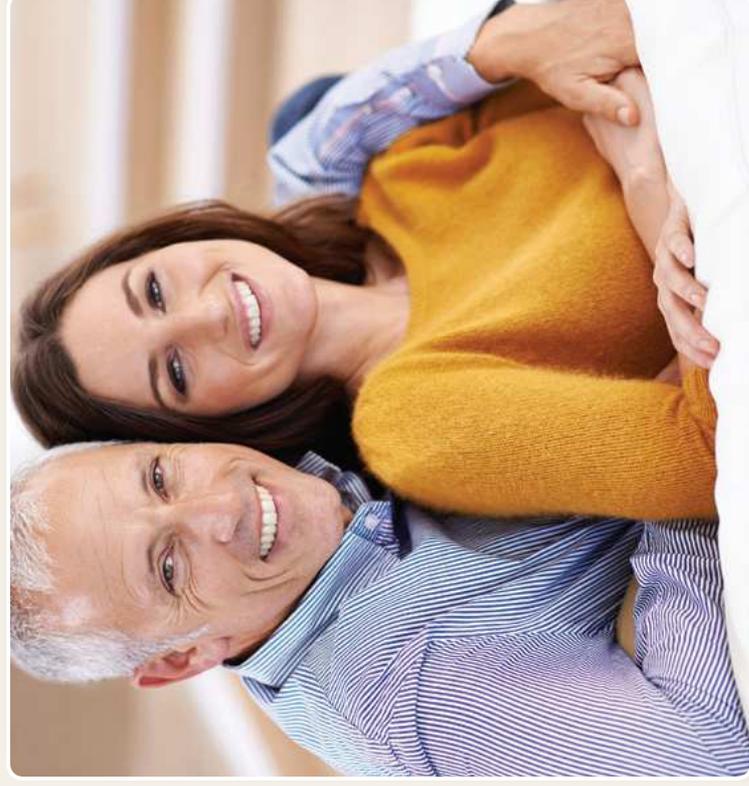


Diese IMF-Patienteninformation wird zur Verfügung gestellt von:



(Bortezomib) Injektionslösung



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607, USA

Telefon:

+1-800-452-2873

(gebührenfrei in den USA und Kanada)

+1-818-487-7455

(weltweit)

Fax: +1-818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org

Herausgegeben von der **International Myeloma Foundation**

Improving Lives Finding the Cure®

Leben verbessern Heilung bewirken

© 2017, International Myeloma Foundation, North Hollywood, Kalifornien - i-vel_DC_2017.jp1

Informationen über die International Myeloma Foundation

Die International Myeloma Foundation (IMF) wurde im Jahr 1990 gegründet und ist die älteste und größte myelomspezifische Stiftung der Welt. Die IMF hat mehr als 350.000 Mitglieder in 140 Ländern und kümmert sich um Myelompatienten, deren Familienmitglieder und medizinische Belange. In den Bereichen **Forschung, Bildung, Hilfestellung und Interessenvertretung wird von der IMF ein breites Programmspektrum bereitgestellt:**

FORSCHUNG Die IMF steht bei der weltweiten gemeinschaftlichen Myelomforschung an der Spitze. Sie unterstützt die Laborforschung und hat seit 1995 über 100 Stipendien an Nachwuchs- und erfahrene Forscher vergeben. Ferner bringt die IMF durch die International Myeloma Working Group (IMWG) die führenden Experten der Welt auf erfolgreiche und einzigartige Weise an einen Tisch. Die IMWG publiziert in renommierten medizinischen Fachzeitschriften, stellt die Weichen für eine Heilung, betreut die nächste Generation innovativer Forscher und verbessert die Lebensqualität durch bessere Versorgung.

BILDUNG Die informativen Patienten- und Familienseminare, Klimik-Workshops und regionalen thematischen Veranstaltungen der IMF finden auf der ganzen Welt statt. Bei diesen Veranstaltungen erhalten Myelompatienten und deren Familien aktuelle Informationen von führenden Myelomspezialisten und -forschern. Unsere Sammlung von über 100 Publikationen für Patienten und Angehörige sowie Pflegekräfte wird jährlich auf den neuesten Stand gebracht und ist kostenfrei erhältlich. Die Publikationen sind in über 20 Sprachen erhältlich.

UNTERSTÜTZUNG Unsere Mitarbeiter sind unter der gebührenfreien InfoLine erreichbar und beantworten Fragen. Jährlich geben Sie per Telefon und E-Mail Tausenden von Familien Hilfestellung und Informationen. Die IMF unterhält ein Netzwerk von über 150 Selbsthilfegruppen und bietet Schulungen für Hunderte von engagierten Patienten, Betreuungspersonen und Pflegekräften, die sich freiwillig zur Leitung dieser Gruppen in ihren jeweiligen Gemeinden bereit erklären.

INTERESSENVERTRETUNG Das Interessenvertretungsprogramm der IMF schult und unterstützt engagierte Personen, die bei Gesundheitsfragen als Fürsprecher auftreten, von denen die Myelomgemeinschaft betroffen ist. Auf bundesstaatlicher und Landesebene leitet die IMF zwei Vereinigungen, die für die Gleichheit beim Versicherungsschutz eintreten. Tausende von Fürsprechern, die von der IMF geschult wurden, erzielen jedes Jahr Erfolge in Bezug auf Probleme, die der Myelomgemeinschaft wichtig sind.

Erfahren Sie mehr darüber, wie die IMF die Lebensqualität von Myelompatienten verbessert und gleichzeitig an einer Vorbeugung und Heilung arbeitet. Kontaktieren Sie uns oder besuchen Sie myeloma.org.

Leben verbessern Heilung bewirken

Die Reihe *Verstehen* und 10 Schritte zu einer besseren Versorgung 4

Welche Informationen finden Sie in dieser Broschüre? 4

Was ist Velcade und wie wirkt es? 5

Wie wird Velcade verabreicht? 5

Wann und in welcher Dosis wird Velcade verabreicht? 6

Velcade in klinischen Studien 8

Die Anwendung von Velcade in der klinischen Praxis 2017 11

Welche möglichen Nebenwirkungen von Velcade gibt es? 12

Ändert eine Dosisreduktion von Velcade die Wirksamkeit der Behandlung? 16

Abschließende Bemerkungen 16

Fachbegriffe und Definitionen 17

Die Reihe Verstehen und 10 Schritte zu einer besseren Versorgung

Die von der IMF herausgegebene Reihe *Verstehen* umfasst mehrere Broschüren und dient der Aufklärung über Therapien und unterstützende Behandlungsmaßnahmen beim **Multiplen Myelom** (im Folgenden der Einfachheit halber „Myelom“ genannt).

Patienten, die sich einen allgemeinen Überblick über das Myelom verschaffen möchten, sollten zuerst im *Patientenhandbuch* der IMF nachlesen. Das Handbuch: „*Kurze Zusammenfassung der Krankheit und Therapiemöglichkeiten*“, bietet eine ausführliche Zusammenstellung für Angehörige des medizinische Fachpersonen und den kundigen Leser außerhalb des medizinischen Umfeldes.

Diese beiden Publikationen sowie die vielen Broschüren aus der IMF-Reihe „*Verstehen*“ sind auf der Website der IMF, (myeloma.org) abrufbar, wo Sie zusätzlich umfangreiches Informationsmaterial finden. Sie können diese Broschüren auch in Papierform bei der IMF telefonisch unter +1-800-452-2873 – gebührenfrei in den USA und Kanada – oder unter +1-818-487-7455 – internationale Rufnummer – oder per E-Mail an theIMF@myeloma.org bestellen.

Damit Sie sich auf der Website der IMF besser zurechtfinden, haben wir unsere Informationen entsprechend des Konzepts „10 Steps to Better Care[®]“ (10 Schritte zu einer besseren Versorgung) organisiert – von der Diagnose (Schritt 1) bis zu klinischen

Studien und wie Sie diese Studien finden können (Schritt 10). Relevante Informationen zu den einzelnen Schritten, darunter Test-, Therapie- und Transplantationsrichtlinien, sowie Richtlinien für die Bewertung des Ansprechens auf die Therapie, die Behandlung von Nebenwirkungen, die Überwachung und die Behandlung von Rückfällen, sind unter dem jeweiligen Schritt auf dem Weg zu einer besseren Versorgung zu finden.

Erläuterungen zu den **felt** gedruckten Begriffen finden Sie im Abschnitt „Fachbegriffe und Definitionen“ am Ende dieser Broschüre. Einen umfassenderen Leitfaden zu myelombezogenen Begriffen, das *Glossar zu Myelom-Begriffen und -Definitionen* der IMF, finden Sie auf myeloma.org/DE.

Welche Informationen finden Sie in dieser Broschüre?

Velcade[®] (auch bekannt unter dem generischen Arzneimittelnamen „Bortezomib“) spielt im gesamten Krankheitsverlauf beim Myelompatienten eine wichtige Rolle: In der **Induktionstherapie** bei neu diagnostizierten Patienten, als möglicher Teil einer **Konditionierung** bei der Stammzelltransplantation, in der Konsolidierungs- und/oder **Erhaltungstherapie** bis hin zur Behandlung jener Patienten, deren Myelom nach einer vorangegangenen Therapie **refraktär** geworden ist und/oder die nach vorangehenden Therapien **relapsiert** sind.

Was ist Velcade und wie wirkt es?

Velcade ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von Medikamenten, die **Proteasomhemmer** genannt werden. Es wurde im Mai 2003 zum ersten Mal von der US-Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von relapsiertem/refraktärem Myelom zugelassen. Im Juni 2008 weitete die FDA die Zulassung von Velcade auf die Erstlinienbehandlung aus. Im Januar 2012 erteilte die FDA die Zulassung für die subkutane Darreichungsform von Velcade. Im August 2014 erweiterte die FDA Velcade auf die Behandlung von Patienten aus, die zuvor auf Velcade angesprochen hatten und deren Krankheit nach mindestens sechs Monaten wieder aufgetreten ist.

Velcade kann allein, in Kombination mit Dexamethason oder als Teil eines komplexeren Behandlungsregimes eingesetzt werden.

Velcade hemmt bestimmte zelluläre **Enzymkomplexe**, genannt **Proteasome**. Sowohl normale Zellen als auch Krebszellen enthalten Proteasome, die beschädigte und unerwünschte **Proteine** in kleinere Bestandteile aufspalten.

Proteasome sind aber auch für den gesteuerten Abbau von unbeschädigten Proteinen verantwortlich – eine Aufgabe, die entscheidend für das reibungslose Funktionieren wichtiger zellulärer Regulationsvorgänge ist. Die kleineren Proteinkomponenten, die durch das Proteasom entstehen, können dann für den Aufbau neuer zellulärer Proteine benutzt werden. Das Proteasom kann man sich also als Wiederverwertungsanlage der Zelle vorstellen.

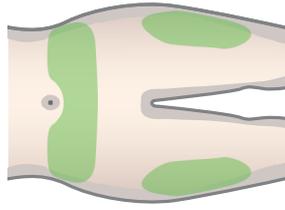
Durch die Hemmung der Proteasomfunktion durch Velcade wird das normale zelluläre Gleichgewicht gestört. Dies hat eine Reihe von Auswirkungen, die im Detail immer noch nicht ganz erforscht sind. Wird das Proteasom im Laborversuch gehemmt, können sich die Myelomzellen nicht mehr vermehren. Die Proteasomhemmung führt außerdem dazu, dass die Myelomzellen keine Chemikalien mehr produzieren, die andere Myelomzellen zur Vermehrung anregen: Die **autokrine Feedback-Schleife** wird blockiert. Myelomzellen sind empfindlicher als normale Zellen, sodass sich letztere im Gegensatz zu den Myelomzellen wieder erholen können.

Wie wird Velcade verabreicht?

Velcade ist ein gefriergetrocknetes Pulver, das vor der Verabreichung aufgelöst werden muss.

Seit der Zulassung im Jahr 2003 wird Velcade intravenös verabreicht, entweder durch einen peripher-venösen Katheter (normalerweise im Arm) oder einen zentralen Venenkatheter (normalerweise in der Brust). Velcade wird rasch injiziert, über einen Zeitraum von etwa 3–5 Sekunden.

Im Januar 2012 erteilte die FDA einen zweiten Anwendungsmodus von Velcade. Abgesehen von der früheren Verabreichung von Velcade als intravenöse Infusion, kann Velcade jetzt auch subkutan (s.c., unter die Haut) bzw. als Spritze unter die Haut gegeben werden. Dies wird direkt in der Arztpraxis gemacht, und zwar in der gleichen Dosierung und nach dem gleichen Behandlungsplan wie Velcade



intravenös. Dabei sollte zwischen den Oberschenkeln und dem Abdomen abgewechselt werden. Es gibt keine Daten aus **klinischen Studien**, die die

Verabreichung von Velcade subkutan in den Arm unterstützen. Wie auch Velcade intravenös wird Velcade subkutan über den gesamten Krankheitsverlauf des Myeloms hinweg gegeben.

Velcade subkutan führt wesentlich weniger häufig zu **peripherer Neuropathie (PN)** als Velcade intravenös und kann darüber hinaus das Auftreten **gastrointestinaller (GI) Nebenwirkungen** vermindern. Die restlichen Nebenwirkungen von Velcade subkutan entsprechen denen von Velcade intravenös. Bei etwa 6 % der Patienten in klinischen Studien, die mit Velcade subkutan behandelt wurden, traten Reaktionen an der Einstichstelle auf (Juckreiz, Schwellung, Schmerzen und/oder Rötungen). Wenn Sie bereits vorher an einer Neuropathie leiden oder Magen-Darm-Probleme haben, sollten Sie mit Ihrem Arzt über die Möglichkeit von Velcade subkutan sprechen.

Wann und in welcher Dosis wird Velcade verabreicht?

Gemäß Standard-Prüfplänen wird Velcade in der Arztpraxis oder in einer Klinik in einer Dosierung von 1,3 mg pro Quadratmeter Körpermasse zweimal pro Woche für 2 Wochen verabreicht, gefolgt von einer 10-tägigen Pause. Meist wird

die Behandlung für die Wochentage Montag und Donnerstag oder Dienstag und Freitag geplant. Zwischen zwei Verabreichungen ist eine Pause von mindestens 72 Stunden notwendig, damit sich die normalen Zellen von der Wirkung des Arzneimittels erholen können. Änderungen im Behandlungsplan beschränken sich daher auf eine Verschiebung der nächsten Dosis um einen Tag, während eine Vorverlegung der Injektion nicht möglich ist.

Es gibt Situationen, in denen die Velcade-Dosis reduziert bzw. auf einmal statt zweimal pro Woche verabreicht werden muss. Ihr Arzt kann eine solche Reduktion bzw. Änderung der Behandlung verordnen, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten. Termin- und Dosisänderungen können bei Patienten mit vorher bestehenden Erkrankungen oder bei älteren und gebrechlichen Patienten auch präventiv angeordnet werden.



Table 1: Behandlungsschema für gebrechliche Patienten

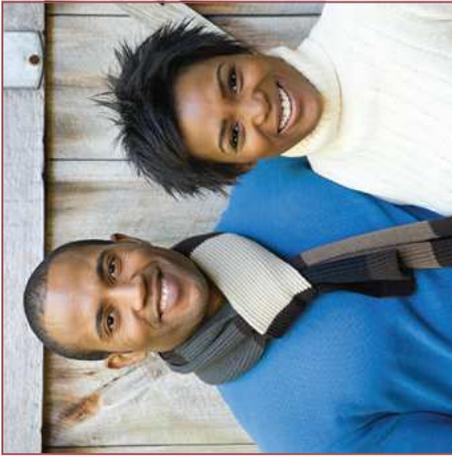
Risikofaktoren	
<ul style="list-style-type: none"> • Alter über 75 Jahren • Geringe, moderate oder ausgeprägte Gebrechlichkeit: Pflegeperson im Haushalt erforderlich. • Zusätzliche Erkrankungen (Komborbiditäten) und Organversagen: kardial, pulmonal, hepatisch, renal. 	
Go-go	Slow-go
Dosisstufe 0	Dosisstufe -2
Keine Risikofaktoren	Mindestens ein Risikofaktor + ein nicht-hämatologisches UE des Grades 3-4
Moderate-go	Slow-go
Dosisstufe -1	Dosisstufe -2
Mindestens ein Risikofaktor	Mindestens ein Risikofaktor + ein nicht-hämatologisches UE des Grades 3-4

Im Jahr 2011 veröffentlichten die Mitglieder der IMF International Myeloma Working Group (IMWG) Dr. Antonio Palumbo und Dr. Kenneth Anderson im *New England Journal of Medicine* ein Dosierungsregime für ältere und/oder gebrechliche Patienten. Für diese Patienten schlägt Dr. Palumbo vor, die Dosis von Velcade und anderen Medikamenten, mit denen Velcade häufig kombiniert wird, in Abhängigkeit vom Alter des Patienten, von eventuell vorhandenen zusätzlichen Erkrankungen und/oder der Verträglichkeit anzupassen. Dr. Palumbo stellt eine nützliche Tabelle für spezifische Dosisanpassungen bereit,

die für gebrechliche Patienten empfohlen werden (siehe *Table 1*). Die Patienten werden in „go-go“-, „moderate-go“- und „slow-go“-Gruppen eingeteilt. Dieses System wird mittlerweile von vielen Klinikärzten auf der ganzen Welt angewandt. Der spezifische Behandlungsalgorithmus für Reduktionen der Velcade-Dosis in Kombinationstherapien ist in *Table 2* zusammengefasst. Diese enthält u. a. bei Dosierungsstufe „-2“ eine Dosisreduktion von Velcade auf einmal pro Woche (gegenüber zweimal pro Woche in den Standardregimes).

Table 2: Behandlungsalgorithmus

	Dosisstufe 0 Alter < 65 Jahre	Dosisstufe -1 Alter 65-75 Jahre	Dosisstufe -2 Alter > 75 Jahre
Velcade	1,3 mg/m ² , Tage 1, 4, 8, 11 3 Wochen	1,3 mg/m ² , Tage 1, 4, 8, 11 3 Wochen oder 1,3 mg/m ² , Tage 1, 8, 15, 22 5 Wochen	1,0-1,3 mg/m ² , Tage 1, 8, 15, 22 5 Wochen
Bei UE (= „unerwünschtes Ereignis“ bzw. Nebenwirkung) des Grades 3-4: 1. Therapie abbrechen 2. Auf UE des Grades 1 warten 3. Mit einer niedrigeren Dosis erneut beginnen			



Erstlinientherapie, der Konditionierung, bei relapstertem/refraktärem Myelom und in der Erhaltungstherapie als wirksam erwiesen.

Beim Jahrestreffen der American Society of Hematology (ASH) im Jahre 2015 wurden drei wichtige Myelom-Studien präsentiert, – mit erheblichen Auswirkungen auf die klinische Praxis. Jede klinische Studie umfasste ein Regime mit Velcade in Kombination mit einem Immunmodulator:

- Der IMF-Vorsitzende Dr. Brian G. M. Durie präsentierte die mit Spannung erwarteten Ergebnisse einer groß angelegten, randomisierten klinischen Studie mit dem Titel SWOG 0777, in der die Kombination Velcade + Revlimid + Dexamethason (VRD) mit Revlimid + Dexamethason allein (RD) bei neu diagnostizierten Myelom-Patienten verglichen wurde, die nicht **transplantationsfähig** waren. Die Ergebnisse zeigten, dass bei VRD sowohl das **progressionsfreie Überleben (PFS)** als auch das **Gesamtüberleben (OS)** ein Jahr länger war als bei RD. Diese Daten festigten die Überlegenheit einer Triplett-Erstlinientherapie nachhaltig und bestätigten die Wirksamkeit der Kombination eines Proteasomhemmers und eines Immunmodulators. Die SWOG 0777-Studie wurde im Dezember 2016 in *The Lancet* veröffentlicht und in *Nature Reviews Clinical Oncology* als die „praxisveränderndste“ Studie des Jahres 2016 bezeichnet.
- Dr. Michel Attal präsentierte die Ergebnisse der klinischen Studie IFM 2009 der Intergroupe Francophone

Velcade wird häufig in Kombination mit anderen Anti-Myelom-Medikamenten gegeben, darunter Dexamethason, Cyclophosphamid, Revlimid® (Lenalidomid), Thalidomid und Melphalan/Prednison. Velcade ist ein vorgeschriebener Bestandteil der erst kürzlich von der FDA zugelassenen Kombinationstherapie Farydak® (Panobinostat) + Velcade + Dexamethason für Patienten, die bereits eine bis drei Myelomtherapien hinter sich haben, z. B. mit Velcade und einem **Immunmodulator** wie Thalomid, Revlimid® oder Pomalyst® (Pomalidomid). Velcade wird außerdem in Kombination mit zahlreichen anderen Wirkstoffen geprüft, die derzeit noch in klinischen Studien untersucht werden. Ausführliche Informationen zur Therapie mit Velcade in Kombination mit Dexamethason, Thalidomid, Revlimid oder Farydak finden Sie in separaten IMF-Broschüren.

Velcade in klinischen Studien

Mit Velcade sind etliche klinische Studien durchgeführt worden. Velcade hat sich im Rahmen der

du Myelome (IFM, französische Myelom-Studiengruppe), die bestimmen sollte, ob die autologe Stammzellentransplantation (ASCT) bei neu diagnostizierten Patienten auch im Zeitalter wirksamer neuartiger Therapien noch immer einen notwendigen Therapiebestandteil darstellt. Alle Patienten wurden mit VRD behandelt, und etwa die Hälfte erhielt anschließend hochdosiertes Melphalan, gefolgt von einer ASCT. Patienten in beiden Studienarmen erhielten eine Erhaltungstherapie mit Revlimid. Die Partner der Studie am Dana-Farber Cancer Institute in Boston nehmen noch immer Patienten auf und sammeln Daten, sind jedoch noch nicht bereit, ihre Ergebnisse zu präsentieren. Die Ergebnisse des IFM-Teils der Studie zeigen, dass VRD, gefolgt von einer autologen Upfront-Stammzellentransplantation, für ein längeres progressionsfreies Überleben und einen höheren Anteil an MRD-Negativität sorgt als VRD allein – das Gesamtüberleben ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Januar 2017) jedoch beim Transplantationsarm und beim Nicht-Transplantationsarm gleich. Vielleicht können die Dana-Farber-Daten letztlich die bislang noch offene Frage klären, ob sich das Gesamtüberleben durch eine autologe Transplantation neben einer Erhaltungstherapie mit VRD und Revlimid verlängern lässt oder nicht.

- Dr. Philippe Moreau präsentierte die Ergebnisse einer weiteren Studie der IFM, in der die Anwendung von Triplett-Therapien mit Velcade + Thalidomid + Dexamethason (VTD)
- mit einer Therapie mit Velcade + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCD) als Induktionstherapie vor einer autologen Stammzellentransplantation verglichen wurde. Die daraufhin in *Blood* veröffentlichten Ergebnisse geben Aufschluss über die Überlegenheit der VTD-Triplett-Therapie mit einem Proteasomhemmer und einem Immunmodulator gegenüber VCD, bei der ein Proteasomhemmer und ein alkylirender Wirkstoff kombiniert werden.
- Im Jahre 2016 wurden die Daten mehrerer wichtiger klinischer Studien mit Velcade auf internationalen Kongressen präsentiert. Allen voran kam die CASTOR-Studie zum neuen monoklonalen Antikörper Darzalex® (Daratumumab) in Kombination mit Velcade + Dexamethason gegenüber Velcade + Dexamethason allein. Beim Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2016 präsentierte Dr. Antonio Palumbo die Ergebnisse der CASTOR-Studie. Aus diesen ließ sich schließen, dass Darzalex + Velcade + Dexamethason einer Therapie mit Velcade + Dexamethason allein überlegen ist. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im August 2016 im *The New England Journal of Medicine* veröffentlicht und anschließend bei der FDA und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingereicht, um die Indikation für die Anwendung von Darzalex zu erweitern. Am 21. November 2016 erteilte die FDA die Zulassung von Darzalex in Kombination mit Velcade + Dexamethason für Patienten, die zuvor zumindest eine Therapie erhalten hatten.

Das im Dezember 2016 stattgefundenen ASH-Treffen umfasste mehrere wichtige Präsentationen, in denen Velcade sicher und wirksam mit einer neuen Therapie zur Behandlung von Patienten mit relapsiertem/refraktärem Myelom kombiniert wurde. Die erste dieser mündlichen Präsentationen betraf Daten einer Studie, in der die Wirksamkeit einer zugelassenen HIV-Behandlung, Viracept® (Nelfinavir), in Kombination mit Velcade + Dexamethason gegenüber Velcade + Dexamethason allein verglichen wurde. Alle Patienten in der Studie waren auf eine vorangehende Behandlung mit Velcade refraktär. In dieser kleinen Studie kam es bei 65 % der Patienten, die Nelfinavir + Velcade + Dexamethason erhielten, zu einem Abfall von 50 % des monoklonalen Proteins (d. h. zumindest zu einer partiellen Remission bzw. PR). Von den Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Anomalien kam es bei 77 % zumindest zu einer partiellen Remission und von den Patienten, die fünf oder mehr vorangehende Therapien erhalten hatten, bei 61 % zu zumindest einer partiellen Remission. Es wird eine größere konfirmatorische Studie geben, mit der bestätigt werden soll, dass Nelfinavir in der Lage ist, eine Resistenz gegen Velcade zu bewältigen, und in Kombination mit Velcade + Dexamethason hochwirksam und sicher ist.

Eine zweite Präsentation auf dem ASH-Treffen 2016, in der ein neues Arzneimittel in Kombination mit Velcade + Dexamethason einen größeren Nutzen zeigte als Velcade + Dexamethason allein, war der Bericht einer Studie mit Venetoclax: Bei 68 % der Patienten in jener Studie

kam es durch die Behandlung mit Venetoclax + Velcade + Dexamethason zu einer partiellen Remission, und bei 40 % bestand das Ansprechen durch einen Abfall des monoklonalen Proteins um mindestens 90 %. Bei den Patienten, die nach einer vorangehenden Behandlung mit Velcade nicht refraktär waren oder nur 1 bis 3 vorangehende Therapien erhalten hatten, lag das Ansprechen bei 89 %. Obgleich es sich auch hierbei um eine kleinere Studie handelte, trägt sie zur großen Datenmenge der Triplett-Therapien mit Velcade + Dexamethason als Plattform bei, ebenso wie zur Möglichkeit neuer Arzneimittel, die Resistenz gegen Velcade zu überwinden.

Ein weiterer Höhepunkt des ASH-Treffens 2016, der Velcade + Dexamethason als Plattform in Kombination mit einem neuen Wirkstoff umfasste, war die Präsentation von Daten der STOMP-Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Selinexor in Kombination mit einer Reihe aktueller Therapien beurteilt wurde. Die besten Ergebnisse kamen von dem Arm der



Studie, in dem eine Kombination aus Selinexor + Velcade + Dexamethason eingesetzt wurde. 27 der 33 Patienten in jenem Studienarm wiesen eine Hochrisiko-Zytopenetik auf, und doch betrug das Gesamtansprechen mit mindestens einer partiellen Remission 77 % – darunter waren Patienten, die auf eine vorangehende Therapie mit Velcade oder einem anderen Proteasomhemmer refraktär waren. Bei den Patienten, die nicht auf einen Proteasomhemmer refraktär waren, betrug das Ansprechen 100 %.

Aufgrund seiner Wirksamkeit und breiten Anwendung beim Myelom wird Velcade in randomisierten klinischen Studien häufig als Versorgungsstandard oder als Plattform-Medikament für neue Kombinationstherapien herangezogen. Velcade wird derzeit in einer Vielzahl klinischer Studien untersucht, darunter solchen, die Folgendes beurteilen sollen:

- Die Anwendung von Velcade subkutan als Erhaltungstherapie bei Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung
- Die Anwendung von Velcade neben hochdosiertem Melphalan als Vorbereitung auf eine autologe Stammzelltransplantation
- Die Anwendung von Velcade neben Pomalyst + Dexamethason bei relapsiertem/refraktärem Myelom
- Die Anwendung von Velcade als Stammzellen-Mobilisator in Kombination mit einem Kolonie-stimulierenden Faktor für die Stammzell Gewinnung

Die Anwendung von Velcade in der klinischen Praxis 2017 Als Erstlinientherapie

In zahlreichen Studien wurde die Wirksamkeit von Velcade in Kombination mit folgenden Wirkstoffen nachgewiesen:

- Melphalan + Prednison (VMP);
- Dexamethason (VD);
- Cyclophosphamid + Dexamethason (VCD, auch bekannt als CyBorD);
- Thalidomid + Dexamethason (VTD);
- Revlimid + Dexamethason (VRD).

Wichtig: Bitte besprechen Sie mit Ihrem Arzt, welche Kombination und Strategie sich in Ihrem Fall am besten eignet. Die Wahl hängt von verschiedenen Faktoren ab: Ob eine autologe Stammzelltransplantation vorgesehen ist oder nicht; ob Hochrisiko-Chromosomenmerkmale vorliegen, etwa eine t(4;14), t(14;16), t(14;20) oder eine del(7p) oder ob Nierenprobleme oder eine zugrunde liegende Neuropathie zu bedenken sind. Abgesehen von solchen medizinischen Aspekten müssen außerdem die persönlichen Präferenzen und die finanziellen Möglichkeiten berücksichtigt werden.

Andere Krankheitsumstände, darunter eine Konsolidierung, Erhaltung oder ein Relaps

In diesen Fällen haben sich mehrere verschiedene Therapiekombinationen und -abläufe mit Velcade als wirksam erwiesen. Die genauen Details besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Es muss erwähnt werden, dass Velcade bei Patienten mit relapsiertem Myelom mit Niereninsuffizienz unterschiedlicher

Ausprägung eine gute Wirkung zeigt und gut vertragen wird. In klinischen Studien war die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit schwerer bis moderater Nierenschädigung, im Vergleich zu solchen ohne, bzw. nur mit leichter Schädigung, nicht wesentlich beeinträchtigt. Mehrere andere Studien haben die Sicherheit und Wirksamkeit von Velcade bei Patienten mit Nierenschäden bestätigt.

Darüber hinaus haben mehrere klinische Studien mit verschiedenen Behandlungsstrategien mit Velcade gezeigt, dass Velcade ungünstige Risikoaspekte der genetischen Mutation bezwingen und das Gesamtüberleben erheblich verbessern kann.

Außerdem hat sich in klinischen Studien mit Velcade gezeigt, dass es bei Myelompatienten einem Knochenverlust vorbeugen kann.

Bei der Behandlung mit Velcade besteht nur ein geringes Risiko für eine **venöse Thromboembolie (VTE)**, und Velcade bietet in Kombination mit Behandlungsregimes auf IMiD-Basis sogar einen vor VTE schützenden Effekt.

Welche möglichen Nebenwirkungen von Velcade gibt es?

Die meisten mit Velcade assoziierten Nebenwirkungen sind behandelbar und vorhersehbar. Die wichtigsten und am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen werden nachfolgend beschrieben. Ihr Arzt oder Ihre Pflegefachkraft kann Sie ausführlicher über diese und andere mögliche Nebenwirkungen informieren. Sprechen

Sie immer mit Ihrem Arzt oder Ihrer Pflegefachkraft, wenn Sie Veränderungen an Ihrem Gesundheitszustand bemerken.

Periphere Neuropathie

Bei der peripheren Neuropathie (PN) handelt es sich um eine ernstzunehmende Nebenwirkung, bei der Nerven im Bereich der Hände, Füße, Arme und Beine betroffen sind. Zu den Symptomen zählen Taubheitsgefühl, Kribbeln, oder sogar Schmerzen im Bereich der oben genannten Regionen. Bei manchen Patienten ist es durch die Wirkung des monoklonalen Myelomproteins selbst und/oder durch vorangehende Myelomtherapien zu einer peripheren Neuropathie gekommen. Falls dies bei Ihnen der Fall ist und Sie die Behandlung mit Velcade mit einer bestehenden peripheren Neuropathie beginnen, ist es besonders wichtig, dass Sie bei einer Verschlechterung der Symptome umgehend Ihren behandelnden Arzt verständigen.

Wenn eine Neuropathie rechtzeitig entdeckt wird, ist sie bei entsprechender Behandlung oft reversibel.

Bei Velcade subkutan entsteht wesentlich seltener eine periphere Neuropathie als bei Velcade intravenös. Patienten der IFM-Studie, die Velcade subkutan erhielten, zeigten eine Inzidenz von peripherer Neuropathie aller Schweregrade von 38%, während die mit Velcade intravenös behandelten Patienten ein Vorkommen von peripherer Neuropathie aller Schweregrade von 53% aufwiesen. Nur 6% der Patienten, die Velcade subkutan erhielten, hatten eine periphere Neuropathie der Grade 3 oder 4 (auf einer Skala, auf der

1 am niedrigsten und 4 am höchsten ist), während 16% der intravenös behandelten Patienten eine periphere Neuropathie mit dem Schweregrad 3 oder 4 zeigten. Bei Velcade subkutan scheinen auch Nebenwirkungen im gastrointestinalen Bereich (Übelkeit, Verstopfung und Durchfall) verringert zu sein.

Vorbeugung und Behandlung von peripherer Neuropathie

Wir empfehlen Ihnen dringend, sich an Ihren Arzt zu wenden, wenn Sie neue Symptome oder eine Verschlimmerung der peripheren Neuropathie bei sich bemerken, da die Progression dieser Krankheit mit einer frühzeitigen Diagnose und entsprechenden Dosismodifikation verhindert werden kann. Indem Sie sich Ihrem Arzt mitteilen, können auch entsprechende Änderungen der Velcade-Dosis und/oder des -Behandlungsplans vorgenommen werden.

Beachten Sie, dass zu Änderungen der Velcade-Dosierung und des -Behandlungsplans äußerst detaillierte Empfehlungen vorliegen (siehe Tabellen 1 und 2). Die Grundprinzipien lauten:

- Eine progressive periphere Neuropathie vermeiden, besonders dann, wenn signifikante Schmerzen entstehen (man spricht dann von Grad 2). Obwohl eine Neuropathie reversibel sein kann, kann sie jedoch manchmal nur teilweise und nicht vollständig rückgängig gemacht werden. Vorbeugen ist daher das Gebot. Dazu bedarf es einer frühen und vorausschauenden Modifizierung der Dosis und/oder des Zeitplans.



- Besprechen Sie die Optionen einer Behandlungsmodifikation (Dosis-/Zeitplan/Applikationsmethode) mit Ihrem Arzt. Dies sind die wichtigsten Arten von Modifikationen:

1. Dosisreduktion. Diese wird schrittweise durchgeführt:

- Volle Dosis: 1,3 mg/m² der Körperoberfläche
- Erste Dosisreduktion: 1,0 mg/m²
- Halbe Dosis: 0,7 mg/m²

- **2. Einmal die Woche-Option.** Einige neuere Studien haben gezeigt, dass die Anwendung von Velcade einmal wöchentlich statt standardgemäß an zwei Tagen pro Woche die volle Wirksamkeit beibehalten kann (bei einigen der wichtigsten Kombinationen) und dass das Risiko einer Neuropathie des Grades 2 oder höher signifikant geringer ist.
- **3. Subkutane Option.** Bei Velcade subkutan entsteht wesentlich seltener eine periphere Neuropathie als bei Velcade intravenös.

Müdigkeit und Erschöpfung

Müdigkeit ist eine häufige Nebenwirkung der Velcade-Therapie. Obwohl diese Nebenwirkung meist nicht sehr schwerwiegend ist, empfiehlt sich Vorsicht beim Bedienen von Maschinen bzw. beim Autofahren. Weitere Informationen zu dieser entkräftenden Nebenwirkung und deren Behandlung finden Sie in der IMF-Broschüre *Müdigkeit verstehen*.

Vorbeugung und Behandlung von Müdigkeit

Die Behandlung der Müdigkeit kann eine von Ihrem Arzt bestimmte unterstützende Behandlung umfassen. Ihre Auswirkungen lassen sich wie folgt minimieren:

- Moderate körperliche Betätigung täglich
- Ausgewogene Ernährung und ausreichende Aufnahme von Flüssigkeit
- Regelmäßiger Schlafrhythmus und ausreichend Schlaf
- Regelmäßige Kontrollen beim behandelnden Arzt oder der Pflegefachkraft

Übelkeit

Unter einer Therapie mit Velcade kann Übelkeit auftreten. Übelkeit kann mit Benommenheit und Schwindel, sogar Ohnmacht, einhergehen, wenn zu wenig Flüssigkeit aufgenommen wird. Eventuell kann bei Flüssigkeitsmangel eine ärztliche Versorgung notwendig werden.

Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit

Eine Dehydrierung durch Erbrechen sollte vermieden werden. Sie sollten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme

achten. Bei Schwindel, Benommenheit oder Ohnmacht sollte der Arzt konsultiert werden. Ihr Arzt kann Medikamente gegen Übelkeit verabreichen (um Erbrechen zu vermeiden) oder auch eine Infusionstherapie zur Rehydrierung durchführen.

Durchfall

Unter einer Therapie mit Velcade kann Durchfall auftreten. Dabei kann es zu Benommenheit und Schwindel, sogar Ohnmacht, kommen, wenn durch anhaltenden oder exzessiven Durchfall zu viel Flüssigkeit verloren geht.

Vorbeugung und Behandlung von Durchfall

Eine Dehydrierung durch zu starken oder lang anhaltenden Durchfall sollte vermieden werden. Sie sollten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten. Bei Schwindel, Benommenheit oder Ohnmacht sollte der Arzt konsultiert werden. Dieser kann Medikamente gegen



Durchfall verabreichen oder auch eine Infusionstherapie zur Rehydrierung durchführen.

Verminderte Anzahl von Blutplättchen

Bei Patienten, die Velcade einnehmen, kann es zu einer sogenannten Thrombozytopenie kommen, einer verminderten Anzahl von **Blutplättchen**. Blutplättchen unterstützen die Blutgerinnung; eine verminderte Anzahl von Blutplättchen kann zur Hämatom- und Blutungsneigung oder zu verzögerter Wundheilung führen. Die Zahl der Blutplättchen sinkt unter der Behandlung, sollte dann aber dann vor Beginn des nächsten Zyklus wieder zu den Ausgangswerten zurückkehren.

Vorbeugung und Behandlung einer zu niedrigen Anzahl an Blutplättchen

Falls Sie eine vermehrte Bildung von Hämatomen oder eine verstärkte Blutungsneigung bei sich beobachten, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Die Therapie kann z. B. eine Transfusion von Blutplättchen umfassen. Dies liegt im Ermessen Ihres Arztes.

Niedriger Blutdruck (Hypotonie)

Nach der Verabreichung von Velcade kann der Blutdruck absinken. Wenn Sie an niedrigem Blutdruck leiden und vielleicht schon kollabiert sind oder Medikamente zur Senkung des Blutdrucks (sogenannte Antihypertonika) einnehmen, sollten Sie dies Ihrem Arzt mitteilen, bevor Sie mit der Velcade-Therapie beginnen. Schwindel, speziell beim schnellen Aufstehen vom Stuhl oder aus dem Liegen, kann ein Zeichen niedrigen Blutdrucks sein.

Prävention und Behandlung niedrigen Blutdrucks

Falls es zu Benommenheit, Schwindel oder kollapsartigen Zuständen kommt, sollten Sie Ihren Arzt konsultieren. Es wird geraten, beim Bedienen von Maschinen oder beim Autofahren besonders vorsichtig zu sein. Ein Flüssigkeitsmangel sollte vermieden werden (z. B. muss auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden). Ihr Arzt kann kann den niedrigen Blutdruck bei Bedarf medikamentös behandeln. Außerdem sollten Sie den Arzt unbedingt über die Medikamente informieren, die Sie einnehmen, besonders dann, wenn es sich um Antihypertonika (Mittel gegen hohen Blutdruck) handelt.

Andere Nebenwirkungen von Velcade

Bei der Behandlung mit Velcade können weitere Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Schläflosigkeit, gelegentlich Ausschläge, Fieber, Husten, Rückenschmerzen und Muskelkrämpfe. Velcade erhöht die Inzidenz einer Infektion mit dem Herpes Zoster-Virus (auch bekannt als Gürtelrose), bei der auf einer Seite des Körpers ein schmerzhafter und juckender Ausschlag entsteht. Patienten mit Myelom haben ein höheres Risiko für Gürtelrose, da das Myelom die Immunantwort beeinträchtigt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt über antivirale Medikamente, mit denen sich Ihr Risiko für Gürtelrose senken lässt, während Sie Velcade einnehmen, und denken Sie daran, dass Sie JEDE Veränderung Ihres Gesundheitszustands unbedingt mit einem Arzt oder einer Pflegefachkraft Ihres Behandlungsteams besprechen sollten.

Ändert eine Dosisreduktion von Velcade die Wirksamkeit der Behandlung?

Ein offenes Gesprächsklima zwischen Ihnen und Ihrem Arzt ist wichtig, ebenso wie die Einhaltung der Termine im Rahmen Ihrer Velcade-Behandlung. In manchen Fällen kann Ihr Arzt Ihre Velcade-Dosis anpassen, um aufgetretene Nebenwirkungen zu behandeln. Die empfohlene Anfangsdosis von Velcade ist 1,3 mg/m². Falls eine Dosisreduktion notwendig ist, ist allerdings auch bei der niedrigeren Dosis von 1,0 mg/m² (der ersten Dosisreduktion, die Ihr Arzt wahrscheinlich vornehmen wird) eine Wirkung gegen das multiple Myelom zu erwarten. In einer kleinen Studie, in der diese beiden Dosierungen getestet wurden, war kein wesentlicher Unterschied in der Wirksamkeit zu bemerken. Ihr Arzt könnte auch entscheiden, eine geplante Gabe von Velcade auszulassen, damit die Nebenwirkung etwas abklingen kann, ehe die Therapie fortgesetzt wird.

Studien haben gezeigt, dass bei einer Gabe von Velcade in wöchentlichen Intervallen in Kombination mit anderen Anti-Myelom-Wirkstoffen Nebenwirkungen reduziert werden können (insbesondere periphere Neuropathie), ohne an Wirksamkeit einzubüßen.

Abschließende Bemerkungen

Auch wenn Sie keine Kontrolle über die Krebsdiagnose haben, können Sie sich über die Krankheit informieren und so die Interaktion mit Ihren Ärzten und Ihren Pflegefachkräften vereinfachen. Dies ist etwas, das Sie durchaus beeinflussen können.

Diese Broschüre ist nicht dazu gedacht, den Rat von Ärzten und Pflegefachkräften zu ersetzen, da diese Ihre Fragen zu Ihrem speziellen Behandlungsplan am besten beantworten können. Die IMF möchte Ihnen nur Informationen liefern, die Ihnen in Gesprächen mit Ihren Ärzten und dem Krankenpflegeteam als Anhaltspunkte dienen. Um eine effektive Behandlung unter Erhalt einer guten Lebensqualität zu gewährleisten, müssen Sie sich aktiv in Ihre Behandlung einbringen.

Wir möchten Sie ermutigen, myeloma.org zu besuchen, um aktuelle Informationen zum Myelom abzurufen, und sich mit myelombezogenen Fragen und Sorgen an die InfoLine der IMF zu wenden. Die InfoLine der IMF gibt den Anrufern auf einfühlsame und fürsorgliche Weise Auskunft zum Myelom. Die Experten der InfoLine der IMF sind unter InfoLine@myeloma.org oder +1-800-452-2873 oder +1-818-487-7455 erreichbar.



Fachbegriffe und Definitionen

Ansprechen oder Remission:

Komplettes oder teilweises Verschwinden der Anzeichen und Symptome der Krebserkrankung. Remission und Ansprechen sind synonyme Begriffe.

• Stringente komplette Remission (sCR)

– Die sCR ist eine CR (gemäß vorstehender Definition) plus ein normales FLC-Verhältnis und Fehlen klonaler Zellen im Knochenmark gemäß Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz.

• Komplette Remission (CR)

– Beim Myelom liegt eine CR dann vor, wenn die Immunfixation an Serum (Blut) und Urin negativ ist und keine Weichgewebe-Plasmozytome mehr vorhanden sind. Außerdem müssen $\leq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark sein. Eine komplette Remission ist nicht mit einer Heilung gleichzusetzen.

• Sehr gute partielle Remission (VGPR)

– Eine VGPR ist weniger als eine CR. Bei einer VGPR kann das M-Protein im Serum und Urin durch Immunfixation, aber nicht durch Elektrophorese nachgewiesen werden, oder aber es liegt eine Reduktion des Serum-M-Proteins von mindestens 90 % und des Urin-M-Proteins von weniger als 100 mg in 24 Stunden vor.

• Partielle Remission (PR)

– Eine PR ist ein Ansprechen mit einer mindestens 50 %-igen Reduktion des M-Proteins und einer Reduktion des M-Proteins im 24-Stunden-Urin um mindestens 90 % (auf unter 200 mg in 24 Stunden).

Autokrin: Autokrin bezieht sich auf einen Vorgang, bei dem ein Wachstumsfaktor zum einen sowohl von einer Zelle (wie einer Myelomzelle) gebildet wird als auch zugleich das Myelomzellenwachstum anregen kann, wodurch ein positiver autokriner Regelkreis entsteht. Ähnlich können die in der Mikroumgebung um das Myelom entstehenden Faktoren das Myelom in einem parakrinen Regelkreis stimulieren. Auf diese Weise stimulierte Myelomzellen bilden Faktoren, die wiederum die Zellen der Mikroumgebung anregen können.

Blutplättchen:

Neben den roten und weißen Blutkörperchen einer der drei Hauptbestandteile des Blutes. Blutplättchen verschließen Defekte in der Wand von Blutgefäßen und produzieren Botenstoffe, welche die Bildung von Blutgerinnseln anregen. Blutplättchen sind der wichtigste Schutz gegen Blutungen. Sie werden auch als Thrombozyten bezeichnet.

Enzym: Ein von einer Zelle hergestelltes Proteilmolekül. Ein Enzym übernimmt die Funktion eines Katalysators, der das Entstehen einer spezifischen biochemischen Reaktion im Körper verstärkt.

Erhaltungstherapie:

Medikamente, die Patienten in Remission verabreicht werden, um ein Rezidiv zu hinauszuzögern oder zu verhindern.

Gastrointestinale Nebenwirkungen:

Nebenwirkungen von Medikamenten, die den Verdauungstrakt beeinflussen und z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung verursachen können.

Gesamtüberlebenszeit (OS): Bei einer Gruppe von an Krebs erkrankten Personen bezeichnet dieser Begriff die Überlebenschancen. Die Gesamtüberlebenszeit bezieht sich auf die mediane Anzahl an Personen in der Gruppe, die nach einem bestimmten Zeitraum wahrscheinlich noch am Leben sind. Im Grunde genommen weist das Gesamtüberleben auf die Heilungsquote hin. Es wird in klinischen Studien oft als Parameter für die Therapiewirksamkeit herangezogen.

Immunmodulator: Ein Arzneimittel/Chemotherapeutikum, das das

Immunsystem beeinflusst, stimuliert oder hemmt. Wird manchmal auch als IMiD®-Präparat bezeichnet.

Induktionstherapie: Die

Erstlinientherapie, die bei einem neu diagnostizierten Myelompatienten angewendet wird, um eine Remission zu erzielen. Wird manchmal auch als „Frontlinien-Therapie“ bezeichnet.

Klinische Studie: Eine Forschungsstudie zu einer neuen Behandlung, die an Patienten durchgeführt wird. Jede Studie wird entwickelt, um bessere Wege zur Prävention, Erkennung, Diagnose oder Behandlung von Krebs zu finden und um wissenschaftliche Fragen zu beantworten.

- **Kontrollgruppe** – Der Arm einer randomisierten klinischen Studie, der die Standardbehandlung oder Placebo (keine Behandlung) erhält.

- **Experimentelle Gruppe** – Der Arm einer randomisierten Studie, der die neue Behandlung erhält.

- **Randomisierte klinische Studie** – Eine Forschungsstudie, in der die Teilnehmer zufällig einer bestimmten Behandlung zugeordnet werden.

- **Arm** – Eine der Behandlungsgruppen einer randomisierten Studie. Die Mehrzahl der randomisierten Studien haben zwei, manchmal aber auch mehr Arme.

- **Endpunkt** – Das Ziel der Studie; was eine klinische Studie messen oder herausfinden möchte. Typische Endpunkte umfassen Messungen zu Toxizität/Nebenwirkungen, Ansprechraten und Überleben.

- **Doppelblind** – Aspekt einer randomisierten Studie, bei der weder der Teilnehmer noch der Prüfärzt wissen, welchem Arm der Studie der Patient zugewiesen worden ist. Der Zweck dahinter ist, alle Voreingenommenheiten bezüglich der Ergebnisse zu vermeiden.

- **Phase-I-Studie** – Eine Studie, bei der die maximal tolerierbare Dosis (MTD) eines neuen Medikaments oder einer neuen Medikamentenkombination bestimmt werden soll. Normalerweise ist dies die erste Anwendung einer neuen Behandlung beim Menschen, obwohl in Phase-I-Studien mit Kombinationstherapien die individuellen Elemente auch bereits getestet worden sein können. Patienten, die an einer Phase-I-Studie teilnehmen, müssen eine fortgeschrittene Krebserkrankung haben, die refraktär auf jede Standardbehandlung ist. In einer typischen Studie der Phase I wird die Behandlung bei aufeinanderfolgenden

Gruppen („Kohorten“) von 3 bis 6 Patienten angewendet. Alle Patienten in einer Kohorte erhalten die gleiche Dosis. In der Regel erhält die erste Kohorte eine sehr niedrige Dosis. Die Dosis wird bei jeder nachfolgenden Kohorte angehoben, bis eine vorgegebene Anzahl der Patienten an dosislimitierender Toxizität (DLT) leidet. Die Dosis, die für die vorhergehende Kohorte verwendet wurde, wird dann als MTD genommen. Diese Dosis wird dann in einer Phase-II-Studie angewendet.

- **Phase-II-Studie** – Eine Studie, in der die Ansprechraten einer neuen Therapie bestimmt werden soll, die bereits in Phase-I-Studien getestet wurde. Normalerweise werden ca. 14 bis 50 Patienten mit einer bestimmten Krebsart behandelt, um herauszufinden, wie viele auf die Behandlung ansprechen. Die Patienten müssen eine fortgeschrittene Krebserkrankung haben, die refraktär auf eine Standardbehandlung ist und zusätzlich eine messbare Erkrankung vorweisen. Wenn die Ergebnisse einer Phase-II-Studie vielversprechend genug sind, kann die Therapie in einer Phase-III-Studie getestet werden.

Wenn die Ergebnisse offensichtlich viel besser ausfallen als die der Standardbehandlung, muss eine Phase-III-Studie nicht unbedingt durchgeführt werden, sondern die Therapie kann, basierend auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie, direkt zur Standardbehandlung werden.

- **Phase-III-Studie** – Eine Studie, bei der zwei oder mehr Behandlungen für eine

bestimmte Art und ein bestimmtes Stadium einer Krebserkrankung miteinander verglichen werden. Der Endpunkt einer Phase-III-Studie ist normalerweise das Überleben oder das krankheitsfreie Überleben. Phase-III-Studien sind normalerweise randomisiert, sodass Patienten nicht auswählen können, welche Behandlung sie erhalten. Eine typische Phase-III-Studie hat 50 bis Tausende von Patienten als Teilnehmer. Manche Phase-III-Studien vergleichen eine neue Therapie, die in Phase-II-Studien zu guten Ergebnissen geführt hat, mit einer älteren, bereits etablierten Standardbehandlung. Andere Phase-III-Studien vergleichen Behandlungen, die bereits verwendet werden. Einige Behandlungen der Phase-III-Studien sind möglicherweise auch außerhalb klinischer Studien verfügbar.

- **Phase-IV-Studie** – Selbst

nachdem ein Arzneimittel von der US-Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) für eine bestimmte Indikation zugelassen worden ist, sind unter Umständen zusätzliche Studien nötig. Klinische Phase-IV-Studien können durch Zulassungsbehörden vorgeschrieben sein oder vom Sponsor aus einer Vielzahl von Gründen durchgeführt werden. Zum Beispiel können so seltene oder langfristige Nebenwirkungen bei einer größeren Patientenpopulation und über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, was während klinischen Studien der Phasen I bis III nicht möglich war.

Konditionierung: Ein

Behandlungsregime, das der Patient vor der Stammzellentransplantation erhält, um Krebszellen zu zerstören. Bei Myelompatienten ist das am häufigsten eingesetzte Konditionierungsregime 200 mg Melphalan pro Quadratmeter Körpermasse.

Lungenembolie (LE): Eine Erkrankung, bei der sich ein Blutgerinnsel in der Vene (tiefe Venenthrombose bzw. TVT) löst, durch den Blutkreislauf wandert und in einem Lungenflügel stecken bleibt und dort die Blutzufuhr behindert.

Multiples Myelom: Eine Krebserkrankung der Plasmazellen im Knochenmark. Entartete Plasmazellen werden als Myelomzellen bezeichnet.

Nebenwirkung: Unerwünschte Wirkung eines Arzneimittels. Wird auch als unerwünschtes Ereignis oder unerwünschte Reaktion bezeichnet.

Periphere (Poly-) Neuropathie (PN/PNP): Taubheit, Kribbeln und/oder Schmerzen in Händen, Füßen, Beinen und/oder Armen.

Plasma: Der flüssige Teil des Blutes, in dem weiße Blutkörperchen, rote Blutkörperchen und Blutplättchen schweben.

Plasmazellen: Spezielle weiße Blutkörperchen, die Antikörper (Immunglobuline) produzieren. Das Myelom ist ein Krebs der Plasmazellen. Bösartig entartete Plasmazellen werden als Myelomzellen bezeichnet.

Beim Myelom produzieren bösartige Plasmazellen große Mengen eines abnormen Antikörpers, dem die Fähigkeit zur Bekämpfung von Infektionen fehlt.

Bei diesem abnormen Antikörper handelt es sich um das monoklonale Protein oder M-Protein, welches als Tumormarker für das Myelom fungiert. Die Plasmazellen können auch andere chemische Stoffe erzeugen, die Organe und Gewebe schädigen können (z. B. Anämie, Nieren- und Nervenschädigung).

Progressionsfreies Überleben (PFS):

Ein verbessertes progressionsfreies Überleben steht direkt mit der letzten Therapie des Myeloms im Zusammenhang. Die Zeitspanne, die ein Patient überlebt, ohne dass die Krebserkrankung wiederkommt bzw. der Patient rezidiert/relabiert. Siehe „**Progressive Erkrankung**“.

Progressive Erkrankung: Eine Myelomerkkrankung, welche sich verschlimmert oder relabiert/rezidiert. Dies kann anhand von Untersuchungen dokumentiert werden. Sie wird definiert als ein Anstieg des Myelomproteinspiegels um $\geq 25\%$ gegenüber dem niedrigsten nachgewiesenen Ansprechwert und/oder einen neuen Nachweis der Krankheit.

Proteasom: Eine verbundene Gruppe (oder ein Komplex) an Enzymen, die beschädigte oder unerwünschte Proteine und unbeschädigte Proteine zerstört, die in der Zelle abgebaut werden müssen. Dieser Umsatz bzw. dieses „Recycling“ von Proteinen ist für den Erhalt des Gleichgewichts in der Zelle wichtig und reguliert verschiedene Zellfunktionen, wie z. B. das Zellwachstum.

Proteasominhibitor: Jedes Medikament, das die normale Funktion des Proteasoms, eines für den Abbau und die Wiederverwertung unerwünschter

Proteine in normalen und Krebszellen verantwortlichen Enzymkomplexes, stört.

Proteine: Substanzen, die sich aus

Aminosäuren zusammensetzen. Proteine sind ein wesentlicher Teil aller lebenden Organismen und dienen dort insbesondere als Bausteine für Körpergewebe wie Muskeln, Haare, Kollagen usw. sowie als Enzyme und Antikörper.

Refraktär: Die Erkrankung spricht nicht mehr auf Standardbehandlungen an. Patienten mit einem refraktären Myelom zeigen entweder während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach der Behandlung ein Fortschreiten der Erkrankung. Die meisten klinischen Studien zur fortgeschrittenen Erkrankung werden mit Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktärem Myelom durchgeführt.

Rückfall/Rezidiv: Das Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen einer Erkrankung nach einer Zeitspanne der Besserung. Patienten mit rezidivierter Erkrankung wurden bereits behandelt und zeigen dann innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsende neue

Symptome und Anzeichen einer erneuten Myelomerkkrankung. Die meisten klinischen Studien zur fortgeschrittenen Erkrankung werden mit Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktärem Myelom durchgeführt.

Tiefe Venenthrombose (TVT): Eine Erkrankung, die auf ein Blutgerinnsel (Thrombus) in einer oder mehreren der tiefen Venen im Körper (normalerweise in den Beinen oder Armen) zurückzuführen ist. Eine tiefe Venenthrombose kann Schmerzen oder Schwellungen im Bein verursachen, jedoch auch ganz ohne Symptome verlaufen.

Transplantation: Es gibt verschiedene Formen der Transplantation.

• **Periphere**

Blutstammzellentransplantation (PBSCT) – Dem zirkulierenden Blut des Patienten (nicht dem Knochenmark) werden gesunde Stammzellen entnommen und aufbewahrt, ehe der Patient zur Zerstörung der Krebszellen mit hochdosierter Chemotherapie behandelt wird. Die Stammzellen werden dem Patienten wieder zugeführt, damit sie neue Blutzellen produzieren und die durch die Therapie zerstörten Zellen ersetzen. Werden für die autologe Transplantation periphere Blutzellen verwendet, lassen sich die Stammzellen leichter und sicherer sammeln, und der Patient erholt sich schneller als nach einer Knochenmarkstransplantation.

• **Autologe Transplantation** – Ein

Verfahren, bei dem Stammzellen dem Blut eines Patienten entnommen und ihm dann nach einer intensiven Therapie wieder zugeführt werden.

• **Knochenmarkstransplantation** –

Dieser Begriff bezieht sich auf den Vorgang, bei dem Stammzellen dem Knochenmark entnommen werden, um diese einem Patienten zu infundieren. Dieser Begriff wird heute beim Myelom weniger häufig verwendet, da Stammzellen mittlerweile aus dem peripheren oder zirkulierenden Blut gewonnen werden.

• **Allogene Transplantation (Allograft)** –

Die Infusion von Knochenmark oder Stammzellen von einer Person (Spender) zu einer anderen

(Empfänger). Ein Patient erhält Knochenmark oder Stammzellen eines passenden, jedoch genetisch nicht identischen Spenders. Es wird ein HLA-Bluttest durchgeführt, um zu bestimmen, ob für ein Patient möglicherweise ein passender Spender vorhanden ist. Der Spender kann ein Familienmitglied sein oder über ein Spenderregister wie das Zentrale Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland (ZKRD) gesucht werden. In seltenen Fällen findet sich über eine Nabelschnurblutbank ein Spender.

- **Allotransplantation mit reduzierter Konditionierung (RIC)** – Ein neueres und, beim Myelom, sichereres Verfahren als eine allogene Transplantation. Bei der RIC handelt es sich um eine nicht myoablative „Mini-Allo“-Transplantation mit reduzierter Intensität, die innerhalb von 180 Tagen nach einer standardmäßigen autologen Transplantation durchgeführt wird.

- **Tandemtransplantation** – Ein Begriff, der zwei zeitlich eng aufeinanderfolgende Transplantationen beschreibt. Hierbei kann es sich um zwei autologe Transplantationen handeln oder eine autologe Transplantation gefolgt von einer allogenen (Spender-) Transplantation. Tandemtransplantationen werden normalerweise in drei- bis sechsmonatigen Intervallen zwischen den Transplantaten geplant.

- **Transplantation mit passendem Fremdspender (MUD)** – Bezieht sich auf eine Stammzellentransplantation, bei der der Patient Stammzellen einer genetisch passenden Person bekommt, die allerdings kein Familienangehöriger ist. Dieses Verfahren wird aufgrund des hohen Mortalitätsrisikos für Myelompatienten nicht empfohlen.

- **Syngene Transplantation** – Die Infusion von Knochenmark oder Stammzellen von einem einiigen Zwilling zum anderen.
- **Nabelschnurblut-Transplantation** – Der Nabelschnur Neugeborener werden Stammzellen entnommen. Diese werden eingefroren und in Nabelschnurblutbanken gelagert.

Venöser Thromboembolismus (VTE):

Eine Erkrankung, bei der sowohl eine tiefe Venenthrombose (TVT) als auch eine Lungenembolie (LE) auftritt. Fast zwei Drittel aller VTE-Fälle treten in Folge eines Krankenhausaufenthaltes auf. Zu den Risikofaktoren gehören eine Infektion, ein Alter über 75 Jahren und VTE in der Vorgeschichte. Siehe „Tiefe Venenthrombose (TVT)“ und „Lungenembolie (PE)“.

Zelle: Die kleinste Einheit eines jeden lebenden Organismus. Die Organe und Gewebe im Körper setzen sich aus Millionen mikroskopisch kleiner Zellen zusammen.

10 STEPS TO BETTER CARE® EIN NEUARTIGES INSTRUMENT ZUR INFORMATION ÜBER DIAGNOSE UND THERAPIE

Einer der schwierigsten Aspekte der Diagnose des Multiplen Myeloms (MM) ist es, mehr über diese recht komplizierte Krankheit zu verstehen und zu erfahren. Von der Diagnose bis zum langfristigen Überleben werden die „10 Steps to Better Care®“ (10 Schritte zur besseren Versorgung) Sie auf Ihrem Weg begleiten:

1. Erfahren Sie, womit Sie es zu tun haben. Erhalten Sie die korrekte Diagnose.
2. Notwendige Untersuchungen.
3. Mögliche Erstlinientherapien.
4. Unterstützende Behandlung und wie Sie diese erhalten.
5. Brauchen Sie eine Transplantation?
6. Beurteilen des Wirkt die Behandlung?
7. Konsolidierungs- und/oder Erhaltungstherapien.
8. Dem Myelom auf der Spur: Kontrolluntersuchungen ohne Geheimnistuerei.
9. Rückfall/Rezidiv: Brauchen Sie eine andere Behandlung?
10. Neue Studien: Wie man sie finden kann.

Besuchen Sie uns im Internet auf **10steps.myeloma.org**, um mehr über die Erkrankung und Diagnose zu erfahren, und informieren Sie sich schrittweise über die besten Untersuchungsmethoden, Therapien, die unterstützende Behandlung sowie die zur Zeit laufenden klinischen Studien.

Die International Myeloma Foundation (IMF) möchte Sie ermutigen, alle medizinischen Belange ausführlich mit Ihrem Arzt zu besprechen. Die IMF bietet Ihnen das fachliche Rüstzeug, mit dem Sie Ihre Erkrankung besser verstehen und mit dieser umgehen können. Besuchen Sie bei Fragen und Sorgen die IMF-Website auf myeloma.org, oder rufen Sie die von geschultem Personal betreute IMF-InfoLine unter der Telefonnummer +1-800-452-2873 an. Die IMF ist für Sie da.