



UniversitätsKlinikum Heidelberg



NATIONALES CENTRUM  
FÜR TUMORERKRANKUNGEN  
HEIDELBERG

getragen von:  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
UniversitätsKlinikum Heidelberg  
Thoraxklinik-Heidelberg  
Deutsche Krebshilfe

# Vorträge

zum Thema

## Multiples Myelom / Plasmozytom

gehalten am

### Patiententag

28. September 2014

im Rahmen der

## Myelomtage Heidelberg 2014

# Auftrag Gesundheit

Forschung und Entwicklung haben bei Chugai ein klar definiertes Ziel: Ärzten neue Medikamente und Therapiekonzepte zur Verfügung zu stellen, mit denen Krebspatienten bestmögliche Chancen haben, ihre Krankheit zu besiegen. Dabei sollen hämatologische und onkologische Therapieschemata nicht nur immer effektiver werden, sondern sie müssen auch so konzipiert sein, dass der Patient seine Therapie mit geringstmöglicher körperlicher und seelischer Belastung erfährt. Denn nur dann kann er mit eigener Kraft an seiner Heilung mitarbeiten und auf eine gesunde Zukunft bauen.

Mit jeder neuen Medikamenten-Generation und mit kontinuierlicher Verbesserung bewährter Therapieoptionen kommen wir diesem Ziel jeden Tag ein Stück näher.



**Onkologie braucht Innovation.**

**Wir informieren Sie gerne über neue  
Perspektiven in der Onkologie:**

Chugai Pharma Deutschland  
Lyoner Straße 15  
60528 Frankfurt/M.

Telefon (069) 66 30 00 0  
Telefax (069) 66 30 00 50  
[www.chugaipharma.de](http://www.chugaipharma.de)

# Inhaltsverzeichnis

## **Grundbegriffe Multiples Myelom**

*Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt*

## **Als Krebspatient an einer Studie teilnehmen – was sollte man wissen?**

*Dr. Susanne Weg-Remers*

## **Neue Medikamente / Studien**

*Dr. Marc-Steffen Raab / Dr. Elias K. Mai*

## **Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation / allogene Stammzelltransplantation**

*Dr. Sandra Sauer / PD Dr. Ute Hegenbart*

## **Molekulare und bildgebende Diagnostik beim Multiplen Myelom**

*PD Dr. Dirk Hose / PD Dr. Jens Hillengaß*

## **Immuntherapie**

*Dr. Michael Hundemer*

## **Gesprächsforum für Angehörige**

*Brigitte Reimann*

## **Psychologische Aspekte im Krankheitsverlauf**

*Dipl.-Psych. Dagmar Tönnessen*

## **Therapie von Nebenwirkungen der Myelombehandlung**

*Dr. Maximilian Merz*

## **Verzeichnis der Referenten**



## **Grundbegriffe des Multiplen Myeloms**

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt

Das Multiple Myelom ist eine bösartige Erkrankung der Plasmazellen. Die gesunden Plasmazellen bilden Abwehrstoffe (Immunglobuline) und sind typischerweise überwiegend im Knochenmark beheimatet. Wenn die Plasmazellen bösartig entartet sind, kommt es zu einem Wachstum, welches die normale Blutbildung beeinträchtigen kann und sehr oft zur Knochenzerstörung führt. Weitere Symptome des Multiplen Myeloms können eine Einschränkung der Nierenfunktion, eine Blutarmut (Anämie) und/oder eine Erhöhung des Calciums, welches aus dem Knochen gelöst wird, im Blut sein. Wenn diese Symptome auftreten, ist die Behandlungsnotwendigkeit des Multiplen Myeloms gegeben.

Zur Prognoseabschätzung werden durch Blutuntersuchungen Werte gewonnen, welche relativ gutartige Krankheitsverläufe von prognostisch ungünstigen Verläufen abgrenzen. Durch die zusätzliche Analyse von genetischen Veränderungen lässt sich diese Prognose weiter präzisieren. In der Diagnostik wurden wesentliche Fortschritte bei der Beurteilung der frühen Knochenschädigung sowie der Darstellung des beteiligten Knochenmarks und der Weichteile erreicht. Hierzu sind die Magnetresonanztomographie (MRT, Kernspin) und die Ganzkörpercomputertomographie (CT) eine wesentliche Bereicherung. Zusätzlich zu den Blutuntersuchungen ist bei den Patienten der Urin zu analysieren. Durch die Urinuntersuchung lässt sich die Eiweißausscheidung, meist die Leichtkettenproduktion der bösartigen Plasmazellen, pro Tag quantifizieren. Weiterhin ist durch die Urin- und Blutuntersuchung, im Vergleich zu einer alleinigen Blutuntersuchung, eine bessere Einschätzung der Nierenfunktion gegeben.

Eine Therapie wird bei symptomatischen Patienten begonnen. Die kausale Behandlung erfolgt mit Zytostatika und neuen Medikamenten (Bortezomib, Thalidomid, Lenalidomid), welche die Myelomzellen zurückdrängen. Bei jüngeren Patienten (in der Regel jünger als 70 Jahre) wird eine intensive Behandlung (Hochdosistherapie) mit der Transplantation autologer (patienteneigener) Blutstammzellen angestrebt. Die neuen Medikamente werden in diese Behandlungsstrategien eingegliedert. Bei Patienten mit Kontraindikation für die Hochdosistherapie und bei Patienten, welche aufgrund des Alters für diese Behandlung nicht geeignet sind, werden heute Behandlungen primär mit Melphalan/Prednison in Kombination mit Bortezomib oder Thalidomid begonnen. Nachfolger der Wirkstoffe Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib sowie weitere neue Substanzen aus verschiedenen Klassen befinden sich in klinischer Erprobung (Studien) und zeigen vielversprechende Studienergebnisse.



UniversitätsKlinikum Heidelberg

**Patientenseminar  
Heidelberg, 28. September 2014**

---

**Multiples Myelom - Grundbegriffe**

Hartmut Goldschmidt  
Sektion Multiples Myelom  
Medizinische Klinik, Universität Heidelberg  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg

---



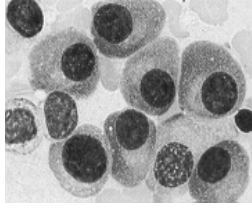


NATIONALES CENTRUM  
FÜR TUMORERKRANKUNGEN  
HEIDELBERG

UniversitätsKlinikum Heidelberg

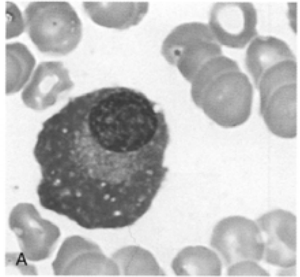
**Multiples Myelom**

- maligne hämatologische Systemerkrankung
- verursacht durch eine monoklonale Proliferation von Plasmazellen und deren Vorstufen
- 5600 Neuerkrankungen in Deutschland

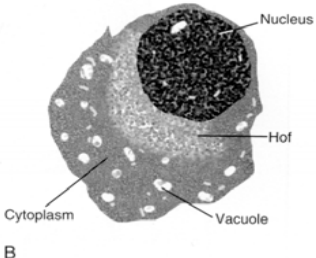


UniversitätsKlinikum Heidelberg

**Plasmazelle - Morphologie**



**Figure 9-6A** Plasma cell

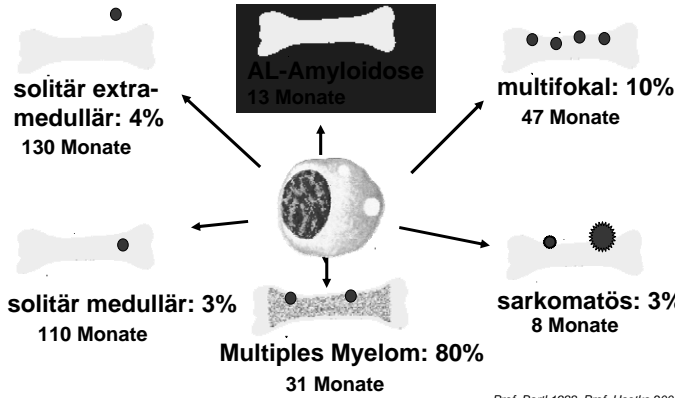


**Figure 9-6B** Schematic of plasma cell

*Carr und Rodak: Clin Hematol Atlas*

UniversitätsKlinikum Heidelberg

**Plasmazelluläre Neoplasien 1988**



**Multiples Myelom: 80%**  
31 Monate

**AL-Amyloidose**  
13 Monate

**solitär extra-medullär: 4%**  
130 Monate

**multifokal: 10%**  
47 Monate

**solitär medullär: 3%**  
110 Monate

**sarkomatös: 3%**  
8 Monate

*Prof. Bartl 1988, Prof. Haszka 2001*

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Definitionen

<p><b>Monoklonale Gammopathie Unbestimmter Signifikanz (MGUS)</b></p> <p>• &lt; 3g/dl M Gradient und • &lt; 10% Plasmazellen</p>	<p><b>Smoldering Myeloma</b></p> <p>• ≥ 3g/dl M Gradient oder • ≥ 10% Plasmazellen</p>	<p><b>Multiples Myelom</b></p> <p>• ≥ 10% Plasmazellen • M Gradient +</p>
--	--	---

Keine

Calcium (Kalziumerhöhung)  
Renal Insufficiency (Nierenfunktionsverschlechterung)  
Anemia (Blutarmut)  
Bone disease (Knochenschädigung)

Vorhanden

Calcium  
Renal Insufficiency  
Anemia  
Bone disease

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Krankheitsverlauf

\* modifiziert nach Durie 1992

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Stadieneinteilung nach Durie und Salmon

<b>Stadium I:</b>	alle nachfolgenden Kriterien Hb > 10 g/dl Calcium normal höchstens eine Osteolyse IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l, Bence-Jonce < 4 g/Tag
<b>Stadium II:</b>	weder Stadium I noch Stadium III
<b>Stadium III:</b>	mindestens eines der nachfolgenden Kriterien Hb < 8,5 g/dl Calcium > 3 mMol/l multiple Osteolysen IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, Bence-Jonce > 12 g/Tag

A: Kreatinin < 2 mg/dl; B: Kreatinin ≥ 2 mg/dl

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## International Staging System: β<sub>2</sub>M / S. Alb

<b>Stage 1</b>	Niedriges β <sub>2</sub> M < 3.5* <i>und</i> Serum-Albumin** ≥ 3.5 g/DL
<b>Stage 2</b>	β <sub>2</sub> M < 3.5 <i>aber</i> Albumin < 3.5 or β <sub>2</sub> M höher: 3.5 – < 5.5
<b>Stage 3</b>	Hohes β <sub>2</sub> M ≥ 5.5 mg/DL

\* mg/DL, \*\* g/DL

B. Durie 2003





## Prognosefaktoren beim Multiplen Myelom

- Albumin/Beta2-Mikroglobulin im Serum
- C-Reaktives Protein (CRP)
- LDH
- Alter
- Chromosomale Veränderungen mittels FISH Zytogenetik
- Zirkulierende Myelomzellen
- Extramedulläre Manifestationen (Weichteilherde)
- "Micro array classification" = Gene Expression Profiling (GEP)
- Bildgebung (Kernspin-Tomographie (MRI) oder Positronen-Emission-Tomographie (PET))

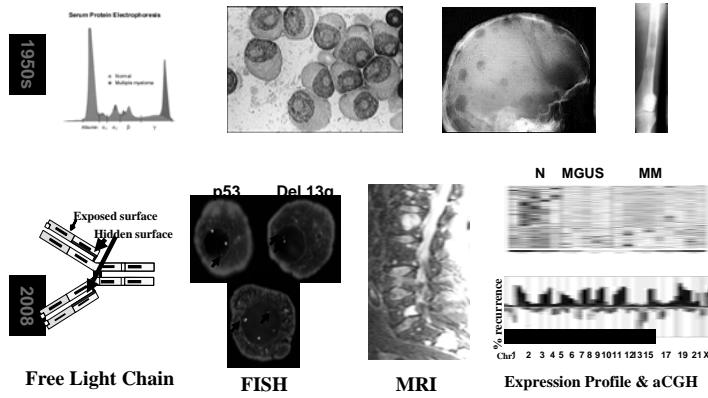
B. Durie 2003



## Diagnostik



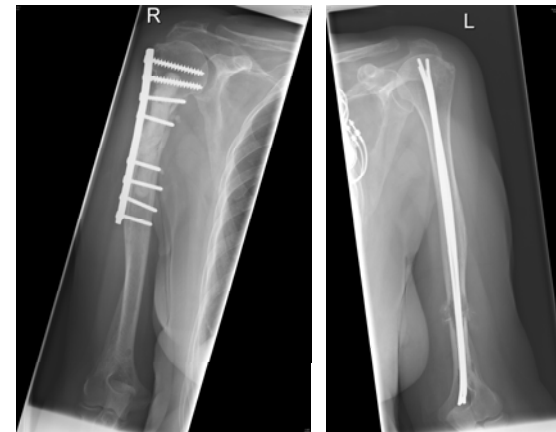
## MM Diagnostische Veränderungen



Professor Munshi, 2008

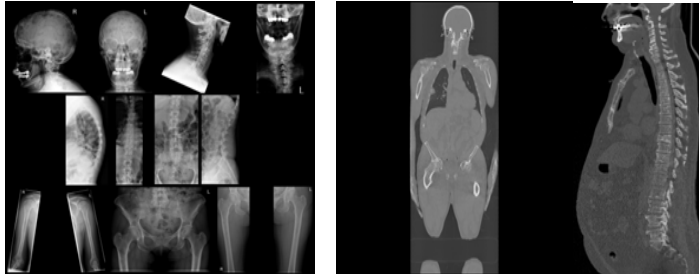


## Pathologische Frakturen





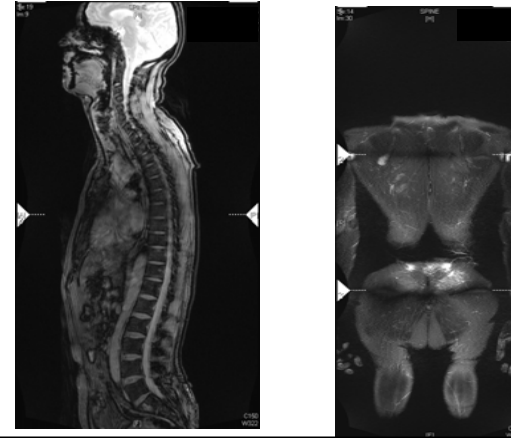
## “Whole Body CT” ist Standard!



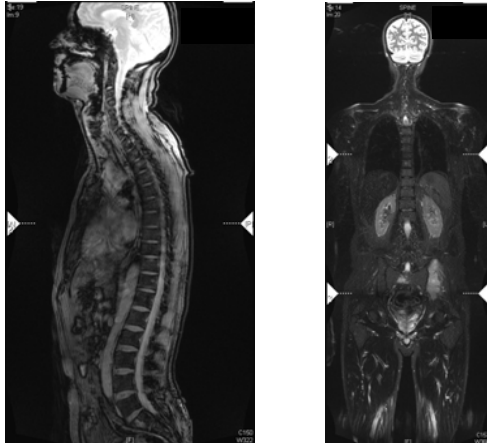
Wolf et al., Acta Oncol. 2014



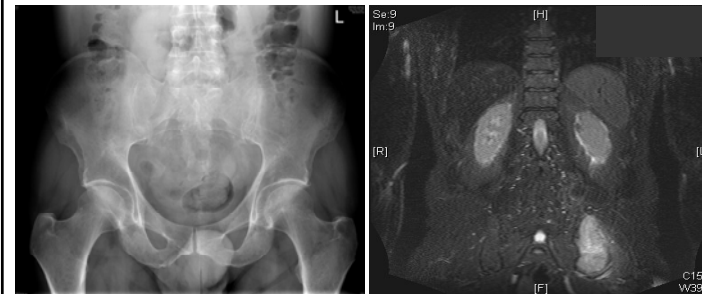
## Multiples Myelom – MRT



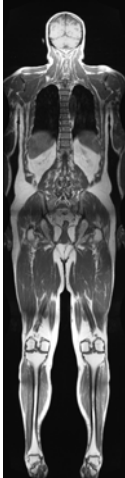
## MM – GMRT (Übersicht)



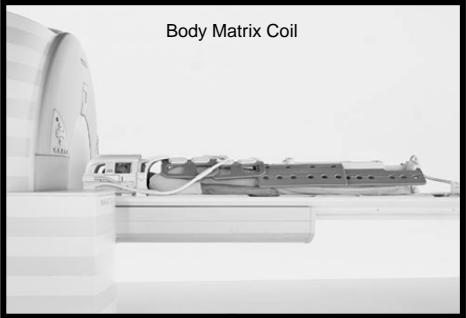
## MM – Röntgen und GMRT



UniversitätsKlinikum Heidelberg



## Whole Body MRI Methode

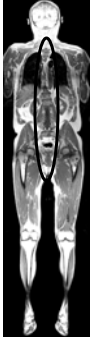


Body Matrix Coil


UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Vergleich von spinalem MRI und whole body MRI

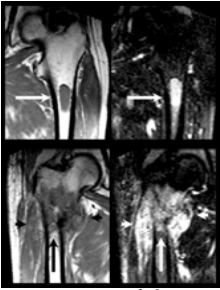
Localisation der focal lesions



➔



axial



extra-axial

Bäuerle T et al. Radiology 2009

UniversitätsKlinikum Heidelberg

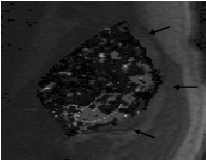
## Fragestellung – MRT (PET)

- „Frühere Erkennung“ von Myelomherden in und außerhalb des Knochenmarks (Bedeutung für Therapiebeginn)
- Definition biologischer Subentitäten
- Neue Klassifikation mittels MRT/PET
- Bessere Therapiekontrolle (Kontrastmittelaufnahme)
- Gewinnung (Punktion) von „Tumorzellen“ zur Diagnostik
- Bedeutung für Prognose

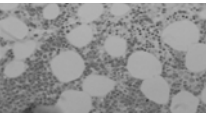
UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Thalidomid

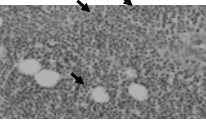
A



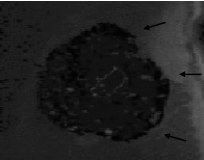
B



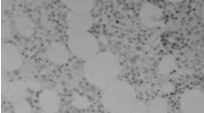
C



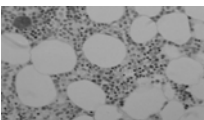
D

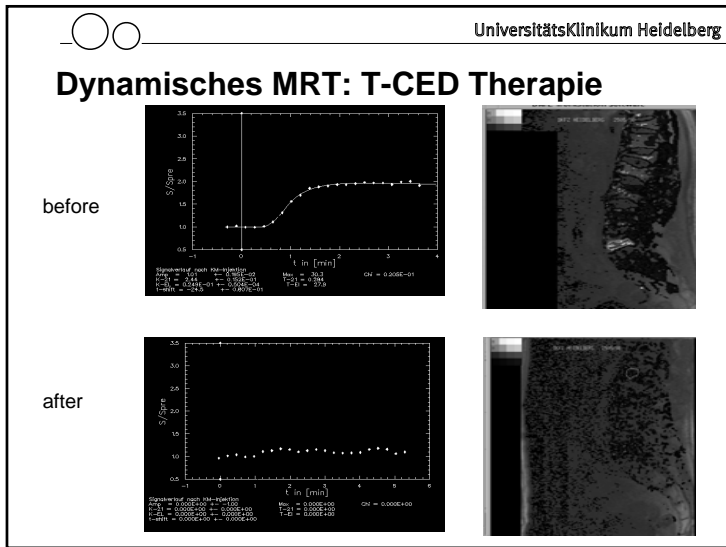


E



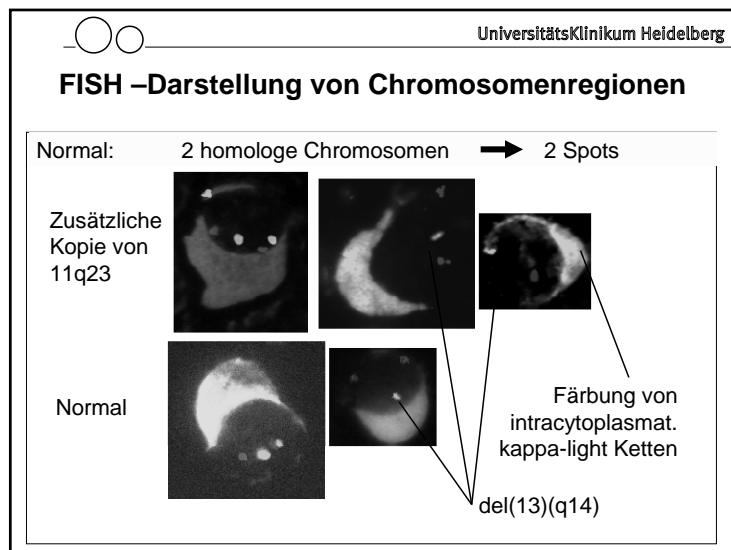
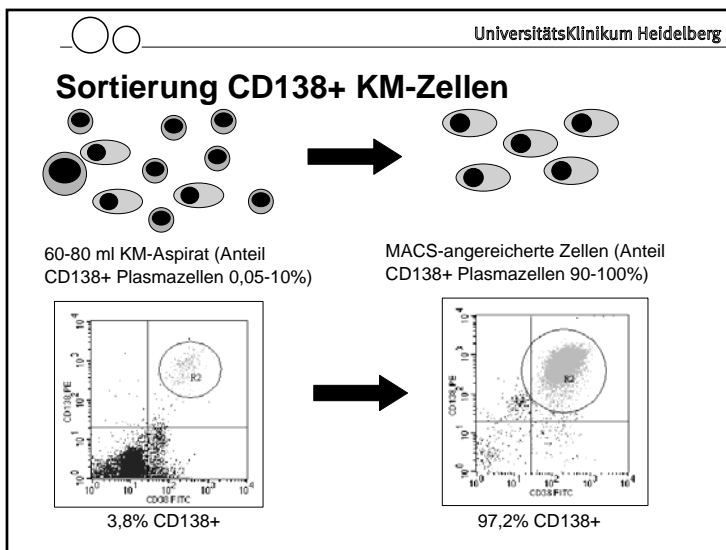
F





UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Zytogenetik und globale Gen-Expressionsanalysen





## DNA-microarray – Technische Grundlagen

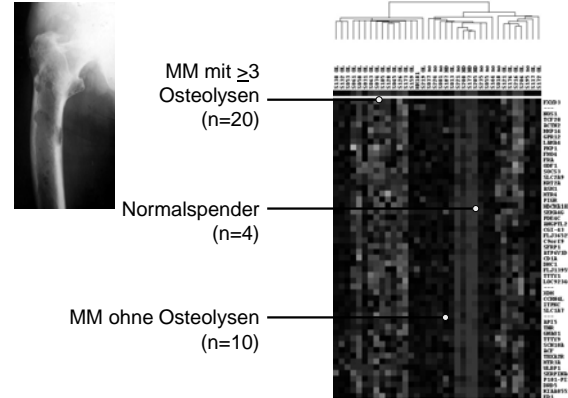


HG U133 2.0 DNA microarray

Affymetrix platform



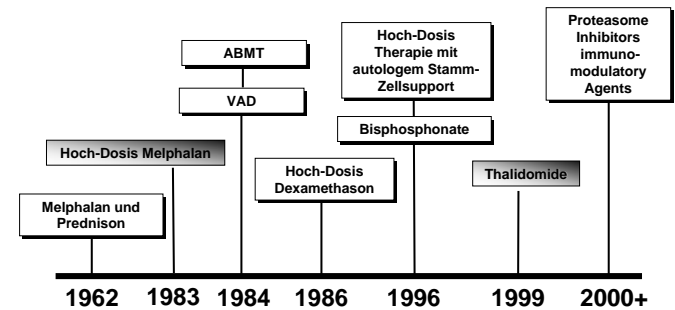
## Osteolysen: Unsupervised Clustering



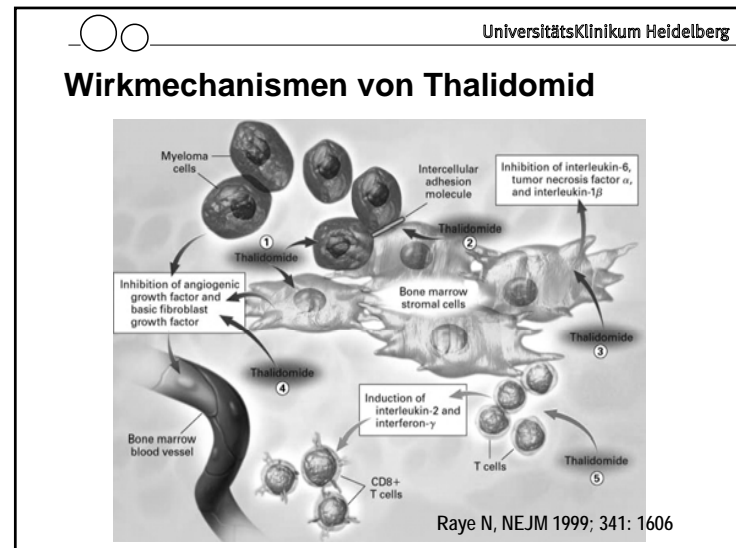
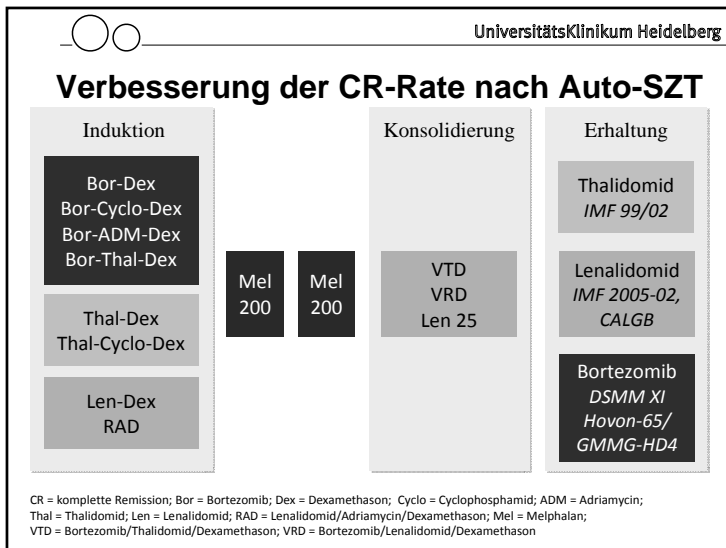
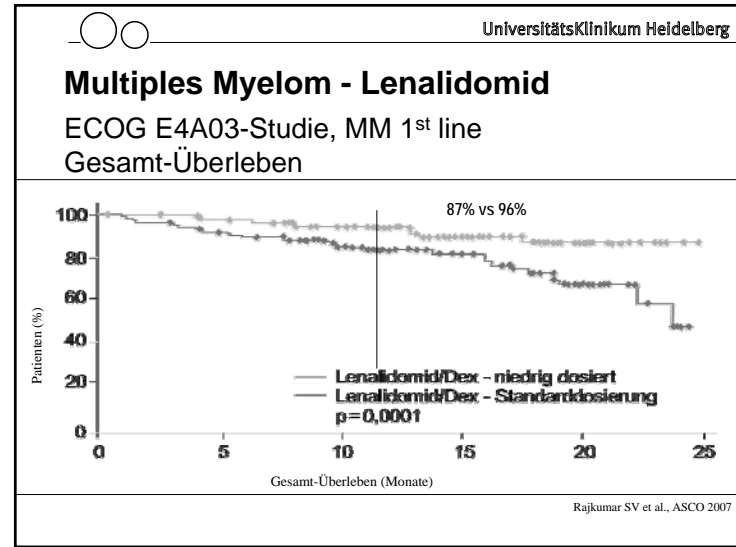
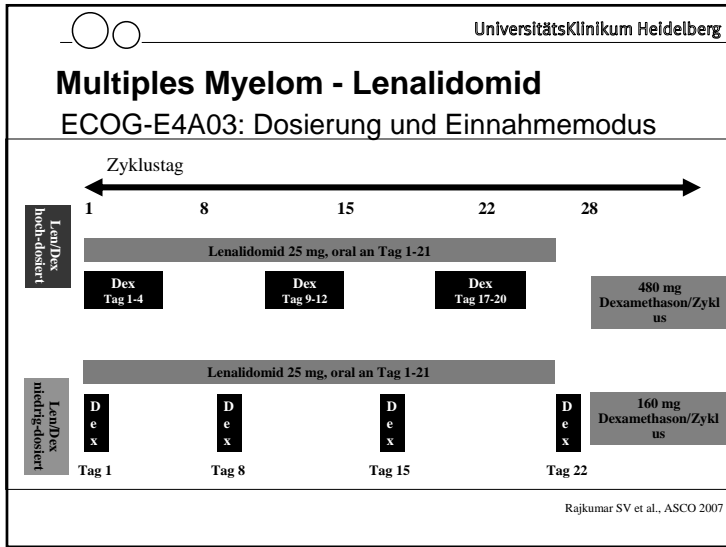
## Medikamentöse Therapie



## Entwicklung der Therapie des MM

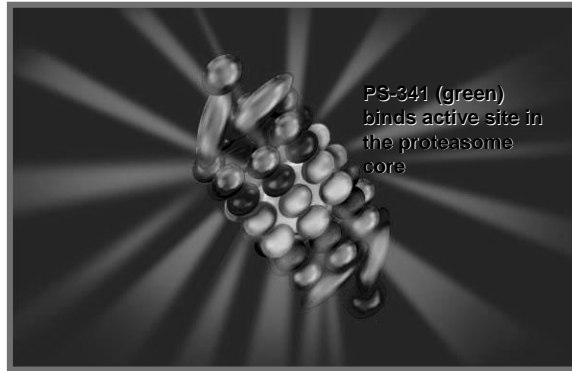


Barlogie B et al. *N Engl J Med.* 1984;310:1353; Berenson JR et al. *N Engl J Med.* 1996;334:488; Alexanian R et al. *Ann Intern Med.* 1986;105:8; Bergsagel D. *Cancer Chemother Rep.* 1962;21:87; Salmon SE et al. *Cancer Chemother Rep.* 1967;51:179; Rousselot P et al. *Cancer Res.* 1999;59:1041; McElwain TJ, Powles RL. *Lancet.* 1983;2:822



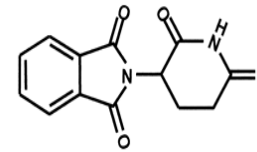


### PS-341 (Bortezomib) hemmt das Proteasom

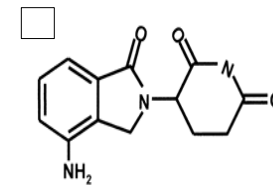


### Multiples Myelom - Lenalidomid

#### Thalidomid



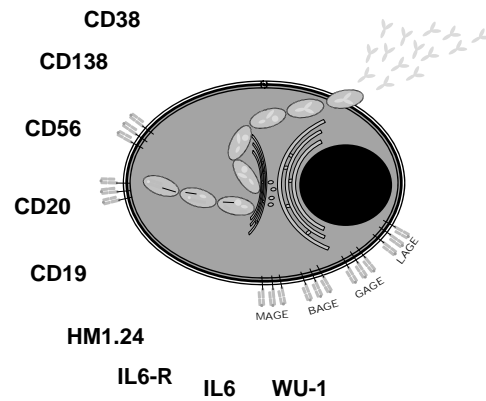
#### Lenalidomid



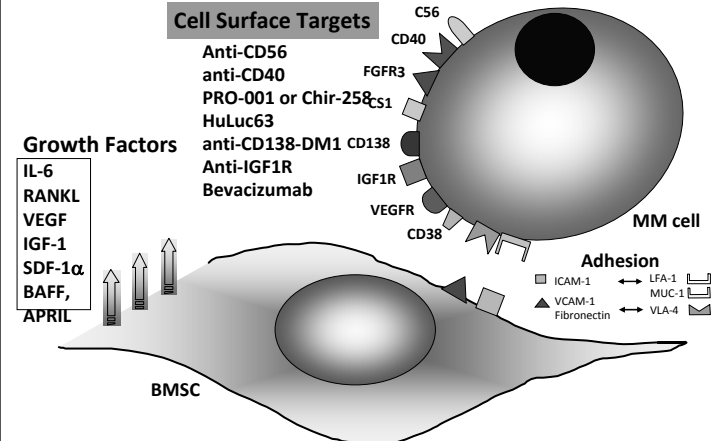
Richardson et al, DeVita PPO updates, Feb 2001



### Monoklonale Antikörper



### Monoklonale Antikörper



Raab et al., Lancet 2009

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten

Palliation

Chronizität

Heilung?!

1950-1960s	1970-1980s	1990s	2000s
Steroids	ALLO	Thalidomide	PLD
RTX	ASCT	BP	Revlimid
MP	HDC	Mini-ALLO	Bortezomib
	VAD	ASCT	Thalidomide
	HDC	HDC	BP
	Steroids	VAD	Mini-ALLO
	MP	Steroids	ASCT
		RTX	HDC
		MP	VAD
			Steroids
			RTX
			MP
			BP

New Targets and Drugs <sup>1</sup>	
<b>Protein catabolism</b>	
2 <sup>nd</sup> generation PIs	Carfilzomib, Ixazomib, Maziconb
DUB inhibitors	P5091
Aggresome inhibitors	Vorinostat, Panobinostat, ACY1215
<b>Immune modulation</b>	
ImiDs	Pomalidomide
<b>mAbs</b>	
D38	C Daratumumab, SARE50984, MOR202
	C Elotuzumab
S1	C BT062
D138	C BHQ890
	C Talatamumab
	IL Denusomab
6/R	D
KK-1	B
AFF	R
ANKL	
<b>Vaccination</b>	
vaccines	2014 IgG type proteins, Spt17, MAGE-1, NY-ESO, Ysp-1, CD138, DKK-1, CS1
<b>Other</b>	
BRD4, RTK	IG1, Ibrutinib

1. Adapted from Munshi NC, Anderson KC. Clin Cancer Res. 2013 Jul 1;19(13):3337-44.

UniversitätsKlinikum Heidelberg

# Myelomzentrum HD

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Myelomzentrum Heidelberg

**Erste unizentrische Hochdosistherapie-Studie 1992**

**4700 Patienten mit MM, Plasmozytom, MGUS diagnostiziert oder behandelt**

**350 Patienten stellen sich pro Jahr neu in Heidelberg vor**

**HD zählt zu den größten Myelom-Zentren der Welt**

**Diagnostik:** Kernspintomographie/Computertomographie, PET, Zytogenetik, MRD Diagnostik, Sequenzierung, Genexpression

**80% Patientenanteil in Diagnostik- und Therapiestudien**

**German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)**  
 Studiengruppe mit derzeit über 70 (42) Zentren und 100 Subzentren in Deutschland (überwiegend Studien zur Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation)

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Myelomzentrum Heidelberg

**Therapie:**

- unizentrisch – neue Medikamente z. B: Plitidepsin, Carfilzomib, Antikörper
- Transplantationsprogramme (autolog und allogene)
- Lenalidomid und Bortezomib in Kombination mit neuen Substanzen
- multizentrisch – GMMG (Umsetzung neuer, auch personalisierter Therapiekonzepte: MM5, HD6, ReLApsE, BPV, PERSPECTIVE, BIRMA)
- Company Sponsored Trials

(Derzeit sind 7 Studien zur Therapie des MM aktiviert)



UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Myelomzentrum Heidelberg

**Personalisierte Behandlungsoptionen für Patienten mit hohem Risiko für einen frühen Rückfall und für Patienten, die refraktär gegen viele Medikamente oder Medikamenten-Kombinationen sind (PERMyT)**

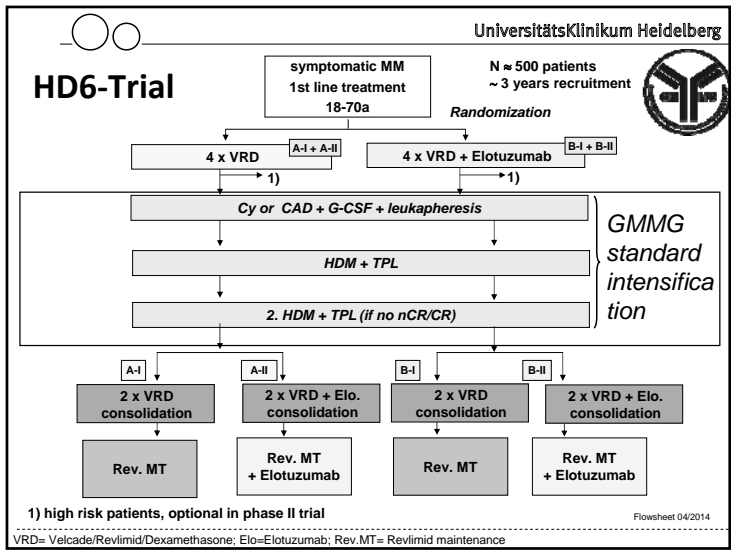
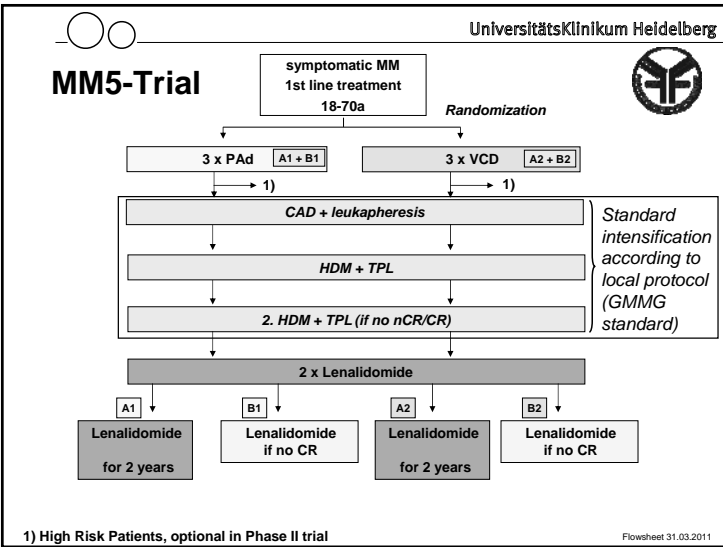
**Therapieprogramme für Patienten mit Vorformen der Myelomerkrankung**

**Programme für dialysepflichtige Patienten und Patienten mit AL-Amyloidose**

**Therapie von Komplikationen und supportive Therapien**

**Kyphoplastie**

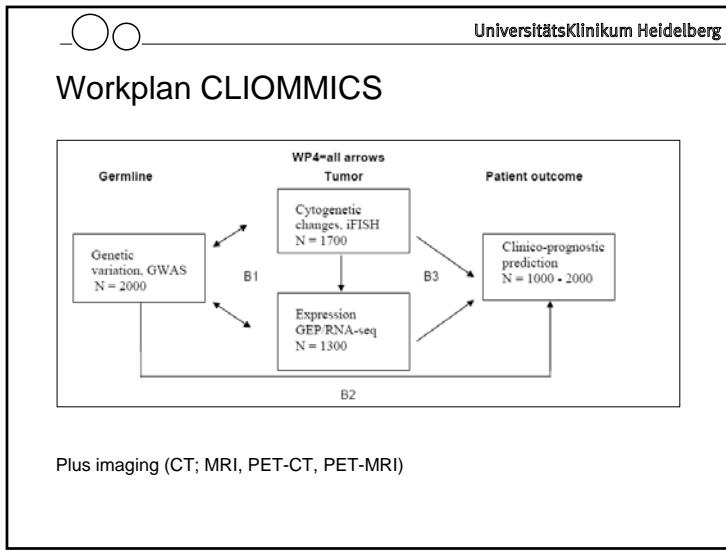
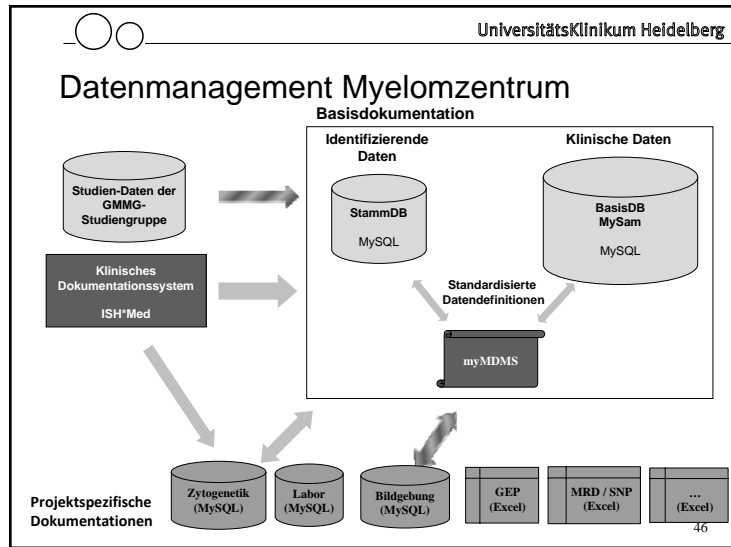
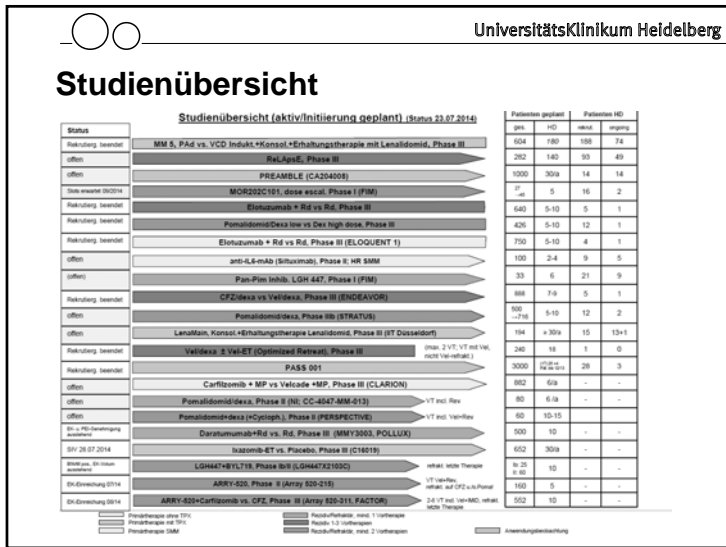
**Spezialisierte Diagnostik- und Therapie-Sprechstunde zur Reduktion von Nebenwirkungen der Myelomerkrankung im NCT**



UniversitätsKlinikum Heidelberg

## PAD (Vel/Dex) zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit multiplen Myelom

„Standard für die Induktionstherapie war bislang VAD, so dass der Ersatz der ohnehin nicht sehr wirksamen Substanz Vincristin durch Bortezomib entsprechend dem GMMG/HOVON-Protokoll als neuer Standard für die Induktionstherapie anzusehen ist. Dies entspricht auch der Bewertung der deutschen Studien-gruppe GMMG.“  
MDK Gutachten Prof. Heyll, August 2009



SFB Transregio 79

## Werkstoffe für die Geweberegeneration im systemisch erkrankten Knochen ( D. Hoes, H. Goldschmidt)

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Nachfolgeantrag (2014 bis 2018)
- **Positive und einstimmige Entscheidung** des DFG Senats

UniversitätsKlinikum Heidelberg

SFB Transregio 79

**B1-II**      **Ziele der zweiten Förderperiode**

- i. **Pathogenese** von Knochensubstanzdefekten für Material (Weiter-) Entwicklung.
- ii. **Identifikation** von Patienten (mit B8, B9) für eine lokale Therapie.
- iii. **In vitro Testung** der im M-Block entwickelten Knochenersatzstoffe zur Definition der **Entwicklungsrichtung**.
- iv. **Übertragung** und Erweiterung des Materialkonzeptes auf nichtmaligne Erkrankungen (z.B. osteoporotische Frakturen).

31

UniversitätsKlinikum Heidelberg

**Danksagung**

- Bundesministerium für Bildung und Forschung
- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Dietmar Hopp Stiftung
- International Myeloma Foundation
- Deutsche Krebshilfe
- Mildred-Scheel-Stiftung der Deutschen Krebshilfe
- Sander Stiftung
- Thyssen Stiftung
- Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung
- Europäische Union – Forschungsförderung
- Forschende Pharmazeutische Industrie
- Patienten

UniversitätsKlinikum Heidelberg

**Danksagung**

**Herzlichen Dank für die einzigartige Förderung durch das Klinikum Heidelberg und die Dietmar Hopp Stiftung!**

UniversitätsKlinikum Heidelberg

*To find out more about these and other clinical trials...*

Please access the Clinical Trials Monitor of the MMRF website at

[www.multiplemyeloma.org/clinical\\_trials/](http://www.multiplemyeloma.org/clinical_trials/)



## Als Krebspatient an einer Studie teilnehmen – was sollte man wissen?

Dr. Susanne Weg-Remers

In klinischen Studien wird geprüft, ob neue Verfahren oder Medikamente zur Vorbeugung, Früherkennung, Diagnostik oder Behandlung einer Erkrankung sicher, verträglich und wirksam sind. Was genau geprüft werden soll, also die Fragestellung, bestimmt den Aufbau einer Studie, das sogenannte Studiendesign.

Die klinische Prüfung eines neuen Medikaments erfolgt in vier aufeinander folgenden Phasen:

Die **Phase I** Studie dient der Gewinnung von Erkenntnissen zu Sicherheit / Verträglichkeit, aber auch zu Aufnahme, Abbau und Ausscheidung des neuen Wirkstoffs. In der **Phase II** Studie wird die optimale Dosis ermittelt, die sicher und verträglich und dabei zugleich wirksam ist. Erst nach einer **Phase III** Studie, in der gezeigt wurde, dass die Wirksamkeit des neuen Medikaments besser ist als die der Standard-Behandlung, ist die Zulassung als Arzneimittel möglich. Nach der Zulassung wird in einer **Phase IV** Studie nach seltenen Nebenwirkungen gesucht.

Geht es um den Wirksamkeitsnachweis eines neuen Medikaments so kann die Studie kontrolliert, doppelblind und randomisiert sein. **Kontrolliert** bedeutet, dass ein neuer Wirkstoff mit einer Kontrollbehandlung verglichen wird, einem Scheinmedikament (Placebo) oder einem bewährten Medikament (Therapiestandard). **Doppelblind** ist eine Studie, wenn weder Arzt noch Patient wissen, welcher Teilnehmer was erhält. **Randomisiert** besagt, dass die Zuordnung der Patienten zu den verglichenen Therapieformen nach dem Zufallsprinzip erfolgt. Werden Studien an mehreren Institutionen oder Kliniken durchgeführt, spricht man von **multizentrischen** Studien.

## Wer kann an einer klinischen Studie teilnehmen?

Die Teilnahme an einer Studie ist grundsätzlich freiwillig. Aber nicht jede Studie ist für jeden Patienten geeignet. Klinische Studien verlaufen nach festgelegten Regeln (Studienprotokoll), in denen auch vorgegeben ist, welche Patienten teilnehmen können. Diese so genannten „**Ein- und Ausschlusskriterien**“ sind nötig, um die Studien aussagekräftig zu machen und möglichen Schaden für ungeeignete Teilnehmer zu vermeiden.

## Welche Chancen / Risiken gibt es bei der Teilnahme an einer klinischen Studie?

Der Arzt hat die Pflicht, den Patienten ausführlich über den möglichen Nutzen und alle Risiken aufzuklären. Erst danach gibt der Patient schriftlich seine Einwilligung.

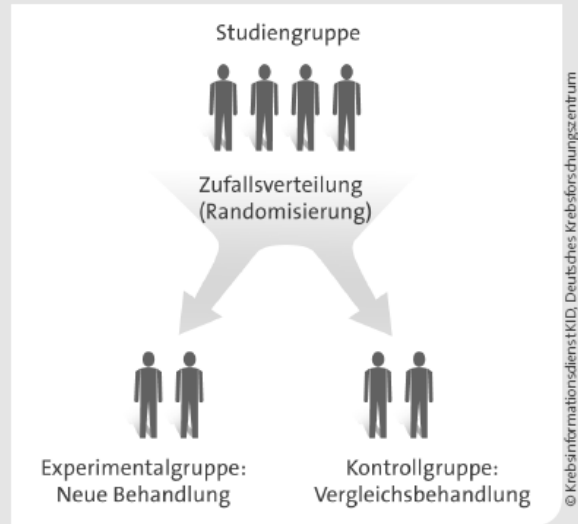
### Möglicher Nutzen

- früher Zugang zu neuen Behandlungsmöglichkeiten, die möglicherweise Vorteile bringen
- engmaschige qualitätsgesicherte ärztliche Überwachung



## WAS SIND KLINISCHE STUDIEN? SOLL ICH TEILNEHMEN ?

- Klinische Studien dienen dazu, die Wirksamkeit und Sicherheit neuer Verfahren oder Medikamente zu prüfen.
- Wie eine Studie methodisch aufgebaut ist, hängt von der zu untersuchenden Fragestellung ab.
- Die Prüfung eines neuen Medikaments erfolgt in vier aufeinander folgenden Stufen (Studienphasen).
- Die Teilnahme an einer klinischen Studie eröffnet Chancen, birgt aber auch Risiken. Über beides müssen die Studienteilnehmer vorab aufgeklärt werden.
- Patienten, die an einer Studie teilnehmen, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllen, die für jede Studie definiert werden (Ein- und Ausschlusskriterien).



In klinischen Studien wird geprüft, ob neue Verfahren oder Medikamente zur Vorbeugung, Früherkennung, Diagnostik oder Behandlung einer Erkrankung sicher, verträglich und wirksam sind. Was genau geprüft werden soll, also die Fragestellung, bestimmt den Aufbau einer Studie (Studiendesign). Die Aussagekraft einer Studie ist unter anderem vom Studiendesign abhängig. Geht es um den Wirksamkeitsnachweis eines neuen Medikaments, können Studien kontrolliert, doppelblind und randomisiert sein. **Kontrolliert** bedeutet, dass ein neuer Wirkstoff mit einer Kontrollbehandlung verglichen wird; in der Kontrollgruppe kann ein Scheinmedikament (Placebo) oder ein bewährtes Medikament (Therapiestandard) eingesetzt werden. **Doppelblind** ist eine Studie, wenn weder Arzt noch Patient wissen, welcher Teilnehmer was erhält. **Randomisiert** besagt, dass die Zuordnung der Patienten zu den vergleichenden Therapieformen nach dem Zufallsprinzip erfolgt (s. Abb.). An mehreren Institutionen durchgeführte Studien nennt man **multizentrisch**. Höchste Aussagekraft für die Beurteilung einer neuen Therapie haben randomisierte kontrollierte Studien oder RCTs (Abkürzung des englischen Begriffs *Randomized Controlled Trial*).

### → Phasen der klinischen Medikamentenprüfung

Die klinische Prüfung eines neuen Wirkstoffs erfolgt in vier aufeinander folgenden Phasen. Jede Studie kann einer dieser Phasen zugeordnet werden:

#### Phase I

Ziele der Prüfung

- Erkenntnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit einer neuen Substanz
- Verabreichungsform und Dosierung
- Wirkstoffverteilung im Körper
- Aufnahme, Abbau und Ausscheidung der Substanz

#### Merkmale der Studie

- erste Anwendung am Menschen
- etwa 10 bis 30 Testpersonen
- in der Onkologie in der Regel Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung

#### Phase II

Ziele der Prüfung

- Dosisfindung
- Wirkung und Verträglichkeit einer neuen Substanz

Merkmale der Studie

- etwa 30-150 Patienten
- in der Onkologie bei bestimmten Tumorerkrankungen

#### Phase III

Ziele der Prüfung

- Wirksamkeitsnachweis einer neuen Substanz
- Vergleich mit bewährter Behandlung (Standardtherapie, d. h. die nach dem derzeitigen Wissensstand allgemein als beste anerkannte Therapie)

Merkmale der Studie

- mehrere Hundert bis wenige Tausend Patienten
- strenge Ein- und Ausschlusskriterien
- meist randomisiert und multizentrisch
- bei Studien mit neuen Wirkstoffen meist Grundlage für die Zulassung

#### Phase IV

Ziele der Prüfung

- Suche nach seltenen Nebenwirkungen

Merkmale der Studie

- einige Tausend Patienten
- Zulassung ist bereits erfolgt

### → Was ist eine Therapieoptimierungsstudie?

Zur weiteren Verbesserung einer bewährten on-

kologischen Behandlung werden so genannte Therapieoptimierungsstudien (TOS) durchgeführt. Diese Studien sind randomisiert und kontrolliert, aber meist nicht verblindet. Therapieoptimierungsstudien dienen dazu, Behandlungsstrategien zu verbessern. Ziel der Untersuchung kann sein, die Behandlung dem individuellen Rückfallrisiko anzupassen. Oder man prüft bereits zugelassene Arzneimittel unter verschiedenen neuen Bedingungen, etwa in bisher nicht erprobten Kombinationen oder Dosierungen.

#### → Welche möglichen Nutzen und Risiken gibt es bei Teilnahme an einer klinischen Studie?

Der Arzt hat die Pflicht, Patienten ausführlich über den möglichen Nutzen und alle Risiken aufzuklären. Man spricht von „informed consent“, der Zustimmung auf einer informierten Basis. Die Einwilligung des Patienten erfolgt schriftlich. Es gibt in Deutschland strenge gesetzliche Vorgaben, um das Risiko für Studienteilnehmer zu begrenzen. Eine Ethikkommission aus unabhängigen Gutachtern entscheidet, ob eine Studie nach medizinischen, rechtlichen und ethischen Gesichtspunkten vertretbar ist. Eine Probandenversicherung sichert Teilnehmer für den Fall einer Gesundheitsschädigung ab.

#### Möglicher Nutzen:

- früher Zugang zu neuen Behandlungsmöglichkeiten oder diagnostischen Neuerungen, die möglicherweise Vorteile bringen
- engmaschige qualitätsgesicherte ärztliche Überwachung und intensive Betreuung

#### Mögliche Risiken:

- unbekannte Risiken, die eine neue Methode haben kann
- geringere Wirksamkeit (Therapie) oder Treffsicherheit (Diagnostik) einer neuen Methode im Vergleich zur üblichen Vorgehensweise
- Belastung durch häufige und umfangreiche Untersuchungen

#### → Wer kann an einer klinischen Studie teilnehmen?

Die Teilnahme an einer Studie ist grundsätzlich freiwillig. Aber nicht jede Studie ist für jeden Patienten geeignet. Klinische Studien verlaufen nach festgelegten Regeln (Studienprotokoll), in denen auch vorgegeben ist, welche Patienten teilnehmen können. Diese so genannten „Ein- und Ausschlusskriterien“ sind nötig, um die Studien aussagekräftig zu machen und möglichen Schaden für ungeeignete Teilnehmer zu vermeiden. Solche Kriterien können z. B. sein: Tumorart, Erkrankungsstadium, Lebensalter, vorangegangene Behandlungen. Man kann eine Studienteilnahme jederzeit beenden und mit seinen behandelnden Ärzten andere mögliche Behandlungen besprechen.

#### → Fragen vor der Teilnahme an einer Studie

Erwägen Sie an einer Studie teilzunehmen? Oder hat Ihnen Ihr Arzt die Behandlung in einer Studie vorgeschlagen? Dann fühlen Sie sich frei, zu jeder Zeit jede Ihnen einfallende Frage zu stellen. Sie haben ein Recht auf ausführliche Informationen. Die folgende Auflistung enthält einige Fragen-Beispiele und kann als Anregung für eigene Überlegungen dienen.

### FRAGEN ZUR STUDIE

- Was ist das Ziel bzw. die Fragestellung der Studie?
- Wie sieht das Studiendesign, d. h. der methodische Aufbau der Studie aus?
- Welche Argumente sprechen dafür, dass dieser neue Ansatz für mich von Vorteil sein könnte? Gibt es Voruntersuchungen?
- Kann ich die Art der Behandlung frei wählen, oder gibt es eine Zufallsentscheidung?
- Wer finanziert die Studie?
- Entstehen mir durch die Studienteilnahme Kosten, etwa Fahrtkosten zum Studienort?
- Übernimmt meine Krankenkasse die Behandlungskosten innerhalb der Studie?
- Welche Verpflichtungen gehe ich ein, wenn ich an der Studie teilnehme?
- Welches sind *meine* möglichen Vorteile durch eine Studienteilnahme?
- Welche möglichen Risiken bestehen für mich bei einer Studienteilnahme?
- Welche zusätzlichen Belastungen kommen bei Studienteilnahme auf mich zu, verglichen mit der üblichen Behandlung?
- Was geschieht, wenn ich die Therapie in der Studie abbrechen möchte?
- Welche Behandlungsalternativen gibt es in meiner Situation?

überreicht durch:



GEFÖRDERT VOM  
 Bundesministerium  
 für Bildung  
 und Forschung

Dieses Informationsblatt dient als Grundlage für Ihre weitere Informationssuche. Auch der Krebsinformationsdienst beantwortet Ihre Fragen, telefonisch innerhalb Deutschlands unter der kostenfreien Rufnummer 0 800 - 420 30 40, täglich von 8 bis 20 Uhr, und per E-Mail unter [krebsinformationsdienst@dkfz.de](mailto:krebsinformationsdienst@dkfz.de). KID im Internet: [www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de) oder auf Facebook unter [www.facebook.com/krebsinformationsdienst](http://www.facebook.com/krebsinformationsdienst).

© Krebsinformationsdienst KID 12.02.2014 (Quellen beim KID) IB#10/06



## Als Krebspatient an einer Studie teilnehmen – was sollte man wissen?

Krebsinformationsdienst, Heidelberg  
Dr. Susanne Weg-Remers

Name  
Seite 2

Grundlage für evidenzbasiertes medizinisches Wissen sind klinische Studien

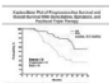


Was ist eine klinische Studie?

**Prüfung, ob ein neues Verfahren oder ein Medikament zur Vorbeugung, Früherkennung, Diagnostik oder Behandlung einer Erkrankung sicher, verträglich und wirksam ist.**

Name  
Seite 3

Wirksamkeit einer Behandlung – wie kann man sie messen?

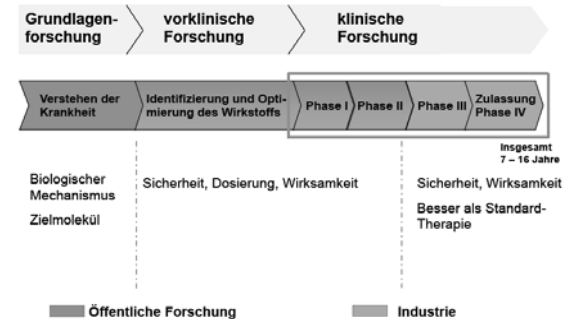


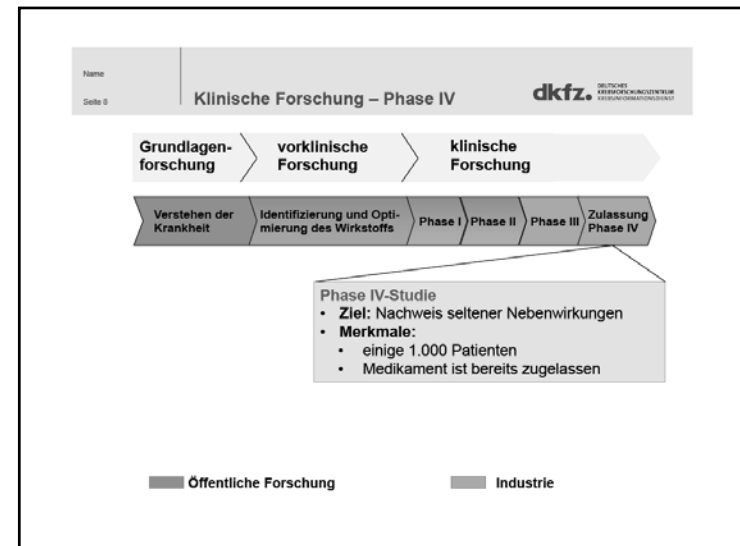
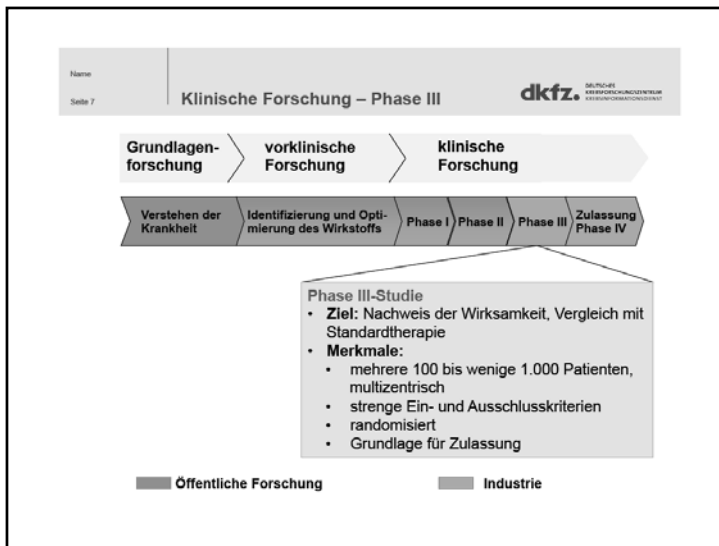
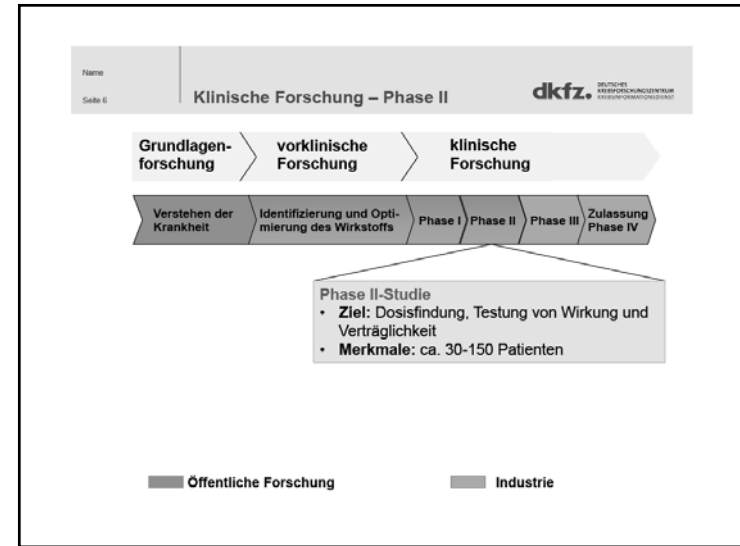
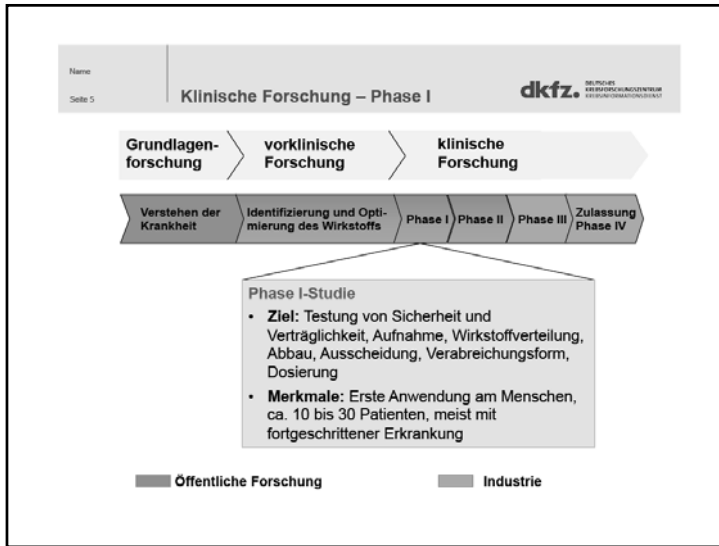
- Rückfallfreie Überlebensrate zu einem definierten Zeitpunkt, meist 5 Jahre (Heilungsrate?) (%)
- Gesamtüberlebenszeit
- Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung
- Ansprechen der Erkrankung auf eine Behandlung (%)
- Lebensqualität

Nicht geeignet: Veränderungen technischer Messgrößen, z.B. eines Laborwerts, der für den Patienten und sein Befinden keine Bedeutung hat.

Name  
Seite 4

Von der Grundlagenforschung zum Arzneimittel – ein langer Weg





Name \_\_\_\_\_  
Seite 9

## Klinische Forschung – und danach?

**dkfz.** DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
KREBSINFORMATIONSDIENST

**Grundlagen-  
forschung**

**vorklinische  
Forschung**

**klinische  
Forschung**

Verstehen der Krankheit

Identifizierung und Optimierung des Wirkstoffs

Phase I

Phase II

Phase III

Zulassung Phase IV

Und danach: Therapieoptimierungsstudien

- **Ziel:** Weiterentwicklung der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten
  - Verbesserung der Wirksamkeit
  - Reduzierung von Nebenwirkungen
- **Merkmale:** randomisiert, kontrolliert

Öffentliche Forschung


Industrie

Name \_\_\_\_\_  
Seite 10

## Wie gewinnt man aussagekräftige Daten?

**dkfz.** DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
KREBSINFORMATIONSDIENST

**Evidenzlevel I: Erkenntnisse, die auf übereinstimmenden Ergebnissen einer oder mehrerer randomisierter kontrollierter klinischer Studien beruhen:**



- möglichst große Ähnlichkeit zwischen den Gruppen
- hinsichtlich bekannter / unbekannter Faktoren
- Unterschiede in der Zielgröße zwischen den Gruppen durch Therapieeffekte und nicht durch Unterschiede der Patienten bedingt

→ Begrenzung systematischer Fehler

Quelle: Oxford Centre for Evidence Based Medicine, 2001

Name \_\_\_\_\_  
Seite 11

## Die wissenschaftliche Beweiskraft von Studien - Evidenzlevel

**dkfz.** DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
KREBSINFORMATIONSDIENST


**I:** Evidenz aufgrund von übereinstimmenden Ergebnissen einer oder mehrerer hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien

**II:** Evidenz aufgrund von übereinstimmenden Ergebnissen einer oder mehrerer prospektiver Beobachtungsstudien (z.B. Kohortenstudien)

**III:** Evidenz aufgrund von übereinstimmenden Ergebnissen einer oder mehrerer retrospektiver Studien (z.B. Fall-Kontroll-Studien) oder von Querschnitts-Studien

**IV:** Evidenz aufgrund von Fallbeobachtungen

**V:** Evidenz aufgrund von Expertenaussagen ohne objektiven Beleg durch Angabe wissenschaftlicher Quellen der Level I bis IV



Quelle: Oxford Centre for Evidence Based Medicine, 2001

Name \_\_\_\_\_  
Seite 12

## Wie finden Sie klinische Studien?

**dkfz.** DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
KREBSINFORMATIONSDIENST

- **Über die behandelnden Ärzte**
- **In internationalen Online-Studienregistern** öffentlich zugänglich, englisch, Studien in Europa
  - EU: <https://www.clinicaltrialsregister.eu> (nicht nur Krebs, Phase II bis IV)
  - EORTC: <http://www.eortc.org/clinical-trials> (nur Krebs)
  - NCI: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search> (nur Krebs)
- **Im Deutschen Register Klinischer Studien** öffentlich zugänglich, nicht nur Studien zu Krebs
  - DRKS: [https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks\\_web/navigation.do?navigationId=search&reset=true](https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigation.do?navigationId=search&reset=true)

- Information durch eine Patienteninformationsschrift und Gespräch mit dem Studienarzt
- Entscheidung und Einwilligung oder Ablehnung
- Teilnahme
  - Häufigere, genauere Untersuchungen
  - Arzt sofort informieren, wenn Symptome auftreten
  - Bei Verschlechterung des Gesundheitszustandes oder fehlendem Behandlungserfolg ggf. dem Arzt über Abbruch der Studienteilnahme sprechen
- Ende der Studie – Abschlussuntersuchung
- Abbruch oder Änderung der Studie seitens der Studienleitung kann vorkommen

Welche Chancen haben Sie durch die Teilnahme an einer klinischen Studie?

- Zugang zu einem neuen, möglicherweise wirksameren Behandlungsverfahren
- Engmaschige, qualitätsgesicherte ärztliche Überwachung und intensive Betreuung

Welche Risiken gehen Sie durch die Teilnahme an einer klinischen Studie möglicherweise ein?

- Neue Methoden – unbekannte Risiken
- Eine neue Methode kann weniger wirksam sein als das Standardverfahren.
- Belastung durch häufige Untersuchungen

Darum sollten Sie sich gut informieren, bevor Sie sich für oder gegen die Teilnahme an einer Studie entscheiden!



- Zur Studie
  - Was ist das Ziel bzw. die Fragestellung der Studie?
  - In welcher Phase der klinischen Prüfung befindet sich die neue Behandlung?
  - Wie sieht das Studiendesign, d. h. der methodische Aufbau der Studie aus?
  - Kann ich die Art der Behandlung frei wählen, oder gibt es eine Zufallsentscheidung?
  - Werde ich wissen, welche Behandlung ich bekomme?
- Zu den Vor- und Nachteilen
  - Welche Argumente sprechen dafür, dass dieser neue Ansatz für mich von Vorteil sein könnte?
  - Gibt es Voruntersuchungen?
  - Welche zusätzlichen Belastungen können auf mich zukommen?
  - Welche Verpflichtungen gehe ich ein?

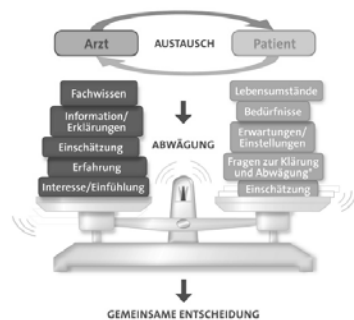


- **Zur Behandlung**
  - Welche Möglichkeiten gibt es in meiner Situation?
  - Welche Risiken gehe ich ein? Sind Nebenwirkungen bekannt?
- **Zur Durchführung der Studie**
  - Wie lange wird die Studie dauern?
  - Ist ein Krankenhausaufenthalt notwendig?
  - Wo wird die Studie stattfinden? Wie weit muss ich reisen?
  - Wer übernimmt die Behandlungskosten innerhalb der Studie?
  - Werden mir Ausgaben wie z. B. Reisekosten ersetzt?
  - Worauf muss ich während der Studienteilnahme achten (z.B. Ernährung, andere Medikamente)?
  - Wen kann ich im Notfall oder bei Fragen anrufen?
  - Was geschieht, wenn ich die Therapie in der Studie abbrechen möchte?



- **Nach Abschluss der Behandlung**
  - Wie kann ich nach der Studie weiterbehandelt werden?
  - Kann ich mit dem gleichen Medikament weiterbehandelt werden, wenn ich während der Studie gut darauf anspreche?
  - Muss ich nach Abschluss meiner Behandlung noch zu Nachuntersuchungen kommen?
  - Welcher Aufwand ist für mich damit verbunden?

Und wie kommen Sie nun zu einer Entscheidung?



- Ihre Teilnahme an einer Studie immer freiwillig.
- Nicht jede Studie ist für jeden Patienten geeignet.
- Eine Studie kann eine Chance für Sie bedeuten - aber auch Risiken in sich bergen.
- Sie sollten sich gut zu informieren, um dann gemeinsam mit den behandelnden Ärzten eine Entscheidung zu treffen, ob Sie an der Studie teilnehmen wollen oder nicht.
- Durch Ablehnung der Teilnahme an einer Studie dürfen Ihnen keine Nachteile entstehen.

Und wo kann man sich informieren?



## Neue Medikamente

Dr. Marc-Steffen Raab / Dr. Elias K. Mai

Die Sektion Multiples Myelom der Medizinischen Universitätsklinik V in Heidelberg ist traditionell der Verbesserung der medizinischen Versorgung für Myelompatienten verpflichtet. In den letzten Jahren haben sich bereits zahlreiche neue therapeutische Optionen für Patienten nach der ersten Wiederkehr der Erkrankung etabliert. Hierbei spielen die Substanzen Thalidomid, Lenalidomid (Revlimid®) und Bortezomib (Velcade®) derzeit eine tragende Rolle. Um die erfreulichen Ergebnisse mit diesen Medikamenten weiter zu verbessern und unseren Patienten auch jenseits dieser Behandlungsmöglichkeiten neue Optionen anbieten zu können, empfehlen wir die Teilnahme an klinischen Studien, welche die Wirksamkeit von neuen Medikamenten untersuchen, die sich noch in der klinisch-wissenschaftlichen Erprobung befinden. Entsprechend sind diese Medikamente außerhalb solcher Therapieprotokolle noch nicht verfügbar. Im Interesse unserer Patienten legen wir bei der Auswahl dieser Studien größten Wert auf Transparenz, umfassende Aufklärung, Sicherheit und Durchführbarkeit.

Wir wollen Ihnen heute einige der aktuellen oder zukünftigen Behandlungsoptionen vorstellen, die sich mit dem Einsatz neuester Medikamente bei Patienten jenseits der ersten Behandlungsphasen befassen.

Nach der kürzlich in den USA erfolgten Zulassung sowohl des neuen Proteasomen-Inhibitors Carfilzomib (Kyprolis®) als auch der immunmodulierenden Substanz Pomalidomid (Imnovit®, seit 2013 auch in Deutschland zugelassen) stehen diese nun zur Behandlung der intensiv vorbehandelten Myelomerkrankung zur Verfügung. Weiterhin werden neue Substanzen zur immunologischen Therapie mittels therapeutischer Antikörper untersucht.

Derzeit werden vielversprechende neue Medikamente und Therapieansätze gegen das Multiple Myeloma entwickelt. Einige Beispiele hierfür sind

- Siltuximab (CNTO328) beim asymptomatischen Myelom,
- Elotuzumab, Daratumumab, Ixazomib, Oprozomib bei älteren, neudiagnostizierten und auch bei mehrfach vorbehandelten Patienten,
- Panobinostat, MOR202, LGH447, ARRY-520 bei mehrfach vorbehandelten Patienten

Wir stehen in unserer Ambulanz gerne zur Beratung und Therapieempfehlung, auch in schwierigen Situationen, zur Verfügung. Ein Termin kann unter 06221-564781 vereinbart werden.





UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Neue Substanzen in der Myelomtherapie

Dr. med. Marc-Steffen Raab

Sektion Multiples Myelom  
UniversitätsKlinikum Heidelberg

Max-Eder Gruppe  
Experimentelle Therapien hämatologischer Neoplasien  
Deutsches Krebsforschungszentrum

## PANORAMA-1

Phase III: Panobinostat + BTZ + Dexa in relapsed/refractory MM

- Rel / Ref MM
- 1-3 Vortherapien
- Nicht refraktär auf Bortezomib

1. Phase

2. Phase

PFS

Benefit?

■ Präsentiert ASCO 2014 & EHA 2014

Treatment Phase 1 (cycles 1-8)

Treatment Phase 2 (cycles 9+)

BTZ= Bortezomib, Dex= Dexamethasone; PFS= progression free survival; rel= relapsed; refr= refractory, MM= Multiple Myeloma

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Carfilzomib bei rezidiertem MM

- Neuer Proteasomen Inhibitor (Epoxyketon Gruppe)
- 266 Pt mit rezidiertem MM, Median 5 Vortherapien
  - Carfilzomib 20-27mg<sup>2</sup> i.v.; 2x/Woche
- Gesamtansprechen 24%
  - Dauer des Ansprechens 8 Monate
  - Min. stabile Erkrankung : 68,5%
- Anämie (46%), Fatigue (49%), Thrombopenie (39%)
- 07/12 Zugelassen in USA für MM nach min. 2 Vortherapien, inkl. Bortezomib u. Lenalidomid und Progress innerhalb 60 Tage

Siegel D., Blood Juli 2012

UniversitätsKlinikum Heidelberg

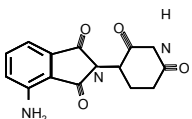
## Ixazomib bei neu-diagnostiziertem MM

- Neuer **oral** Proteasomen Inhibitor (Bortezomib-basiert)
- Phase I/II Studie für Neudiagnostizierte MM-Patienten
  - Dosisfindung: Gabe 1x/Woche oder 2x/Woche
  - + Melphalan/Prednison an Tagen 1-4, oder + Lenalidomid/Dexamethason
- Nur Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation geeignet sind
  - Alter > 70 J.
  - Begleiterkrankungen
- Bisher wohl kaum Nervenschädigungen (PNP)

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Pomalidomid

- Pomalidomid: Neues IMiD, strukturell ähnlich zu Thalidomid und Lenalidomid
  - Andere Nebenwirkungen
  - Stärker wirksam
- Phase I/II und III Studien zeigen Ansprechen bei Patienten, die refraktär gegen Bortezomib und Lenalidomid sind
  - Ca. 30% Ansprechen (min. PR) bei doppel-refraktären Patienten
  - 4mg Tablette tgl.
  - Überwiegend hämatologische Toxizität
- In Deutschland zugelassen für Patienten mit Lenalidomid und Bortezomib in der Vorbehandlung und refraktär auf letzte Therapie

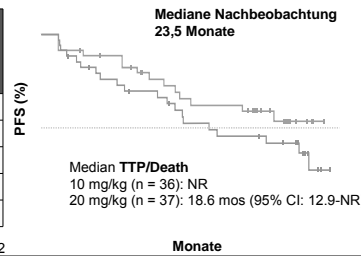


UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Elotuzumab/Lenalidomide/Dex im rezidivierten MM (Phase I/II)

- Elotuzumab: Humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen Oberflächenmolekül CS1
- Erste Ergebnisse von 73 Pat. mit 3 Vortherapien im Median
  - AE: Neutropenie, Anämie, Infusionsreaktionen

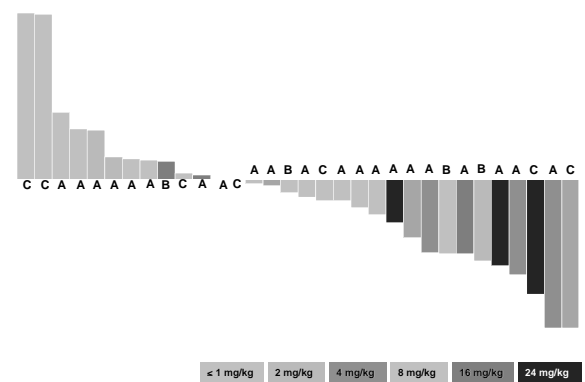
Ansprechen, n (%)	Alle Patienten (N = 73)	Patienten mit 1 Vortherapie (n = 33)
ORR	60 (82)	30 (91)
▪ VGPR min.	29 (40)	13 (39)
▪ PR	31 (42)	17 (52)
SD	11 (15)	
PD	0	



Richardson, et al., ASH 2012; Moreau, et al., ASCO 2012

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## CD38 - Antikörpertherapie beim vorbehandelten MM: Daratumumab I



UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Siltuximab, Antikörpertherapie gegen Interleukin-6

- Antikörper gegen Il-6, Wachstumsfaktor für MM- Zellen
- In Kombination mit Bortezomib moderater Effekt in vorbehandeltem MM (Orlowski R., et al. ASCO 2012)
- Für Patienten mit asymptomatischem MM (smoldering MM):
  - Phase II-Studie
    - M-Grad > 30g/l
    - Diagnose innerhalb der letzten 4 Jahre
- Antikörperinfusion alle 4 Wochen



## ARRY-520

- Phase 2-Studie
- Patienten (n=50) refraktär auf Bortezomib und Lenalidomid
- Behandlung:
  - Kohorte 1: ARRY-520 + G-CSF
  - Kohorte 2: ARRY-520 + G-CSF + Dex
- Ergebnisse
  - Kohorte 1: ≥ MR 19%, PR 16%
  - Kohorte 2: ≥ MR 28%, ≥ PR 22%
  - Häufigste Nebenwirkungen
    - Neutropenie (38%, 33%), Thrombocytopenie (44%, 44%) Anämie (28%, 50%), Pneumonie (3%, 17%), Fatigue (16%, 11%)

Shah et al. ASH 2012 (Abstract 449), oral presentation



## LGH-447

- Phase I –Studie, Dosisfindung
- Patienten nach Standardtherapie
- Behandlung:
  - 1 Tablette/Tag
  - 2h vorher/nachher nüchtern
- Wirkmechanismus
  - Inhibitor der PIM-Kinasen
  - Hemmung der MM-Zellteilung
  - Häufigste Nebenwirkungen
    - Thrombocytopenie , Anämie , HFS

## Ausblick

- Carfilzomib bietet eine neue Option jenseits von Lenalidomid und Bortezomib, zugelassen in USA seit 07/12
- Orale Proteasomeninhibitoren in klinischer Entwicklung
- Pomalidomid mit Potential, auch nach Lenalidomid-Resistenz
- Therapeutische Antikörper vielversprechend in Kombinationstherapie, Elotuzumab in Zulassungsstudien
- Viele neue Medikamente in der frühen klinischen Entwicklung
- Die Teilnahme an klinischen Studien ist essentiell um das Multiple Myelom eines Tages heilen zu können



## **Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation/allogene Stammzelltransplantation**

Dr. Sandra Sauer / PD Dr. Ute Hegenbart

Die Transplantation von Blutstammzellen wird als Behandlung mit potentieller Heilung bei Multiplen Myelom eingeschätzt. Sie beinhaltet eine Hochdosis-Chemotherapie, typischerweise mit Melphalan. Die Behandlung ist so aggressiv, dass das gesamte Knochenmark des Patienten zerstört wird. Daher ist nach Gabe dieses hochdosierten Medikamentes eine Unterstützung der normalen Blutbildung durch eine Stammzelltransplantation notwendig, denn ohne Knochenmark ist das Immunsystem und die Fähigkeit des menschlichen Organismus, neue Blutzellen zu produzieren, lahm gelegt – der Patient kann nicht überleben. Die Stammzelltransplantation ersetzt das zerstörte Knochenmark und rettet so den Patienten. Die Hoffnung besteht darin, dass durch die Zerstörung des Knochenmarks auch alle bösartigen Myelomzellen vernichtet werden. Die transplantierten Blutstammzellen werden entnommen von einem HLA-identischen (allogene Transplantation) Spender oder dem Patienten selbst (autologe Transplantation).

*Autologe periphere Blutstammzell-Transplantation (auto-PBSCT):* Die autologe periphere Blutstammzell-Transplantation ist ein Verfahren, das sich als Standardtherapie für Patienten bis zum 70. Lebensjahr bewährt hat. Im Gegensatz zur autologen Knochenmark-Transplantation werden Stammzellen aus dem Blutkreislauf geerntet. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Blutbildung viel kürzer ist als nach Knochenmark-Transplantation (ca. 14 Tage). Das Verfahren ist im Vergleich zur Knochenmarktransplantation weniger belastend und mit geringerem Risiko für den Patienten verbunden. Die Hochdosistherapie, gefolgt von der Transplantation autologer Blutstammzellen, erhöht die Rate kompletter Remissionen im Vergleich zu 5 bis 10% nach konventioneller Chemotherapie auf 20 bis 40%. Die Überlegenheit der Hochdosischemotherapie gegenüber der Standardtherapie hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens wurde 1996 in der ersten randomisierten Vergleichsstudie der französischen Studiengruppe dokumentiert. Die initiale Hochdosistherapie hat keinen Überlebensvorteil gegenüber einer Transplantation im Rezidiv erbracht. Jedoch war die Lebensqualität der primär mit Hochdosis behandelten Patienten besser. Deshalb ist initial die Indikation einer Hochdosischemotherapie mit Transplantation autologer Blutstammzellen bei jedem Patienten mit Multiplen Myelom bis zum 70. Lebensjahr zu prüfen. Innerhalb der Primärtherapie des Multiplen Myeloms erfolgt die Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan und nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation nach der Induktionstherapie, anschließend erfolgt ggf. noch eine konsolidierende Therapie bzw. Erhaltungstherapie. Die Primärtherapie gliedert sich wie folgt:

- 1.) Induktionstherapie: zunächst werden Sie über den Zeitraum von ca. 4 Monaten mit einer einleitenden, sog. Induktionstherapie (VCD) behandelt, die dazu dient, die Tumorzellen schnellstmöglich weit zurückzudrängen.

- 2.) Intensivierung: nach der Induktionschemotherapie folgt eine Therapiephase mit ggf. mehreren Zyklen einer „Hochdosis-Chemotherapie“ mit Melphalan und nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation.
- 3.) Konsolidierende Therapie: nach Abschluss der „intensivierten Chemotherapie“ wird eine sogenannte konsolidierende Therapie, d.h. eine Therapie zur Festigung des Therapieergebnisses, durchgeführt.
- 4.) Remissionserhaltende Therapie: diese Behandlung soll den erreichten Behandlungserfolg erhalten (auch Erhaltungstherapie genannt)

*Allogene Blutstammzell-Transplantation (allo-SCT)*: Die allogene Transplantation ist eine potentiell heilende („kurative“) Behandlung. Der Heilungschance von ca. 10-20% bei neu diagnostizierten Patienten stehen verschiedene Nachteile, wie eine hohe Rückfallrate, chronische Abstoßungsreaktionen und das Risiko, an Komplikationen der Transplantation zu versterben, gegenüber. Die Nebenwirkungen und Sterblichkeit der allogenen Transplantation konnten durch eine Dosisreduktion der vorbereitenden Behandlung (reduzierte Konditionierung) wesentlich verringert werden; hierdurch wird das Verfahren auch für ältere Patienten über 60 Jahre möglich. In einigen Studien konnte ein Vorteil der allogenen Transplantation gegenüber der autologen Transplantation bei neu-diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom nachgewiesen werden. Bis vor Kurzem wurde in Deutschland eine klinische Studie in mehreren Zentren durchgeführt, in der Patienten mit hohem Rückfallrisiko nach autologer Stammzell-Transplantation bis zum Alter von 60 Jahren mit einer allogenen Stammzell-Transplantation und einer Erhaltungstherapie mit Thalidomid behandelt wurden. Bis die Ergebnisse vorliegen, werden noch einige Monate vergehen. Auch für Patienten mit Rückfall nach autologer Transplantation ist die allogene Transplantation eine wertvolle Therapieoption. Für diese Patientengruppe ist eine neue Studie in Planung.

---

---

---

---

---

---

---

---



UniversitätsKlinikum Heidelberg

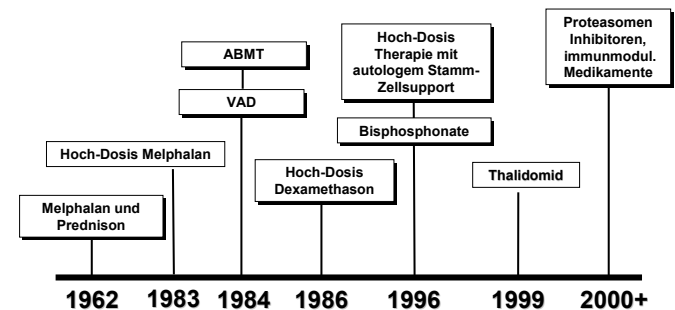
## Autologe und allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom

Sandra Sauer / Ute Hegenbart  
Medizinische Klinik V  
Universität Heidelberg



UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Entwicklung der Therapien beim Multiplen Myelom

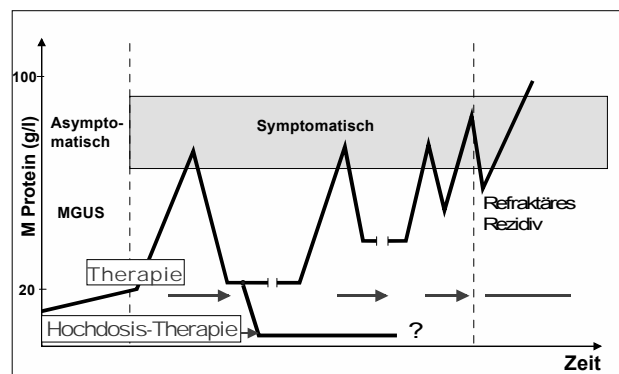


Barlogie B et al. *N Engl J Med.* 1984;310:1353; Berenson JR et al. *N Engl J Med.* 1996;334:488; Alexanian R et al. *Ann Intern Med.* 1986;105:8; Bergsagel D. *Cancer Chemother Rep.* 1962;21:87; Salmon SE et al. *Cancer Chemother Rep.* 1967;51:179; Rousselot P et al. *Cancer Res.* 1999;59:1041; McElwain TJ, Powles RL. *Lancet.* 1983;2:822



UniversitätsKlinikum Heidelberg

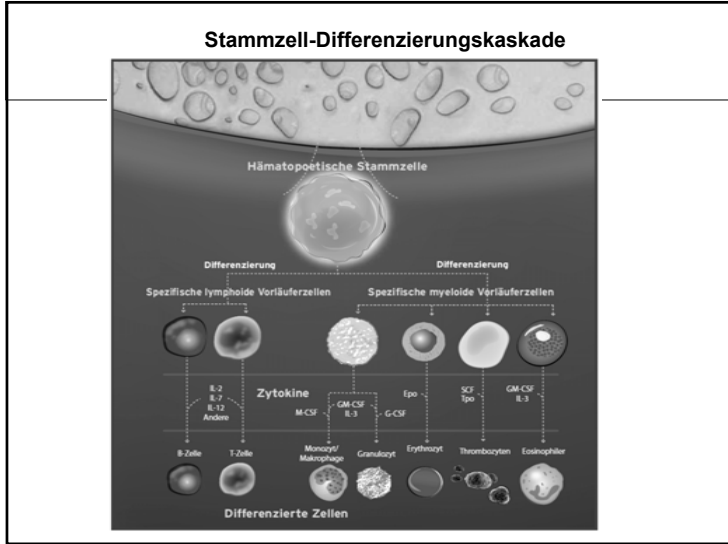
## Krankheitsverlauf Multiples Myelom



UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Stammzellen: Definition

- **Stammzellen** sind Zellen
  - Mit der Fähigkeit zur Selbsterneuerung und
  - Mit einem breiten Differenzierungspotential = Plastizität



UniversitätsKlinikum Heidelberg

**Stammzelltransplantation:**

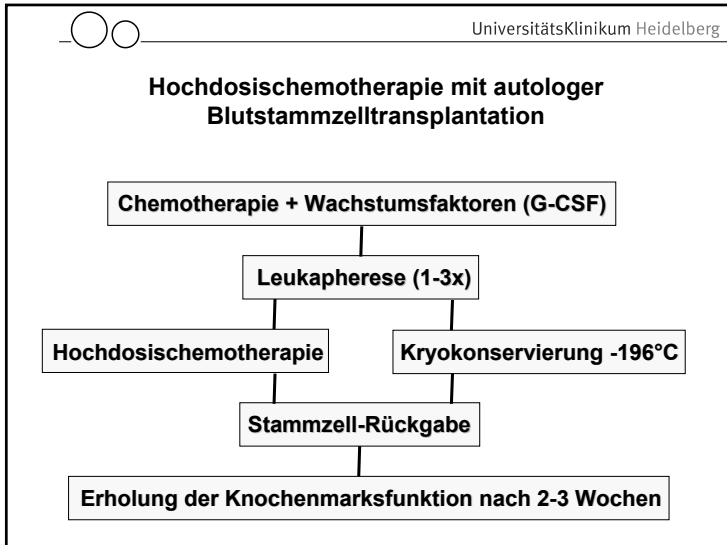
= Transplantation blutbildenden Gewebes nach Zerstörung der körpereigenen Hämatopoese durch

- Hochdosis-Chemotherapie oder
- Ganzkörper-Bestrahlung

UniversitätsKlinikum Heidelberg

**Formen der Stammzelltransplantation:**

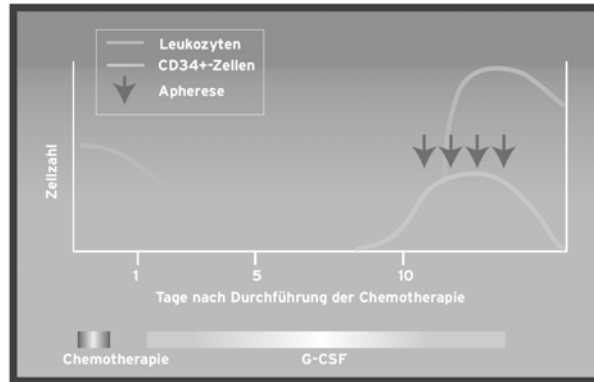
- autolog  
(= Transplantat vom Individuum selbst)
  - Knochenmark
  - mobilisiertes Blut
- allogene  
(= Transplantat von genetisch differentem Individuum)
  - Knochenmark
  - mobilisiertes Blut
  - Nabelschnurblut



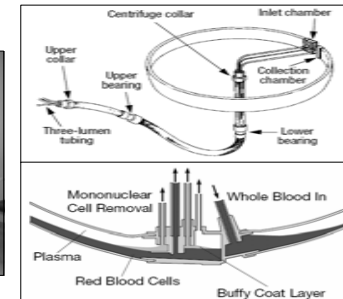




### Kinetik der Leukozyten- und CD34+-Mobilisation ins periphere Blut nach Chemotherapie und Zytokingabe



### Autologe Stammzelltransplantation Stammzellgewinnung durch Leukapherese



### Autologe Stammzelltransplantation Lagerung der Stammzellen



### Autologe SZT:

Prinzip:

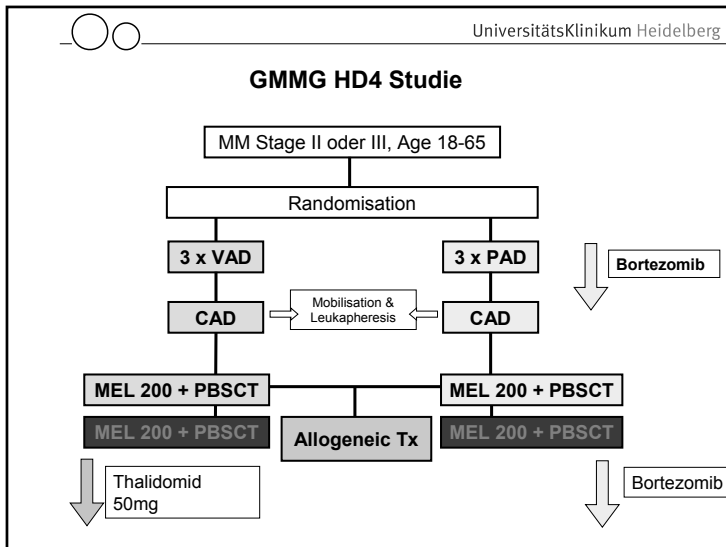
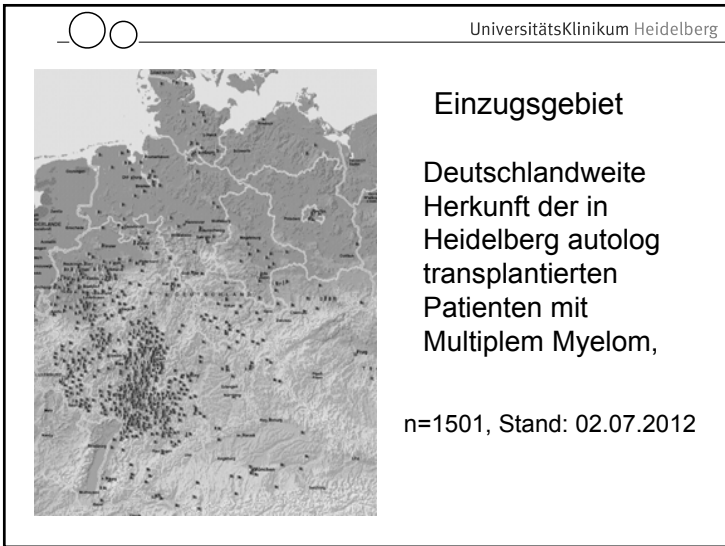
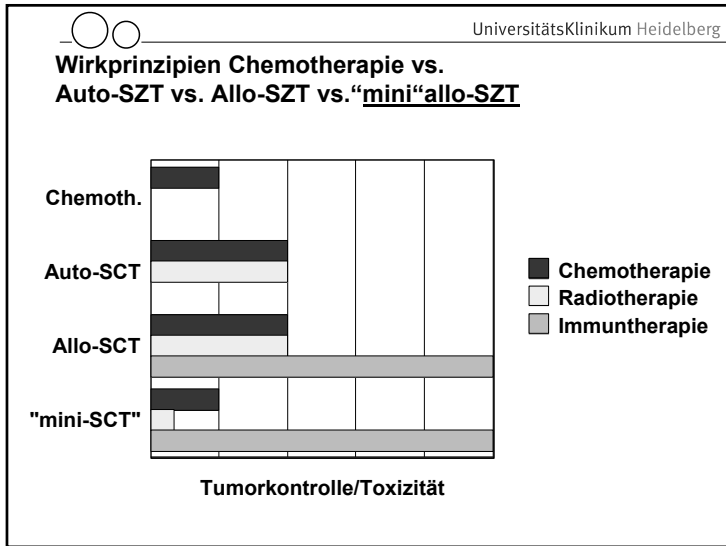
Eskalation der Chemotherapie-Intensität um das 5-7fache durch Umgehung der hämatopoetischen Toxizität

Vorteil:

- Keine immunologischen Probleme

Nachteile:

- Kein immuntherapeutisches Potenzial
- Gefahr der Reinfusion von Tumorzellen



UniversitätsKlinikum Heidelberg

### Studienpatienten/Therapiezyklus - GMMG

(Analyse 26.09.09)

	Zyklus erreicht	
	Arm A (VAD)	Arm B (PAD)
Ind I	99 %	98 %
Ind II	96 %	97 %
Ind III	91 %	91 %
CAD	88 %	89 %
Tpx I	87 %	87 %
Tpx II	65 %	72 %
Keine Tpx II (aber ET)	12 %	7 %
ET	72 %	71 %

Alle Patienten „on study“ → in ET

UniversitätsKlinikum Heidelberg

### Response Pre & Post-ASCT

	VAD N=150	PAD N=150	P value
CR/nCR %	1	5	< 0.000001
≥ VGPR	15	42	
≥ PR	59	83	
	HDM-SCT	HDM-SCT	
CR/nCR %	9	23	0.0015
≥ VGPR	50	80	0.0019
≥ PR	80	93	0.0021

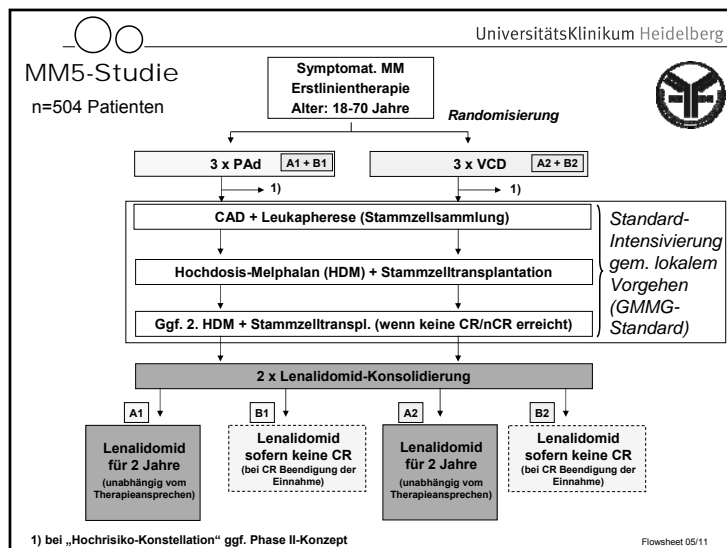
*P Sonneveld et al. ASH 2008*

UniversitätsKlinikum Heidelberg

### Non Hematologic Toxicity grade 2-4

	VAD N = 149	PAD N = 149	P value
Fatigue	26%	29%	0.003
Rash	11%	13%	
GI symptoms	30%	38%	
Peripheral Neuropathy			
Grade 2	17%	13%	
Grade 3,4	6%	16%	
Cardiac Disorders	6%	6%	
Pneumonia	10%	11%	
DVT	3%	4%	

*P Sonneveld et al. ASH 2008*



UniversitätsKlinikum Heidelberg

### Rekrutierung MM5 Studie

Aufstockung ab 07/2013: Amendment / Patienten-Info (Version 3.0):

100 Patienten, erweiterte Analysen:

- Bortezomib iv vs. sc
- Stabilisierung d. Analysen zur Wirksamkeit und Toxizität von Lenalidomid

- Aktualisierung der Patienten-Info (NW-Profil Lenalidomid)



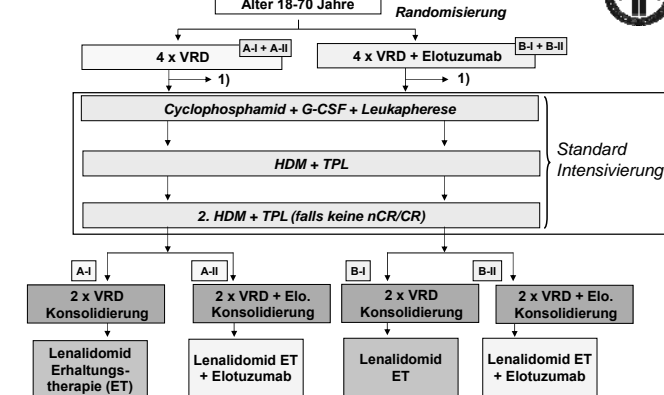
## GMMG: partizipierende und assoziierte Zentren



## GMMG-HD6

Symptomatisches MM  
Primärtherapie  
Alter 18-70 Jahre

N = 516 Patienten  
~ 3 Jahre Rekrutierung



1) Hochrisiko-Situation, optional in Phase II Studie

VRD= Velcade/Revlimid/Dexamethason; Eio=Elotuzumab; ET= Erhaltungstherapie



## Zusammenfassung

- Die **autologe SCT** stellt aufgrund ihrer gut kontrollierbaren Verträglichkeit, Toxizität und Mortalität ein Standardverfahren zur Behandlung des jüngeren Patienten ( $\leq 70$  Jahre) mit Multiplen Myeloms dar.
- Durch die **autologe SCT** lässt sich die Rate an kompletten Remissionen steigern, was mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht.
- Vergleichende Studien zeigen, dass sich durch die **autologe SCT** im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie das Gesamtüberleben verbessern lässt. Langfristige Remissionen sind möglich.

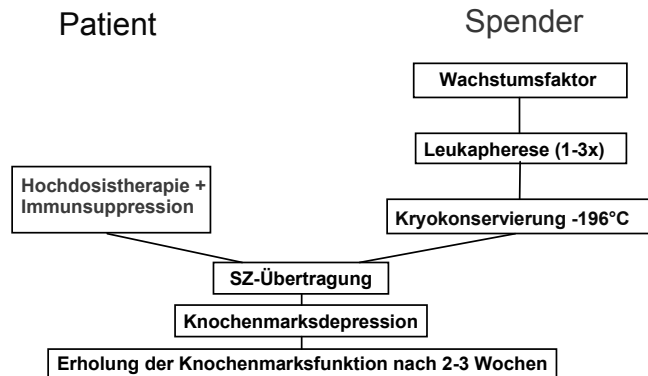


## Allogene Stammzell-Transplantation

- Das Transplantat stammt von einem genetisch verschiedenen Spender
- Spender: Zwilling, Geschwister, Fremdspender
- Quellen: Peripheres Blut, Knochenmark, Nabelschnur



## Prinzip der allogenen SZT



## Allo-SZT: Mögliche Spender

Humanes Leukozyten-Antigen-System (HLA-System):

- Wichtigster Träger der allo-Immunogenität
- 2x 5 Genorte (alle zusammenhängend auf Chromosom 6)
- Komplexer Polymorphismus (>10e5)

SZ-Spender müssen HLA-identisch sein:  
 HLA-idente Geschwister (p=25%)  
 HLA-idente Fremdspender (p<10e5)



## Allogene SZT:

Prinzip:

Eskalation der Chemotherapie-Intensität  
 + Induktion von Graft-vs.-Tumor-Effekten!

Vorteile:

- Immuntherapeutisches Potenzial
- Keine Reinfusion von Tumorzellen

Nachteile:

- Gefahr der Graft-vs.-Host-Reaktion!



## Allogene Transplantation bei Multiplem Myelom

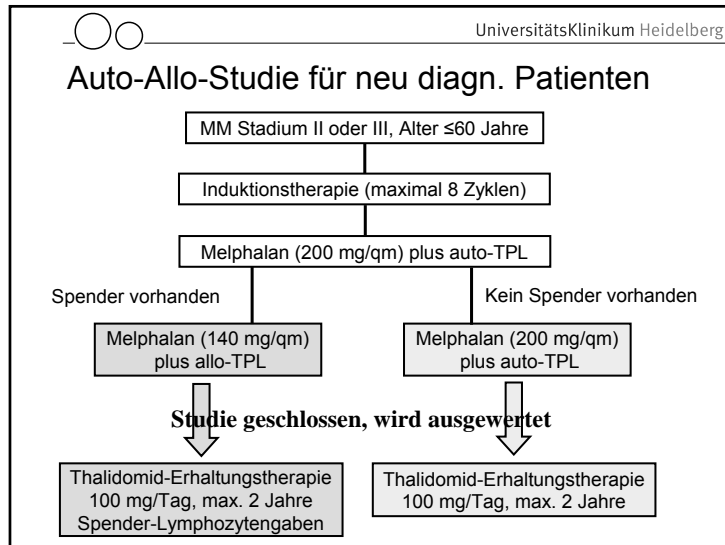
Vorteil:

- Langfristige Heilung möglich (10-15%)

Nachteile:

- Risiko des Versterbens durch allogene Tx
- Risiko der akuten und chronischen Abstossungsreaktion (GvHD)
- Rezidivrisiko hoch mit ca. 30-50%

➔ Studienkonzepte verbessern



UniversitätsKlinikum Heidelberg

### Rezidive nach allogener Transplantation

- Alle zugelassenen neuen Medikamente sind möglich
- Spenderlymphozytengaben
- 2. allogene Transplantation ??

UniversitätsKlinikum Heidelberg

### Zusammenfassung

- Die allogene Stammzell-Transplantation ist eine potentiell heilende Behandlung
- Aufgrund dosisreduzierter Behandlungen ist diese Therapie auch bei älteren Patienten ohne stark erhöhtes Risiko möglich
- Neue Studien werden initiiert, um die Ergebnisse zu verbessern

## Molekulare und bildgebende Diagnostik beim Multiplen Myelom

PD Dr. Dirk Hose, PD Dr. Jens Hillengaß

Über Jahrzehnte bestand die Diagnostik des Multiplen Myeloms aus einer einfachen Untersuchung des Blutes, einer Knochenmarkpunktion zur Bestimmung des Prozentsatzes maligner Plasmazellen und einer Feststellung von Knochensubstanzdefekten (Osteolysen) mittels Röntgen Skelettstatus („Röntgen des ganzen Patienten“). Dies hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert; sowohl im Bereich der molekularen wie auch der bildgebenden Diagnostik.

Die **Molekulare Diagnostik**. Das Multiple Myelom ist eine Krebserkrankung von Zellen des blutbildenden Systems im Knochenmark. Ursächlich ist ein unkontrolliertes Wachstum von malignen (bösartigen) Plasmazellen („Myelomzellen“). Um diese näher zu charakterisieren, müssen sie zunächst aus dem Zellgemisch des Knochenmarkes aufgereinigt werden (mittels sogenannter CD138-Aufreinigung, nach einer Oberflächeneigenschaft normaler wie maligner Plasmazellen). Myelomzellen zeigen nun zahlreiche unterschiedliche Aberrationen (Veränderungen bezogen auf normale Plasmazellen), die durch molekulare Diagnostik sichtbar gemacht werden können. Dies sind 1) Veränderungen von bestimmten Regionen der Erbinformation (Chromosomen), die routinemäßig mittels „interphase Fluoreszenz-*in situ*-Hybridisierung“ (**iFISH**) untersucht werden. 2) Veränderung der Genexpression, die mittels globaler Genexpressionsanalysen (gene expression profiling, **GEP**) mit sogenannten DNA-Microarrays analysiert werden. Hiermit werden alle 30.000 sog. Boten-Ribonukleinsäuren (engl. mRNAs) erfasst, die Baupläne für die Proteine (Eiweiße) in Myelomzellen beinhalten. Diese molekulare Charakterisierung des Myelomzellklons kann zur Prognoseabschätzung beitragen, klinische Relevanz durch Hinweise auf das Ansprechen auf unterschiedliche Behandlungen gewinnen, und in wissenschaftlicher Hinsicht dem Verständnis der pathogenetischen (krankmachenden) Mechanismen des Myeloms dienen.

Am längsten untersucht sind Zugewinne, Deletionen (Verluste) oder Translokationen (Umlagerungen) von Chromosomen(teilen) mittels iFISH. Hierbei sind insbesondere das Vorliegen einer sogenannten Deletion 17p und Translokation t(4;14) bzw. eines Zugewinns der chromosomalen Region 1q21 mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Patienten mit Vorliegen einer t(4;14) sowie Deletion 17p scheinen insbesondere von einer Bortezomib-haltigen Therapie zu profitieren. Mittels GEP lassen sich unterschiedliche prognostische Gruppen abgrenzen, z.B. in Hinblick auf die Proliferationsrate (Vermehrungsgeschwindigkeit) der Myelomzellen bzw. GEP-basierter Risikoklassifikation („Score“ der UAMS bzw. IFM). Patienten mit Vorliegen einer Deletion 17p und eines günstigen UAMS-Scores scheinen von einer besonders aggressiven Therapie („Total-Therapy 3“) zu profitieren. Eine weitere Anwendung ist die Bestimmung der Expression einzelner Gene, die sowohl prognostisch relevant als auch als mögliches therapeutisches Target (Zielstruktur) dienen können (z.B. die Aurora-Kinase). Sog. Metascores erlauben es, die Vielzahl der prognostischen Faktoren und Informationen in eine Information zusammenzufassen (hohes, mittleres, niedriges Risiko). Ein Genexpressionsbefund der Sektion Multiples Myelom in Heidelberg ermöglicht es, Ergebnisse der GEP (und des Metascores) in der klinischen Routine zu berichten. Erkenntnisse aus der molekularen Diagnostik werden in naher Zukunft weitere Konsequenzen für eine personalisierte und risikoadaptierte Therapie haben. Ein weiteres gegenwärtig sehr

experimentelles und noch nicht klinisch einsetzbares Verfahren, dessen Stellenwert in den nächsten Jahren zu prüfen ist, ist die Sequenzierung des Gesamtgenomes („whole genome sequencing“; **WGS**). Diese erlaubt die feinstmögliche Untersuchung von Veränderungen der Erbinformation in Myelomzellen, ist jedoch gegenwärtig nur im Rahmen umfangreicher Untersuchungen zu interpretieren.

Die **bildgebende Diagnostik** des Multiplen Myeloms hat nach neuerem Verständnis 2 Aufgaben: Während bis vor wenigen Jahren lediglich dargestellt werden sollte, inwieweit die Erkrankung bereits zu einer Schädigung des Knochens geführt hat, hat durch die Entwicklung neuer Verfahren die direkte Einschätzung der Menge an bösartigen Zellen und deren Aktivität an Bedeutung gewonnen.

Die am längsten angewandte und am besten etablierte Methode zur Beurteilung des Knochens ist der oben erwähnte sogenannte Röntgen-Skelettstatus. Die Ergebnisse dieses Untersuchungsverfahrens bilden die Basis für die Beschreibung der Knochenschädigung, die in die Klassifikation nach Durie und Salmon sowie in die der International Myeloma Working Group eingeht und die Unterscheidung zwischen einem asymptomatischen oder „smoldering“ Multiplem Myelom und der symptomatischen und damit therapiepflichtigen Erkrankung ermöglicht. Allerdings ist die Empfindlichkeit des konventionellen Röntgen vergleichsweise gering. Eine Schädigung des Skelettsystems im Sinne von Osteolysen (umschriebene Löcher im Knochen) oder einer Osteoporose (Reduktion der Knochendichte) werden erst ab einem Anteil an zerstörter Knochenmasse von mindestens 30-50% sichtbar. Eine höhere Sensitivität bietet die Computertomographie (CT). Zwar wird für diese Untersuchung eine etwa doppelt bis viermal so hohe Strahlendosis im Vergleich zum Röntgen-Skelettstatus benötigt, zugleich jedoch beinhaltet sie die Möglichkeit – insbesondere im Bereich der Wirbelsäule – die genaue Lokalisation von Osteolysen zu ermitteln. Hierdurch kann eine bessere Beurteilung der Stabilität des betroffenen Knochens erfolgen. Durch die Einführung des sogenannten Ganzkörper-low-dose-CTs mit niedriger Strahlendosis, aber für die Beurteilung des Knochens ausreichend guter bildgebender Qualität, können Schädigungen früher erkannt und entsprechende prophylaktische Maßnahmen eingeleitet werden. Aus diesem Grund haben mehrere große Kliniken in Deutschland, unter anderem die Universitätsklinik Heidelberg, die Bildgebung des Knochens vollständig auf die Low-dose-Computertomographie umgestellt. Darüber hinaus wird derzeit in einer internationalen Zusammenarbeit an einer Anpassung der Leitlinien gearbeitet, sodass in absehbarer Zeit die Ganzkörper-low-dose-CT-Untersuchung den Röntgenskelettstatus vollständig ablösen wird.

Aufgrund der völlig fehlenden Strahlenbelastung nimmt die Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie, MRT) eine Sonderstellung unter bildgebenden Routine-Verfahren beim Multiplen Myelom ein. Während sie für die Untersuchung des knöchernen Skelettsystems nicht geeignet ist, bietet sie die Möglichkeit, Knochenmark und sonstige Gewebe in der derzeit höchsten verfügbaren Qualität darzustellen. Dies führt zur Möglichkeit, erstmals die gesamte Masse an bösartigen Zellen, die im Körper vorhanden sind abzuschätzen und im Verlauf zu beurteilen. Seit mehreren Jahren werden basierend auf dieser Methode verschiedene morphologische und funktionelle Untersuchungstechniken entwickelt. Zum einen wurde der Bereich des Körpers vergrößert der in einem Untersuchungsgang dargestellt werden kann. Dabei ermöglicht die sogenannte Ganzkörper-Magnetresonanztomographie, wie der Name bereits vermuten lässt, die Darstellung des gesamten Organismus. Andererseits liefern der Einsatz von Kontrastmitteln und die Anwendung spezieller Untersuchungs-Sequenzen sowie



höherer Magnetfeldstärken Informationen über funktionelle und zelluläre Gegebenheiten in einem umschriebenen Bereich des Körpers, die bisher nur durch Biopsien der entsprechenden Region gewonnen werden konnten.

Ein Verfahren, welches derzeit nur im Rahmen klinischer Studien bei Patienten mit Multiplem Myelom angewandt wird, ist die Positronenemissionstomographie (PET) meist in direkter Kombination mit einer Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie. Durch die PET werden Zucker-Stoffwechselfvorgänge in Zellen mit hohem Teilungspotential, wie es bei Tumorzellen meist vorliegt, dargestellt. Erste Studienergebnisse sind vielversprechend, aber ein Einsatz in der klinischen Routine ist zumindest in Deutschland derzeit noch nicht absehbar.

**Zusammenfassung.** Neue molekulare und bildgebende Untersuchungen haben Eingang in den klinischen Alltag gefunden und ermöglichen ein besseres Verständnis darüber, wie das Multiple Myelom „funktioniert“, krank macht und sich ausbreitet. Diese Untersuchungen haben bereits oder werden in naher Zukunft Einfluss auf unsere Therapieentscheidungen haben und helfen, unsere Patienten noch effektiver und besser zu behandeln. Wie auch in vielen anderen wissenschaftlichen Einrichtungen werden derzeit Studien durchgeführt, die Klarheit bringen sollen, welche neuen Untersuchungsverfahren hierfür am besten geeignet sind.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



Patiententag 2014, Heidelberg, 28.09.2014

## Molekulare Diagnostik beim Multiplen Myelom

Dirk Hose

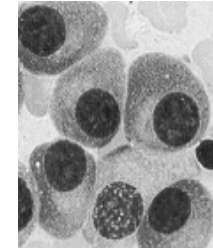
Nationales Centrum für Tumorthapie  
Universitätsklinikum Heidelberg - Medizinische Klinik V  
Sektion Multiples Myelom - Leiter: Prof. H. Goldschmidt  
Labor für Myelomforschung – Leiter D. Hose



NATIONALES CENTRUM  
FÜR TUMORERKRANKUNGEN  
HEIDELBERG

## Multiples Myelom

- **Lymphoproliferative Erkrankung** terminal differenzierter B-Zellen (Plasmazellen) → „Myelomzellen“
- **Plasmazellen sammeln sich im Knochenmark an** (→ Verdrängung der Hämatopoese, Osteopenie und Osteolysen) und sezernieren ein monoklonales Immunglobulin (→ Amyloidablagerung, Nephropathie)
- **Hauptmanifestationen:** Osteolysen, Infektionen, Anämie
- **Molekulare Heterogenität:** → Unterschiedliches Überleben



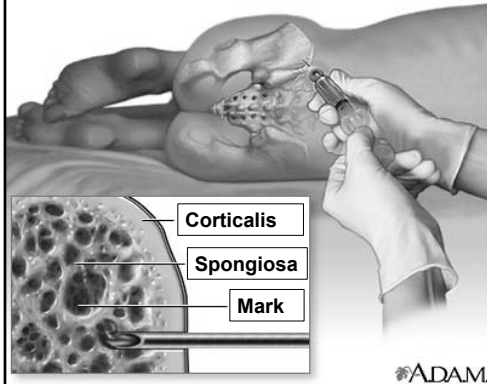
A Einleitung

## Molekulare-Diagnostik – Wie?



- **Knochenmarkpunktion**
  - 40-60 ml Knochenmark aus Beckenkamm
  - Knochenmarkausstriche (Diagnose MM, CR)
  - Aspirat für Aufreinigung
- **Myelomzellaufreinigung**
- **Molekulare Diagnostik**
  - **Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)** → Veränderung spezifischer Regionen auf den Chromosomen (Erbinformation in Myelomzellen)
  - **Genexpressionsanalysen** („Gene expression profiling“ (GEP)) → Veränderung der Expression „aller“ (~30.000) Gene in Myelomzellen

## Knochenmarkpunktion

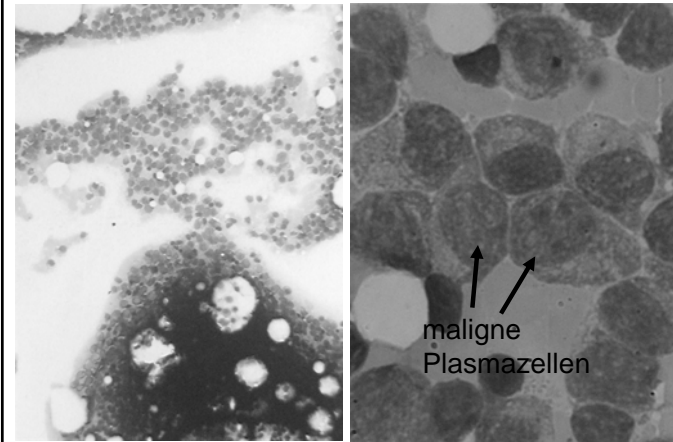


Desinfektion  
 Örtliche Betäubung (Spritze)  
 Desinfektion  
 Punktion mit Hohlneedle  
 Knochenmark herausaugen  
 bzw. Stanzzylinder entnehmen  
 Pflaster + Sundsack (Druck)

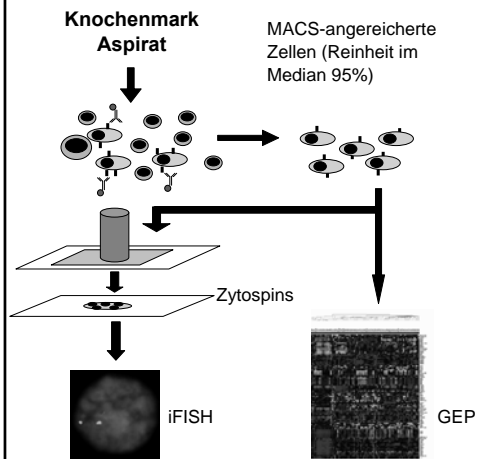
ADAM

**Knochenmarkpunktion ≠ Rückenmarkpunktion**

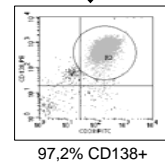
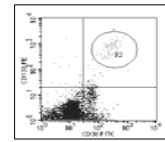
## Myelomzellen im Knochenmarksausstrich



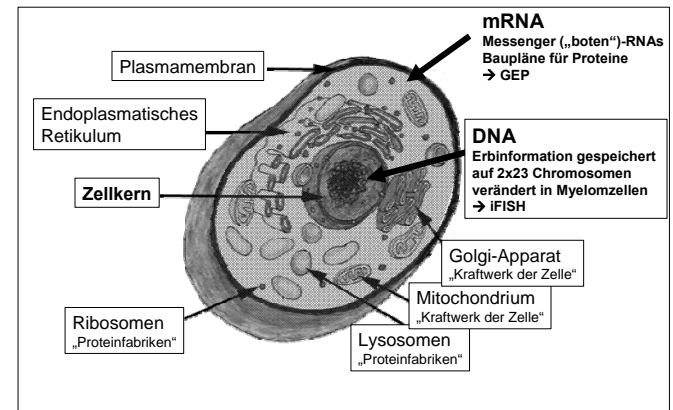
## Aufreinigung von Myelomzellen



### FACS-Analyse



## (Myelom)-Zelle



# B iFISH



## iFISH - Prinzip

- **iFISH = interphase fluorescence in situ hybridization**
- **In situ = „on slide“ = auf dem Objektträger**
- **dort: Denaturierung (Aufspaltung) der ds-DNA**
- **Hybridierung mit der interessierende Region mit einer für diese spezifischen „DNA-Probe“, die mit einem Fluoreszenz-Farbstoff gekoppelt ist.**
- **Detektion mittels Fluoreszenz Mikroskopie**

## iFISH - Wie sieht das Ergebnis aus?

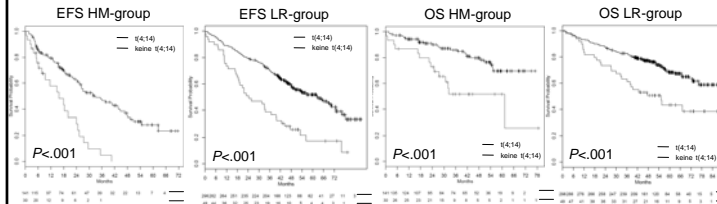
Normal: 2 homologe Chromosomen → 2 Spots

Zusätzliche Kopie 11q13

Deletion 14q32

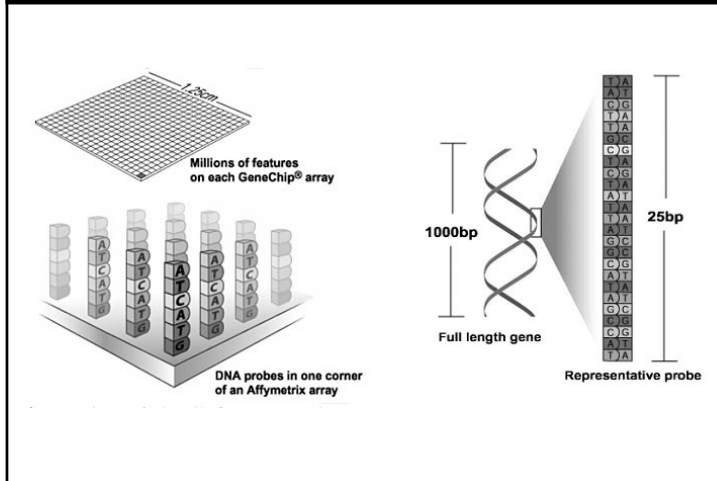
Translokation t(11;14)

## iFISH: t(4;14) & Prognose

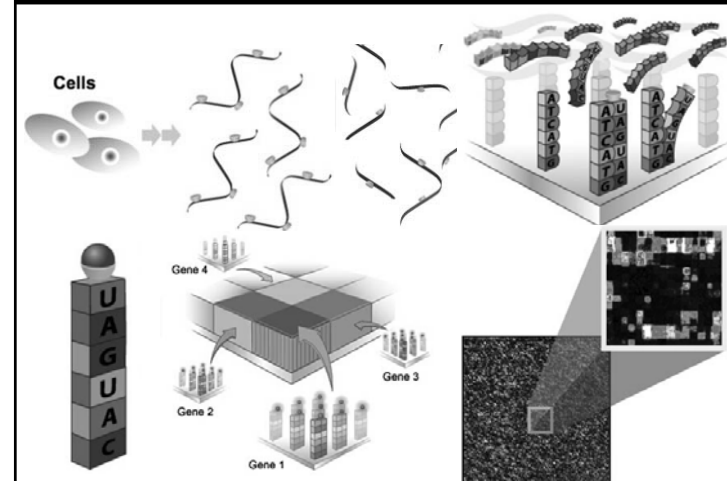


## C Global Expression Profiling (GEP)

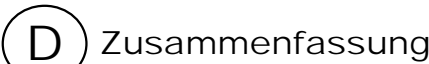
## „DNA-microarrays“ – Wie funktioniert das?




## „DNA-microarrays“ – Wie funktioniert das?

















Molekulare-Diagnostik – Warum?

- **Prognose**
  - **iFISH** (t(4;14), del17p)
  - **Globale Genexpressionsanalysen „GEP“** (Microarrays)
    - Proliferation (Genexpressions-basiert)
    - Risiko-Score (UAMS, IFM)
    - prognostisch relevante Gene (Aurora-kinase, IGF1R)
- **Klinische Konsequenz**
  - **iFISH**: t(4;14) → Chemotherapie + Bortezomib (Lenalidomid)
  - **GEP**: UAMS-Niedrigrisiko und del17p → TT3 (Einzelfall)
  - Riskoadaptierte Therapie (Zukunft)
  - personalisierte Therapie z.B. Aurora-Kinase (Zukunft)
- **Wissenschaftliche Fragestellungen**
  - Pathogenese des Myeloms
  - Neue therapeutische Zielstrukturen

Merci bien! Vielen Dank!

 <p><b>UK Heidelberg</b></p> <p>D. Hose A. Seckinger T. Meißner K. Heimlich G. Hoock M. Dörner A. Herm-Götz T. Oberle M. Heintz J. Schlenzka K. Neben U. Bertsch H. Goldschmidt</p>	 <p><b>iFISH</b></p> <p>I. Buck A. Möbus H. Holtgreve B. Schöll M. Brough A. Jauch</p>	 <p><b>Inserm</b></p> <p>K. Mahtouk J. Moreaux M. Condomines V. Pantesco T. Rème J.F. Rossi B. Klein</p>
 <p><b>dktz</b> Deutsches Krebsforschungszentrum</p> <p><b>Biostatistics Bioinformatics</b></p> <p>A. Benner T. Hielscher C. Heiß L. Edler</p>	 <p><b>UAMS</b> UNIVERSITY OF ARKANSAS FOR MEDICAL SCIENCES</p> <p><b>UAMS</b></p> <p>B. Barlogie J. Shaughness</p>	 <p><b>CHU</b> MONTPELLIER CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE</p> <p><b>Montpellier</b></p> <p>J. DeVos J.F. Rossi</p>
 <p><b>GM MG</b> GERMAN-SPEAKING MYELOMA MULTICENTER GROUP</p>	 <p><b>EMBL</b></p> <p>J. Zimmermann V. Benes J. Lewis J. Blake</p>	





UniversitätsKlinikum Heidelberg

**dkfz.** DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

## Bildgebung beim Multiplen Myelom - MRT/ CT/ Röntgen

Dr. Jens Hillengaß  
Sektion Multiples Myelom  
Medizinische Universitätsklinik Heidelberg  
und  
Abteilung E010 Radiologie  
Deutsches Krebsforschungszentrum



**dkfz.**

## Klinische Bedeutung der Knochenerkrankung beim Multiplen Myelom

- ca. 80% aller Myelompatienten erleiden eine pathologische Fraktur
- ca. 90% zeigen lytische Veränderungen

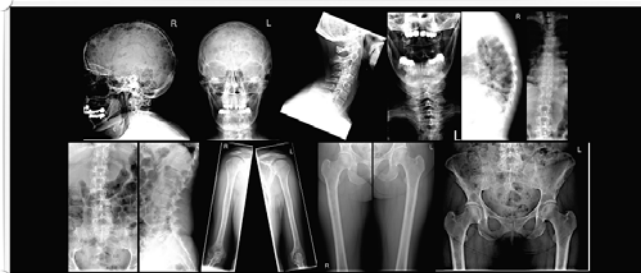
Dr. med. Jens Hillengaß Medizinische Universitäts-Klinik Heidelberg, S.D.G.

Saad 2007 Cancer, Melton 2005 J Miner Res



**dkfz.**

## Der Röntgen-Skelettstatus



Dr. med. Jens Hillengaß Medizinische Universitäts-Klinik Heidelberg, S.D.G.



**dkfz.**

## Röntgen-Skelettstatus

### Vorteile

- Flächendeckende **Verfügbarkeit**
- Grundlage der Durie/ Salmon-Klassifikation
- **International** anerkannter Standard (Consensus-Panel 2011)\*
- niedrige Strahlenbelastung (im Vergleich zur CT)

Dr. med. Jens Hillengaß Medizinische Universitäts-Klinik Heidelberg, S.D.G.

\*Dimopoulos et al. 2011 Blood



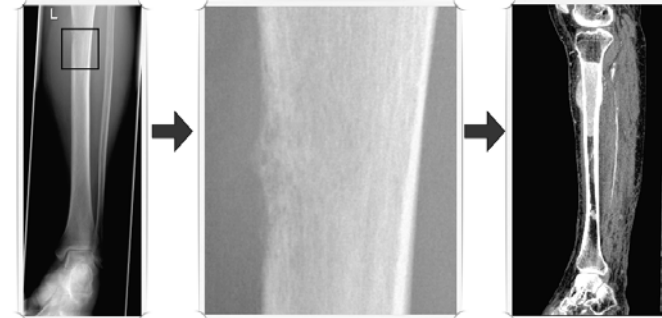
## Röntgen-Skelettstatus

### Nachteile

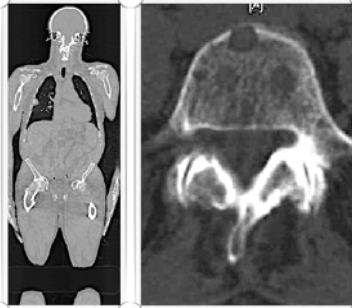
- **niedrige Sensitivität:** Nachweisbarkeit erst bei mindestens 50%igem Verlust von Knochen\*
- **niedrige Spezifität** - insbesondere bei Osteopenie („Knochenschwund“)
- Brustbein/ Rippen/ Schulter nur schlecht darstellbar
- Verlaufsbeurteilung nur bei Verschlechterung verwertbar
- relativ **lange** Untersuchungszeit
- viel „Bewegung“ des Patienten notwendig



## Röntgen-Skelettstatus



## Computertomographie



## Computertomographie

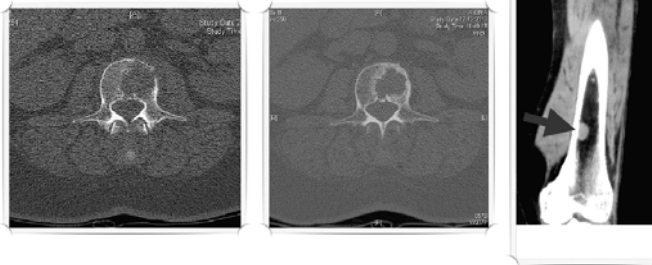
### Vorteile

- höchste **Sensitivität** für Ermittlung der Knochenbeteiligung
- zuverlässige **Stabilitätsbeurteilung** der Wirbelsäule
- Bedingte Beurteilung im **Verlauf**
- „Patientenkomfort“ (schnell, Ring statt Röhre)
- Planung von Bestrahlung und Operation
- Darstellung von **Tumoren** im Untersuchungsgebiet
- bedingt: Darstellung von Knochenmarkbefall





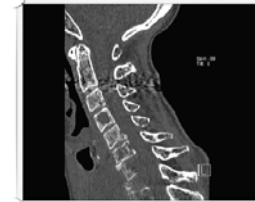
## Computertomographie



## Computertomographie

### Nachteile

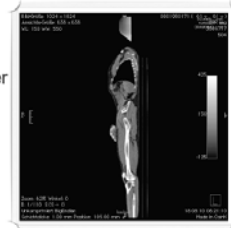
- höhere **Strahlenbelastung** selbst in „low dose“-Technik (ca. 2x Röntgen-Skeletstatus)
- schlechtere Weichteildarstellung als MRT



## Computertomographie

### Wann indiziert?

- Diagnose der Knochenbeteiligung bei **Erstdiagnose** und im **Erkrankungsrezidiv**
- **Stabilitätsbeurteilung** von betroffenen Knochenstrukturen
- Darstellung von Weichteil-/ Rückenmark-/ Nervenbeteiligung, wenn MRT **nicht verfügbar** oder vom Patienten **nicht toleriert** werden kann, bzw. **Gegenanzeigen** bestehen (Metall im Körper)
- Im Rahmen CT-gesteuerter **Punktionen**



## Computertomographie

### Kontrastmittel

#### jodhaltiges Kontrastmittel

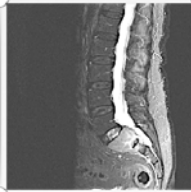
- kann bei eingeschränkter **Nierenfunktion** diese weiter verschlechtern  
=> **relative Kontraindikation** bei Patienten mit Multiplem Myelom  
=> Kontrolle des Kreatininwertes vor Kontrastmittelgabe
- kann zu einer Entgleisung der **Schilddrüsenfunktion** führen  
=> Kontrolle des TSH-Wertes vor Kontrastmittelgabe



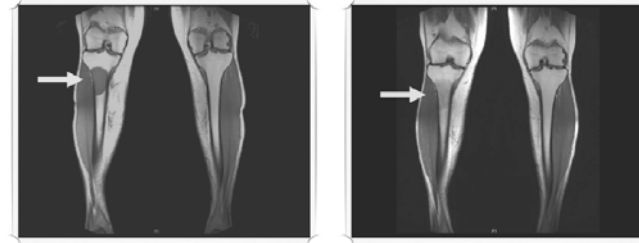
## Magnetresonanztomographie

### Vorteile

- Darstellung einer Infiltration **vor** Knochendestruktion
- Keine Strahlenbelastung
- Darstellung eines großen Volumens an **Knochenmark**
- Darstellung der **Weichteile** mit höchster Auflösung
- Methode der Wahl bei **Nerveneinklemmung**
- Verlaufsbeurteilung in **beide Richtungen** relevant



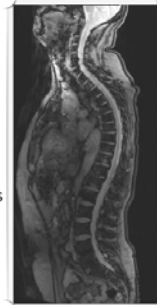
## Magnetresonanztomographie



## Magnetresonanztomographie

### Nachteile

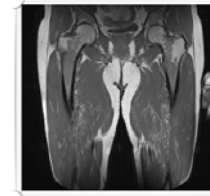
- relativ teuer
- nicht anwendbar bei „**klaustrophobischen**“ Patienten
- noch keine flächendeckende Verbreitung
- nicht anwendbar bei bestimmten **metallischen Fremdkörpern** (Herzschrittmacher, Innenohrimplantate, Stents < 4-6 Wochen nach Einsetzen, Hüft-TEP/ OP-Clips > 20 Jahre)
- Unterlegenheit bei der **Stabilitätsbeurteilung** des Knochens



## Magnetresonanztomographie

### Wann indiziert?

- Bei **Erstdiagnose**
  - Verlaufskontrolle eines Myeloms mit **Weichteilherd** (Tumor)
  - Bei V.a. einzelnes **Plasmozytom**
  - **Neurologische** Ausfälle (Druck auf Rückenmark oder sonstige Nerven)
  - **asekretorisches** Myelom (ohne messbares Eiweiß in Blut oder Urin)
- => wenn verfügbar: Ganzkörper-MRT





## Magnetresonanztomographie

...reicht auch ein Wirbelsäulen-MRT?

Unsere Meinung:

**Nein** - denn 10% der Patienten haben Myelommanifestationen außerhalb des axialen Skelettsystems (Wirbelsäule, Becken)



## Magnetresonanztomographie

Kontrastmittel

### Gadolinium-haltiges Kontrastmittel

- Nephrogene systemische Fibrose
- Stimulation des Wachstums von Myelomzellen?
- Abstract 1809, ASH-Meeting 2009
  - Kontrastmittel: Omniscan
  - Zellversuch/ Tierversuch
  - bisher nicht bestätigt
- Eigene Daten zeigen **keinen negativen** Effekt
- Lediglich bei **schlechter Nierenfunktion** ist Vorsicht geboten



## Magnetresonanztomographie

### offene Fragen

- Bedeutung von **Restbefunden** nach Therapie
- Bedeutung von Herden im MRT, wenn **keine** Knochenzerstörung im CT nachgewiesen wurde



## Magnetresonanztomographie

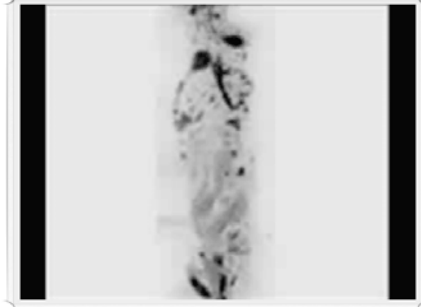
### Lösungsansätze/ Studien

- **dynamische** kontrast-verstärkte MRT => Darstellung der Durchblutung
- **diffusionsgewichtete** MRT => Darstellung der Zellularität
- **Verlaufsstudien** mit Ganzkörper-MRT und Ganzkörper-CT





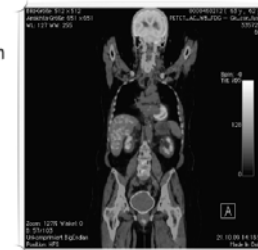
## Magnetresonanztomographie



## Positronenemissionstomographie

### Vorteile

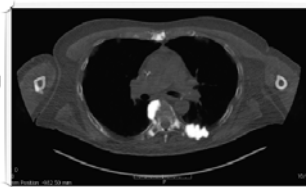
- Nachweis von Stoffwechselaktivität
- prognostische Bedeutung vor und nach Therapie



## Positronenemissionstomographie

### Nachteile

- teuer
- Strahlenbelastung
- keine flächendeckende Verbreitung
- Datenlage noch nicht ausreichend



## Fazit

- Zur Darstellung des **Knochens** kann die MRT die CT noch nicht ersetzen
- Eine **Therapieeinleitung** aufgrund der MRT ist (noch) nicht indiziert
- Die (Ganzkörper-)MRT ist indiziert:
  - **initial** zum Ausschluss von Weichteilläsionen und zur Abschätzung der Prognose
  - Im Verlauf einmal pro Jahr bei Patienten mit **asekretorischem MM**
  - Bei Verdacht auf **hyposekretorisches** Rezidiv
  - bei **klinischer** Indikation
- PET und funktionelle MRT werden in **Studien** geprüft

## Immuntherapie

Dr. Michael Hundemer

Mit zu den größten Heimsuchungen der Menschheit gehört der Ausbruch von Seuchen. Krankheitserreger wie z.B. der Pocken oder der Pest, hatten in der Vergangenheit verheerende Epidemien mit vielen Todesopfern verursacht.

Eine der größten Errungenschaften der Medizin ist die Impfung gegen Krankheitserreger. So entdeckte Dr. Edward Jenner, dass eine Exposition eines Menschen mit Pustelsekret von „Kuhpocken“, ihn gegen die echten Pocken schützt. Darauf aufbauend wurden gegen viele weitere Krankheitserreger Impfstoffe entdeckt und angewandt. Dies erfolgte mit überragendem Erfolg, so konnte z.B. die WHO vermelden, dass die Pocken-Erkrankung ausgerottet ist.

Nicht nur für die Bekämpfung von Viren und Bakterien, sondern auch zur Bekämpfung von Tumorzellen kann das Immunsystem manipuliert werden. So ist es möglich, mittels spezieller Zellen des Immunsystems, den sogenannten „Dendritischen Zellen“, T-Killerzellen im Blut von Krebspatienten entstehen zu lassen, die sich gegen die Tumorzellen richten. Dies ist auch bei Patienten mit Multiplen Myelom möglich. Zu diesem Thema wurden schon einige klinische Studien durchgeführt die zeigten, dass sich zwar im Blut von Myelom-Patienten diese Killerzellen herstellen lassen, diese aber die Myelomzellen nicht eliminieren konnten. Die aktuelle Forschung konzentriert sich darauf, diese Mechanismen, welche den Myelomzellen erlauben dem Immunsystem zu „entkommen“, zu identifizieren und zu durchbrechen.

Ein neuer immuntherapeutischer Ansatz, der bisher jedoch vor allem beim Malignen Melanom verfolgt wurde, ist die Aktivierung von Killerzellen durch die Modulation des Regulators „PD-1“. Mittels eines Antikörpers gegen PD-1 werden die Killerzellen, die sich gegen den Tumor richten sollen, nicht mehr abgeschaltet.

---

---

---

---

---

---

---

---







UniversityHospital Heidelberg

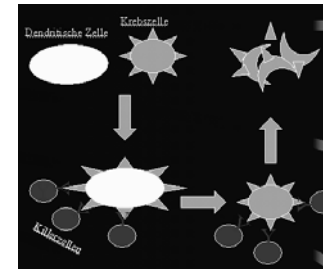
# Peptidvaksinierung bei Patienten mit Multiplem Myelom

Michael Hundemer

Medizinische Klinik V Universitätsklinikum Heidelberg

Universitätsklinikum Heidelberg

## Peptid-Vakzinierung/-Impfung



Universitätsklinikum Heidelberg

## Peptid-Vakzinierung/-Impfung



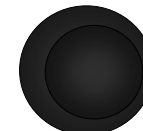
Universitätsklinikum Heidelberg

## Differentielle Expression

Myelom-  
Zelle



CD34+ Stammzelle  
der normalen  
Hämatopoese



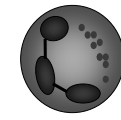
Reife Zellen des  
Peripheren Blutes

Monozyt



Granulozyt

Lymphozyt



## Rezeptor für Hyaluronsäure-vermittelte Motilität (RHAMM)

- Das Eiweiß RHAMM findet sich differentiell auf Plasmazellen bei 80% der Patienten mit Myelom (Greiner/Schmitt, Exp Hem 2002, IJC 2003; Schmitt/Greiner, Exp Hem 2006; Giannopoulos/Schmitt IJO 2006)
- RHAMM-Expression geht einher mit Fortschreiten von Tumorerkrankungen und Metastasierung (Hall et al., Cell. 1995; Greiner/Schmitt, IJC 2003)
- RHAMM-abgeleitetes CD8+ T-Zell-Epitop- Peptid R3 (ILSLELMKL), das vom Immunsystem erkannt wird (Schmitt/Greiner/Giannopoulos, Blood 2005, Blood 2008, Haematologica 2010, Leukemia 2010)

## Synopse des immunologischen und klinischen Ansprechens

#	Diagnose	Immunantwort	Klinisches Ansprechen
1	AML	h	CR aus PR !
2	MDS	h	PR (+ 24 Monate)
3	MM	h	Reduktion von Immunglobulin und FLK
4	AML	n	PD
5	MDS	n	NC
6	MDS	h	Stopp der Transfusionen !
7	MM	n	PD
8	MM	h	NC
9	AML	h	NC
10	MM	h	Reduktion von Immunglobulin und FLK

## HM1.24

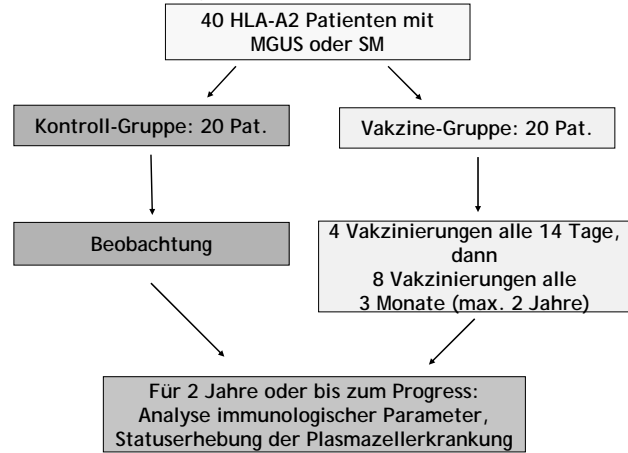
LLLGIGILV      HM 1.24

ELAGIGILTV      MART-1 analogon

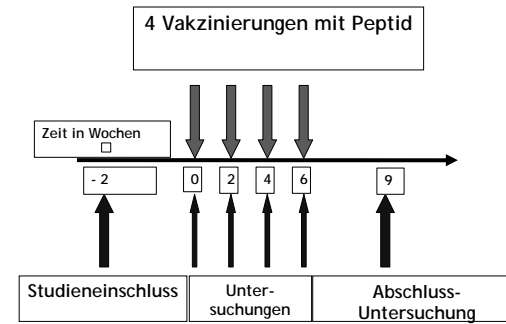
## Prophylaktische Tumor-spezifische Vakzinierung von Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz oder Smoldering Myeloma mit Peptiden aus RHAMM und HM1.24 (M-VAX)

Michael Schmitt  
Hartmut Goldschmidt  
Michael Hundemer  
Markus Munder  
Matthias Theobald

### Flussdiagramm der Studie M-VAX



### Fahrplan Peptidvaksinierung





## Gesprächsforum für Angehörige

Brigitte Reimann

Das Multiple Myelom ist ein schweres, von Therapie und Nebenwirkung geprägtes, Krankheitsbild.

Die Diagnose Krebs verändert von jetzt auf gleich - oft für eine längere Zeit - das Leben der gesamten Familie und des sozialen Umfelds.

- Die Erkrankten stehen im Mittelpunkt des Geschehens, erhalten Aufmerksamkeit, Unterstützung und jegliche Art von Zuwendung.
- Betroffenen verändern sich durch Medikamente/Substanzen während der Therapien nicht nur äußerlich, sondern auch in ihrem Wesen und Verhalten.
- Sie leben in einer (für sie ertragbaren) Welt, die ein Gesunder kaum nachvollziehen kann.

Während sich Betroffene zunehmend in Gesprächskreisen und Selbsthilfegruppen zum Austausch ihrer Sorgen zusammenfinden, sind Angehörige oft mit der Situation überfordert, leiden stumm und ziehen sich zurück.

Angehörige befinden sich jedoch in einer ähnlichen Situation wie die Erkrankten:

- sind zutiefst erschüttert,
- finden auf viele Fragen keine Antworten,
- fühlen sich mit ihren Ängsten und Sorgen allein gelassen.
- Sie leiden stumm und ziehen sich zurück.

Da es sich beim Multiplen Myelom um einen über Jahre gehenden Krankheitsprozess handelt, sind viele Angehörige nach langer Zeit der Unterstützung

- körperlich wie seelisch erschöpft,
- können die täglichen Aufgaben und Belastungen ihrer schwierigen Lebenssituation kaum bewältigen,
- wollen aber weiterhin Stütze und Halt für ihre betroffenen Partner/innen, Familienangehörigen oder Freund/innen sein.

Die Konsequenz der körperlichen und seelischen Erschöpfung

- ist die Gefährdung der eigenen Gesundheit.

Wenn nicht rechtzeitig für Entlastung gesorgt wird,

- wird der Angehörige selber krank und damit ist niemandem geholfen.

Im Workshop möchten wir den Angehörigen die Möglichkeit bieten,

- über ihre Erfahrungen, Sorgen und Probleme im täglichen Umgang mit ihren Betroffenen zu reden.
- die Gelegenheit nutzen, mutig zu hinterfragen:
- dürfen Gefühle wie Wut, Trauer, Mitleid, Verzweiflung und Hoffnungslosigkeit sein?

- ohne gleich ein schlechtes Gewissen haben zu müssen?

Durch meine langjährige Gruppenbetreuung sind mir die Probleme der Angehörigen nicht fremd. Doch was können wir tun?

- Vielleicht wäre die Zusammenführung / Findung von Angehörigen (Gesprächskreis) eine Möglichkeit sich gegenseitig zu unterstützen.

In vertrauensvollen Gesprächen mit anderen Angehörigen könnten Sie

- ihre Erfahrungen austauschen, Unterstützung finden,
- Freud und Leid teilen, Verständnis erfahren.
- Kraft tanken,
- seelischen Halt finden.

Vielleicht neue Wege finden, Lösungen erkennen,

- z.B. dass einige Belastungen durch Einbeziehung von Freunden und Verwandten zu lösen sind!

Holen Sie sich Hilfe, damit Sie und der Betroffene sich nahe bleiben und trotz schwerer Krankheit das Leben miteinander genießen können.

Ich freue mich auf Ihre Teilnahme.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## **Psychologische Aspekte im Krankheitsverlauf**

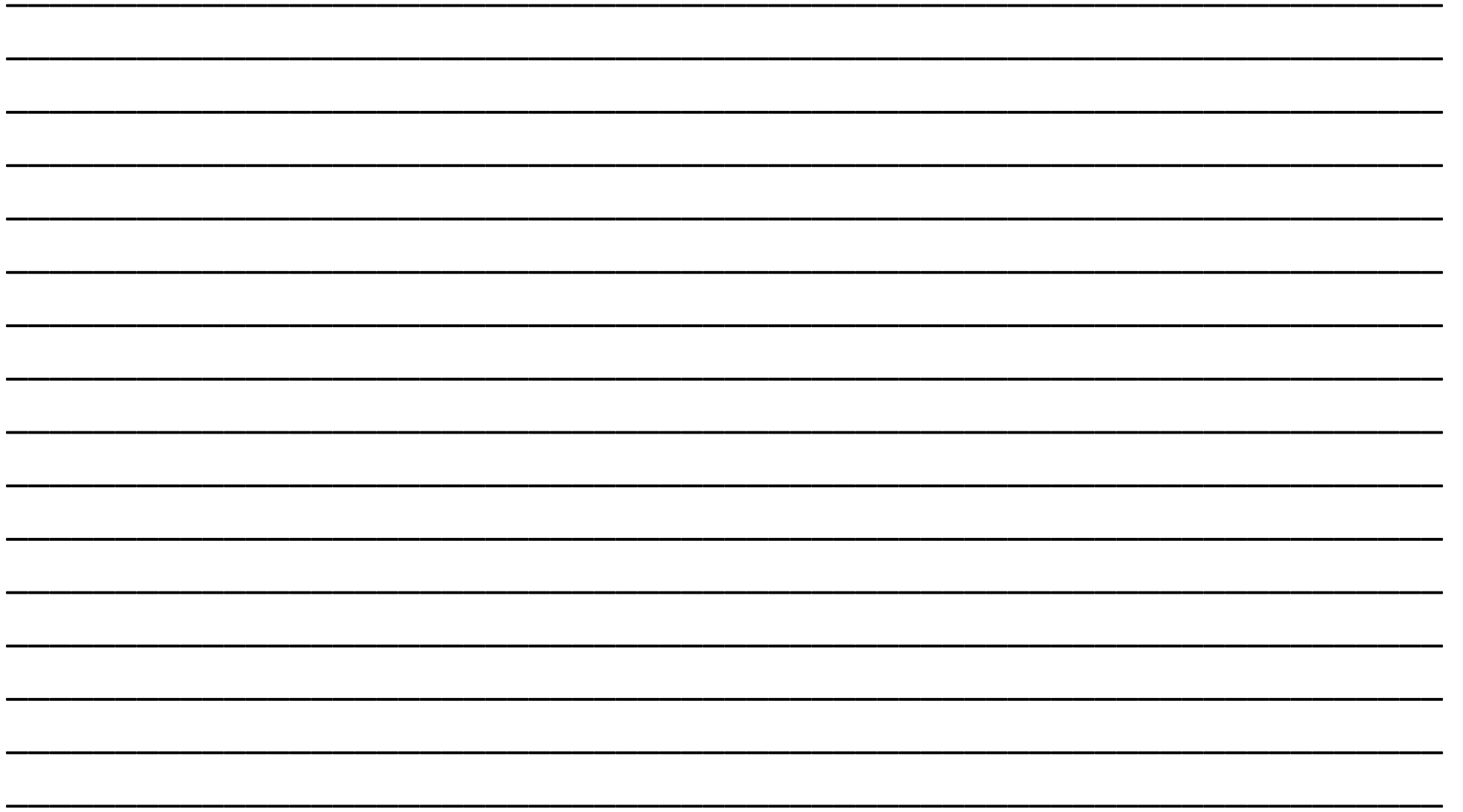
Dipl.-Psych. Dagmar Tönnessen

Die Psychoonkologie befasst sich mit den psychologischen und sozialen Aspekten von Krebserkrankungen in allen Phasen der Behandlung. Innerhalb der letzten 30 Jahre hat sie sich als Teilgebiet der Onkologie etabliert. Es werden zum einen wissenschaftliche Fragestellungen untersucht, zum anderen Konzepte für die praktische Versorgung der Patienten erarbeitet.

In der Anfangszeit der psychoonkologischen Forschung stand die Suche nach der sogenannten „Krebspersönlichkeit“ im Vordergrund, und es wurde rasch deutlich, dass keinerlei wissenschaftliche Belege für eine solche Annahme zu finden sind. Bei der wissenschaftlichen Untersuchung der Krankheitsverarbeitung ergaben sich Hinweise, dass eine gewisse Flexibilität im Umgang mit den Belastungen für den Krankheitsverlauf günstig zu sein scheint, ebenso wie der Blick auf die eigenen Ressourcen und das Annehmen sozialer Unterstützung. Studien zeigten außerdem, dass psychotherapeutische Interventionen das emotionale Befinden und die Lebensqualität verbessern können und keinen direkten Einfluss auf Rezidivrate oder Überlebenszeit haben.

Die körperlichen und seelischen Belastungen, denen sich der Patient stellen muss, sind vielfältig und erfordern Veränderung und Anpassung in verschiedenen Lebensbereichen. In dieser Auseinandersetzung mit Krankheit und Behandlung ist zunächst einmal jede Reaktion des Patienten und seiner Angehörigen nachvollziehbar und „normal“. Behandlungsbedürftige psychische Beeinträchtigungen wie z.B. depressive Episoden und Angststörungen zeigen Studien zufolge 30% - 40% aller Patienten über den gesamten Krankheitsverlauf. In Umfragen von Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen und in verschiedenen Erkrankungsphasen wünschen sich ca. 30% der Befragten professionelle psychotherapeutische Unterstützung. Die Bandbreite psychoonkologischer bzw. psychotherapeutischer Angebote ist groß und reicht von Beratung, supportiver Begleitung, Gesprächsgruppen und kreativen Verfahren bis hin zu Psychotherapie. Allen gemeinsam ist, dass es niemals „Psychotherapie gegen den Krebs“ sein kann.

Die seit Anfang 2014 bestehende S3-Leitlinie Psychoonkologie weist darauf hin, dass psychosoziale Unterstützungsangebote allen Patienten in jedem Bereich der onkologischen Versorgung (ambulant, stationär, Rehabilitation) zugänglich sein sollten.







## Psychologische Faktoren im Krankheitsverlauf

### Myelomtage Heidelberg Patiententag

Dagmar Tönnessen  
Medizinische Klinik V  
UniversitätsKlinikum Heidelberg



### Psychoonkologie

- ... befasst sich mit den psychologischen u. sozialen Aspekten von Krebserkrankungen in den Bereichen Prävention, Diagnostik, Therapie, Rehabilitation u. ambulante Nachbetreuung.
- ... hat sich als Teilgebiet der Onkologie seit Ende der 70er Jahre entwickelt.
- ... setzt die Zusammenarbeit verschiedener Berufsgruppen voraus.
- ... wurde in den letzten 10 Jahren in vielen Versorgungsleitlinien verankert.
- ... untersucht Forschungsfragen und erarbeitet Versorgungskonzepte für die Praxis.



### Forschungsthema:

### Die sogenannte „Krebspersönlichkeit“

Es gibt keine wissenschaftlichen Belege für die Annahme einer „Krebspersönlichkeit“, d.h. Persönlichkeitsfaktoren, die die Entstehung von Krebs begünstigen könnten, sind nicht zu finden.

(Schwarz 1994)



### Forschungsthema: Krankheitsverarbeitung

Bsp.: Skalen des Freiburger Fragebogens zur Krankheitsverarbeitung FKV-US SE

1. Aktive problemorientierte Verarbeitung
2. Depressive Verarbeitung
3. Ablenkung und Selbstaufbau
4. Religiosität und Sinnsuche
5. Bagatellisierung und Wunschdenken

(Muthy 1989)

Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung FKV-US SE

Bitte kreuzen Sie in jedem der folgenden Punkte an, wie stark Sie sich bei der Krankheit (bzw. bei der Erkrankung) fühlen.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung nichts										
2. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung alles										
3. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast nichts										
4. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast alles										
5. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung etwas										
6. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung gar nichts										
7. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr wenig										
8. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr viel										
9. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung nicht										
10. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung alles										
11. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast nichts										
12. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast alles										
13. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung etwas										
14. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung gar nichts										
15. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr wenig										
16. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr viel										
17. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung nicht										
18. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung alles										
19. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast nichts										
20. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast alles										
21. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung etwas										
22. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung gar nichts										
23. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr wenig										
24. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr viel										
25. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung nicht										
26. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung alles										
27. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast nichts										
28. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast alles										
29. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung etwas										
30. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung gar nichts										
31. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr wenig										
32. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr viel										
33. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung nicht										
34. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung alles										
35. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast nichts										
36. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast alles										
37. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung etwas										
38. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung gar nichts										
39. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr wenig										
40. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr viel										
41. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung nicht										
42. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung alles										
43. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast nichts										
44. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung fast alles										
45. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung etwas										
46. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung gar nichts										
47. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr wenig										
48. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung sehr viel										
49. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung nicht										
50. Ich verstehe über die Erkrankung und die Behandlung alles										

Wie gut können Sie mit der Erkrankung umgehen, wie stark fühlen Sie sich belastet?

Bitte kreuzen Sie die Reaktion an, die am besten zu Ihrer Situation passt (1 = gar nicht, 2 = etwas, 3 = sehr, 4 = gar nicht).

1. Nie ..... 2. Wenig ..... 3. Sehr ..... 4. Gar nicht

© Muthy 1989



### ... bekannte „Ratschläge“

„Du musst kämpfen“

„Wenn man immer so traurig ist, dann kommt der Krebs wieder“

„Man muss immer positiv denken“

Schuldgefühle

Stigmatisierung

Hoffnung ist zu unterscheiden von „positivem Denken“



### Praktische Empfehlungen zur Krankheitsverarbeitung

... Information und Wissen, um den individuellen Weg zu finden

... soziale Unterstützung durch Familie, Freunde, Bekannte

... Hilfe zulassen und Hilfe aktiv suchen

... den Blick richten auf persönliche und soziale Ressourcen

... flexibel sein, Neuorientierung zulassen

... sich Zeit lassen für die Anpassung an die veränderte Situation

PSO (Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft)



### Krankheitsverarbeitung und Krankheitsverlauf

- ▶ Es gibt keine richtige oder falsche Art der Krankheitsverarbeitung. (Heim 1998)  
Ein Zusammenhang zwischen Krankheitsverlauf und Krankheitsverarbeitung lässt sich nicht aufzeigen. (Faller & Schmidt 2004)
- ▶ Neuere Ansätze untersuchen die Wirkung persönlicher und sozialer Ressourcen sowie psychologischer Schutzfaktoren (Salutogenese, Resilienz). („was ist gut in meinem Leben?“, „was gibt mir Kraft?“)



### Forschungsthema:

#### **Wirksamkeit psychoonkologischer Interventionen**

- ▶ Psychoonkologische Interventionen führen zu einer Verbesserung des emotionalen Befindens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. (Faller et al. 2013)
- ▶ Es finden sich keine Belege für die Auswirkung auf Rezidivrate oder Überlebenszeit. (Faller 2011)



### Psychosoziale Belastungen im Krankheitsverlauf

- ... Körperliche Symptome (z.B. Schmerzen, Fatigue)
- ... Veränderungen im sozialen Umfeld (z.B. längere Arbeitsunfähigkeit), Aufgabe von Alltagsaktivitäten (z.B. Hobbys), sozialer Rückzug
- ... Existenzielle Verunsicherung
- ... Psychische Symptome (z.B. Ängste, Traurigkeit), partnerschaftliche und familiäre Probleme
- ... Verlust von Unabhängigkeit



### Beispiel für Belastung: Fatigue (Cancer-related Fatigue)

- ▶ Zustand extremer Erschöpfung, der sich durch Ruhepausen oder ausreichend Schlaf nicht beseitigen lässt
- ▶ 32% der Patienten geben F. bei der stationären Aufnahme an, 40% bei Entlassung, 36% ein halbes Jahr danach, 48% zwei Jahre nach Abschluss der Behandlung.  
(Singer et al. 2011, Kuhn et al. 2009)
- ▶ Breite Palette möglicher Ursachen und Einflussfaktoren
- ▶ Differentialdiagnose Depression
- ▶ Behandlungsmöglichkeiten: Thematisieren der Fatigue, „Energietagebuch“, kognitive Verhaltenstherapie, Ausdauer- und Krafttrainingsprogramme  
(Horneber et al. 2012)



### Psychische Reaktionen

- ▶ Jede Reaktion auf Krankheit und Behandlung ist zunächst nachvollziehbar und „normal“.
- ▶ Behandlungsbedürftige psychische Beeinträchtigungen finden sich im Verlauf der Erkrankung bei ca. 30-40% aller Patienten.
- ▶ Häufigste Diagnosen:  
Angststörungen  
Depressive Episoden  
Anpassungsstörungen

(Weis et al. 2007, Mitchell et al. 2011)



### Wünsche der Patienten

- ▶ Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen in verschiedenen Erkrankungsphasen:
  - ca. 90% wünschen vollständige Information
  - ca. 60% wünschen, bei der Behandlung mitentscheiden zu können
  - ca. 30% wünschen psychotherapeutische Unterstützung  
(Faller & Weis 2005, Singer et al. 2011)
- ▶ Patienten mit Multiplem Myelom:
  - ca. 50% wünschen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung psychosoziale Unterstützung (Lamers et al. 2013)
  - ca. 25% wünschen es 5 Jahre nach Diagnosestellung  
(Molassiotis et al. 2011)



### **Psychoonkologische Versorgung**

- ▶ Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Behandlungskonzepte zur psychosozialen (psychoonkologischen) und psychotherapeutischen Versorgung.
- ▶ Niemals „Psychotherapie gegen den Krebs“
- ▶ Psychotherapie durch approbierte (ärztliche oder psychologische) Psychotherapeuten\* ist eine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen.

\* mit psychoonkologischer Weiterbildung  
weitere Information: KID ([www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de))



### **Formen psychoonkologischer Versorgung**

- ▶ Information, Beratung, supportive Begleitung (auch für Angehörige), Krisenintervention
- ▶ Psychotherapie (Verhaltenstherapie oder Psychodynamische Therapie), Paar- und Familientherapie
- ▶ Verfahren der Entspannung, Imagination, Hypnotherapie, Achtsamkeitstraining, kreative Verfahren (z.B. Kunsttherapie, Musiktherapie), körperorientierte Verfahren (z.B. Tanztherapie)
- ▶ Gruppenprogramme (meist themenzentriert u. psychoedukativ)
- ▶ Pharmakotherapie



### **Mögliche psychotherapeutische Behandlungsziele**

- ▶ Stabilisierung der Krankheitsverarbeitung (z.B. Akzeptanz, Sinnfindung), Entwicklung alternativer Verarbeitungsformen
- ▶ Reduktion von Angst, Depression, Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit
- ▶ Klärung lebensgeschichtlicher Konflikte
- ▶ Bearbeitung von Paar- und Familienproblemen (z.B. Verbesserung der Kommunikation, angemessene Information der Kinder)



### **Beispiel: „Mit den Kindern über die Krankheit sprechen“**

- ... aufseiten des erkrankten Elternteils bzw. der Eltern kann Verunsicherung und Sprachlosigkeit herrschen.  
... die Kinder zeigen möglicherweise aggressives Verhalten, körperliche Symptome, haben Angst und Schuldgefühle, ziehen sich zurück oder übernehmen zu viel Verantwortung in der Familie.
- ▶ Empfehlung: Frühzeitige, wahrheitsgemäße und altersgerechte Information der Kinder
  - ▶ „So viel Alltag wie möglich, so wenig Veränderung wie möglich.“  
(Broeckmann 2009, [www.verbund-kinder-krebskranker-eltern.de](http://www.verbund-kinder-krebskranker-eltern.de))



### **Zukunftsziel der Psychoonkologie**

Psychoonkologische Unterstützung sollte allen Patienten in jedem Bereich der onkologischen Versorgungskette (Akutkrankenhaus, ambulanter Bereich, Rehabilitationsklinik) zugänglich sein.

Nationaler Krebsplan 2012, Bundesministerium für Gesundheit  
S3-Leitlinie Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft 2014



### **Gelegenheit für Ihre**

Fragen

Erfahrungen

Einwände

Anregungen ...



## **Therapie von Nebenwirkungen der Myelombehandlung / Schwerpunkt: Polyneuropathie**

Dr. Maximilian Merz

Die letzten Jahrzehnte haben große Fortschritte in der Behandlung des Multiplen Myeloms mit sich gebracht. Die Etablierung der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation sowie die Einführung der neuen Medikamente Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid haben die Prognose der Myelompatienten nachhaltig verbessert. Durch das immer größer werdende Arsenal im Kampf gegen das Multiple Myelom und die verbesserte Prognose unserer Patienten rücken jedoch die Nebenwirkungen der teilweise sehr intensiven und im Falle einer Erhaltungstherapie sehr lange applizierten Therapie in den Blickpunkt der Patienten und Ärzte. Neben klassischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie, wie der gesteigerten Infektionsgefahr, Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit und Blutbildveränderungen haben sich einige Nebenwirkungen speziell bei der Myelombehandlung als besonders relevant erwiesen. Hierzu gehören unter anderem die Nebenwirkungen und Komplikationen der Hochdosischemotherapie, die Osteonekrose des Kiefergelenks unter Bisphosphonattherapie und im Fall von Thalidomid und Bortezomib die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie (PNP). Die PNP kann nicht nur ein Symptom im Zuge der Chemotherapie sein, sondern auch bei unbehandelten Myelompatienten bei bis zu 20% festgestellt werden. Typische Auslöser bei diesen Patienten sind z.B. Immunglobulin-Ablagerungen um Nerven, eine Amyloidose, Antikörper gegen Nervenstrukturen, Durchblutungsstörungen durch Eiweißvermehrung (Hyperviskosität) oder das sehr seltene POEMS-Syndrom. Im überwiegenden Teil der Fälle (bis zu 80% aller Myelompatienten) werden PNP-Symptome jedoch durch die Medikamente Thalidomid oder Bortezomib ausgelöst. Klinische Zeichen für eine PNP sind vorwiegend Taubheitsgefühle, Bitzeln, Kribbeln oder Ameisenlaufen in Händen und Füßen oder Einschränkungen der Motorik („Probleme beim Hemd zuknöpfen“). Ferner können brennende oder elektrisierende Schmerzen („wie Nadelstiche“) auftreten. Falls, z.B. im Rahmen einer Amyloidose auch die Nerven der Bauchorgane betroffen sind, treten Allgemeinsymptome, wie Herzrasen, Schwindel oder Durchfälle auf, bei männlichen Patienten auch Potenzstörungen. Da die Prognose gerade der Bortezomib-induzierten PNP bei rechtzeitiger Erkennung durch eine Dosisanpassung oder die subcutane Applikation sehr gut ist (über 50% der Patienten zeigen eine Verbesserung nach Absetzen), ist die Früherkennung der Symptome die entscheidende Maßnahme. Daher sollten Sie Ihrem Arzt immer das Auftreten oben genannter Symptome mitteilen. Zur Erfassung der Polyneuropathie am Myelomzentrum Heidelberg besteht zusätzlich die Möglichkeit einer Vorstellung in der PNP-Sprechstunde am NCT. Hier wird in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Neurologie eine gezielte Diagnostik betrieben, um das Vorhandensein und den Schweregrad der PNP zu objektivieren. Neben der Dosisanpassung oder dem Wechsel des Medikaments, kann bei neuropathischen Schmerzen eine medikamentöse Therapie sinnvoll sein. Da Standardschmerzmedikamente keine besonders gute Wirkung bei neuropathischen Schmerzen zeigen, greift man hier oft auf die Substanzklassen der Anti-Epileptika oder Anti-Depressiva zurück. Im Falle von reinen Taubheitsgefühlen oder motorischen Einschränkungen sollte jedoch zusätzlich eine Physiotherapie erwogen werden. Dies kann in Heidelberg im Rahmen der PNP-Sportgruppe am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen realisiert werden. Hier kann in kleinen Gruppen unter Anleitung an 5 Tagen die Woche ein Trainingsprogramm durchgeführt und auch Übungen für Zuhause nahegebracht werden. Trotz aller Maßnahmen kann die PNP gerade bei Patienten, die bereits







UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Therapie von Nebenwirkungen der Myelombehandlung

Schwerpunkt: Thrombose und Polyneuropathie

Myelomtage 2014  
Dr. Maximilian Merz

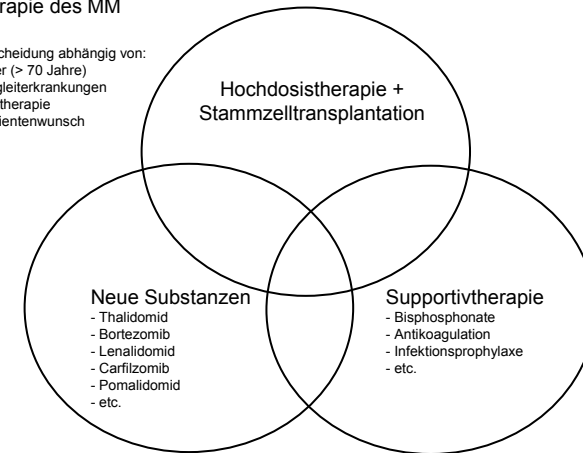


UniversitätsKlinikum Heidelberg

### Therapie des MM

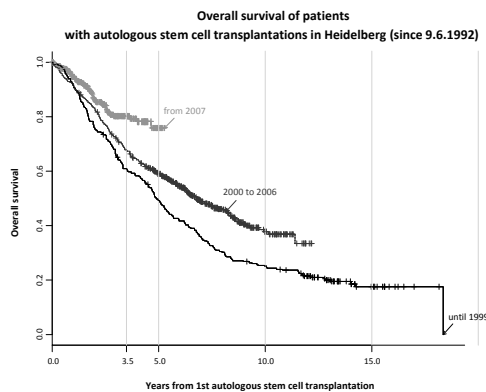
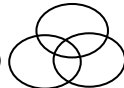
Entscheidung abhängig von:

- Alter (> 70 Jahre)
- Begleiterkrankungen
- Vortherapie
- Patientenwunsch



UniversitätsKlinikum Heidelberg

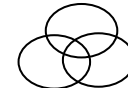
### 20 Jahre Hochdosistherapie in Heidelberg (1486 Patienten)



UniversitätsKlinikum Heidelberg

### Therapie des MM

Hochdosistherapie mit **autolog** Stammzelltransplantation




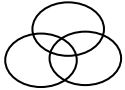
#### Nebenwirkung

- Abfall der roten Blutkörperchen
- Abfall der Blutplättchen
- Abfall der Leukozyten („Aplasie“)
- Schleimhautentzündung
- Magen-Darm-Beschwerden
- Übelkeit / Erbrechen
- Fatigue

#### Prophylaxe / Therapie

- Erythrozytenkonzentrate
- Thrombozytenkonzentrate
- Antibiotische Prophylaxe
- Spülen, Hygiene (Palifermin)
- Stuhlregulation
- Antiemetika
- Körperliche Aktivität

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Therapie des MM

Supportivtherapie

### Osteonekrose des Kiefergelenks durch Bisphosphonate


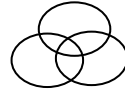
**Prophylaxe:**

- vor Beginn der Therapie zahnärztliche Kontrolle
- Bei jedem größeren Eingriff:
  - 1 Monat vor und 3 Monate danach keine Bisphosphonate**
  - antibiotische Prophylaxe**

**Therapie:**

- **Absetzen der Bisphosphonate bis auf Weiteres**
- Vorstellung beim Mund-Kiefer-Gesichtschirurg
- Operative Sanierung

UniversitätsKlinikum Heidelberg

## Therapie des MM

Neue Substanzen:

**Thalidomid**

- **Polyneuropathie**
- **Thrombosen**
- Magen-Darm-Beschwerden
- Blutbildveränderungen
- Müdigkeit
- Kreislaufbeschwerden
- Teratogenität


**Lenalidomid**

- Blutbildveränderungen
- **Thrombosen**
- Magen-Darm-Beschwerden
- Krämpfe
- Müdigkeit / Kreislaufbeschwerden
- Hautveränderungen
- Teratogenität
- Zweitmalignome

**Bortezomib**

- **Polyneuropathie**
- Blutbildveränderungen / Thrombozyten
- Herpes zoster
- Magen-Darm-Beschwerden
- Müdigkeit / Kreislaufbeschwerden
- Hautveränderungen an Einstichstelle

UniversitätsKlinikum Heidelberg



## Thrombose und Multiples Myelom


• MM Patienten haben ein erhöhtes Thromboserisiko<sup>1</sup>

Table 2. HRs and 95% CIs for selected arterial and venous thrombosis among 18 627 MM patients versus 70 991 matched controls

Category	1-year follow-up			5-year follow-up			10-year follow-up		
	MM patients	Controls	HR* (95% CI)	MM patients	Controls	HR* (95% CI)	MM patients	Controls	HR* (95% CI)
<b>Thrombosis by location</b>									
DVT	252	146	8.0 (6.5-9.9)	459	581	5.2 (4.6-5.8)	528	1035	4.6 (4.1-5.1)
PE	152	97	7.3 (5.6-9.4)	263	403	4.2 (4.1-5.1)	304	714	3.8 (3.3-4.4)
Coronary artery disease†	537	1137	2.2 (2.0-2.5)	1079	4176	1.8 (1.6-1.9)	1263	6756	1.7 (1.6-1.8)
Cerebrovascular‡	203	655	1.5 (1.3-1.8)	475	2830	1.2 (1.1-1.3)	601	4956	1.2 (1.1-1.3)
<b>Type of thrombosis</b>									
Arterial thrombosis§	712	1699	1.9 (1.8-2.1)	1471	6413	1.5 (1.4-1.6)	1751	10 490	1.5 (1.4-1.5)
Venous thrombosis	384	227	7.5 (6.4-8.9)	678	904	4.6 (4.1-5.1)	777	1602	4.1 (3.8-4.5)
<b>Any thrombosis (combined)</b>									
All patients	1065	1892	2.6 (2.4-2.8)	2039	7073	1.9 (1.8-2.0)	2384	11 558	1.8 (1.7-1.9)
Males	612	1163	2.5 (2.2-2.7)	1156	4159	1.8 (1.7-1.9)	1338	6653	1.8 (1.7-1.9)
Females	453	729	2.8 (2.5-3.2)	883	2914	2.0 (1.8-2.1)	1046	4905	1.9 (1.8-2.0)

<sup>1</sup> Kristinsson et al., 2010, Blood

UniversitätsKlinikum Heidelberg



## Thrombose und Multiples Myelom

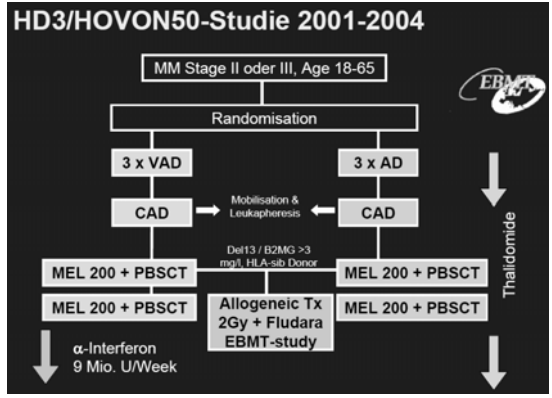
• Thrombosen sind mit schlechterer Prognose vergesellschaftet<sup>1</sup>

	HR for death within 1 year of MM diagnosis (95% CI)	HR for death within 5 years of MM diagnosis (95% CI)	HR for death within 10 years of MM diagnosis (95% CI)
Any thrombosis	3.4 (3.0-3.8)	2.1 (2.0-2.2)	2.0 (1.9-2.2)
Any venous thrombosis	2.9 (2.4-3.5)	1.6 (1.5-1.8)	1.6 (1.4-1.7)
DVT only	1.9 (1.4-2.5)	1.4 (1.2-1.6)	1.4 (1.2-1.6)
PE only	4.7 (3.7-6.0)	2.1 (1.8-2.5)	1.9 (1.6-2.2)
Any arterial thrombosis	3.4 (3.0-3.8)	2.2 (2.0-2.3)	2.1 (1.9-2.1)
Malignancy only	3.0 (2.6-3.4)	2.0 (1.9-2.2)	2.0 (1.8-2.1)
Stroke/TIA only	4.1 (3.3-5.1)	2.3 (2.0-2.6)	2.1 (1.9-2.4)
<b>Before 2000</b>			
Any arterial thrombosis	3.4 (3.0-3.9)	2.3 (2.1-2.5)	2.2 (2.0-2.3)
Any venous thrombosis	3.1 (2.5-3.8)	1.7 (1.5-1.9)	1.6 (1.5-1.8)
<b>After 2000</b>			
Any arterial thrombosis	3.6 (2.7-4.9)	2.7 (2.1-3.4)	NA
Any venous thrombosis	1.9 (1.0-3.5)	1.6 (1.1-2.5)	NA

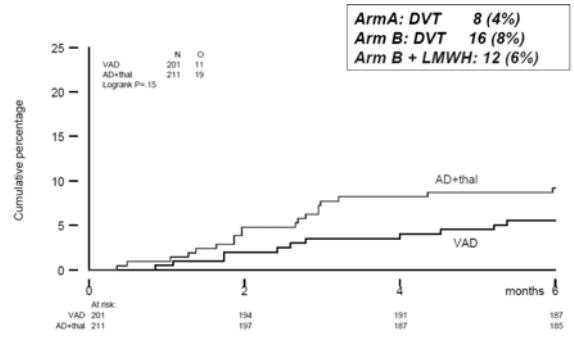
HR: hazard ratios; CI: confidence interval; DVT: deep-vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; MI: myocardial infarction; MM: multiple myeloma; TIA: transient ischemic attack.

<sup>1</sup> Kristinsson et al., 2012, Haematologica

Thrombosen und Thalidomide in HOVON50/GMMG-HD3 studie



Thrombosen und Thalidomide in HOVON50/GMMG-HD3 studie



Minnema et al., 2004, Leukemia

Thrombosen und Lenalidomid (MM010-Studie)

ORIGINAL ARTICLE

Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Meletios Dimopoulos, M.D., Andrew Spencer, M.D., Michael Attal, M.D., H. Miles Prince, M.D., Jean-Luc Harousseau, M.D., Anna Dmoszynska, M.D., Jesus San Miguel, M.D., Andrzej Hellmann, M.D., Thierry Facon, M.D., Robin Foà, M.D., Alessandro Corso, M.D., Zvenislava Masliak, M.D., Marta Olesnycyk, R.N., Zhinuan Yu, Ph.D., John Patin, M.S., Jerome B. Zeldis, M.D., Ph.D., and Robert D. Knight, M.D., for the Multiple Myeloma (010) Study Investigators\*

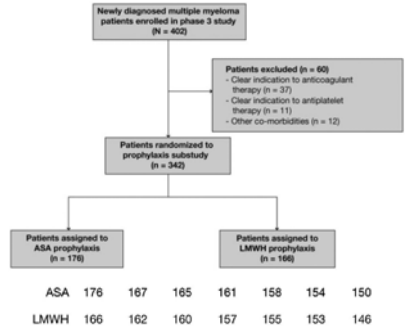
Table 1. Multivariate Analysis of the Risk of Thrombosis Associated with Lenalidomide plus High-Dose Dexamethasone and Concomitant Erythropoietin for the Treatment of Multiple Myeloma.<sup>a</sup>

Treatment	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Lenalidomide plus high-dose dexamethasone†	3.51 (1.77-6.97)	<0.001
Concomitant erythropoietin‡	3.21 (1.72-6.01)	<0.001

Dimopoulos et al., NEJM

Thrombosen und Lenalidomid

• Prophylaxe mit Heparin oder ASS?



Larocca et al., 2012, Blood

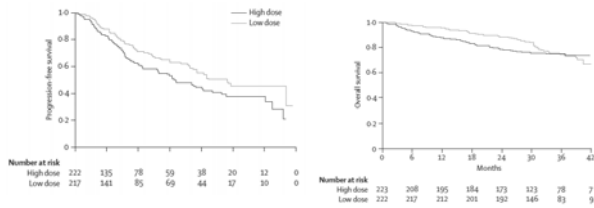


## Thrombosen und Lenalidomid

- Risikoreduktion durch niedrig-dosiertes Dexamethason

### Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial

S Vincent Rajkumar, Susanne Jacobus, Natalie S Callander, Rafael Fonseca, David H Vesole, Michael E Williams, Rafael Abonoo, David S Siegel, Michael Katz, Rajgopal G Gopal, for the International Cooperative Oncology Group



Rajkumar SV et al., 2010, Lancet Oncol



## Thrombosen und Lenalidomid

- Risikoreduktion durch niedrig-dosiertes Dexamethason

	High dose (n=223)	Low dose (n=220) <sup>1</sup>	p value
<b>Haematological</b>			
Haemoglobin	18 (8)	15 (7)	0.72
Platelets	13 (6)	11 (5)	0.83
Neutrophils	26 (12)	44 (20)	0.02
<b>Non-haematological</b>			
Deep vein thromboses or pulmonary embolism	12 (5)	22 (11)	0.0001
Infection or pneumonia	35 (16)	20 (9)	0.04
Hypoglycaemia	25 (11)	14 (6)	0.09
Cardiac ischaemia	7 (3)	1	0.07
Atrial fibrillation or flutter	6 (3)	1	0.12
Fatigue	33 (15)	20 (9)	0.08
Neuropathy	5 (2)	4 (2)	0.1
Non-neuropathic weakness	25 (11)	9 (4)	0.01
<b>Summary</b>			
Any grade 3 or higher in first 4 months	117 (52)	76 (35)	0.0001
Any grade 3 or higher non-haematological toxicity at any time during therapy	148 (66)	106 (49)	0.0002
Any grade 4 or higher non-haematological toxicity at any time during therapy	46 (21)	18 (8)	0.0002
Early mortality (first 4 months)	12 (5)	1	0.003

Data are number (%). <sup>1</sup>Data unavailable for two patients.

Table 4: Major grade 3 or higher toxicity

Rajkumar SV et al., 2010, Lancet Oncol



## Thrombose und IMiDs: Heidelberg SOP

- 3 Monate niedermol. Heparin bei allen Patienten mit neuer IMiD-Therapie
- bei stattgehabter Thrombose oder anderen Risikofaktoren (Übergewicht, Immobilisation, etc.)  
-> niedermol. Heparin für den Zeitraum der Therapie
- falls keine Thrombose in der Vergangenheit und keine Risikofaktoren  
-> Aspirin 100 mg 1-0-0
- IMiDs immer in Kombi mit low-dose DEXA (40 mg Tag 1,8,15 and 22)
- keine EPO-Substitution für Therapie-induzierte Anämie



## Klinik der Polyneuropathie

- **Klinische Zeichen/Symptome**
  - **Sensibilität:** Taubheitsgefühl, Bitzeln, Kribbeln, Ameisenlaufen
  - **Motorik:** Kraftminderung, Beeinträchtigung der Feinmotorik („Hemd zuknöpfen“)
  - **Schmerzen:** Brennende, elektrisierende, krampfartige Schmerzen, „wie Nadelstiche“
  - **Allgemein:** Herzrasen, Schwindel, Durchfälle, bei Männern auch Potenzstörungen
- **Risikofaktoren** (Analyse des VISTA trials)<sup>1</sup>:
  - PNP in der Vergangenheit (z.B. durch Diabetes) einziger Risikofaktor
  - Genetische Einflussfaktoren<sup>2,3</sup>
  - > Ausblick: Personalisierte Medizin am Myelomzentrum Heidelberg



## Diagnostik der Polyneuropathie

- **Anamnese:** wichtigste Maßnahme ist Beschwerden zu erfragen
- **Fragebögen:** strukturierte, objektivierbare schnelle Erhebung der Beschwerden
- **neurologische körperliche Untersuchung:** Sensibilität, Kraft, Reflexe und Vibrationsempfinden („Stimmgabeltest“)
- **Elektrophysiologie:** Messung der Nervenleitgeschwindigkeit ist Goldstandard



## Häufigkeit der PNP beim Multiplen Myelom

- 1-20% aller MM Patienten bei Diagnosestellung<sup>1</sup>
- 37-83% aller vorbehandelten Patienten<sup>2</sup>

### Therapie-assoziierte PNP

#### Bortezomib-induzierte PNP (BiPN)

- bis 64% single (3% °III)
- bis 76% Kombination (16% °III)
- ähnliche Zahlen in RRMM

#### Thalidomid-induzierte PNP (TIPN)

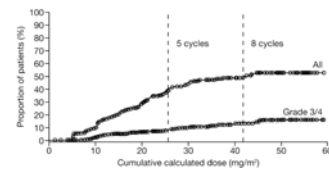
- bis 55% single (10% °III)
- bis 75% in Kombination
- bis 27% in RRMM (6% °III)

<sup>1</sup> Richardson PG, et al. Leukemia 2012  
<sup>2</sup> Richardson PG, et al. JNCCN, 2010



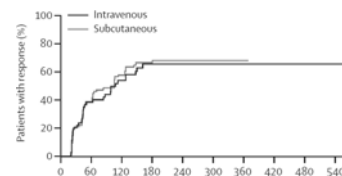
## Bortezomib-induzierte PNP

- BiPN systematisch in Phase II (SUMMIT / CREST) und III (APEX) Studien erfasst!
- Auftreten im Median im 5. Therapiezyklus, **Plateauphase im 8. Zyklus**
- **Reversibilität:**
  - SUMMIT und CREST: **71%** mit signifikanter Besserung (im Median nach **47d**)
  - APEX: **64%** mit signifikanter Besserung, 55% beschwerdefrei (°II) (Median nach **110d**)
- Weniger BiPN unter **subcutaner** vs. intravenöser Gabe bei gleicher Wirksamkeit <sup>2,3</sup>



PNP	i.v. (n=74)	s.c. (n=147)
Alle Grade <sup>a</sup>	53%	38%
Grad ≥2 <sup>b</sup>	41%	24%
Grad ≥3 <sup>c</sup>	16%	6%

<sup>a</sup> p=0,044; <sup>b</sup> p=0,012; <sup>c</sup> p=0,026



<sup>1</sup> Richardson PG, et al. BJH 2009  
<sup>2</sup> Moreau P, et al. Hematologica, 2008  
<sup>3</sup> Moreau P, et al. Lancet Oncol 2011



## Therapie der Polyneuropathie

- bei **rechtzeitige Erkennung gute Prognose**, daher Prophylaxe wichtigste Maßnahme
- **subcutane** Applikation bei Bortezomib
- **Dosisreduktion** oder Absetzen des Medikaments
- Bei neuropathischen **Schmerzen** helfen **Medikamente**
- bei rein motorischen oder sensiblen Symptomen -> **Physiotherapie**

## Therapie neuropathischer Schmerzen

Gruppe	Wirkstoff	Dosis (mg/d)
Antidepressiva	Amitriptylin	50–75 (Startdosis: 10–25 mg 0–0–1)
	Desipramin	50–75 (Startdosis: 10–25 mg 1–0–0)
	Venlafaxin	75–225 (Startdosis: 37,5 mg 1–0–1)
	Duloxetin	60 (max. 120) (Startdosis: 30 mg 1–0–0)
Antiepileptika	Gabapentin	1.200–2.400 (max. 3.600) (Startdosis: 300 mg 0–0–1)
	Pregabalin	150 (max. 600) (Startdosis: 75 mg 1–0–1)
	Carbamazepin	600–1.200 (Startdosis: 100–200 mg 0–0–1)
	Lamotrigin	100–200 (max. 400) (Startdosis: 25 mg 0–0–1)
Opioide	Tramadol ret.	Maximaldosis: 600 mg/d
	Morphin ret.	keine Maximaldosis
	Oxycodon	keine Maximaldosis
Cannabinoide	Tetrahydrocannabinol	max. 40, Startdosis: 2,5 mg 1–0–0
Lokalanästhetika	Lidocainpflaster	5%/700 mg bis zu 3 Pflaster täglich
	Capsaicinsalbe	3–4 × täglich

Erstellt in Anlehnung an die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Georg Thieme Verlag 2008:630–640.

## Physiotherapie bei PNP

### Polyneuropathie

#### Was tun?

Die Rehasportgruppen des NCT

Arbeitsgruppe „Bewegung und Krebs“  
Abteilungen Medizinische Onkologie und Präventive Onkologie

### Kurzinformation

Im Verlauf einer Chemotherapie kann es zu einer Schädigung von Nervenzellen kommen. Demersprechend ist es möglich, dass Taubheitsgefühle, Krabbeis oder Schmerzen an Händen und/oder Füßen auftreten. Ebenso kann es zu Störungen der Feinmotorik (z.B. der Hände) und der Koordination (z.B. Gangbild) kommen. Wird eine Polyneuropathie als Begleiterscheinung oder Spätfolge einer Chemotherapie festgestellt, gilt es möglichst umgehend eine Behandlung/Therapie zu starten.

Ein möglicher Ansatz der Polyneuropathie entgegenzuwirken, stellt ein körperliches - sensorisches und koordinatives - Training dar. Aus diesem Grund hat das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) ein spezielles „Polyneuropathie-Training“ für Patienten entwickelt und bietet verschiedene Therapiezeiten in Kleingruppen an.

**Termin der Polyneuropathiegruppen**

Montag & Mittwoch: 10:15-11:15 Uhr  
Dienstag & Donnerstag: 12:30-13:30 Uhr  
Mittwoch & Freitag: 14:15-15:15 Uhr

Die Gruppen finden im NCT (im Neuenheimer Feld 400) statt. Für mehr Informationen bzw. eine erste Termin-Einbarung kontaktieren Sie uns bitte unter:

Tel.: 06221 - 565918  
Mail: [krebsport@nct-heidelberg.de](mailto:krebsport@nct-heidelberg.de)  
06221 565918

- Übungen in Kleingruppen mit anderen Patienten
- Anleitung durch medizinisches Fachpersonal
- Übungen für Zuhause

#### Kontakt:

Tel: 06221 56 5918

Email: [krebsport@nct-heidelberg.de](mailto:krebsport@nct-heidelberg.de)

## Zusammenfassung

- Thrombosen und PNP sehr häufig bei MM Patienten
- Thromboseprophylaxe entscheidend bei IMiD-Therapie
- Bortezomib häufigste Ursache der PNP beim MM (bis zu 76%)
- BiPN, wenn früh erkannt, mit guter Prognose (>60% Besserung)
- Subcutane Applikation senkt PNP Häufigkeit bei gleicher Wirksamkeit
- Erkennen von Risikopatienten und frühzeitige Diagnose entscheidend
- Dosisanpassung
- Medikamentöse Therapie bei neuropathischen Schmerzen
- Physiotherapie

## Referenten

**Fuxius, Dr. Stefan**

Onkologische Gemeinschaftspraxis  
Dres. Fuxius u. Karcher  
Heidelberg

**Goldschmidt, Prof. Dr. Hartmut**

Universitätsklinikum Heidelberg und  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen  
Medizinische Klinik V  
Sektion Multiples Myelom  
Heidelberg

**Hegenbart, PD Dr. Ute**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik V  
Heidelberg

**Heining, Dr. Christoph**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen  
Heidelberg

**Hillengaß, PD Dr. Jens**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik V und  
DKFZ Heidelberg, Abteilung Radiologie  
Heidelberg

**Ho, Prof. Dr. Anthony D.**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik V  
Heidelberg

**Hose, PD Dr. Dirk**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik V  
Sektion Multiples Myelom  
Heidelberg

**Hundemer, Dr. Michael**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik V  
Heidelberg

**Klein, Prof. Dr. Bernard**

Institute for Research in Biotherapy  
CHRU Montpellier, Hospital Saint Eloi  
Montpellier  
France

**Krauss, PD Dr. Jürgen**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen  
Heidelberg

**Mai, Dr. Elias K.**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik V  
Sektion Multiples Myelom  
Heidelberg

**Merz, Dr. Maximilian**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik V  
Sektion Multiples Myelom  
Heidelberg

**Natusch, Bernd**

Plasmozytom-Selbsthilfegruppe Rhein-Main  
Wiesbaden

**Raab, Dr. Marc-Steffen**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik V  
Sektion Multiples Myelom  
Heidelberg

**Reimann, Brigitte**

Multiples Myelom  
Selbsthilfegruppe Kurpfalz  
Neustadt

**Sauer, Dr. Sandra**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik V  
Heidelberg

**Schlemmer, Prof. Dr. Heinz-Peter**

Deutsches Krebsforschungszentrum  
Heidelberg

**Tönnessen, Dipl.-Psych. Dagmar**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik V  
Heidelberg

**Warnstedt, Ralf**

SHG Plasmozytom Dresden  
Dresden

**Weg-Remers, Dr. Susanne**

Krebsinformationsdienst (KID) Heidelberg  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Heidelberg

**Winkler, PD Dr. Eva**

Universitätsklinikum Heidelberg  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen  
Heidelberg

## **Impressum**

### **Herausgeber, V.i.S.d.P.**

Professor Dr. Hartmut Goldschmidt  
Medizinisch Klinik V, Sektion Multiples Myelom  
Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie  
Universitätsklinikum Heidelberg und  
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg

### **Druck**

Baier-Digitaldruck Heidelberg



