der Auswertung ausgeschlossen) konnte bei insgesamt 27 Patienten (75,0 %) ein Therapieansprechen beobachtet werden. Bei vier Patienten (11,1 %) traten keine Veränderungen auf und bei zwei Patienten (5,6 %) war eine Verschlechterung der Befunde zu verzeichnen. Beide Patienten mit einer Befundverschlechterung zeigten eine progrediente Hirnnervenbeteiligung. Für drei Patienten (8,3 %) ließ sich der Therapieverlauf aufgrund der externen ärztlichen Weiterbetreuung nicht nachvollziehen (Abbildung 13 und Tabelle 12).



Abbildungen 13: Therapieansprechen – Subgruppe der hämatologischen Grunderkrankungen

In Tabelle 12 ist das Therapieansprechen in der Subgruppe Gesamtkollektiv nach unterschiedlichen Parametern aufgeführt. Eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik trat bei insgesamt 7 Patienten auf (19,4 %).

Tabelle 12: Therapieansprechen in der Subgruppe mit hämatologischen Grunderkrankungen

	Patienten (n)	Prozent (%)
Verbesserung der neurologischen Symptomatik	7	19,4
Reduktion der Liquorzellzahl	6	16,7
Verbesserung der neurologischen Symptomatik und Reduktion der Liquorzellzahl	6	16,7
Verbesserung der neurologischen Symptomatik, des radiologischen Befundes sowie Reduktion der Liquorzellzahl	5	13,9
Verbesserung des neurologischen und radiologischen Befundes	2	5,6
Verbesserung des radiologischen Befundes und Reduktion der Liquorzellzahl	1	2,8
keine Befundänderung	4	11,1
Befundverschlechterung	2	5,6
keine Angabe, da externe Weiterbetreuung	3	8,3

In Tabelle 13 ist das Therapieansprechen in der Subgruppe der Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen unter begleitender Radiatio bzw. systemischer Chemotherapie aufgeführt.

Tabelle 13: Therapieansprechen unter begleitender Therapie

		Therapieansprechen			Gesamt
		ja	nein	keine Angabe	
Begleitende Radiatio	ja	12	4	0	16
	nein	15	2	1	18
	keine Angabe	0	1	2	3
Begleitende Chemotherapie	nein	5	1	0	6
	ja	22	6	3	31
Gesamt		27	7	3	37

Therapieansprechen – Neurologische Symptome

Bei initial 29 neurologisch auffälligen Patienten der Subgruppe trat bei 20 Patienten (69,0 %) eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik im Laufe der Therapie auf (Abbildung 14). Bei drei Patienten (10,3 %) war der neurologische Befund gleichbleibend. Bei vier Patienten (13,8 %) konnte der Verlauf bei externer Vor- bzw. Weiterbetreuung nicht beurteilt werden. Bei zwei Patienten (6,9 %) verschlechterte sich die neurologische Symptomatik im Sinne einer progredienten Hirnnervenbeteiligung (ein Patient mit ALL, ein Patient mit multiplem Myelom).

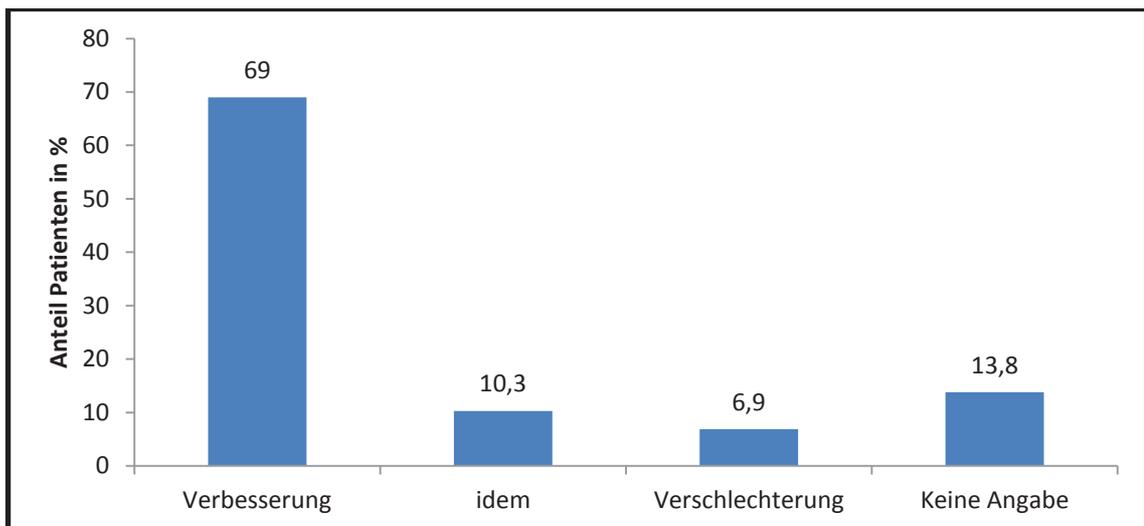


Abbildung 14: Therapieansprechen unter Therapie mit intrathekalem, liposomalen Cytarabin – Neurologische Symptomatik

Therapieansprechen – Radiologische Befunde

Die Kontrolle des radiologischen Befundes erfolgte im Median drei Wochen (Range 1 bis 16 Wochen) nach intrathekaler Ersttherapie. Von den 18 Patienten mit initial positiven radiologischen Befunden der hämatologischen Subgruppe zeigten acht Patienten (44,4 %) eine Verbesserung der Symptomatik. Bei drei Patienten (16,7 %) waren keine Veränderungen und bei einem Patienten mit einem ZNS-Lymphom (5,6 %) eine Verschlechterung des radiologischen Befundes zu verzeichnen. Bei vier Patienten (22,2 %) war keine Nachverfolgung möglich, da die Patienten verstarben bzw. extern weiterbetreut wurden. Bei zwei Patienten (11,1 %) fanden im Verlauf der Therapie keine bildgebenden Untersuchungen statt (Abbildung 15).

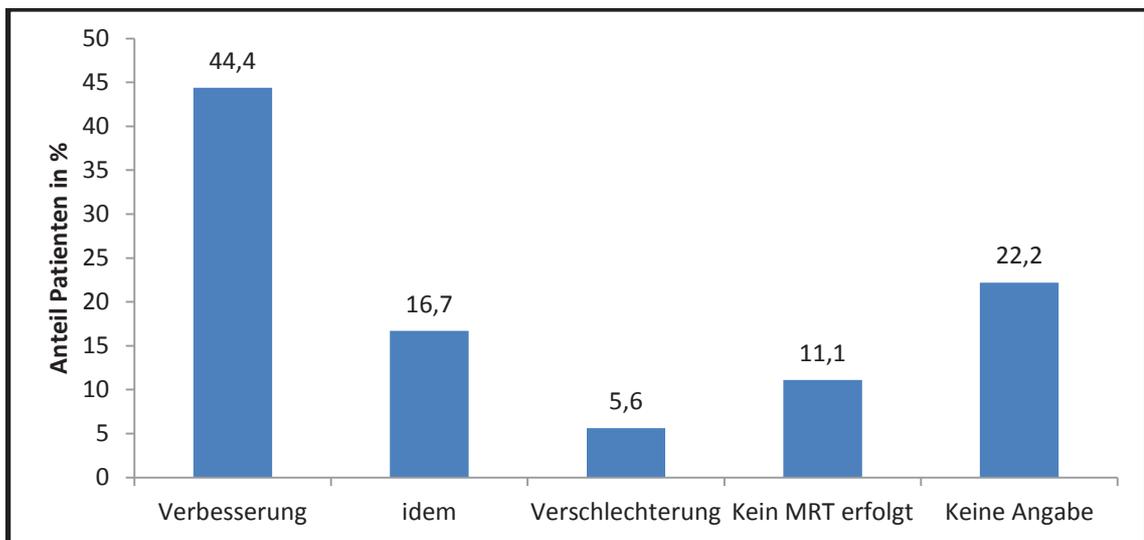


Abbildung 15: Therapieansprechen unter Therapie mit intrathekalem, liposomalem Cytarabin – MRT

Therapieansprechen – Liquorbefund

In der hämatologischen Subgruppe erhielten 33 Patienten (89,2 %) eine oder mehrere Liquorpunktionen im Verlauf. Von diesen Patienten war bei 18 Patienten (54,5 %) eine Verbesserung des Liquorbefundes nach intrathekaler Gabe liposomalem Cytarabins zu verzeichnen. Bei drei Patienten (9,1 %) blieb der Liquorbefund unverändert. Bei acht Patienten (24,2 %) fehlten weitere Angaben aufgrund einer externen ärztlichen Weiterbetreuung und vier Patienten (12,1 %) verstarben bevor eine weitere Liquorpunktion erfolgen konnte (Abbildung 16).

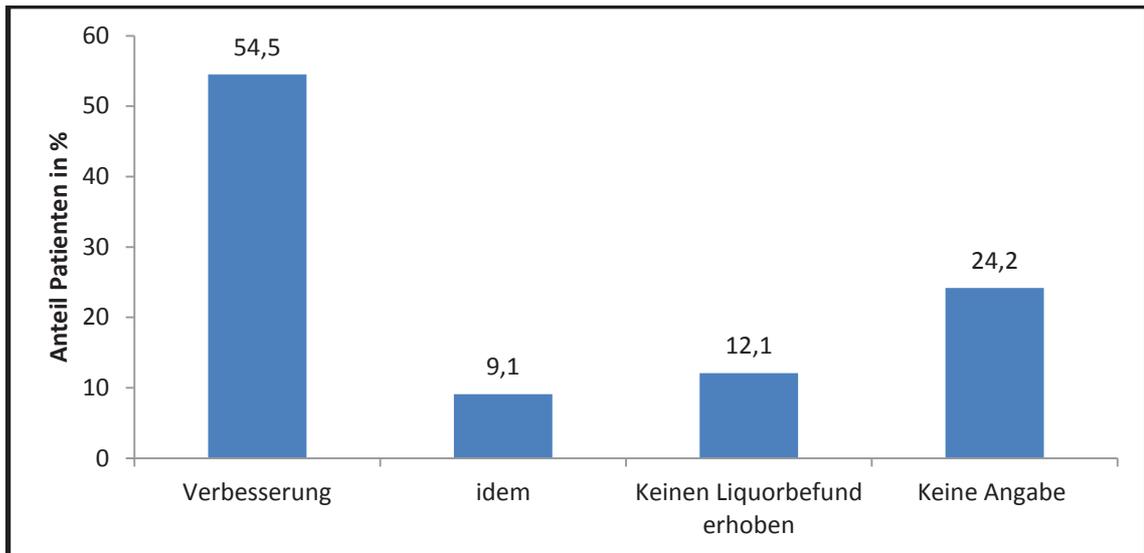


Abb. 16: Therapieansprechen unter Therapie mit intrathekalem, liposomalem Cytarabin – Liquorbefund

4.2.5 Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle 14 sind die in der Subgruppe der hämatologischen Neoplasien aufgetretenen Nebenwirkungen aufgelistet. Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählen Thrombozytopenien höheren Grades und Mukositiden.

Insgesamt traten bei 22 von 37 Patienten (59,5 %) der Subgruppe Nebenwirkungen auf, davon bei 14 Patienten (63,6 %) als CTC-Grad 3 und 4 spezifizierte Nebenwirkungen. Von den 31 Patienten, die eine begleitende systemische Chemotherapie erhielten, zeigten 20 Patienten (64,5 %) Nebenwirkungen, davon erlitten 13 Patienten (65,0 %) Nebenwirkungen der CTC-Grade 3 oder 4. Bei acht der 16 Patienten (50,0 %), die begleitend eine Radiatio erhielten, traten Nebenwirkungen auf, sechs Patienten waren hierbei von schweren Nebenwirkungen der CTC-Grade 3 oder 4 betroffen (75,0 %).

Tabelle 14: Nebenwirkungen bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen

Nebenwirkung	Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen	Patienten mit begleitender Chemotherapie	Patienten mit begleitender Radiatio	Patienten mit begleitender Radiatio und Chemotherapie	Alleinige intrathekale Therapie
	gesamt n = 37*	n = 18	n = 3	n = 13	n = 2

Cauda-equina-Symptomatik

Grad 3	2	5,4 %	2	11,1 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %

Nebenwirkung	Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen		Patienten mit begleitender Chemotherapie		Patienten mit begleitender Radiatio		Patienten mit begleitender Radiatio und Chemotherapie		Alleinige intrathekale Therapie	
--------------	---	--	--	--	-------------------------------------	--	---	--	---------------------------------	--

Übelkeit

Grad 1	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 2	2	5,4 %	0	0 %	0	0 %	2	15,4 %	0	0 %

Erbrechen

Grad 1	1	2,7 %	0	0 %	0	0 %	1	7,7 %	0	0 %
Grad 2	1	2,7 %	0	0 %	0	0 %	1	7,7 %	0	0 %

Schwindel

Grad 1	1	2,7 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	50,0 %
Grad 2	1	2,7 %	0	0 %	0	0 %	1	7,7 %	0	0 %

Körpertemperatur

Grad 1	3	8,1 %	2	11,1 %	0	0 %	1	7,7 %	0	0 %
Grad 2	4	10,8 %	3	16,7 %	0	0 %	1	7,7 %	0	0 %
Grad 3	1	2,7 %	0	0 %	0	0 %	1	7,7 %	0	0 %

Diarrhoe

Grad 1	1	2,7 %	1	5,6 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 2	2	5,4 %	1	5,6 %	0	0 %	1	7,7 %	0	0 %

Rückenschmerzen

Grad 1	2	5,4 %	2	11,1 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 2	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %

Mukositis

Grad 1	5	13,5 %	2	11,1 %	0	0 %	3	23,1 %	0	0 %
Grad 2	2	5,4 %	2	11,1 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 3	2	5,4 %	0	0 %	1	0 %	1	7,7 %	0	0 %
Grad 4	1	2,7 %	1	5,6 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %

Kopfschmerz

Grad 1	1	2,7 %	1	5,6 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 2	2	5,4 %	0	0 %	0	0 %	1	7,7 %	1	50,0 %

Nebenwirkung	Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen		Patienten mit begleitender Chemotherapie		Patienten mit begleitender Radiatio		Patienten mit begleitender Radiatio und Chemotherapie		Alleinige intrathekale Therapie	
--------------	---	--	--	--	-------------------------------------	--	---	--	---------------------------------	--

Anämie

Grad 0	19	51,4 %	5	27,8 %	3	100 %	9	69,2 %	2	100 %
Grad 1	3	8,1 %	3	16,7 %	0	0 %	2	15,4 %	0	0 %
Grad 2	6	16,2 %	4	22,2 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 3	2	5,4 %	2	11,1 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 4	5	13,5 %	4	22,2 %	0	0 %	1	7,7 %	0	0 %

Leukozytopenie

Grad 1	2	5,4 %	2	11,1 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Grad 2	2	5,4 %	0	0 %	0	0 %	1	7,7 %	0	0 %
Grad 3	2	5,4 %	1	5,6 %	1	33,3 %	1	7,7 %	0	0 %
Grad 4	8	21,6 %	6	33,3 %	0	0 %	2	15,4 %	0	0 %

Thrombozytopenie

Grad 1	3	8,1 %	2	11,1 %	0	0 %	1	7,7 %	0	0 %
Grad 2	2	5,4 %	1	5,6 %	0	0 %	1	7,7 %	0	0 %
Grad 3	1	2,7 %	0	0 %	1	33,3 %	0	0 %	0	0 %
Grad 4	11	29,7 %	9	50 %	0	0 %	2	15,4 %	0	0 %

Nebenwirkung Grad 3 und 4

	14	37,8 %	8	44,4 %	1	33,3 %	5	38,5 %	0	0 %
--	----	--------	---	--------	---	--------	---	--------	---	-----

Nebenwirkung gesamt

	22	59,5 %	13	72,2 %	1	33,3 %	7	53,8 %	1	50 %
--	----	--------	----	--------	---	--------	---	--------	---	------

*bei einem Patienten konnten keine Angaben erhoben werden, da nach einmaliger Gabe liposomalen Cytarabins intrathekal eine ambulante Weiterbetreuung ohne Datenerhebung erfolgte.

4.2.6 Überlebenszeiten

In der Subgruppe der hämatologischen Grunderkrankungen lag die mediane Überlebenszeit der Patienten bei elf Monaten (95 % KI: 5,3-16,7 Monate) (Abbildung 17). Die Anzahl der intrathekalen Gaben liposomalen Cytarabins hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten ($p = 0,96$).



Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve – Subgruppe mit hämatologischen Grunderkrankungen

Bei den Patienten der Subgruppe mit hämatologischen Grunderkrankungen war mit begleitender systemischer Chemotherapie eine mediane Überlebenszeit von elf Monaten zu beobachten (95 % KI: 4,4-17,6 Monate) (Abbildung 18). Ohne systemische Chemotherapie lag die mediane Überlebenszeit bei acht Monaten (95 % KI: 0,8-15,2 Monate, MW: 9 Monate). Ein Einfluss begleitender systemischer Chemotherapien auf die Überlebenszeit ließ sich statistisch nicht nachweisen ($p = 0,49$).

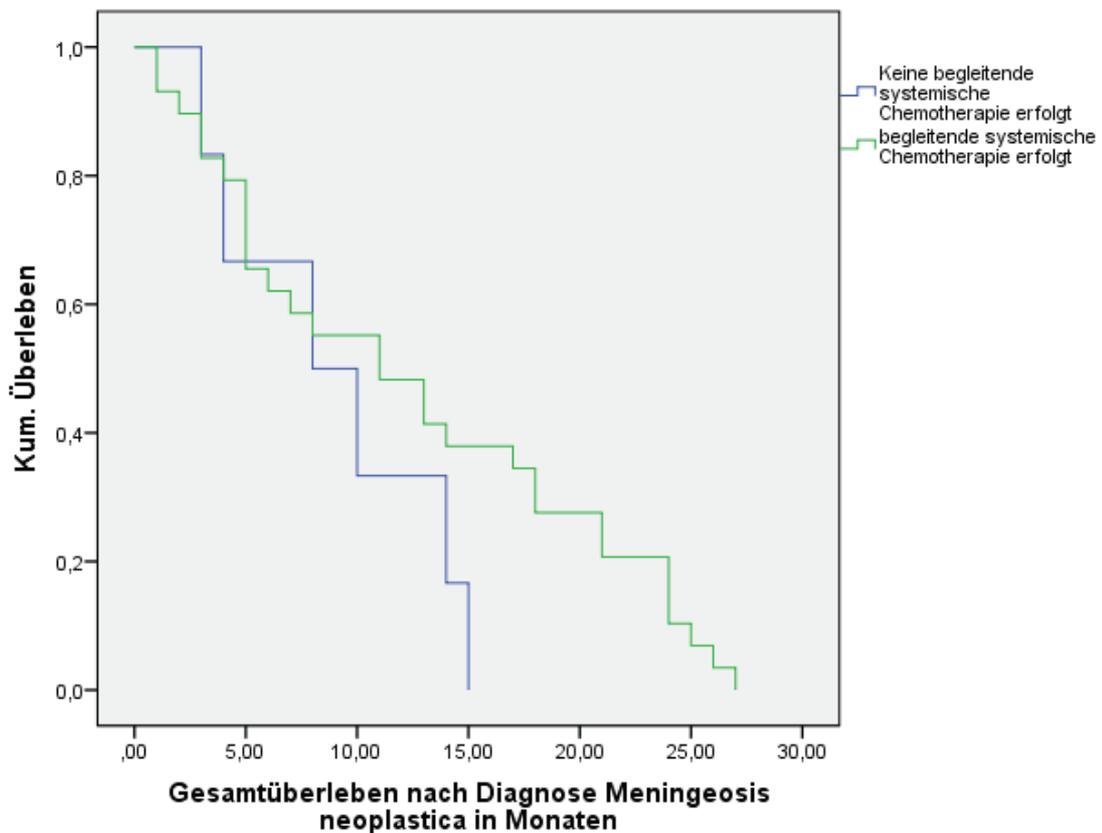


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve – Subgruppe mit hämatologischen Grunderkrankungen: Vergleich mit und ohne begleitende systemische Chemotherapie

4.2.4 ZNS-Lymphome

Die Diagnose Meningeosis neoplastica betraf auch drei Patienten mit einem ZNS-Lymphom. In diesen Fällen erfolgte die Diagnosestellung durch eine auffällige neurologische Symptomatik und wurde mittels MRT bestätigt. Bei einem Patienten zeigte sich darüber hinaus initial auch ein positiver Liquorbefund. Die neurologische Symptomatik äußerte sich durch Krampfanfälle bzw. Somnolenz und zunehmende Desorientiertheit. Zwei der Patienten mit ZNS-Lymphom erhielten begleitend eine Helmfeld-Bestrahlung, ein Patient zusätzlich eine systemische Chemotherapie. Die neurologische Symptomatik konnte bei allen drei Patienten durch die intrathekale Therapie verbessert werden.

Nach vorübergehender Symptombesserung wurde im weiteren Verlauf ein Progress des ZNS-Lymphoms deutlich, der eine Therapieumstellung erforderte.

5 Diskussion

Die Therapie der Meningeosis neoplastica stellt im Rahmen der Behandlung von Krebspatienten eine besondere Herausforderung dar. Bei diesen palliativen Therapiesituationen sollte die Erhaltung der Lebensqualität im Mittelpunkt jeder Therapie stehen. Die konventionellen Therapiemöglichkeiten der Meningeosis neoplastica waren vor der Einführung der liposomalen Formulierung von Cytarabin beschränkter [22]. Das gemeinsame Ziel aller medikamentösen therapeutischen Strategien war die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke.

Die strahlentherapeutische Behandlung des gesamten Gehirns und des Spinalkanals geht mit potentiellen Komplikationen wie z.B. Blutbildveränderungen durch Schädigung des Knochenmarks im Bereich der Wirbelkörper, Mukositis im Kopf-Hals-Bereich bzw. im Abdomen und Verschlechterung der Nierenfunktion durch Strahlenbelastung der Nieren einher. Eine zur Erreichung therapeutischer Dosen im Liquor notwendige, dosisintensivierte systemische Therapie (MTX, Cytarabin) führt potentiell ebenfalls zu schweren Nebenwirkungen wie beispielsweise Mukositis, Knochenmarkdepression und Nephrotoxizität. Die intrathekale Anwendung konventioneller Zytostatika ist durch die rasche Eliminierung der Substanzen aus dem Liquor limitiert. Die Halbwertszeit von konventionellem Cytarabin im Liquor beträgt nach intraventrikulärer Gabe maximal 3,4 Stunden [32] bzw. nach intrathekaler lumbaler Gabe maximal 0,74 Stunden. Diese kurzen Halbwertszeiten machen wiederholte Gaben in kurzen Zeitintervallen notwendig [41, 42].

Durch die Verwendung einer liposomalen Trägerstruktur, aus der der verkapselte Wirkstoff mit einer Liquorhalbwertszeit von 130 Stunden freigesetzt wird, können die Punktionsfrequenz gesenkt und gleichbleibend hohe Cytarabinspiegel im Liquor gesichert werden.

Die klinische Anwendung von liposomalem Cytarabin erfolgte zunächst bei hämatologischen Neoplasien wie Leukämien und Lymphomen, bei denen Cytarabin in konventioneller Zubereitung routinemäßig eingesetzt wird. In einer nicht verblindeten, randomisierten Studie mit 28 Lymphompatienten zeigten Glantz et al. [43] durch die Verwendung der liposomalen Formulierung eine verbesserte Wirksamkeit mit einer Steigerung der Ansprechraten von 15 % auf 71 % und eine signifikante Steigerung des Karnofsky-Index durch die Verbesserung der neurologischen Symptomatik [11]. Bei einer offen randomisierten Untersuchung mit 60 Patienten mit soliden Tumoren zeigte die DepoFoam®-Formulierung von Cytarabin im Vergleich zu MTX allerdings keine signifikant unterschiedlichen Ansprechraten (26 % unter liposomalem Cytarabin vs. 20 % unter MTX). Dagegen verlängerten sich die Zeit bis zur neurologischen Progression (58

Tage unter liposomalem Cytarabin vs. 30 Tage unter MTX; $p = 0,007$) sowie das mediane Überleben (105 Tage unter liposomalem Cytarabin vs. 78 Tage unter MTX; $p = 0,15$) signifikant [11]. Für Patientinnen mit Brustkrebs konnten Jaeckle et al. [29] ähnliche Ansprechraten (28 %) für liposomales Cytarabin zeigen.

5.1 Einordnung der Daten dieser Arbeit

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Ansprechrate von 72 % im Gesamtkollektiv ist mit den publizierten Ansprechraten zu liposomalem Cytarabin bei hämatologischen Neoplasien vergleichbar (z.B. Glantz et al.: 71 %) [44]). Im Vergleich zu Arbeiten mit Patienten mit soliden Tumoren ist die erhobene Ansprechrate vergleichsweise hoch (z.B. Jaeckle: 28 %, Glantz: 26 %) [11, 29]. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass es sich bei den Patienten der vorliegenden Studie in der Mehrzahl (37 von 51 Patienten) um Betroffene mit hämatologischen Grunderkrankungen handelte. In Bezug auf das Gesamtüberleben werden in der Literatur Zeiträume von bis zu 100 Tagen nach der Diagnose einer Meningeosis neoplastica unter Therapie mit liposomalem Cytarabin angegeben (Jaeckle et al. 2002: 95 Tage, Glantz et al. 1999/solide Tumoren: 105 Tage, Jaeckle et al. 2001/Brustkrebs: 88 Tage, Glantz et al. 2010/Lymphome: 99,5 Tage) [11, 29, 37, 45]. In der vorliegenden Analyse war der Zeitraum des medianen Gesamtüberlebens mit elf Monaten (335 Tage) deutlich länger. Eine mögliche Ursache für diese Diskrepanz ist die in der vorliegenden Studie bei nahezu allen Patienten durchgeführte, parallele systemische Chemotherapie bzw. die meningeale Strahlentherapie, die in den Zulassungsstudien nicht bzw. nur eingeschränkt (keine Ganzhirnradiatio, keine Hochdosistherapie mit MTX oder Cytarabin) erlaubt waren. Möglicherweise beruht das verlängerte Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs in der vorliegenden Arbeit aber auch auf dem Einschluss von drei Patienten mit Liquorbefall bei zerebralem Lymphom. Diese Patienten werden systemisch hochdosiert mit MTX und/oder Cytarabin therapiert und haben daher ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Patienten mit Meningeosis neoplastica. Weiter wurden auch Patienten mit Medulloblastom eingeschlossen, die in den Zulassungsstudien nicht mitbeobachtet wurden. Im untersuchten Kollektiv sticht eine Patientin mit Non-Hodgkin-Lymphom deutlich hervor: Sie erhielt zwölf intrathekale Applikationen liposomalen Cytarabins während des Beobachtungszeitraums. Demgegenüber wurden dem überwiegenden Anteil der eingeschlossenen Patienten nur ein bis zwei intrathekale Gaben liposomalen Cytarabins verabreicht. Eine so lange Überlebenszeit mit ähnlich vielen intrathekalen liposomalen Cytarabins lässt sich in der Literatur nicht finden. Gaviani et al. zeigten ebenfalls ein längeres Gesamtüberleben bis zu 300 Tagen bei Patienten mit Meningeosis neoplastica bei primären Hirntumoren und unter Thera-

pie mit liposomalem Cytarabin [7, 46]. Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Arbeit auch zwei Patienten mit Seminom und Meningeosis carcinomatosa eingeschlossen, bei denen ebenfalls ein gutes Ansprechen auf die systemische Chemotherapie bzw. eine hohe Strahlensensibilität zu erwarten war. Der positive Einfluss der systemischen Therapie auf das Outcome wird auch im Hinblick auf die hohe Ansprechrate (68 %) in der Gruppe der Patienten mit begleitender Chemotherapie deutlich.

5.2 Nebenwirkungen

Für ein im Bereich der palliativen Therapie eingesetztes Medikament ist eine niedrige Nebenwirkungsrate zu fordern, damit die durch die Erkrankung eingeschränkte Lebensqualität der Patienten nicht weiter abnimmt. In den klinischen Studien zu liposomalem Cytarabin traten vor allem Nebenwirkungen auf, die mit der intrathekalen Anwendung assoziiert sind. Dazu zählen Kopfschmerzen (bei 40 % der Patienten [28]), Cephalgien (bei 11 % der Medikamentengaben [28]) und Arachnoiditiden (bei 19 % der Therapiezyklen [28]). Glantz et al. [11] konnten bei einem Vergleich von intrathekalem MTX und Cytarabin keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die auftretenden Nebenwirkungen nachweisen. Systemische Nebenwirkungen sind aufgrund der geringen Plasmakonzentration bei intrathekaler Gabe von Cytarabin kaum zu erwarten [47]. Daher resultieren systemische Nebenwirkungen eher aus den begleitenden systemischen Therapien und/oder Strahlentherapien.

Insgesamt stellt die Therapie mit intrathekalem liposomalem Cytarabin eine gut tolerierte und nebenwirkungsarme Therapieform dar. Auch die in Europa übliche Applikation durch eine Lumbalpunktion (im Gegensatz zu intraventrikulären Kathetersystemen in den USA) erwies sich in der vorliegenden Arbeit nicht als nachteilig. In keinem Fall kam es zu lokalen Komplikationen oder zu einer bakteriellen Meningitis als Folge der Punktion.

Im Folgenden soll auf die wichtigsten Nebenwirkungen eingegangen werden, die bei mindestens zwei Patienten auftraten bzw. eine Ausprägung \geq CTC-Grad 3 hatten.

5.3.1 Kopfschmerz/Meningitis/Arachnoiditis

In der Zulassungsstudie zur intrathekalen, liposomalen Cytarabin-Therapie bei Meningeosis lymphomatosa von Glantz et al. entwickelten 27 % der behandelten Patienten Kopfschmerzen und 4 % einen Meningismus [43]. In einer Studie mit Mammakarzinom-Patientinnen, die aufgrund einer Meningeosis carcinomatosa intrathekal mit liposomalem Cytarabin behandelt wurden, traten bei 11 % der Patientinnen Kopfschmerzen auf. Als weitere Nebenwirkung wur-

de eine Arachnoiditis erfasst, die bei 19 % der Patientinnen nachweisbar war [10]. Die Autoren der Studie wiesen aber darauf hin, dass als Auslöser für die Arachnoiditis neben dem liposomalen Cytarabin auch die Meningeosis selbst in Frage kommt. In der vorliegenden Analyse mit 51 Patienten klagten nur 6 % der Patienten über Kopfschmerzen. Bei der Einordnung dieser Befunde muss berücksichtigt werden, dass bei der erfolgten retrospektiven Auswertung im Gegensatz zu den prospektiven Zulassungsstudien keine systematische Befragung bezüglich spezifischer Nebenwirkungen stattfand. Daher scheint es wahrscheinlich, dass die ermittelte Inzidenz von Kopfschmerzen und meningealen Reizzuständen niedriger lag als der tatsächliche Wert. Im Rahmen der Studie wurden nur die Patienten erfasst, die aktiv über Kopfschmerzen berichteten und deren Aussagen durch Ärzte und/oder Pflegepersonal dokumentiert wurden. Zur Evaluierung der Inzidenz dieser Nebenwirkungen wäre eine standardisierte Befragung und Dokumentation im Rahmen der intralumbalen Therapie mit liposomalem Cytarabin wünschenswert gewesen.

5.3.2 Blutbild-Veränderungen

Aktuell gibt es nur wenige Studien zur hämatologischen Toxizität von intrathekal appliziertem liposomalem Cytarabin, so dass es für die vorliegenden Daten kaum Vergleichsdaten gibt. In vielen Untersuchungen von Glantz et al. [11] und von Jaeckle [29, 45] werden hämatologische Toxizitäten nicht analysiert. In der randomisierten Studie von Glantz mit Patienten mit soliden Tumoren [11] kam es unter der Therapie mit liposomalem Cytarabin bei 7,7 % der Patienten zu einer Neutrozytopenie Grad 3-4 und bei 3,2 % der Patienten zu einer Thrombozytopenie Grad 3-4. Eine Grad 3-4 Anämie trat nicht auf. In der vorliegenden Studie waren 23,5 % der Patienten des Gesamtkollektivs von einer Grad 3-4 Neutrozytopenie betroffen. In der Subgruppe mit begleitenden Chemotherapie lag der Anteil bei 28,6 %, in der Subgruppe mit begleitender Strahlentherapie nur bei 16,7 %. Bei der Bewertung dieser Unterschiede sollte aber berücksichtigt werden, dass die absoluten Patientenzahlen mit $n = 6$ (begleitende Chemotherapie) und $n = 1$ (begleitende Radiotherapie) sehr gering waren. Dennoch lassen die Befunde die Vermutung zu, dass das Blutbild vornehmlich durch die systemische Therapie und weniger durch die intrathekale Therapie mit liposomalem Cytarabin negativ beeinflusst wurde. Der hohe Anteil von Patienten mit einer Thrombozytopenie Grad 3-4 bei begleitenden Chemotherapie (47,6 % versus 25,5 % im Gesamtkollektiv) unterstreicht diese Annahme. Eine Anämie trat in der vorliegenden Analyse bei 20 % der Patienten auf, auch diese Symptomatik sollte am ehesten als Nebenwirkung der Systemtherapie gewertet werden. Pharmakokinetische Unter-

suchungen belegen, dass nach einer intrathekalen Therapie mit liposomalem Cytarabin der Wirkstoff nur sporadisch im Plasma nachgewiesen werden kann [47].

5.3.3 Mukositis

Im untersuchten Patientenkollektiv trat lediglich bei drei Patienten (5,9 %) eine Mukositis Grad 3-4 auf. Unabhängig von der Gradeinteilung kam es bei etwa einem Fünftel der Patienten zu einer Mukositis als Nebenwirkung der Therapie. Aufgrund der erhöhten Infektionsgefahr, der auftretenden Schmerzen und der konsekutiv reduzierten Nahrungsaufnahme kann es beim Auftreten einer Mukositis zu einer Therapieverzögerung bzw. zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten kommen. Im Vergleich mit den Angaben der Fachinformation lag die Inzidenz der Mukositis (21,6 % alle Schweregrade) relativ hoch [36]. Jaeckle et al. erwähnen die Mukositis in ihren Studien überhaupt nicht [29, 45]. Eine begleitende Radiatio und/oder systemische Chemotherapie stellen weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Mukositis dar. Möglicherweise beruht die hohe Inzidenz der Mukositis in der vorliegenden Studie auf dem hohen Anteil von Patienten, die eine begleitende Therapie erhielten. Prinzipiell sollten gefährdete Patienten hinsichtlich einer angemessenen Mundpflegehygiene aufgeklärt werden.

5.3.4 Übelkeit und Erbrechen

Unter liposomalem Cytarabin kommt es eher selten zu Übelkeit und Erbrechen. Die Inzidenz lag sowohl bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen als auch bei Patienten mit soliden Tumoren [43, 45] bei maximal 2 %. In der vorliegenden Studie waren von Erbrechen 5,9 % (n = 3) bzw. von Übelkeit 7,9 % (n = 4) der Patienten des Gesamtkollektives betroffen. Zur Evaluierung der Befunde sind Analysen mit größeren Fallzahlen erforderlich. Weiter sollten auch begleitende Therapien (simultane hochemetogene Chemotherapie, Oberbauchbestrahlung, etc.) differenziert berücksichtigt werden.

5.3.5 Cauda-equina-Syndrom

Als seltene, aber ungewöhnlich schwere Nebenwirkung wurde in der vorliegenden Analyse bei zwei Patienten ein Cauda-equina-Syndrom dokumentiert. Dies äußerte sich in beiden Fällen durch sensible Ausfälle im Bereich der Oberschenkel (sogenannte Reithosenparästhesie) sowie dem Verlust der Sphinkterfunktion mit Harn- und Stuhlinkontinenz.

In der Literatur [48-50] wird diese schwere Nebenwirkung bei bis zu 21 % der verabreichten Therapiezyklen mit liposomalem Cytarabin angegeben. Die beiden, im Rahmen der vorliegenden Studie erfassten Patienten, wurden parallel mit Hochdosis-MTX-haltigen Protokollen behandelt. Die Kombination zweier neurotoxischer Therapien erhöht möglicherweise das Risiko des Auftretens des Cauda-equina-Syndroms. Aus diesem Grund sollten Patienten unter einer solchen Therapie engmaschig kontrolliert werden, gegebenenfalls müssen alternative Therapieoptionen ins Auge gefasst werden. Obwohl der weitere Verlauf in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wurde, soll die partielle Besserung der Beschwerden nach Ende der Therapie mit liposomalem Cytarabin nicht unerwähnt bleiben.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Effektivität und Sicherheit von intrathekal verabreichtem liposomalen Cytarabin bei der Behandlung der Meningeosis neoplastica retrospektiv analysiert. Hierzu wurden Akten von 51 Patienten, die im Zeitraum von März 2004 bis September 2011 am Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg intrathekal mit liposomalem Cytarabin behandelt wurden, ausgewertet. Die Patienten wurden unabhängig von der bestehenden Grunderkrankung und dem gewählten Therapieregime in die Auswertung eingeschlossen. Als primärer Studienendpunkt wurde die Überlebenszeit nach Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica erfasst. Als weitere Outcomes wurde die Überlebenszeit nach Grunddiagnose, der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und dem Auftreten der Meningeosis neoplastica sowie das Therapieansprechen dokumentiert. Die Nebenwirkungen der Therapie wurden anhand der Common Toxicity Criteria des National Cancer Institutes bewertet.

Insgesamt konnten die Daten von 50 Patienten ausgewertet werden, die liposomales Cytarabin intrathekal als Einzeltherapie oder zusammen mit einer systemischen Chemotherapie und/oder Radiotherapie verabreicht bekamen. Ein Patient wurde von der Analyse ausgeschlossen, da Cytarabin hier prophylaktisch appliziert wurde. Aufgrund des überwiegenden Anteils an Patienten mit hämatologischen Neoplasien ($n = 36$) wurde diese Subgruppe, neben der Analyse im Gesamtkollektiv, separat ausgewertet. Die mediane Überlebenszeit der Patienten nach Diagnosestellung der Meningeosis neoplastica lag bei elf Monaten, sowohl für Patienten des Gesamtkollektives (95 % KI: 8,8-13,2 Monate) als auch für Patienten der Subgruppe der hämatologischen Neoplasien (95 % KI: 5,3-16,7 Monate). Ein signifikanter Einfluss der Anzahl der intrathekalen Gaben auf die Überlebenszeit ließ sich für beide Gruppen nicht ermitteln ($p = 0,81$; $p = 0,96$). Das Therapieansprechen, definiert als Verbesserung der neurologischen Symptome, des initialen Liquorbefundes und/oder des radiologischen Befundes, wurde nach mindestens einer intrathekalen Gabe liposomalen Cytarabins evaluiert. Von 50 Patienten in der Gesamtauswertung zeigten 36 Patienten (72 %) ein Therapieansprechen, in der Subgruppe der hämatologischen Neoplasien konnte bei 27 von 36 Patienten (75 %) eine Verbesserung der Symptomatik verzeichnet werden. Bei 31 Patienten (60,8 %) in der Gesamtauswertung wurden Nebenwirkungen beobachtet, diese traten bei 18 Patienten (58,1 %) als Nebenwirkungen der CTC-Grade 3-4 auf. In der Subgruppe der hämatologischen Neoplasien traten bei 22 Patienten (59,5 %) Nebenwirkungen auf, hiervon erlebten 14 Patienten (63,6 %) Nebenwirkungen der CTC-Grade 3-4. Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählte die Mukositis, bei den hämatologischen Nebenwirkungen dominierten CTC-Grad 4 Leukozytopenien und Thrombozytopenien.

Intrathekal verabreichtes, liposomales Cytarabin ist bei Patienten mit Meningeosis neoplastica unabhängig von der Entität des Grundtumors wirksam und hat insbesondere bei hämatologischen Grunderkrankungen zu einer Verlängerung des Überlebens bei guter Verträglichkeit geführt. Die auftretenden Nebenwirkungen sind gering und können überwiegend der begleitenden systemischen Chemotherapie und/oder Strahlenbehandlung zugeordnet werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Gleissner, B. and M.C. Chamberlain, *Neoplastic meningitis*. Lancet Neurol, 2006. **5**(5): p. 443-52.
2. Mittica, G., et al., *Meningeal carcinomatosis underdiagnosis and overestimation: incidence in a large consecutive and unselected population of breast cancer patients*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 1021.
3. Jahnke, K., Korfel, A., Bischoff, J., Regierer A.C.; Thiel, E., *Phase 2 -Studie zur kombinierten systemischen und intrathekalen Chemotherapie mit Methotrexat, Ifosfamid und liposomalem Cytarabin (DepoCyt) bei HER-2/neu-negativen Patientinnen mit Mammakarzinom und Meningeosis neoplastica*. NOA Jahrestagung, 2008.
4. Strik H, P.P., *Meningeosis neoplastica*. Onkologe, 2009. **15**: p. 527-540.
5. Bischoff J TA, C.S., Ignatov A, *Meningeosis neoplastica beim Mammakarzinom*. TumorDiagnostik und Therapie, 2009. **30**: p. 83-88.
6. Gavrilovic, I.T. and J.B. Posner, *Brain metastases: epidemiology and pathophysiology*. J Neurooncol, 2005. **75**(1): p. 5-14.
7. Gaviani, P., et al., *Neoplastic meningitis from breast carcinoma with complete response to liposomal cytarabine: case report*. Neurol Sci, 2009. **30**(3): p. 251-4.
8. Mack, F.S., N.; Greschus, S.; Herrlinger, U.; Glas, M., *Therapiemanagement bei Meningeosis neoplastica solider Tumoren*. Journal Onkologie, 2013: p. 341-351.
9. Mack, F.S., N.; Herrlinger, U.; Glas, M., *Chemotherapie bei ZNS-Metastasen solider Tumoren*. Journal Onkologie, 2013. **6**: p. 352-356.
10. Glas, M., et al., *Liposomal cytarabine given concomitantly with radiotherapy in a patient with leptomeningeal metastasis from breast cancer*. J Neurol, 2008. **255**(11): p. 1838-9.
11. Glantz, M.J., et al., *A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors*. Clin Cancer Res, 1999. **5**(11): p. 3394-402.
12. Hoffmann, A.L., J.H. Buhk, and H. Strik, *Neoplastic meningitis from breast cancer: feasibility and activity of long-term intrathecal liposomal Ara-C combined with dose-dense temozolomide*. Anticancer Res, 2009. **29**(12): p. 5191-5.
13. Le Rhun, E., Zairi, F, Baranzelli, MC, Faivre-Pierret, M, Devos, P, Bonnetterre, J, *Survival of a cohort of 38 breast cancer patients with neoplastic meningitis treated with intrathecal liposomal Cytarabine*. ASCO, 2009.
14. Le Rhun, E., et al., *A retrospective case series of 103 consecutive patients with leptomeningeal metastasis and breast cancer*. J Neurooncol, 2013. **113**(1): p. 83-92.
15. Herrlinger U AS, T.E., *Meningeosis neoplastica im Rahmen einer ZNS-Metastasierung*. Onkologe 2008.
16. Thiel, E., Gleissner, B., *Meningeosis neoplastica*. Deutsches Ärzteblatt, 2006. **103**(39).
17. McClune, B., et al., *Intrathecal liposomal cytarabine for prevention of meningeal disease in patients with acute lymphocytic leukemia and high-grade lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2007. **48**(9): p. 1849-51.

18. Anaclerico B BV, C.A., Barolini M, Iacovino P, Fenu S, Anticoli-Borza P, Annino L, *Liposomal Cytarabine in the central nervous system prophylaxis of elderly patients with aggressive B-Cell-Non-Hodgkin's Lymphoma and undifferentiated acute leukemia: Preliminary results of a single-center experience*. BLOOD (ASH ANNUAL MEETING ABSTRACTS), 2006: p. 108.
19. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie: Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. 01.03.2014. Zitiert am 01.06.2016.*
20. DeAngelis, L.M., *Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis*. J Neurooncol, 1998. **38**(2-3): p. 245-52.
21. Chamberlain, M.C., *Neoplastic meningitis*. J Clin Oncol, 2005. **23**(15): p. 3605-13.
22. Berg, S.L. and M.C. Chamberlain, *Systemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy, and symptom management in the treatment of leptomeningeal metastasis*. Curr Oncol Rep, 2003. **5**(1): p. 29-40.
23. Bromberg, J.E., et al., *CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies*. Neurology, 2007. **68**(20): p. 1674-9.
24. Hegde, U., et al., *High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology*. Blood, 2005. **105**(2): p. 496-502.
25. Roguski, M., et al., *Survival following Ommaya reservoir placement for neoplastic meningitis*. J Clin Neurosci, 2015. **22**(9): p. 1467-72.
26. Mantripragada, S., *A lipid based depot (DepoFoam technology) for sustained release drug delivery*. Prog Lipid Res, 2002. **41**(5): p. 392-406.
27. Chamberlain, M.C., D.D. Tsao-Wei, and S. Groshen, *Phase II trial of intracerebrospinal fluid etoposide in the treatment of neoplastic meningitis*. Cancer, 2006. **106**(9): p. 2021-7.
28. Jaeckle, K.A., *Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment*. Semin Oncol, 2006. **33**(3): p. 312-23.
29. Jaeckle, K.A., et al., *Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine*. Br J Cancer, 2001. **84**(2): p. 157-63.
30. Chamberlain, M.C., et al., *Pharmacokinetics of intralumbar DTC-101 for the treatment of leptomeningeal metastases*. Arch Neurol, 1995. **52**(9): p. 912-7.
31. Kripp, M. and R.D. Hofheinz, *Treatment of lymphomatous and leukemic meningitis with liposomal encapsulated cytarabine*. Int J Nanomedicine, 2008. **3**(4): p. 397-401.
32. Zimm, S., et al., *Cytosine arabinoside cerebrospinal fluid kinetics*. Clin Pharmacol Ther, 1984. **35**(6): p. 826-30.
33. Bleyer, W.A., *Intrathecal depot cytarabine therapy: a welcome addition to a limited armamentarium*. Clin Cancer Res, 1999. **5**(11): p. 3349-51.
34. Benesch, M., et al., *Safety and toxicity of intrathecal liposomal cytarabine (Depocyte) in children and adolescents with recurrent or refractory brain tumors: a multi-institutional retrospective study*. Anticancer Drugs, 2009. **20**(9): p. 794-9.

35. Spina, M., et al., *Phase 2 study of intrathecal, long-acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma*. *Cancer*, 2010. **116**(6): p. 1495-501.
36. *Fachinformation DepoCyt 50 mg Injektionslösung [Internet]. Stand: 08.07.2010 [zitiert am 01.06.2015]. Mundipharma GmbH, Deutschland. Zulassungsnummer: EU/1/01/187/001.* .
37. Glantz, M.J., et al., *Route of intracerebrospinal fluid chemotherapy administration and efficacy of therapy in neoplastic meningitis*. *Cancer*, 2010. **116**(8): p. 1947-52.
38. Garcia-Marco, J.A., et al., *Efficacy and safety of liposomal cytarabine in lymphoma patients with central nervous system involvement from lymphoma*. *Cancer*, 2009. **115**(9): p. 1892-8.
39. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009 NIH publication # 09-7473.*
40. *IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.*
41. Chatelut, E., T. Kim, and S. Kim, *A slow-release methotrexate formulation for intrathecal chemotherapy*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1993. **32**(3): p. 179-82.
42. Kim, S., et al., *Extended CSF cytarabine exposure following intrathecal administration of DTC 101*. *J Clin Oncol*, 1993. **11**(11): p. 2186-93.
43. Glantz, M.J., et al., *Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(10): p. 3110-6.
44. Glantz MJ CM, B.T., Eric W, Cavalli F, Shapiro WR, *Interaction between route of intra-CSF chemotherapy administration and efficacy of therapy in patients with neoplastic meningitis*. *Journal of Clinical Oncology 2006. Annual Meeting Proceedings*.
45. Jaeckle, K.A., et al., *An open label trial of sustained-release cytarabine (DepoCyt) for the intrathecal treatment of solid tumor neoplastic meningitis*. *J Neurooncol*, 2002. **57**(3): p. 231-9.
46. Gaviani, P., et al., *Liposomal cytarabine in neoplastic meningitis from primary brain tumors: a single institutional experience*. *Neurol Sci*, 2013. **34**(12): p. 2151-7.
47. Phuphanich, S., et al., *A pharmacokinetic study of intra-CSF administered encapsulated cytarabine (DepoCyt) for the treatment of neoplastic meningitis in patients with leukemia, lymphoma, or solid tumors as part of a phase III study*. *J Neurooncol*, 2007. **81**(2): p. 201-8.
48. Jabbour, E., et al., *Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia*. *Blood*, 2007. **109**(8): p. 3214-8.
49. Ostermann, K., et al., *Neurologic complications after intrathecal liposomal cytarabine in combination with systemic polychemotherapy in primary CNS lymphoma*. *J Neurooncol*, 2011. **103**(3): p. 635-40.
50. Hilgendorf, I., et al., *Neurological complications after intrathecal liposomal cytarabine application in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*. *Ann Hematol*, 2008. **87**(12): p. 1009-12.

8. Thesen

1. Intrathekal verabreichtes, liposomales Cytarabin ist zur palliativen Therapie der Meningeosis neoplastica sowohl bei soliden Tumoren als auch bei hämatologischen Grunderkrankungen geeignet und wirksam und verlängert die Überlebenszeit der Patienten.
2. Das Ansprechen einer Therapie mit intrathekal verabreichtem, liposomalem Cytarabin ist sowohl radiologisch als auch klinisch nachweisbar und geht mit einer Reduktion maligner Zellen im Liquor einher.
3. Intrathekal verabreichtes, liposomales Cytarabin bewirkt eine Verbesserung der neurologischen Symptome der Meningeosis neoplastica und weist ein vergleichsweise niedriges Nebenwirkungsspektrum auf.
4. Aufgrund der langen Halbwertszeit des liposomalen Cytarabins und der damit einhergehenden niedrigeren intrathekalen Applikationsfrequenz ist die therapeutische Belastung für die Patienten im Vergleich zu konservativen Therapiestrategien reduziert.
5. Zu den seltenen aber schweren Nebenwirkungen nach intrathekaler Gabe liposomalem Cytarabins zählt das Cauda-equina-Syndrom, das in der vorliegenden Analyse bei zwei der 51 eingeschlossenen Patienten auftrat.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Cordula Globig
Geburtsdatum und -ort: 23.März 1974 in Sangerhausen
Adresse: Hallesche Str. 21; 06536 Südharz
E-Mail: Cordula.Globig@gmx.de

Beruflicher Werdegang

seit 04/2008 Niedergelassene internistische Hausärztin, Südharz OT Roßla
seit 04/2008 Notärztin im Bereich Mansfeld-Südharz
10/2007 - 03/2008 Schul- und Kindergartenuntersuchungen für das Gesundheitsamt des Muldentalkreises
07/2007 Fachärztin für Innere Medizin
02/2006 - 09/2007 Ärztin in Weiterbildung in der Inneren Abteilung des Krankenhauses Grimma
10/2005 - 01/2006 Ärztin in Weiterbildung in der Inneren Abteilung des Krankenhauses Eisleben
10/2005 - 1/2006 Notärztin im Bereich Mansfeld-Südharz
02/2005 Weiterbildung Fachkunde Rettungsdienst
02/2005 - 09/2005 Ärztin in Weiterbildung in der Inneren Abteilung der HELIOS Kliniken Leipzig Land und Haus Zwenkau

Arzt im Praktikum

05/2000 - 12/2000 Innere Abteilung des Katholischen Krankenhauses „St J. Nepomuk“ Erfurt
01/2001 - 10/2001 Innere Abteilung des Krankenhauses Grimma

Ausbildung

11/2001 Approbation als Ärztin
11/1999 3. Staatsexamen, Teilapprobation als Ärztin
10/1992 - 1999 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
09/1990 – 07/1992 Geschwister-Scholl-Gymnasium Sangerhausen, Abitur
09/1980 – 08/1990 POS Roßla

Sprachkenntnisse

Russisch Grundkenntnisse

Englisch Grundkenntnisse

Weitere Qualifikationen

DGIM

Fachkunde Rettungsdienst

Sonografie DEGUM Zertifikat

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Roßla im Juli 2016

Cordula Globig

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Roßla im Juli 2016

Cordula Globig