



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

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



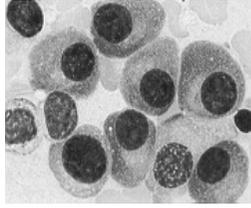


NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

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

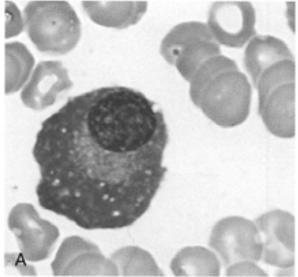


Figure 9-6A Plasma cell

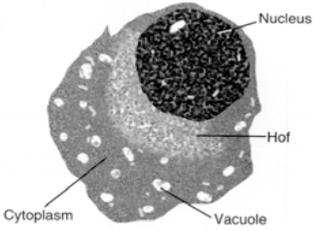
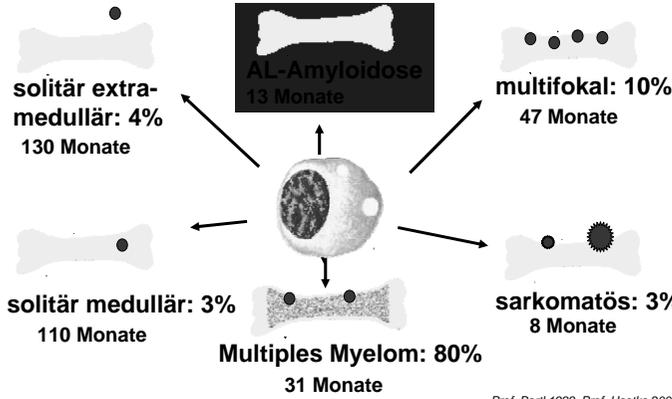


Figure 9-6B Schematic of plasma cell

Carr und Rodak: Clin Hematol Atlas

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Plasmazelluläre Neoplasien 1988



AL-Amyloidose 13 Monate

solitär extra-medullär: 4%
130 Monate

multifokal: 10%
47 Monate

solitär medullär: 3%
110 Monate

Multiples Myelom: 80%
31 Monate

sarkomatös: 3%
8 Monate

Prof. Bartl 1988, Prof. Hasika 2001



Definitionen

Monoklonale Gammopathie Unbestimmter Signifikanz (MGUS)

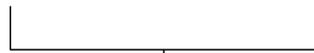
• < 3g/dl M Gradient und
• < 10% Plasmazellen

Smoldering Myeloma

• ≥ 3g/dl M Gradient oder
• ≥ 10% Plasmazellen

Multiples Myelom

• ≥ 10% Plasazellen
• M Gradient +



Keine

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

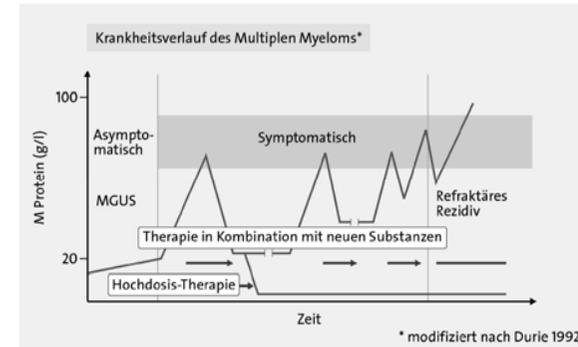
UND

Vorhanden

- Calcium
- Renal Insufficiency
- Anemia
- Bone disease



Krankheitsverlauf



Stadieneinteilung nach Durie und Salmon

- Stadium I:** 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
- Stadium II:** weder Stadium I noch Stadium III
- Stadium III:** 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



International Staging System: β₂M / S. Alb

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

* mg/DL, ** g/DL



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))

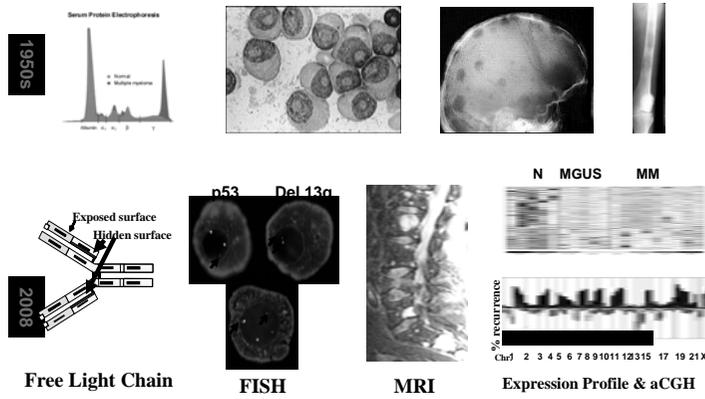
B. Durie 2003



Diagnostik



MM Diagnostische Veränderungen



Professor Munshi, 2008

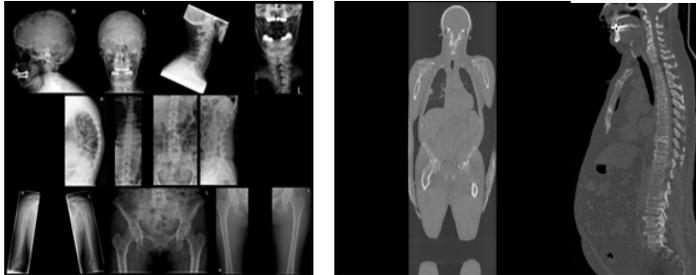


Pathologische Frakturen





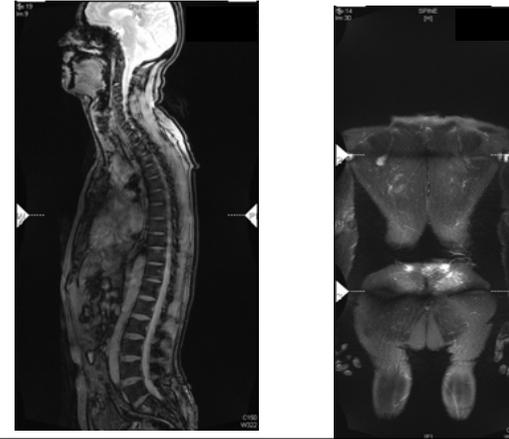
“Whole Body CT” ist Standard!



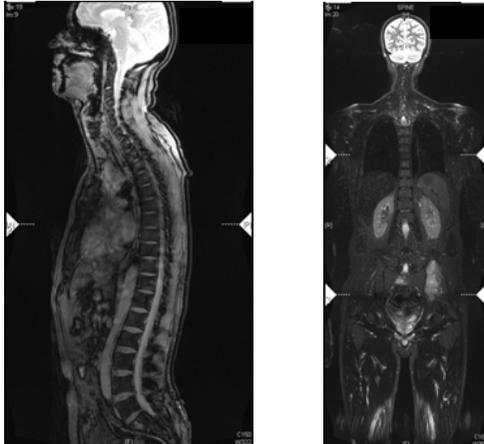
Wolf et al., Acta Oncol. 2014



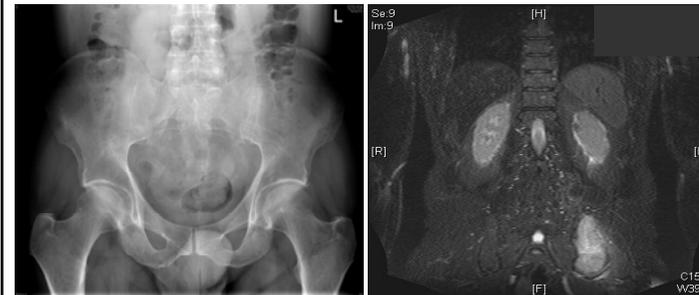
Multiples Myelom – MRT



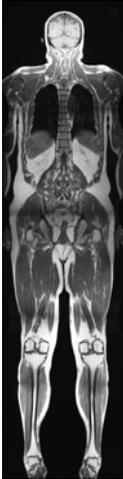
MM – GMRT (Übersicht)



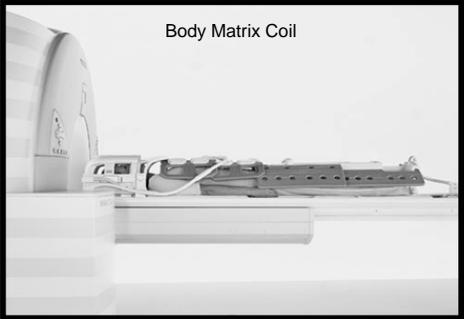
MM – Röntgen und GMRT



UniversitätsKlinikum Heidelberg



Whole Body MRI Methode

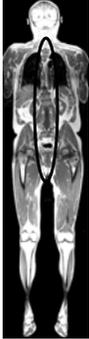


Body Matrix Coil

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Vergleich von spinalem MRI und whole body MRI

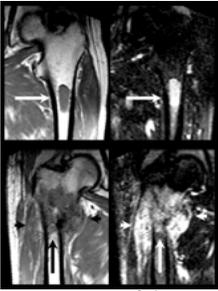
Localisation der focal lesions



➔



axial



extra-axial

Bäuerle T et al. Radiology 2009

UniversitätsKlinikum Heidelberg

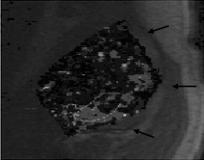
Fragestellung – MRT (PET)

- „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

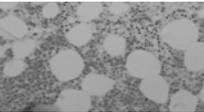
UniversitätsKlinikum Heidelberg

Thalidomid

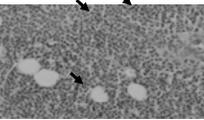
A



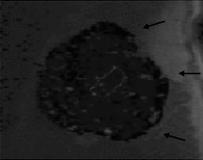
B



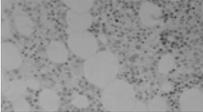
C



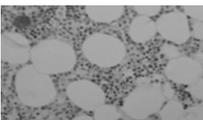
D

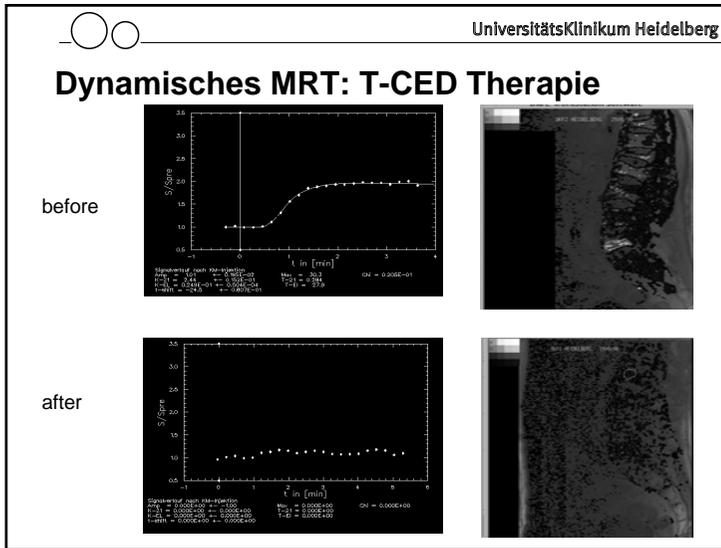


E



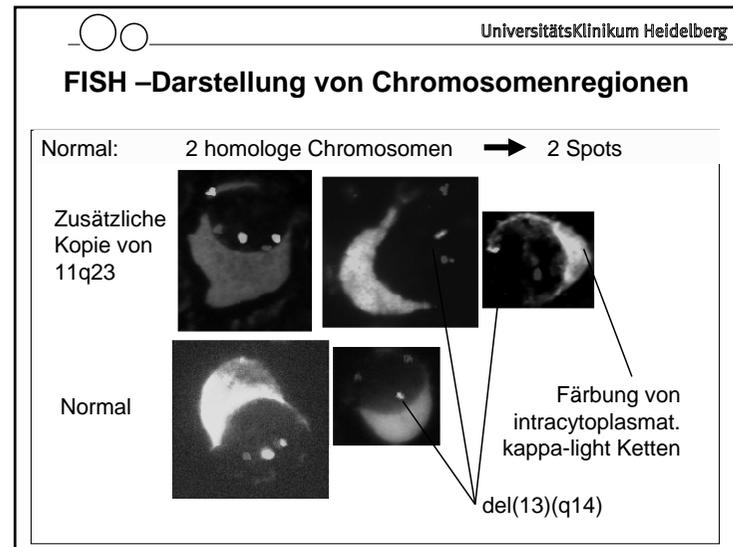
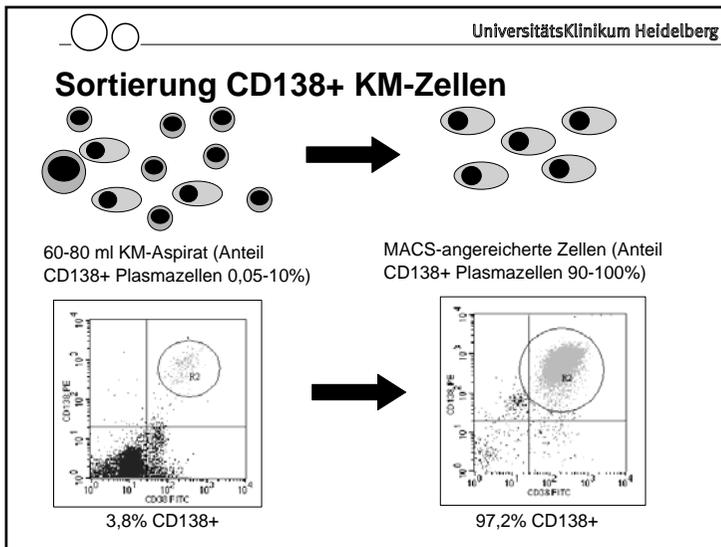
F





UniversitätsKlinikum Heidelberg

Zytogenetik und globale Gen-Expressionsanalysen





DNA-microarray – Technische Grundlagen

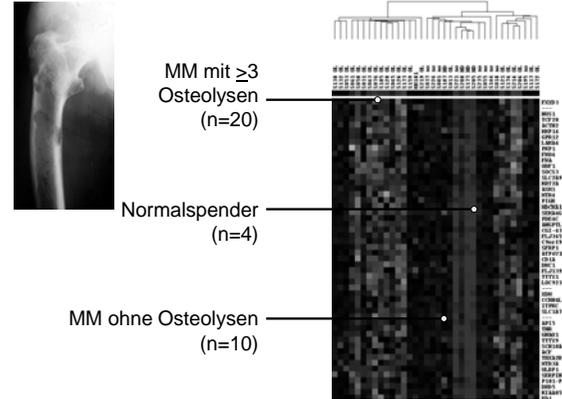


HG U133 2.0 DNA microarray

Affymetrix platform



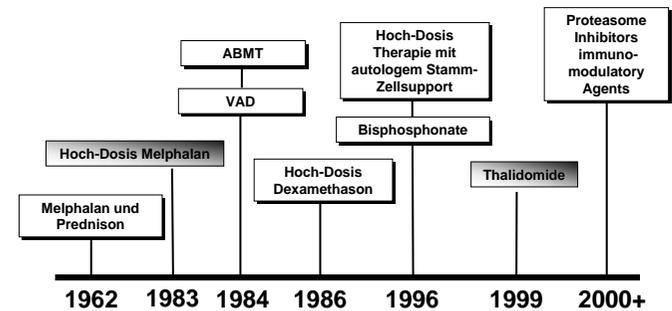
Osteolysen: Unsupervised Clustering



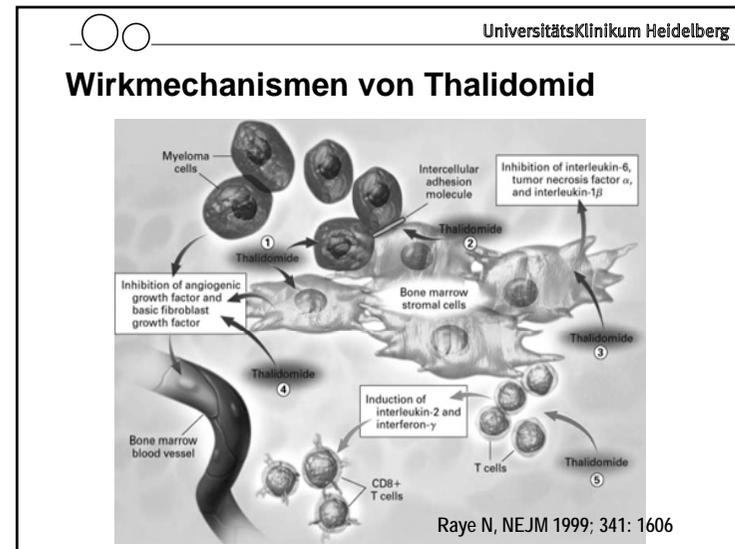
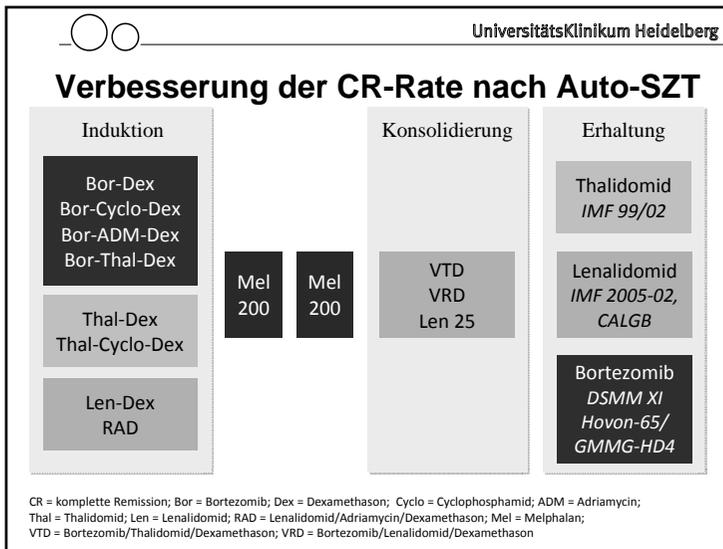
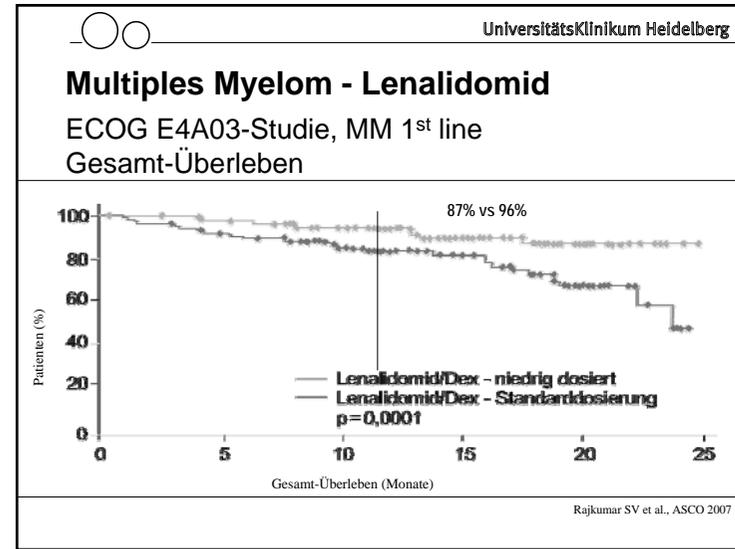
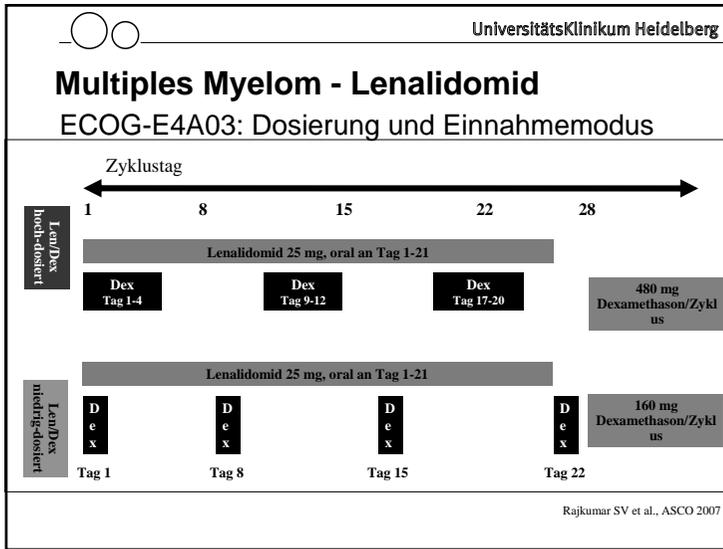
Medikamentöse Therapie



Entwicklung der Therapie des MM

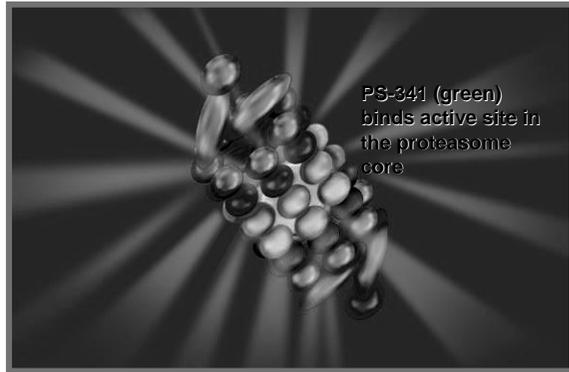


Barlogie B et al. *N Engl J Med.* 1984;310:1353; Berenson JR et al. *N Engl J Med.* 1996;334:488; Alexanian R et al. *Ann Intern Med.* 1986;105:8; Bergsagel D. *Cancer Chemother Rep.* 1962;21:87; Salmon SE et al. *Cancer Chemother Rep.* 1967;51:179; Rousselot P et al. *Cancer Res.* 1999;59:1041; McElwain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



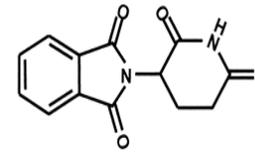


PS-341 (Bortezomib) hemmt das Proteasom

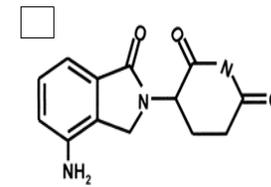


Multiples Myelom - Lenalidomid

Thalidomid



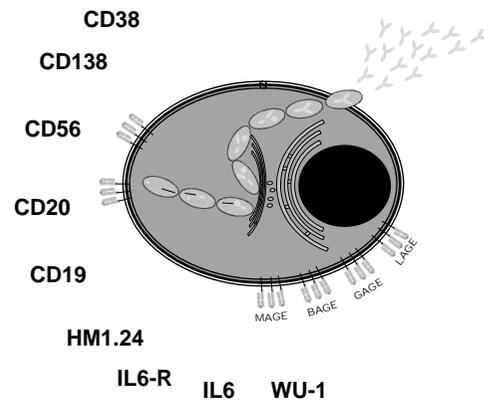
Lenalidomid



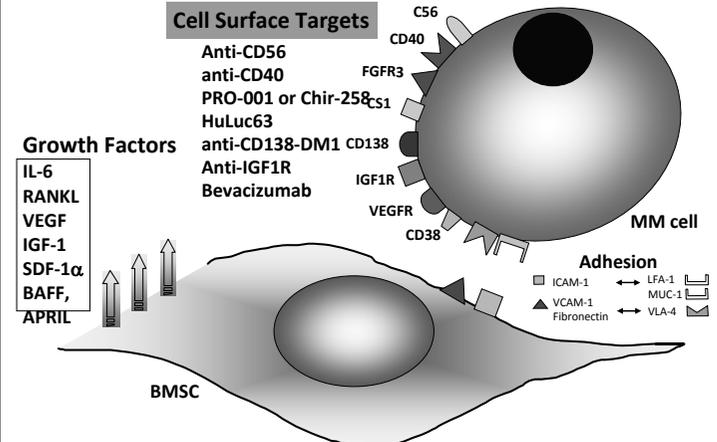
Richardson et al, DeVita PPO updates, Feb 2001



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	BP
		VAD	Mini-ALLO
		Steroids	ASCT
		RTX	HDC
		MP	VAD
			Steroids
			RTX
			MP
			BP

ALLO, allogeneic SCT; BP, bisphosphonates; HDC, high-dose chemotherapy; MO, melphalan, prednisone; RTX, radiotherapy
 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 Myelomkrankung

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 Myelomkrankung im NCT

UniversitätsKlinikum Heidelberg

MM5-Trial

1) High Risk Patients, optional in Phase II trial

Flowsheet 31.03.2011

UniversitätsKlinikum Heidelberg

HD6-Trial

N ≈ 500 patients
~ 3 years recruitment

1) high risk patients, optional in phase II trial

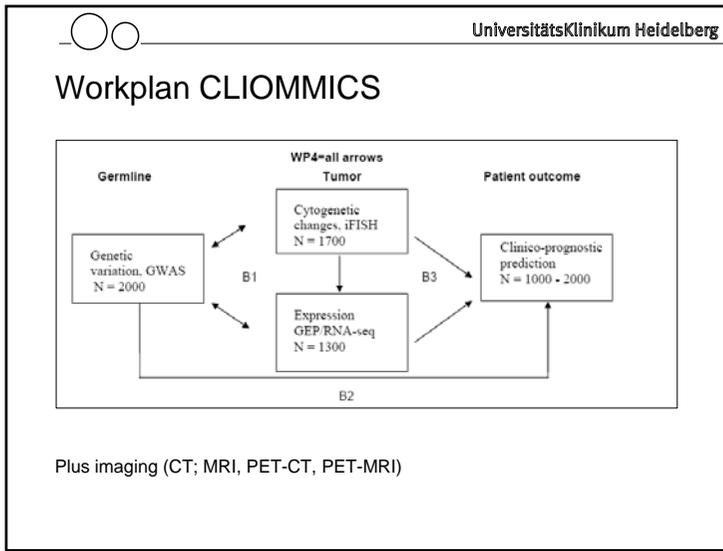
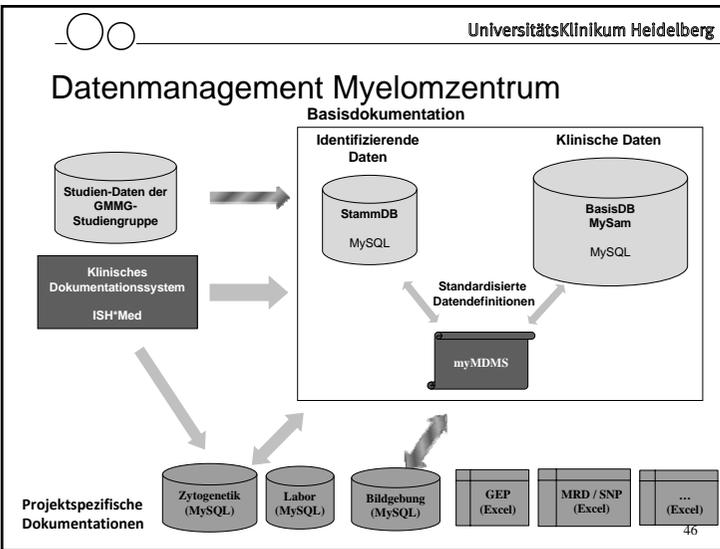
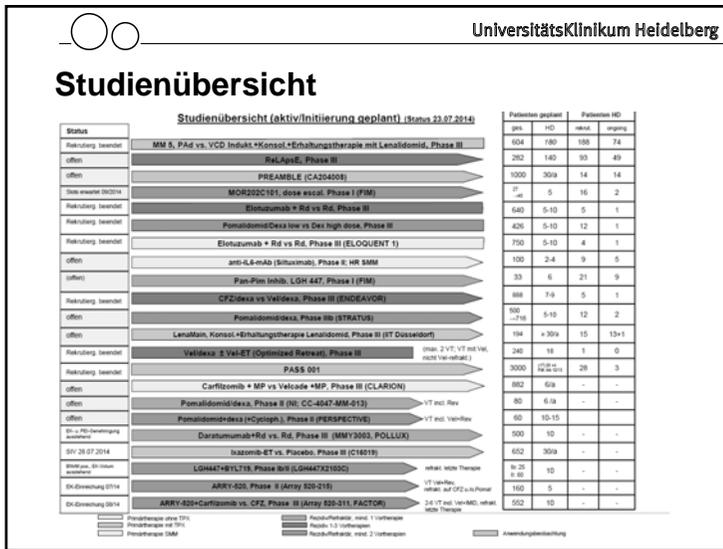
Flowsheet 04/2014

VRD= Velcade/Revlimid/Dexamethasone; Elo=Elotuzumab; Rev.MT= Revlimid maintenance

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

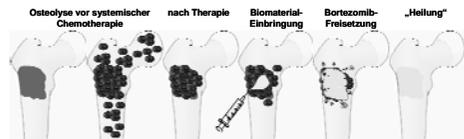
Werkstoffe für die Geweberegeneration im systemisch erkrankten Knochen (D. Hose, H. Goldschmidt)

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

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).



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

Danksagung

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



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/



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. KID im Internet: www.krebsinformationsdienst.de oder auf Facebook unter 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

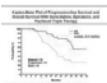


Was ist eine klinische Studie?

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?

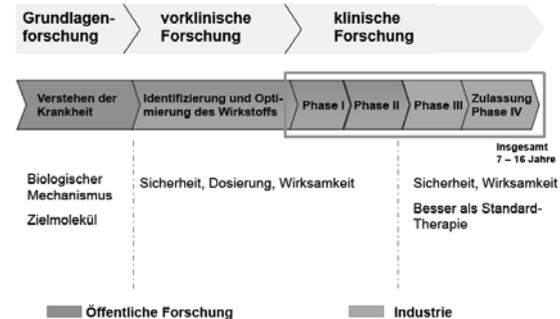


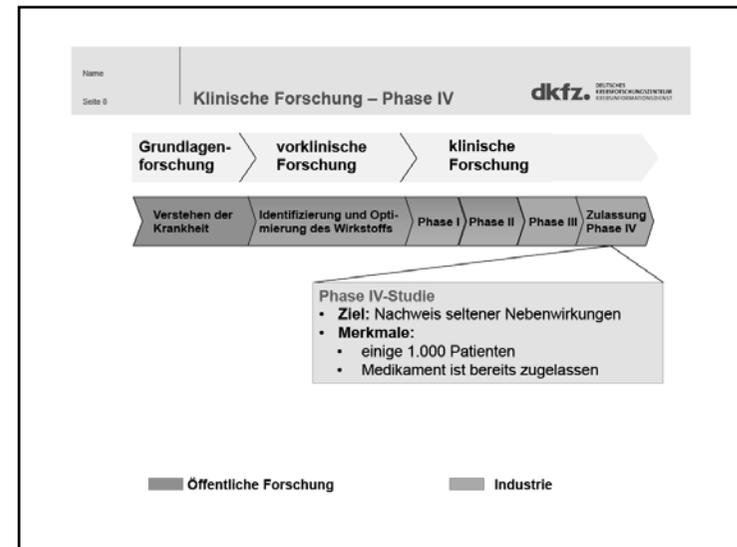
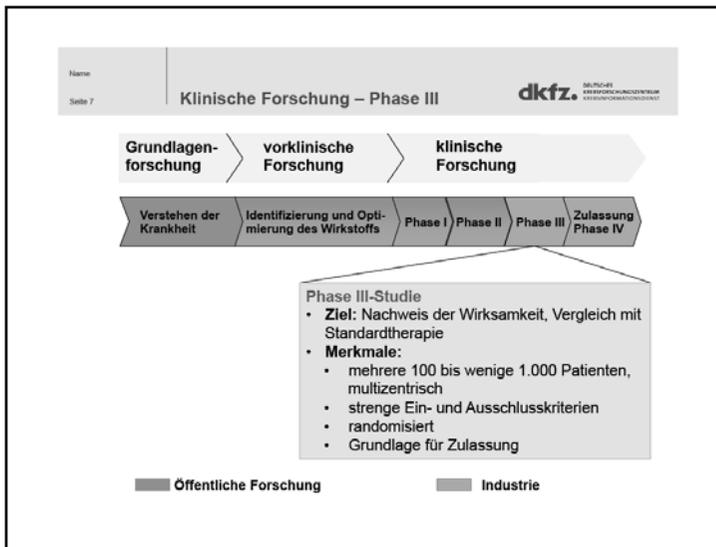
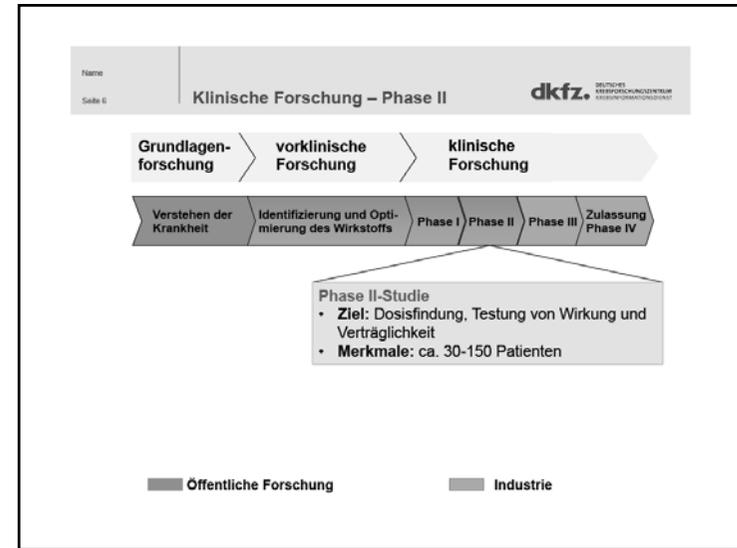
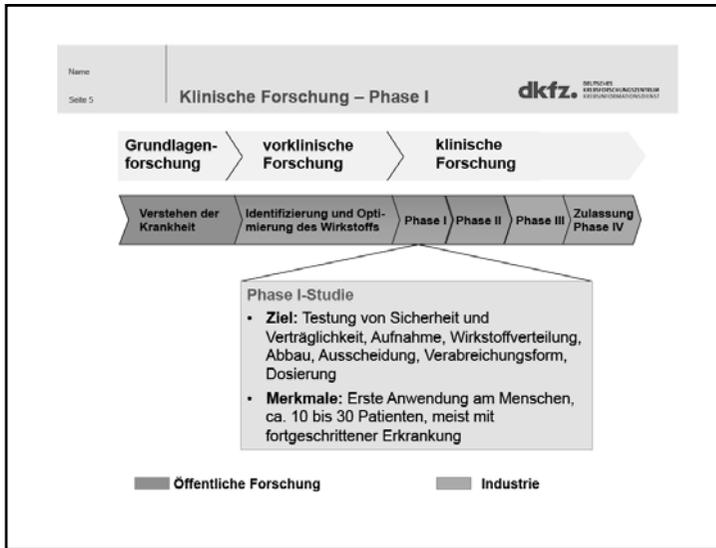
- Rückfallfreie Überlebensrate zu einem definierten Zeitpunkt, meist 5 Jahre (Heilungsrate?) (%)
- Gesamtüberlebenszeit
- Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung
- Ansprechen der Erkrankung auf eine Behandlung (%)
- Lebensqualität

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 Opti-
mierung 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

- 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?

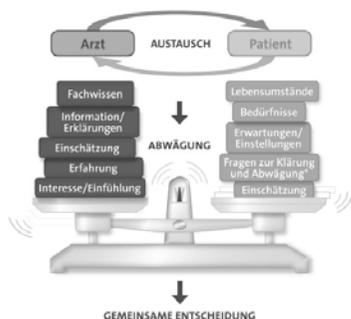


- **Zur Behandlung**
 - Welche Möglichkeiten gibt es in meiner Situation?
 - Welche Risiken gehe ich ein? Sind Nebenwirkungen bekannt?
- **Zur Durchführung der Studie**
 - Wie lange wird die Studie dauern?
 - Ist ein Krankenhausaufenthalt notwendig?
 - Wo wird die Studie stattfinden? Wie weit muss ich 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?

Name _____ Seite 21

Der Krebsinformationsdienst – Ihr Ansprechpartner bei Fragen zu Krebs **dkfz.** DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM KREBSINFORMATIONSDIENST

- Eingehen auf die persönliche Situation
- Hilfe bei der Standortbestimmung
- Vorbereitung schwieriger Entscheidungen
- Unterstützung bei der Orientierung im Gesundheitssystem

↓

Durch speziell geschulte Ärzte per Telefon oder E-Mail

↓

Wissenschaftlich fundierte Information

- Diagnose und Therapie
- Leben mit Krebs
- Wegweiser



Name _____ Seite 22

Mehr zum Thema klinische Studien in unserem Infoblatt **dkfz.** DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM KREBSINFORMATIONSDIENST

WAS SIND KLINISCHE STUDIEN SOLLICH TEILNEHMEN?

WAS SIND KLINISCHE STUDIEN?

Klinische Studien sind wissenschaftliche Untersuchungen, die durchgeführt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Therapien zu überprüfen. Sie werden in mehreren Phasen durchgeführt: Phase I (Sicherheit), Phase II (Wirksamkeit), Phase III (Vergleich mit Standardtherapie) und Phase IV (Langzeitüberwachung).

WAS SIND KLINISCHE STUDIEN SOLLICH TEILNEHMEN?

• Sie sind freiwillig und können jederzeit abgebrochen werden.
 • Sie sind kostenlos.
 • Sie sind für alle Menschen offen, die an Krebs erkrankt sind.
 • Sie sind für alle Menschen offen, die an Krebs erkrankt sind und die eine Standardtherapie erhalten.
 • Sie sind für alle Menschen offen, die an Krebs erkrankt sind und die eine Standardtherapie erhalten.



KLINISCHE STUDIEN SOLLICH TEILNEHMEN?

• Sie sind freiwillig und können jederzeit abgebrochen werden.
 • Sie sind kostenlos.
 • Sie sind für alle Menschen offen, die an Krebs erkrankt sind.
 • Sie sind für alle Menschen offen, die an Krebs erkrankt sind und die eine Standardtherapie erhalten.
 • Sie sind für alle Menschen offen, die an Krebs erkrankt sind und die eine Standardtherapie erhalten.

Name _____ Seite 23

Fragen zu Krebs? Wir sind für Sie da! **dkfz.** DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM KREBSINFORMATIONSDIENST



Telefon: 0800 – 420 30 40 (kostenfrei, tgl. 8.00 bis 20.00)
 E-Mail: krebsinformationsdienst@dkfz.de
www.krebsinformationsdienst.de

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.

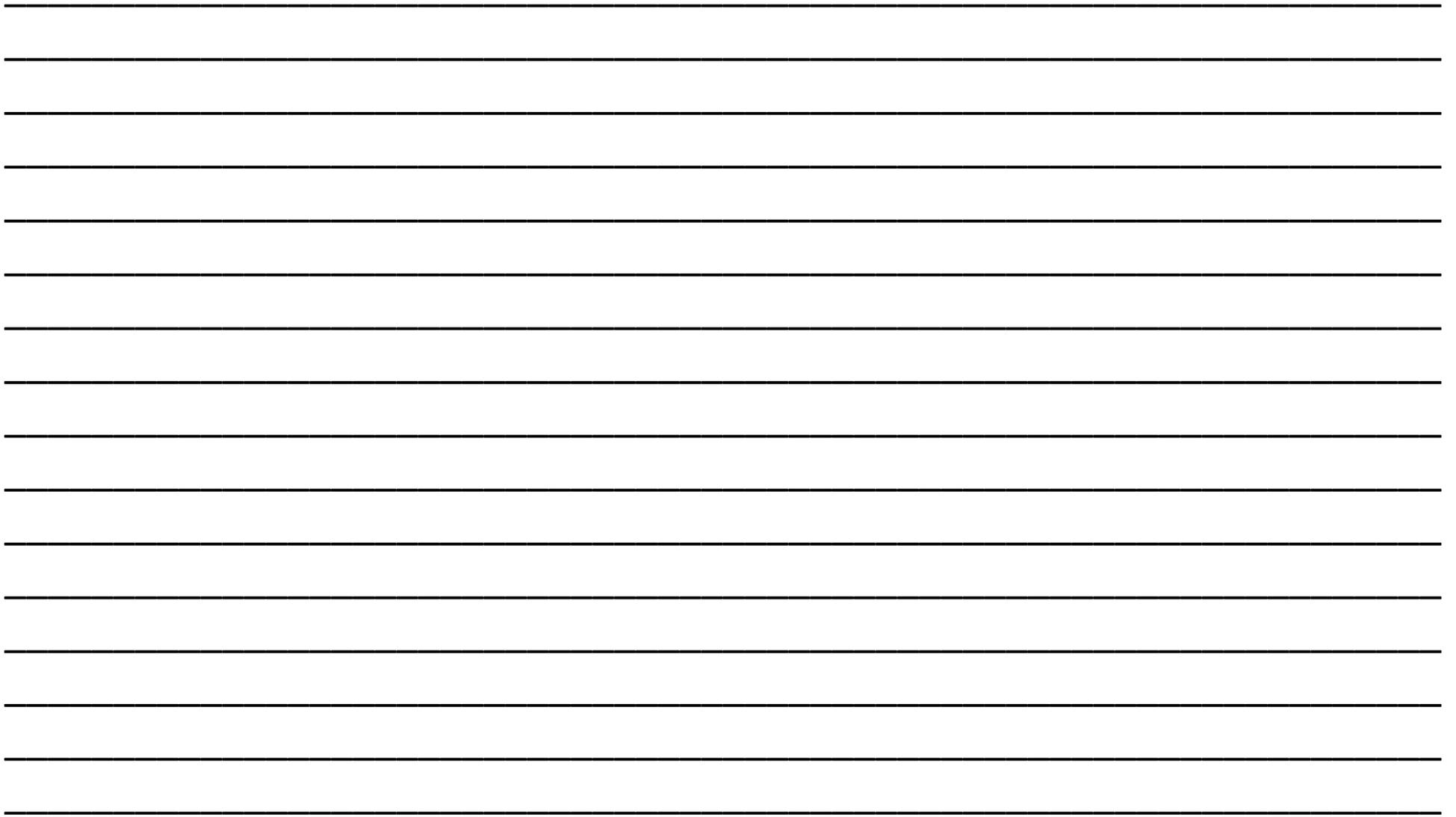
Wir wollen Ihnen heute einige der aktuellen oder zukünftigen Behandlungsoptionen vorstellen, die sich mit dem Einsatz neuester Medikamente bei Patienten jenseits der ersten Behandlungsphasen befassen.

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

UniversitätsKlinikum Heidelberg

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 20-27mg² 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

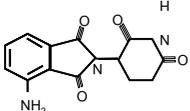
Ixazomib bei neu-diagnostiziertem MM

- 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

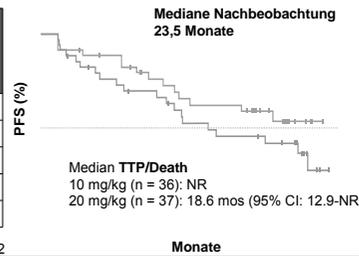


UniversitätsKlinikum Heidelberg

Elotuzumab/Lenalidomide/Dex im rezidierten 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

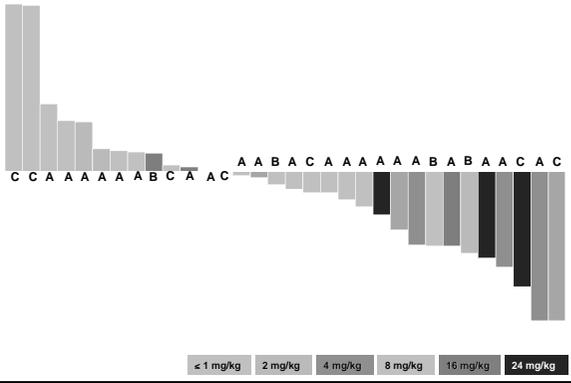
Ansprechen, n (%)	Alle Patienten (N = 73)	Patienten mit 1 Vortherapie (n = 33)
ORR	60 (82)	30 (91)
▪ VGPR min.	29 (40)	13 (39)
▪ PR	31 (42)	17 (52)
SD	11 (15)	
PD	0	



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

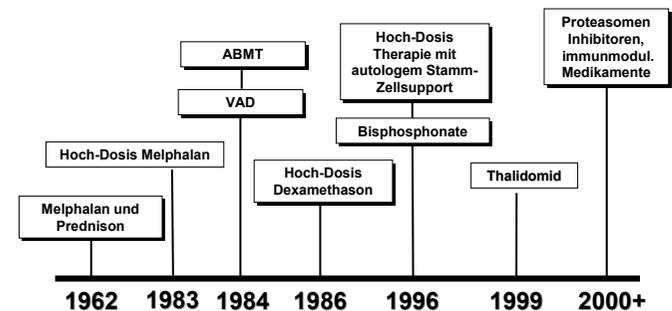
Autologe und allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom

Sandra Sauer / Ute Hegenbart
Medizinische Klinik V
Universität Heidelberg



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Entwicklung der Therapien beim Multiplen Myelom

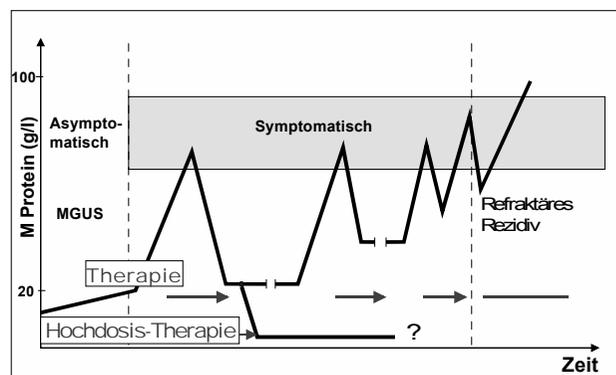


Barlogie B et al. *N Engl J Med.* 1984;310:1353; Berenson JR et al. *N Engl J Med.* 1996;334:488; Alexanian R et al. *Ann Intern Med.* 1986;105:8; Bergsagel D. *Cancer Chemother Rep.* 1962;21:87; Salmon SE et al. *Cancer Chemother Rep.* 1967;51:179; Rousselot P et al. *Cancer Res.* 1999;59:1041; McElwain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



UniversitätsKlinikum Heidelberg

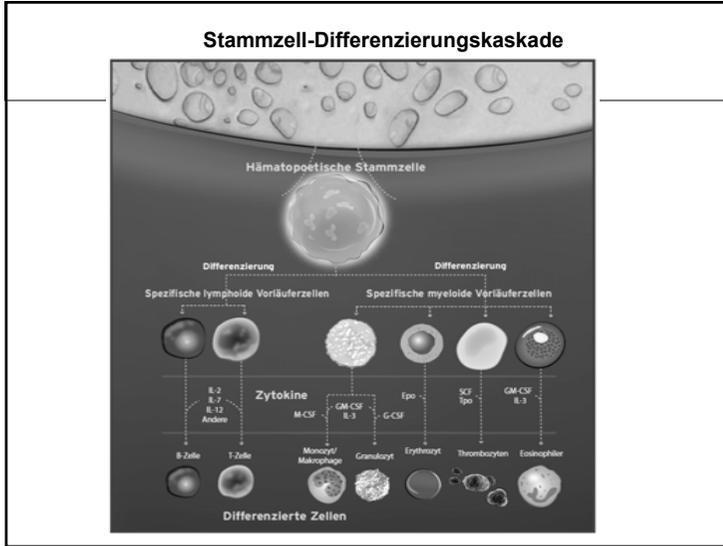
Krankheitsverlauf Multiples Myelom



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Stammzellen: Definition

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



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Stammzelltransplantation:

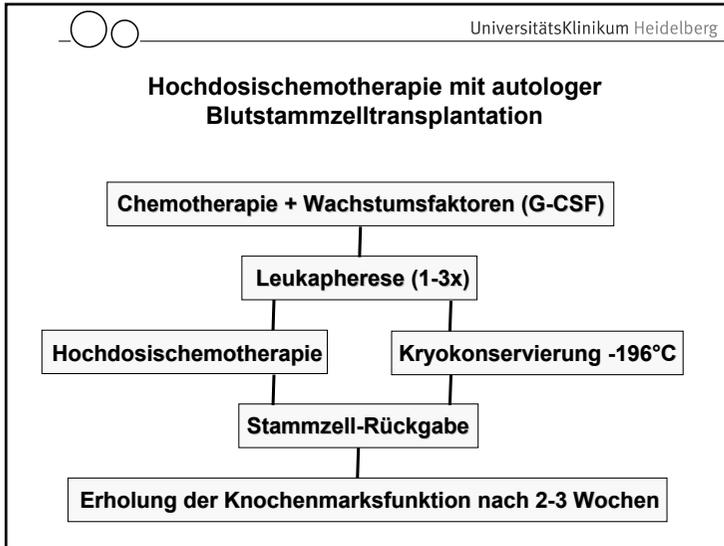
= Transplantation blutbildenden Gewebes nach Zerstörung der körpereigenen Hämatopoese durch

- Hochdosis-Chemotherapie oder
- Ganzkörper-Bestrahlung

UniversitätsKlinikum Heidelberg

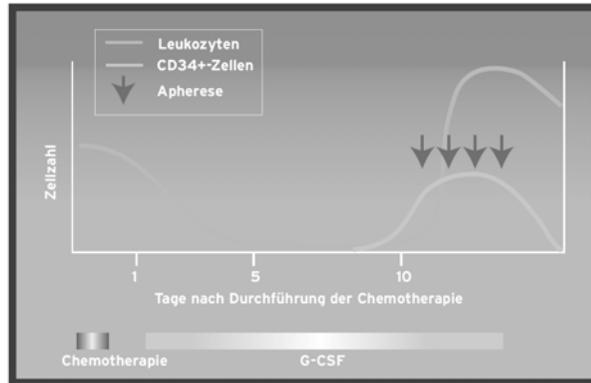
Formen der Stammzelltransplantation:

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

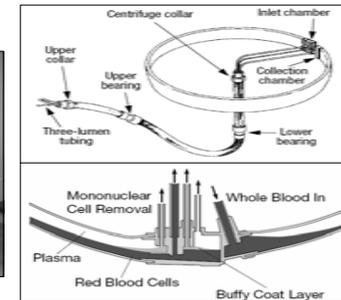




Kinetik der Leukozyten- und CD34+-Mobilisation ins periphere Blut nach Chemotherapie und Zytokingabe



Autologe Stammzelltransplantation Stammzellgewinnung durch Leukapherese



Autologe Stammzelltransplantation Lagerung der Stammzellen



Autologe SZT:

Prinzip:

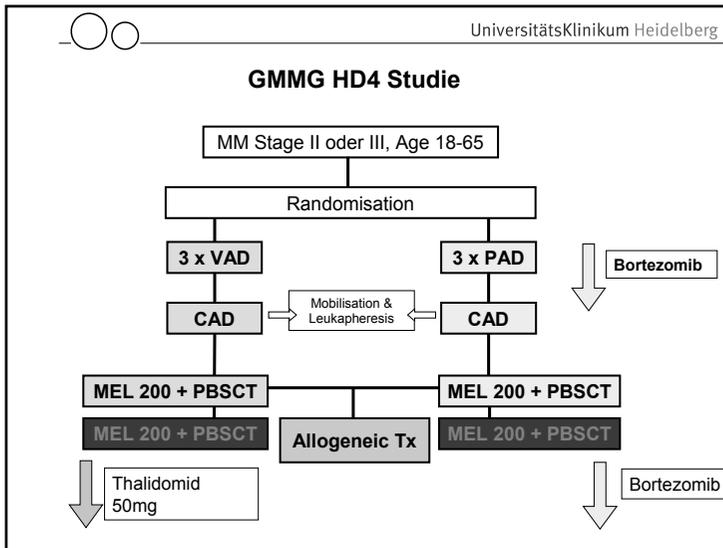
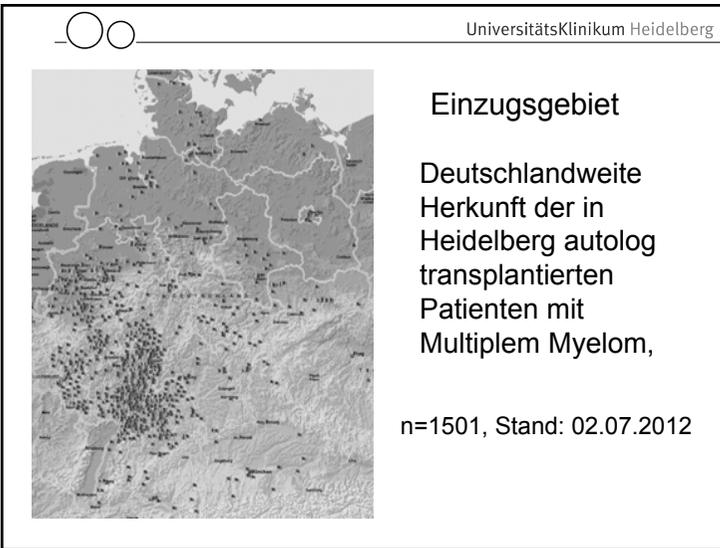
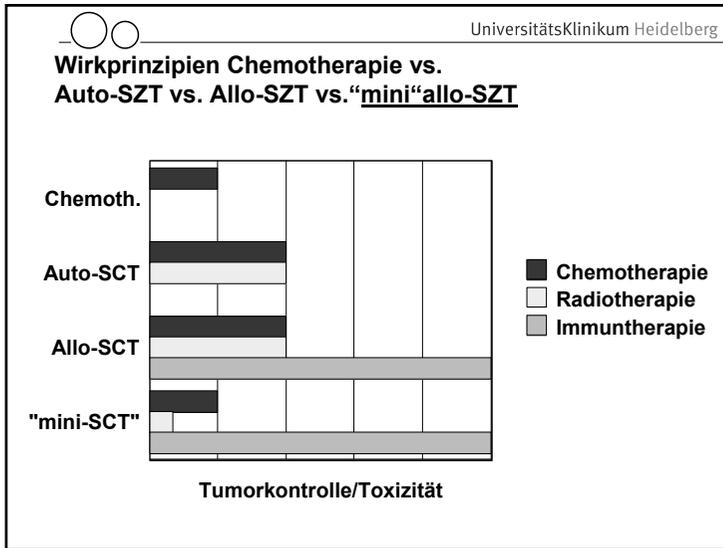
Eskalation der Chemotherapie-Intensität um das 5-7fache durch Umgehung der hämatopoetischen Toxizität

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

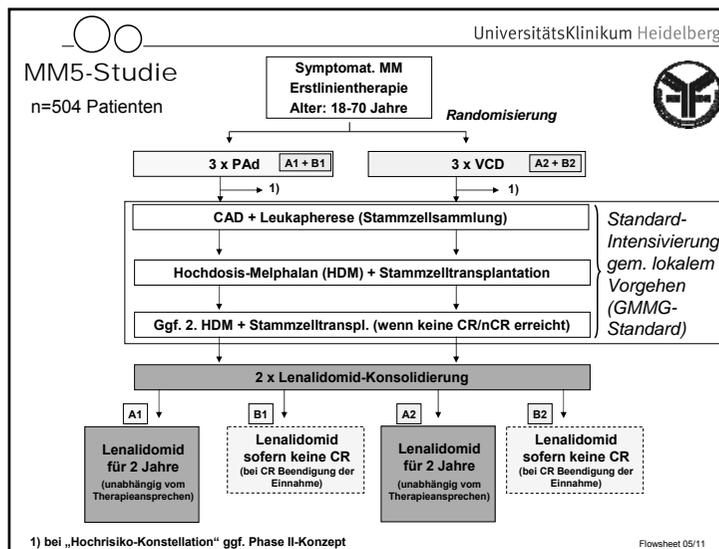
P Sonneveld et al. ASH 2008

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)



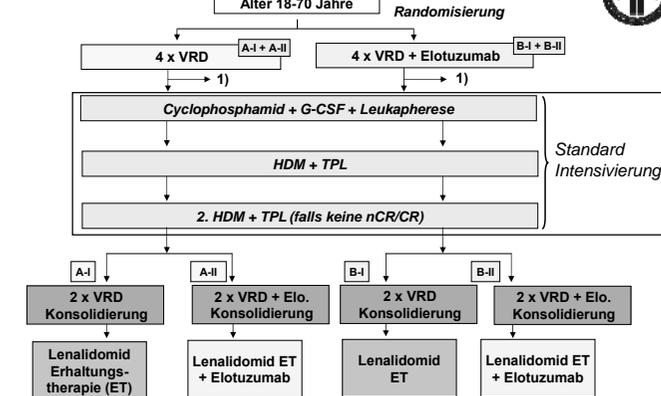
GMMG: partizipierende und assoziierte Zentren



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 (≤ 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.

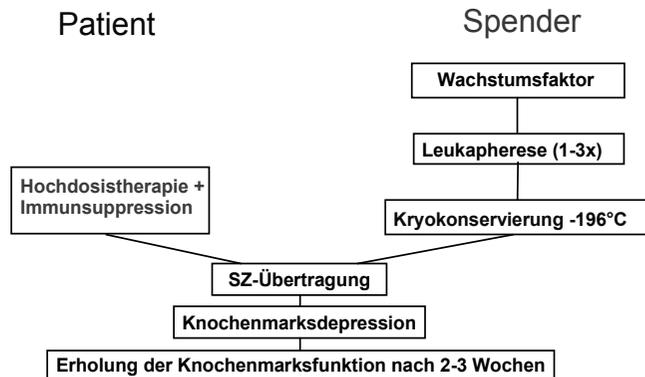


Allogene Stammzell-Transplantation

- 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

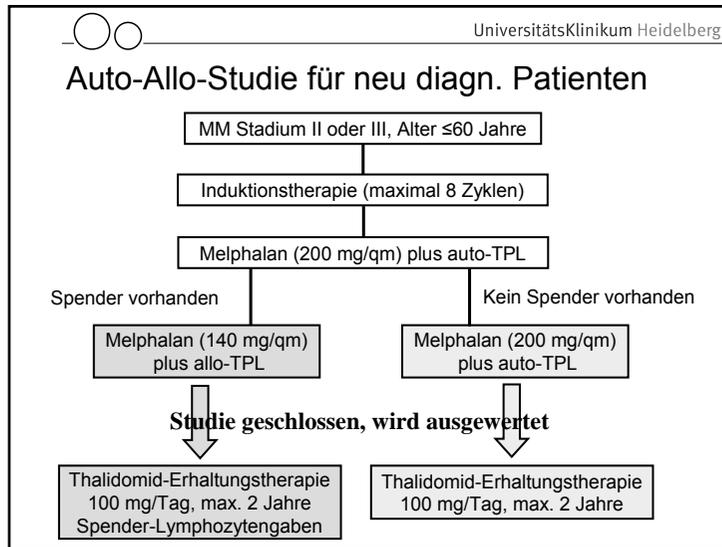
Vorteil:

- 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 (böartigen) 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.

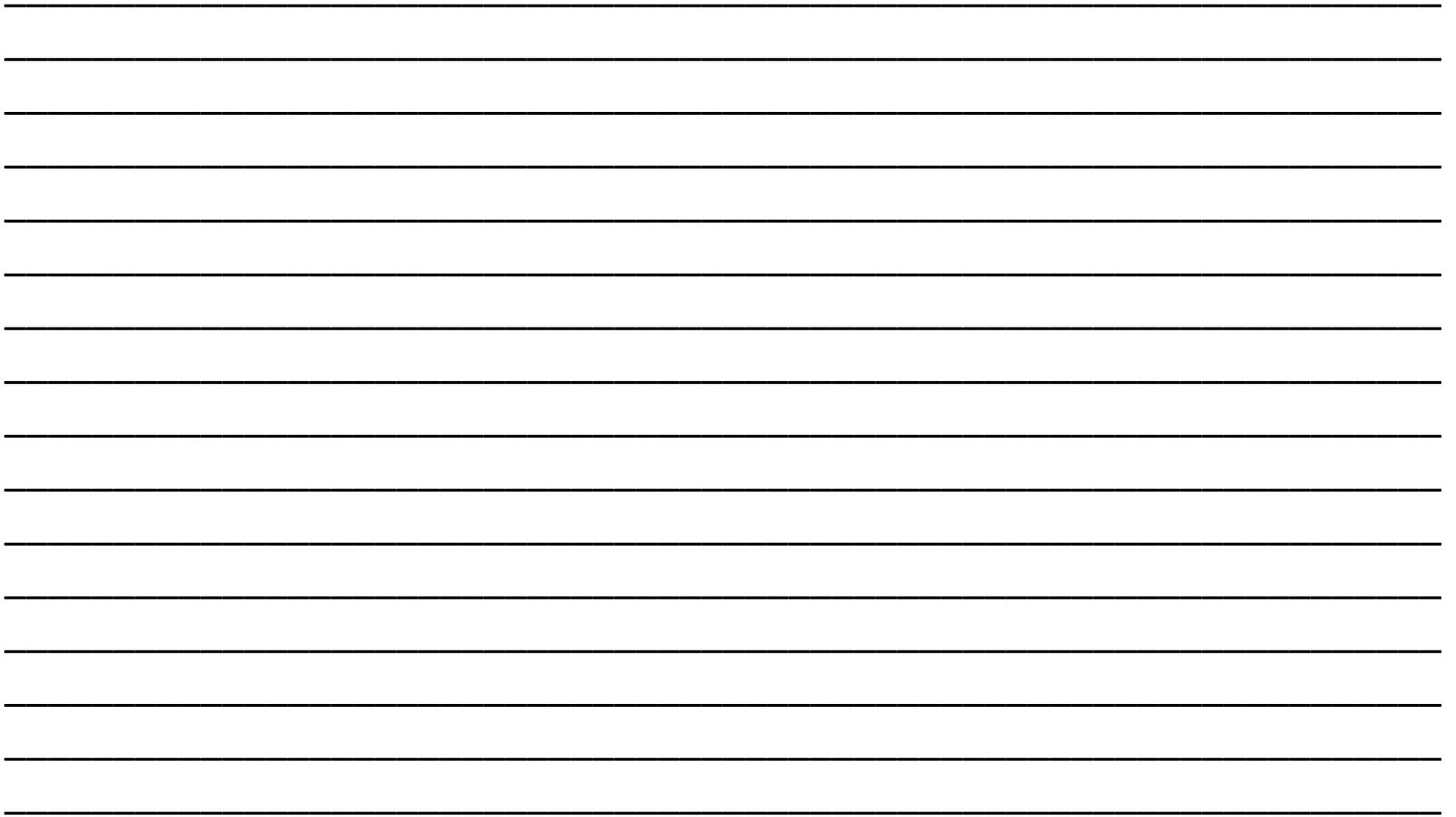
Die am längsten angewandte und am besten etablierte Methode zur Beurteilung des Knochens ist der oben erwähnte sogenannte Röntgen-Skelettstatus. Die Ergebnisse dieses Untersuchungsverfahrens bilden die Basis für die Beschreibung der Knochenschädigung, die in die Klassifikation nach Durie und Salmon sowie 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

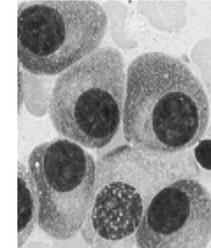
Nationales Centrum für Tumorthapie
Universitätsklinikum Heidelberg - Medizinische Klinik V
Sektion Multiples Myelom - Leiter: Prof. H. Goldschmidt
Labor für Myelomforschung – Leiter D. Hose



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



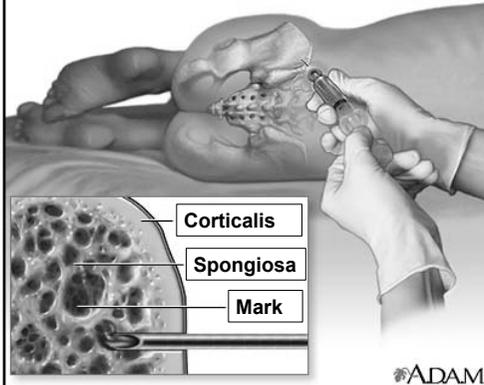
A Einleitung

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

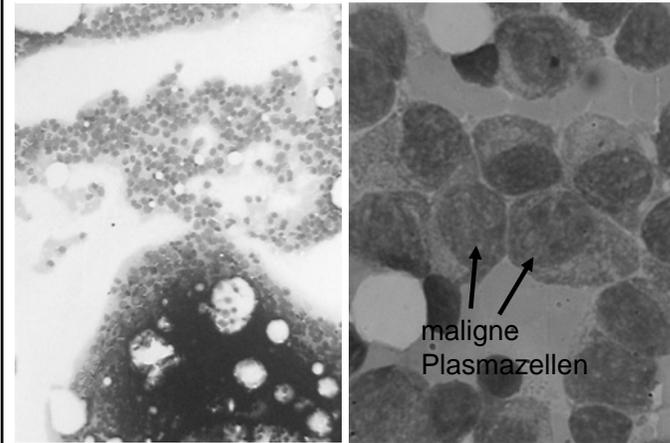


Desinfektion
 Örtliche Betäubung (Spritze)
 Desinfektion
 Punktion mit Hohlneedle
 Knochenmark herausaugen
 bzw. Stanzzylinder entnehmen
 Pflaster + Sundsack (Druck)

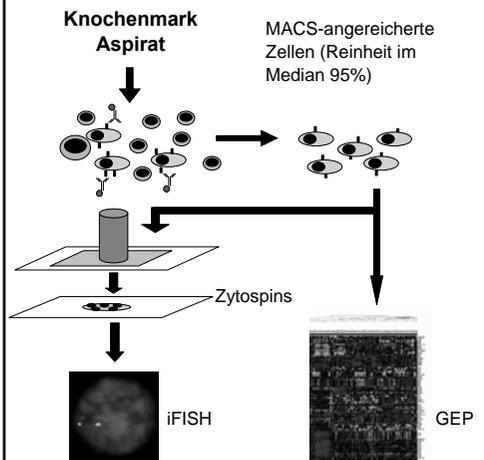
ADAM

Knochenmarkpunktion ≠ Rückenmarkpunktion

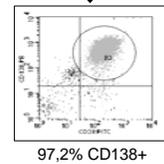
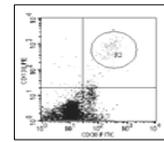
Myelomzellen im Knochenmarksausstrich



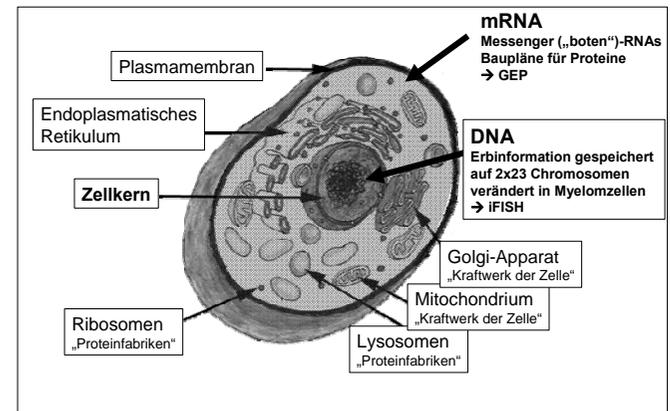
Aufreinigung von Myelomzellen



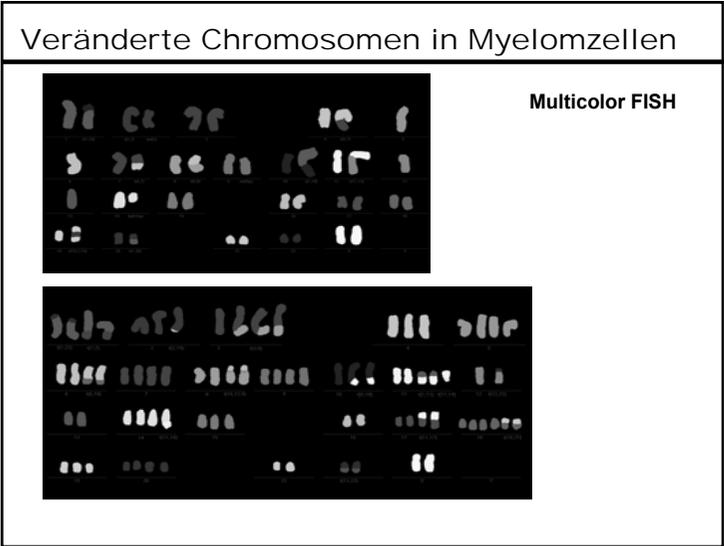
FACS-Analyse



(Myelom)-Zelle

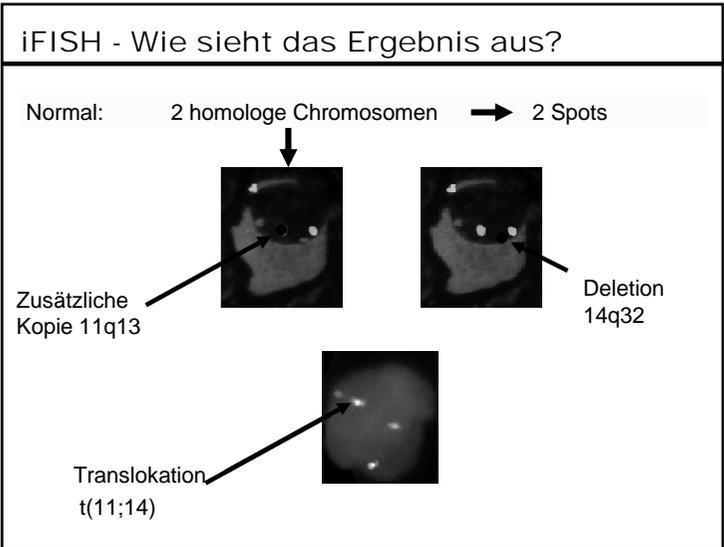


B iFISH

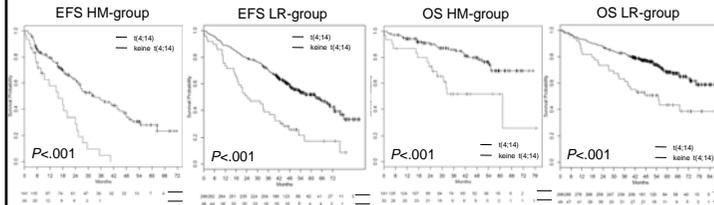


iFISH - Prinzip

- **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**

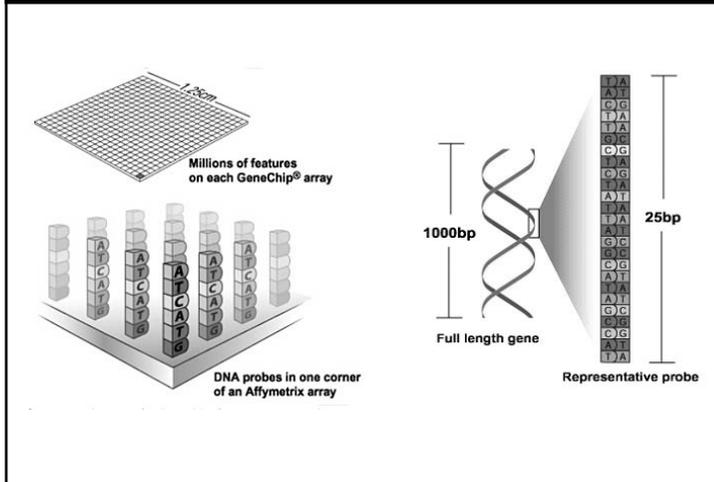


iFISH: t(4;14) & Prognose

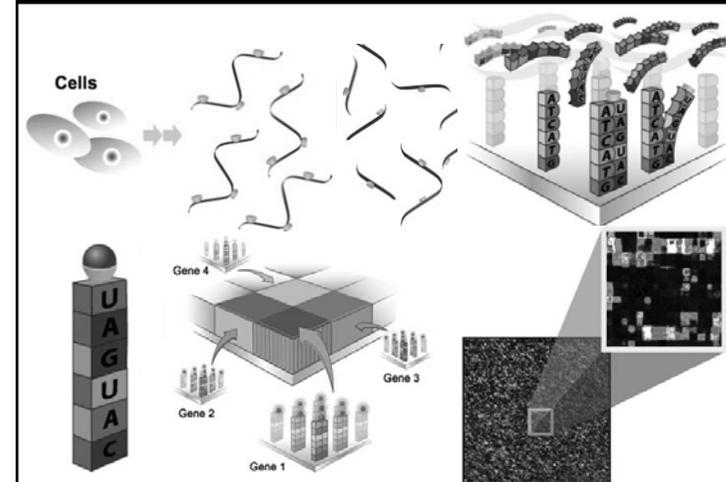


C Global Expression Profiling (GEP)

„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>UK Heidelberg</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>iFISH</p> <p>I. Buck A. Möbus H. Holtgreve B. Schöll M. Brough A. Jauch</p>	 <p>Inserm</p> <p>K. Mahtouk J. Moreaux M. Condomines V. Pantesco T. Rème J.F. Rossi B. Klein</p>
 <p>Biostatistics Bioinformatics</p> <p>A. Benner T. Hielscher C. Heiß L. Edler</p>	 <p>UAMS</p> <p>B. Barlogie J. Shaughness</p>	 <p>Montpellier</p> <p>J. DeVos J.F. Rossi</p>
 <p style="font-size: small;">GERMAN-SPEAKING MYELOMA MULTICENTER GROUP</p>	 <p>EMBL</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

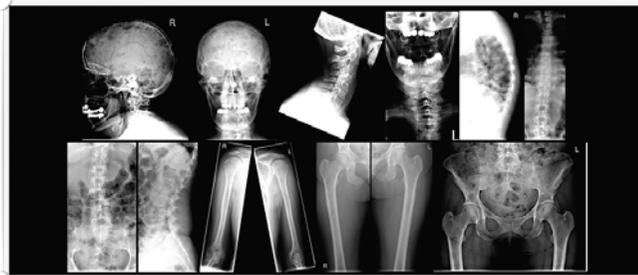
Dr. med. Jens Hillengaß Medizinische Universitäts-Klinik Heidelberg, S.D.G.

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



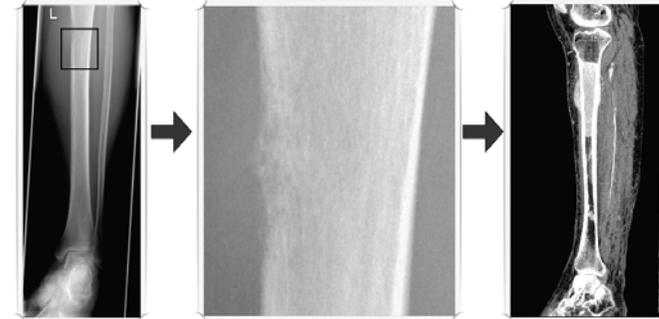
Röntgen-Skelettstatus

Nachteile

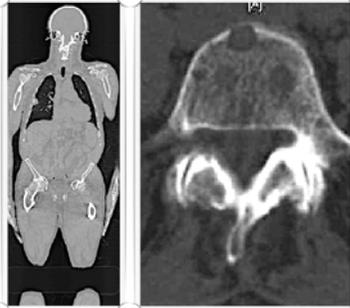
- **niedrige Sensitivität:** Nachweisbarkeit erst bei mindestens 50%igem Verlust von Knochen*
- **niedrige Spezifität** - insbesondere bei Osteopenie („Knochenschwund“)
- Brustbein/ Rippen/ Schulter nur schlecht darstellbar
- Verlaufsbeurteilung nur bei Verschlechterung verwertbar
- relativ **lange**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



Röntgen-Skelettstatus



Computertomographie



Computertomographie

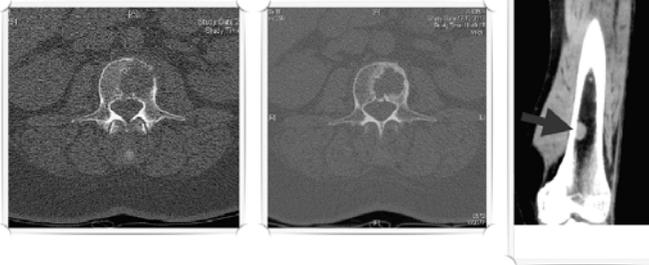
Vorteile

- 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





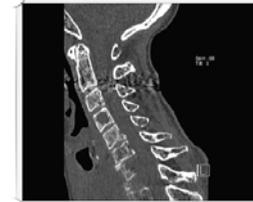
Computertomographie



Computertomographie

Nachteile

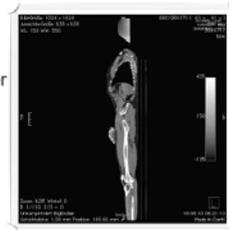
- höhere **Strahlenbelastung** selbst in „low dose“-Technik (ca. 2x Röntgen-Skeletstatus)
- schlechtere Weichteildarstellung als MRT



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

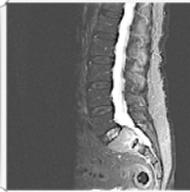
- kann bei eingeschränkter **Nierenfunktion** diese weiter verschlechtern
=> **relative Kontraindikation** bei Patienten mit Multiplem Myelom
=> Kontrolle des Kreatininwertes vor Kontrastmittelgabe
- kann zu einer Entgleisung der **Schilddrüsenfunktion** führen
=> Kontrolle des TSH-Wertes vor Kontrastmittelgabe



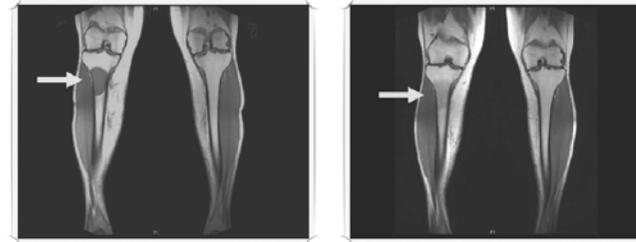
Magnetresonanztomographie

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

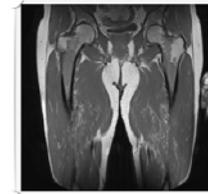
- relativ teuer
- nicht anwendbar bei „**klaustrophobischen**“ Patienten
- noch keine flächendeckende Verbreitung
- nicht anwendbar bei bestimmten **metallischen Fremdkörpern** (Herzschrittmacher, Innenohrimplantate, Stents < 4-6 Wochen nach Einsetzen, Hüft-TEP/ OP-Clips > 20 Jahre)
- Unterlegenheit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

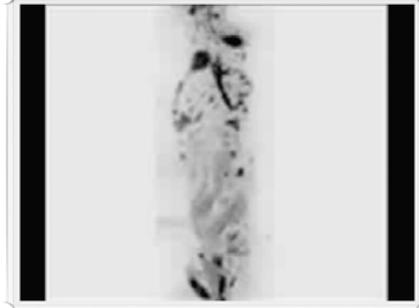
Lösungsansätze/ Studien

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





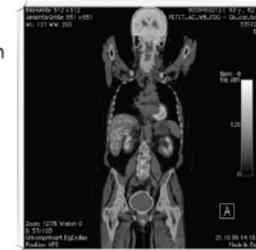
Magnetresonanztomographie



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

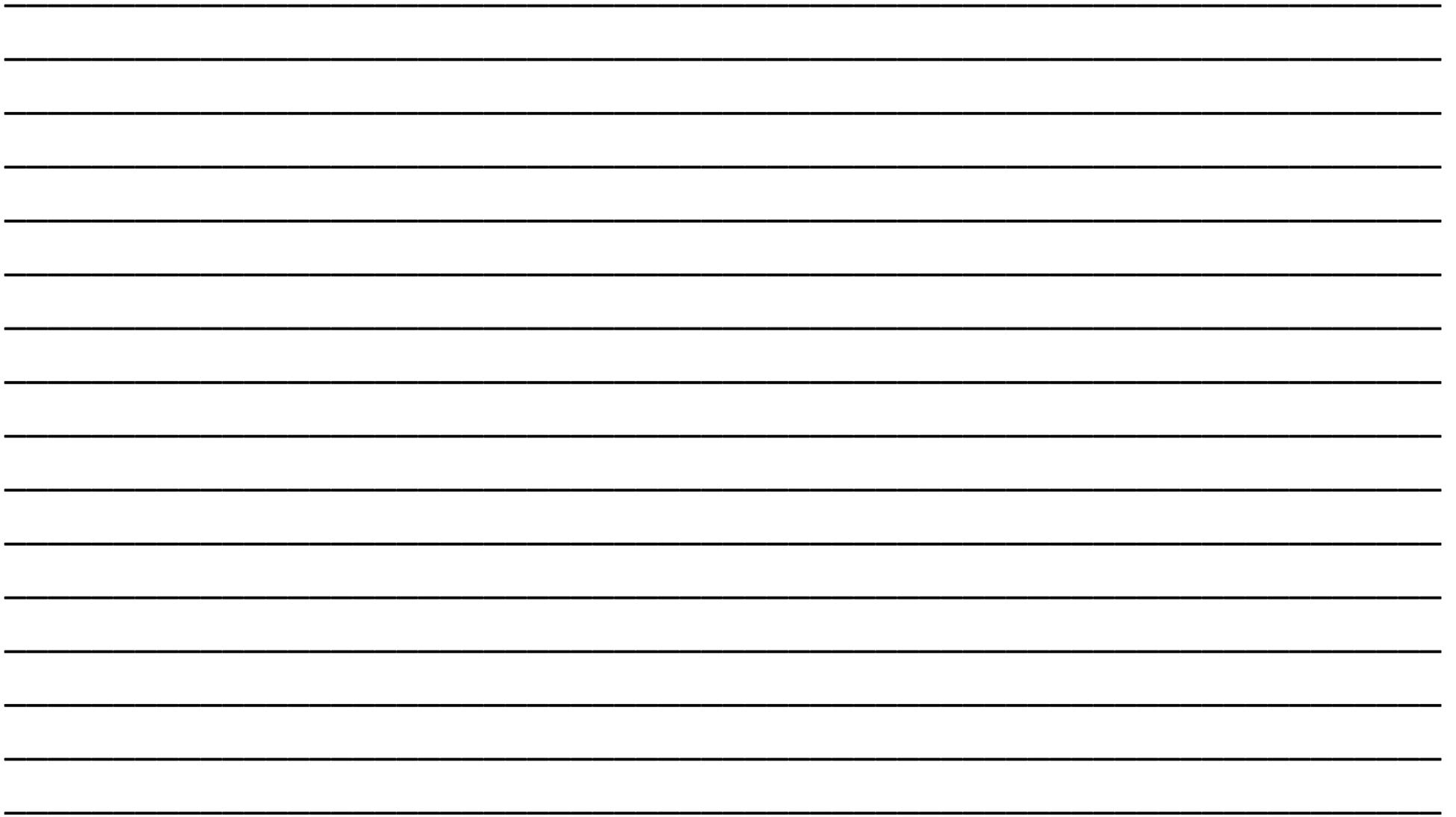
Dr. Michael Hundemer

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

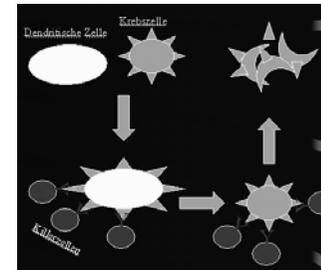
Peptidvakzinierung bei Patienten mit Multiplem Myelom

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

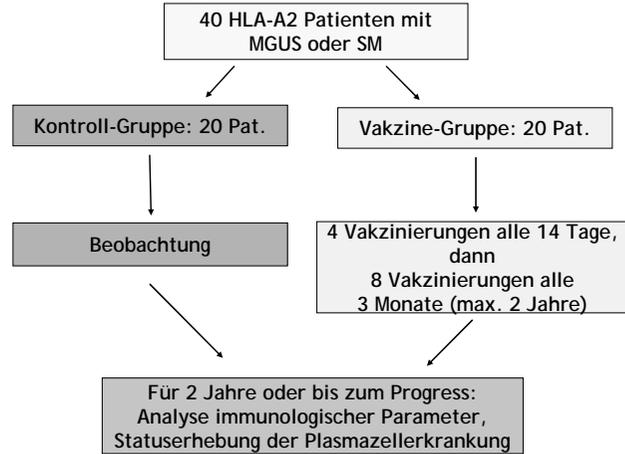
LLLGIGILV HM 1.24

ELAGIGILTV MART-1 analogon

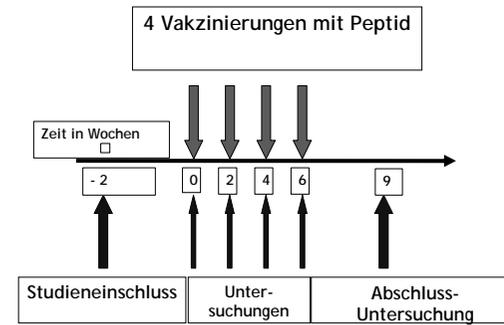
Prophylaktische Tumor-spezifische Vakzinierung von Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz oder Smoldering Myeloma mit Peptiden aus RHAMM und HM1.24 (M-VAX)

Michael Schmitt
Hartmut Goldschmidt
Michael Hundemer
Markus Munder
Matthias Theobald

Flussdiagramm der Studie M-VAX

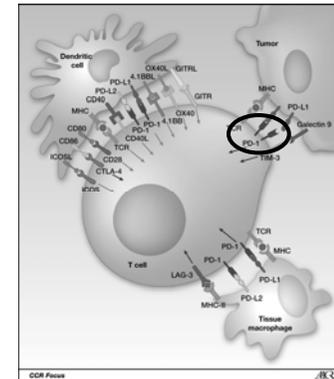


Fahrplan Peptidvaksinierung





PD-1 Blockade



Ott et al. Clin Cancer research 2013

Vielen Dank!

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

(Muthny 1989)

Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung FKV-US SE

Bitte kreuzen Sie in jedem der folgenden Begriffe an, wie stark Sie sich bei der Krankheit mit diesen Aussagen identifizieren können.

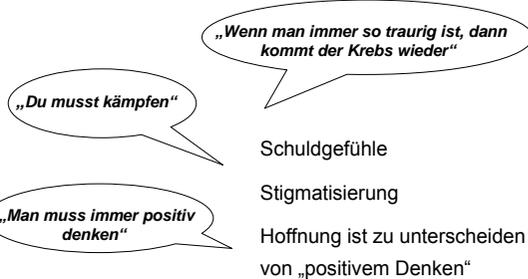
	1	2	3	4	5
1. Ich verstehe über die Erkrankung und Erkrankung Verlauf					
2. Ich verstehe über die Erkrankung und Erkrankung Verlauf					
3. Ich verstehe über die Erkrankung und Erkrankung Verlauf					
4. Ich verstehe über die Erkrankung und Erkrankung Verlauf					
5. Ich verstehe über die Erkrankung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

Wie gut können Sie mit diesen Aussagen umgehen, um damit fertig zu werden?
Bitte kreuzen Sie die Nummer der entsprechenden Skala an (nach der Methode der Bewertung für die Skala).

1. Nie 2. Wenig 3. Mittelmäßig 4. Sehr wenig 5. Sehr viel



... bekannte „Ratschläge“



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?“)



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)



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)



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)



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

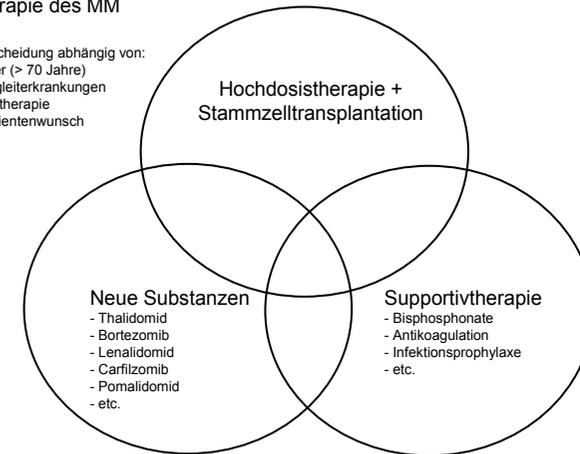


UniversitätsKlinikum Heidelberg

Therapie des MM

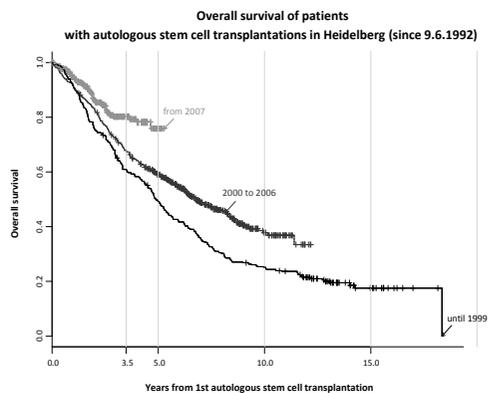
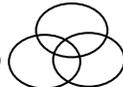
Entscheidung abhängig von:

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



UniversitätsKlinikum Heidelberg

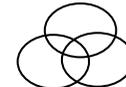
20 Jahre Hochdosistherapie in Heidelberg (1486 Patienten)



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Therapie des MM

Hochdosistherapie mit **autolog** Stammzelltransplantation



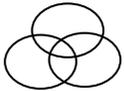
Nebenwirkung

- 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

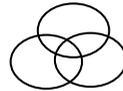
Prophylaxe:

- 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 Thromboserisiko¹

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 ¹ (95% CI)	MM patients	Controls	HR ¹ (95% CI)	MM patients	Controls	HR ¹ (95% CI)
Thrombosis by location									
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)
Type of thrombosis									
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)
Any thrombosis (combined)									
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)

¹ Kristinsson et al., 2010, Blood

UniversitätsKlinikum Heidelberg



Thrombose und Multiples Myelom

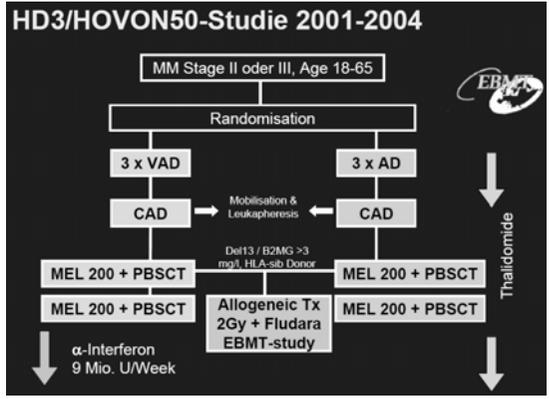
• Thrombosen sind mit schlechterer Prognose vergesellschaftet¹

	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)
Before 2000			
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)
After 2000			
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

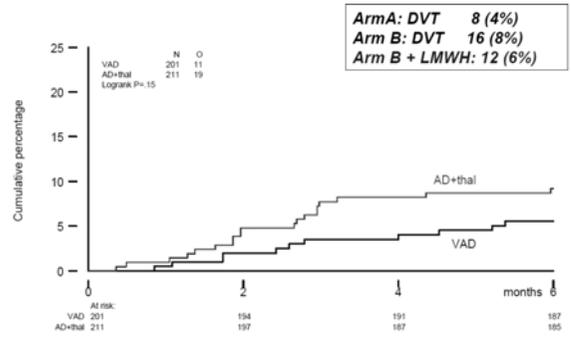
HR: hazard ratios; CI: confidence interval; DVT: deep-vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; MI: myocardial infarction; MM: multiple myeloma; TIA: transient ischemic attack.

¹ 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 Olesnickyj, 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*

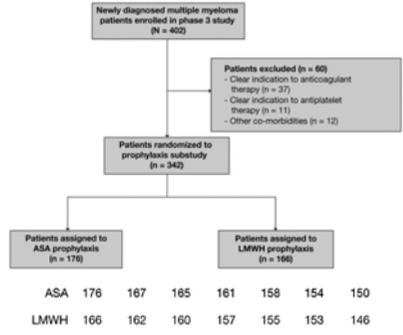
Table 1. Multivariate Analysis of the Risk of Thrombosis Associated with Lenalidomide plus High-Dose Dexamethasone and Concomitant Erythropoietin for the Treatment of Multiple Myeloma.^a

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

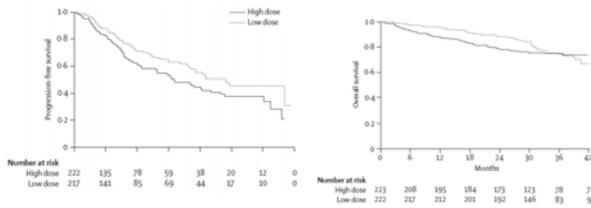


Thrombosen und Lenalidomid

- 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)	p value
Haematological			
Haemoglobin	18 (8)	15 (7)	0.72
Platelets	13 (6)	11 (5)	0.83
Neutrophils	26 (12)	44 (20)	0.02
Non-haematological			
Deep vein thrombosis or pulmonary embolism	12 (5)	22 (10)	0.0003
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
Summary			
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	146 (65)	106 (48)	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 (%). *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)¹:
 - PNP in der Vergangenheit (z.B. durch Diabetes) einziger Risikofaktor
 - Genetische Einflussfaktoren^{2,3}
 - > 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 Diagnosestellung¹
- 37-83% aller vorbehandelten Patienten²

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)

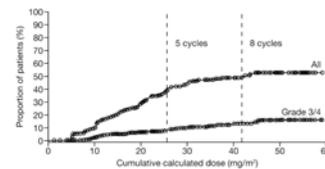
- bis 55% single (10% °III)
- bis 75% in Kombination
- bis 27% in RRMM (6% °III)

¹ Richardson PG, et al. Leukemia 2012
² Richardson PG, et al. JNCCN, 2010



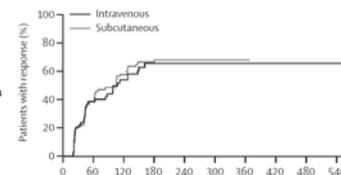
Bortezomib-induzierte PNP

- BiPN systematisch in Phase II (SUMMIT / CREST) und III (APEX) Studien erfasst¹
- 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^{2,3}



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

^a p=0,044; ^b p=0,012; ^c p=0,026



¹ Richardson PG, et al. BJH 2009
² Moreau P, et al. Hematologica, 2008
³ 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, Krabbeln 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 festgestelt, 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.

Termine 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
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

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

