

# Multiples Myelom

Diagnose, aktuelle Therapiestandards und zukünftige Therapieoptionen

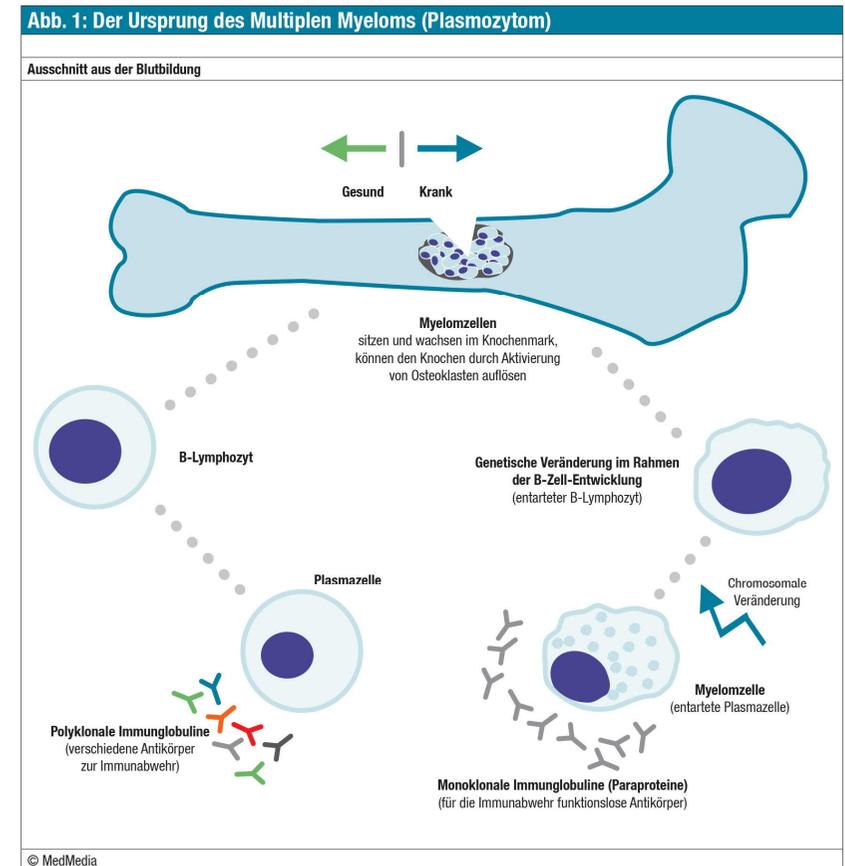
**OÄ Dr. Irene Strassl**

Abteilung Interne I: Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und  
Medizinische Onkologie

EIN UNTERNEHMEN DER VINZENZ GRUPPE  
UND DER ELISABETHINEN

# Was ist ein multiples Myelom

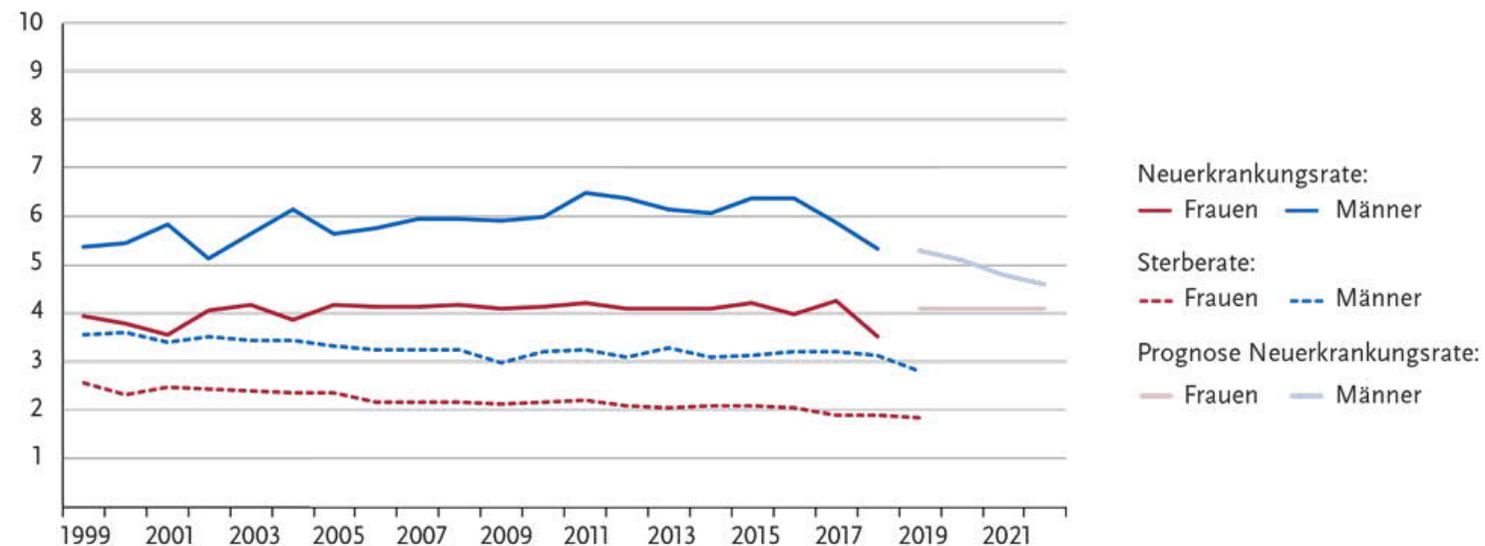
- Plasmazellerkrankung
  - Plasmazellen gehören zu den weißen Blutkörperchen
  - Bildung im Knochenmark
  - Aufgabe: Antikörperbildung (=Immunglobuline) als Teil des Immunsystems zur Abwehr von Infektionen
  - Myelomzellen = entartete Plasmazellen, Bildung von Antikörpern ohne Funktion
- Gehört nach WHO zu den B-Zell-Lymphomen



# Häufigkeit des multiplen Myeloms

- ~8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr
- Zweithäufigste hämatologische Krebserkrankung
- Die meisten Erkrankungsfälle treten zwischen 70-79 Jahren auf (Männer > Frauen)

Alterstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 1999–2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022  
je 100.000 (alter Europastandard)



# Symptome des multiplen Myeloms

*Bis zu 25% der Patienten sind bei Diagnosestellung beschwerdefrei!*

## Häufige Symptome:

- Müdigkeit, Abgeschlagenheit
- Gewichtsverlust
- Infektneigung
- Knochenschmerzen (v.a. Rücken, Rippen, lange Röhrenknochen)
- Manchmal schäumender Urin bei Eiweißausscheidung über den Urin oder Wassereinlagerungen, auch bedingt durch eine Nierenfunktionseinschränkung

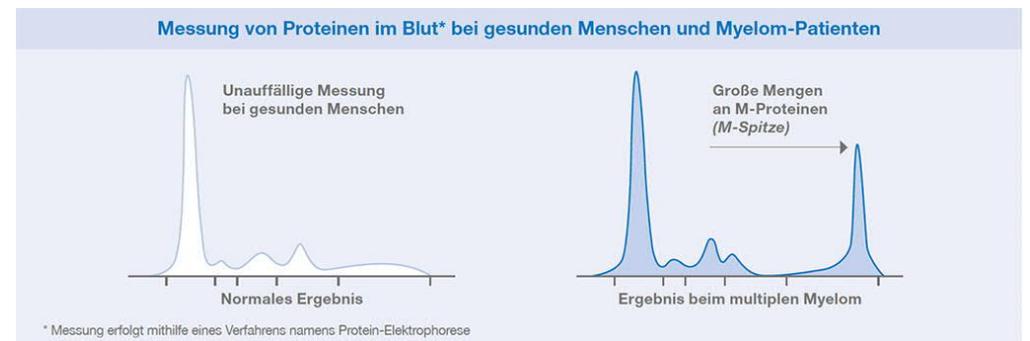
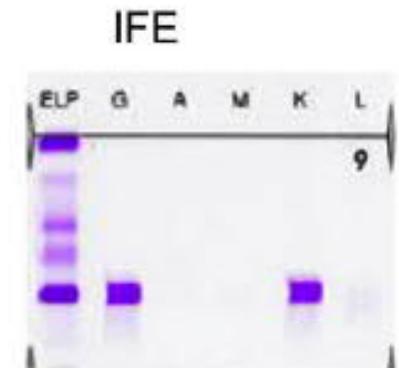
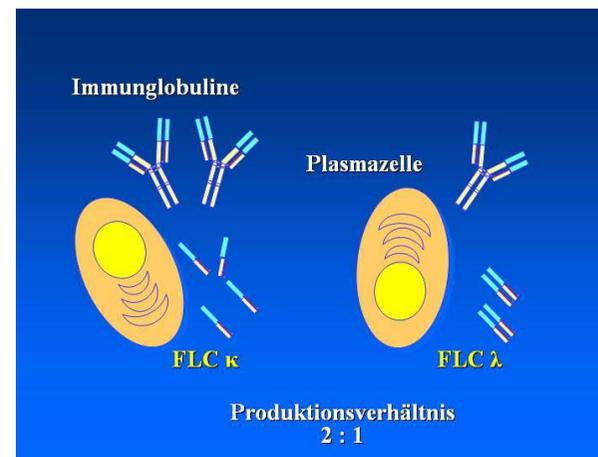
# Diagnosestellung des multiplen Myeloms

## Notwendige Untersuchungen:

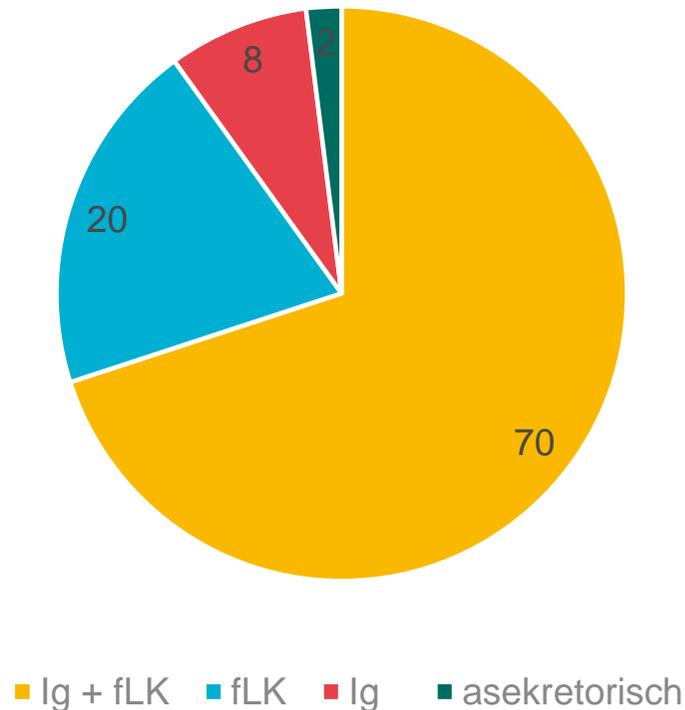
- Blutuntersuchung:
  - Blutbild
  - Nierenfunktionsparameter
  - Calcium
  - Immunglobuline, freie Leichtketten, Elektrophorese (M-Gradient), Immunfixation
- Urinuntersuchung:
  - Eiweißausscheidung im 24h-Urin
- Knochenmarkpunktion
- Bildgebung

# Messung der pathologischen Immunglobuline und freien Leichtketten im Blut

- Immunglobuline werden von Plasmazellen produziert und bestehen aus schweren und leichten Ketten
- Die von der Myelomzelle produzierten Antikörper werden gemessen:
  - Immunglobuline
  - M-Gradient in der Elektrophorese
  - Freie Leichtketten
  - Immunfixation

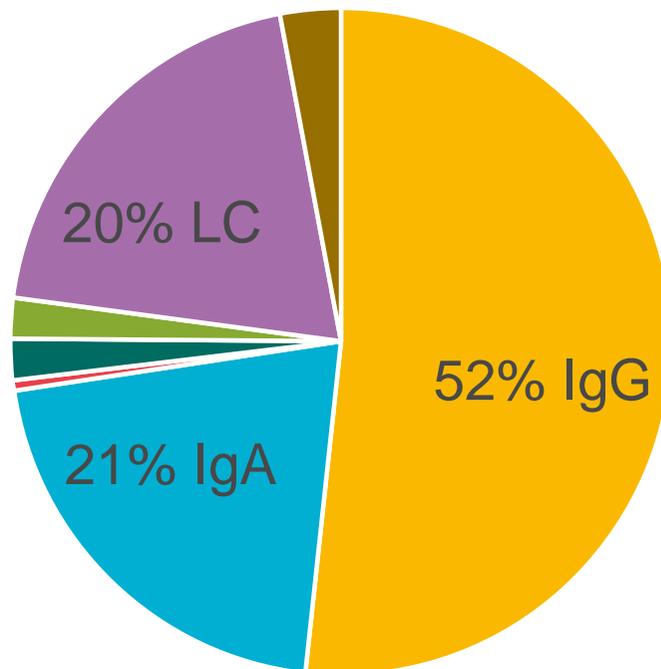


# Unterscheidung durch Produktion verschiedener monoklonaler Proteine



- Am häufigsten wird ein Immunglobulin und eine freie Leichtkette produziert
- Auch die alleinige Produktion freier Leichtketten ist möglich = „Leichtketten-Myelom“
- Selten kann die Erkrankung im Blut nicht festgestellt werden = asekretorisch

## Verteilung nach Protein-Typ



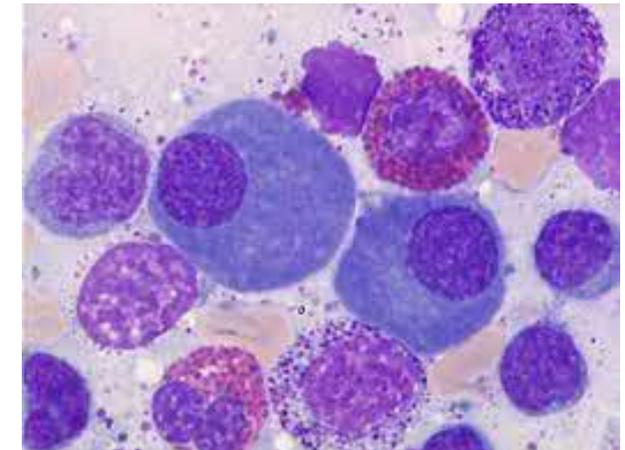
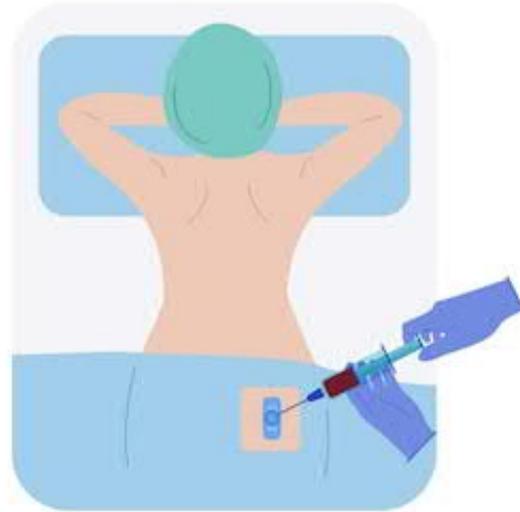
■ IgG ■ IgA ■ IgM ■ IgD ■ Biclonal ■ LC ■ Non-secretory

- Am häufigsten IgG kappa
- Insgesamt kappa Leichtkette häufiger betroffen als lambda
- IgM Myelom ist sehr selten (<1%)! Ein IgM-Paraprotein entspricht zumeist einem Morbus Waldenström

EIWEISS (IMCL)				
6.4 - 8.3	g/dl	Ges. Eiweiß	11.3	*C
3.5 - 5.2	g/dl	Albumin quant.	4.0	
70 - 400	mg/dl	IgA	16	*C
40 - 230	mg/dl	IgM	13	*C
700 - 1600	mg/dl	IgG	6013	*C
ELEKTROPHORESE (IMCL)				
54.0 - 66.0	%	Albumin	41.0	*
1.4 - 2.8	%	alpha1-Globulin	1.7	
9.1 - 13.8	%	alpha2-Globulin	8.1	*
8.7 - 14.4	%	beta-Globulin	9.5	
10.6 - 19.2	%	gamma-Globulin	39.7	*C
	%	M-Gradient 1 %	37.2	
3.24 - 5.28	g/dl	Albumin	4.63	
0.08 - 0.22	g/dl	alpha1-Globulin	0.19	
0.55 - 1.10	g/dl	alpha2-Globulin	0.92	
0.52 - 1.15	g/dl	beta-Globulin	1.07	
0.64 - 1.54	g/dl	gamma-Globulin	4.49	*
	g/dl	M-Gradient 1	4.20	
		Immunfixation(Serum)	s. unten	C
SPEZ.PROTEINDIAGNOSTIK (IMCL)				
6.7 - 22.4	mg/L	Freie LK kappa Siemens	299.0	*
8.3 - 27.0	mg/L	Freie LK lambda Siemen	2.7	*
0.3100 - 1.5600		Freie LK Ratio Siemens	110.7407	*
0.80 - 3.00	mg/l	beta2-Mikrogl.i.S. neu	3.17	*
Immunfixation(Serum): monoklonale Bande IgG kappa				

# Knochenmarkpunktion

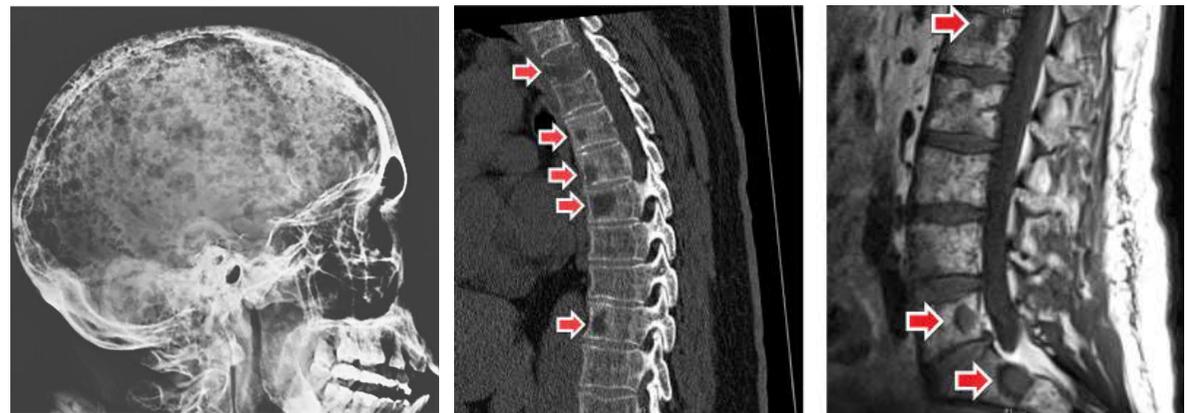
- Aspiration
  - Zytologie
  - Durchflusszytometrie
  - Genetik
- Biopsie
  - Histologie



# Bildgebung

- *Das gesamte Skelett wird auf Knochenläsionen untersucht = **Osteolysen***
- *Die beim multiplen Myelom typischen Osteolysen entstehen durch Plasmazellinfiltration im Knochen und damit Auflösung der normalen Knochenstruktur*

- Osteo-CT  
(Computertomographie)
- PET-CT
- Ganzkörper MRT  
(Magnetresonanztomographie)



# MGUS – sMM – MM



Ordensarmherzige Schwestern Elisabethinen

MGUS		Smouldering MM	Symptomatisches MM
<b>&lt; 10% klonale PZ im KM</b>		<b>10%-60% klonale PZ im KM</b> oder <b>≥ 30 g/l</b> <b>M-Protein im Serum</b> oder <b>≥ 500mg/24h M-Protein im Harn</b>	<b>&gt; 10% klonale PZ im KM</b>
IgG, IgA, IgM	Leichtkette		
< 30 g/l Serum M-Protein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patholog. FLK-Ratio</li> <li>• Entsprechende FLK erhöht</li> <li>• Keine patholog. Schwere Kette in der I-Fix</li> <li>• M-Protein im Harn &lt; 500mg/24h</li> </ul>		
<b>Keine CRAB Kriterien bzw. MDE erfüllt</b>		<b>+ CRAB oder MDE</b>	
FLK = freie Leichtkette; KM = Knochenmark; MDE = Myeloma Defining Event; PZ = Plasmazelle			

Bei MGUS mit folgenden Merkmalen kann primär auf Knochenmarkpunktion und Bildgebung verzichtet werden:

- M-Protein < 1,5 g/dl, IgG Typ, normale FLK-Ratio
- IgM < 1,5 g/dl
- Leichtketten-MGUS mit FLK-Ratio < 8
- **UND** unkomplikativer Verlauf, d.h. keine unklaren Symptome oder Laborparameter

# Behandlungskriterien

CRAB	MDE (Myeloma Defining Events)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperkalzämie (C) Serum-Ca &gt; 2.75 mmol/l oder &gt; 0.25 mmol/l oberhalb des oberen Normbereichs</li> <li>• Niereninsuffizienz (R) GFR &lt; 40 ml/min oder Serum Kreatinin &gt; 2 mg/dl (die Werte sind als Richtwerte zu verstehen; bei eindeutiger Myelom- bzw. Leichtketten-bedingter Niereninsuffizienz ist ein früherer Therapiebeginn indiziert)</li> <li>• Anämie (A) Hb &lt; 10 g/dl oder <math>\geq 2.0</math> g/dl unterhalb des unteren Normwertes</li> <li>• Knochenbeteiligung (B) mind. eine osteolytische Läsion in der Bildgebung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 60\%</math> klonale Plasmazellen im KM</li> <li>• FLK-Ratio <math>\geq 100</math> (wenn betroffene FLK absolut <math>\geq 100</math> mg/l; validiert mit Freelite<sup>®</sup>, Binding Site)</li> <li>• Mehr als eine fokale Läsion im MR <math>\geq 5</math>mm</li> </ul> <p>(auch als SLiM bezeichnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sixty percent plasma cells</li> <li>• Light chain ratio <math>\geq 100</math></li> <li>• &gt; 1 lesion on MRI studies)</li> </ul>

# Stadieneinteilung



Barmherzige  
Schwestern  
Elisabethinen

Prognosefaktor	Kriterium
<b>ISS Stadium</b>	
I	Serum $\beta$ 2-Mikroglobulin < 3.5 mg/l, Serum Albumin $\geq$ 3.5 g/dl
II	Weder ISS Stadium I noch III
III	Serum $\beta$ 2-Mikroglobulin $\geq$ 5.5 mg/l
<b>Chromosomale Anomalien FISH</b>	
High Risk	del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)
Standard Risk	Keine High Risk Veränderungen
<b>LDH</b>	
Normal	Serum LDH < oberes Limit der Norm
Erhöht	Serum LDH > oberes Limit der Norm
<b>R-ISS Stadium</b>	
I	ISS Stadium I und Standard Risk FISH und normale LDH
II	Weder R-ISS Stadium I noch III
III	ISS Stadium III und entweder High Risk FISH oder erhöhte LDH

# Therapieplanung

## Die Behandlung wird anhand folgender Faktoren geplant:

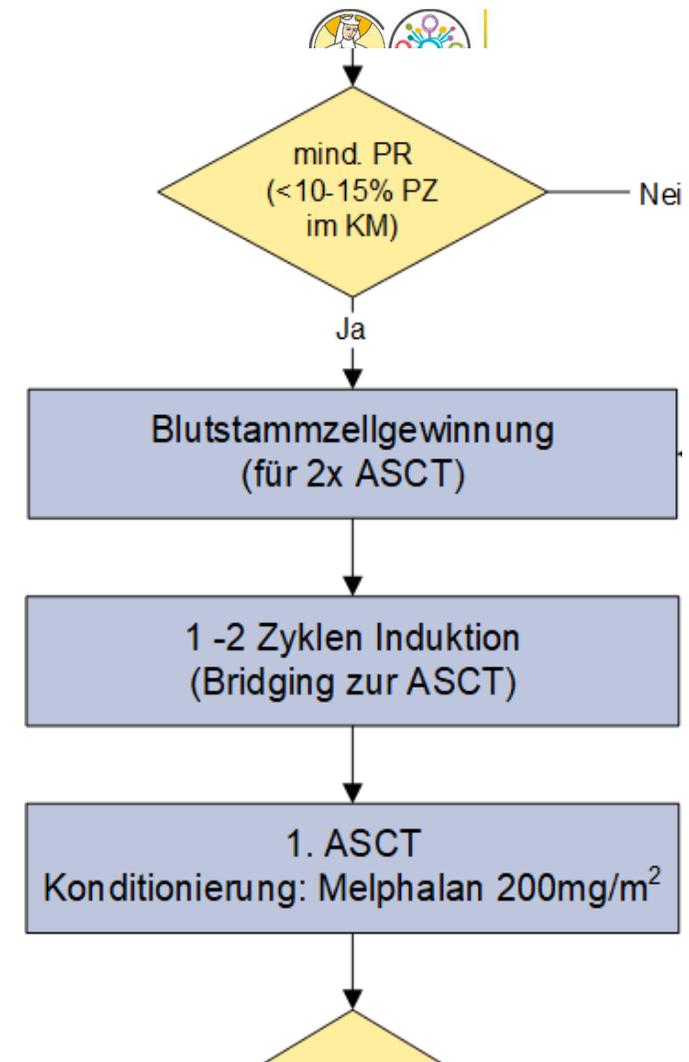
- Stadium und Aggressivität der Erkrankung
- Erstdiagnose oder Rezidiv
  
- Allgemeinzustand (Funktion von Herz, Lunge, Leber, Nieren werden überprüft)
- Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes, Herzrhythmusstörungen, eingeschränkte Nierenfunktion)
- Alter (obere Grenze für eine Stammzelltransplantation ~75 Jahre)

# Erstlinientherapie mit Transplantation

- Kombination aus
  - o Immunmodulierender Substanz (IMiD)
  - o Proteasominhistor (PI)
  - o Dexamethason (Dexa)
  - o +/- CD38-Antikörper (CD38-Ak)

## - Aktueller Standard im Tumorzentrum OÖ:

- o Lenalidomid (IMiD)
- o Bortezomib (PI)
- o Daratumumab (CD38-Ak)
- o Dexamethason

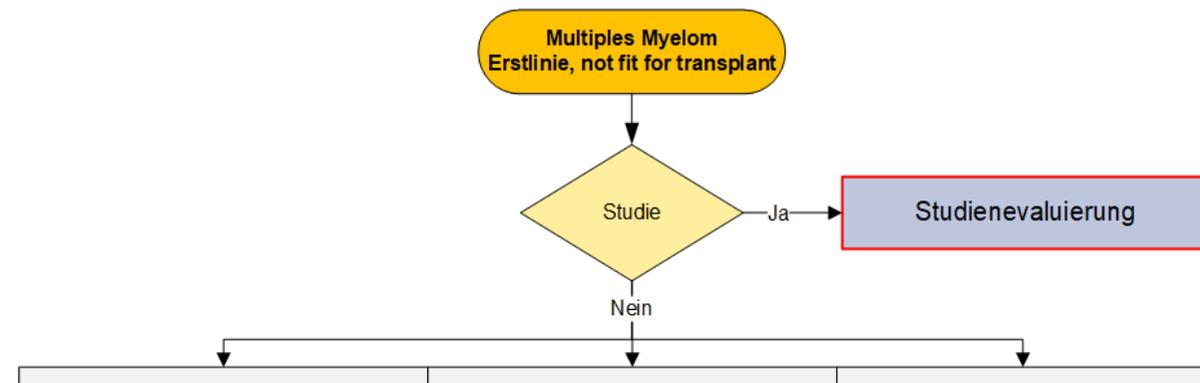


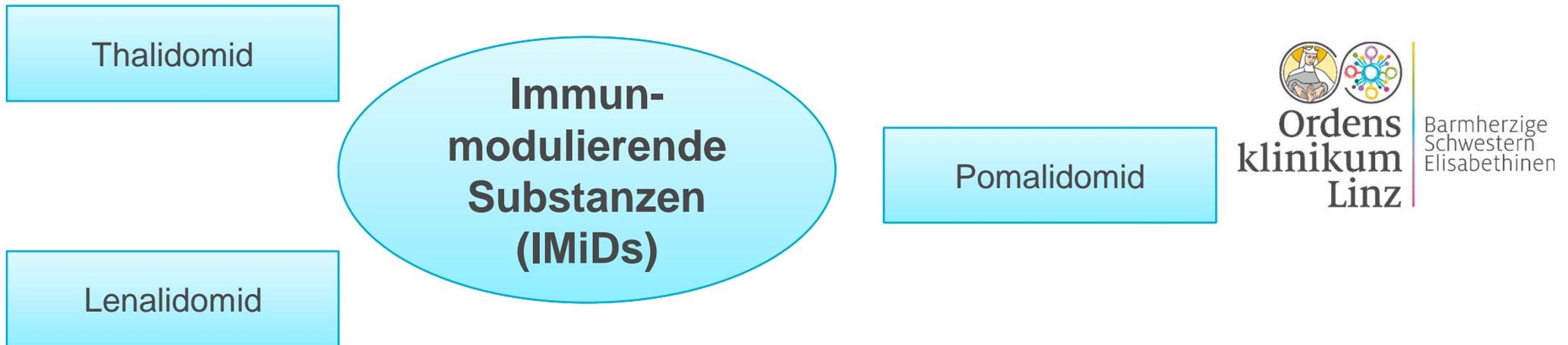
# Erstlinientherapie ohne Transplantation

- Kombination aus
    - CD38-Antikörper (CD38-Ak)\*
    - Immunmodulierender Substanz (IMiD)
    - Dexamethason (Dexa)
- \* bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand nur IMiD + Dexa

## – Aktueller Standard im Tumorzentrum OÖ:

- Daratumumab (CD38-Ak)
- Lenalidomid (IMiD)
- Dexamethason



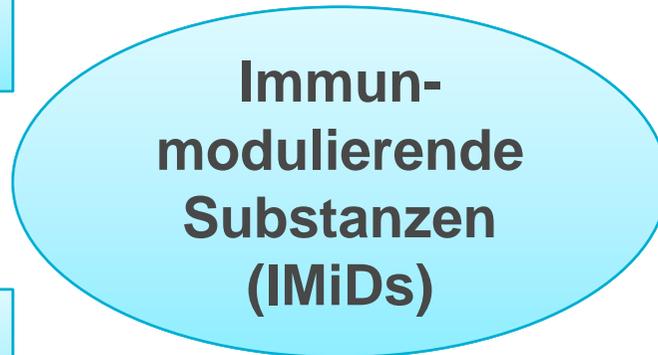


Thalidomid wurde ursprünglich als Schlaf- und Beruhigungsmittel eingesetzt →  
Aufhebung der Zulassung nach Contergan-Skandal (teratogene Wirkung)  
Daher heute strenge Auflagen hinsichtlich Empfängnisverhütung unter IMiD-Therapie!

Wirkung über verschiedene Mechanismen:

- Antientzündliche Wirkung durch Hemmung entzündungsfördernder Botenstoffe
- Unterdrückung der Gefäßneubildung, dadurch beeinträchtigte Energieversorgung der Tumorzellen
- Stimulation von T-Zellen und NK-Zellen → Aktivierung des eigenen Immunsystems gegen die Tumorzellen

Thalidomid



Pomalidomid

Lenalidomid

- Handelsnamen:
  - Thalidomid = Thalidomid
  - Lenalidomid = Revlimid
  - Pomalidomid = Imnovid
- Verabreichung peroral
  
- Nebenwirkungen: Gastrointestinale Beschwerden, Hautausschlag, Zytopenie, Neuropathie v.a. bei Thalidomid, Infektanfälligkeit
- Erhöhtes Thromboserisiko → Thromboseprophylaxe!
- Anwendung von Thalidomid und Lenalidomid ab erster Therapielinie, Pomalidomid frühestens ab zweiter Therapielinie; Lenalidomid häufig als Erhaltungstherapie

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_de.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_de.pdf) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_de.pdf)

Bortezomib



Ixazomib

Carfilzomib

- **Proteasom:** zuständig für den kontrollierten Proteinabbau in der Zelle → Entsorgung nicht mehr benötigter/nicht funktionierender Proteine und Aufbereitung der Bestandteile zur Wiederverwertung
- Wenn dieser Vorgang in der Zelle nicht mehr funktioniert, wird durch bestimmte Signale der Zelltod eingeleitet und die Zelle stirbt
- **Proteasom-Inhibitoren** hemmen die Funktion des Proteasoms und führen so zum Zelltod

**Bortezomib**

**Proteasom-  
Inhibitoren**

Ixazomib

Carfilzomib

- Handelsname: Velcade
- Verabreichung subkutan (früher auch intravenös)
- Nebenwirkungen: Neuropathie, Zytopenie, gastrointestinale NW
- Erhöhtes Risiko einer Herpes Zoster Reaktivierung → antivirale Prophylaxe unter Therapie!
- Anwendung in allen Therapielinien möglich, typischerweise Einsatz in der ersten oder zweiten Therapielinie; auch als Erhaltungstherapie

Bortezomib

## Proteasom- Inhibitoren

Ixazomib

**Carfilzomib**

- Handelsname: Kyprolis
- Verabreichung intravenös
- Nebenwirkungen: Herzbeschwerden, erhöhter Blutdruck, Atembeschwerden, Zytopenie, gastrointestinale NW
- Erhöhtes Risiko einer Herpes Zoster Reaktivierung → antivirale Prophylaxe unter Therapie!
- Erhöhtes Thromboserisiko → je nach Kombinationspartner entsprechende Thromboseprophylaxe!
- Anwendung ab zweiter Therapielinie

Bortezomib

## Proteasom- Inhibitoren

**Ixazomib**

Carfilzomib

- Handelsname: Ninlaro
- Verabreichung peroral
- Nebenwirkungen: gastrointestinale NW, Zytopenie, Hautausschlag
- Insgesamt sehr gute Verträglichkeit
- Erhöhtes Risiko einer Herpes Zoster Reaktivierung → antivirale Prophylaxe unter Therapie!
- Anwendung ab zweiter Therapielinie

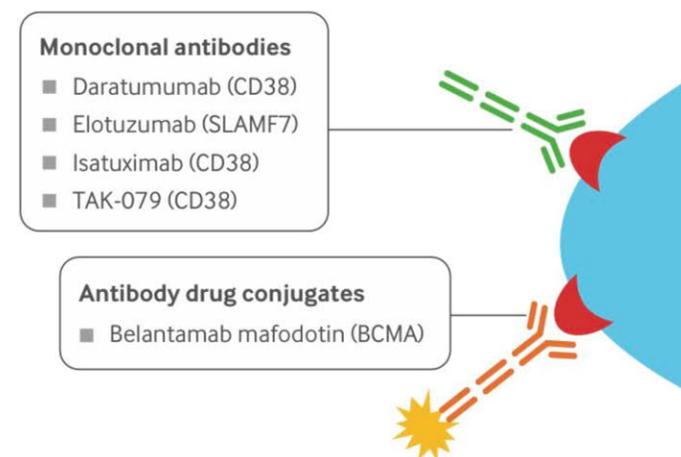
Daratumumab

## Monoklonale Antikörper

Elotuzumab

Isatuximab

- Monoklonale Antikörper binden direkt an Oberflächenproteine bestimmter Zellen
- Jede Zellart trägt unterschiedliche Proteine an der Oberfläche
- Auf Myelomzellen finden sich u.a. häufig
  - CD38 → Daratumumab, Isatuximab
  - SLAMF7 → Elotuzumab
- Wenn der Antikörper an die Zielzelle bindet, wird der Zelltod eingeleitet



**Daratumumab**

**Monoklonale  
Antikörper**

Elotuzumab

**Isatuximab**

- Handelsnamen: Daratumumab = Darzalex  
Isatuximab = Sarclisa
- Verabreichung intravenös oder subkutan (dzt. nur Daratumumab)
- Nebenwirkungen: Infektneigung, häufig Infusionsreaktionen während der ersten Gabe; insgesamt gut verträglich
- Einsatz ab der ersten Therapielinie

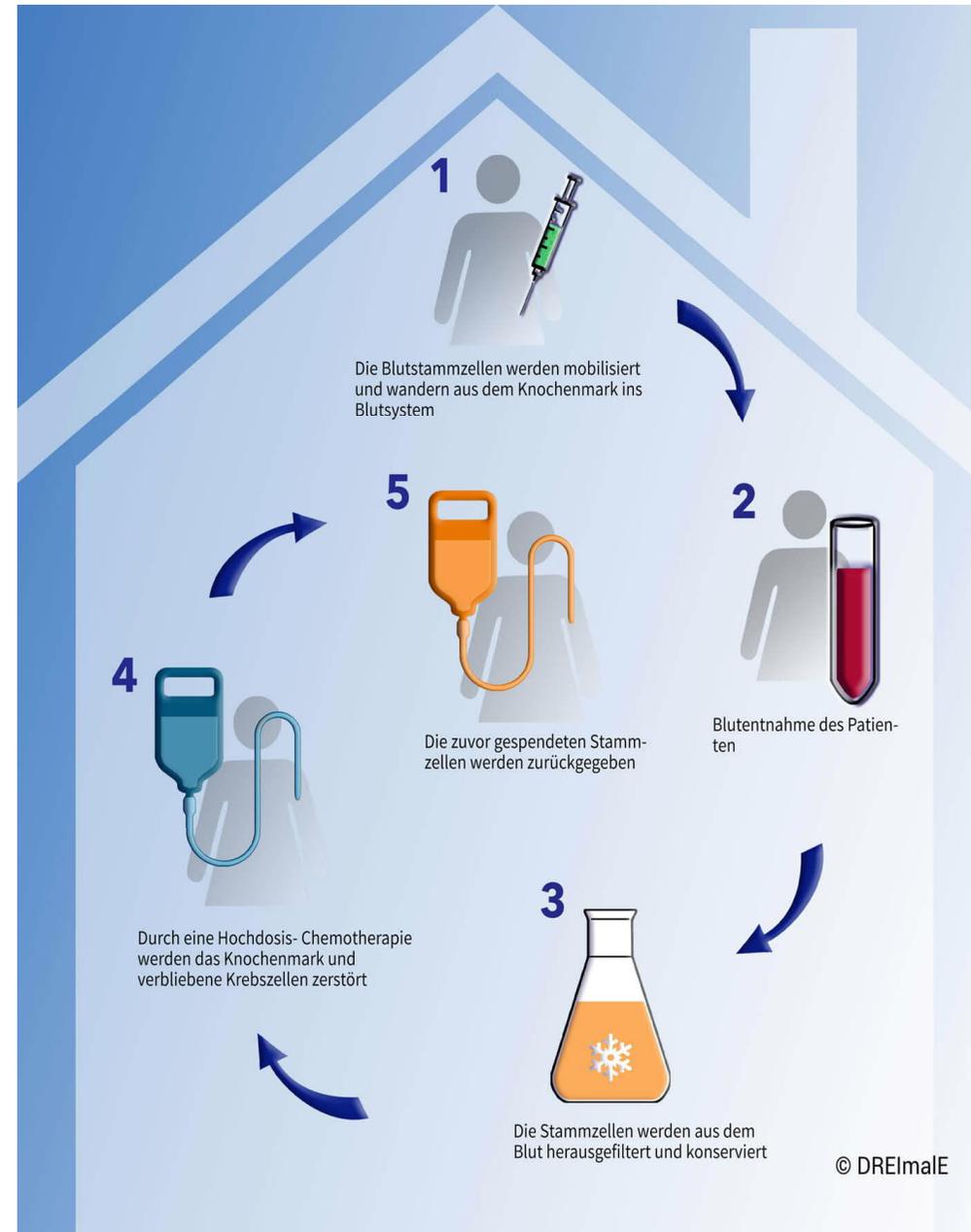


- Wirkmechanismus:  
DNA-Schädigung → Unterbrechung des Zellzyklus → Stopp der Zellteilung
- Tumorzellen haben eine erhöhte Zellteilungsrate und eingeschränkte Reparaturkapazität → stärkere Wirksamkeit auf Tumorzellen im Vergleich zu gesunden Zellen
- Aber auch Schädigung gesunder Zellen v.a. mit schneller Zellteilung (z.B. Haarwurzel, Schleimhaut, Blutbildung) = Ursache der Nebenwirkungen

# Autologe Stammzelltransplantation

- Mobilisierung der Stammzellen mit einem Wachstumsfaktor (G-CSF, s.c.)
- Sammlung der Stammzellen aus dem Blut (über peripheren oder zentralen Venenzugang)
- Aufbewahrung der Zellen (gefroren)
- Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan, um verbliebene Krebszellen abzutöten
- Stammzellen werden über Infusion ins Blut zurückgegeben

<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/> (16.9.22)



# Ablauf vor und während der autologen Stammzelltransplantation

- Voruntersuchung ca. 2-3 Wochen vor der stationären Aufnahme zur Transplantation mit Überprüfung der Organfunktionen, Aufklärung und Stationsbesichtigung
- Stationärer Aufenthalt für ca. 3 Wochen auf der Neutropeniestation → zur Überwachung, Unterstützung bei Nebenwirkungen (tägliche Blutabnahme, Kontrolle der Vitalparameter, Untersuchung, Medikation gegen Übelkeit, Bluttransfusion, parenterale Ernährung, Physiotherapie, Psychologische Begleitung)
- Häufige Nebenwirkungen der Hochdosis-Chemotherapie: angegriffene Schleimhäute, verringerter Appetit/Übelkeit, Durchfall, erhöhte Infektanfälligkeit durch verminderte weiße Blutkörperchen → Antibiotikagabe während des Aufenthaltes häufig notwendig

# Ablauf nach der autologen Stammzelltransplantation

- Nach der Entlassung steht zunächst noch Müdigkeit und körperliche Schwäche im Vordergrund
- Die körperliche Regeneration kann 2-3 Monate dauern (Normalisierung von Geschmackssinn, Appetit, Verdauung, Kraft und Ausdauer)
- Körperliche Bewegung ist hilfreich/wichtig
- Rehabilitationsaufenthalt kann ab 3 Monaten nach der Transplantation erfolgen
- Weitere Therapie nach der autologen Stammzelltransplantation:
  - Zunächst regelmäßige ambulante Kontrollen (erste Kontrolle 1-2 Wochen nach Entlassung)
  - Überprüfung des Therapieansprechens im 3. Monat nach Transplantation mit Blutabnahme und Knochenmarkpunktion, danach weitere Therapieplanung
  - Bei Hochrisiko-Zytogenetik Tandem-Transplantation (zweimalige Tx, Abstand 3 Mo)

# Beurteilung des Therapieansprechens

Tiefe des Ansprechens	Definition
<b>sCR</b> Stringente komplette Remission	Immunfixation negativ in Serum und Harn, FLK-Ratio normalisiert, <5% Plasmazellen im Knochenmark ohne Nachweis klonaler Plasmazellen, Weichteil-Manifestationen vollständig rückgebildet
<b>CR</b> Komplette Remission	Immunfixation negativ in Serum und Harn, <5% Plasmazellen im Knochenmark, Weichteil-Manifestationen vollständig rückgebildet
<b>VGPR</b> Sehr gute partielle Remission	M-Gradient nicht nachweisbar oder $\geq 90\%$ Reduktion im Serum und <100mg/24h im Harn, Immunfixation positiv im Serum und/oder Harn, $\geq 90\%$ Reduktion der Differenz der freien Leichtketten (dFLC), $\geq 90\%$ Reduktion der Summe der max. Längsdurchmesser aller Weichteil-Läsionen
<b>PR</b> Partielle Remission	M-Gradient: $\geq 50\%$ Reduktion im Serum <u>und</u> $\geq 90\%$ Reduktion im Harn oder <200 mg/24h Harn Falls kein M-Protein vorhanden: $\geq 50\%$ Reduktion der Differenz der freien Leichtketten (dFLC) Falls kein M-Protein oder FLK vorhanden: $\geq 50\%$ Reduktion der Knochenmark-Infiltration, falls der Infiltrationsgrad primär $\geq 30\%$ war, $\geq 50\%$ Reduktion der Summe der max. Längsdurchmesser aller Weichteil-Läsionen

# Erhaltungstherapie

## Standard: Lenalidomid

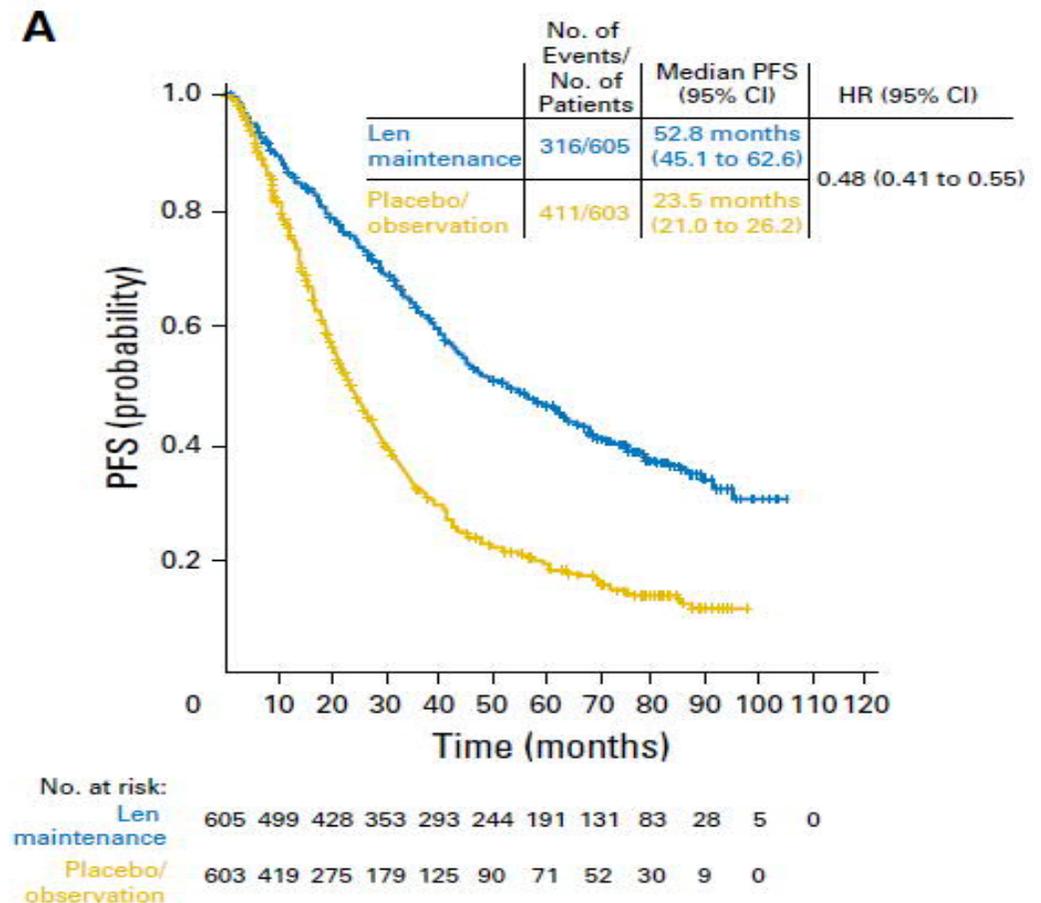
(Dauer unbegrenzt = bis zum Rezidiv bzw. solange verträglich)

### Alternativen:

- **Bortezomib:** bei Unverträglichkeit von Lenalidomid, ggf. zusätzlich bei High-Risk Situation
- **Ixazomib:** wenn weder Lenalidomid noch Bortezomib möglich, Wirksamkeit begrenzt
- **Daratumumab, Carfilzomib:** ggf. off-label (keine Zulassung) bei Lenalidomid-Unverträglichkeit und High-Risk Situation

# Lenalidomid-Erhaltung

- Beginn ca. 3 Monate nach autologer Stammzelltransplantation
- Kontrolle mit Labor alle 3 Monate
- Einnahme bis zur Krankheitsprogression (früheres Absetzen bei schweren Nebenwirkungen)
- *Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um ca. 2,5 Jahre!*



# Therapie bei Rezidiv des multiplen Myeloms

## Therapiemöglichkeiten ab erstem Rezidiv:

Aufgrund der vielen Kombinationsmöglichkeiten ist eine individuelle Therapieplanung notwendig!

Therapieoptionen 3er-Kombination	Beispiele
<b>CD38Ak + IMID + Dexa</b>	DRd, DId, IsaRd, Isald <b>1</b>
<b>CD38Ak + PI + Dexa</b>	DVd, DKd, IsaVd, IsaKd <b>2</b>
<b>PI + IMID + Dexa</b>	VRd, KRd, IxaRd, Vid, KId, Ixald
Elo + IMID + Dexa	EloRd, Elold
Cy + IMID od. PI (od. CD38Ak) + Dexa	VCd, KCd, RCd <b>2</b>
Dara - VMP	

# Therapieauswahl bei Rezidiv eines MM

- Möglichst früher Einsatz eines CD38-Antikörpers
- Kombination mit Lenalidomid, wenn der Pat. nicht refraktär ist
- Carfilzomib bei aggressiver Erkrankung und fittem Pat. bevorzugt
- Je nach Therapieziel und Aggressivität der Erkrankung auch 4er-Kombination möglich
- Einschluss in Studien, wenn möglich

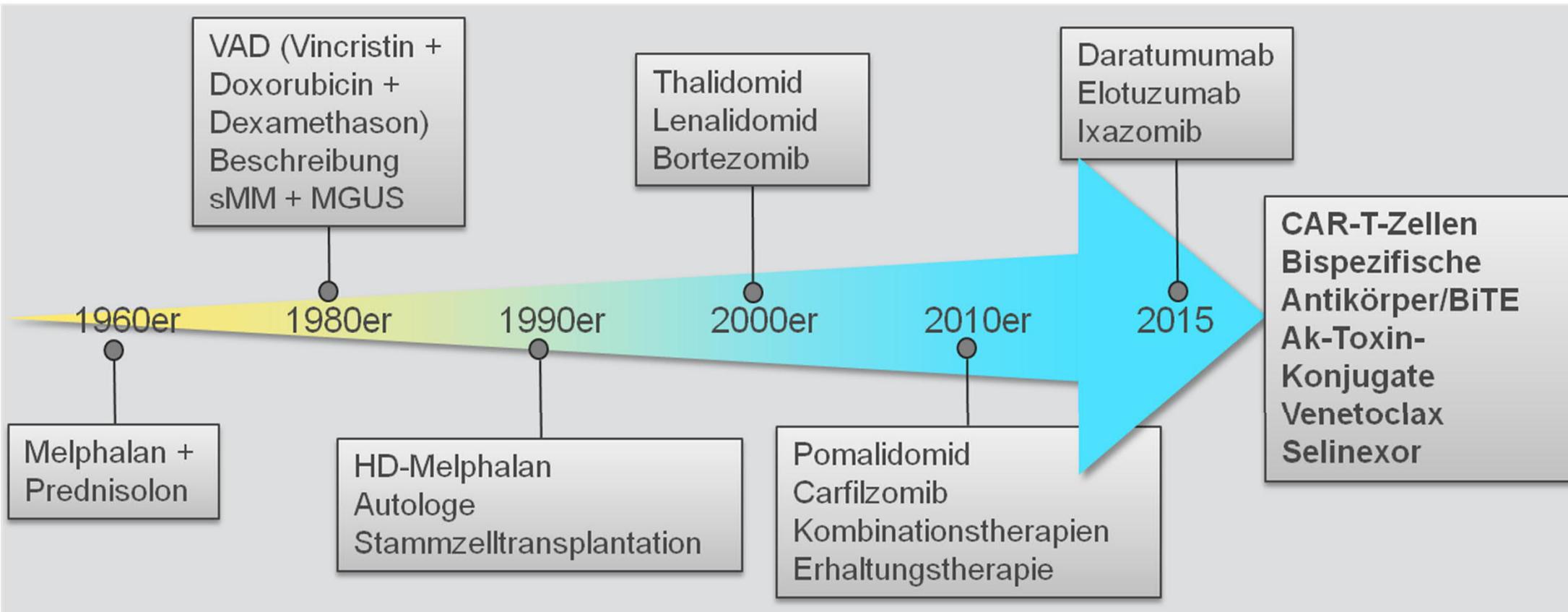
## **Aktuell häufigste Kombination 1. Rezidiv:**

Daratumumab oder Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason

## Therapiedauer bei Krankheitsrezidiv

- Bei erstem Rezidiv und Möglichkeit einer 2. autologen Stammzelltransplantation → Induktion für 4-6 Monate, danach Transplantation und je nach Vortherapie Erhaltungstherapie (Voraussetzung ist eine Remissionsdauer von mind. 2-3 Jahren nach der ersten Transplantation)
- Bei aggressiver Erkrankung und frühem Rezidiv ggf. allogene Stammzelltransplantation, wenn andere Optionen ausgeschöpft sind
- In allen anderen Fällen Kombination aus 3 Substanzen anstreben und Therapie bis zur neuerlichen Krankheitsprogression

# Entwicklung neuer Medikamente und Therapiekonzepte



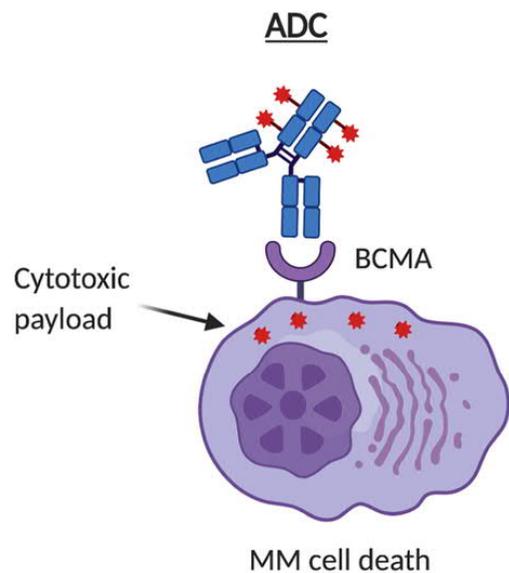
# Therapielandschaft MM 2022

IMiDs	PIs	MoAbs	Neuer Mode of Action	ADC	Bispecifics	CAR-T
Thalidomid	Bortezomib	Daratumumab (CD38)	Selinexor (XPO1)	Belantamab mafodotin (BCMA)	Teclistamab (BCMA)	Ide-cel (BCMA)
Lenalidomid	Carfilzomib	Isatuximab (CD38)	Venetoclax (BCL2)		Elranatamab (BCMA)	Cilta-cel (BCMA)
Pomalidomid	Ixazomib	Elotuzumab (SLAMF7)	Modakafusp alpha (CD38/IFN)		ABBV-383 (BCMA)	
Iberdomid					REGN5458 (BCMA)	
Mezigdomid					Talquetamab (GPC5D)	
					Cevostamab (FcRH5)	

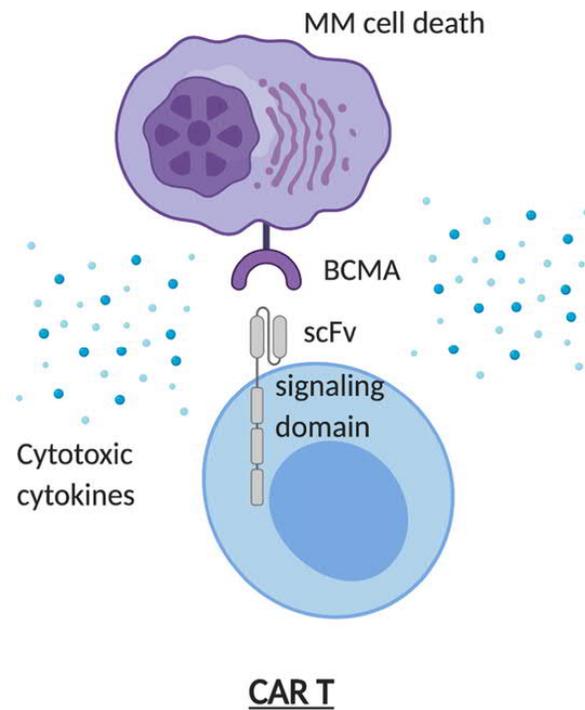
Schwarz= EMA-Zulassung vorhanden, rot= keine Zulassung, fett= aktuell verfügbar in Ö (mit Zulassung oder NPP)

# Wirkweise neuer Therapien

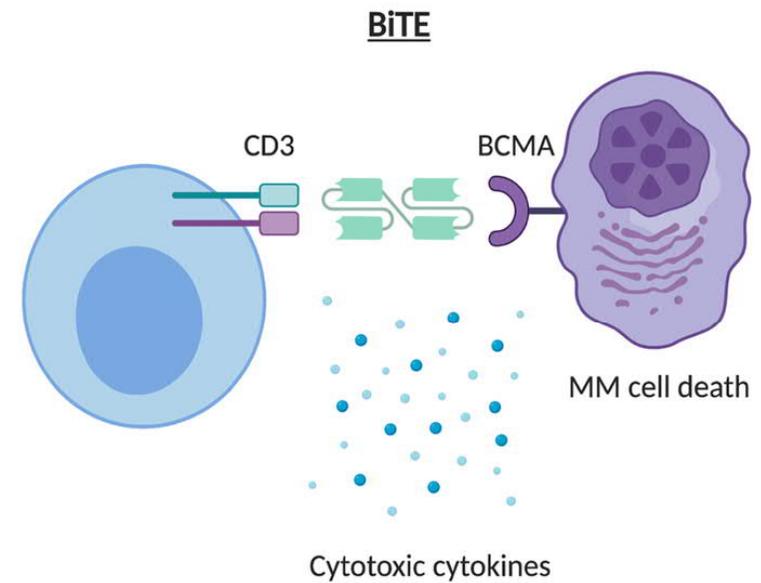
## Antikörper-Toxin-Konjugat



## CAR-T Zellen

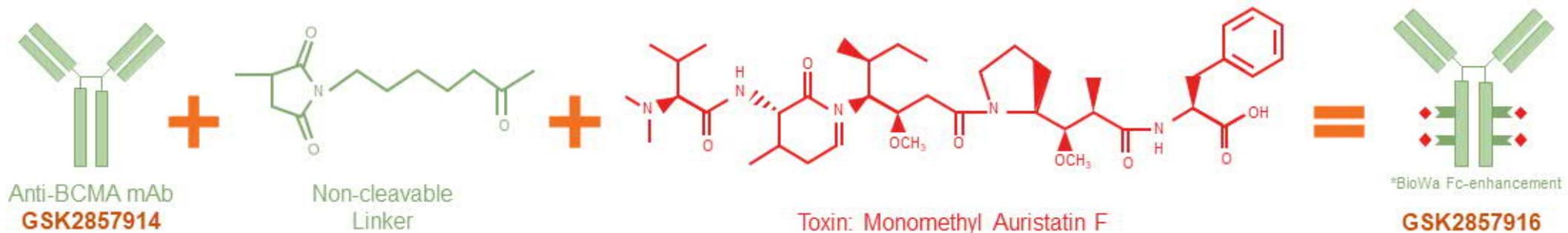


## Bispezifischer Antikörper



# ADC: Belantamab Mafodotin

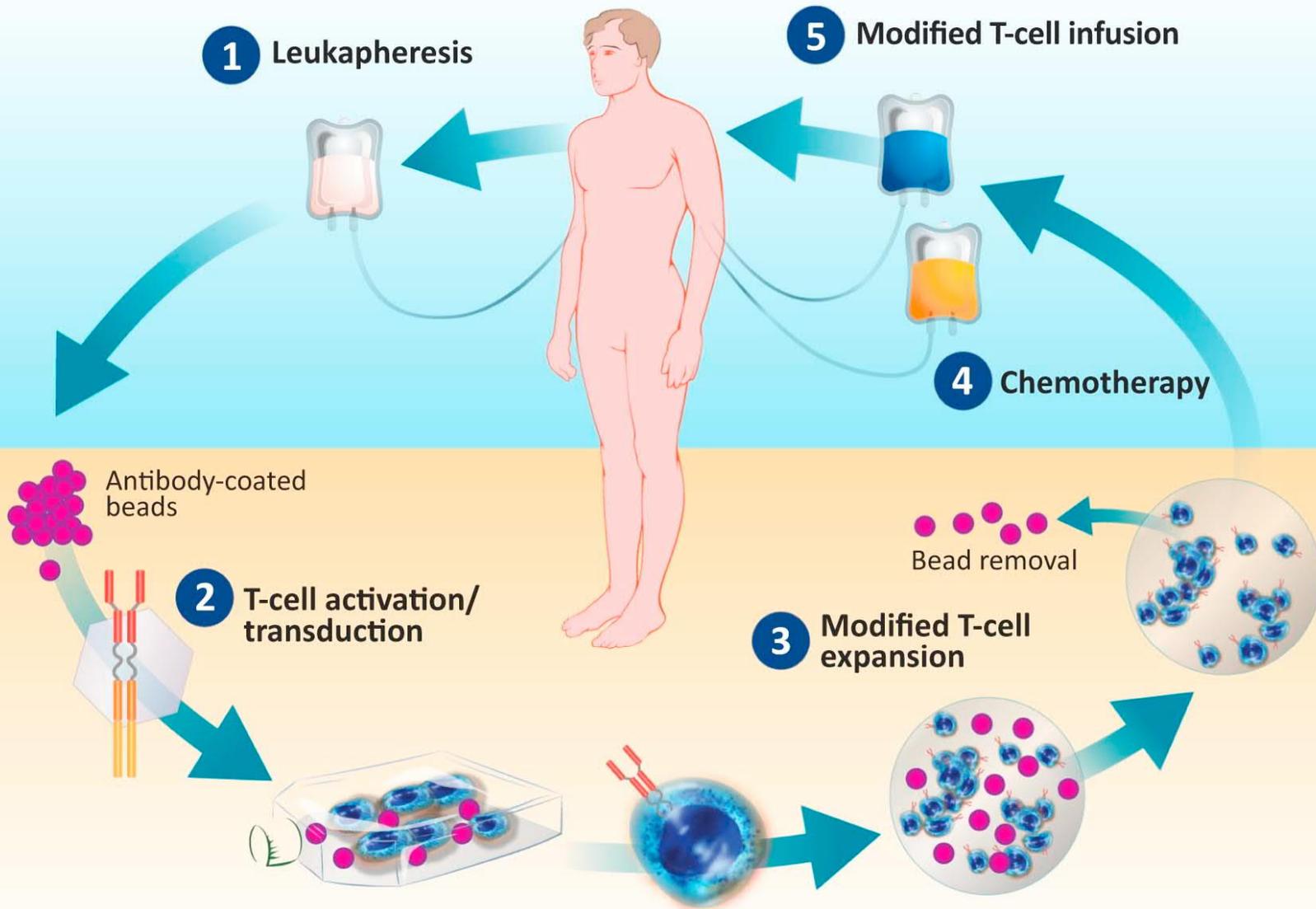
- Anti-BCMA Antikörper  
→ BCMA befindet sich an der Oberfläche pathologischer Plasmazellen
- Toxin: Monomethyl auristatin F (MMAF)
- Der Antikörper wird mit dem Toxin verbunden → so kann das Toxin zielgerichtet direkt an der Myelomzelle wirken
- Nebenwirkungen: Augen, Zytopenie

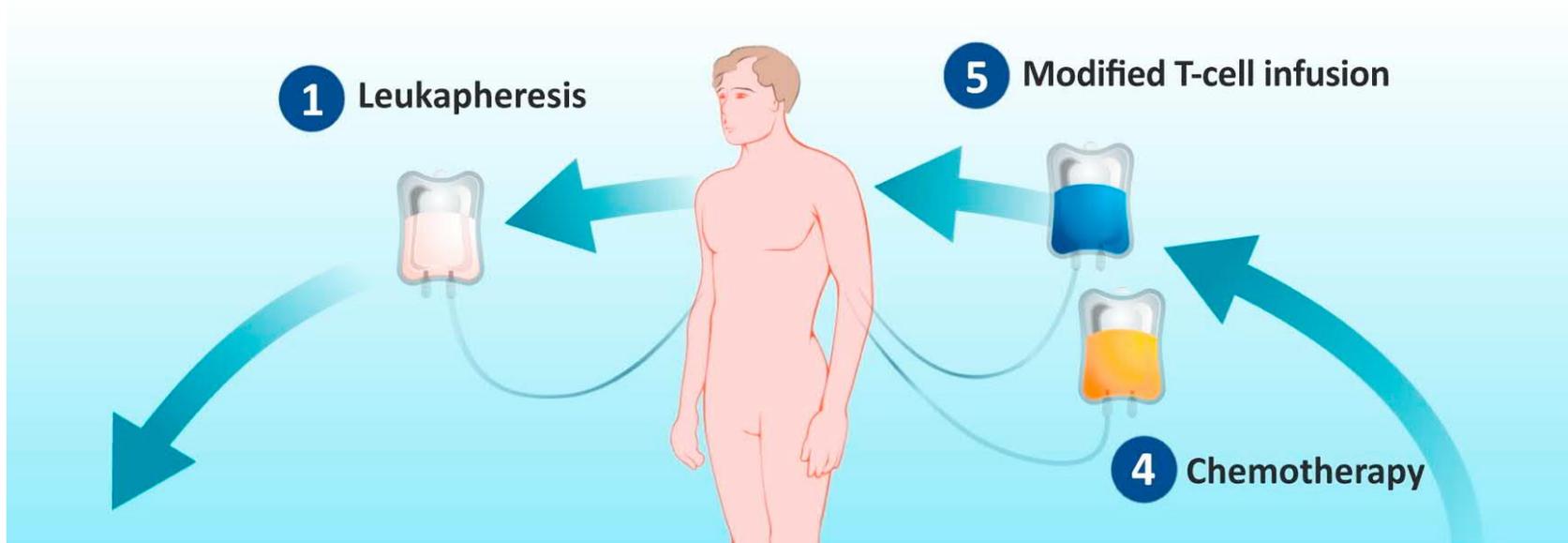


# CAR-T Zellen: Definition & Wirkmechanismus

- **Chimeric Antigen Receptor T Cells**
- Gentechnologisch veränderte T-Zellen mit antigenspezifischen Rezeptoren
- Rezeptor bindet an Oberflächenprotein der Krebszelle (z.B. BCMA) → T-Zell-Aktivierung → Vernichtung der Krebszelle







1. **Leukapherese (Zellentnahme):** Tagesklinisch/kurzer stationärer Aufenthalt
4. **Chemotherapie:** lymphodepletierende Chemotherapie (Fludarabin, Cyclophosphamid)
5. **CAR-T-Zell-Infusion:** stationäre Therapie (Neutropeniestation), Infusion über Beutel (Prämedikation mit Antihistaminikum, Infusion bei Raumtemperatur, innerhalb von 30 Minuten nach dem Auftauen), Monitoring

# Cytokine Release Syndrome

- Bild ähnlich einer schweren Infektion mit Fieber, Hypotonie, Tachykardie, Sauerstoffbedarf und verschiedenen Allgemeinsymptomen
- Häufig Aufenthalt auf der Intensivstation notwendig
- Klingt bei nahezu allen Patienten nach wenigen Tagen ab!
- Therapie: Stufentherapie mit IL6-Antikörper und Kortison

# Neurotoxizität

- Verschiedenste neurologische Symptome von leichter Verwirrtheit bis hin zu Krampfanfällen und Hirnödem (selten)
- Wichtig ist vor allem das regelmäßige, mehrmals tägliche Screening auf Veränderungen, um frühzeitig reagieren zu können
  - Prüfung von Orientierung, Merkfähigkeit, Ausführen von Aufgaben, usw. mehrmals täglich mittels Fragebogen
  - Frühes Symptom ist eine veränderte Schrift → mehrmals täglich Schriftprobe
- Therapie: Kortison, Krampfprophylaxe

Day 4, MMSE 29/30

I love Shawnee, KS.

Day 5, MMSE 27/30

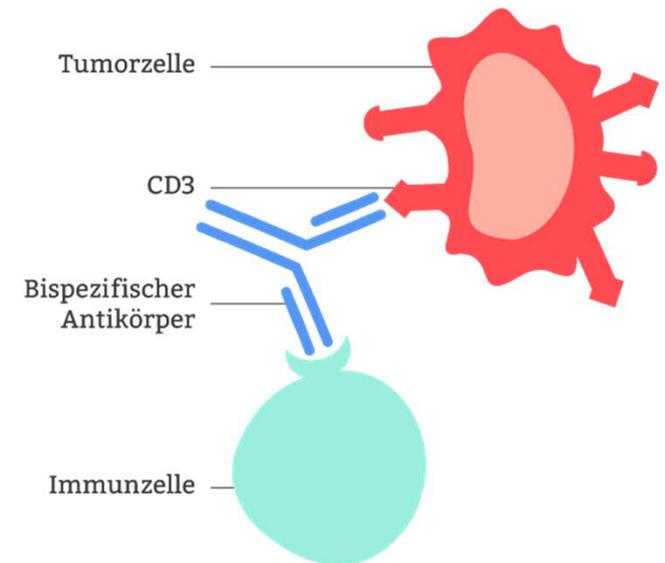
Shawnee is a ~~great~~  
city

Day 6, MMSE 29/30

I miss my kids.

# Bispezifische Antikörper

- Der Antikörper verbindet T-Zelle (eigenes Immunsystem) und Tumorzelle
- Die T-Zelle wird aktiviert und tötet die Tumorzelle ab
- Verabreichung i.v. oder s.c., meist wöchentlich
- Nebenwirkungen ähnlich wie bei CAR-T Zellen, aber beschränkt auf die ersten Gaben → stationärer Aufenthalt für ca. 1 Woche zum Therapiestart notwendig



# Venetoclax

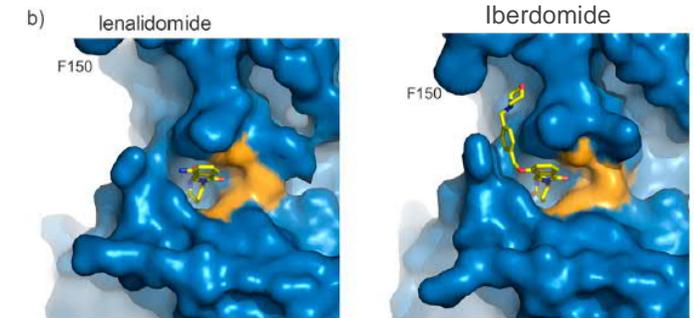
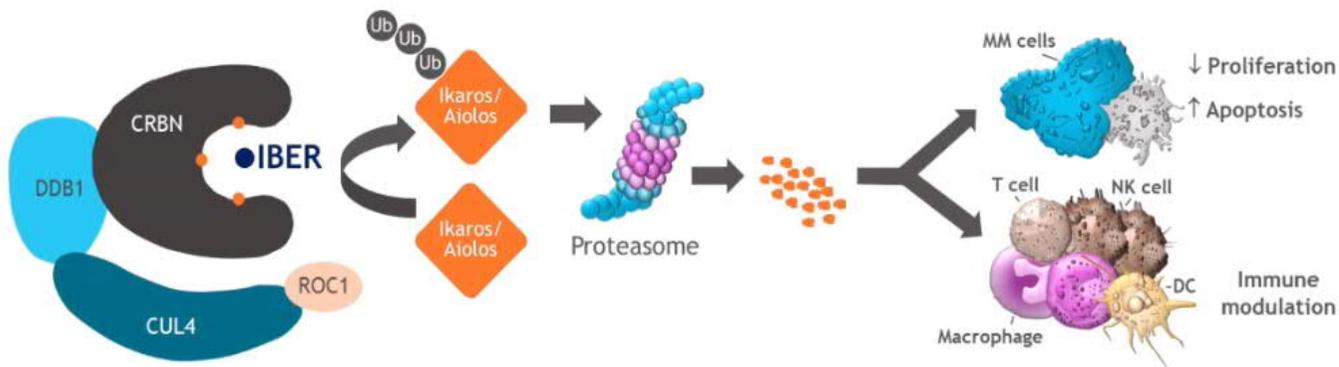
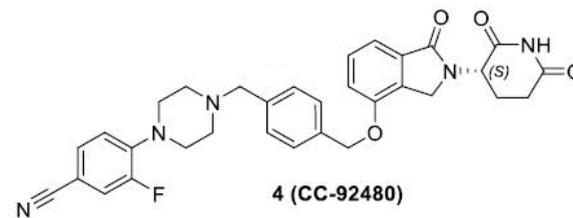
- Selektiver Bcl-2 Hemmer → durch die Hemmung dieses Proteins wird der Zelltod eingeleitet
- Einsatz derzeit nur bei Vorliegen eines bestimmten genetischen Merkmals der Myelomzellen nach Ausschöpfen der zugelassenen Therapien → t(11;14)
- Handelsname: Venclyxto
- Verabreichung peroral
- Nebenwirkungen: Zytopenie, Infektneigung

# CELMoDs

## Iberdomid



## Mezigdomid



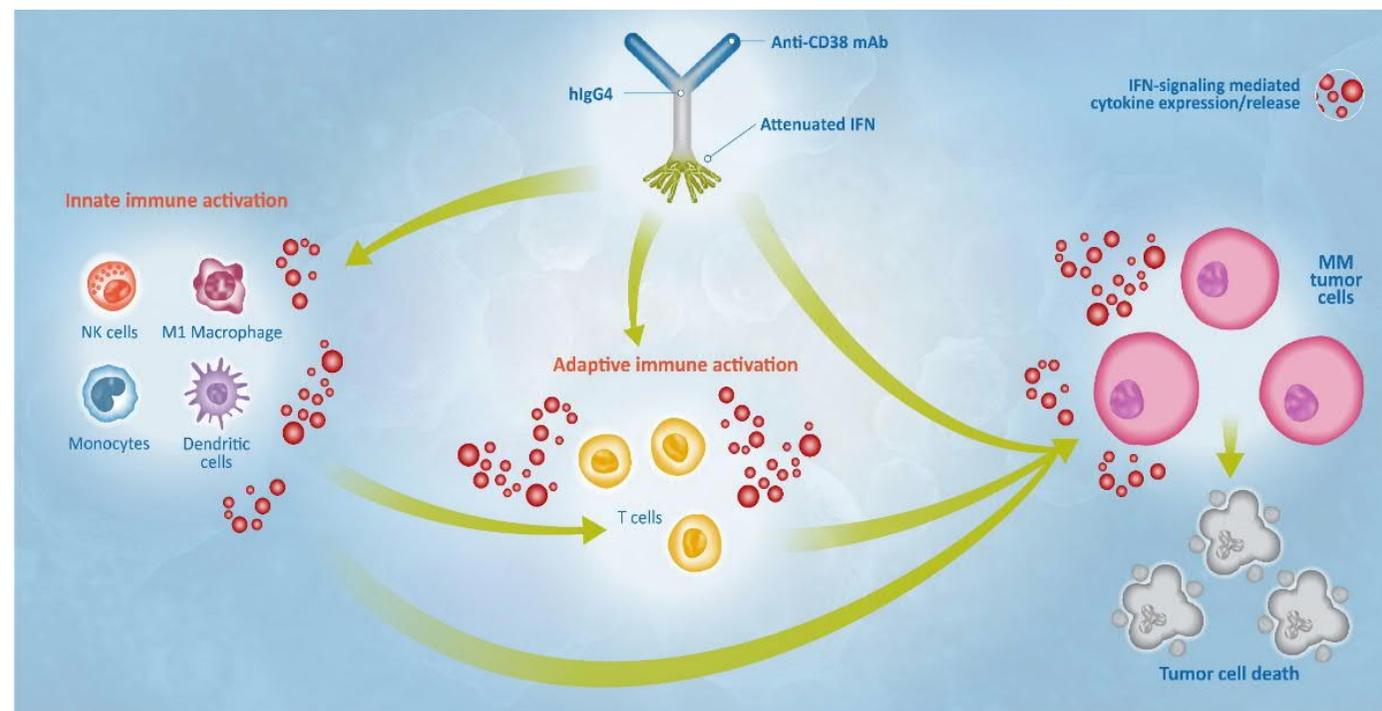
Iberdomide bindet mit höherer Affinität an Cereblon und führt zu potenterer Degradierung der Target-Proteine Ikaros und Aiolos

Cereblon (CRBN) Bindung ist notwendig für die Wirkung der IMiDs/CELMoDs. Die Interaktion der IMiDs/CELMoDs mit CRBN führt zur Ubiquitinierung der Transkriptionsfaktoren Ikaros und Aiolos. Dieser Prozess führt zu einer Proteasom-abhängigen Destruktion von Ikaros und Aiolos, wodurch die Proliferation von Myelomzellen gehemmt und T-Zellen aktiviert werden.

# Modakafusp alpha: First-in-Class Immunozytokin (CD38/IFN $\alpha$ 2b)

## Anti-CD38 MoAb mit attenuiertem IFN $\alpha$

- Aktivierung von angeborenem und adaptivem Immunsystem
- Direkte anti-proliferative/apoptotische Signale an Tumorzellen



# Medikamentöse Begleittherapien

## – Infektprophylaxen

- Virostatika
- Pneumocystis Prophylaxe (Lidaprim/Eusaprim)
- Pilzprophylaxe (nur nach Transplantation bzw. CAR-T Zell-Therapie)

## – Osteoporosetherapie

- Calcium
- Vitamin D
- Bisphosphonate oder Xgeva

## – Wachstumsfaktoren

- Erythropoetin
- G-CSF

## – Thromboseprophylaxe

- ASS
- Niedermolekulares Heparin
- NOAK (Eliquis, Lixiana)

# Therapie bei Osteolysen

- Medikamentöse Osteoprotektion
  - Bisphosphonate oder Xgeva (Kontrolle beim Zahnarzt vor Therapiestart notwendig wegen Gefahr einer Kieferosteonekrose)
  - Calcium und Vitamin D
- Anpassung eines Mieders bei Instabilität, Physiotherapie
- Operative Stabilisierung
- Strahlentherapie bei Schmerzen und/oder Instabilität



Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!

