

# Pharmakologische Entscheidungen in der Hämatologie und Onkologie

122. Kongreß der DGIM  
Mannheim, 11.04.2016

Sebastian Fetscher

Medizinische Klinik III, Hämatologie, Onkologie Immunologie  
und Stammzelltransplantation, Sana Kliniken GmbH Lübeck



# „The Science of Choosing Wisely“

1. Reduktion unnötiger Diagnostik und Therapie („choosing wisely“): Kampagne in den USA
2. „Illusion of control“ > „therapeutic illusion“ > „unjustified enthusiasm for treatment (-intensity SF) on the part of both doctors and patients“
3. „The outcome of virtually all medical decisions are at least partly outside the physicians control“
4. „Subconscious heuristics“ > „conscious heuristics“

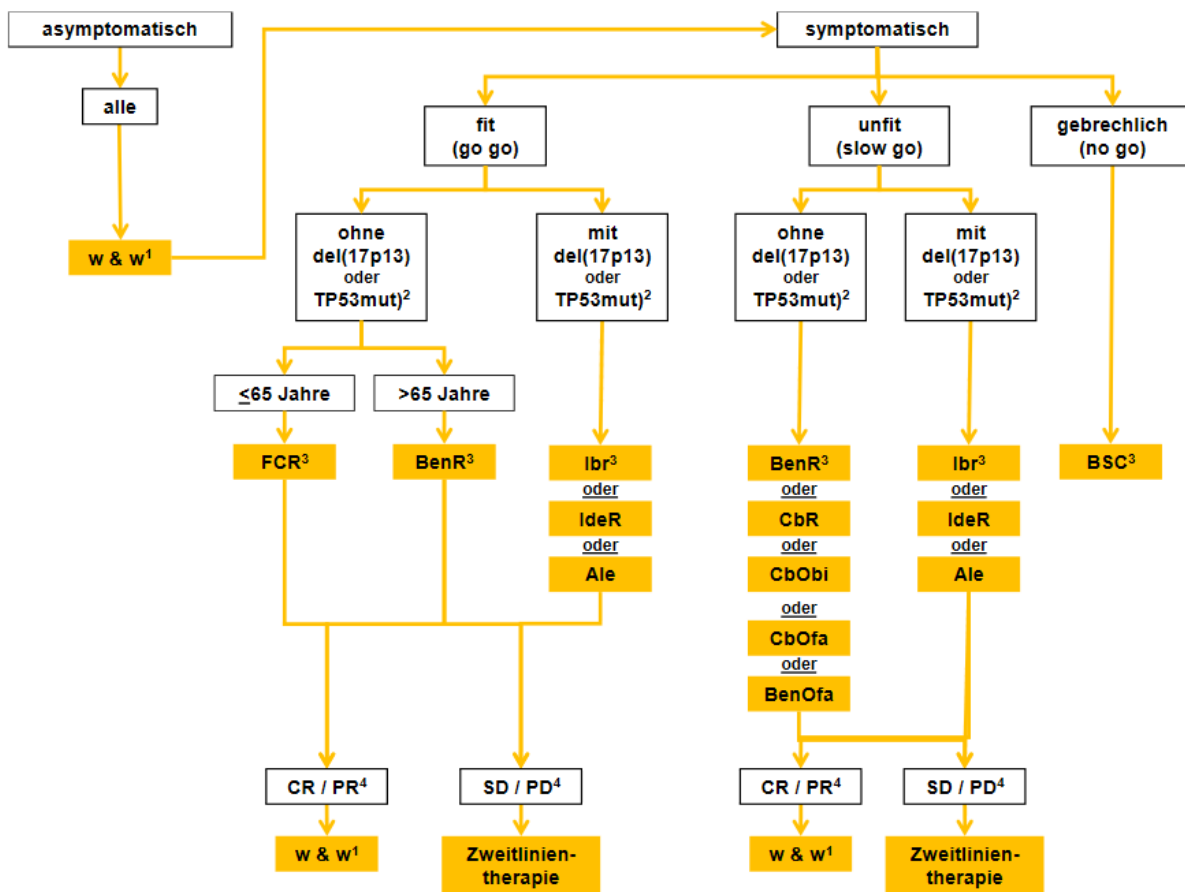


David Cassaret MD

New England Journal of Medicine 2016; 374, 1203-1205

# Therapeutischer Algorithmus: CLL/2014

Abbildung 4: Erstlinientherapie der CLL



Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;

¹ w & w – abwartendes Verhalten;

² zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik;

³ Therapie: Ale – Alemtuzumab, Ben – Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Cb – Chlorambucil, F – Fludarabin, Ibr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab;

⁴ PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung

# Probleme mit Leitlinien/Standards

## Probleme der Leitlinien selbst:

- > Unabhängigkeit der Kommissionsmitglieder
- > Heterogenität in der Qualität der Empfehlungen
- > Umfassender Anspruch

## Probleme mit der Anwendung der Leitlinien:

- > Individuelle Pharmakogenetik (UAW)
- > Begleiterkrankungen (maligne, nicht-maligne)
- > „Subjektive“ Patientenpräferenzen
- > Atypische Krankheitspräsentation

Leitlinien lassen sich bei fast allen (malignen) Erkrankungen nur auf einen Teil der Patienten sinnvoll anwenden (Studien><Praxis/KH)

# Fallbeispiele zum Thema: Therapeutische (De)-Eskalation

---

1. Soldat mit T-NHL
  - > internistische Unbehandelbarkeit
2. Ingenieur mit T-NHL
3. Erzieher mit multiplem Myelom
  - > Patientenpräferenz, Risikoabwägung
4. Rentner mit CLL
5. Rentner mit NSCLC
  - > Geriatriisch palliative Therapie
6. Schülerin mit Morbus Hodgkin
  - > Pharmakogenetik

# 1. T-NHL – JS \* 1976 - Fallbericht

- **09/97 Manöverunfall > Sepsis > ARDS > ECMO**  
**ED T-Zell NHL (ALCL) aus LK-Biopsie**  
**CT > Befall Leber, Bronchien, Magen (IVB)**
- **09/97: 2 x split-CHOP (50%)**
- **10/97 Nierenversagen, toxische Kardiomyopathie,**  
**Neuropathie WHO IV, Langzeitbeatmung**
- **10/97 Keine weitere Therapie (!)**
- **04/16 Remission (19 Jahre)**
- **\*Single split-course CHOP resulting in long-term disease-free survival**  
**in T-NHL, Cancer Therapy Vol 6, 257-262, 2008**



# T-NHL NCCN 2015

Download <> Code

## NCCN Guidelines— Initial Treatment of PTCL

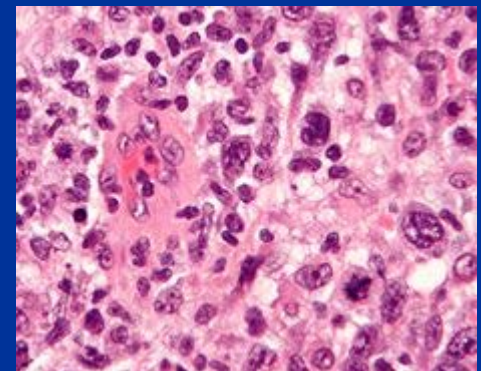
Patient Population	Stage	Induction Therapy	Consolidation Therapy
ALCL, ALK+	I, II	CHOP-21 or CHOEP-21* (3-6 cycles) ± ISRT (30–40 Gy)	Not needed if in remission
ALCL, ALK+	III, IV	Multiagent chemotherapy* (6 cycles)	Consider consolidation with high-dose therapy and stem cell rescue for all patients except low-risk (aallPI)
PTCL, NOS ALCL, ALK - AITL EATL	I-IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinical trial preferred</li> <li>Multiagent chemotherapy* (4-6 cycles) ± ISRT (30–40 Gy)</li> </ul>	

### \*Suggested regimens:

- **CHOP-14 or CHOP-21** (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)
- **CHOEP** (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone)
- **Dose-adjusted EPOCH** (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin)
- **HyperCVAD** (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone) alternating with high-dose methotrexate and cytarabine
- **CHOP followed by IVE** (ifosfamide, etoposide, epirubicin) alternating with intermediate-dose methotrexate [Newcastle Regimen] [studied only in patients with EATL]
- **HyperCVAD** (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone) alternating with high-dose methotrexate and cytarabine

# 1. T-NHL – JS \* 1976 - Erkenntnisse

- „salus aegroti ti suprema lex“/„primum nil nocere“
- Behandlungsverlauf und Therapietoleranz im Einzelfall nicht vorherzusagen
- Sepsis > immunologische Remission ?
  
- Verzicht auf Chemotherapie & autologe Stammzelltransplantation war richtig
- „choosing wisely“  
> Keine weitere Therapie !





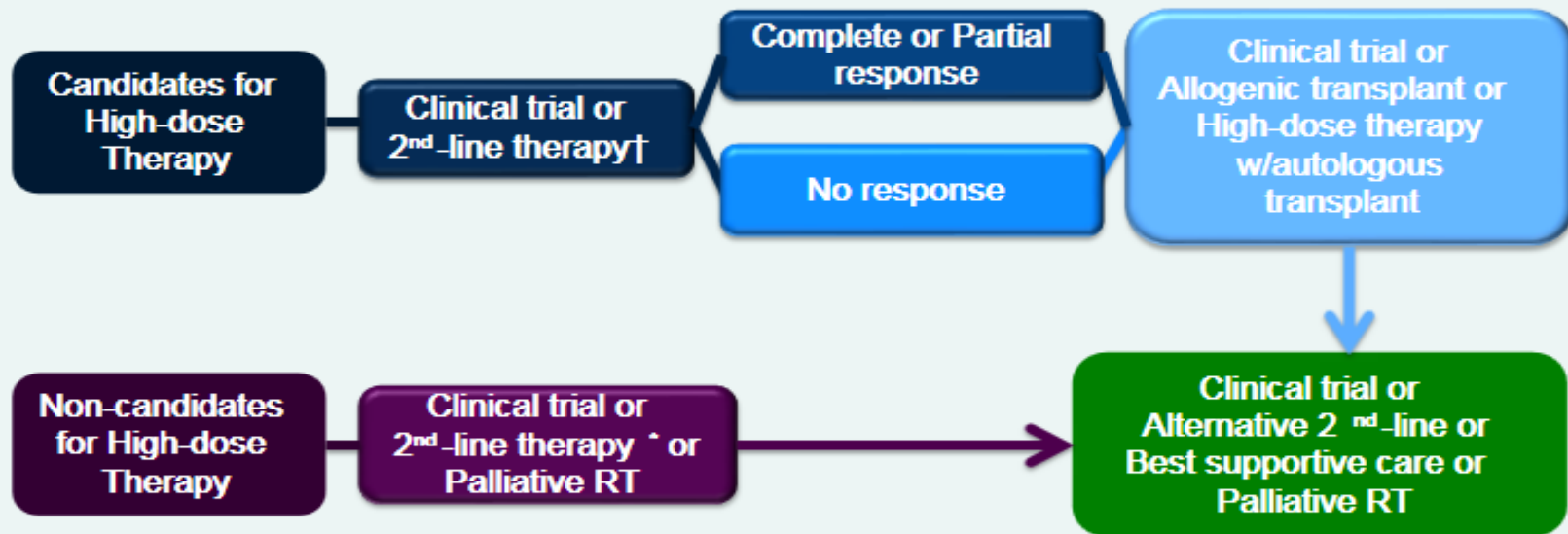
## 2. T-NHL – GW \* 1954 - Fallbericht

- 07/11 Sinusitis > Biopsie > ED T-NHL  
07/11 Chemotherapie SMILE>DHAP>BEAM > CR
- 01/12 Lokale Strahlentherapie rechte NNH
- 07/13 Rezidiv linke NNH  
Ausführliche Diskussion der „salvage“ Optionen
- 07/13 Nelarabin und Radiatio linke NNH
- 09/13 Keine weitere Therapie
- 04/16 Remission (3 Jahre)



# T-NHL-Rezidiv NCCN 2015

## NCCN Guidelines—R/R PTCL

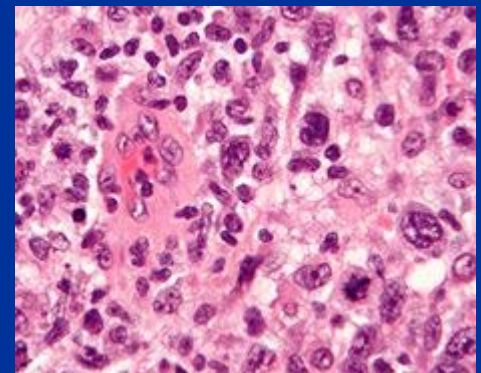


\*Alemtuzumab, bendamustine, belinostat, bortezomib, brentuximab vedotin (sALCL excluding primary cutaneous ALCL, sCD30+ PTCL), cyclosporine (AITL), dose-adjusted EPOCH, gemcitabine, pralatrexate, romidepsin

†Bendamustine, belinostat, brentuximab vedotin (sALCL excluding primary cutaneous ALCL, sCD30+ PTCL), DHAP, ESHAP, dose-adjusted EPOCH, GDP, GemOx, ICE, pralatrexate, romidepsin

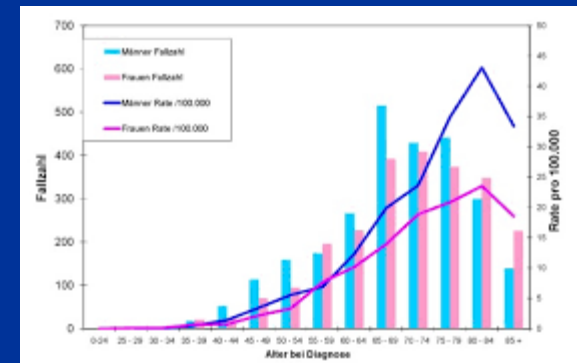
## 2. T-NHL – GW \* 1954 - Erkenntnisse

- **Histologische Beurteilung individualisiert**
- **Ungünstige Prognose klinisch revidiert**
- **Rezidiv-Therapie der T-NHL komplex & riskant**
  
- **Verzicht auf neue Chemotherapie und allogene Stammzelltransplantation war richtig**
- **„choosing wisely“ > ambulante, lokale und wenig toxische Therapie**



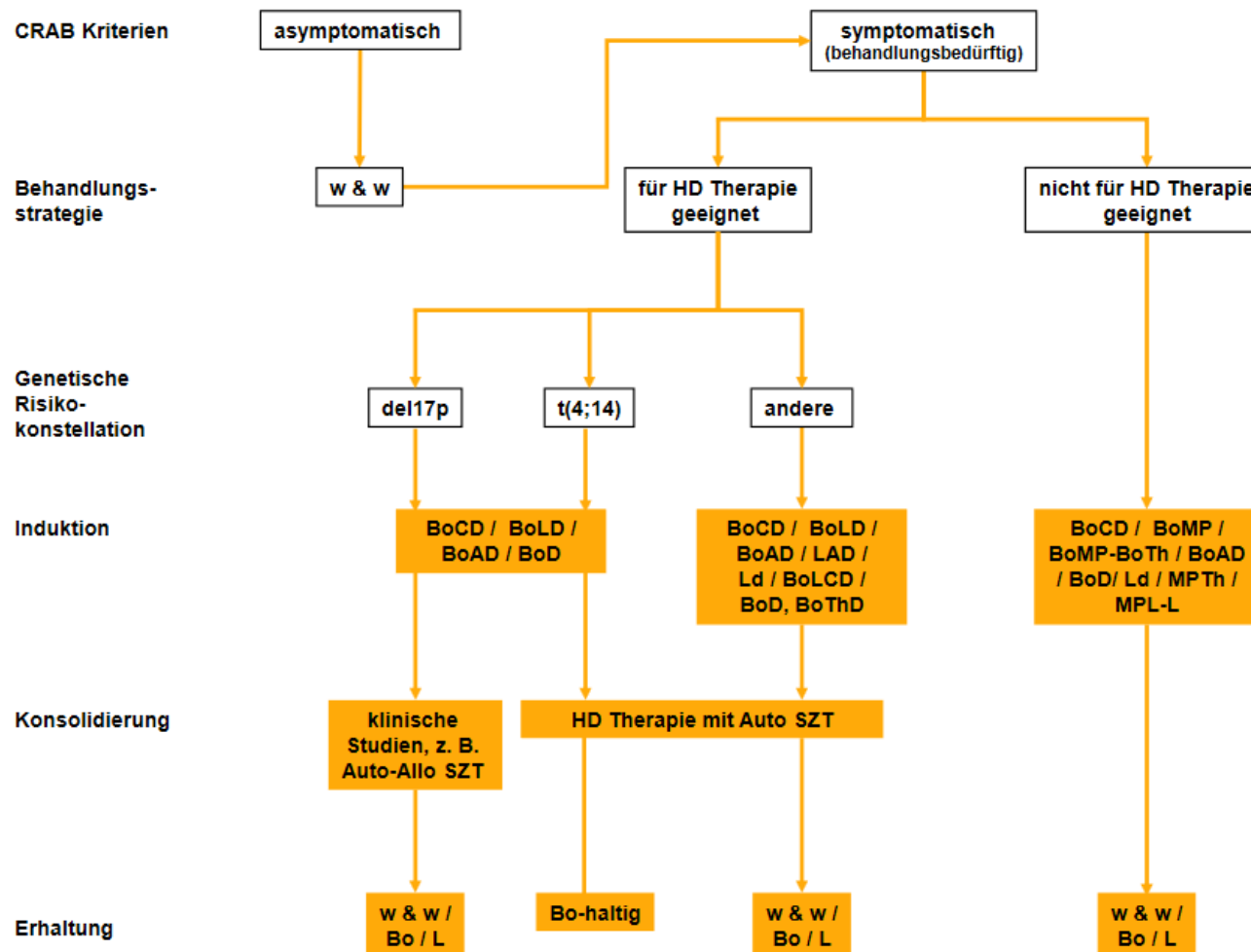
# 3. Myelom – HB \* 1969 – Fallbericht

- 04/08 Rückenschmerzen > ED multiples Myelom  
Risikofaktoren: junges Alter, del 13q14
- 05/08 Chemotherapie BoAD>CAD>DT-PACE
- 11/08 Melphalan-HDC und autologe SZT
- 12/08 Stringente CR
- 12/08 Bruder: HLA-identischer Spender  
Diskussion der Therapieoptionen
- 01/09 Keine weitere Therapie
- 04/16 Remission (8 Jahre)



# Myelom/Oncopedia/2014

Abbildung 3: Therapie-Algorithmus bei Erstdiagnose

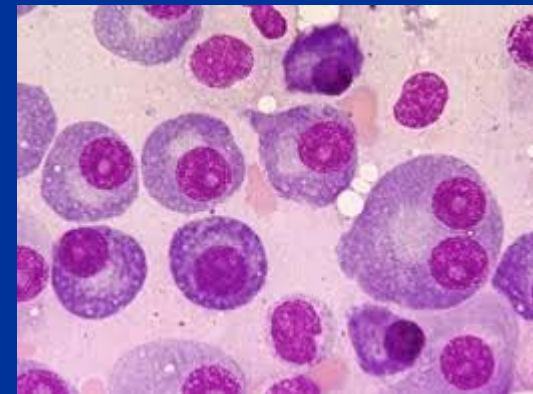


Legende: <sup>1</sup>w&w - watch and wait: abwartendes Verhalten;

<sup>2</sup> Therapie: A - Doxorubicin, Auto SZT - autologe Stammzelltransplantation, Auto-Allo SZT - autologe und nachfolgend allogene Stammzelltransplantation, Bo - Bortezomib, C - Cyclophosphamid, CRAB Kriterien, siehe Kapitel 6.1; D - hochdosiertes Dexamethason, d - niedrigdosiertes Dexamethason; L - Lenalidomid; M - Melphalan, P - Prednisolon, T - Thalidomid;

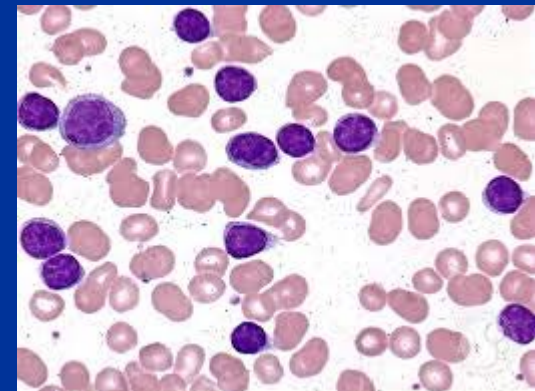
# 3. Myelom – HB \* 1969 - Erkenntnisse

- Risikofaktoren wurde im Rahmen der Therapie individualisiert berücksichtigt
- Verzicht auf konsolidierende allogene Stammzelltransplantation war richtig
- „choosing wisely“
  - > Intensivierte Standard-Therapie
  - > Verzicht auf experimentelle zweite allogene Stammzelltransplantation



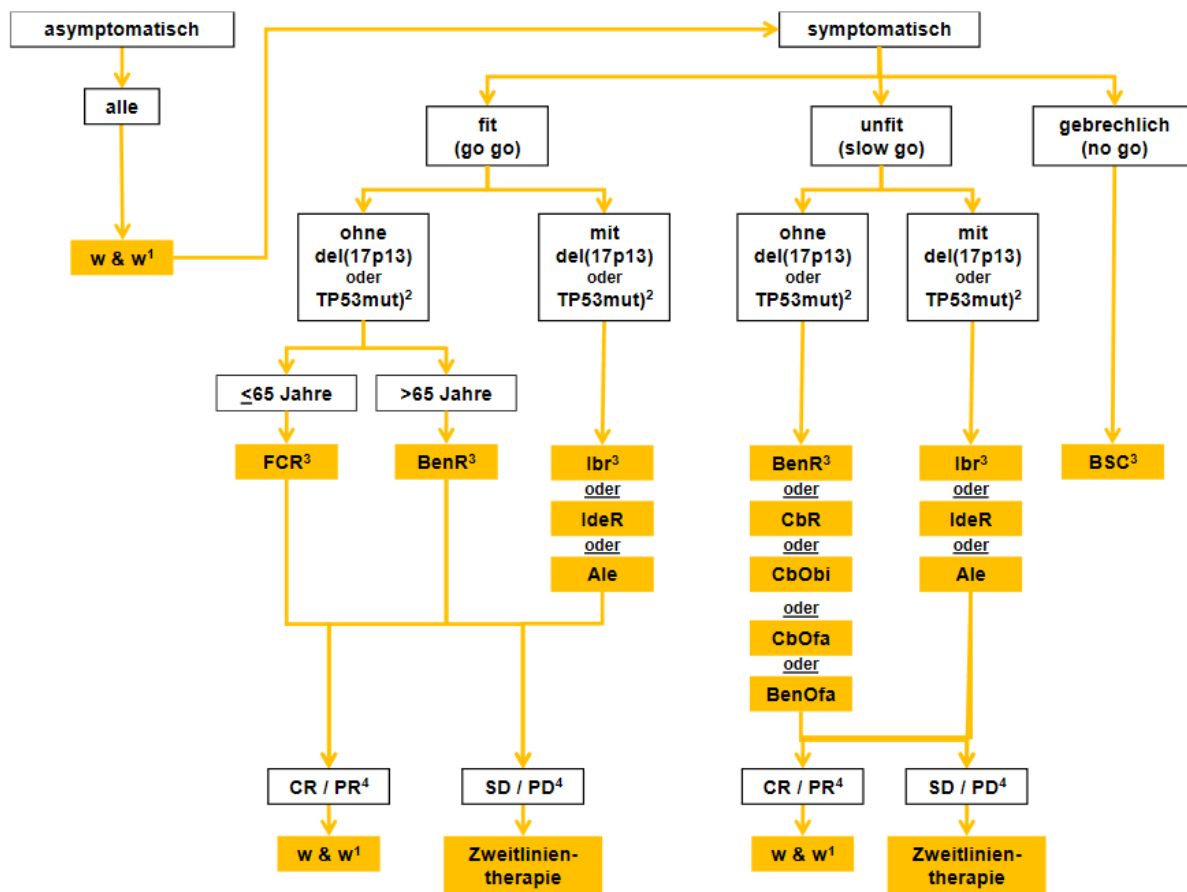
## 4. CLL – GF \* 1930 – Fallbericht

- **07/03** Zufallsdiagnose B-CLL
- **03/05** B-Symptomatik  
LZ 121.000/ $\mu$ l  
Hb 11 g/dl  
TZ 90.000/ $\mu$ l
- **04/05** Chemotherapie: Chlorambucil, 10 mg/w
- **04/16** Keine B-Symptome  
LZ 14.000/ $\mu$ l  
HB 14 g/dl  
TZ 125.000/ $\mu$ l  
Remission (11 Jahre)



# CLL/Oncopedia/2014

Abbildung 4: Erstlinientherapie der CLL



Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;

¹ w & w – abwartendes Verhalten;

² zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik;

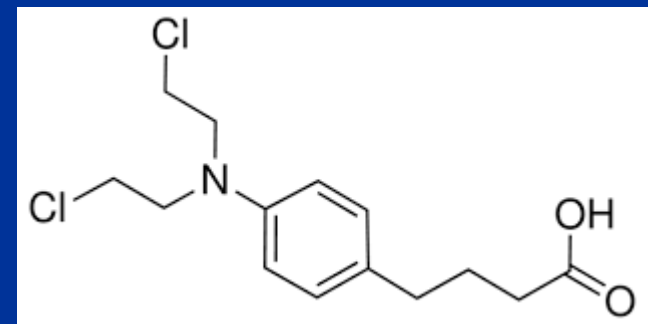
³ Therapie: Ale – Alemtuzumab, Ben – Bendamustin, BSC – Best Supportive Care, C – Cyclophosphamid, Cb – Chlorambucil, F – Fludarabin, Ibr – Ibrutinib, Ide – Idelalisib, Obi – Obinutuzumab, Ofa – Ofatumumab, P – Prednison, R – Rituximab;

⁴ PD – Progress, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung



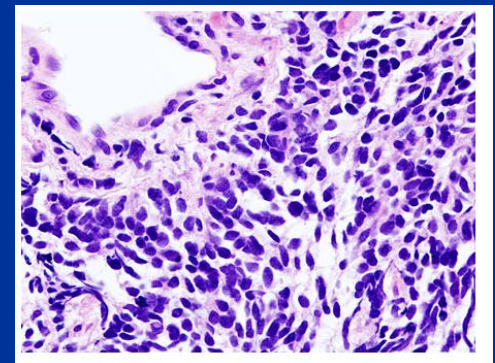
## 4. CLL – GF \* 1930 - Erkenntnisse

- Therapiebeginn 75 Jahre
- Aktuell 87 Jahre
- Verzicht auf intensivere Diagnostik und Therapie war richtig
- „choosing wisely“
  - > Vereinfachung der Therapie
  - > Verzicht auf Antikörpertherapie



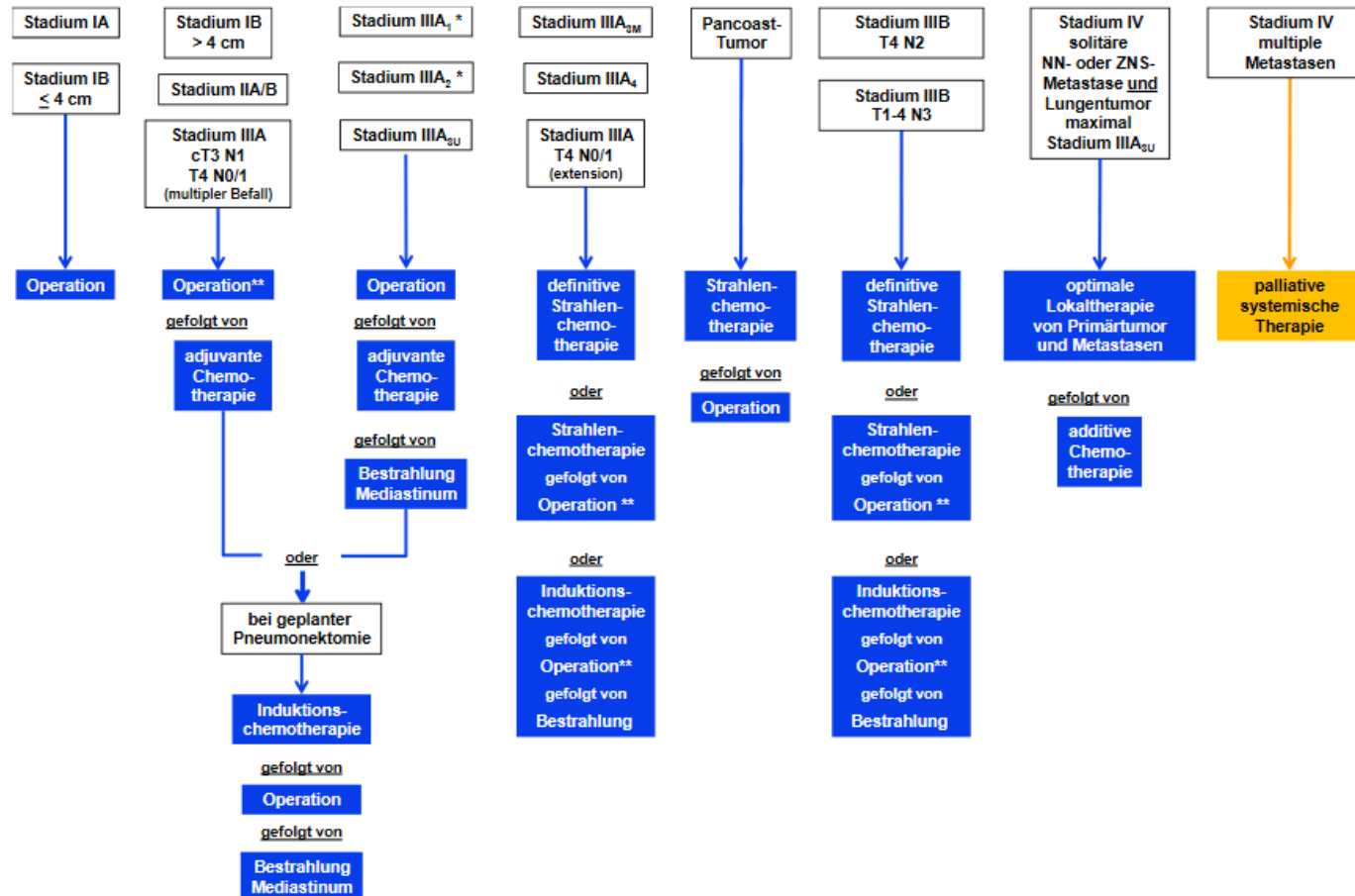
## 5. NSCLC – HK \* 1934 – Fallbericht

- 07/13 ED NSCLC T4N2M0
- 07/13 Primäre palliative Strahlenchemotherapie  
Carboplatin/Paclitaxel > PR
- 05/15 Erneute Krankheitsprogression  
Orale Therapie mit Vinorelbin/MTX
- 03/16 Keine wesentlichen Nebenwirkungen  
Rückläufige B-Symptome  
Rückläufige Pleuraergüsse
- 03/16 Tod des Patienten (82 Jahre)  
Remissionsdauer 9 Monate



# NSCLC/Oncopedia/2016

Abbildung 4: Therapiestruktur für das Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC)



Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie;

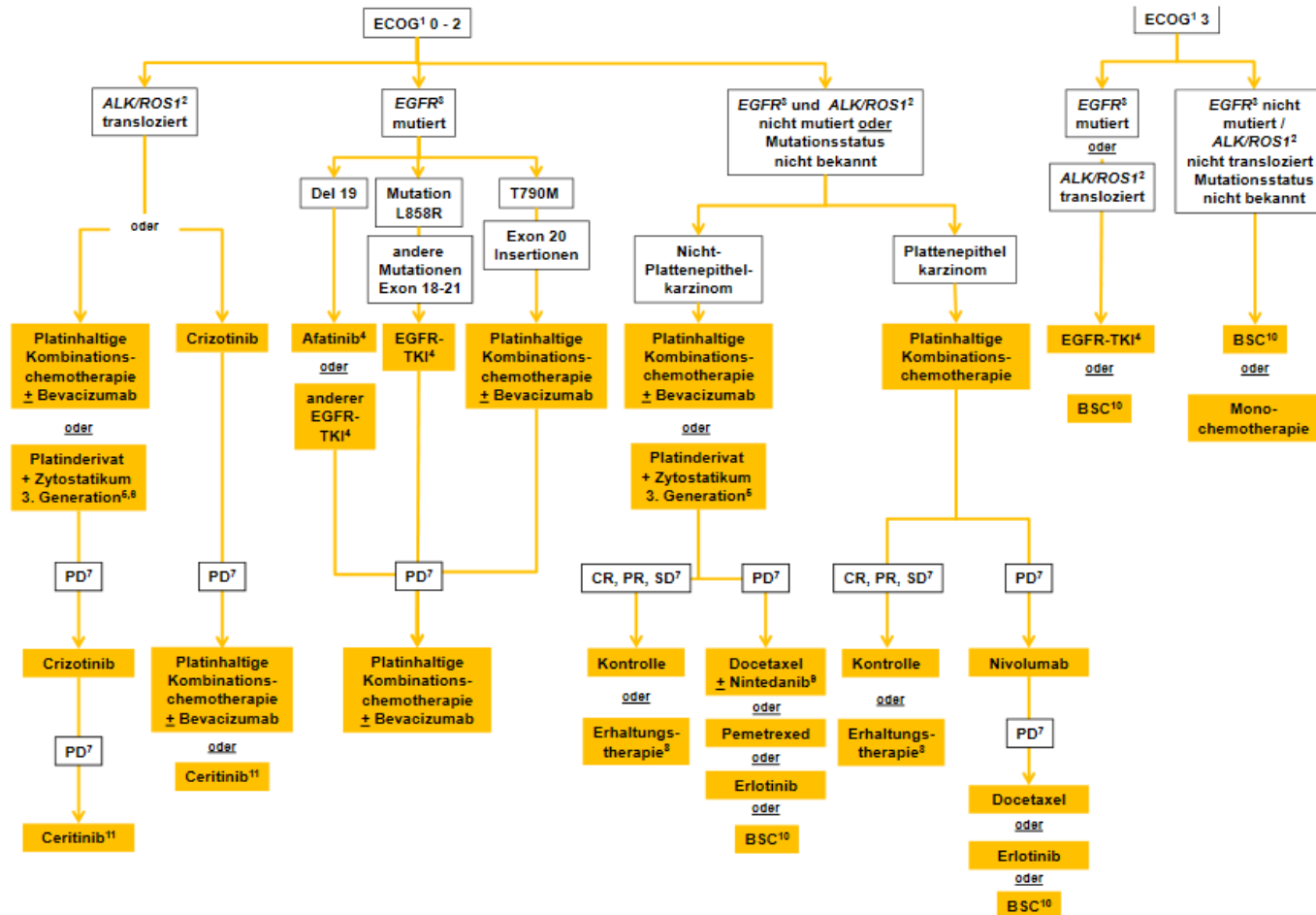
\* klinische Stadien;

\*\* individuelle Konzepte bei den Stadien IIIA cT3N1 und T4N0/1 in Abhängigkeit von den benachbarten, infiltrierten Strukturen (z. B. Wirbelkörper, Mediastinum, große Gefäße)

Die Empfehlungen für die lokale Therapie mit kurativem Anspruch gelten für die gesamte Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome. Bei der palliativen systemischen Therapie werden die Empfehlungen nach histologischen und genetischen Markern differenziert.

# NSCLC/Oncopedia/2016

Abbildung 5: Algorithmus für die medikamentöse Erstlinientherapie in fortgeschrittenen Stadien



Legende:

<sup>1</sup>Eastern Cooperative Oncology Group – Klassifikation des Allgemeinzustandes;

<sup>2</sup>ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase;

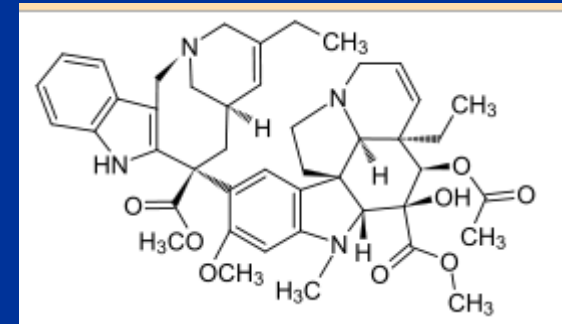
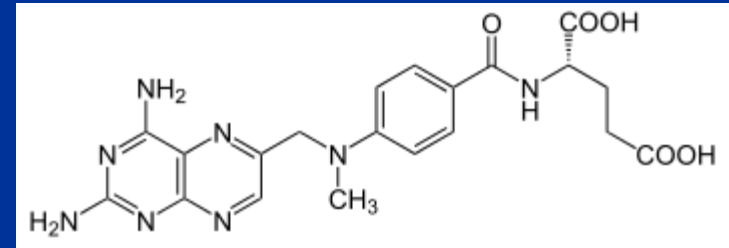
<sup>3</sup>EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor;

<sup>4</sup>Afatinib – Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit aktivierenden Exon 19-Deletionen;

<sup>5</sup>Zytostatika 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbine;

# 5. NSCLC – HK \* 1934 - Erkenntnisse

- Therapiebeginn 79 Jahre
- Verstorben mit 82 Jahren
- Verzicht auf intensive Rezidiv-Therapie war richtig
- Wirksame alte Medikamente (MTX: 1948; VR: 1989)
- „choosing wisely“
  - > ambulante, orale Therapie
  - > Verzicht auf „neue Substanzen“

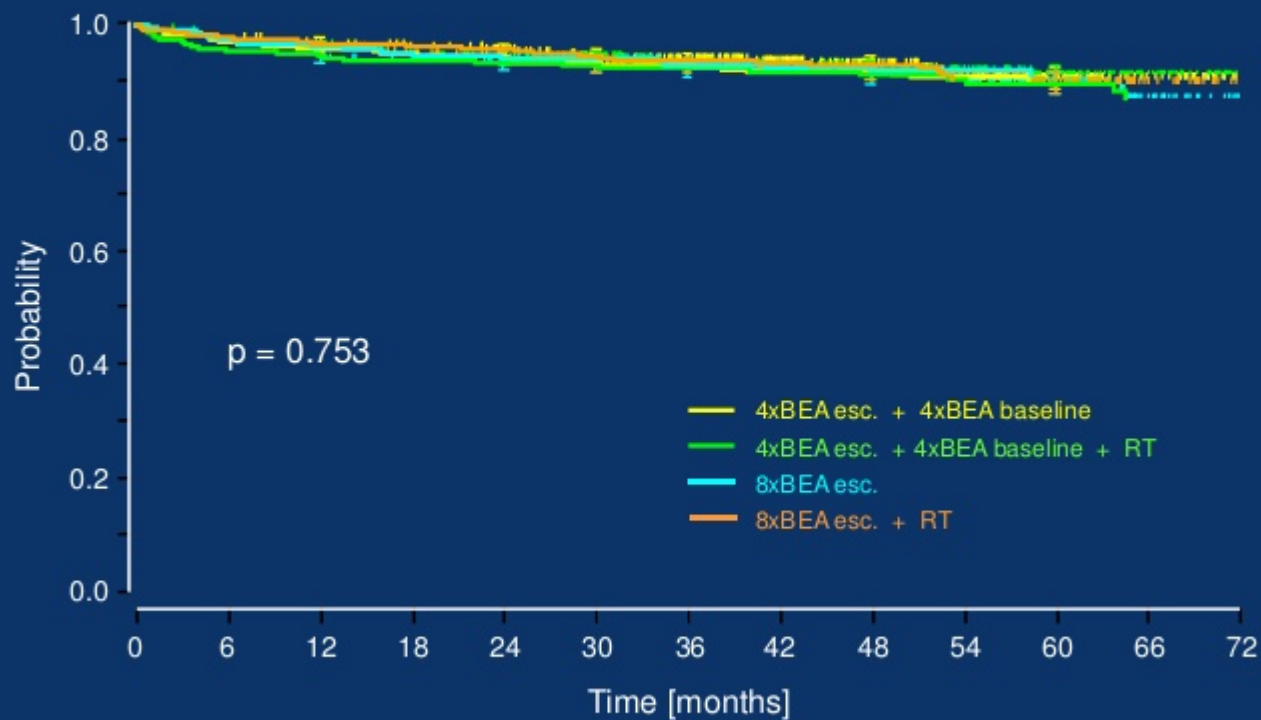


## 6. HD – KS \* 1984 – Fallbericht

- **02/02** ED Morbus Hodgkin (HD)  
Stadium IVA (Knochen+/Knochenmark+)
- **02/02** Therapie nach HD15  
Nach 4 Zyklen komplette Remission
- **08/02** 6 Zyklen BEACOPP > 6 x dosisreduziert
- **09/02** Beendigung der Chemotherapie  
Verzicht auf Strahlentherapie
- **04/16** Komplette Remission (14 Jahre)

# GHSG - HD12 – 1999/2003

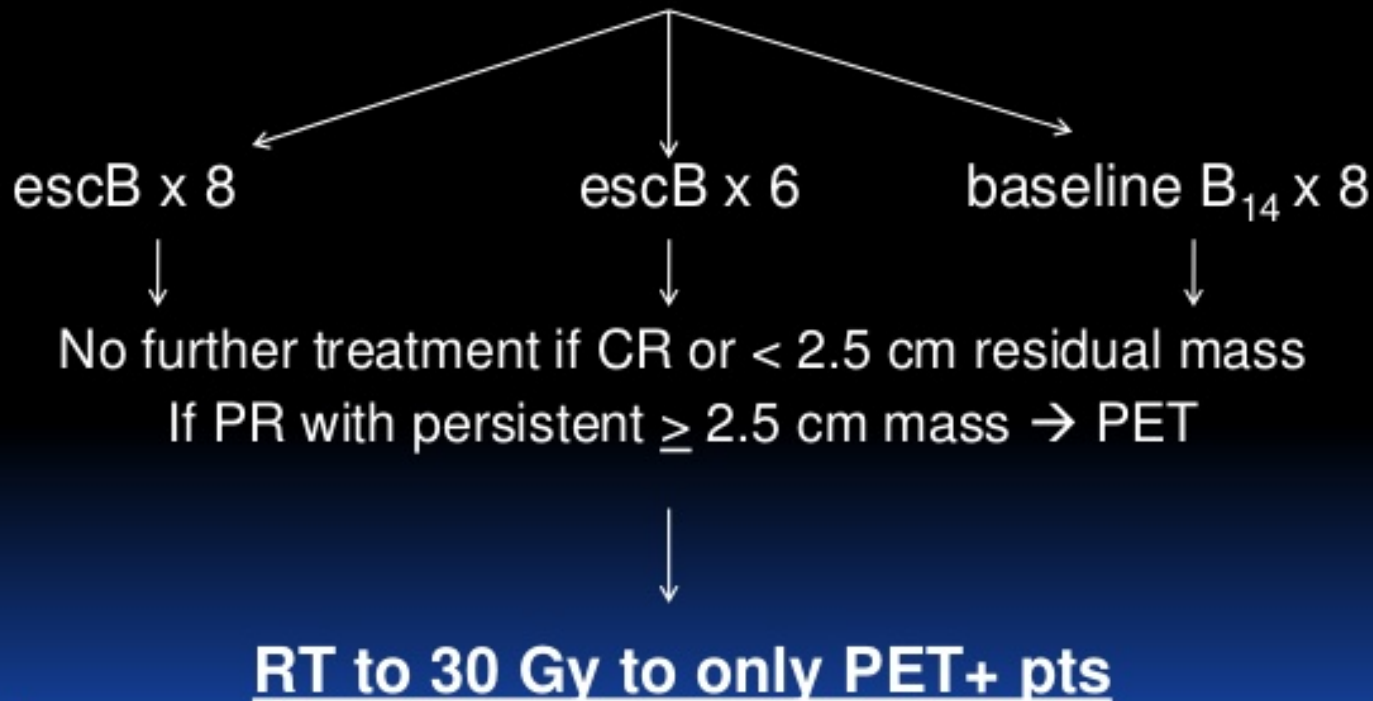
## HD12 (5/2006): OS All 4 Arms at 4 Years Med. Obs. Time



# GHSG - HD 15 – 2003/2008

## Advanced-Stage HL: GHSG HD15

Stage IIBE, IIBX, III-IV HL



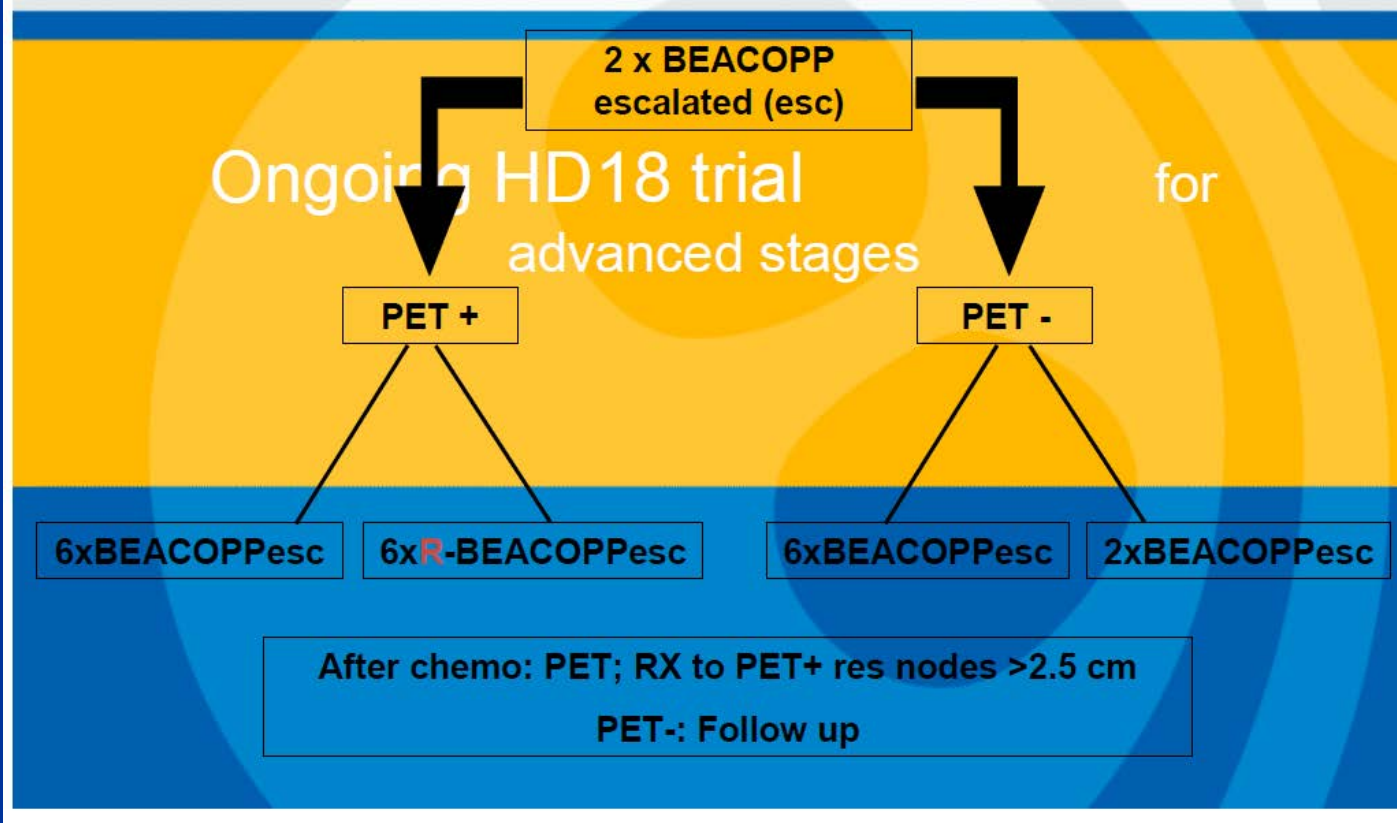
4-year PFS rates of 92.6% (PET -) and 92.1% (PET +)



# GHSG - HD 18 – 2009/2016

German Hodgkin Study Group  
Deutsche Hodgkin Studiengruppe

**GHSG**   
www.ghsg.org



# Oncopedia - 2014

---

## Therapie für fortgeschrittene Stadien:

Standard ist alleinige Chemotherapie:  
6 Zyklen BEACOPP-eskaliert.

Es zeigt gegenüber ABVD eine deutliche Verbesserung hinsichtlich Tumorkontrolle und Gesamtüberleben.

In der HD15-Studie der GHSG wurde gezeigt, dass eine Therapie mit 6 Zyklen BEACOPP-eskaliert weniger toxisch und effektiver ist als der bisherige Standard von 8 Zyklen BEACOPP-eskaliert (FFTF 89,3% vs. 84,4%; OS 95,3% vs. 91,9%).

## 5. HD – KS\* 1984 - Erkenntnisse

- Alter zur Therapiebeginn 18 Jahre
- In folgenden Studiengenerationen Reduktion der Therapieintensität
- Internationaler Therapie-Standard: ABVD
- „choosing wisely“
  - > Reduktion der Therapie mit jedem Zyklus
  - > Verzicht auf zwei „fehlende“ Zyklen BEACOPP

# Zusammenfassung I

---

- 1. S-3 Leitlinien, Studienprotokolle, Standardempfehlungen der Fachgesellschaften sind Basis der Therapie-Entscheidungen für die meisten Patienten in der Hämato-Onkologie**
- 2. Dennoch sind viele dieser therapeutischen Algorithmen nicht für alle Patienten ausreichend geeignet, belegt, differenziert oder klinisch sinnvoll anwendbar**
- 3. Eine zentrale Aufgabe der Hämato-Onkologie besteht daher in der Unterscheidung zwischen „Standard-Patienten“ und „Ausnahmefällen“**
- 4. Um diese Differenzierung zu leisten ist langjährige kritische Behandlungserfahrung, kritische Lektüre der Fachliteratur und eine individualisierte Betrachtung des Krankheitsfalles erforderlich**

# Zusammenfassung II

---

5. Eine rationale pharmakologische Entscheidung kann nur gefällt werden, wenn genug Informationen über Sicherheit und Wirksamkeit des Medikamentes/Behandlungskonzeptes vorliegen
6. Bei den in den letzten 20 Jahren entwickelten Wirkstoffen und Therapieverfahren ist die Evidenz für eine sichere und rationale Behandlungsentscheidung in vielen Fällen zu gering
7. „Choosing wisely“ kann hier bedeuten, daß man im Interesse der Patienten den Einsatz dieser Wirkstoffe und Verfahren im Einzelfall begrenzen, beenden oder primär vermeiden muss

Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit !

