



Nachlese zum

Österreichischen MYELOMTAG 2020

**Für Patient*innen und Angehörige
von 17. Oktober 2020**

Zusammenfassung der Vorträge

von Reinhard Busch

Haftungsausschuss:

Der Autor übernimmt keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen. Haftungsansprüche gegen den Autor, welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern seitens des Autors kein nachweislich vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt.

Die Originalvorträge und die Fragenbeantwortungen finden Sie unter www.multiplesmyelom.at

Wir sind
für Sie da!



Gefördert aus den Mitteln
der Sozialversicherung



INTERNATIONAL
MYELOMA FOUNDATION



Begrüßung

Sonja Pearsall, Obfrau

Herzlich willkommen zu unserem ersten virtuellen österreichischen Myelomtag. Besondere Situationen erfordern besondere Lösungen. Wir sehen diesen Myelomtag auch als Chance, all jene Patient*innen, die nicht persönlich zu einem Treffen kommen können, virtuell zu erreichen.

Vorab möchte ich mich mit drei großen Anliegen an Sie wenden:

1. Bitte lassen Sie sich gegen die Influenza und die Pneumokokken impfen. Sie schützen sich damit! Auch das Umfeld kann die Patient*innen schützen in dem sich auch die Familienmitglieder impfen lassen. Auf unserer Homepage und unserer Facebook-Seite finden sie Informationen zu Impfeempfehlungen für Myelompatient*innen in Form unserer Impfbroschüre und einer Zusammenfassung eines aktuellen wissenschaftlichen Artikels auf Seite 3 dieser Broschüre.
2. Plasma spenden kann Leben retten! Helfen Sie bitte mit, den Aufruf zu verbreiten. Alle jene Personen, die eine COVID-Erkrankung durchgemacht und damit Antikörper gebildet haben, können durch Ihre Plasmaspenden schwere COVID-Verläufe abschwächen und Leben retten.
3. Unsere Organisation hat 2018 ein kostenloses und anonymes telefonisches Beratungsservice für Myelompatient*innen und Angehörige ins Leben gerufen, 0800 0900 44 das "Myelom am Telefon". Ein höchst qualifiziertes, ärztliches Beratungsteam hilft Ihnen bei jenen Fragen, welche aus Zeit- oder anderen Gründen mit den behandelnden Onkolog*innen noch offenstehen. Alle weiteren Details finden Sie auf www.myelom-am-telefon.com

Unser Dank gilt den Vortragenden und den vielen Händen unseres Myelom-Teams. Auch unseren Sponsoren danken wir für Ihre Unterstützungen. Möge es für uns alle ein interessanter und informativer Myelomtag werden, mit vielen Erkenntnissen und Einsichten.

Einleitung

Dr. Reinhard Busch, Stv. Obmann und Patient seit 2011

Die zurzeit vielen Behandlungsmöglichkeiten des Myeloms resultieren daraus, dass die medizinische Forschung das Myelom immer besser analysieren und neue Angriffspunkte finden kann. Dies ist notwendig, weil „**das Myelom kennt keinen Lockdown!**“.

Der **Erfahrungsaustausch** fehlt uns derzeit ganz besonders. Dabei geben wir uns gegenseitig viel Hoffnung und Zuversicht. Die Informations- und **Wissensvermittlung** ist die zweite Säule unserer Selbsthilfearbeit. Die heutige Veranstaltung kann auch sehr viel Mut und Hoffnung geben. Allen Vortragenden danken wir für Ihr Bemühen, uns Laien die Zusammenhänge zu erklären.

Was bewegt uns, auch in Zeiten wie diesen, zu einer solchen Veranstaltung? Es ist nachgewiesen, dass **informierte Patienten** Therapien leichter bewältigen, eine bessere Lebensqualität haben und wenn sie mit den Ärzten zu gemeinsamen Therapie-Entscheidungen finden, auch **länger leben**. Verständnis und Zustimmung zu Therapien geben Sicherheit und beruhigen.

Wir wollen Sie mit dieser Veranstaltung zuversichtlich und optimistisch stimmen und Sie darin bestärken sich immer wieder Wissen über unsere Erkrankung anzueignen. Dabei geht es um:

- Behandlungen zu verstehen,
- Mitentscheiden zu können und dadurch
- Eigenverantwortung übernehmen zu können.

Es geht schließlich um nicht weniger als um **u n s e r e i g e n e s L e b e n !**



Impfempfehlungen für Patienten mit multiplen Myelom

Prof. Dr. Heinz Ludwig, Wilhelminen Krebsforschungsinstitut, Wien

Patienten mit multiplen Myelom leiden häufig unter einer geschwächten Immunabwehr. Nicht nur die Krankheit selbst, auch die Nebenwirkungen der verschiedenen Therapien führen zu einer verminderten Reaktion des Immunsystems bei der Bekämpfung von Krankheiten. Infektionen zählen daher noch immer zu den häufigsten nicht Myelom-bedingten *Todesursachen*. *Es sollten daher alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um das Risiko für Infektionen zu vermindern. Aus diesem Grund werden Patienten mit multipltem Myelom, aber auch jenen mit MGUS (monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz) und SMM (Smoldering multiples Myelom) unten angeführte Impfungen empfohlen¹.*

Infektion	Impfstoff	Empfehlung	Dosen
Influenza	3 bzw. 4 Virenstämme (saisonal verschieden, diverse Hersteller)	Alle Patienten, Familienmitglieder und enge Kontakte sowie Gesundheitspersonal	2, oder Antikörperbestimmung nach erster Dosis, falls ausreichend 1 Dosis; jährlich
<Pneumokokken	Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugat, 13 Serotypen (Prevenar®)	Alle Patienten	1
	Pneumokokken Polysaccharid, 23 Serotypen (Pneumovax®)	6-12 Monate nach PCV13	1-3, Auffrischung alle 3 Jahre
Gürtelrose (Herpes zoster)	Rekombinanter Impfstoff (Shingrix®)	Alle Patienten	2
	Inaktivierte Varicella Zoster Viren (Zostavax®)	Alle Patienten	4
Haemophilus influenzae	Haemophilus influenzae Typ B Polysaccharid (Hiberix®)	Alle Patienten	1
Hepatitis A	Inaktivierte Hepatitis A Viren (Twinrix®; inkludiert Hepatitis A+B)	Nur für Patienten, die in endemische Gebiete reisen	2
Hepatitis B	Rekombinantes Hepatitis B Oberflächen Antigen (Twinrix®; inkludiert Hepatitis A+B)	Nur für Patienten, die in endemische Gebiete reisen, bei beruflicher/ privater Exposition und bei Hämodialyse	3, Antikörpernachweis und ggf. Auffrischung nach 5 Jahren
FSME	Inaktivierte FSME Viren (Encepur®)	Nur für Patienten, die sich häufig in der Natur aufhalten und in Endemiegebieten (wie Österreich) leben	Nach üblicher Grundimmunisierung Auffrischungsimpfung alle 5 Jahre, bei Personen über 65 Jahre alle 3 Jahre

Nach einer **autologen Stammzelltransplantation** scheint eine Auffrischung mit diesen Impfungen (6-12 Monate später) bzw. eine Titerüberprüfung sinnvoll. Außerdem empfiehlt es sich, den Status von **Tetanus/Diphtherie/Keuchhusten** zu überprüfen. Tetanus sollte alle 10 Jahre aufgefrischt werden. Des Weiteren sollte ein Antikörpernachweis von **Masern/Mumps/Röteln** durchgeführt und ggf. 24 Monate nach Stammzelltransplantation eine Auffrischung erfolgen.

¹Modifiziert nach „Recommendations for Vaccination in Multiple Myeloma: A Consensus of the European Myeloma Network“ von Ludwig H et al., erschienen in der Fachzeitschrift *Leukemia* (online veröffentlicht am 19. August 2020, open access)



Mag. Harald SCHMADLBAUER

Ausbildung:

Studium der Rechtswissenschaften (Linz 2000)
staatlich geprüfter Bilanzbuchhalter (Linz 2003)
General Management Ausbildung (Salzburg 2006)

Derzeitige Funktion:

Leiter der Landesstelle Oberösterreich (ÖGK) (seit 2020)
Leiter des Expertisezentrums für Gesundheitsförderung,
Prävention und Public Health (ÖGK) (seit 2019)

Zum Inhalt des Vortrages:

„Selbsthilfe-Organisationen - Bedeutung in der Gesundheitslandschaft“

Selbsthilfegruppen sind zentrale Ansprechpartner für die soziale Krankenversicherung, wenn es um die Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung geht – von Gesundheitsförderung und Prävention über die Kuration bis zur Rehabilitation.

Diese Zusammenarbeit findet sowohl bundesweit als auch regional statt.

Dabei sollen Informationen in beide Richtungen fließen, damit die Versicherten und Patienten bestmöglich von der Partnerschaft profitieren.

Zusammenfassung des Vortrages:

„Selbsthilfe-Organisationen - Bedeutung in der Gesundheitslandschaft“

Vorstellung der Organisation der Österreichischen Gesundheitskasse in der Neuorientierung der Sozialversicherung. Unter dem Dachverband: ÖGK, PVA, AUVA, SVS und BVAEB. Innerhalb der ÖGK ist Mag. Schmadlbauer mit den obigen Agenden direkt dem österr. Generaldirektor unterstellt.

Auf der gesetzlichen Grundlage des ASVG garantieren rund 12.000 Mitarbeiter in ca. 100 Gesundheitseinrichtungen, sowie etwa 20.000 Vertragspartner den Versicherungsschutz für 7,2 Mio. Österreicher*innen.

Das Expertisezentrum GFP bietet Unterstützung für Bevölkerungsgruppen jeden Alters in den Bereichen Förderung der Eigenverantwortung und Ermöglichung gesunder Lebensbedingungen.

„SH-Gruppen sind für die ÖGK zentrale Partner bei der Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung in unserem Land.“ Dabei ist die Zusammenarbeit mit allen österr. SH-Organisationen dem Geschäftsbereich GFP zugeordnet. Die Chancen für das Gesundheitssystem in dieser neu zu strukturierenden Zusammenarbeit ergeben sich einerseits durch fundierte **Informationen Richtung ÖGK:**

- Bei Problemen beim Übergang zwischen Leistungsträgern (zB. zwischen Kliniken und Niedergelassenen) und Versorgungsstufen.
- Beim dringenden Bedarf an modernen und nachweislich wirksamen Therapien.
- Erkenntnisse zum Austausch weniger wirksamen Therapien.
- Beim Bedarf an erstklassigen Informationen von allen Behandlern und Versorgungsstufen zur Verbesserung der Therapieergebnisse.

andererseits durch **direkte Angebote der ÖGK an die SHGs.**

- Räumliche Angebote
- Gemeinsame Veranstaltungen und Informationen wie an diesem Myelomtag
- Jährliches Förderungsprogramm für Projekte wie diesen Myelomtag
- Case Management als soziales Netzwerk mit persönlicher Begleitung im Falle von Krankheit oder Unfall in der Familie mit mehr als 70 regionalen Ansprechpartnern alleine in OÖ.
- U.a.m.

Der regelmäßige Austausch mit den **SHGs als Multiplikatoren** wird in Zukunft stark ausgebaut.

Die Förderungskonzept der Bundes-SV auf Projektbasis für die Selbsthilfe in ganz Österreich besteht aus 4 Säulen:

Säule 1: Förderung auf regionaler und lokaler Ebene (jährlich € ca. 300.000,--)

Säule 2: Förderung der bundesweiten themenbezogenen SH-Organisationen

Säule 3: Bundesverband der themenbezogenen SH-Organisationen

Säule 4: Österr. Kompetenz- und Servicestelle für Selbsthilfe „ÖKUSS“

Die aktuelle Situation der ÖGK: Erleichterung und Sicherstellung der Versorgung für die Patienten und die Vertragspartner, leider begleitet von wirtschaftlichen Problemen durch die Stundungen der Beitragszahlungen und die Verringerung der Beschäftigung.



OÄⁱⁿ Drⁱⁿ. Ella WILLENBACHER

Geboren 22.09.1973 in Taschkent. Studium der Humanmedizin in Bischkek, Freiburg und Würzburg, dort auch Promotion. Ärztliche Berufstätigkeit in Titisee-Neustadt, Triberg, Freiburg und seit 2007 an der Universitätsklinik V: Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Universität Innsbruck. Fachärztin für Innere Medizin mit Additivfach Hämatologie & Onkologie.

Spezialgebiete und wissenschaftliche Schwerpunkte: Multiples Myelom, maligne Lymphome und klinische Studien.

ella.willenbacher@i-med.ac.at

Zum Inhalt des Vortrages:

„Das Myelom - Diagnose und Ersttherapie“

Das Multiple Myelom wird manchmal erst im Rahmen der Behandlung schwerer Komplikationen wie Nierenversagen und/oder einer osteolytischen Skeletterkrankung erstdiagnostiziert, immer häufiger aber im Rahmen der Abklärung auffälliger Laborbefunde (Blutarmut, Eiweißvermehrung etc.). Da es sich häufig aus Vorstufen (MGUS, smoldering Myeloma) entwickelt stellt sich die Frage wie diese zu überwachen sind und wann der richtige Zeitpunkt zur Einleitung einer Therapie gekommen ist. Hierzu existieren unterschiedliche Empfehlungen auf die im Detail von mir eingegangen wird.

Wenn die Entscheidung zur Einleitung einer Therapie gefallen ist, muß diese auf den Patienten und seine Situation angepaßt werden um ein gemeinsames Therapieziel zu definieren. Faktoren wie Alter, Begleiterkrankungen, die Dynamik der Myelomerkrankung und persönliche Präferenzen sind dabei abzuwägen um zwischen intensiveren und weniger intensiveren Therapieansätzen zu entscheiden. Auf der anderen Seite muß beurteilt werden, ob eine Langzeitkontrolle der Myelomerkrankung oder eine Symptomkontrolle angestrebt wird. Im Vortrag wird dieser Entscheidungsprozeß an beispielhaften Fällen dargestellt und kann dann gemeinsam diskutiert werden.

Zusammenfassung des Vortrages:

„Das Myelom - Diagnose und Ersttherapie“

➤ **Einleitung:**

MM ist eine bösartige Erkrankung des Knochenmarks, insbesondere in den Knochen des Oberkörpers inkl. Becken. Beeinträchtigt wird dadurch die Blutbildung (neben den roten Blutkörper und den Blutplättchen insbesondere die Bildung der weißen Blutkörper und das darauf beruhende Immunsystem. Aus Stammzelle entwickeln sich myeloide bzw. lymphoide Vorläuferzellen. Aus letzteren entstehen u.a. T- und B-Lymphozyten und aus letzteren die Plasmazellen. Ein unkontrolliertes Wachstum monoklonaler Plasmazellen führt zur massiven Ausscheidung von untauglichen Proteinen (Immunglobulinen) und damit zum Myelom.

Diese überschießend produzierten und unnützen Proteine (IgG, IgA, Leichtketten λ und κ u.a.) sind vornehmlich raumgreifend im Knochenmark, lagern sich aber auch im ganzen Körper, an den Nerven der Extremitäten und insbesondere in der Niere ab und führen dort zu schweren Schäden.

➤ Die **Anamnese** des Myeloms zeigt folgendes Bild:

- B-Symptomatik: Fieber, ungewollte Gewichtsabnahme, Nachtschweiß
- Infektneigungen, Herpesviren
- Blutungen
- Schmerzen (Knochenbrüche ohne Gewalteinwirkung, extramedulläre Erscheinungen)
- periphere Gefühlstörungen (Polyneuropatie)

➤ **Laboruntersuchung** des Blutbildes:

- Blutarmut, Schwäche
- Erhöhte Werte für Eiweiß (auch im 24h-Urin), Calcium, LDH und β_2 Mikroglobulin
- Elektrophorese und Immunhistochemie (Antigen-Präsentation auf der Myelomzelle)
- Zytogenetik (Veränderte Chromosomen durch fehlende oder verschobene Gene im Laufe des Lebens) (z.B. Risikopotential bei del (17p))

➤ **Bildgebung** (CT, Pet-CT) zeigt Osteolysen. MRI zeigt auch extramedulläre Raumforderungen.

Wichtig ist die Verteilung der Plasmazellen und die Größe der Osteolysen festzustellen.

Obligatorisch ist die Untersuchung des Knochenmarks (Beckenkamm-Biopsie) um die Menge und Verteilung der Plasmazellen festzustellen.

Die klinischen Behandlungsparameter sind bestimmt durch die CRAB-Kriterien:

Calcium, Niereninsuffizienz, Blutarmut, Knochenbefall.

➤ Vorstufen und **Ausprägungen des Myeloms** und ähnlicher lymphoproliferative Erkrankungen:

- MGUS...Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz; oft keine Behandlung erforderlich
- SMM...Smoldering Myelom; Behandlung nur bei Hochrisiko
- Multiples Myelom; Behandlung gemäß Behandlungsparameter.
- Morbus Waldenström und Amyloidose (Eiweißabscheidungen ohne Knochenschäden)

➤ **Erst-Therapieformen:**

- Hochdosis Chemotherapie und Stammzellentransplantation (SZT) bei fitten Patienten (4-6 Zyklen (Monate) Induktionstherapie → SZ-Mobilisierung → HD-Chemo → → ggf. Konsolidierung → Erhaltungstherapie) üblicher Weise mit mehrfach kombinierten Medikamenten, auch inkl. Antikörper)
- Für nicht fitte oder komorbide Patienten gibt es zahlreiche Dauertherapien mit mehrfach kombinierten Medikamenten je nach Verträglichkeit und je nach Klinik.

Erkundigen Sie sich nach Studien mit innovativen Medikamentenkombinationen.



Priv. Doz. Dr. Wolfgang WILLENBACHER

Geboren 29.06.20 in Karlsruhe (D), Studium der Humanmedizin und Promotion an der Universität Heidelberg. Berufstätigkeit am Zentrum für Tumorbiologie in Freiburg, dem Zentrum für Knochenmarkstransplantation Idar-Oberstein, dem St.Josefs KH in Zell a.d.Mosel, dem Klinikum Villingen-Schwenningen und seit 2005 der Universitätsklinik Innsbruck Klinik für Innere Medizin V: Hämatologie und Onkologie. Facharzt für Innere Medizin, Additivfach Hämatologie & Onkologie und habilitiert in Innerer Medizin 2018. Spezialgebiete und wissenschaftliche Schwerpunkte: Multiples Myelom, maligne Lymphome, Diagnostik, klinische Studien und Register („Real World Evidence“).

Zum Inhalt des Vortrages:

Das Knochenmark - Der Nährboden für das Myelom“

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung, die primär im Knochenmark entsteht, dort gelingt es den Myelomzellen sich durch komplexe Wechselwirkungen mit ihrer Umgebung Wachstumsvorteile zu verschaffen und leider auch die umgebende Knochenmatrix zu schädigen mit der Folge der Entwicklung von Osteolysen (Löchern) im menschlichen Skelett. Diese „Myelom Bone Disease“ ist einer der schwersten und belastensten Komplikationen einer Myelomerkrankung und geht oft mit einer erheblichen Verschlechterung der Lebensqualität einher. Der Vortrag wird sich mit ihrer Diagnostik (Bildgebung mittels Röntgen, CT, MR und PET-CT) und den verschiedenen Behandlungsoptionen (chirurgisch, strahlentherapeutisch, medikamentös, und physiotherapeutisch) beschäftigen. Auch die Frage der Frage was der Patient selbst beitragen kann, werden ich nachgehen.

Bezüglich der medikamentösen Therapie wird der Vortrag sich mit der Basistherapie (Calcium und Vitamin D Gabe), den sogenannten Bisphosphonaten und dem RANKL-Antikörper Denosumab und neuen Ansätzen beschäftigen. Dabei wird auch auf Vor- und Nachteile, Dosierungen, Therapieschemata und Nebenwirkungen, insbesondere die Gefahr der Ausbildung einer Osteonekrose des Kiefers (ONJ) und deren Vermeidung und Behandlung eingegangen werden.

Zusammenfassung des Vortrages:

„Das Knochenmark - Der Nährboden für das Myelom“

Aus dem **Keim** (eine fehlgeschaltete Plasmazelle) entsteht eine, sich frühzeitig verzweigende, unterschiedliche Sippen- und Familienlandschaft an Myelomzellen in ein und demselben Patienten, hauptsächlich verursacht durch den Therapiedruck.

Die **Myelomzellen** haben eine dynamische Wechselbeziehung zu ihrer Umgebung:

- Abbauende (Osteoklasten) und aufbauende (Osteoblasten) Knochenzellen
- Stroma- (Bindegewebs-)zellen
- Immunzellen und Blutgefäße

Gleichgewicht zwischen den Knochenzellen: Die durch Belastung auftretenden Micro-Schäden werden durch die Osteoklasten entfernt und durch die Osteoblasten wieder aufgebaut.

Die **Myelomzellen** manipulieren zu ihrem Vorteil die Botenstoffe mit denen alle diese Zellen verbunden sind und nisten sich ein. Dabei spielt das RANKL eine wesentliche Rolle. Es treibt die Osteoklasten und die Myelomzellen an, weil der Gegenmechanismus (das OPG) durch die Myelomzellen herunterreguliert wird. Gleichzeitig werden auch die Osteoblasten durch eine Rückkoppelung herabreguliert. Es entstehen Osteolysen (Löcher) oder eine diffuse Osteoporose. Leider gibt es bis heute kein erfolgreiches Medikament zum Knochenaufbau.

Die **Folgen**, wie Pathologische Frakturen (Brüche), Osteoporose, Hypercalzämie (Überschuss an Kalzium im Blut), Knochenschmerzen, Kompression des Rückenmarks, führen zur Notwendigkeit einer Therapie. 40% der Patienten haben bereits bei der Erstdiagnose einen Skelettschaden (SRE). Das Verteilungsmuster (Mehrfachnennungen) zeigt: 51% Brust- und 50% Lendenwirbelsäule, 45% Schädel, 41% Rippen, 38% Becken, 35% Oberschenkeln, u.a.m.

Die **Diagnostik** durch Verfahren der **Bildgebung** (Röntgen ist komplett out!!) ist verbunden mit:

- Strahlenbelastung: PET-CT hoch LD-CT mittel MRI keine
- Prognostische Aussage: PET-CT gleich wie MRI, LD-CT keine
- Erkennung extramedulläre Läsionen: PET-CT gut MRI kaum LD-CT keine

1. Basistherapie: a) Calcium (2gr/Tag); b) Vitamin D3 (1500-2000 iE/Tag), c) SONNE

2. Physiotherapie und Sport:

- Knochenstoffwechsel ist belastungsabhängig!!!
- Muskuläre Fitness entlastet passive Anteile im Bewegungsapparat
- Bewegungsmangel erhöht das Sturzgefahr und das Frakturrisiko.
- Keine starken statischen Belastungen, professionelle Anleitung, im Wasser geht's immer!
- Übungen unter <https://www.myeloma.org.uk/documents/exercises-for-myeloma-patients-infosheet/>
- Studien aus Würzburg zeigen Erfolge mit Rüttelplatten (mit niedriger Stufe beginnen!!)

3. Kyphoplastie: Zementfüllung eingebrochener Wirbelknochen.

4. Implementation von Prothesen, stabilisierende Verplattungen, Verschraubungen, etc.

5. Bestrahlung: Lokale Therapie, lokale Wirkung. Bei extramedullären Entwicklungen.

6. Therapien mit Bisphosphonat [Zometa] und AK Denosumab [XGEVA] hemmen den Knochenabbau, haben aber keinen aufbauenden Effekt, trotzdem wichtige Begleittherapie;

- **Denosumab besser** bei Niereninsuffizienz; fraglich besser bei Wirksamkeit, auch gegen das Myelom; bei Hypocalzämie ist **Bisphosphonat besser**. Vergleichskurven siehe Folie
- Beide verursachen jedoch gleichermaßen **Kieferosteonekrose**. Schwer zu behandeln.
- Abhängig von: Therapiedauer, schlechtem Zahnstatus, Nikotin, operativen Eingriffen am Kiefer.
- **Daher:** Zahnsanierung vor Therapiestart, Mundhygiene(!), nach 2 Jahren Dosisreduktion, evtl. Stopp wenn Myelom stabil. Operative Sanierungen nur in einer Spezialklinik!



OA Dr. Martin SCHREDER

Studium in Wien, danach wissenschaftliche Tätigkeit am Wilhelminen-Krebsforschungsinstitut unter der Leitung von Prof. Heinz Ludwig. Ab 2007 klinische Ausbildung an der Klinik Ottakring (damals noch Wilhelminenspital), nach der Facharztprüfung Ende 2012 Wechsel nach Deutschland in das Team von Prof. Hermann Einsele am UK Würzburg. Vertiefende Ausbildung in autologer und allogener Stammzelltransplantation unter Prof. Stephan Mielke, ab 2014 „hauptberuflich“ in der Myelom-Studienambulanz unter der Leitung von Prof. Stefan Knop.

Im Frühjahr 2018 Rückkehr nach Wien mit einem Gastspiel an der Klinik Landstraße (vormals Rudolfstiftung), seit April 2019 wieder im „Stammhaus“ in Ottakring.

Aktuelle Position: Leitung der hämatologischen Station mit autologer Transplantation an der 1. Med. Abteilung, Klinik Ottakring und Prüfarzt im Studienteam mit Schwerpunkt MM.

Zum Inhalt des Vortrages:

„Die Molekularbiologie - Das Versteckspiel der Myelomzellen“

Das Myelom ist keinesfalls eine einheitliche Erkrankung, sondern wir sehen

- unterschiedliche Verläufe mit derselben Therapie
- wunderbares Ansprechen auf eine Behandlung, die dann plötzlich nicht mehr wirkt
- neue Herde an einer Stelle im Körper, während gleichzeitig andere kleiner werden
- neue Medikamente, wenn ein molekularer Mechanismus entschlüsselt ist

Ein Blick hinter die Kulissen wird zeigen, warum wir in der Behandlung häufig Rückschläge hinnehmen müssen, warum wir aber auch laufend neue Ideen und Therapiemöglichkeiten entwickeln können.

Zusammenfassung des Vortrages:

„Die Molekularbiologie-Die Vielseitigkeit der Myelomzellen“

Myelomzellen sind sehr unterschiedlich in ihrer Ausprägung und machen verschiedene Symptome. Grund ist die Vielseitigkeit der MM-Zellen ganz im Unterschied zum z.B. Chronisch-Myeloischen-Lymphom. Das Wachstum der malignen Zellen ist dort einfacher, linearer und kann mit einer Tablette pro Tag gestoppt werden. Beim Myelom ist die Entwicklung der malignen Plasma-Zellen wesentlich komplexer. Jede Therapie verändert das Erscheinungsbild des Myeloms und es sind neue kombinierte Therapien erforderlich.

Ursache ist der Bauplan der Zellen der in den Genen gespeichert ist. Dadurch, dass die Myelom-/Plasmazelle im Zentrum des Immunsystems steht und dieses ständig am Lernen ist, werden die grundsätzlich vererbten Informationen laufend erweitert. Dabei entstehen Fehler! Es werden Gene in den Chromosomen falsch zusammengestellt (Translokationen) oder vervielfältigt (Hyperdiploide). Siehe Zytogenetik im persönlichen Befund.

Je nachdem welche Informationen bei der Zellteilung abgelesen werden ergibt sich eine andere Form des Myeloms. Durch die ständige Zunahme der Fehler wird das weitere Wachstum nicht mehr kontrollierbar und die Vorhersagen immer schwieriger. Selbst bei gleicher **Zytogenetik** haben Patienten unterschiedliche Krankheits-Verläufe. Denn es gibt zusätzliche Veränderungen z.B. durch den Stoffwechsel (siehe Vortrag von Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. Slany).

Noch schwieriger wird es dadurch, dass sich diese unterschiedlichen Myelom-Familien in verschiedenen Teilen des Skeletts verschieden entwickeln und verhalten. Nur mit **bildgebenden Verfahren (MRT, PET-CT)** kann der Gesamtüberblick sichergestellt werden.

Das **Versteckspiel** der Myelomzellen äußert sich darin, dass einzelne Myelom-Familien durch eine Therapie zurückgedrängt werden, andere aber deutlich wachsen und daher ständig neue Therapien erforderlich werden. Genetische Veränderungen können oft nicht direkt angegriffen werden, weil sie nicht in allen M-Zellen einheitlich vorhanden sind. Wohl aber lassen sich prognostische Aussagen treffen und damit die notwendige Höhe des Therapiedruckes abschätzen.

Viele Therapien zielen daher auf generelle **Stoffwechselvorgänge** im inneren aller Zellen, ab. Leider nicht nur der Myelom-Zellen. Z.B. die Proteasom-Inhibitoren (siehe Vortrag Drⁱⁿ Strassl). Aber auch dagegen wehrt sich die M-Zelle durch eine Umgehung dieser Inhibitoren.

Immuntherapien greifen die Zelle von außen an, und dabei möglichst gezielt nur Myelom-Zellen. Dazu wurden verschiedene Antikörper, AK-Konstrukte und auch die CAR-T-Zellen entwickelt, welche auf einen bestimmten Oberflächenmarker (CD38, SLAMF7/CS1, BCMA) auf der M-Zelle gerichtet sind. Das ist das große Hoffungsgebiet, aber leider haben die M-Zellen auch dagegen eine Strategie entwickelt. Sie ziehen diese Oberflächenmerkmale zurück in das Zelleninnere – der AK und auch die CAR-T-Zellen finden ihre Ziele nicht mehr. Im Reagenzglas gibt es Versuche mit zusätzlichen Medikamenten (z.B. Panobinostat) den CD38-Marker wieder an die Oberfläche zu bringen.

Die **Entwicklungen** bleiben nicht stehen. Es kommen immer wieder neue „Werkzeuge“ auf den Markt um die Myelom-Zellen von einer anderen Seite erneut angreifen zu können (z.B. Melflufen). Mit einem anderen Medikament (Venetoclax) konnte in einem speziellen Fall mit einer Translokation t(11/14) trotz 5 verschiedener Vortherapien und 5 wiederkehrenden Rückfällen, binnen 3 Wochen ein kompletter Rückgang der Freien Leichtketten erreicht werden.



Mag^a. Drⁱⁿ. Astrid Slany, Priv. Dozⁱⁿ.

Geboren: 11. Juni 1968 in Wien

Familienstand: verheiratet, drei Kinder

Ausbildung:

- Studium der Chemie/Biochemie an der Universität Wien
- Doktorat in Chemie, Universität Wien
- Habilitation im Fach Analytische Chemie, Uni Wien

Bisherige Positionen sowie aktuelle Stellung:

- Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Kinderkrebsforschungsinstitut des St. Anna Kinderspitals in Wien
- Dissertantin am Krebsforschungsinstitut der Medizinischen Universität Wien und an der Universität Wien
- Post Doc am Krebsforschungsinstitut der Medizinischen Universität Wien
- Senior Scientist am Institut für Analytische Chemie seit März 2013

Zum Inhalt des Vortrages:

Die treibenden Kräfte des Myeloms“

- Myelom Zellen wurden von uns mittels Massenspektrometrie analysiert, mit dem Ziel, Veränderungen in der Maschinerie der Tumorzellen in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung und im Vergleich zu gesunden Zellen aufzudecken.
- Es scheint so, dass die Maschinerie der Myelom Zellen sich im Laufe des Voranschreitens der Erkrankung anpasst, so dass die Tumorzellen es schaffen, hypoxische Verhältnisse (Sauerstoffmangel) im Knochenmark zu überwinden. Erst dann können die Myelom Zellen ungebremst wachsen.
- Im Laufe dieser Adaptierung rekrutieren die Myelom Zellen offenbar auch umliegende Bindegewebszellen. Diese werden so umprogrammiert, dass sie die Tumorzellen bei ihrem Fortschreiten unterstützen.

Zusammenfassung des Vortrages:

„Der Stoffwechsel - Die treibenden Kräfte des Myeloms“

Projekt: **Untersuchung von Krebszellen im Vergleich zu gesunden Zellen.** Menschliche Zellen sind kleine Fabriken im Körper mit Maschinen aus Proteinen/Eiweißstoffen. Für die unterschiedlichen Funktionen werden verschiedene Proteine gebildet. **Bestandteile einer Zelle:**

- Zellkern als Ort des Erbguts mit der DNA und den Genen.
- Über 8.000 versch. Proteine, welche durch das Ablesen der DNA gebildet werden
- Transporter um Nährstoffe aufzunehmen, Signale zu übertragen, etc.
- Mitochondrien sind die Produktionsstätten der, für die Zelle notwendigen Energie
- Div. Kontrollmechanismen u.a.m.

Die **Mitochondrien** sind für das Wachstum und die Zellteilung von besonderer Bedeutung:

- Von außen erfolgt die Zufuhr von Sauerstoff, Eiweiße, Zucker, Fette, etc.
- Über div. Zyklen und über die Elektronentransport- bzw. Atmungskette entsteht „ATP“ (Adenosintriphosphat), die Energieform auf der Zellebene
- Über die Transporter wird ATP aus den Mitochondrien in die Zelle und weiter in andere Zellen übertragen

Beobachtungen in **Mitochondrien von Myelomzellen:**

- **In frühen Stadien** sind die Atmungsketten wenig ausgeprägt und die Transporter sind sehr heruntergefahren. Die Myelomzellen sind einem Sauerstoffmangel unterworfen. Sie verwenden stattdessen Zucker als Brennstoff, welcher über die Transporter eingeschleust wird. Effekt ist ein fast normaler Plasmazell-Anteil von 10-15% im Knochenmark
- **In späteren Stadien** wird mehr Energie produziert und auch ausgeschleust. Der Sauerstoffmangel wurde überwunden, die Verwendung von Zucker als Brennstoff ist heruntergefahren. Stattdessen werden vermehrt Eiweißbausteine (Aminosäuren, quer über verschiedene Arten) importiert und als Brennstoff verwendet. Dies geht einher mit der Aktivierung des MM-Oncogen 1 (MUM1), unabhängig von der Genetik und der Behandlung der jeweiligen Patienten.

Aus zahlreichen weiteren Daten zeigt sich folgendes Bild:

Es kann nachgewiesen werden, dass sich die Myelomzellen in den späten Stadien intensiv mit den, sie umgebenden **Bindegewebszellen** austauschen. Sie holen sich die erforderlichen Aminosäuren aus den umliegenden Bindegewebszellen des Knochenmarks, z.B. Glutamin, und geben andererseits das Asparagin an die Bindegewebszellen ab. Die dazu erforderlichen Transporter sind stark hochreguliert. Das Bindegewebe fördert also die Ausbreitung der MM-Zellen! In den Nischen des Bindegewebes werden die MM-Zellen vor der Wirkung der MM-Therapie geschützt und erhalten nach dem Abklingen der Therapie wieder Wachstumsimpulse.

Daraus lässt sich schließen: Zuerst – oder zu mindestens gleichzeitig - das Mikro-Milieu der Bindegewebszellen behandeln, also das tumorfördernde Klima zerstören und dann die Tumorzellen therapieren. Ansätze dazu werden bereits am Klinikum Regensburg in Studien eingesetzt. Dort zeigt sich, dass durch die Kombination zweier unterschiedlicher Therapien, bei besserer Wirksamkeit, die einzelnen Dosen wesentlich geringer sein können und die Therapien besser vertragen werden.

Uni-Klinikum Regensburg, MM03 Studie, Schlussfolgerung:

„Das **günstige Sicherheitsprofil**, die Förderung der Wirksamkeit, das diversifizierte klinisch **bedeut-same Ansprechmuster** und die äquivalente mediane progressionsfrei Zeit zwischen biomodulatorischer und moderner zielgerichteter Therapie zeigen einen Funktionsnachweis der kombinierten biomodulatorischen Therapie bei Patienten mit stark vorbehandeltem und **IMiD-resistentem rrMM.**“



OA Univ.-Doz. Dr. Johannes CLAUSEN

Oberarzt und Medizinischer Leiter des Programms Stammzelltransplantation, Abteilung Interne 1, Ordensklinikum Linz - Elisabethinen
Studium der Humanmedizin (Medizinische Universität Lübeck und Universität Hamburg), Facharztausbildung für Innere Medizin, und-Additivfach Hämatologie und Onkologie an der Universitätsklinik Innsbruck, Habilitation an der medizinischen Universität Innsbruck.
1997 – 2011 an der Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinik Innsbruck
2011-2013 an der Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Salzburg, seit 9/2013 an der Abteilung Intern 1, OKL – Elisabethinen, Linz, Wilhelm Türk Preis für Hämatologie (ÖGHO, Oktober 2000); Best Inspector Award 2017 (Austrian Agency for Health and Food Safety – AGES; JAZZ-Preis 2017 der Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation (AGSZT) der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ÖGHO)

Zum Inhalt des Vortrages:

„Stammzelltransplantation (SZT) - und andere zelluläre Therapien“

- Einführung in die Bluttransplantationstherapien
 - Erfahrungen am Ordensklinikum der Elisabethinen
- Die Rolle der autologen SZT beim Multiplen Myelom
 - Ein- und Ausschlusskriterien
 - Risiken und erreichbare Wirkungen
- Die Rolle der allogenen SZT beim Multiplen Myelom
 - Besonderheiten und Unterschiede zur autologen SZT
- Ausblick: CAR-T Zell Therapie beim Multiplen Myelom
 - Unterschiede zur Stammzellentransplantation
 - Auf die Myelom-Behandlung übertragbare Erfahrungen
 - Indikationen und Kontraindikationen.

Zusammenfassung des Vortrages:

„Stammzell-Transplantationen - Die zellulären Therapien“

Autologe Stammzelltransplantation (ASZT) mit Hochdosis-Chemotherapie (HDCT). Zeitlicher Ablauf:

1. Induktionstherapie (2-4 Zyklen/Monate): ambulant. (Ziel: Plasmazellen stark reduzieren)
2. Stammzell-Sammlung (1-2x kurze stationäre Behandlung)
 - Kurze Chemo, anschl. Stimulierungsfaktoren damit die SZ in den peripheren Blutkreislauf gelangen, Leukapherese mittels einer „Blutzentrifuge“: Stationär 2 Tage
 - Ausreichende Anzahl von Stammzellen (evtl. für 2 ASZT) werden bei ca. -200°C tiefgefroren
3. Evtl. weitere Induktionstherapie-Zyklen wenn erforderlich
4. HDCT und ASZT (evtl. Tandem in einem Abstand von 1-3 Monaten): Stationär 2-3 Wochen
5. Konsolidierungs- (wenn erforderlich) und Erhaltungstherapie: ambulant
6. Follow-up ambulant, Bei einem Rezidiv/Progress: Reinduktionstherapie(en)
 - a) ggf. zweite autologe SZT (nur dann wenn nach der ersten SZT > 1,5 Jahre ohne Progress)
 - b) ggf. allogene SZT
 - c) ggf. CAR-T Zelltherapie

Allgemeine Fakten zur **autologen ASZT beim MM in Europa**:

Jährlich ca. 7-10.000/Jahr bei Fitness bis zum 75sten LJ; davon >65 J. ca. 25%; ca. 25% enden mit einer kompletten Remission; nach 3 Jahren sind \emptyset 45-50% progressionsfrei.

Allogene SZT (Stammzellen von einer un- oder verwandten Person zeitnahe zur Verfügung gestellt)

- Nur für ausgewählte Patienten: <65J; Hochrisiko-Patienten, nicht therapierefraktär;
- Unmittelbar nach der SZT immer noch ca.15-20% in einer Progression
- Nach 10 Jahren: 19% leben ohne Progression, 41% haben mit Rückfällen überlebt.

Indikation und Prinzip:

1. Konditionierung mit Chemo- +/- Strahlentherapie zur Tumorreduktion und Verhinderung der immunologischen Abstoßung des Transplantats. Dauer ca. 1 Woche
2. Die neuen Stammzellen müssen sich direkt (ohne HD-Chemo) gegen die alten durchsetzen. Ergebnis nicht vorhersehbar!
3. Kehrseite: Spenderzellen können sich gegen das gesunde System richten (graft versus host disease – GVHD). Tritt kurz- oder langfristig auf, nicht in jedem Fall. Daher immunsuppressive Prophylaxe. Verschieden intensiv, je nach Merkmals- Übereinstimmung mit dem Spender.
4. Neutropene Phase mit großer Infekt-Gefahr und Gabe von Antibiotika und Blutprodukten
5. Regeneration der neuen Blutbildung (2-3 Wochen)
6. Nachsorge mit engmaschiger Kontrolle der Infektionen und einer GVHD-Prophylaxe ca. 6 Mo.

CAR-T Zell Therapie (Anm.d.Red: Siehe auch Bericht aus dem AKH Wien 2018 auf unserer Homepage)

Durch Modifikationen (genetische Einbringung eines Rezeptors - CAR) eigener (künftig auch fremder, univers.) T-Lymphozyten erkennen diese eine best. Zielstruktur an der Tumorzelle und töten selbige.

1. T-Zell-Sammlung, ähnlich Pkt. 2 der Auto-SZT, eingefroren an das entspr. Pharmedizinlabor.
2. Gentransfer in diese körpereigenen T-Zellen und Vermehrung derselben. Rücklieferung.
3. Vorbereitung des Patienten (Lymphodepletion) und Reinfusion der CAR-T-Zellen

PROs: Hohes Ansprechen [70-80%], Toxizität ist auf die Frühphase (ersten Wochen) beschränkt

CONs: Aufwändig, mehrere Voraussetzungen, Progressionsfreiheit ca. 1 Jahr, neue Therapien (ADC's, BiTEs) mit derselben Zielstruktur sind ante portas!

Derzeit gibt es noch keine Zulassung für MM in EU. Studien an österr. Kliniken sind angekündigt.

Nebenwirkungen, wichtigste [aus bisherigen Studien]:

- Verminderung der Blutzellen
- Zytokine-Freisetzungssyndrom (CRS) [ca. 84%]: [Dauer ca. 5 bis 7 Tage]
- Neurotoxizität (nicht so häufig) [ca. 20%]: [Dauer ca. 3 bis 5 Tage]

Eine tabellarische Gegenüberstellung der drei zellulären Therapien siehe letzte Folie im Vortrag.



FÄin. Drin. Irene STRASSL

- Studium Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien, Abschluss 2010
- Ausbildung im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern von 2011 bis 2013, im LKH Schärding von 2013 bis 2014, ab 2015 im Krankenhaus der Elisabethinen, Linz
- Abschluss des Faches Innere Medizin 2018, Zusatzfach Hämatologie und Onkologie 2020
- Fachärztin an der Abteilung Interne I: Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und Medizinische Onkologie des Ordensklinikum Linz Elisabethinen
- Verantwortung für die Leitlinie Multiples Myelom im Tumorzentrum Oberösterreich
- Aufbau und Leitung des Amyloidose-Schwerpunktes im Ordensklinikum Linz
- Lehrtätigkeit an der Medizinischen Fakultät, Johannes Kepler Universität Linz

Zum Inhalt des Vortrages:

„Medikamentengruppen - einzelne Wirkstoffe und ihre Funktionsweise“

Die therapeutischen Möglichkeiten beim multiplen Myelom haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Einerseits gibt es mehrere neue Vertreter bereits bekannter Medikamentengruppen, andererseits kommen ganz neue Therapieansätze in unserer klinischen Praxis mehr und mehr zum Einsatz. Daraus resultiert eine immer komplexere Therapielandschaft mit verschiedensten Kombinationsmöglichkeiten.

- Vorstellung der einzelnen Medikamentengruppen und deren Funktionsweise sowie Besprechung der wichtigsten Vertreter
 - o Zytostatika (z.B. Melphalan, Cyclophosphamid, Busulfan, Doxorubicin, etc.)
 - o Immunmodulierende Substanzen (z.B. Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid, etc.)
 - o Proteasom-inhibitoren (z.B. Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, etc.)
 - o Monoklonale Antikörper (z.B. Daratumumab, Elotuzumab, Isatuximab, etc.)
 - o Andere zielgerichtete Substanzen (Venetoclax, Selinexor)
 - o Antikörper-Toxin-Konjugate
 - o Bispezifische Antikörper/BiTE (bispecific T-cell engager)
 - o CAR-T-Zellen
- Vor- und Nachteile einzelner Substanzen
- Typische Nebenwirkungen und Therapieauswahl anhand bestehender Vorerkrankungen

Zusammenfassung des Vortrages:

„Medikamentengruppen - Wirkstoffe und Funktionsweisen“

Die therap. **Möglichkeiten beim Myelom** haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert.

1960er: Melphalan+Kortison; 2010er: ca.10; Anfang 2020er: ca. 20 versch. Medikamente.

- **Zytostatika:** Wirkung: DNA-Schädigung → Schädigung Zellzyklus → Stopp des Zellteilung; starke Wirkung auf Tumorzellen, aber auch auf schnellteilende Zellen (Haarwurzel, Schleimhaut, etc.)
 - **Melphalan:** Intravenös als Hoch-Dosis-Chemo bei der SZT; auch als längerfristige Kombi-Therapie
 - **Cyclophosphamid:** Vorbereitung der Stammzellsammlung; Kombi-Partner bei versch. Therapien;
 - **Bendamustin, Doxorubicin, Etoposid, Cisplatin:** Kombi-Partner in spät. Linien und aggr. Verlauf
- **Proteasom-Inhibitoren:** Proteasome sind zuständig für den kontrollierten Proteinabbau in der Zelle; wird dieser Vorgang gehemmt, wird durch bestimmte Signale der Zelltod eingeleitet.
 - Bortezomib (**Velcade**) (subkutan-sc.): NW: Neuropathie, Blutveränderung und red. Infektabwehr, Magen-/Darmbeschwerden, Risiko einer Herpes Zoster Reaktivierung, Anwendung in allen Therapielinien möglich, typisch in der ersten oder zweiten Linie oder zur Erhaltung
 - Carfilzomib (**Kyprolis**) (intravenös-iv.): NW: Herzbeschwerden, erhöhter Blutdruck, Atembeschwerden, Zytopenie (red. Infektabwehr), Magen-/Darm-Probleme; Risiko einer Herpes Zoster Reaktivierung, erhöhtes Thromboserisiko; Anwendung ab der zweiten Linie.
 - Ixazomib (**Ninlaro**) (oral): NW: Magen-/Darm-Probleme, Zytopenie, Herpes Zoster Reaktivierung,
- Immunmodulierende Substanzen (IMiDs): Ursprung Contergan (Achtung Empfängnisverhütung) Antientzündliche Wirkung, Unterdrückung der Gefäßneubildung, Stimulation von T- und NK-Zellen
 - **Thalidomid, Lenalidomid (Revlimid), Pomalidomid (Imnovid),** (alle oral) (in allen Linien): NW: Magen-/Darm-Probleme, Hautausschläge, Zytopenie, Neuropathie, erhöhtes Thromboserisiko.
- Monoklonale Antikörper (AK): Bindung an bestimmte Oberflächenproteine, Zielprotein für Darzalex und C ist CD38, für Empliciti ist es SLAMF7, der Zelltod wird direkt eingeleitet.
 - Daratumumab (**Darzalex**) (iv./sc.) NW: Erstinfusionsreaktionen, Infektneigung, gut verträglich
 - Isatuximab (**Sarclisa**) (intravenös) NW: wie Darzalex, Einsatz ab der zweiten Linie möglich.
 - Elotuzumab (**Empliciti**) (intravenös) NW: Infusionsreaktionen, Infektneigung, in Kombi mit IMiD.

Demnächst in der EU zu erwartende Studien und Zulassungen:

- Neue Immuntherapien: In der Regel Antikörper mit dem Oberflächenprotein BCMA als Ziel.
 - Belantamab (**Blenrep**). Ein Antikörper-Toxin-Konjugat, mit dem AK ist ein Toxin verbunden, welches in der MM-Zelle freigesetzt wird, was zum Zelltod führt. NW: Zytopenie, vorübergehende Schädigung der Augenhornhaut, sonst nur geringe NW. In Ö. als indiv. Heilversuch verfügbar
 - **Bispezifische AK-Konstrukte (BiTEs)** mit 2-3 Bindungsstellen um T-Zellen an Myelomzellen zu binden, wodurch das Immunsystem aktiviert wird. Dz. in Phase 1-Studien. In Ö. nicht verfügbar.
- Zelltherapie: **CAR-T Zellen:** (Anm.d.Red: Bericht aus dem AKH-Wien 2018 auf der MM-Homepage) In körpereigene T-Zellen wird ein bestimmtes Oberflächenprotein künstlich eingebaut, welche dadurch besser an die Myelomzellen binden und deren Tod verursachen. Dz. nur in Studien. NW: Zytokine-Freisetzungssyndrom, verursacht durch den plötzlichen Zerfall der Tumorzellen. Dies führt zu Fieber, Kreislauf- und Atemprobleme, gelegentlich Aufnahme in die Intensivstation. Neurologische Toxizität ist seltener, aber von leichter Verwirrtheit bis zum Koma möglich.

Andere zielgerichtete Substanzen (Signal-/Transportweg-Hemmer)

- Venetoclax (**Venclyxto**) (oral). Ein selektiver Bcl-2 Hemmer, wodurch der Zelltod eingeleitet wird. Einsatz nur nach Ausschöpfung der zugelassenen Therapien und Vorliegen der Translokation t(11;14) mit guten Erfahrungen. NW: Zytopenie, Infektneigung.
- Selinexor (**XPovio**) (oral). Ein Hemmstoff des Kernexportproteins XPO-1. Einsatz nach Multi-Refraktärität. Die häufigsten schweren NW: niedrige Blutzellwerte, gastrointestinale Probleme und niedrige Blutnatriumwerte (Hyponatriämie) und Zytopenie.



OA Dr. Daniel LECHNER-RADNER

Dr. Daniel Lechner promovierte 2004 an der Medizinischen Universität Wien (MUW). Die Doktorarbeit, mit dem Forschungsschwerpunkt Vitamin D-Stoffwechsel in Tumorgeweben, anschließender 4-monatiger Forschungsaufenthalt am Strang Cancer Center der Rockefeller University in New York City. An der (MUW) folgte eine mehrjährige klinische Thromboseforschung in der Arbeitsgruppe der Professoren Kyrle, Eichinger und Weltermann. Seit 2007 Beschäftigung primär mit der Behandlung von Patienten mit Myeloproliferativen Erkrankungen bzw. Multiplem Myelom an der MUW. 2013 Wechsel nach Linz in das Team von Prof. Weltermann am Krankenhaus der Elisabethinen. Absolvierung des Zusatzfachs Hämato-Onkologie und Übernahme der Programmdirektion Multiples Myelom von Fr. Dr. Kasparu. 3-monatiger klinischer Fortbildungsaufenthalt bei Prof. Richardson am Dana Faber Cancer Institut der Harvard Medical School in Boston. Seit Juli 2018 arbeitet Dr. Lechner als Facharzt an der 3. Medizinischen Abteilung des Hanusch-Krankenhauses in Wien. Ab November 2020 Aufbau einer Spezialambulanz für Plasmazellerkrankungen und Myeloproliferative Erkrankungen im Gesundheitszentrum Landstraße, 1030 Wien.

Zum Inhalt des Vortrages:

„Behandlung im Rezidiv - Die Qual der Therapiewahl“

- Rezidiv und Refraktarität: Was ist das?
- Muss jedes Rezidiv sofort behandelt werden?
- Welche Faktoren sollten in eine Therapieentscheidung im Rezidiv einfließen?
- Vorstellung der zugelassenen Optionen in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms.
- Persönliches Resümee.

Zusammenfassung des Vortrages:

„Behandlung im Rezidiv - Die Qual der Therapiewahl“

- ❖ Ist das **Rezidiv gesichert**? Muss jedes Rezidiv sofort behandelt werden?
 - a) Laborchemisch messbares Wiederauftreten („**Progress**“). Eines folgender Kriterien bestimmt:
 - 1) Zunahme des messbaren **Paraproteins** (M-Protein) um 25%, im Serum um $\geq 10\text{g/L}$ oder im 24h-Harn um $\geq 500\text{mg}$; Anstieg der involvierten **freien Leichtkette** um 25% oder $\geq 20\text{mg/dL}$
 - 2) Zunahme der **Plasmazellinfiltration** im Knochenmark um $\geq 10\%$
 - 3) Zunahme zirkulierender **Plasmazellen im Blut** um $\geq 50\%$
 - b) Wieder- oder neuauftretende klinische Schwierigkeiten („**Klinischer Relaps**“). Kriterien:
 - 1) Neuerliches Auftreten der **CRAB-Kriterien**: Hyperkalzämie $\geq 11\text{mg/dL}$; Nierenversagen (Kreatinin + $\geq 2\text{mg/dL}$); Anämie (Abfall Hb $\geq 2\text{g/dL}$); Knochenläsionen (plus $\geq 50\%$ und $\geq 1\text{cm}$)
 - 2) Neu- oder Wiederauftreten ($\geq 50\%$ und $\geq 1\text{cm}$) von Weichteilplasmozytomen.
- ❖ **Myelom-spezifische Faktoren** die in die Therapieentscheidung im Rezidiv einfließen
 - Beim Vorliegen eines **klinischen Relaps** muss umgehend mit der Therapie begonnen werden.
 - Beim Vorliegen eines **Progress** ist das Ausmaß und die Dynamik ausschlaggebend. Dynamik: Anstieg obiger Werte (Pkt. a) 1.) in 2 unabhängigen Messungen innerhalb von 2 Monaten!
- ❖ **Patienten-spezifische Faktoren** die, bei der Entscheidungsfindung beachtet werden sollen.
 - b) **Myelom**: Zytogenetik (Hochrisiko), Dynamik/Ausmaß (LDH, extramedullär, ZNS, PZ-Leukämie?)
 - a) **Patient**: Alter, Fitness, Begleiterkrankungen, pers. Therapieziel u. Präferenzen (oral vs. iv., etc.)
Behandlung fitter Patienten mit mind. 3er-Kombinationen, nicht fitte Patienten mit 2-er Kombis.
 - c) **Therapieerfahrungen**: Anhaltende NW, Ansprechen auf frühere oder noch lfd. Therapien.
- ❖ Verlauf der Vortherapien. Was ist **Refraktärität**?
Nicht-Ansprechen auf lfd. Therapie ODER Voranschreiten innerhalb von 60 Tg nach ltz. Therapie.
- ❖ Vorstellung der **zugelassenen Optionen** in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms.
Übersicht (Anm.d.Red: Siehe auch Vortrag Drⁱⁿ Strassl); Aktuelle Therapieoptionen ab 2./3. Linie: „Big Player“: Darzalex, Sarclisa, Emlipiciti, Kyprolis, Ninlaro, Imnovid, Farydak. Tabelle siehe Folie.

ESMO Leitlinie ab der 2. Linie: (alle Kombinationen stets mit Dexamethason) Wenn:
 - **1. Li. IMiD-basiert** → 2/3er-Kombis. mit Velcade/Kyprolis/Ninlaro +/- Revlimid/Darzalex/Farydak
 - **1. Linie Velcade-basiert** → 2/3er-Kombis. mit Revlimid/Imnovid +/- Darzalex oder Emlipiciti
 - Große Streuungen in **3. Linie**: Imnovid- oder Antikörper-basierte 2/3er Kombis oder Studien.
Dz. zugelassene 2/3er Kombi-Therapieoptionen: 7x IMiD- und 3x Proteasom-Inhibitoren-basierte.
Die Tabelle mit den zugehörige Phase III Studienergebnissen **siehe Folie**. Besonders zu beachten: Ansprechrates (ORR) und Progressionsfreie Zeit (PFS)
- ❖ **Herausforderung**: Ca. 30% der Therapieabbrüche erfolgen wegen NW, daher **NW-Management!!**
→ Konsequente Therapie. Frühzeitiger Therapieabbruch bedeutet verkürztes Gesamtüberleben!
Balance aus: Therapiestärke, -konsequenz, gute Lebensqualität (oral, geringe Tox., gute Kontrolle)
- ❖ **Spezialambulanz** im Gesundheitszentrum der ÖGK in der Strohgasse, 1030 Wien (OA Dr. Lechner)
 - für Plasmazellerkrankungen (MM, MGUS, Amyloidose, ...) und
 - für Myeloproliferative Erkrankungen (Polycythämie, Thrombozytose, Myelofibrose, ...)



myelom
am telefon

IST FÜR SIE DA!

0800 - 0900 44

„Information & Emotion
am Telefon für Menschen
mit Fragen zum
Multiplen Myelom“