

Uniklinikum
Würzburg



Comprehensive Cancer Center
Mainfranken



MULTIPLES MYELOM PATIENTENBROSCHÜRE



Liebe Patienten, Angehörige und Interessierte,

aufgrund des sehr zahlreich an mich herangetragenen Wunsches zu unserem Patiententag vom 28.02.2015 eine Informationsbroschüre zu erstellen, möchten die Referenten des 2. Myelom-Tages in Würzburg Ihnen gerne die beiliegende Broschüre und die darin enthaltenen aktuellen Informationen zukommen lassen. Wir alle haben uns sehr gefreut, dass mit über 500 Patienten und Angehörigen unser Patienten- und Angehörigentag eine sehr hohe Akzeptanz gefunden hat.

Erfreulicherweise hat sich in den letzten Jahren die Prognose des Patienten mit Multiplem Myelom deutlich verbessert und wir konnten über viele neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie dieser Patienten berichten. Aus meiner Sicht ist es besonders wichtig, dass der Myelom-Patient mit seinen verschiedenen Manifestationen und klinischen Problemen an verschiedenen Organen/Organsystemen interdisziplinär betreut wird. Daher haben wir großen Wert darauf gelegt, im Rahmen dieses Patienten- und Angehörigentages das Krankheitsbild Multiples Myelom und die therapeutischen Möglichkeiten von verschiedenen Disziplinen, so der Hämatologie/Onkologie, der Strahlentherapie, der Nuklearmedizin, der Orthopädie, der Zahn- Mund- und Kieferchirurgie, der Psychoonkologie etc. beleuchten zu lassen. Gerade die interdisziplinäre Zusammenarbeit und die von verschiedenen Disziplinen erfolgte gemeinsame Erarbeitung eines Therapiekonzeptes sind für den Erfolg der Behandlung bei Myelom-Patienten von sehr großer Bedeutung. Ein zweiter wichtiger Punkt, den wir speziell im Rahmen

des Patiententages versucht haben darzustellen, sind die neuen Erkenntnisse, die aus dem Bereich der Molekularbiologie und der Immunologie kommen und die zunehmend Einfluss auf die Therapiegestaltung haben. So gibt es zum einen neue Ansätze der personalisierten Medizin, in welcher genetische Veränderungen der Tumorzelle charakterisiert und sich daraus ergebende gezielte Therapiestrategien umsetzen lassen. Zum anderen lernt man zunehmend, wie die Tumorzelle gerade durch immunologische Mechanismen nicht nur kontrolliert, sondern auch ausgeschaltet werden kann. Der Einsatz von neuen Antikörpern oder auch anderen Immuntherapien, die über Immunzellen vermittelt werden, geben große Hoffnung auf eine weitere deutliche Verbesserung der Behandlung von Myelom-Patienten. Nach wie vor ist aber die Hochdosis-therapie mit Stammzelltransplantation die Standardtherapie des jüngeren Patienten mit Multiplem Myelom und mit dieser Behandlung können erfreulicherweise jetzt auch vermehrt Patienten so erfolgreich behandelt werden, dass sie noch viele Jahre nach Diagnosestellung krankheitsfrei eine gute Lebensqualität genießen können.

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre und hoffe, Ihnen gerade auch mit der Darstellung der neuen Behandlungsansätze Hoffnung machen zu können.

Mit herzlichen Grüßen,

Ihr

Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II



INHALTSVERZEICHNIS

01	Aktuelle und zukünftige Therapiemöglichkeiten beim Multiplen Myelom Prof. Dr. med. Hermann Einsele	04
02	Bisphosphonate bei Myelompatienten - was muss man beachten? Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Alexander Kübler	08
03	Psychosomatische Unterstützung beim Multiplen Myelom Dr. med. Jochen Hefner	10
04	Muskel- / Knochenprobleme beim Multiplen Myelom Dr. med. Lothar Seefried	12
05	Was kann die Nuklearmedizin in der Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms leisten? Prof. Dr. med. Andreas Buck	14
06	Vom Tumorgenom zur individualisierten Therapie Prof. Dr. med. Ralf Bargou	16
07	Was kann man tun, um beim Myelompatienten Infektionen zu verhindern und zu bekämpfen? Prof. Dr. med. Andrew Ullmann	18
08	Designer T-Zellen als Auftragskiller gegen das Multiple Myelom – Neue Immuntherapieverfahren aus dem Forschungslabor auf dem Weg in die Klinik Dr. med. Michael Hudecek	20
09	Designer T-Zellen als Auftragskiller gegen das Multiple Myelom Dr. med. Thomas Bumm	22
10	Von High Tech zu High Touch – komplementäre Therapien in der Onkologie Dr. med. Claudia Löffler	24
	Selbsthilfegruppen	26
	Förderverein Hilfe im Kampf gegen Krebs e.V.	27

01 Aktuelle und zukünftige Therapiemöglichkeiten beim Multiplen Myelom:

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Direktor der Medizinischen Klinik und
Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg



Die Erstlinientherapien bei Patienten bis zum Alter von mindestens 70 Jahren ist in Deutschland weiterhin die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Sie ist die einzige Therapie, die zu längerfristig anhaltender Remission führt und für die inzwischen zumindest bei Patienten mit kompletter Remission eine Wahrscheinlichkeit des Langzeit-krankheitsfreien Überlebens (also Heilung) von immerhin 20-25% berichtet werden. Um nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation eine möglichst gute Remission, vor allem eine komplette Remission zu erreichen, werden folgende Strategien eingesetzt:

Erstens eine Induktionstherapie mit mindestens einer der neuen Substanzen, derzeit ist der Standard eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie mit mindestens 3-6 Zyklen, anschließend dann eine stammzellmobilisierende Therapie und Stammzellgewinnung und anschließend 1-2 autologe Stammzelltransplantation/en. Aufgrund der derzeit vorliegenden Daten aus der Hovon-GMMG-Studie, besteht ein Vorteil der Tandem-Transplantation

für die Niedrigrisikopatienten, eine große Metaanalyse, dreier weiterer europäischer Studien zeigt einen Vorteil der Tandem-Transplantation auch bei Hochrisikosituationen. Daher führen wir derzeit bei allen Patienten außerhalb einer Studie, eine Tandem-Transplantation durch. Die einzige Patientengruppe, bei der wir grundsätzlich die zweite Transplantation nicht immer durchführen sind Patienten, die eine komplette Remission vor allem mit nicht mehr nachweisbarer, minimaler residualer Erkrankung aufweisen. Bei Patienten, bei denen auch nach zwei Transplantationen keine komplette Remission erreicht wurde, sollte eine konsolidierende Chemotherapie mit dem Patienten diskutiert werden. Konsolidierende Behandlung heißt kurze Behandlung (z.B. 2-3 Zyklen) um die Tiefe der Remission (des Ansprechens) noch weiter zu verbessern. Italienische und französische Studien zeigen, dass eine anschließende zusätzliche Therapie mit neuen Substanzen im Sinne der ursprünglich vor der Transplantation durchgeführten Therapie die Qualität des Ansprechens noch weiter verbessern kann, d.h. z.B. bei Patienten, die noch keine komplette Remission haben, eventuell 2-3 Therapiezyklen, z.B. VCD, VTD oder VRD

doch noch eine komplette Remission erzielen können. Aufgrund dieser Daten werden in Frankreich grundsätzlich bei Patienten, die nach Stammzelltransplantation keine komplette Remission erreicht haben, 2-3 Zyklen einer Therapie mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTD) durchgeführt. Eine andere Alternative nach Stammzelltransplantation ist die Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie heißt langfristige Therapie bis zum Rückfall ohne die Remissionstiefe zu verbessern. Ziel ist hier die Zeit bis zum Progress hinauszuzögern). Hier gibt es 3 Optionen: Thalidomid, Lenalidomid (Revlimid®) und Bortezomib (Velcade®). Die sicherlich besten Daten liegen hier für die Lenalidomid-Erhaltungstherapie vor. So konnte in drei Studien gezeigt werden, dass das progressionsfreie Überleben, d.h. die Zeit bis zum Rückfall, sich durch eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie fast verdoppeln lässt. Allerdings war nur in einer dieser Studien ein Überlebensvorteil eindeutig nachweisbar, in einer zweiten Studie, war der Überlebensvorteil grenzwertig. Derzeit ist weltweit allerdings keine der Substanzen für die Erhaltungstherapie zugelassen. Meine persönliche Vorgehensweise besteht darin, bei Patienten die keine sehr gute Remission nach Stammzelltransplantation mit oder ohne konsolidierender Therapie erreicht haben oder Patienten, bei denen ein hohes Rückfallrisiko besteht, mit den Krankenkassen eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zu verhandeln.

Für eine Gruppe von Patienten mit Hochrisikokriterien, vor allem der 17p-Deletion, extramedullärer Manifestation, Plasmazellleukämie und/oder hohem Serum LDH-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose, ist die allogene Stammzelltransplantation gegenüber der autologen Stammzelltransplantation überlegen. Ich würde daher für diese Subgruppe von Patienten -definitiv nicht für alle Patienten- eine allogene Stammzelltransplantation bereits in der Erstlinientherapie empfehlen und diese mit dem Patienten auch entsprechend besprechen.

Für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen vor allem Patienten, welche über 75 Jahre sind und/oder eine eingeschränkte Funktion des Herzens, der Lunge

oder der Leber aufweisen. Für diese Patienten kommen derzeit zwei therapeutische Strategien in Frage:

1. Die im Rahmen der VISTA-Studie etablierte Therapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednisolon (VMP-Protokoll) welche der MP-Therapie und im nicht-randomisierten Vergleich auch der MPT-Therapie, d.h. Melphalan-Prednisolon-Thalidomid gegenüber eindeutig überlegen ist und von der mindestens 9 Zyklen bei guter Verträglichkeit durchgeführt werden sollten.
2. Eine weitere neue Therapie, die inzwischen auch in Europa zugelassen ist, ist die Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason, die als reine Tabletten Therapie, auch für den Patienten sehr attraktiv ist. Diese Therapie ist ebenfalls der klassischen MP und MPT-Therapie (siehe oben) gegenüber überlegen und sollte bis zum Rückfall durchgeführt werden.

Im Rückfall kann bei einem Patienten erneut die initial wirksame Therapie eingesetzt werden. Bei einem Rückfall, z.B. nach einer Stammzelltransplantation, kann wieder eine Bortezomib-haltige Kombinationstherapie, oder nach einer Revlimid®-Therapie und einem therapiefreiem Intervall, eine erneute Lenalidomid (Revlimid®) enthaltende Therapie verabreicht werden. Grundsätzlich tendiere ich eher zu einer Kombinationstherapie um möglichst rasch einen Therapieerfolg zu sehen und ggf. die Therapie auch zeitlich begrenzen zu können. Die meisten Patienten berichten, dass ein therapiefreies Intervall für sie immer wieder hohe Priorität hat. Bei Auftreten des Rückfalls nach Stammzelltransplantation, kann insbesondere bei Patienten, bei denen die Stammzelltransplantation mehr als 18 Monate zurückliegt eine erneute Stammzelltransplantation mit gutem Erfolg durchgeführt werden. Kommt es zum frühzeitigen Rückfall nach einer autologen Stammzelltransplantation bei einem jüngeren, noch fitten Patienten, würde ich nach einer Reinduktionstherapie mit dem Ziel, einer guten Remission, auch eine allogene Stammzelltransplantation mit dem Patienten diskutieren. Diese Therapieform kann in dieser Situation, bei zunehmender geringerer transplantationsassoziierten Sterblichkeit (bei unserer letzten Studie unter 10%) bei etwa 40% eine langfristige

Remission induzieren. Kommt es bei einem Patienten zu einem Rückfall nach Therapie mit Bortezomib und Revlimid® oder gar unter Behandlung mit Revlimid® oder Bortezomib, sollte auf eine andere Substanz gewechselt werden. Hier kommen die Drittgenerations-IMiDs (immunmodulatorische Substanz) wie Pomalidomid, in Frage. Mit der Kombination von Pomalidomid und Dexamethason, kann auch bei Patienten, die auf Bortezomib und Lenalidomid nicht mehr ansprechen oder auf beide Substanzen refraktär sind, noch in fast 40% der Fälle eine Remission erreicht werden, die auch einige Monate anhält. Ggf. kann diese Therapie durch Zugabe von Cyclophosphamid oder Bortezomib in der Wirksamkeit verstärkt werden. Eine andere Option ist auf einem neuen Proteasom-inhibitor zu wechseln. Hier kommt in Deutschland derzeit Carfilzomib in Frage, welches nach Antrag bei der Krankenkasse, meist bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, genehmigt werden kann. Auch diese Substanz kann bei Nicht-Ansprechen auf Lenalidomid und/oder Bortezomib noch bei etwa 20% der Patienten eine Remission erzielen. Kombiniert wird Carfilzomib mit Cyclophosphamid und Dexamethason oder Thalidomid bzw. Revlimid® und Dexamethason und kann die Remissionsrate- und -qualität noch weiter gesteigert werden. Diese Substanz ist ähnlich wie das Pomalidomid auch gut verträglich, muss allerdings im Unterschied zu Pomalidomid (Tabletten-therapie) intravenös infundiert werden.

Weitere neue Möglichkeiten sind Panobinostat, ein Histon-Deacetylase-Inhibitor, welches in Europa wahrscheinlich demnächst zugelassen wird und in Kombination mit Proteasom-inhibitoren also Bortezomib und/oder Carfilzomib aber auch mit IMiDe also Lenalidomid oder Pomalidomid kombiniert werden kann und deren Effektivität noch weiter steigert. So konnte auch gezeigt werden, dass die Zugabe von Panobinostat zu Bortezomib und Dexamethason eine Resistenz -also ein fehlendes Ansprechen auf Bortezomib- überwinden kann. Im Rahmen von Studien stehen weitere Substanzen zur Verfügung. So ist in mehreren deutschen Zentren inzwischen Filanesib in Studien verfügbar, eine Substanz,

welche in die Zellteilung eingreift und auch bei weit fortgeschrittenen Patienten, die auf alle IMiDe, also Lenalidomid und/oder Pomalidomid und Proteasom-inhibitoren also Bortezomib und Carfilzomib nicht mehr ansprechen, noch gute Remissionen erreichen kann, die zum Teil über 3 Jahre anhalten können. Weiter attraktiv sind neue Antikörperkonstrukte, die zunehmend verfügbar werden. So sind in Studien zum einen der SLAMF7-Antikörper Elotuzumab verfügbar, der die Kombination mit Revlimid®/Dexamethason, aber auch Bortezomib/Dexamethason deren Wirksamkeit verstärkt. Auch hier ist in den nächsten Monaten mit einer Zulassung zu rechnen. Weitere sehr attraktive Antikörper sind gegen das CD 38-Molekül gerichtet und hier ist vor allem für den Antikörper Daratumumab eine hohe Wirksamkeit bereits in der Monotherapie (partielle Remission bei über 40% der Patienten) und vor allem auch in der Kombinationstherapie mit Revlimid®/Dexamethason oder auch Velcade®/Dexamethason beschrieben worden. Weitere CD38-Antikörper werden von den Firmen Sanofi und MorphoSys bereits in klinischen Studien geprüft.

Neue Strategien umfassen die bi-spezifischen Antikörper, die demnächst auch an deutschen Zentren verfügbar werden und die eine Steigerung der Effektivität gegenüber den monoklonalen Antikörpern erwarten lassen. So wird es in Studien bei Lymphomen und akuten lymphatischen Leukämien unter Therapie nur mit bi-spezifischen Antikörpern zu kompletten Remissionen bei 40-80% der Patienten ohne zusätzliche Chemotherapie gezeigt, die teilweise auch über Jahre anhalten. Mittelfristig werden auch die CAR T-Zellen zur Verfügung stehen - das sind genetisch manipulierte körpereigene Abwehrzellen - die besonders gegen die Tumorzellen durch den Einbau einer neuen Erkennungsstruktur gegen Myelomzellen hochaktiv sind.



Weitere Informationen finden Sie unter:
www.medicin2.ukw.de

KONTAKTAUFNAHME SPRECHSTUNDE

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Medizinischen Klinik
und Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

SEKRETARIAT:
Brigitte Schäfer
Tel. 0931 / 201-40001
Fax: 0931 / 201-640001
einsele_h@ukw.de

Haus A1 Ebene 0

← Notaufnahme A2 ☒

↑ Raum 100-113

← 114-157

↑ Haus A2

↑ ☒ ☒

← ☒ ☒ ☒

i Info

Abteilung
100-113
114-157
160-170
180-190
200-210
220-230
240-250
260-270
280-290
300-310
320-330
340-350
360-370
380-390
400-410
420-430
440-450
460-470
480-490
500-510
520-530
540-550
560-570
580-590
600-610
620-630
640-650
660-670
680-690
700-710
720-730
740-750
760-770
780-790
800-810
820-830
840-850
860-870
880-890
900-910
920-930
940-950
960-970
980-990

02 Bisphosphonate bei Myelompatienten - was muss man beachten? Prävention und Therapie aus zahnärztlicher Sicht

Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Alexander Kübler
Direktor der Univ. Zahn,-Mund- und
Kieferklinik
Universitätsklinikum Würzburg



Bisphosphonate oder Angiogenesehemmer können zu Kiefernekrosen führen. Über die Inzidenz (d. h. die Häufigkeit) dieser Komplikation ist die Datenlage sehr unsicher. Man geht von einer Wahrscheinlichkeit zwischen ca. 1 – 7% bei intravenöser Anwendung aus. Entscheidend für die Häufigkeit der Kiefernekrose ist aber die Frage, in wieweit das Zahnsystem vor Beginn der Bisphosphonat- oder Angiogenesehemmer-Therapie (BP/AK Therapie) saniert wurde bzw. welche Nachsorge betrieben wird. Es ist wissenschaftlich sicher bewiesen, dass bei ausreichender zahnärztlicher Vorsorge und Begleittherapie die Häufigkeit einer Kiefernekrose dramatisch gesenkt werden kann.

Bei der Prävention unterscheidet man 3 Phasen:

PRÄVENTIONSPHASE

- vor Beginn der BP-/AK-Therapie
- während einer laufenden BP-/AK-Therapie
- nach einer BP-/AK-Therapie

Vor dem Beginn einer BP-/AK-Therapie sollte eine klinische Untersuchung beim Zahnarzt erfolgen. Dort sollte ein Röntgenbild der gesamten Kieferregion angefertigt und eine Zahn- und Gebissanierung mit abgeschlossener Wundheilung angestrebt werden. Im Rahmen dieser Zahnsanierung sollten nicht erhaltungswürdige Zähne entfernt, notwendige Wurzelbehandlungen durchgeführt und prothetische Arbeiten (Kronen, Brücken etc.) abgeschlossen werden. Gleichzeitig sollte eine professionelle Zahnreinigung erfolgen.

Während und auch nach dem Abschluss der BP/AK-Therapie sollte der Patient halbjährlich zahnärztlich untersucht werden um etwaige kariöse Läsionen oder Zahnfleischerkrankungen auszuschließen. Halbjährliche Mundhygieneinstruktionen und eine professionelle Zahnreinigung sollten erfolgen. Falls es während oder nach einer BP/AK-Therapie notwendig werden sollte, dass zahnärztliche Maßnahmen erforderlich sind, so können diese nur durch einen erfahrenen Behandler/Zahnarzt vorgenommen werden. Die chirurgischen Maßnahmen (z.B. Zahnextraktion) sollten möglichst schonend durchge-



führt werden. Die chirurgischen Maßnahmen sollten nur unter Antibiotika Schutz (mindestens 10 Tage bis zur Nahtentfernung bzw. Abheilung) erfolgen. Inwieweit eine BP/AK-Pause sinnvoll ist, lässt sich nur individuell abschätzen.

Trotz Einhalten dieser präventiven Maßnahmen kann aber immer eine Kiefernekrose auftreten. Diese sollte dann nur durch einen Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, möglichst aber in einer Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie behandelt werden. Die meisten Kliniken bieten hierzu eine Spezialsprechstunde an. Die Therapie einer solchen Kiefernekrose ist langwierig, umfangreich und eine sichere Prognose über den Ausgang kann meist nicht gegeben werden. Hier werden dann unterschiedliche Maßnahmen wie z.B. antibakterielle Mundspülungen, die Gabe von Antibiotika, kleine chirurgische Nekroseabtragungen oder auch größere umfangreiche chirurgische Maßnahmen erforderlich. Dabei wird jeweils ein patientenspezifisches, krankheitsspezifisches und risikoadaptiertes Behandlungskonzept für jeden Patienten erstellt.

ANSPRECHPARTNER AN DER UNIVERSITÄT IN WÜRZBURG IST:

Spezialsprechstunde für Bisphosphonatpatienten in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
mkg@ukw.de
Telefon 0931/201-72854



Weitere Informationen finden Sie unter:
www.mkg.ukw.de

03 Psychosomatische Unterstützung beim Multiplen Myelom

Dr. med. Jochen Hefner
Psychosomatik der Medizinischen
Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg



Krebserkrankungen stellen Patienten und Angehörige auf vielen Ebenen vor sehr große Herausforderungen. Ein anfänglicher „Diagnoseschock“ sowie Unsicherheiten und Ängste bezüglich Therapien und Verlauf sind als psychische Belastungen sicher jedem Betroffenen bekannt. Darüber hinaus können private und berufliche Beziehungen auf die Probe gestellt werden und ganz erhebliche finanzielle Probleme auftreten. Für etwa 30-50% werden diese Belastungen, auch „Distress“ genannt, im Verlauf der Erkrankung zu einem derart großen Problem, dass professionelle Unterstützung notwendig werden kann.

Im Fall des Multiplen Myeloms können im Verlauf noch ganz besondere psychische Belastungen auftreten. Treten z.B. im Vorfeld Erkrankungen wie die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) oder ein „smoldering Myeloma“ (ein sogenanntes „schwelendes“ Myelom) auf, so werden diese häufig nur beobachtet und nicht aktiv behandelt. Im Englischen wird diese Vorgehensweise als „watch and wait“ genannt, also als eine Strategie des Kontrollierens und Abwar-

tens bezeichnet. Patienten erleben dies hingegen häufig als Phase von „watch and worry“, also als eine Zeit des Kontrollierens und sich Sorgens. Springen diese Erkrankungen dann tatsächlich in ein behandlungsbedürftiges Myelom um, bleiben oft Zweifel, nicht rechtzeitig genug gehandelt zu haben. Bei anderen Patienten wird die Diagnose des Myeloms eher zufällig z.B. bei Knochenbrüchen entdeckt. Auch hier können Zweifel, bei unklaren Beschwerden im Vorfeld nicht zum Arzt gegangen zu sein oder dort zu wenig auf eine weiterführende Diagnostik bestanden zu haben, zu großem Distress führen. In jedem Fall ist die Diagnosestellung eines Myeloms mit einer ausgeprägten psychischen Belastungsspitze verbunden. Viele Betroffene stellen zu dem Zeitpunkt sogar den Lebenssinn in Frage.

Diese Extrembelastung klingt meist mit ersten konkreten Therapieschritten wieder ab, dafür können sich nun Ängste vor Nebenwirkungen, Schmerzen und körperlichen Einschränkungen in den Vordergrund drängen. Und die große Frage, die sowohl die Ersttherapie als auch alle weiteren Therapieschritte begleitet, ist die

nach der Dauer bis zum Wiederauftreten bzw. der erneuten Behandlungsbedürftigkeit der Erkrankung. Dieses „Leben unter dem Damoklesschwert“ wird für viele Patienten zur Dauerbelastung und kann sich im Fall des Multiplen Myeloms mit jeder Therapie zuspitzen, da Behandlungsoptionen und die eigene Belastbarkeit tendenziell schwinden. Doch auch nach erfolgreichen Therapieabschnitten kann dieses „Damoklesschwert-Syndrom“ dazu führen, dass sich Patienten viel schlechter fühlen, als es der medizinische Verlauf alleine vermuten lässt.

Behandlungsbedürftiger Distress lässt sich oft an einer dauerhaft gedrückten Stimmung erkennen, die durch äußere Einflüsse nicht veränderbar ist. Im Fachjargon wird dann die Stimmung als „nicht auslenkbar“ oder „nicht schwingungsfähig“ bezeichnet. Hinzu kommen sehr oft ein Mangel an gewohnten Interessen und ein Antriebsverlust. Sehr typisch sind auch Konzentrationsstörungen durch kreisende Gedanken sowie Durchschlafstörungen, bei denen Patienten nachts grübelnd wach liegen. Als besonders quälend werden Gedanken erlebt, nicht mehr leben zu wollen. Oft treten diese Gedanken in Phasen ausgeprägter Erschöpfung auf und dabei haben Betroffene meist auch das Gefühl, dass sich diese Gedanken regelrecht aufdrängen.

Sollten Sie derartige Symptome bei sich feststellen, zögern Sie bitte nicht, mit Mitarbeitern der Klinik Kontakt aufzunehmen. Speziell ausgebildete Ärzte und Psychologen können Ihnen effektiv helfen. Dies kann in Form von Informationsvermittlung in Zeiten vieler unübersichtlicher Informationen geschehen. Weitere Hilfen bestehen in der Vermittlung allgemeiner Entspannungstechniken, die bei der Bewältigung von Stressphasen Entlastung bieten können. Mit Hilfe spezieller psychotherapeutischer Techniken können individuelle Strategien der Krankheitsbewältigung erarbeitet und gefestigt werden oder auch spezifische Belastungen wie Ängste, Depressionen, Schlafstörungen, traumatische Erlebnisse, Schmerz, Erschöpfung etc. behandelt werden. Schließlich können ergänzend auch Psychopharmaka

eingesetzt werden. Diese Medikamente haben sich bei der Unterstützung von Krebspatienten sehr bewährt. Sie wirken schnell, sie sind mit den Medikamenten gegen das Myelom kombinierbar und dabei selbst gut verträglich.

Die tägliche Erfahrung zeigt, dass neben den Patienten oft auch die nächsten Angehörigen unter erheblichen psychischen Belastungen leiden. Daher können Sie sich am Universitätsklinikum Würzburg sowohl als Betroffene als auch als Angehörige an folgende Ansprechpartner wenden:

Innerhalb der Medizinischen Klinik II steht für Sie das Team von Herrn Professor Csef zur Verfügung. Die Mitarbeiter (zwei Fachärzte, eine approbierte Psychologin) sind für Patienten der Station für allogene Stammzelltransplantationen M52 zuständig.

Zudem werden Patienten der Privatstation (M42) von Herrn Professor Einsele sowie ambulante Patienten behandelt. Kontaktmöglichkeiten bestehen über Mitarbeiter der Stationen M52 und M42 oder über die Rufnummer 0931/201-40160 (Sekretariat Frau Hussl). Im Internet finden Sie Kontaktmöglichkeiten unter

www.medizin2.ukw.de

Für Patienten der anderen Stationen der Medizinischen Klinik II sowie ebenfalls für ambulante Patienten steht das Team von Professor Faller unter dem Dach des CCC Mainfranken zur Verfügung. Es besteht aus einer Fachärztin und sechs Psychologen und Kontaktmöglichkeiten bestehen hier über die Mitarbeiter der Stationen und unter der Rufnummer 0931/201-35870 (Anrufbeantworter) bzw. -35871 (Durchwahl).

Das CCC Mainfranken bietet zudem noch Gruppenangebote an, über deren Inhalt Sie sich über die Website www.ccc.uni-wuerzburg.de näher informieren können.

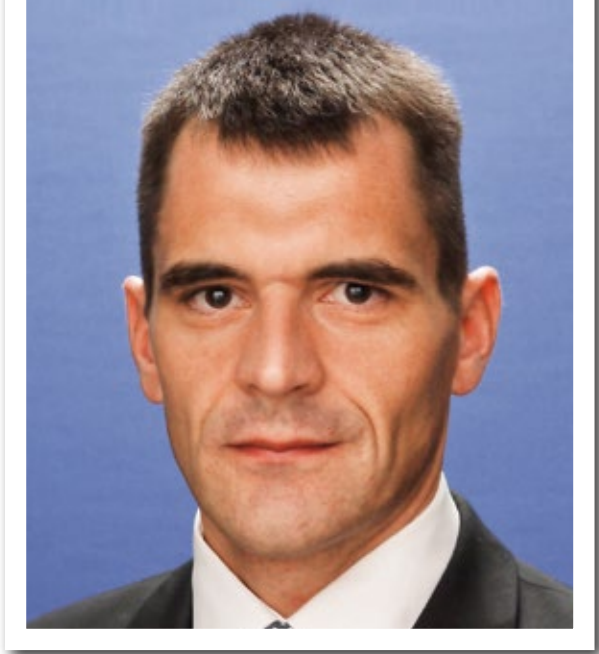


Weitere Informationen finden Sie unter:

www.medizin2.ukw.de

04 Muskel- / Knochen- probleme beim Multiplen Myelom

Dr. med. Lothar Seefried
Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus
Universitätsklinikum Würzburg



Knochen und Muskulatur unterliegen einem permanenten Umbau, um sich an die an sie gestellten Erfordernisse anzupassen. Diese Umbauvorgänge in unserem Bewegungsapparat werden durch biochemische Signalmechanismen gesteuert und können sowohl zu einer Verbesserung und Stabilisierung als auch zu einer Schwächung von Knochen und Muskulatur führen. Das Multiple Myelom sezerniert Botenstoffe, die insbesondere den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen, d.h. die Erkrankung begünstigt in umschriebenen Bereichen einen vermehrten Abbau des Knochens und bremst, wie wir heute wissen, zudem auch die knocheneigenen Regenerationsmechanismen. Dadurch kommt es bei etwa vier von fünf Patienten im Krankheitsverlauf zu einer Manifestation der Erkrankung am Knochen und damit verbunden zu Knochenschmerzen, Frakturen und erhöhten Kalziumwerten im Blut.

Zunehmend erkennen wir aber auch, dass im Zuge der Erkrankung, durch Botenstoffe des Myeloms einerseits und als Nebeneffekt der Therapie andererseits auch die Muskulatur in Mitleidenschaft gezogen wird.

Das Myelom bedingt eine Störung der körpereigenen Regenerationsmechanismen des Knochens und auch des Muskels.

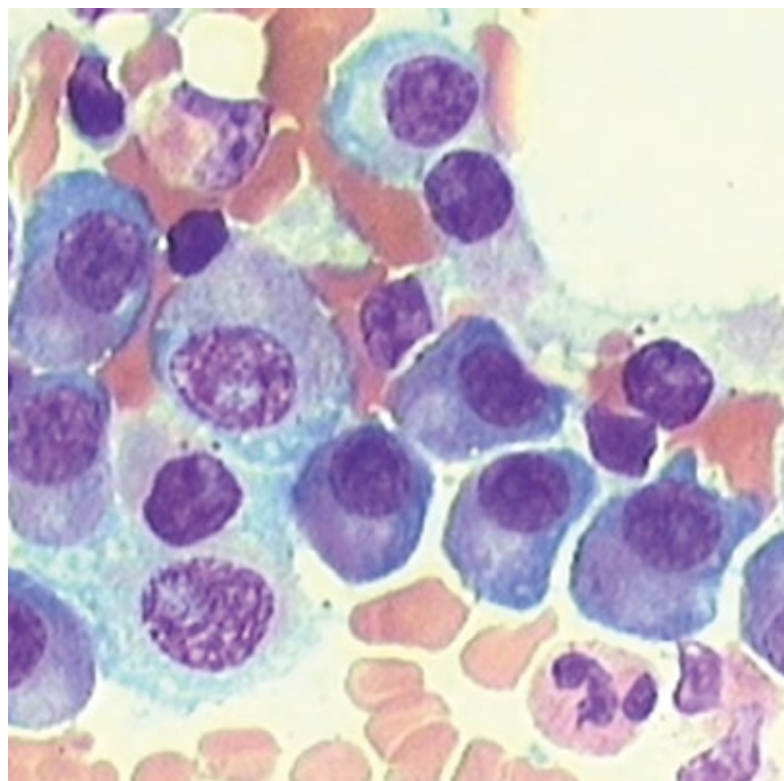
Unsere Möglichkeiten, Risiken für den Bewegungsapparat im Zusammenhang mit einer Myelomerkrankung gering zu halten bzw. zu beherrschen haben sich in der jüngeren Vergangenheit deutlich verbessert. Weiterentwicklungen im orthopädisch-chirurgischen Bereich erlauben heute eine für den Körper weniger belastende Versorgung von Frakturen und behandlungsassoziierten Osteonekrosen. Vor allem kann durch einen differenzierten Einsatz insbesondere der sog. Bisphosphonate (BP), zusammen mit einer suffizienten Vitamin D und ggf. auch Calcium Versorgung das Risiko für Frakturen und Knochenschmerzen bereits im Vorfeld erheblich reduziert werden. Dies ist gerade auch dann sinnvoll, wenn eine Läsion des Knochens durch eine Bestrahlung angegangen werden soll. Die teilweise gefürchteten Risiken einer hoch dosierten BP-Therapie (Kiefernekrose, atypische Frakturen, Niereninsuffizienz) können durch umsichtige Therapieplanung und präventive Maßnahmen erheblich reduziert werden.

Durch gezielte medikamentöse Therapie können Knochenschäden und die damit verbundenen Schmerzen reduziert werden.

Gleichzeitig befinden sich dank intensiver wissenschaftlicher Bemühungen bereits zahlreiche weitere Substanzen in klinischer Prüfung, die zukünftig hilfreich sein können, beispielsweise durch eine sinnvolle Behandlungssequenz die Nebenwirkungen einzelner Medikamente zu reduzieren. Einige von diesen in Entwicklung befindlichen Präparaten adressieren dabei nicht nur den Knochen sondern helfen auch, die ungünstigen Einflüsse des Myeloms auf die Muskulatur zu reduzieren.

Durch körperliche Aktivität und Training können die negativen Auswirkungen der Erkrankung auf die Leistungsfähigkeit teilweise überwunden werden.

Zahlreiche Untersuchungen der vergangenen Jahre zeigen erfreulicher Weise aber auch, dass die eingangs erwähnten grundsätzlichen Anpassungsvorgänge des Bewegungsapparates auch bei hämato-onkologischen Erkrankungen erhalten bleiben und man durch Training und Bewegung (und es geht dabei nicht um Leistungssport) ohne unerwünschte Begleiterscheinungen eine Vielzahl positiver Effekte erzielen kann, sowohl für den Bewegungsapparat als auch hinsichtlich Lebensqualität.



05 Was kann die Nuklearmedizin in der Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms leisten?

Prof. Dr. med. Andreas Buck
Direktor der Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Würzburg



Mit Positronen-Emissions-Tomographie und integrierter Computertomographie können stoffwechselaktive Manifestationen des Multiplen Myeloms im gesamten Organismus sichtbar gemacht werden. Das Verfahren kommt immer dann zum Einsatz, wenn klinische Laborparameter und die Standardbildgebung (in der Regel Röntgenaufnahmen, Osteo-CT, Ultraschall) unklare Befunde liefern oder die Beschwerden des Patienten nicht erklären können. Für Biomarker für die molekulare bzw. funktionelle Bildgebung kommt überwiegend ein schwach radioaktiver Traubenzucker (FDG) zum Einsatz.

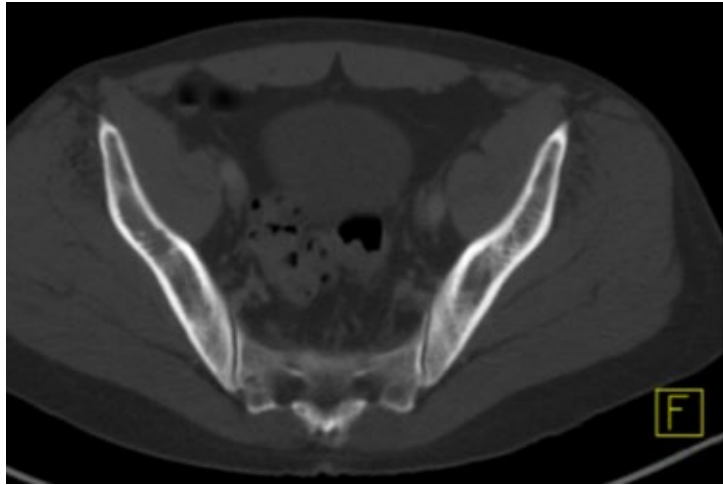
Dieser reichert sich in vitalen Knochenherden und auch in Myelomherden außerhalb des Skelettsystems an. Niedriggradige Myelomanteile können mit radioaktiven Aminosäuren, wie Methionin (MET) oder Tyrosin (FET) sichtbar gemacht werden. Diese molekulare Bildgebung stellt nicht nur die empfindlichste bildgebende Diagnostik des Multiplen Myeloms dar, sondern erlaubt auch eine kurzfristige Beurteilung des Ansprechens auf therapeutische Interventionen basierend auf Stoffwechselveränderungen.

Radioaktive Stoffe können auch zur Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt werden. Am Universitätsklinikum Würzburg wurden erstmalig Biomarker für die Bildgebung der Chemokinrezeptor 4-Expression eingesetzt. Mit dieser Substanz (CXCR4) kann nicht nur eine sensitive Bildgebung des Myeloms erzielt werden. Durch Radiomarkierung mit einem Betastrahler (z.B. Lutetium-177, Yttrium-90) kann eine gezielte Bestrahlung CXCR4-positiver Myelomherde erzielt werden. Die Behandlung befindet sich noch in einem experimentellen Stadium und kann bei fehlenden therapeutischen Alternativen in enger Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik II angeboten werden.



Weitere Informationen finden Sie unter:
www.nuklearmedizin.ukw.de

CT



PET / CT

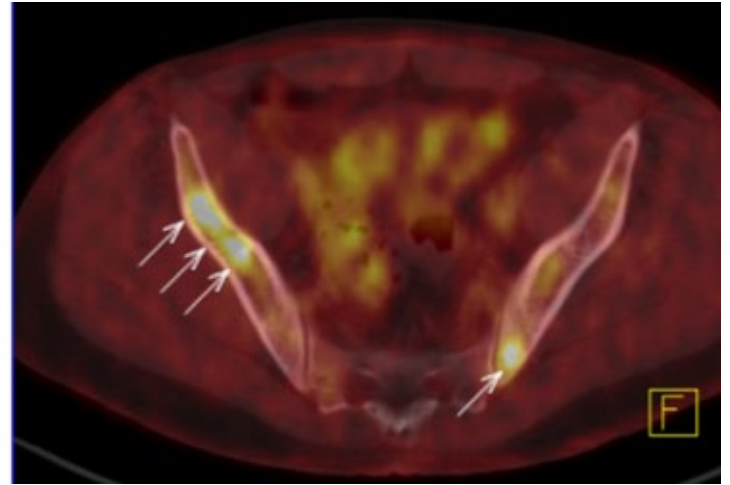


Abb. 1: Mit PET/CT (rechts) kann der Stoffwechsel von aktiven Myelomherden (Pfeile) dargestellt werden. Damit können aktive von inaktiven Läsionen unterschieden werden.

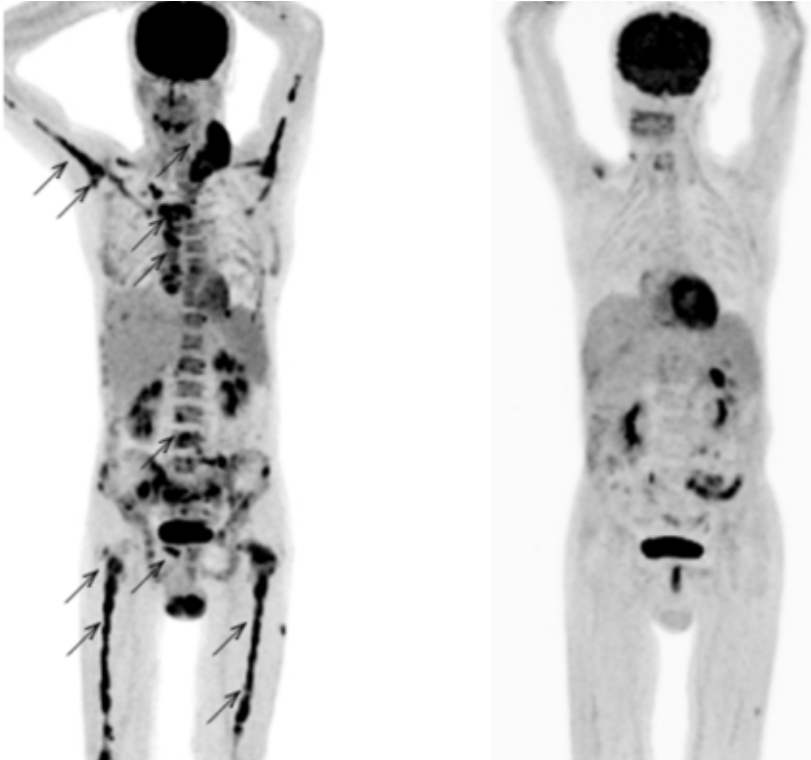


Abb. 2: FDG-PET/CT vor (links) und 4 Wochen nach Therapie (rechts) mit ^{177}Lu -CPCR4-2.

Die multiplen Myelomherde im Knochen und Halslymphknoten (Pfeile) haben sich weitgehend rückgebildet.

06 Vom Tumorgenom zur individualisierten Therapie

Prof. Dr. med. Ralf Bargou
Direktor des CCC Mainfranken
Universitätsklinikum Würzburg



Krebs entsteht durch genetische Veränderungen, sogenannte Mutationen, die im Laufe des Lebens in praktisch allen Zellen des Körpers als mehr oder weniger zufällige Fehler im Rahmen der Zellteilung entstehen können. Durch die Entwicklung neuer technologischer Verfahren im Bereich der genetischen Hochdurchsatzanalysen ist es seit wenigen Jahren möglich, das sogenannte eines jeden einzelnen Patienten innerhalb kurzer Zeit zu analysieren. Hierbei zeigte sich, dass jede Tumorerkrankung sich in zahlreiche genetisch unterschiedliche Subgruppen einteilen lässt, teilweise ist das jeweilige Mutationsmuster sogar patientenspezifisch, also von Patient zu Patient unterschiedlich.

Hieraus ergibt sich die Konsequenz, dass Patienten je nach individuellem genetischen Profil ihres Tumors möglicherweise in Zukunft unterschiedlich behandelt werden müssen. Dies hat in der Krebsmedizin den Begriff der individualisierten oder personalisierten Therapie geprägt. Da es seit einiger Zeit zunehmend möglich ist ein Teil der mutierten Gene, bzw. deren Genprodukte, die für das Tumorwachstum verantwortlich sind,

selektiv pharmakologisch zu blockieren, ist in jüngster Zeit neben dem Begriff der individualisierten Therapie zusätzlich der Begriff der Präzisionstherapie – oder auch zielgerichteten Therapie - geprägt worden. Das Ziel dieser neuen Entwicklung ist es daher, Tumorerkrankungen in Zukunft nicht nur wirksamer, sondern gleichzeitig auch nebenwirkungsärmer und schonender behandeln zu können. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zur herkömmlichen Chemotherapie, die nicht nur Tumorzellen, sondern auch gesunde Zellen und Gewebe nachhaltig schädigt.

Bei einigen Krebserkrankungen sind in letzten Jahren im Bereich der sogenannten personalisierten Präzisionstherapie erste Erfolge erzielt worden. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Patienten mit metastasiertem Lungenkrebs, die bestimmte therapeutisch angehbare Mutationen aufweisen, mit dem Einsatz zielgerichteter Therapien deutlich länger leben als Patienten, die nur mit herkömmlicher Chemotherapie behandelt wurden. Ähnliche erste Erfolge zeigen sich mittlerweile auch bei anderen Tumorerkrankungen wie

beispielsweise beim malignen Melanom. Beim Multiplen Myelom sind mit der Entwicklung neuer Medikamente, wie zum Beispiel den sogenannten IMiDs und Proteasomen-Inhibitoren, deutliche Fortschritte erzielt worden; personalisierte, auf der individuellen Analyse des Tumorgenoms basierende Ansätze sind im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen noch nicht etabliert. Jedoch sind auch hier erste Projekt zur Analyse des Tumorgenoms initiiert worden, unter anderem am Universitätsklinikum Würzburg und am Comprehensive Cancer Center Mainfranken. Die ersten Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch beim Multiplen Myelom bestimmte genetische Veränderungen in Zukunft gezielt therapeutisch nutzbar gemacht werden könnten. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass schwer vorbehandelte Myelom-Patienten, die eine sogenannte Raf-Mutation aufwiesen, auf eine zielgerichtete Behandlung mit einem Raf-Inhibitor ansprechen. Gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und dem Universitätsklinikum Frankfurt ist nun ein nationales Forschungskonsortium beim Multiplen Myelom geplant, das zum Ziel hat auch beim Multiplen Myelom neue und hoch wirksame individualisierte Therapieansätze zu entwickeln.



Weitere Informationen finden Sie unter:



www.medizin2.ukw.de

www.ccc.uni-wuerzburg.de

07 Was kann man tun, um beim Myelompatienten Infektionen zu verhindern und zu bekämpfen?

Prof. Dr. med. Andrew Ullmann
Infektiologie der Medizinischen Klinik
und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg



Während der Therapie des Multiplen Myeloms stellen weiterhin Infektionen eine besondere Herausforderung für Patienten dar. Vor allem Infektionen durch Viren sind dominierend. Die Gürtelrose, Herpes, Grippe und verschiedene Respirationsviren gehören zu dieser Krankheitsgruppe. Eine sogenannte „AIDS-Lungenentzündung“ (Pneumocystis-Pneumonie) kann vor allem bei Patienten entstehen, die unter anderem auch Kortison erhalten. Doch bei all diesen Infektionen bleibt eines sehr wichtig:

Eine frühzeitige und intensive Diagnostik kann lebensrettend sein, denn nur so kann frühzeitig eine Therapie erfolgreich begonnen werden. Im Vergleich zur gleichen Altersgruppe haben Patienten mit Myelom ein bis zu 7-fach höheres Risiko an Infektionen zu erkranken. Dabei kann zwischen viralen und bakteriellen Infektionen unterschieden werden. Patienten mit Myelom-Erkrankungen haben ein 10-fach höheres Risiko an Virusinfektionen zu erkranken im Vergleich zu der gesunden Bevölkerung.

Bei bakteriellen Infektionen können unter Umständen Impfungen zur Vorbeugung durchgeführt werden. Hier wäre im Speziellen eine Impfung gegen Pneumokokken, der Erreger der klassischen Lungenentzündung, sinnvoll. Die prophylaktische d. h. vorbeugende Gabe von Antibiotika

wird jedoch nicht empfohlen, da es hier besonders rasch zu Resistenzentwicklungen von Bakterien kommen kann. Von verschiedenen Medikamentengruppen zur Therapie des Myeloms wissen wir, dass deren Einsatz das Risiko von ganz speziellen Infektionskrankheiten erhöhen. Als ein Beispiel seien hier die Proteasom-inhibitoren genannt. Zu den Proteasom-inhibitoren gehört Bortezomib (Velcade®), Carfilzomib (Kyprolis®), Oprozomib, Ixazomib und Delanzomib. Unter der Therapie mit Bortezomib ist bekannt, dass es gehäuft zu Gürtelrose kommen kann. Aus diesem Grunde wird eine antivirale Substanz z. B. Aciclovir oder Famciclovir vorbeugend verabreicht.

Bei der immunsuppressiven Therapie mit Kortisonpräparaten wie z. B. Dexamethason hingegen kann es zu einer „AIDS-Pneumonie“ kommen und hierzu können ebenfalls prophylaktisch Medikamente verabreicht werden (Cotrim forte®). Bei den klassischen Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid, Melphalan, Bendamustin oder Doxorubicin kommt es zu einem Abfall der weißen Blutkörperchen (Neutropenie). Hier werden gehäuft bakterielle Infektionen beobachtet. Sollte es zu Fieber in der Neutropenie oder gar einer bakteriellen Infektion kommen, muss unverzüglich eine antibiotische Therapie initiiert werden. Seltener wer-

den Pilzinfektionen diagnostiziert und auch dazu gibt es ein gutes Armamentarium von sogenannten Antimykotika, die therapeutisch erfolgreich eingesetzt werden können. Beim Einsatz anderer Medikamente wie z. B. Immunmodulatoren wie Lenalidomid (Revlimid®) oder Thalidomid kommt es häufiger zu Respirationsvirusinfektionen. Die Datenlage der antiviralen Therapie ist relativ unklar, so dass hier eher vorbeugende Maßnahmen sinnvoll erscheinen, wie z. B. keinen Kontakt zu erkrankten Menschen und die Vermeidung von größeren Menschenansammlungen oder Kindern mit Respirationsinfektionen.

Die Grippe stellt eine besondere Herausforderungen bei Patienten mit Multiplen Myelom dar, da es zu schweren und lebensgefährlichen Lungenentzündungen kommen kann. Daher gilt besonders hier die Vorbeugung als die wichtigste Maßnahme. Konkret heißt das, dass die Betroffenen während der „Hoch-Zeit“ der Grippe (meist Januar bis April) möglichst wenig Kontakt zu ihrer Außenwelt haben sollten. Jedoch möchte ich hier betonen, dass auch ein weitsichtiger Umgang mit Betroffenen wichtig ist, um auch eine übertriebene Ängstlichkeit zu vermeiden. Eine einfache präventive Maßnahme wäre die Impfung. Bei Myelompatienten jedoch muss von einer geringeren Impfeffektivität ausgegangen werden, vor allem während der Therapie. Die meisten Grippeinfektionen bei Myelom-Patienten werden durch Angehörige übertragen. Deshalb wäre die Gruppenschutzimpfung der unmittelbaren Angehörigen hilfreich. Diese sogenannte „Herdenimmunität“ oder „Gruppenimmunität“ ist hier wichtig und verhindert so eine Übertragung des Grippevirus auf den Patienten. Medikamentös therapeutische Möglichkeiten existieren. Die Effektivität dieser Medikamente ist jedoch nicht sehr hoch. Um effektiv zu sein, bedarf es der frühen Diagnose und Behandlung. Verspäteter Therapiebeginn ist weniger erfolgsversprechend. Eine weitere besondere Herausforderung für Patienten, Angehörige und Ärzte stellt die Unterscheidung zwischen Grippe und einfacher Erkältung dar. Heute können wir rasch eine gesicherte Diagnose mittels DNA-Nachweisen erhalten. Bei Symptomen sollte ein frühzeitiger Nachweis des Virus erfolgen, um rasch eine Therapie meist unter Isolationsbedingungen im Krankenhaus zu beginnen. Resistenzentwicklungen sind in der Vergangenheit berichtet worden, erfreulicher-

weise zeigte sich während der Grippesaison 2014/2015 in Deutschland keine Resistenz der Grippeviren gegen die erhältlichen Medikamente Tamiflu® oder Relenza®. Um eine erfolgreiche Grippeprävention durchzuführen, bedarf es vor allem der persönlichen Hygiene, d. h. wiederholt Händewaschen bzw. Desinfektionsmittel für die Hände verwenden, da die Übertragung häufig durch Schmierinfektionen bedingt ist. Bei einem anderen potentiell lebensgefährlichen Respirationsvirus wie z. B. RSV gibt es keine ausreichenden medikamentösen prophylaktischen Möglichkeiten der Therapie. Seit kurzem werden jedoch neue Substanzen gegen RSV im Rahmen von Studien in der Universitätsklinik Würzburg (Medizinische Klinik II) angeboten.

Die Erfolge der Vorstudien waren bisher sehr vielversprechend. Um Erkrankungen wie Herpes oder Gürtelrose zu verhindern, vor allem unter Bortezomib Therapie, bedarf es einer antiviralen Prophylaxe von bis zu 12 Monaten. Auch nach autologer oder allogener Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation sollte eine antivirale Prophylaxe erfolgen. Eine weitere noch zu beobachtende Virusinfektion ist die Hepatitis B. Sollte ein Patient mit Hepatitis B infiziert sein, werden prophylaktische Maßnahmen in Abhängigkeit von den jeweiligen Laborergebnissen erfolgen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zur Verhinderung von Virusinfektionen, aber auch anderen Infektionskrankheiten, eine regelmäßige und konsequent eingehaltene persönliche Hygiene (z. B. Desinfektion der Hände) als Präventionsmaßnahme unumgänglich ist. Impfungen sind bei betroffenen Patienten leider weniger effektiv, sollten jedoch immer durchgeführt werden, um schwere Krankheitsverläufe zu verhindern. Die Aufforderung der nächsten Angehörigen zur Impfung stellt einen weiteren Schutzbaustein für den Patienten dar. Sollte es jedoch trotzdem zu einer Erkrankung kommen, können den lebensgefährlichen Folgen einer Influenzaerkrankung durch eine frühzeitige Therapie begegnet werden. Als Konsequenz bleibt für alle Infektionskrankheiten: Eine frühe Diagnostik ist wichtig, um Infektionen rechtzeitig und erfolgreich zu behandeln.



Weitere Informationen finden Sie unter:
www.medicin2.ukw.de

08 Designer T-Zellen als Auftragskiller gegen das Multiple Myelom Neue Immuntherapieverfahren aus dem Forschungslabor auf dem Weg in die Klinik

Dr. med. Michael Hudecek
Hämatologisches/Onkologisches
Forschungslabor
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg

Die Story könnte aus einem Krimi stammen – hochspezialisierte Killer des Immunsystems werden angeheuert, um das Multiple Myelom auszuschalten.

Die Auftraggeber: der Patient und sein Ärzteteam. Ein solches Szenario soll für Myelompatienten schon bald zur Realität werden. Wir arbeiten in unserem Forschungslabor sehr intensiv daran, weiße Blutkörperchen (T-Zellen) herzustellen, die über einen künstlichen Sensor (chimärer Antigenrezeptor, CAR) Myelomzellen erkennen und ausschalten.

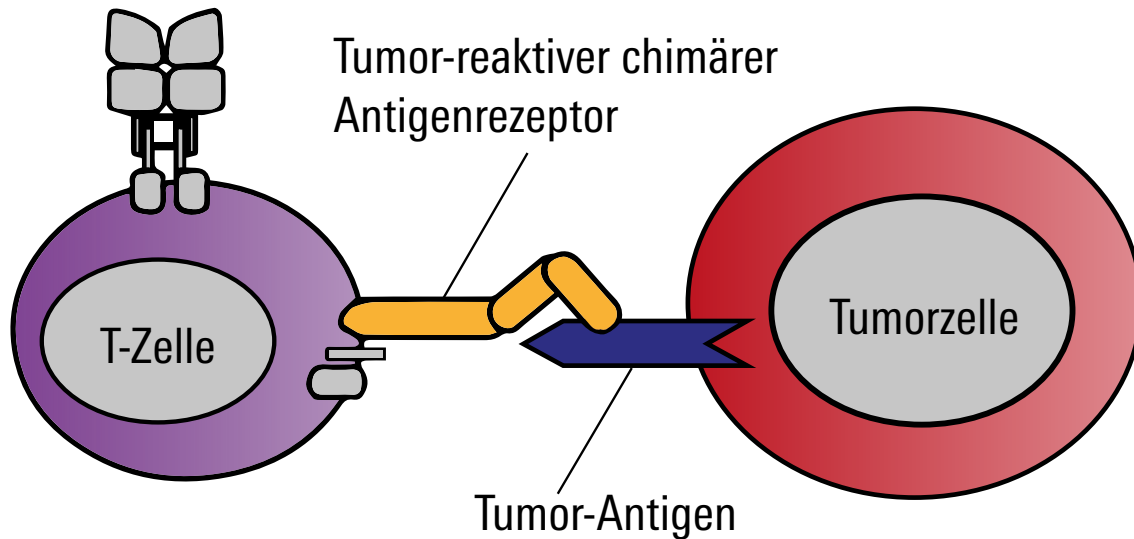
Für unsere Therapiestrategie machen wir uns eine grundlegende Fähigkeit des Immunsystems zunutze: Unsere Körperabwehr kann gesunde Zellen von kranken unterscheiden. Spezielle Immunzellen wie etwa die T-Zellen ermöglichen diesen Schutz. Die Abwehrspezialisten wandern unablässig durch den Körper und suchen nach potenziellen Bedrohungen, Krankheitserregern etwa, wie Bakterien und Viren. Dafür sind die T-Zellen mit speziellen Sensoren ausgerüstet, sogenannten Rezeptoren. Schädlinge tragen auf ihrer Zelloberfläche häufig andere Moleküle als gesunde Körperzellen. Erkennt die T-Zelle



mit ihren Rezeptoren solche fremden Moleküle, greift sie an. Ein Problem für die körpereigene Immunantwort gegen Krebszellen ist jedoch, dass bösartige Zellen wie z.B. Myelomzellen den normalen Körperzellen sehr ähnlich sehen, um nicht wirkungsvoll attackiert zu werden.

Immunzellen werden mit künstlichen Sensoren ausgestattet, um Myelomzellen zu erkennen

Hier setzen wir in unserem Forschungslabor an: wir rüsten die T-Zellen mit einem künstlichen Sensor, einem sogenannten chimären Antigenrezeptor (CAR) aus, der an ein Oberflächenmolekül auf den Myelomzellen bindet. Erkennen die T-Zellen über ihren CAR Sensor die Myelomzellen, greifen sie an und schalten die Myelomzellen aus. Diese Strategie funktioniert im Forschungslabor exzellent, und wir arbeiten mit Hochdruck an der klinischen Umsetzung. Unsere Strategie besteht darin, dem Patienten T-Zellen zu entnehmen, sie mit unserem CAR auszustatten – sozusagen „scharf“ zu machen – und wieder zurückzugeben. Diese Therapieform ist auf den jeweiligen Patienten maßgeschneidert – echte personalisierte Medizin.



Unser Ziel:

Schonende Therapie ohne Rückfälle

Die Immuntherapie ist sehr wirkungsvoll und wir wählen als Zielmoleküle auf den Myelomzellen nur solche Moleküle aus, die auf normalen, gesunden Geweben gar nicht oder nur in sehr geringer Menge vorkommen, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Auch gegen Rückfälle sollen die Patienten gewappnet werden. Das Immunsystem merkt sich, gegen wen es gekämpft hat und bildet ein Gedächtnis aus. Kommt das Myelom an irgendeiner Stelle im Körper wieder, sind die modifizierten T-Zellen wieder einsatzbereit, um den Tumor erneut anzugreifen.

Forschung wird vom Würzburger Verein „Hilfe im Kampf gegen Krebs“ und der Deutschen Krebshilfe gefördert

Wir arbeiten daran, unser Therapiekonzept weiter zu verfeinern und eine ganze Palette an CAR Sensoren für den klinischen Einsatz zu entwickeln – einerseits um z.B. beim Myelom mehrere Zielmoleküle nacheinander oder

gleichzeitig angreifen zu können und die bösartigen Zellen möglichst komplett auszulöschen; andererseits um Anwendungen für weitere hämatologische Erkrankungen (Leukämien und Lymphome) und solide Tumore, z.B. dem Mammakarzinom und Lungenkarzinom zu entwickeln.



Weitere Informationen finden Sie unter:

www.medizin2.ukw.de

09 Tri-spezifische Antikörper für die zielgerichtete Immuntherapie des Multiplen Myeloms

Dr. med. Thomas Bumm
Hämatologisches/Onkologisches
Forschungslabor
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg



Die Arbeitsgruppe von Dr. Gernot Stuhler und Dr. Thomas Bumm beschäftigt sich mit neuen Wegen der Antikörpertherapie. Antikörper sind kleine Eiweißmoleküle, die von Immunzellen des Menschen gebildet werden und körperfremde Eindringlinge binden und zerstören. Zum Beispiel werden Viren und Bakterien effektiv von Antikörpern eliminiert.

Ein großer Vorteil von klassischen Antikörpern ist, dass man sie im Labor sicher und in großer Menge produzieren kann. Das führte dazu, dass vor 15 Jahren erste Antikörper gegen bösartige Krebserkrankungen entwickelt wurden. Einer der ersten war Rituximab, der bei Non-Hodgkin-Lymphompatienten große therapeutische Erfolge erzielte. Weitere Antikörper wurden für die Behandlung von soliden Tumoren, wie Brustkrebs und Darmkrebs erfolgreich entwickelt und eingesetzt.

Heute zählen klassische Antikörper mit zu der am schnellsten wachsenden Arzneimittelgruppe. Sie werden neben Krebserkrankungen auch als Therapeutika bei Autoimmunerkrankheiten, Virusinfektionen und Organ-

transplantationen eingesetzt. Aktuell befinden sich mehr als 400 Antikörper in der klinischen Erprobung.

Ein weiterer großer Durchbruch in der Antikörperforschung war die Entwicklung sogenannter bi-spezifischer, T-Zell rekrutierender Antikörper. Bei dieser Technologie werden durch den bi-spezifischen Antikörper die CD3 positiven Immunzellen des Patienten direkt an die Krebszellen herangeführt und können diese effektiv zerstören. Hier war der erste große Meilenstein die Entwicklung von Blinatumomab, einem CD3-CD19 bi-spezifischen Antikörper, der von Prof. Ralf Bargou, erst in Berlin und danach in Würzburg mit entwickelt wurde. Der Erfolg von Blinatumomab bei CD19 positiven lymphatischen Erkrankungen war bahnbrechend. Leider wirkt dieser neue bi-spezifische Antikörper aber nur bei CD19 positiven Tumorzellen. Das Multiple Myelom ist zum größten Teil CD19 negativ. Alle bisherigen Antikörpertherapieversuche beim Multiplen Myelom haben zum einen kein lang anhaltendes Ansprechen gezeigt oder es kam zu deutlichen Nebenwirkungen.

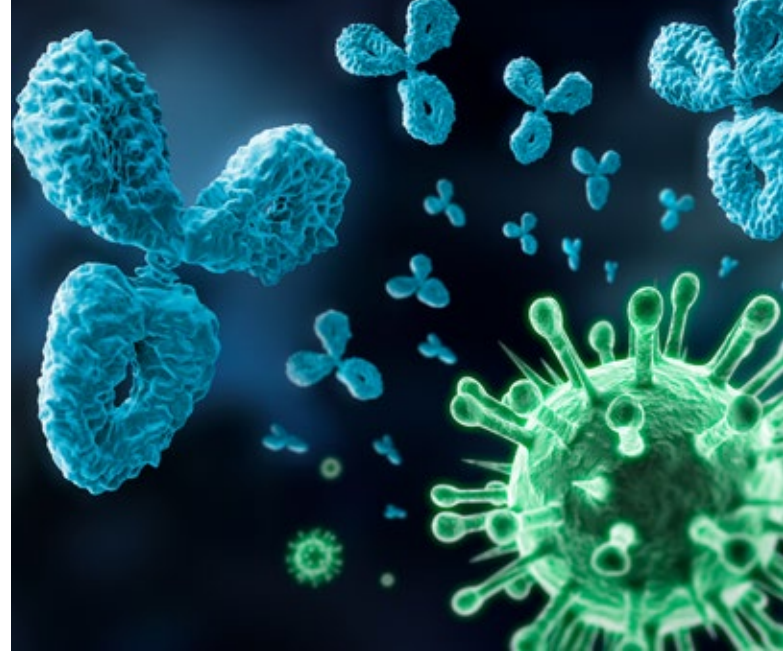
Daher arbeitet unsere Arbeitsgruppe an neuen Wegen, um die Antikörpertherapie auch für das Multiple Myelom sicherer und effektiver zu gestalten. Unser Forschungsvorhaben greift dabei die zwei Eigenschaften bisheriger Antikörpertherapien auf und vereint sie in einer neuen Technologie.

1. Zum einen basiert unsere neue Antikörpertechnologie auf zwei getrennten Antikörper-Fragmenten, die getrennt produziert werden und unterschiedliche Strukturen auf der Oberfläche von Myelomzellen erkennen. So wie die klassischen Antikörper auch.

2. Der zweite Teil unserer Antikörpertechnologie basiert auf der Eigenschaft CD3 positive Immunzellen des Patienten binden und aktivieren zu können. So wie die neuen bi-spezifischen Antikörper, wie z.B. Blinatumomab.

Somit stellen wir nicht einen einzelnen Antikörper gegen das Multiple Myelom her, sondern zwei einzelne Antikörperfragmente. Diese werden dem Myelompatienten getrennt verabreicht. Erst wenn beide Antikörperfragmente auf der Oberfläche der Myelomzelle binden, lagern sie sich zusammen und bilden erst jetzt einen sogenannten tri-spezifischen Antikörperkomplex, der die Fähigkeit hat CD3 positive Immunzellen des Patienten an die Myelomzelle heranzuführen und diese effektiv abzutöten. Dadurch, dass unsere Antikörperfragmente erst im Tumorgewebe zu einem funktionierenden Antikörperkomplex zusammengelagert werden, können sie nicht an anderer Stelle im Körper schwere Nebenwirkungen verursachen.

Die Arbeitsgruppe von Dr. Gernot Stuhler und Dr. Thomas Bumm arbeitet aktuell an zwei vielversprechenden neuen Antikörperkonstrukten gegen das Multiple Myelom. Die notwendige wissenschaftliche Arbeit steht hier noch in einem sehr frühen Entwicklungsstadium. Es wird noch viele Jahre dauern, bis diese neue Technologie erstmalig im Menschen zum Einsatz kommt.



Hier arbeiten alle Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Stuhler/Bumm, mit großer Unterstützung von Herrn Prof. Einsele, Hand in Hand um den langen und sehr steinigen Weg der klinischen Entwicklung zu beschreiten.

Unser Ziel ist es, dem Multiplen Myelompatienten der Zukunft eine neue, effektivere und besser verträglichere Therapie anbieten zu können!



Weitere Informationen finden Sie unter:
www.medizin2.ukw.de

10 Von High Tech zu High Touch – komplementäre Therapien in der Onkologie

Dr. med. Claudia Löffler
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg



In Zeiten, in denen sich die Medizin rasant weiterentwickelt und die Idee von der maßgeschneiderten Therapie immer greifbarer wird, stellt sich die Frage welche Daseinsberechtigung komplementäre Therapieansätze in der Onkologie überhaupt haben. Einer Antwort auf diese Gretchenfrage kann man sich nähern, indem wir uns fragen, was wir für unsere Patienten erreichen wollen und was Gesundheit eigentlich bedeutet. Die Weltgesundheitsorganisation definiert Gesundheit als **„Zustand des vollkommenen körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens und nicht die bloße Abwesenheit von Krankheit oder Gebrechen“**.

Diesem vielschichtigen und hohen Anspruch kann auch eine hochtechnisierte Medizin sicherlich in den meisten Fällen nicht gerecht werden. Insbesondere die Behandlung onkologischer Patienten stellt uns hierbei vor eine große Herausforderung. Vielfach können Begleiterscheinungen der Grunderkrankung, sowie Nebenwirkungen der notwendigen Therapie schulmedizinisch nur unzureichend kontrolliert werden. Hierzu zählen insbesondere Übelkeit, Appetitlosigkeit, Fatigue, Schlafstörungen,

Ängste, Schmerzen/Polyneuropathie, Depressionen, sowie zahlreiche soziale Aspekte. Häufig fühlen sich Patienten mit scheinbar unlösbaren Einschnitten in die Lebensqualität alleine gelassen und stellen sich die Frage:

„Wo finde ich Unterstützung und wer nimmt mein Anliegen ernst?“

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass komplementäre Therapieverfahren nicht immer gefahrlos und folgenlos anwendbar sind. Viele Pflanzenstoffe greifen nachhaltig in den Stoffwechsel ein, können körpereigene Enzyme hemmen oder aktivieren und somit die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Chemotherapeutika beeinträchtigen. Es muss daher zur Aufgabe der universitären Medizin werden, das Bedürfnis unserer Patienten nach entsprechenden Informationen zu erkennen, sie ernst zu nehmen und dem aufgeklärten Patienten sinnvolle Hilfsmittel an die Hand zu geben.

An Hand von zwei konkreten Beispielen aus der traditionellen chinesischen Medizin möchte ich im Folgenden

aufzeigen, was komplementäre Therapie für unsere Patienten leisten kann.

Ein zentrales Problem im Rahmen der Tumorthherapie stellen Übelkeit und Erbrechen durch Chemotherapie dar. Gängige Antiemetika können in einem Großteil der Patienten das akute Erbrechen, jedoch nicht hinreichend suffizient die prolongierte Übelkeit kontrollieren. Dies wird insbesondere dann erschwert, wenn Patienten sich einer Bestrahlung unterziehen müssen oder Antibiotika und Schmerzmittel vom Opiat-typ einnehmen. Hier stellt die Einnahme von Ingwer eine sinnvolle Ergänzung zur Standardtherapie dar. *Rhizoma zingiberis* – Der Wurzelstock des Ingwers wirkt an den sogenannten 5HT₃-Rezeptoren, die auch Angriffspunkt zahlreicher starker Antiemetika sind. Eine Studie aus 2012 konnte aufzeigen, dass es zu einer hochsignifikanten Verminderung der akuten Chemotherapie-induzierten Übelkeit kommt, wenn Patienten zusätzlich 0,5-1,5 g Ingwer zweimal täglich über 6 Tage erhielten (Ryan et al., 2012, n= 744, p=0.003). Es besteht aber auch die Gefahr von Wechsel- und Nebenwirkungen durch Interaktion mit anderen Medikamenten. Eine Studie konnte sogar zeigen, dass es zu vermehrtem Erbrechen kommen kann, wenn gleichzeitig Aprepitant als Antiemese verabreicht wird (Zick et al., 2009, n=162, p=0.03). Bei Einnahme oraler Antidiabetika wurden Hypoglykämien, sowie bei Einnahme von Marcumar eine erhöhte Blutungsneigung beschrieben, so dass Patienten die Einnahme von Ingwer mit Ihrem betreuenden Onkologen absprechen sollten. Zusätzlich können Patienten auch von Akupunktur profitieren, wie eine Studie aufzeigen konnte, in der 104 Patienten während myeloablativer Chemotherapie 5 Tage lang mit Elektroakupunktur behandelt wurden (Shen et al., 2000, p=0.001).

Ein weiteres für Patienten sehr belastendes krankheits-, aber auch therapieassoziiertes Symptom stellt die sogenannte Fatigue dar. Fatigue betrifft über alle Entitäten hinweg im Durchschnitt 60-90% der onkologischen Patienten. Die dadurch bestehenden Einschränkungen der Lebensqualität werden von Betroffenen oftmals belas-

tender empfunden als die Erkrankung selbst (Lawrence et al., 2004). Die Wurzel *Radix ginseng*, die auch Kraftwurzel genannt wird, hat hormonähnliche Wirkung auf Hypothalamus, Hypophysen und Nebennierenebene, sowie immunmodulierende Eigenschaften. Patienten, die 8 Wochen lang 2g Ginseng einnahmen, litten signifikant weniger an Fatigue, wobei insbesondere Patienten unter laufender Therapie von der Einnahme profitierten (Barton et al., 2012, p= 0.03). Ginseng führt bekanntermaßen zu einer Wirkverstärkung bestimmter Chemotherapeutika, vermindert die Marcumar Plasmaspiegel und kann mit bestimmten Antidepressiva Wechselwirkungen eingehen, so dass die Einnahme auch hier nur in Absprache mit dem betreuenden Onkologen erfolgen sollte. Darüber hinaus profitierten Patienten von Akupunktur einmal wöchentlich über 6 Wochen (Molassiotis et al., 2012, n= 302, p=0.001). Akupunktur führte darüber hinaus zu einer signifikanten Verminderung von Ängstlichkeit und Depressivität (p=0.001), sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität (p=0.001).

Dieser kleine Einblick in die chinesische Medizin zeigt eindrücklich, dass komplementäre Therapieverfahren unsere hochtechnisierte Spitzenmedizin bereichern und die Versorgung unserer Patienten maßgeblich verbessern können. Ihre Wirksamkeit im Rahmen von Studien zu untersuchen und ihre Einsatzmöglichkeiten zu optimieren stellt die Onkologie vor eine weitere Herausforderung, der wir uns für unsere Patienten in Würzburg gerne stellen möchten.

„Es muss zur Aufgabe der universitären Medizin werden, das Bedürfnis unser Patienten nach Informationen zu erkennen, sie ernst zu nehmen und sinnvolle Hilfsmittel an die Hand zu geben.“



Weitere Informationen finden Sie unter:
www.medizin2.ukw.de

SELBSTHILFEGRUPPEN



Myelom-Gruppe LHRM (Überregional) Leukämiehilfe RHEIN-MAIN e.V.

Falltorweg 6
65428 Rüsselsheim
Telefon: +49 (0)6142 / 3 22 40
Webseiten: www.myelom.net
www.LHRM.de www.blog4blood.de
Christa Kolbe-Geipert
(MM-Patientin seit 2005)
Telefon: + 49 (0)6258 / 83 29 37
E-Mail:
mm-christa@LHRM.de / buero@LHRM.de

Myelom Deutschland e.V. Bundesweit tätige Selbsthilfeorganisation

Geschäftsstelle:
Hindenburgstraße 9
67433 Neustadt/Wstr.
Telefon: + 49 (0)6321 / 96 38 30
E-Mail: reimann@myelom-deutschland.de

Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH)

Geschäftsstelle
Thomas-Mann-Str. 40
53111 Bonn
Tel.: +49 (0)228 / 33 88 9 200
Fax: +49 (0)228 / 33 88 9 222
E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de

BADEN WÜRTTEMBERG

Raum Stuttgart
Astrid Ernst-Wolff
Telefon: + 49 (0)71 42 / 77 84 74
E-Mail: astrid.ernst.wolff@googlemail.com

Raum Karlsruhe
Gertraud Klein
Telefon: + 49 (0)721 / 14 59 250
E-Mail: gertraudklein@alice-dsl.net

BAYERN

Eleonore Schäfer
Telefon: +49 (0)8093 / 48 58
E-Mail: eschaefer@myelomshs.de

Raum Würzburg
Dr. Wolfgang Schäfer
Telefon: +49 (0)6281 / 46 67
E-Mail: dwolsch@t-online.de

AMM-Online
Lisa Kotschi
Telefon: +49 (0)89 / 158 203 24
E-Mail: kotschi@myelom.org

Raum Nürnberg
Annemarie Schmidtko
Telefon: + 49 (0)911 / 42 70 44
E-Mail: info@shg-myelom-plasmozytom-nbg.de

BERLIN-BRANDENBURG

Matthias Minhöfer
Telefon: + 49 (0)30 / 634 131 35
E-Mail: mm-selbsthilfe.b-bbg@mail.de

BREMEN

Wiltrud Hinrichs
Telefon: + 49 (0)421 / 87 29 626
E-Mail: wiltrud.hinrichs@nord-com.net

HESSEN

PMM Mittelhessen
Martina Weber
Telefon: + 49 (0)641 / 49 19 42
E-Mail: weber@gebauer.de

SACHSEN

Multiples Myelom-Plasmozytom Leipzig
Albrecht Reißmann
Telefon: + 49 (0)341 / 9 40 37 42
E-Mail: SHG-Leipzig@web.de

**Kontaktdaten zu weiteren Selbsthilfe-
gruppen für Patienten mit Multiplem
Myelom können über folgende Internet-
seiten eingesehen werden:**

www.myelom.net

www.myelom-deutschland.de

www.myelom.org

www.leukaemie-hilfe.de

GEMEINSAM

HOFFNUNG SCHENKEN

LEBEN RETTEN

INNOVATIVE PROJEKTE

MITBEWEGEN



**HILFE IM KAMPF
GEGEN KREBS e.V.**

Hilfe im Kampf gegen Krebs e.V.

UNSER VEREINSZIEL IST:

Mehr Lebensqualität und innovative Behandlungsmethoden für Krebskranke schaffen und für alle Patienten durch Anschubfinanzierungen sofort aktiv zu werden. Dabei können Sie uns helfen, denn durch Ihr bürgerliches Engagement, durch Ihre Spenden, können wir die nötigen Projekte finanzieren.

Hilfe im Kampf gegen Krebs e.V. unterstützt das Universitätsklinikum Würzburg, Bereich Onkologie, seit nunmehr 20 Jahren gezielt im Kampf gegen den Krebs.

UNSERE PROJEKTE STEHEN UNTER DEM MOTTO:

Gemeinsam Hoffnung schenken, Leben retten, innovative Projekte im Kampf gegen den Krebs mitbewegen.

SPENDENKONTO:

Castell Bank Würzburg

IBAN DE74 7903 0001 0000 0092 45

BIC FUCEDE77XXX



Besuchen Sie uns auf Facebook:

 /HilfeimKampfgegenKrebsV

Patientenwohnung für Angehörige

Ein Familienmitglied muss in die Klinik, Sie möchten in der Nähe sein, wohnen jedoch viele Kilometer weit weg? In unmittelbarer Nähe zum Universitätsklinikum Würzburg stellt Hilfe im Kampf gegen Krebs e.V. seit 2014 für die Angehörigen von krebserkrankten Patienten eine Wohnung zur Verfügung. In einer angenehmen Atmosphäre finden Sie hier einen Rückzugsbereich, erhalten Hilfe, Beistand und Rat in Ihrer schwierigen Lage. Sie können den belastenden Klinikalltag für ein paar Stunden hinter sich lassen und sind doch stets ganz nah bei Ihrem Angehörigen.

MEHR INFORMATIONEN:

Hilfe im Kampf gegen Krebs e.V.
Vereinsregister Würzburg VR 2074
www.kampfgegenkrebs.de

1. Vorsitzende Gabriele Nelkenstock

Zeller Straße 10
97082 Würzburg

Tel. 0931 29985095
Fax 0931 29985096

ANFRAGEN ZUR ANGEHÖRIGENWOHNUNG AN:

info@kampfgegenkrebs.de



MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK II
UNIVERSITÄTSKLINIKUM WÜRZBURG

Oberdürrbacher Straße 6 · 97080 Würzburg · www.medizin2.ukw.de