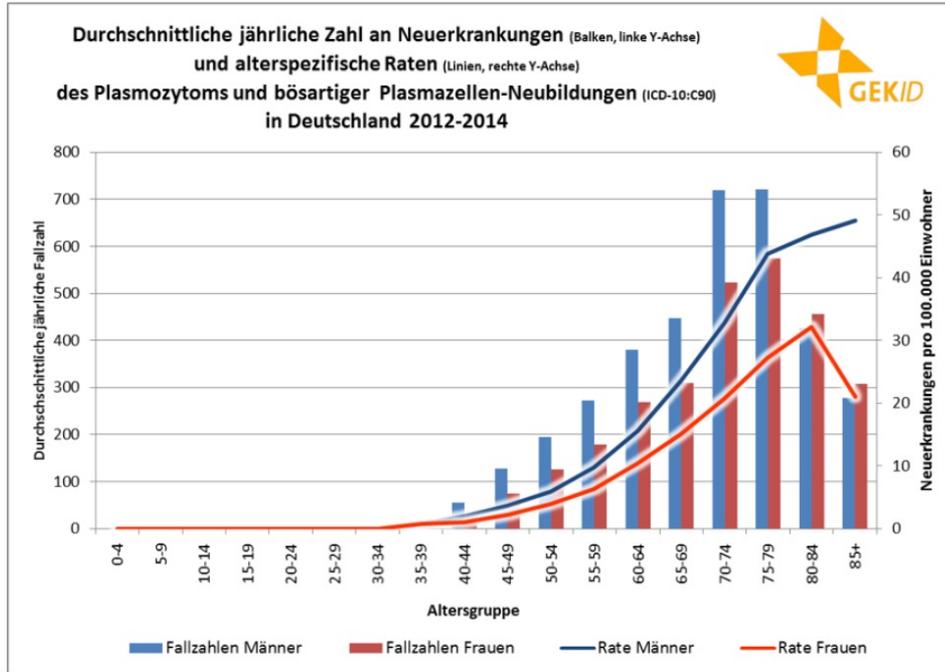


# ERSTLINIENTHERAPIE bei Multiplem Myelom

Emine Kaynak

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

# Inzidenz der Plasmazellerkrankungen



Legende: Altersverteilung der Inzidenz des Plasmazytoms und bösartiger Plasmazellen-Neubildungen – altersspezifische Fallzahlen und Raten

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

# Diagnostik

- Anamnese: B-Symptomatik, Schmerzen bei Knochenbrüchen im Rahmen der Osteolyse durch Osteoklasten
- Labor inkl. Freie Leichtketten, Vitamin D, Virusserologie, 24-h Urin
- Knochenmarkpunktion für Zytologie, Histologie und FACS
- Bildgebung: Low-dose-Osteo-CT, Ganzkörper-MRT, PET-CT, Herz-Echokardiographie bei V.a. kardiale Amyloidose

# Symptome

*ca. 25% der Patienten sind bei der Diagnosestellung beschwerdefrei!*

initialen Symptome sind unspezifisch wie z.B.

- Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Infektneigung

häufigsten Beschwerden:

- Knochenschmerzen überwiegend im Rücken, den Rippen, lange Röhrenknochen

weitere mögliche Symptome:

- Nierenfunktionsverschlechterung, schäumender Urin (vermehrter Ausscheidung von Eiweiß)

# Diagnostische Kriterien für das Multiple Myelom (und MGUS, SMM)

Diagnosekriterien der International Myeloma Working Group

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439696>

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

# Behandlungsindikation anhand folgender Kriterien:

CRAB	MDE (Myeloma Defining Events)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hyperkalzämie (C)</b> Serum-Ca &gt; 2.75 mmol/l oder &gt; 0.25 mmol/l oberhalb des oberen Normbereichs</li> <li>• <b>Niereninsuffizienz (R)</b> 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>• <b>Anämie (A)</b> Hb &lt; 10 g/dl oder <math>\geq 2.0</math> g/dl unterhalb des unteren Normwertes</li> <li>• <b>Knochenbeteiligung (B)</b> mind. eine osteolytische Läsion in der Bildgebung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 60\%</math> klonale PZ im KM</li> <li>• FLK-Ratio <math>\geq 100</math> (wenn betroffene FLK absolut <math>\geq 100</math> mg/l; validiert mit Freelite®, Binding Site)*</li> <li>• Mehr als eine fokale Läsion im MR <math>\geq 5</math>mm</li> </ul> <p>(auch als <b>SLiM</b> bezeichnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>S</b>ixty percent plasma cells</li> <li>• <b>L</b>ight chain ratio <math>\geq 100</math></li> <li>• <b>&gt; 1</b> lesion on <b>M</b>RI studies)</li> </ul>
<p>* Wenn die FLK-Ratio <math>\geq 100</math> die einzige Behandlungsindikation darstellt, sollte unbedingt der validierte Test durchgeführt werden</p>	

# Stadieneinteilung und Risikostratifizierung

	Revised ISS
Stadium I	beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l <u>und</u> Albumin $\geq 3,5$ g/dl <u>und</u> Zytogenetik Standardrisiko <u>und</u> LDH $\leq$ oberer Normwert
Stadium II	weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III	beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l <u>und</u> Zytogenetik Hochrisiko <u>oder</u> LDH $>$ oberer Normwert

## Zytogenetische Veränderungen mit hohem Risiko:

t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p) oder p53 Mutation, Zugewinn 1q  
Komplexe zytogenetische Veränderungen

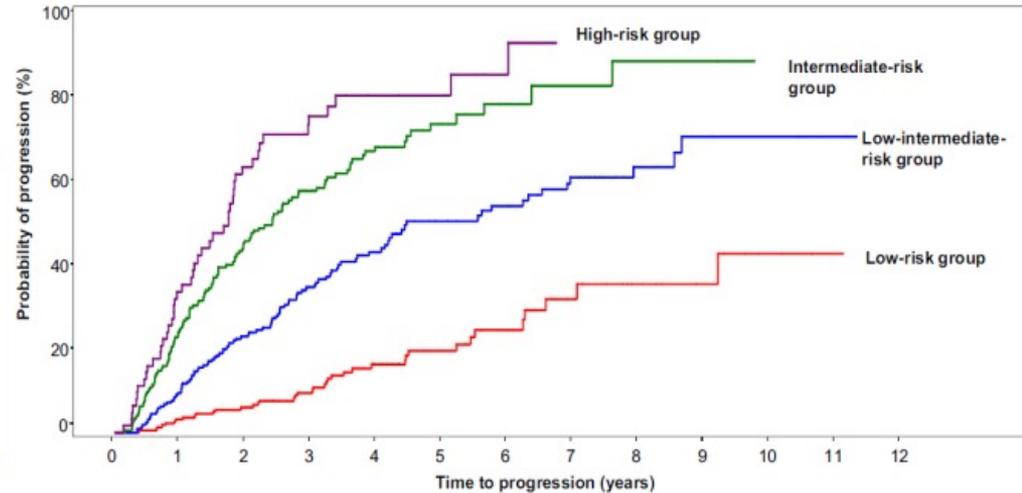
# Smouldering Myelom Risikoeinschätzung (für die Zeitspanne bis zur Behandlungsbedürftigkeit)



## Risikofaktoren:

- M-Protein > 2g/dL
- PZ im KM > 20%
- fLC Ratio > 20
- High-risk Zytogenetik\*

\* t(4;14), t(14;16), +1q oder del13q/Monosomie 13



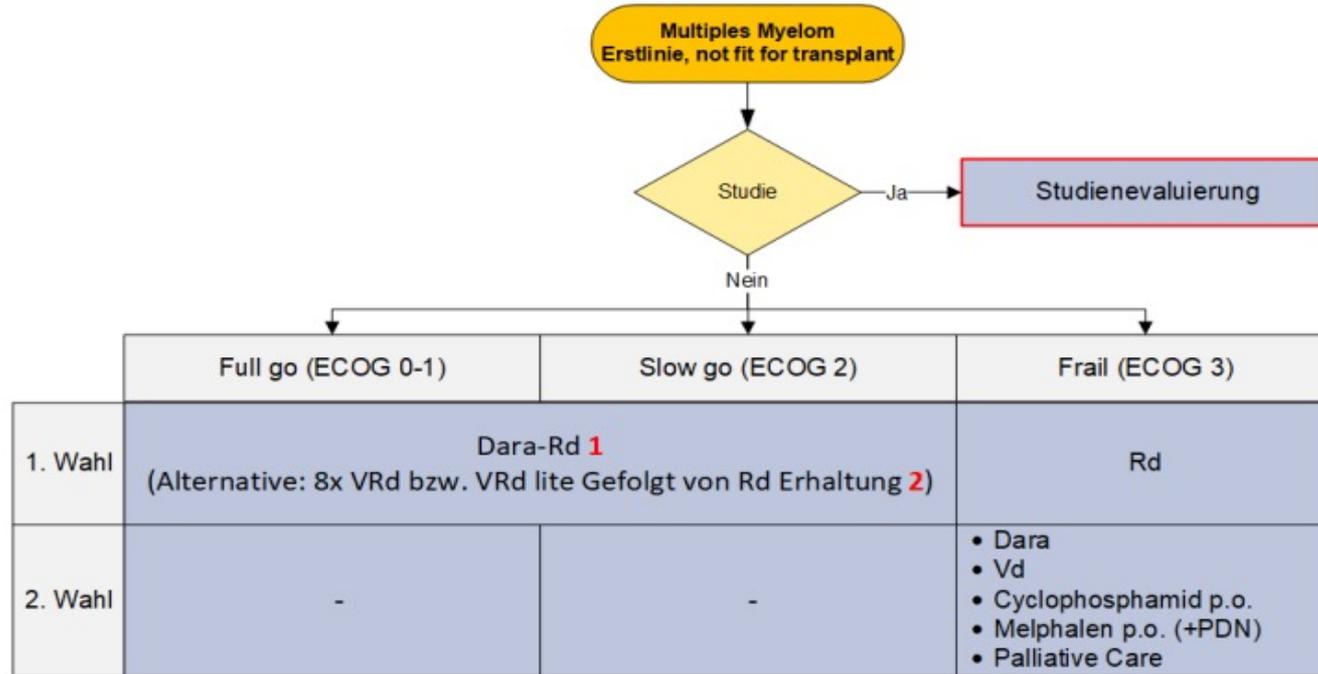
Risk Stratification groups	Number of risk factors	Hazard Ratio (95% CI)	Risk of progression (2 years)	# of patients
Low	0	Reference	6.0%	225 (32.7%)
Low-intermediate	1	4.16 (2.26 – 7.67)	22.8%	224 (32.5%)
Intermediate	2	9.82 (5.46 – 17.7)	45.5%	177 (25.7%)
High	3-4	15.5 (8.23 – 29.0)	63.1%	63 (9.1%)

# Therapiewahl beim multiplen Myelom- abhängig von Alter, „Fitness“ und Begleiterkrankungen

Die Initialtherapie des Multiplen Myeloms richtet sich danach, ob eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommt:

- Voraussetzungen zur autologen Stammzelltransplantation (ASZT):
  - o Alter  $\leq 75$  Jahre (biologisches Alter  $< 70$  Jahre)
  - o Fitness (unabhängig von krankheitsbedingten Beschwerden)
  - o Keine schweren Begleiterkrankungen
- Möglichkeit einer Stammzellsammlung
- Einverständnis des Patienten

# 1. Linientherapie für nicht transplantable Myelompatienten



# 1. von den Studien, auf denen diese Empfehlungen beruhen:

## ALCYONE Studie: Daratumumab-VMP versus VMP

Abstract 0859

### **Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Patients With Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Overall Survival in ALCYONE**

- Substanzen:
  - o Daratumumab (Darzalex)
  - o Bortezomib (Velcade)
  - o Melphalan
  - o Prednisolon
- Erstlinientherapie, nicht transplantable Patienten
- Phase III (N = 706 Patienten)

Mateos, M. V., et al(2020). Lancet **395**(10218): 132-141.

# Zusammenfassung

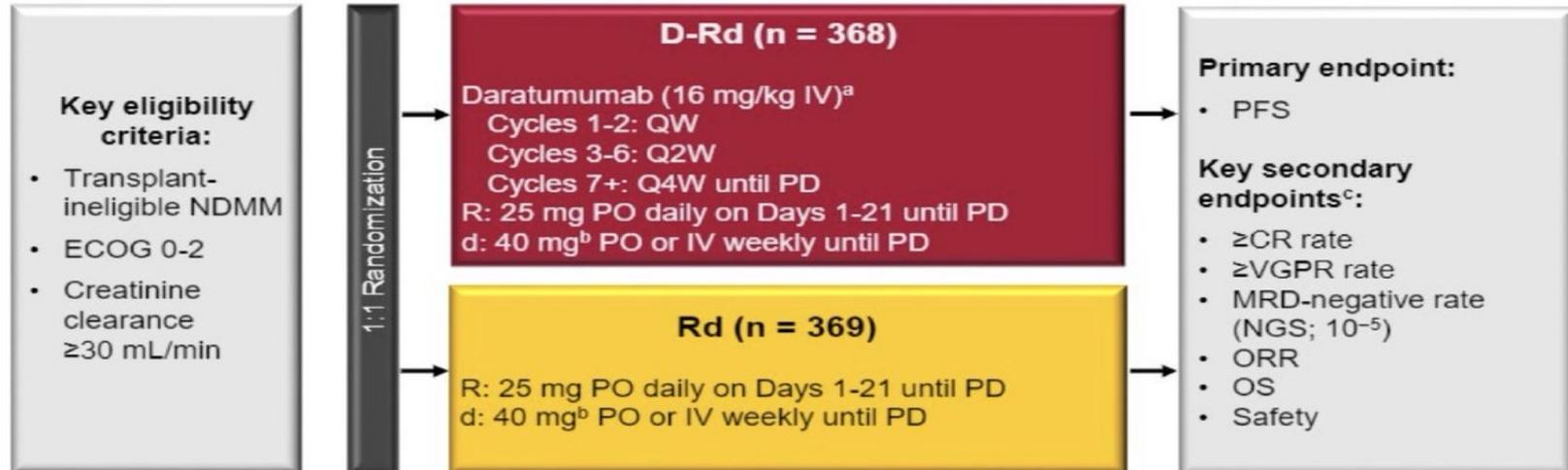
- deutliche Verlängerung des Progressions-freien Überlebens durch die Kombination Daratumumab-VMP im Studien-Update
- Höhere Rate MRD-negativer Remissionen und weitere Vertiefung der Remissionen über die Zeit mit Dara-VMP
- Nebenwirkungen: moderate Auswirkungen auf das Blutbild; mit Daratumumab etwas mehr Infekte (vor allem Atemwegsinfekte) und Bluthochdruck
- **Erstmals konnte ein Überlebensvorteil durch die zusätzliche Therapie mit Daratumumab gezeigt werden!**

Mateos, M. V., et al(2020). Lancet **395**(10218): 132-141.

# Weitere Erstlinienstudie für nicht-transplantable Patienten

## MAIA Study Design

- Phase 3 study of D-Rd vs Rd in transplant-ineligible NDMM (N = 737)



### Stratification factors

- ISS (I vs II vs III)
- Region (NA vs other)
- Age (<75 vs  $\geq 75$  years)

<sup>a</sup>On days when daratumumab was administered, dexamethasone was administered to patients in the D-Rd arm and served as the treatment dose of steroid for that day, as well as the required pre-infusion medication.

<sup>b</sup>For patients older than 75 years of age or with BMI <18.5, dexamethasone was administered at a dose of 20 mg weekly.

<sup>c</sup>Efficacy endpoints were sequentially tested in the order shown.

# Ein Update der MAIA Studie am EHA-2022

Es zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Ansprechrate und **Verbesserung der Remissionsdauer** bzw Dauer bis zum Fortschreiten der Erkrankung durch Zugabe von Daratumumab

## **Häufigste mögliche Nebenwirkungen der Therapie:**

Niedrige weiße Blutkörperchen (Leukopenie/ Neutropenie)

Blutarmut (Anämie)

Infekte (mit Daratumumab etwas häufiger)

Magen/ Darmbeschwerden

# Aktuelle Leitlinie des Ordensklinikums Linz/ des Tumorzentrums OÖ für Erstlinie, **transplantable** Patienten

## 4 Zyklen Therapie mit Dara-VRD:

Darzalex© (Daratumumab)

Velcade© (Bortezomib)

Revlimid© (Lenalidomid)

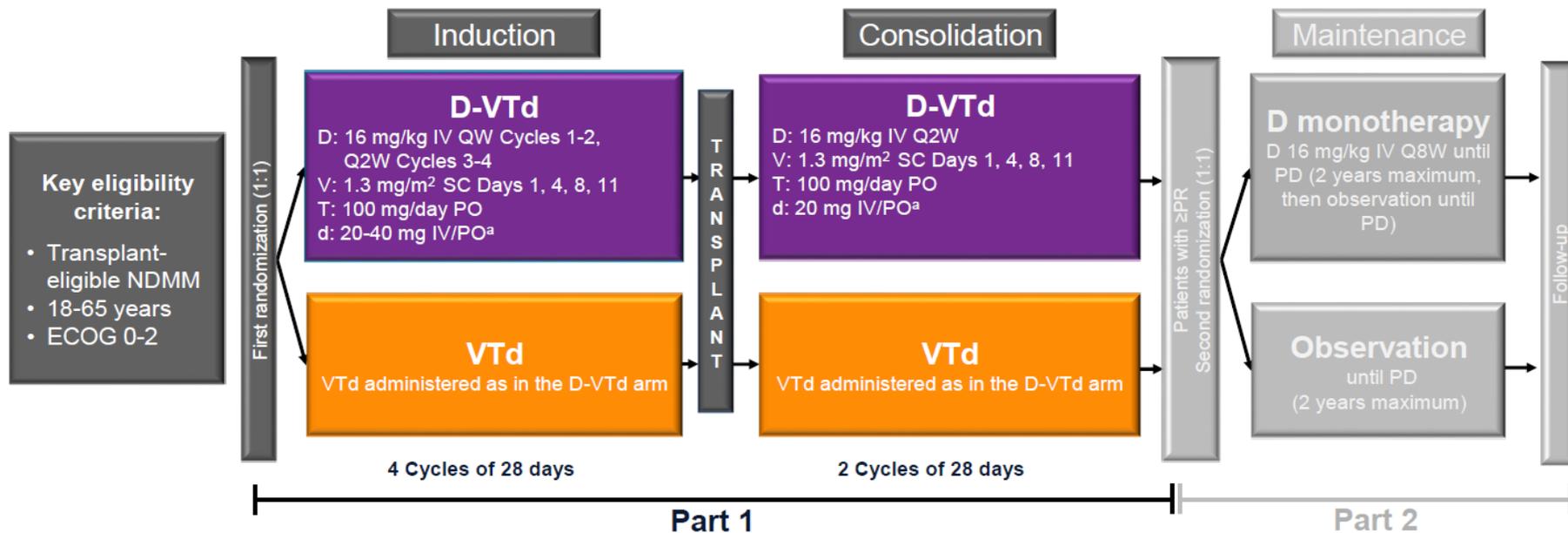
Dexamethason (= Cortison-Therapie)

## Dann Stammzellgewinnung

**Weitere 1-2 Zyklen** bis zur autologen Stammzell-Transplantation

# CASSIOPEIA Study Design

- Phase 3 study of D-VTd versus VTd in transplant-eligible NDMM (N = 1,085), 111 sites from 9/2015 to 8/2017

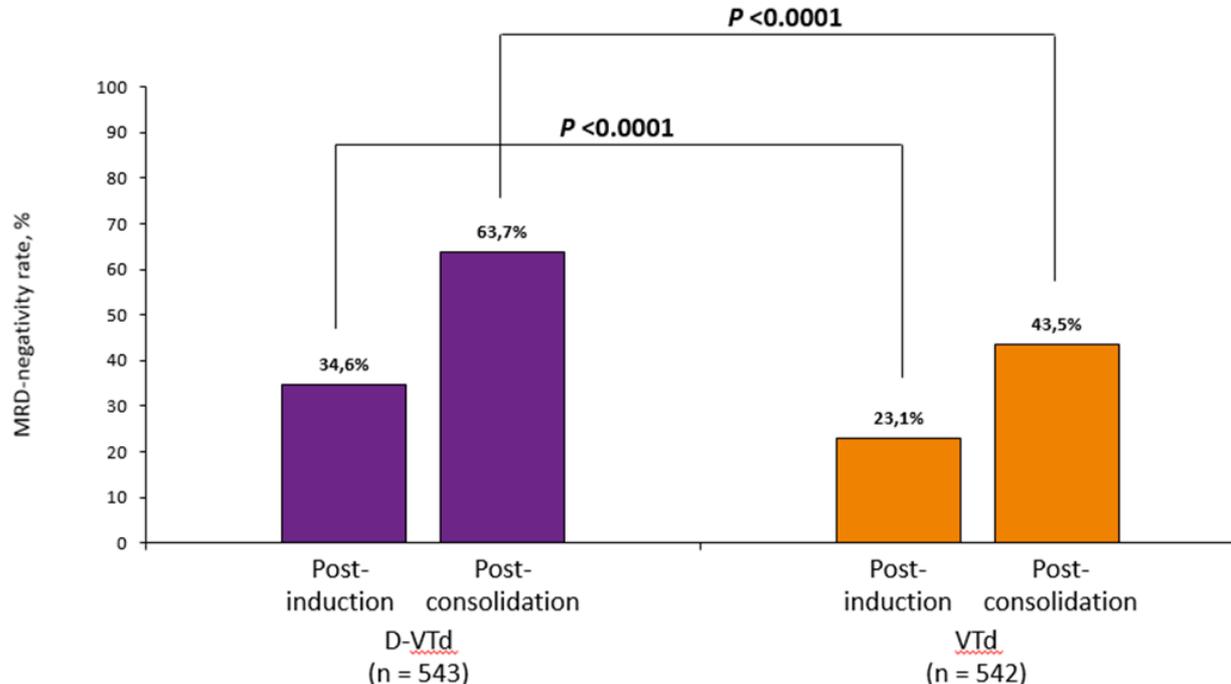


D-VTd, daratumumab/bortezomib/thalidomide/dexamethasone; VTd, bortezomib/thalidomide/dexamethasone; NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IV, intravenous; QW, weekly; Q2W, every 2 weeks; SC, subcutaneous; PO, oral; PR, partial response; Q8W, every 8 weeks; PD, progressive disease.

<sup>a</sup>Dexamethasone 40 mg on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 of Cycles 1-2 and Days 1 & 2 of Cycles 3-4; 20 mg on Days 8, 9, 15, 16 of Cycles 3-4; 20 mg on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16 of Cycles 5-6.

# CASSIOPEIA Studie: Daratumumab-VTd vs. VTd

Erreichen einer kompletten Remission, MRD negativ (minimale Resterkrankung nicht mehr nachweisbar) häufiger mit Daratumumab



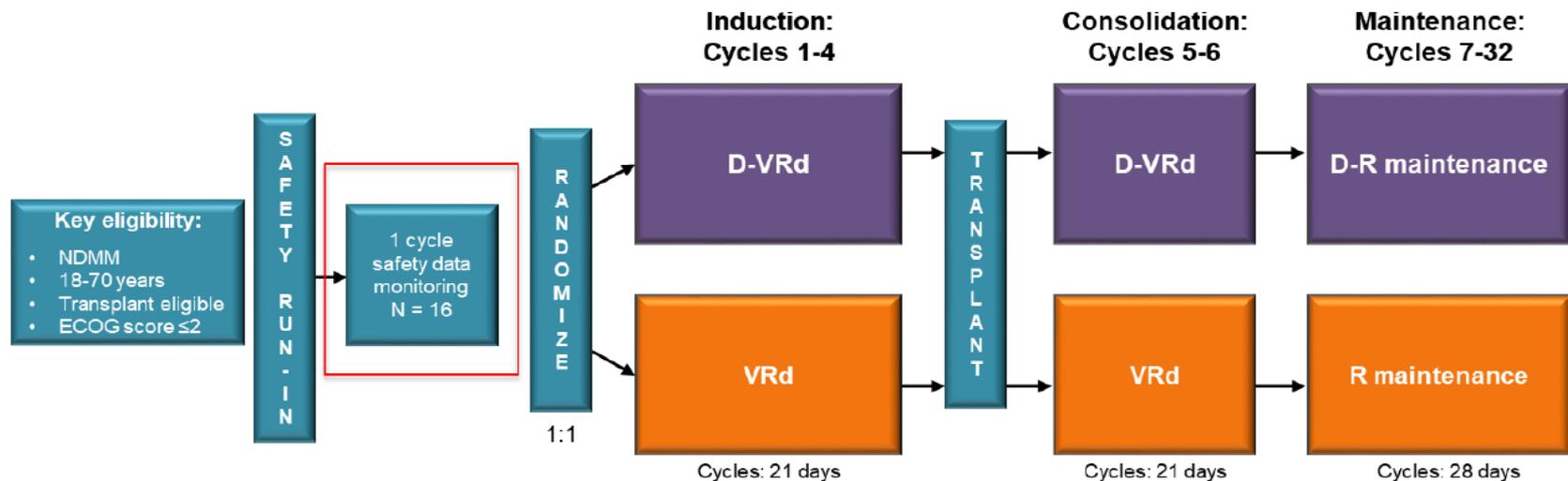
# GRIFFIN- Studie: Daratumumab-VRD vs. VRD

## Depth of Response to Daratumumab (DARA), Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) Improves Over Time in Patients (pts) With Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): GRIFFIN Study Update

- Substanzen:
  - Daratumumab (Darzalex)
  - Bortezomib (Velcade)
  - Lenalidomid (Revlimid)
  - Dexamethason
- Erstlinientherapie, transplantable Patienten
- Phase II (N = 200 Patienten)
- Hinzugabe von Daratumumab zur „Standard“-Erstlinientherapie

# GRIFFIN Study Design

- Phase 2, randomized, open-label study of DARA-VRd vs VRd in transplant-eligible NDMM; N = 224

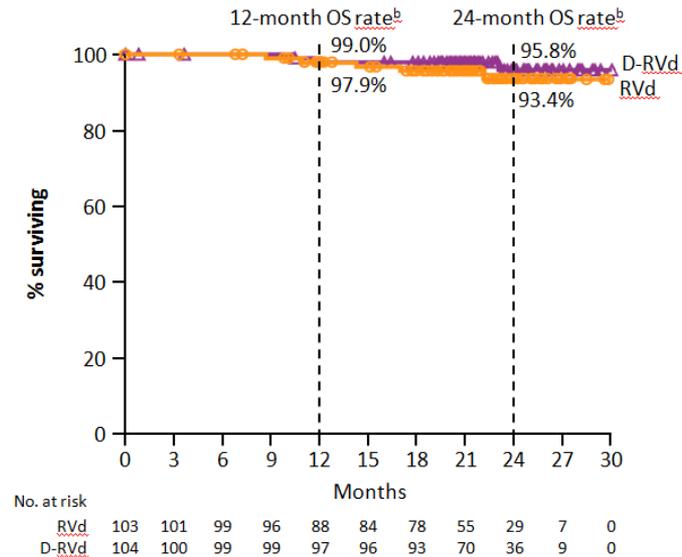
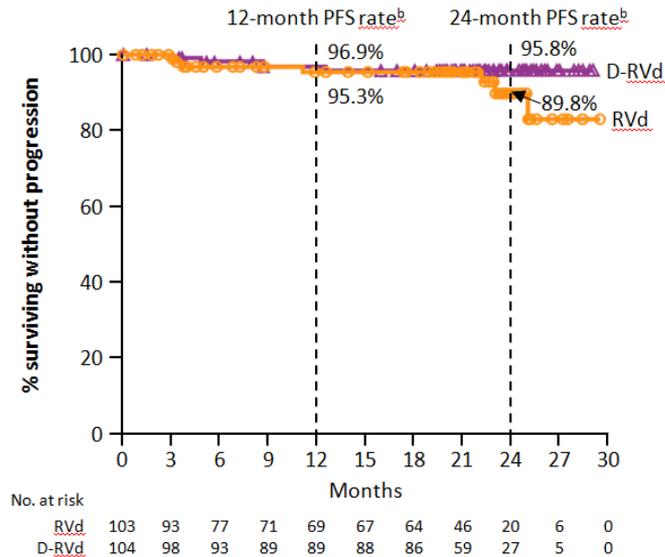


**Primary objective:** sCR rate after consolidation

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; D-R, daratumumab/lenalidomide; R, lenalidomide.

# Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

- Median follow-up = 22.1 months



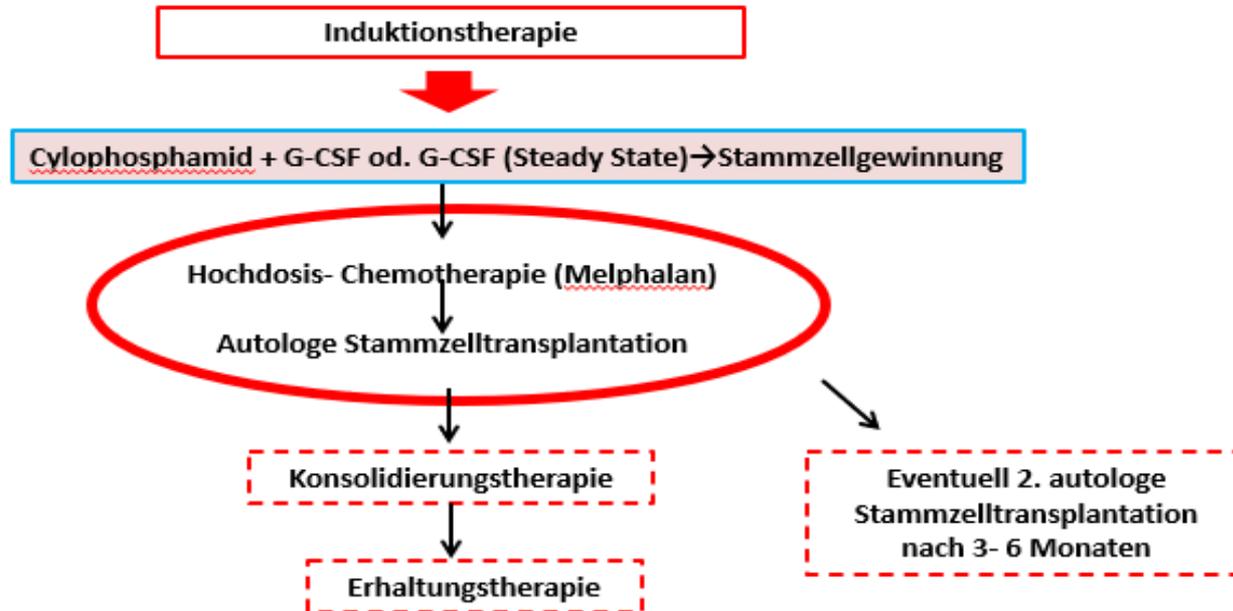
# Wirkprinzip der autologen Stammzelltransplantation

- Bei der Hochdosis-Chemotherapie ist die Dosis der Wirkstoffe (im Allgemeinen Melphalan) besonders hoch, um möglichst alle im Körper verbliebenen Tumorzellen zu zerstören.
- Allerdings schädigt die intensive Behandlung auch das blutbildende System im Knochenmark.
- Deshalb werden dem Patienten vor Beginn der Hochdosis-Chemotherapie Stammzellen aus dem Blut entnommen und nach Abschluss der Behandlung wieder übertragen (autologe Blutstammzelltransplantation).

# Risiko-Abschätzung und Therapieplanung anhand der Befunde aus Tumorzytogenetik und FISH und dem R-ISS Stadium

- Bei sogenannten Hochrisiko-Veränderungen wird wenn möglich eine zweimalige Hochdosischemotherapie und autologe Stammzell-Transplantation geplant, um ein möglichst langes Ansprechen zu erreichen.
- del(17p)
- t(4;14)
- t(14;16)
- t(14;20)
- R-ISS Stadium III
  
- Es muss jeweils im Einzelfall das Nebenwirkungsrisiko der 2. Transplantation und die persönlichen Wünsche der/des Betroffenen berücksichtigt werden. Alternativen stellen Konsolidierung u/o Erhaltungstherapie dar
  
- Bei den übrigen Veränderungen wird abhängig vom Ansprechen auf die erste Stammzell-Transplantation entschieden, ob eine 2. TX nach 3- 6 Monaten, oder erst beim Krankheits-Rückfall durchgeführt wird.

# Therapieablauf im Falle einer Stammzell-Transplantation

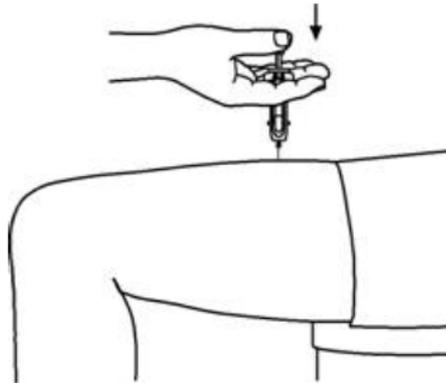


# Stammzellgewinnung aus dem Blut

+/- vorangegangene  
Chemotherapie

G-CSF (Granulocyte-Colony  
Stimulating Factor)  
+/- Plerixafor (CXCR4  
Antagonist)

Leukapherese  
(periphervenös oder  
Dialysekatheter)



# Ablauf der autologen Stammzell-Transplantation



Lagerung der Stammzellen in flüssigem Stickstoff bei  $-196^{\circ}\text{C}$

Aufenthaltsdauer ca 2 ½ bis 3 Wochen



# Komplikationen nach einer autolog. Stammzelltransplantation

- Beschwerden im Bereich der Schleimhäute (Mund, Hals, Speiseröhre, Magen, Darm)
- Verminderter Appetit/ Geschmack/ Übelkeit
- Erhöhte Infektneigung durch niedrige weiße Blutkörperchen und Schleimhautdefekte
- Antibiotikaprophylaxe und häufig Antibiotika–Therapie notwendig
- Blutkonservengabe zur Überbrückung bis zur Erholung öfter notwendig
- Schwere/ lebensbedrohliche Infektionen sind selten, aber nicht ausgeschlossen

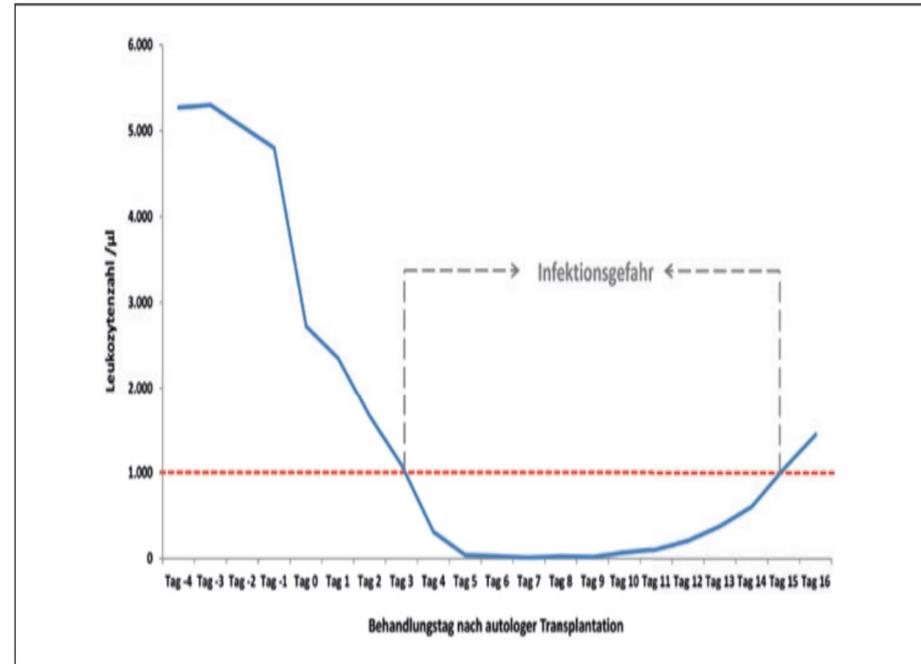
# Unterstützende Maßnahmen während des stat. Aufenthaltes

- Infektprophylaxen
- Vorbeugende Medikation gegen Übelkeit
- Keimarme Ernährung während des Aufenthaltes
- Spezialisierte Abteilung (Neutropeniestation, Ein- oder Zweibett-Zimmer)
- Begleitende Physiotherapie, Bewegungstherapie, Atemübungen
- Psychologische Begleitung, Entspannungstechniken, Kunsttherapie auf Wunsch
- Besuch ist möglich! (unter Einhaltung der Hygiene- und Coronaregeln)



# Neutropeniephase

- Stationäre Überwachung in der infektgefährdeten Phase
- Tägliche Kontrolle der Blutwerte, der Kreislaufwerte, der Haut, Schleimhäute
- Visite mit Untersuchung, um Infekte früh zu erkennen und auf Beschwerden reagieren zu können



# Prozedere nach der stationären Entlassung

- Versorgung zu Hause sicherstellen (Einkauf, Verpflegung, Medikamente)
- Keimarme Ernährungsvorschriften werden gelockert
- Zu Beginn besteht häufig noch Müdigkeit und Schwäche
- Die körperliche Regeneration kann 2-3 Monate dauern!
- Bewegung hilfreich/ wichtig
- Möglichkeit eines Rehabilitationsaufenthaltes (onkologische Reha)

# Ablauf der Kontrollen

- Erste Ambulanzkontrolle ca 1 Woche nach Entlassung
- Beurteilung des Ansprechens (Remissionskontrolle) ca 2-3 Monate nach der Transplantation:
  - Eiweißwerte (Paraprotein)
  - Knochenmarkpunktion (inkl. MRD Messung = minimale Resterkrankung)

Beginn entweder einer Konsolidierungstherapie  
Oder Erhaltungstherapie

# Konsolidierung und Erhaltungstherapie nach der autologen Transplantation

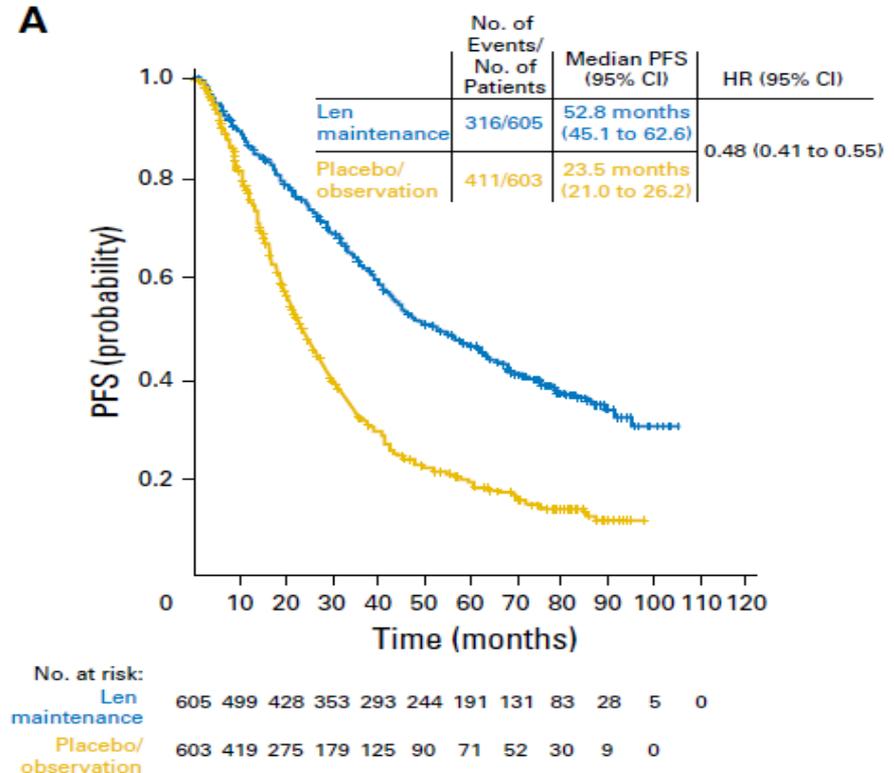
- **Konsolidierung** (2 Zyklen der zuletzt wirksamen Induktionstherapie): bei suboptimalem Therapieansprechen nach Transplantation oder kurzer Induktionsphase erwägen (Komplettieren der Therapie auf insgesamt 6 Zyklen)
- **Erhaltung:**
  - 1. Wahl Lenalidomid
  - Bei Unverträglichkeit/Niereninsuffizienz/Lenalidomid-refraktärer Erkrankung/High-Risk: Bortezomib oder IxazomibErhaltung

# Lenalidomid (Revlimid ©) -Erhaltung: Meta Analyse von 3 Studien



- CALGB 100104 (2012, NEJM)
  - GIMEMA RV-MM-PI-209 (2014, NEJM)
  - IFM 2005-02 (2012, NEJM)
- Vorteil der Revlimiderhaltung gegenüber Beobachtung/ Placebo hinsichtlich Dauer des Ansprechens und gesamter Prognose

McCarthy et al, JCO 2017



# Bei Erstdiagnose eines multiplen Myelomes:

## „Neuere“ Triplet-Kombinationen oder Quadruplet-Induktion?

- Mehrere negative Studien, die keinen Vorteil gegenüber der Standardtherapie gezeigt haben!
  - ENDURANCE (KRd versus VRd)
  - SWOG1211 (Elotuzumab + VRD für Hochrisiko-Myelom)
  - GMMG-HD6 (Elotuzumab + VRD für transplantable Patienten)
- Quadruplet-Kombinationen mit CD38 Antikörpern sind vielversprechend
  - GMMG-CONCEPT (Isatuximab + KRd für Hochrisiko-Myelome)
  - MASTER (Daratumumab + KRd für transplantable Patienten, MRD getriggerte Konsolidierung)

# MRD: Minimal Residual Disease

## = Minimale Resterkrankung

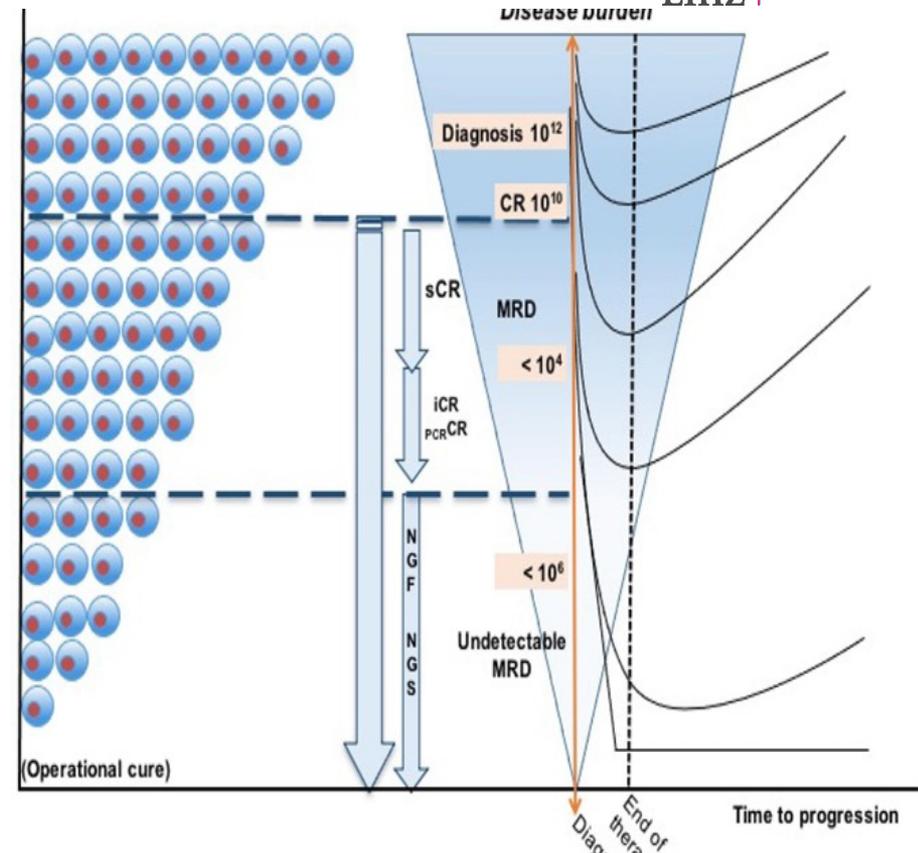


Ordens  
klinikum  
Linz

Barmherzige  
Schwestern  
Elisabethinen

Techniken zur Bestimmung von MRD  
aus KM-Aspirat:

- **NGF:** Next Generation Flow  
→ Oberflächenmerkmale  
pathologischer Plasmazellen werden  
erkannt
- **NGS:** Next Generation Sequencing  
→ DNA der pathologischen  
Plasmazellen wird erkannt mittels  
genetischer Untersuchung

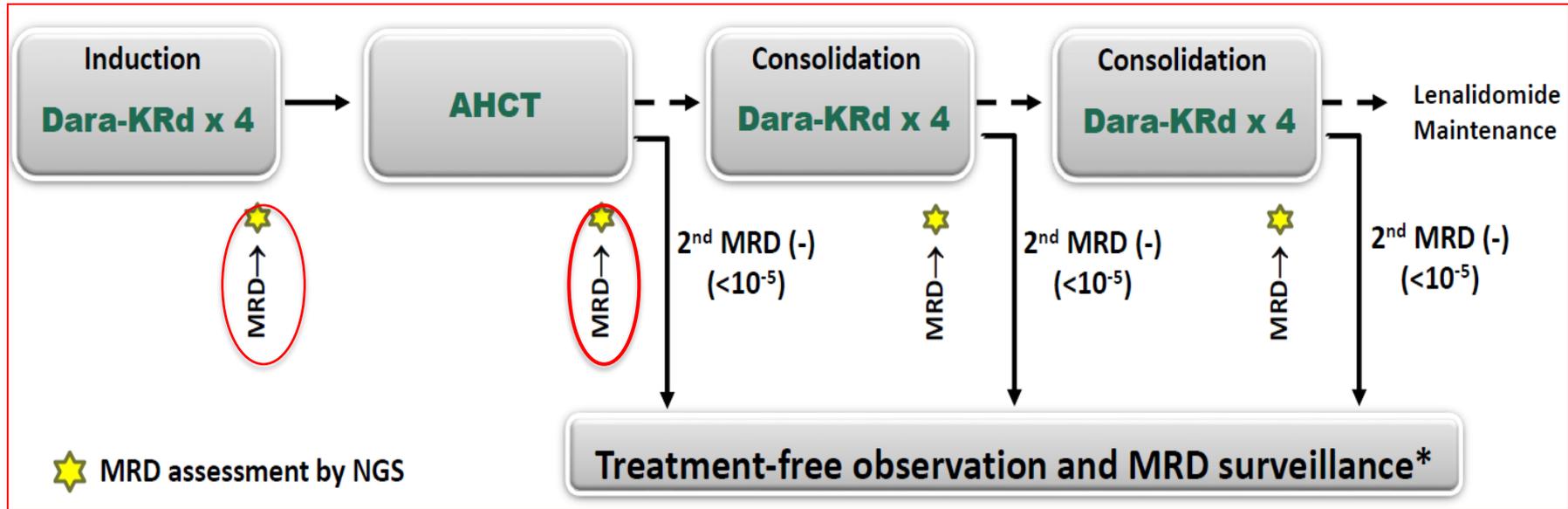


# MASTER-Studie

## **Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (Dara-KRd) Induction, Autologous Transplantation and Post-Transplant, Measurable Residual Disease (MRD)-Based, Response-Adapted Dara-KRd Consolidation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM)**

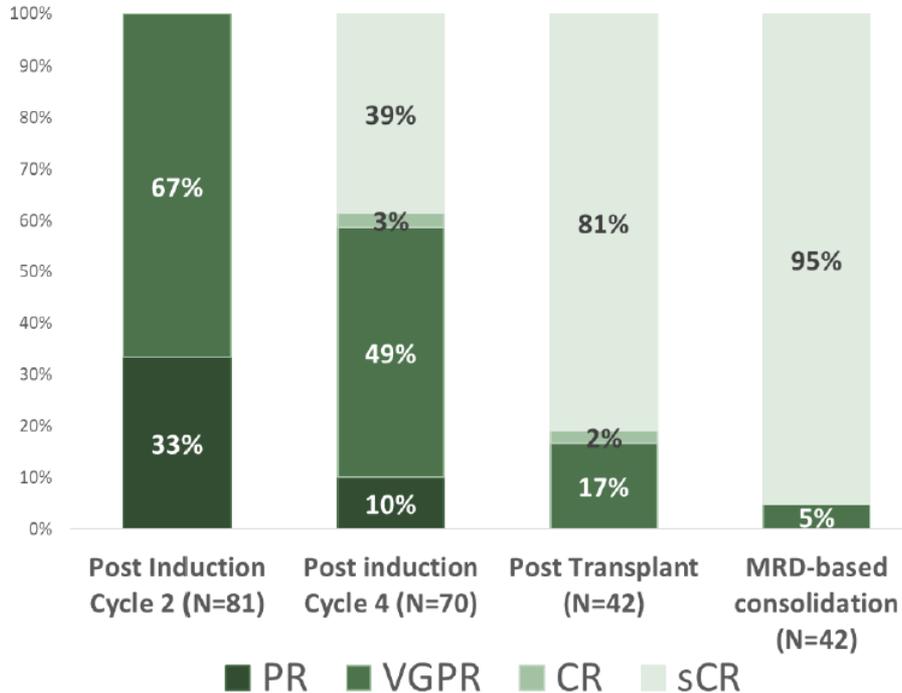
- Substanzen:
  - Daratumumab (Darzalex)
  - Carfilzomib (Kyprolis)
  - Lenalidomid (Revlimid)
  - Dexamethason
- Erstlinientherapie, transplantable Patienten
- Phase II (N = 123 Patienten geplant, 81 bereits laufend)
- MRD-basierte Konsolidierung nach autologer Stammzelltransplantation

# MASTER: MRD-getriggerte Therapie



72% der Patienten haben MRD-SURE erreicht

# Bestes Therapie- Ansprechen nach Transplantation und Konsolidierung



Je länger die Therapie, desto mehr Patienten erreichen eine komplette Remission!

# Nochmalige Übersicht über Quadruplets in der Erstlinientherapie

**CASSIOPEIA:** Daratumumab-VTD  
Phase III (N = 1085 Patienten)  
→ FDA & EMA-Zulassung bereits erfolgt

**GRIFFIN:** Daratumumab-VRD  
Phase II (N = 200 Patienten)  
→ Vielversprechende Resultate, noch keine  
Zulassung

**PERSEUS:** Daratumumab-VRD  
Phase III (N = 690 Patienten geplant)  
Daratumumab subkutan  
→ noch keine Ergebnisse, Ende 2022  
erwartet

- Kombination von
  - Antikörper (Daratumumab)
  - Proteasominhibitor (Velcade)
  - IMiD (Revlimid/Thalidomid...)
  - Dexamethason

# Zusammenfassung

- Kombination hochwirksamer Substanzen in der Erstlinientherapie führen zu höheren Raten kompletter Remissionen und zu tieferem Therapieansprechen
- **Durch intensive Quadruplet-Therapie** in der Erstlinie kann möglicherweise eine **anhaltende MRD Negativität** erreicht werden, die in weiterer Folge eine **Observanz ohne Therapie** ermöglicht.

# Impfungen

- Impfempfehlung – 3 Monate nach der ASCT
  - o Covid-19-Schutzimpfung inkl. Familie
  - o Influenza
- Impftiterbestimmung nach 6 Monaten

# Ernährungsempfehlung - 1

## WICHTIG: eine ausgewogene Ernährung

### Ziele:

- Lebensqualität
- Gewichtsverlust verzögern/verhindern
- Gesamtsituation des Organismus verbessern
- therapiebedingte Beschwerden lindern
- Verbesserung der psychosozialen Lage
- Genuss & Freude am Essen

# Ernährungsempfehlung - 2

Je nach Verträglichkeit:

- Energiereich
- Eiweißreich (tierisch/pflanzlich)
- Fettreich (Omega-3-Fettsäuren)
- Kohlenhydrate ausgeglichen

# Ernährungsempfehlung – 3

- Mehrere kleine Mahlzeiten
- Plus Zwischenmahlzeiten (Eiweiß)
- Energieanreicherung der Speisen mit Öl, Butter
- „Butterbrot“, Aufstriche
- Suppen/Saucen plus Sauerrahm, Obers, Ei, Käse
- Beilagen z.B. in Butter schwenken
- Omega-3-Fettsäuren (Lein-, Raps-, Walnussöl, fette Fische)
- Zwischendurch Nüsse, Kekse
- Flüssigkeitszufuhr beachten (verdünnte Fruchtsäfte, Sirup, usw.)

**dh „Alles ist erlaubt“**

# Ernährungsempfehlung – 4

## Trink- und Zusatznahrungen:

Beispiele: Resource® 2.0 Fibre, Fresubin prot. energy drink®, Allin Protein Mahlzeit®

am besten gekühlt, schluckweise beginnen  
als Zwischenmahlzeit oder Spätmahlzeit

# Bewegung

- Die körperliche Regeneration nach der autolog. SZT kann 2-3 Monate dauern!
- Bewegung (Spazieren, ev. Walken, Radfahren) hilfreich/ wichtig, auch während der Induktionstherapie
- Physiotherapie, leichtes Krafttraining sinnvoll
- Möglichkeit eines Rehabilitationsaufenthaltes (onkologische Reha) nach der ASCT

# Osteoprotektion

bei Knochenbeteiligung und während einer Glukokortikoid-haltigen Therapie

## vorher Ausschluss von Kieferosteonekrosen

- Reduktion von Skelett-bezogenen Ereignissen (pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, die Notwendigkeit einer Bestrahlung / Operation des Knochens, oder einer Hyperkalzämie)
    - **Bisphosphonate:** einmal monatlich für 1 Jahr, dann alle 3 Monate ab dem 2. Jahr
    - **Alternativ – Denosumab** z.B. schwerer Nierenfunktionseinschränkung
- => **Vitamin D- und Kalzium-Substitution**

**Danke für Ihre Aufmerksamkeit !**