

Stichwortartiger Bericht vom Patiententag der Heidelberger Myelomtage am 21. 09. 2019

Ein Beitrag von Reinhard Busch, Multiples Myelom Selbsthilfe Österreich

Ca. 200 Patienten und Angehörige folgten den 14, zum Teil parallel ablaufenden, Vorträgen.

PROGRAMM:

➤ Einführung für Erst-Teilnehmer - Grundbegriffe Multiples Myelom;

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt

- Im Heidelberger Myelom-Zentrum stellen sich jährlich 450 MM-Patienten von insgesamt 5 - 6.000 Neuerkrankten aus ganz Deutschland zur Behandlung n e u vor. Ca. 80% der Patienten befinden sich in den lfd. ca. 30 Diagnostik- und Therapiestudien. In diesen Studien besteht die Zugängigkeit zu völlig neuen und noch nicht zugelassenen Medikamenten und -kombinationen.
- Spezielle Programme bestehen für Patienten mit allen Vorformen des MM, für dialysepflichtige Patienten, zur Therapie von Komplikationen, minimalinvasive Wirbelbruch-Behandlungen (Kyphoplastie), etc. Personalisierte Behandlungsoptionen für Patienten mit hohem Risiko, die auf viele Medikamente nicht mehr reagieren. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem Amyloidose Zentrum der Uni-Klinik.
- Zur Behandlungsnotwendigkeit werden neben den **C**(Calcium > 11mg/dL) **R**(Nierenfunktion mit Serum-Creatinin > 2mg/dL) **A**(Anämie mit Hb < 10 g/dL) **B**(eine Knochenläsion im CT)-**K**riterien, auch **Biomarker** (Freie Leichtketten-Konzentration, MRT-Läsionen und KM-Infiltration >60%) herangezogen. SZT erfolgen bis 70/75 Jahren, je nach biologischem Alter.
- Behandlungsergebnisse werden durch sensitive Blut- und Urinuntersuchungen (Albumin/Beta2-Mikroglobulin, Elektrophorese, LDH sowie durch die Kontrolle der Organfunktionen analysiert. Hochsensible molekularbiologische Methoden wie Zytogenetik (i FISH), MRD-Diagnostik, Sequenzierung (NGS), Gen-Expressions-Profilierung und Bildgebung (PET-CT und PET-MRT) werden eingesetzt.
- Plasmazelluläre Erkrankungen sind: Multiples Myelom: 80%, Plasmazytom; Solitär medullär und extramedullär: 7%; Multifokal: 10% und AL-Amyloidose. Vorstufen zum Myelom sind: Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) mit < 10% PZ und das Smoldering Myeloma mit > 10% PZ. Beide o h n e Erfüllung der CRAB-Kriterien.
- Am Beginn der 2000er Jahre wurde jeweils alle 3-4 Jahre ein neues Medikament zugelassen. Nach 2010 konnte nahezu jährlich ein neues Medikament in der regulären Klinik eingesetzt werden. Dies führt dazu, dass die Statistik, der in Heidelberg autolog Transplantierten eine 5 Jahres-Überlebensrate von 80% zeigt. Durch die Forschungsergebnisse konnte erreicht werden, dass für die nicht transplantierbaren Patienten auch ganz neue Medikamente, wie der Antikörper Daratumumab, bereits in der ersten Behandlungslinie eingesetzt werden können.

➤ Diagnose und Therapie des Multiplen Myeloms

Univ. Prof. Dr. Heinz Ludwig, Wilhelminenkrebsforschungsinstitut, Wien

- Myelomzellen bilden Paraproteine, z.B. Antikörper (wie IgG, IgA, etc.), bei 15-20% der Patienten nur „Freie Leichtketten“ (Bestandteile von Antikörpern, wie λ- oder κ-FLK). Diese werden mittels der Serum-Elektrophorese und der Immunfixation-Elektrophorese ermittelt.

- Mittels der Knochenmarksbiopsie und der iFISH-Untersuchung wird die Zytogenetik des Myeloms festgestellt. Damit werden die Risikoklassen eingeteilt:
 - Hohes Risiko und damit eine schlechte Prognose besteht bei den Trisomien: t(4;14), t(14;16), t(14;20), beim Genverlust Del 17p; bei der Mutation p53 und beim Zugewinn 1q.
 - Standard Risiko besteht bei allen anderen zytogenetischen Abweichungen wie t(11;14), t(6;14)
- Myelomzellen führen zur Aktivierung von Zellen, die den Knochen abbauen und Calcium freisetzen. Als Folge haben Myelompatienten hauptsächlich folgende klinische Erscheinungen:
 - >> Knochenschmerzen (80%), >> Pathologische Frakturen (60%), >> Hyperkalzämie (20%), >> Wirbelsäulen-Kompressionen (15%).
 Die vorwiegend befallenen Knochen sind: Wirbelsäulenknochen (60%), Schädel (35%), Rippen (35%), Becken (35%), Oberarm (22%), Oberschenkel (13%).
- Behandlungsstrategien:
 - Transplantierbare Patienten (wenn fit: bis 70 Jahre): 4 Zyklen Induktionstherapie >> Stammzellensammlung (1-2 Tage) >> einfach autologe oder Tandem autologe (bei Hochrisiko-Patienten) oder gefolgt von einer allogenen Transplantation (2-6 Wo) >> Konsolidierung (2-4 Mo) >> Erhaltung (Jahre). Dabei ist im Vergleich zur Nicht-Transplantation das PSF-freie Leben ohne Medikation länger, aber das Gesamtüberleben nicht.
 - In naher Zukunft wird die Hinzunahme des Antikörpers DARATUMUMAB zu den Standard-Medikamenten (IMiDs, PIs, etc.) zum neuen Standard. Sowohl bei der Induktions-, Konsolidierungs-, als auch in der Erhaltungs-Therapie, ergeben sich deutlich längere PSF und Gesamtüberleben!! Dies gilt auch für die nicht transplantierbaren Patienten.

➤ **Entwicklungen in der Immuntherapie inkl. CAR-T Zellen;**

Prof. Dr. med. Michael Schmitt

- Bei der Immuntherapie sind in den laufenden Studien verschiedene Zielmoleküle im Visier: CD38 (Daratumumab), CD19 (Elotuzumab, CARs), BCMA (CARs, ADCs Antikörper-Wirkstoff-Konjugate), CD3 (BiTEs), CD4-CD8 (CARs) und verschiedene Kombinationen, sowie doppelt gerichtete CARs. Es wird aber noch einige Zeit dauern bis diese Therapien in der Klinik zum Einsatz kommen. Dz. liegen die PFS bei 12-15 Mo, was eindeutig zu gering ist.
- Derzeit laufen weltweit ca. 70 Studien zu CARs. Die Hälfte davon hat das BCMA als Zielmolekül. Davon wieder die Hälfte findet in chinesischen Instituten statt. Auch in Heidelberg wird ein CAR-Konstrukt entwickelt, aber vorerst nicht für das Myelom. Neben den beiden kommerziellen CARs (Kymriah gegen akute lymphatische Leukämie und Yescarta gegen das Diffuse großzellige B-Zell-Lymphom) laufen in Heidelberg auch MM-Studien gegen BCMA (KARMA-2 und -3)
- Der Ablauf einer CAR-Therapie ist ähnlich zur ASZT aber im Detail anspruchsvoller. Siehe Bericht **NEUES ZUR CAR-T ZELLEN THERAPIE AUS DER MEDUNI/AKH WIEN** vom Mai 2018 auf unserer Homepage.
- Zusammenfassend zu CARs:
 - Sehr gutes Ansprechen trotz schwerer Vorbehandlungen (60-95%, inkl. MRD)
 - Marktzulassungen(BCMA CARs) in den USA ca. 2020/21
 - Herausforderungen für die CAR-Therapie sind die Logistik, Toxizität, Nachhaltigkeit und Kosten
 - CAR-Produkte der nächsten Generation sind aktuell in Prüfung.
 - Wie sollen CARs in ein Gesamt-Therapiekonzept eingebaut werden?
 - Kann Heilung beim Myelom erreicht werden?

Nachfolgende Vorträge fanden in parallelen Foren statt:

➤ Forum 1: **Neue Medikamente / Neue Studien;**
Dr. med. Nicola Giesen / Prof. Dr. med. Marc-Steffen Raab

Neben den Zweit- und Drittgenerationsmedikamenten der etablierten Substanzen, sowie neuen Antikörpern, zeigt sich durch div. molekular-biologische Techniken (CAR's und BiTE's) eine rasante Entwicklung von neuen Substanzen, sodass in immer kürzer werdenden Zeitabschnitten mit neuen, bereits für die Klinik zugelassenen, Substanzkombinationen zu rechnen ist. Damit können Neu-, rezidivierende und refraktäre Erkrankungen wieder erfolgreich behandelt werden.

Nachfolgend die wichtigsten Substanzgruppen:

- **Immunmodulatoren (IMiDs)** stimulieren die T-Zellen, hemmen die Gefäßneubildung (Nährstoffverbindung der MM-Zellen) und haben auch eine direkte toxische Wirkung auf MM-Zellen.
>> Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid in Kombination mit verschiedenen nachfolgenden Med.
- **Proteasominhibitoren (PI's)** blockieren den Stoffwechsel in allen Zellen, wodurch es bei schnellwachsenden Zellen zu deren Absterben kommt. >> Bortezomib, Carfilzomib (besonders wirksam!), Ixazomib (oral, gute Verträglichkeit, weniger Neuropathien; zZ. Erhaltungs-Studien)
- **Monoklonale Antikörper (mAK)** binden bestimmte Proteine auf der Oberfläche der Krebszellen und ermöglichen so das körpereigene Immunsystem diese Zellen zu erkennen.
>> Elotuzumab (Zielmolekül SLAMF7) und Daratumumab (Zielmolekül CD38) beide sind ab dem ersten Rezidiv zugelassen. Zahlreiche Kombinationen mit IMiDs und PI's befinden sich in Zulassungsverfahren. Neue mAK wie Isatuximab und mit „Chemo“ beladene AK's sind in Entwicklung.
- **Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)** beeinflussen die Aktivität von Kontrollpunkten, welche im Normalfall Autoimmunerkrankungen verhindern. Bei Tumoren sind diese Proteine hochreguliert und verhindern damit angegriffen zu werden. Manche ICI gehören pharmakologisch zu den AK's.
>> Panobinostat (oral), Pembrolizumab (dz. beim Melanom), Selinexor (baldige Zulassung), Venetoclax (besonders wirksam bei t(11/14); Zulassung voraussichtlich 2021)
- **CAR T-Zellen** sind körpereigene T-Zellen, die mittels Viren so verändert sind, dass sie die Tumorzellen besser erkennen. Erste Zulassungen bestehen für die Akute Leukämie bei Kindern und gegen das DLBCL (siehe Vortrag Prof. Schmitt)
- **Bispezifische Antikörper (BiTE's)** wirken wie eine „Büroklammer“ indem sie sowohl an die körpereigenen T-Zellen als auch an die Tumorzellen andocken. Durch diese Annäherung können letztere leichter angegriffen werden. >> AMG 420 und 701 (dz. in Studien)

➤ Forum 2: **CT und MRT – Wann und warum?;**
Dr. rer. nat. Niels Weinhold, Med-Uni Heidelberg

Nur in ca. 70-80% der MM-Patienten sind die MM-Plasmazellen gleichmäßig im Skelett verteilt. Bei den restlichen Patienten hat sich eine räumliche Heterogenität entwickelt. Das heißt, dass wenn z.B. im Beckenkamm eine MRD-neg. komplette Remission festgestellt wird, multiresistente Subklone wie z.B. KRASmut, NRASmut, BRAFmut, del 17p, 1q u.a. sich in anderen Skelettteilen kräftig ausbreiten können. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn große Osteolysen ($> \varnothing 2,5 \text{ cm}^2$) an mehr als 3-4 Stellen bestehen.

Eine Beckenkammbiopsie alleine ist also nicht (unbedingt) repräsentativ!

Um die Heterogenität der Erkrankung im gesamten Körper erfassen zu können, ist eine Kombination mit einem Bildgebungsverfahren erforderlich:

- CT hat die höchste Sensitivität für die Detektion von ausgeprägten Osteolysen
- Die Stärke des MRT in der Darstellung der Tumor-Infiltration im Knochenmark, auch dann, wenn noch keine ausgeprägte Osteolyse besteht.
- Mit dem PET-CT kann zusätzlich der Stoffwechsel der Tumorzellen quantifiziert werden, was jedoch auch zu Fehlinterpretationen führen kann

Zusammenfassend ergibt nur die Kombination eines MRD-negativ Ergebnisses (z.B. aus einer Biopsie mittels Durchflusszytometrie) u n d ein negativer Befund aus einer Bildgebung, eine gute Prognose.

➤ Forum 3: **Psychoonkologische Aspekte im Krankheitsverlauf;**

Dipl.-Psych. Dagmar Tönnessen, Med-Uni Heidelberg

Zusammenfassung aus den Vortragsunterlagen (Besuch nicht möglich, da paralleles Forum)

Psychoonkologie als Teilgebiet der Onkologie befasst sich:

- mit den psychologischen und sozialen Aspekten von Krebserkrankungen
- mit wissenschaftlichen Fragestellungen und Konzepten für die praktische Versorgung der Patienten

Dabei zeigen sich, dass:

- es keine sogenannte Krebspersönlichkeit gibt
- eine gewisse Flexibilität im Umgang mit den Belastungen günstig zu sein scheint
- der Blick auf die eigenen Ressourcen und das Annehmen sozialer Unterstützung günstig sind
- psychotherapeutische Interventionen das emotionale Befinden und die Lebensqualität verbessern können
- 30% - 40% aller Patienten behandlungsbedürftige psychische Beeinträchtigungen wie z.B. depressive Episoden und Angststörungen haben
- sich ca. 30% der Befragten professionelle psychotherapeutische Unterstützung wünschen

Die Bandbreite psychoonkologischer Versorgungsangebote ist groß und reicht von supportiver Begleitung, Gesprächsgruppen und kreativen Verfahren bis hin zu Psychotherapie. Jedoch kann es niemals eine „Psychotherapie gegen den Krebs“ geben

➤ Forum 4: **Laborwerte beim Multiplen Myelom; Dr. med. Marc A. Bärtsch,**

Zusammenfassung aus den Vortragsunterlagen (Besuch nicht möglich, da paralleles Forum).

Aus langjähriger Erfahrung legen Ärzte großen Wert darauf, dass die wesentlichen Schritte der Myelomtherapie von den Patienten nachvollziehbar sind und mittragen werden, um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erreichen.

- Routine Laborparameter:

1. Differential-Blutbild.
2. Calcium kann durch ein aktives Myelom aus dem Knochen herausgelöst werden (Hyperkalzämie).
3. Kreatinin bzw. Kreatinin-Clearance zur Beurteilung der Nierenfunktion.

- Spezielle Laborparameter:

1. Immunglobuline können in funktionsloser Form beim MM meist vermehrt sein.
2. Serum-Eiweißelektrophorese zur Beurteilung des M-Gradienten.
3. Leichtketten-Ausscheidung im Urin.
4. Immunfixation zum Nachweis der Myelom-Proteine im Blut und Urin.

5. Freie Leichtketten im Serum als häufigster Verlaufsparemeter.
6. Beta-2-Mikroglobulin ist bei 90% der Patienten ein Spiegel der Tumormasse, außer bei einer Niereninsuffizienz.
7. Albumin, erhöhte Ausscheidung zeigt eine Nierenschädigung an.
8. LDH-Erhöhung zeigt ein rasch fortschreitendes Myelom an.

Die Beurteilung des Krankheitsverlaufes auf der Basis dieser Laborwerte sollte neben der Klärung der individuellen Situation für jeden Patienten nachvollziehbar sein.

➤ Forum 5: **Gesprächsforum für Angehörige;**

Brigitte Reimann, Vorsitzende Myelom Deutschland

Zusammenfassung aus den Vortragsunterlagen (Besuch nicht möglich, da paralleles Forum)

Die Diagnose Krebs verändert von jetzt auf gleich - oft für eine längere Zeit - das Leben der gesamten Familie und des sozialen Umfelds. Die **Erkrankten** stehen im Mittelpunkt des Geschehens, erhalten Aufmerksamkeit, Unterstützung und jegliche Art von Zuwendung. Sie verändern sich durch Medikamente/Substanzen auch in ihrem Wesen und Verhalten.

Angehörige sind oft mit der Situation überfordert:

- sind zutiefst erschüttert
- finden auf viele Fragen keine Antworten
- fühlen sich mit ihren Ängsten und Sorgen allein gelassen
- Sie leiden stumm und ziehen sich zurück

Durch den über Jahre gehenden Krankheitsprozess, sind viele Angehörige:

- körperlich wie seelisch erschöpft (Gefährdung der eigenen Gesundheit)
- können die täglichen Belastungen kaum bewältigen (Gefahr der eigenen Erkrankung)
- wollen aber weiterhin Stütze und Halt für ihre betroffenen Partner/innen, sein.

In Workshop`s wird den Angehörigen die Möglichkeit geboten:

- ihre Erfahrungen austauschen, Unterstützung finden
- Freud und Leid teilen, Verständnis erfahren
- Kraft tanken, seelischen Halt finden
- Vielleicht neue Wege finden, Lösungen erkennen

➤ **Arbeits- und Sozialrechtliche Informationen/Schwerbehindertenrecht und Rehabilitationberatung;** *Ramona Pecorelli, NCT*

Eine zusammenfassende Wiedergabe des Vortrages ist nicht sinnvoll, da insbesondere auf die rechtliche Situation in Deutschland Bezug genommen wurde.

Noch vor Jahresende werden sämtliche Vorträge im Netz unter www.klinikum.uni-heidelberg.de abrufbar sein.

Reinhard Busch