



RHEINISCHE FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT BONN

Medizinische Klinik und Poliklinik I - Allgemeine Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. T. Sauerbruch
Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie

Informationsblatt für Patienten

Thalidomid, Cyclophosphamid, orales Idarubicin und Dexamethason (T-CID) als Induktionstherapie sowie der randomisierte Vergleich von Thalidomid allein oder mit oralem Idarubicin zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit refraktärem multiplen Myelom

(Stand: 03. Juni 2002)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

ehe Sie sich entscheiden, an dieser klinischen Prüfung teilzunehmen, ist es notwendig, daß Sie dieses Informationsblatt lesen. Sie finden hier wichtige Informationen über den Ablauf der Behandlung. Dabei erfordern es die gesetzlichen Bestimmungen, daß wir alle Nebenwirkungen der Behandlung auführen - auch wenn sie sehr selten sind. Wir haben heute diese Themen mit Ihnen besprochen und werden gerne alle weiteren Fragen beantworten.

Bei Ihnen wurde die Diagnose eines Plasmozytoms (gleichbedeutend multiples Myelom) gestellt. Dies ist eine bösartige Erkrankung bestimmter weißer Blutkörperchen, die das Knochenmark und die Knochen befällt. Die Erkrankung kann gegenwärtig nicht geheilt, aber mit Chemotherapie in ihrem Fortschreiten gebremst werden. Ihre Erkrankung ist bereits zuvor mit Chemotherapie behandelt worden und jetzt besteht erneut ein Therapiebedarf. Das hier vorgestellte Therapieschema wurde zusammengestellt, um für Sie das bestmögliche Therapieergebnis zu erreichen und gleichzeitig die Belastungen durch die Chemotherapie zu vermindern. Bisherige Erfahrungen haben gezeigt, daß Menschen in Ihrer Erkrankungssituation auf die hier verwandten Medikamente einzeln oft ansprechen. Es soll nun geprüft werden, ob mit der Kombination der Medikamente eine weitere Verbesserung erreicht werden kann.

Ziel der Studie

Die Behandlung gliedert sich in zwei Teile:

1. Die sog. Induktionstherapie, in der ein Rückgang der Erkrankung (Remission) erreicht werden soll. Von dieser Therapie sind drei bis acht Zyklen vorgesehen. Bei Fortschreiten der Erkrankung wird vorzeitig abgebrochen.
2. Die sog. Erhaltungstherapie, die bei Patienten, die eine Remission oder zumindest eine stabile Erkrankungssituation erreicht haben, eingesetzt wird und diese Remission so lange wie möglich erhalten soll. Diese Therapie wird fortgeführt, bis die Erkrankung wieder zunimmt.

Zur Induktionstherapie werden in dieser Therapieoptimierung Thalidomid, Cyclophosphamid, Idarubicin und Dexamethason (T-CID) eingesetzt. Alle Medikamente sind für die Behandlung anderer Erkrankungen bereits zugelassen und wurden einzeln oder in anderen Kombinationen bei einer großen Zahl von Patienten mit multiplen Myelom bereits angewandt. Im Rahmen der

Studie soll die Wirksamkeit und die Verträglichkeit dieser Kombinationstherapie geprüft werden.

Eine Erhaltungstherapie mit einer niedrigdosierten Chemotherapie konnte bei anderen Erkrankungen bereits als wirkungsvoll nachgewiesen werden. Daher werden Patienten, die nach der Induktionstherapie zumindest eine stabile Erkrankungssituation erreicht haben, anschließend randomisiert eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid und Idarubicin (Arm A) oder mit Thalidomid allein (Arm B) bekommen. "Randomisiert" bedeutet in diesem Zusammenhang, daß per Zufall entschieden wird, in welche Behandlungsgruppe ein Patient kommt, d. h. weder der behandelnde Arzt noch der Patient entscheidet, welche Therapie durchgeführt wird. Nur so ist es möglich, mit Sicherheit zu bestimmen, ob eine Therapieform besser als die andere ist. In dieser Studie soll dadurch die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der beiden Therapien verglichen werden.

Behandlungsablauf

Nach Einschluß in die Studie erhalten sie zunächst 3 bis 8 Zyklen der Induktionstherapie mit T-CID, die im Abstand von 28 Tagen gegeben werden.

Cyclophosphamid, Idarubicin und Dexamethason werden als Tabletten bzw. Kapsel für vier Tage zu Beginn des Zyklus verabreicht. Wieviele Tabletten Sie an welchem Tag einnehmen sollen, können Sie dem Verordnungsplan entnehmen, den Sie zur Behandlung erhalten. Es ist sehr wichtig, daß Sie diesen Plan genau befolgen. Falls die Zahl der weißen Blutkörperchen nicht zu stark absinkt, erhalten Sie Dexamethason noch einmal für 4 Tage an den Tagen 15-18 eines Zyklus. Zusätzlich werden Sie an jedem Tag Thalidomid einnehmen. Alle Medikamente werden oral eingenommen, eine intravenöse Gabe ist nicht notwendig.

In der Erhaltungstherapie wird die Behandlung mit Thalidomid und Idarubicin oder nur mit Thalidomid durchgeführt, wenn sich Ihre Erkrankung unter der vorherigen Therapie zumindest stabilisiert hat. Auch die Medikamente in der Erhaltungstherapie werden oral eingenommen. Alle Patienten erhalten täglich Thalidomid, in Arm A zusätzlich Idarubicin jeden 2. Tag. Die Erhaltungstherapie wird fortgesetzt bis ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wird.

Während der Chemotherapie kann es zu einem Abfall der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) kommen. Dann besteht eine hohe Infektionsgefahr, und damit auch eine Gefahr von infektionsbedingten Todesfällen. Daher ist es wichtig, die Dauer dieses Abfalls so kurz wie möglich zu halten. In der Vorstudie erfolgten bei Abfall der Leukozyten zahlreiche Dosisreduktionen, die vermutlich die Wirksamkeit der Behandlung deutlich eingeschränkt haben. In dieser Studie soll daher die Gabe eines Wachstumsfaktors, der die Bildung von weißen Blutkörperchen fördert, auch die Erhaltung der Dosisintensität bewirken. Alle Patienten erhalten als Wachstumsfaktor G-CSF (Filgrastim) in jedem Zyklus von Tag 8-17, das 1x/Tag unter die Haut gespritzt werden muß.

Häufig kommt es im Laufe Ihrer Erkrankung zu einem Abfall des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin, Hb-Wert). Es konnte gezeigt werden, daß durch die Gabe eines bestimmten Faktors (Erythropoese-stimulierender Faktor), der Hb-Wert angehoben werden kann und dann weniger Transfusionen verabreicht werden müssen. Außerdem wurde gezeigt, daß die Lebensqualität steigt und die Patienten länger überlebten als erwartet. In dieser Studie soll daher bei einem Abfall des Hb-Wertes unter 11 g/dl eine Therapie mit einem neuen erythropoese-stimulierenden Faktor, Darbepoetin alpha, durchgeführt werden. Der Vorteil von diesem neuen Faktor besteht darin, daß er nur einmal alle 14 Tage unter die Haut gespritzt werden muß. Andere Präparate müssen dagegen 3x/Woche appliziert werden. Darbepoetin alpha ist bereits zugelassen, allerdings noch nicht für Patienten mit Multiplem Myelom.

Verlaufs- und Kontrolluntersuchungen

Es werden Blut-, Urin-, Knochenmark- und Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Dies ist notwendig, um die Krankheitsaktivität des Multiplen Myeloms und die Erholung der Blutbildung zu überwachen sowie ein mögliches Wiederauftreten des Multiplen Myeloms frühzeitig festzustellen. Eine Knochenmarkpunktion wird vor, nach jedem 3. Zyklus und nach Abschluß der T-CID-Chemotherapie, und alle 6 Monate während der Erhaltungstherapie durchgeführt. Weitere Knochenmarkpunktionen werden möglicherweise auch zu anderen Zeitpunkten vorgenommen, um einen eventuellen Rückfall des Multiplen Myeloms festzustellen.

Nebenwirkungen

Leider greifen die Zytostatika nicht nur die Tumorzellen an, sondern wirken auch auf normale Zellen des Körpers. Sie treffen besonders Zellen, die sich stark vermehren. Das sind neben den Tumorzellen auch Zellen des Magen-Darm-Trakts, der Haare und der Blutbildung. Die häufigsten Nebenwirkungen treten daher in diesen Bereichen auf: Übelkeit, Erbrechen, Entzündung der Mund- und Darmschleimhaut, Haarausfall. Einige Zytostatika können in seltenen Fällen Organschäden verursachen (z.B. Herz-, Nieren-, Blasenschäden). Bei Männern kann es zu einer vorübergehenden Einschränkung der Zeugungsfähigkeit kommen. Diese wird durch eine Störung der Samenbildung verursacht. Eine Impotenz tritt dadurch nicht auf, jedoch ist das sexuelle Verlangen (Libido) häufig vermindert. Bei Frauen können während der Chemotherapie die Periodenblutungen ihre Regelmäßigkeit verlieren oder vorübergehend ganz verschwinden. Weiterhin kann das Risiko einer späteren Entstehung von anderen bösartigen Erkrankungen ansteigen. Die Nebenwirkungen von seiten des Magen-Darm-Traktes treten vor allem in unmittelbarem Zusammenhang mit der Chemotherapie auf. Der Haarausfall bildet sich bei fast allen Patienten vollständig zurück. Übelkeit und Erbrechen lassen sich durch Medikamente in den meisten Fällen abmildern oder sogar völlig verhindern.

Die Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) sowie auch der roten Blutkörperchen und des Blutfarbstoffs (Erythrozyten und Hb-Wert) kann unter eine kritische Grenze sinken, die bei den Leukozyten bei 1000 / μ l, bei den Thrombozyten bei 20.000 / μ l und beim Hb-Wert bei 8,0 g/dl liegt. Es sind deshalb regelmäßige Kontrollen des Blutbildes notwendig, da ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht. Spezielle Vorsorge-Maßnahmen sind nötig, daher sind die prophylaktische Gabe von Antibiotika und Wachstumsfaktoren, die die Vermehrung der weißen Blutkörperchen anregen, Bestandteil dieses Therapieprotokolls. Wenn dennoch Fieber auftritt, ist es sehr wichtig, daß Sie sofort und ohne Verzögerung bei uns ärztliche Hilfe aufsuchen. Wenn dies im Notfall nicht möglich ist, begeben Sie sich in die nächsterreichbare ärztliche Behandlung und informieren Sie uns sofort. Bei Thrombozytenwerten unter 10.000 pro μ l besteht eine spontane Blutungsneigung, daher werden in diesen Fällen Thrombozyten transfundiert.

Spezielle Nebenwirkungen

Durch Idarubicin kann es bei verlängerter Anwendung zu einer Schwächung des Herzmuskels kommen. Allerdings ist diese Nebenwirkung bei Idarubicin schwächer als bei anderer Medikamenten dieser Art, die bisher beim Plasmozytom eingesetzt wurden.

Dexamethason ist ein sehr wichtiges Medikament zur Behandlung Ihrer Erkrankung, das seit langer Zeit eingesetzt wird. Es wird auch in dieser Therapieoptimierung verwandt und hat typische Nebenwirkungen: der Zuckerstoffwechsel kann schlechter werden, manchmal wird vorübergehend Insulin nötig; Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre können auftreten (daher erhalten Sie Medikamente zur Vorbeugung). Es kann zu Unruhezuständen kommen, eine Abwehrschwäche gegenüber Infektionen kann verstärkt werden. Unter dem hier verwandten Therapieschema kommen andere typische Nebenwirkungen eher selten zustande: Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Knochenentkalkung (Osteoporose), selten auch Knochennekrosen,

Wassereinlagerungen (Ödeme), Erhöhung des Risikos für Blutgerinnsel (Thrombosen), erhöhter Augeninnendruck (Glaukom).

Nebeneffekte von Thalidomid sind Müdigkeit, Übelkeit, Trockenheit von Mundschleimhaut und Haut, Hautrötung, Schwellung der Beine, Obstipation (Stuhlgang-Trägheit), gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme, periphere Polyneuropathie (Kribbeln und Störung des Tastempfindens). In der Regel ist die periphere Polyneuropathie nur auf den Tastsinn beschränkt und betrifft nicht die Muskelkraft. Die periphere Polyneuropathie kann schmerzhaft verlaufen und ist selten dauerhaft. Sie sollten Ihren Arzt sofort informieren, wenn Sie Missempfindungen wie Kribbeln, Taubheitsgefühl, Brennen oder muskuläre Schwäche bemerken. Es existieren auch vereinzelt Berichte über Störung der Schilddrüsenfunktion und des Menstruationszyklus. Obwohl Thalidomid auch ein immunsuppressives (Schwächung des körpereigenen Immunsystems gegenüber Infektionserkrankungen) Medikament ist, gibt es bislang keine Berichte über ein erhöhtes Infektionsrisiko während der Therapie mit Thalidomid. Es ist möglich, dass Thalidomid die Wundheilung verzögert. Es wird empfohlen, während dieser Therapiestudie abführende Medikamente einzunehmen.

Thalidomid kann zu sehr schweren Fehlbildungen bei Kindern führen, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Bereits eine einzige Tablette kann diese auslösen. Thalidomid kann insbesondere zur Verkürzung von Extremitäten bis hin zum völligen Fehlen von Armen oder Beinen führen. Auch Fehlbildungen an Augen, Ohren, Nieren sowie Herzfehler und Spaltbildungen des Nasen-Rachen-Raums wurden beobachtet. Es ist daher absolut notwendig, sichere und effektive Methoden der Schwangerschaftsverhütung während der Einnahme von Thalidomid anzuwenden. Um an dieser Studie teilnehmen zu können, muss gewährleistet sein, dass Sie bereits vom 1. Tag des der Studie vorangegangenen Menstruationszyklus diese Schwangerschaftsverhütung durchgeführt haben. Ein negativer Schwangerschaftstest beweist nicht, daß Sie nicht schwanger sind. Daher dürfen Sie an dieser Studie nicht teilnehmen, wenn die Möglichkeit besteht, daß Sie schwanger sind. Frauen und Männer, die an dieser Studie teilnehmen, müssen zudem damit einverstanden sein, mindestens 9 Monate nach Beendigung der Studie die Schwangerschaftsverhütung fortzusetzen.

Die wesentlichen mit G-CSF (Filgrastim) einhergehenden Beschwerden sind Knochenschmerzen und grippeähnliche Symptome. Diese Beschwerden sind meist vorübergehend und können mit einem Medikament unter Kontrolle gebracht werden.

Die unerwünschten Wirkungen von Thalidomid und Idarubicin haben wir Ihnen bereits erläutert. Im Unterschied zur Induktionstherapie wird Idarubicin in der Erhaltung in einer geringeren Dosierung verabreicht, so daß die unerwünschten Wirkungen erfahrungsgemäß weniger ausgeprägt auftreten. Zu Ihrer eigenen Sicherheit werden wir Ihren Hausarzt über Ihre Teilnahme an der Therapieoptimierung informieren.

Bei der Gabe von Darbepoetin alpha sind bisher folgende Nebenwirkungen berichtet worden: Bluthochdruck, Schmerzen an der Einstichstelle (überwiegend nach der ersten Injektion), und Kopfschmerzen.

Die Knochenmarkpunktion kann Schmerzen durch den Nadeleinstich verursachen, und an der Einstichstelle kann ein Bluterguß (Hämatom) entstehen.

Datenerfassung und Vertraulichkeit

Wissenschaftliche Forschung ist natürlich an die Auswertung der gewonnenen Erkenntnisse gebunden. Zu diesem Zweck werden die Daten der behandelten Patienten auch elektronisch gespeichert. Ihre Krankheitsdaten und die Ergebnisse werden aufgezeichnet und an das Studiensekretariat in Bonn zur wissenschaftlichen Auswertung

weitergeleitet. Alle Auswertungen erfolgen jedoch vollkommen anonym, d.h. Ihr Name oder andere persönliche Daten werden niemandem außerhalb von Klinik und Studienleitung bekannt. Auch im Falle der Veröffentlichung von Studienergebnissen bleibt Ihre Anonymität gewahrt. Um eine korrekte Übertragung der für die wissenschaftliche Bewertung wichtigen Daten zu gewährleisten, dürfen beauftragte Fachleute und gemäß der gesetzlichen Vorschriften die für die klinische Prüfung zuständigen staatlichen Überwachungsbehörden Einblick in Ihre Krankenunterlagen nehmen. Alle mit der Datenüberprüfung beauftragten Personen sind zur strengen Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.

Versicherungsschutz

Zu Ihrer Sicherheit wurde bei der Ecclesia Versicherungsdienst GmbH, Klingenbergstraße 4, 32758 Detmold, eine Patientenversicherung in der gesetzlich vorgeschriebenen Höhe für alle Patienten abgeschlossen, die an dieser Therapiestudie teilnehmen. Die Nummer des Versicherungsscheins lautet 91209-07. **Sollten im Verlauf dieser Studie irgendwelche Symptome, Nebenwirkungen oder Verletzungen auftreten, die als Folge der klinischen Prüfung aufgetreten sein könnten, müssen Sie dies uns und der Versicherung (Tel.-Nr. 05231/603-376; Fax: 05231/603-440) unverzüglich mitteilen.** Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen Sie sich während der Dauer der Studie einer anderen Behandlung nur im Einvernehmen mit uns unterziehen. Eine Notfallbehandlung kann natürlich zunächst ohne Rücksprache mit uns erfolgen. Bitte informieren Sie uns dann aber sofort. Bitte lesen Sie auch die Auszüge aus den Versicherungsbedingungen auf der nächsten Seite.

Weitere Hinweise

Durch Ihre Teilnahme an diesem Therapieprotokoll helfen Sie, die Behandlung dieser Erkrankung zu verbessern. Die Teilnahme an der Studie ist selbstverständlich freiwillig. Auch wenn Sie sich dagegen entscheiden oder wenn Sie Ihre Teilnahme zu irgendeinem Zeitpunkt beenden wollen, werden wir Sie über andere Behandlungsmöglichkeiten unterrichten und Ihre Weiterbehandlung nach bestem Wissen sicherstellen.

Bitte haben Sie keine Scheu und stellen Sie uns jede Frage, die Ihnen wichtig erscheint.

Ihr Ansprechpartner an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Univ. Bonn, den Sie bei unvorhergesehenen Ereignissen und Nebenwirkungen informieren sollten, ist:

PD Dr. Axel Glasmacher
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Telefon: 0228-287-5507 (Pforte)
Telefax: 0228-287-5849

Allgemeine Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln (Probandenversicherung)

§11 Obliegenheiten des Versicherten

- (1) Während der Dauer der klinischen Prüfung darf sich die versicherte Person einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem klinischen Prüfer unterziehen. Dies gilt nicht für einen medizinischen Notfall; der klinische Prüfer ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.
- (2) Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung, eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen.
- (3) Der Versicherte hat alle zweckmäßigen Maßnahmen zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfangs des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen.
- (4) Auf Verlangen des Versicherers ist der behandelnde Arzt - als solcher gilt auch ein Konsiliararzt oder ein gutachterlich tätiger Arzt - zu veranlassen, einen Bericht über die Gesundheitsschädigung und nach Abschluß der ärztlichen Behandlung einen Schlußbericht zu erstatten; außerdem ist dafür Sorge zu tragen, daß alle etwa weiter noch von dem Versicherer geforderten Berichte des behandelnden Arztes geliefert werden.
- (5) Die behandelnden Ärzte, auch diejenigen, von denen der Versicherte aus anderen Anlässen behandelt oder untersucht worden ist, und die Sozialversicherungsträger sowie andere Versicherer, wenn dort die Gesundheitsschädigung gemeldet ist, sind zu ermächtigen, dem Versicherer auf Verlangen Auskunft zu erteilen.
- (6) Hat der Versicherungsfall den Tod zu Folge, so ist dies spätestens innerhalb von 48 Stunden telegrafisch anzuzeigen (§ 14), und zwar auch dann, wenn eine Meldung nach Ziff.(2) bereits erfolgt ist. Der Versicherer hat das Recht, durch einen von ihm beauftragten Arzt die Leiche besichtigen und öffnen zu lassen.

Einverständniserklärung:

Thalidomid, Cyclophosphamid, orales Idarubicin und Dexamethason (T-CID) als Induktionstherapie sowie der randomisierte Vergleich von Thalidomid allein oder mit oralem Idarubicin zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit refraktärem multiplen Myelom

Stand: 03. Juni 2002

Name, Vorname, Geburtsdatum

Bitte bestätigen Sie durch Ihre Unterschrift folgende Punkte:

- Ich habe die vorliegende Patientenaufklärung, die Obliegenheiten des Versicherten der Allgemeinen Versicherungsbedingungen und die Einverständniserklärung erhalten, gelesen und ihren Inhalt verstanden. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert. Alle weiteren Fragen wurden mir verständlich beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden und willige in die vorgeschlagene Behandlung und die Zufallsentscheidung, nach welchem Behandlungsarm der Erhaltungstherapie ich behandelt werde, ein.
- **Ich erkläre mich mit der Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe in anonymisierter Form zur Überprüfung an die Studienleitung, die zuständige Überwachungsbehörde und/oder die zuständige Bundesoberbehörde einverstanden. Beauftragte der Studienleitung dieser Prüfung und der Behörden dürfen auch meine personenbezogenen Daten in der Klinik einsehen. Alle Personen, die in meine personenbezogenen Daten Einsicht nehmen, sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.**
- Ich wurde über die bestehende Versicherung und über meine Pflichten (Information des Versicherers) im Falle eines Schadens informiert.
- Sollte im Rahmen von Entnahmen (z. B. Venenblut, Biopsiematerial etc.) zur klinischen Versorgung Material überzählig sein, so bin ich / bin ich nicht mit der Verwendung für wissenschaftliche Untersuchungen einverstanden. (Nicht Zutreffendes bitte streichen).
- Meine Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen wieder zurückziehen.

Unterschrift Patientin/Patient

Datum (eigenhändig)

aufklärende/r Ärztin/Arzt

Datum

Stempel des Arztes