



**NACHLESE ZU UNSERER
VERANSTALTUNG VOM 20. AUGUST 2022**

**ÖSTERREICHISCHER
MYELOMTAG 2022
FÜR PATIENTINNEN UND ANGEHÖRIGE**



Liebe Patientinnen, liebe Patienten, liebe Angehörige!

Unter dem Motto "Besser leben mit dem Multiplen Myelom" fand unser Österreichischer Myelomtag 2022 am 20. August in Linz als Hybridveranstaltung statt. Wir haben uns sehr gefreut, zahlreiche PatientInnen vor Ort willkommen zu heißen und viele weitere via Livestream begrüßen zu dürfen.

Wir haben diese schriftliche Nachlese besonders für all jene PatientInnen und Angehörige verfasst, die keinen Internetzugang haben oder aus anderen Gründen die Videoaufzeichnungen nicht ansehen konnten. Sie finden in dieser Nachlese alle Vorträge und die Podiumsgespräche mit Fragen und Antworten schriftlich zusammengefasst. Sie finden auch Informationen zu unseren AnsprechpartnerInnen, zum „Myelom am Telefon“ und zu unserer neuen AL-Amyloidose Broschüre.

Die Themen der Vorträge waren breit gefächert. Das Spektrum der Beiträge reichte vom Einführungsvortrag über Erstlinientherapie mit autologer Stammzelltransplantation und Therapien für das wiederkehrende Myelom bis hin zur neuen CAR-T-Zell Therapieoption,

sowohl aus Arzt- als auch Patientensicht. Des Weiteren wurden über die wichtigen Themen "Unterstützende Behandlungen" und "Wissenswertes über Polyneuropathien" referiert.

Mein besonderer Dank gilt unserem engagierten und tatkräftigen Team an AnsprechpartnerInnen, welches Ihnen mit persönlichen Erfahrungen und Rat und Tat zur Seite steht. Vielen Dank auch an alle Vortragenden, die uns wieder ihr Fachwissen und ihre Zeit ehrenamtlich zur Verfügung gestellt haben. Ebenso bedanken wir uns bei unseren zahlreichen Sponsoren sowie allen anderen HelferInnen, die uns bei dieser Veranstaltung unterstützt haben.

Ich wünsche Ihnen eine interessante und informative Nachlese.



SONJA PEARSALL

Obfrau und Angehörige
"Multiples Myelom
Selbsthilfe Österreich"

INHALTSVERZEICHNIS

EINFÜHRUNGSVORTRAG "MGUS, SMOLDERING, SYMPTOMATISCHES MYELOM"

Prof. Dr. Ansgar Weltermann, Leiter des Zentrums für Tumorerkrankungen am Ordensklinikum Linz

SEITE 4

ERSTLINIENTHERAPIE BEIM MULTIPLEM MYELOM

OÄⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Emine Kaynak, Ordensklinikum Linz (präsentiert von OÄⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Eva M. Autzinger)

SEITE 9

WENN DAS MYELOM WIEDER KOMMT, DIE QUAL DER WAHL

OÄⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Sabine Burger, Fachärztin an der 3. Medizinischen Abteilung am Hanusch-Krankenhaus, Wien

SEITE 14

PODIUMSGSPRÄCH 1 – FRAGEN UND ANTWORTEN

PD Dr. Stefan Wöhrer, OÄⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Eva Maria Autzinger, FÄⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Sabine Burger, Prof. Dr. Ansgar Weltermann

SEITE 17

CAR T-ZELL THERAPIE – EINFÜHRUNG UND AUSBLICK

OA Dr. Martin Schreder, Klinik Ottakring, Wien

SEITE 21

CAR T-ZELL THERAPIE AUS PATIENTENSICHT

Johannes Dür

SEITE 24

PODIUMSGSPRÄCH 2 – FRAGEN UND ANTWORTEN

PD Dr. Stefan Wöhrer, Johannes Dür, OA Dr. Martin Schreder

SEITE 26

UNTERSTÜTZENDE (SUPPORTIVE) BEHANDLUNG BEIM MULTIPLEM MYELOM

PD Dr. Stefan Wöhrer, PhD, FACP; Permedio – Zentrum für Personalisierte Therapie

SEITE 27

FRAGEN UND ANTWORTEN 3

PD Dr. Stefan Wöhrer

SEITE 31

WISSENSWERTES ZUR POLYNEUROPATHIE FÜR MYELOM-PATIENTINNEN

OAⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Eva Maria Autzinger, KH der Barmherzigen Schwestern, Wien

SEITE 32

FRAGEN UND ANTWORTEN 4

PD Dr. Stefan Wöhrer

SEITE 35

Vorstandsmitglieder und AnsprechpartnerInnen



Sonja Pearsall, WIEN

Obfrau
Tel: 01 / 293 08 87, Tel: 0664 / 140 8412
s.pearsall@multiplesmyelom.at
MM Angehörige



Andrea Wittmann, NIEDERÖSTERREICH

Tel: 0664 / 522 8123
a.wittmann@multiplesmyelom.at
MM Diagnose: 2018



Thomas Derntl, NIEDERÖSTERREICH

Obfrau Stv.
Tel: 0664 / 805 414 14
thomas.derntl@multiplesmyelom.at
MM Diagnose: 2011



Reinhard Zehetner, NÖ/OÖ

Tel: 0664 / 61 53 197
r.zehetner@multiplesmyelom.at
AL-Amyloidose Diagnose: 2010



Dina Glanz, NIEDERÖSTERREICH

Kassierin
Tel: 0664 / 526 1527
d.glanz@multiplesmyelom.at
MM Diagnose: 1987



Herbert Lemberger, SALZBURG

Tel: 0664 / 274 3674
herbert.lemberger@sbg.at
MM Diagnose: 2015



Christa Szelesy, NIEDERÖSTERREICH

Schriftführerin
Tel: 0676 / 903 5015
c.szelesy@multiplesmyelom.at
MM Diagnose: 2008



Werner Knöbl, STEIERMARK

Tel: 0664 / 280 1355
MM Diagnose: 1992



Marion Payr, WIEN

Tel: 0676 / 635 73 91
m.payr@multiplesmyelom.at
MM Angehörige



Karin Maitz, STEIERMARK

Tel: 0664 / 977 1367
gerhard.maitz@gmx.at
MM Angehörige



Antonia Sieber MSc, WIEN

Multiples Myelom für junge Betroffene
Tel: 0660 / 463 02 93
junge@multiplesmyelom.at
MM Diagnose: 2016



Bernd Prein, STEIERMARK

Tel: 0664 / 889 78 520
b.prein@multiplesmyelom.at
MM Diagnose: 2020



Helga & Karl Hawlik, NIEDERÖSTERREICH

Tel: 0650 / 444 40 23
k.hawlik@multiplesmyelom.at
MM Diagnose: 1992 und Angehöriger



Johann Thanner, STEIERMARK

Tel: 0664 / 913 55 51
MM Diagnose: 2011



Helga Lehner, NIEDERÖSTERREICH

Tel: 0676 / 501 48 47
h.lehner@multiplesmyelom.at
MM Angehörige



Peter Kedi, BURGENLAND

Tel: 02614 / 20159
pariserblau@aon.at
MM Angehöriger



Otmar Pelzmann, NIEDERÖSTERREICH

Tel: 0699 / 179 10000
evapelzmann@yahoo.com
MM Diagnose: 2010



Johannes Dür, VORARLBERG

Tel: 0664 / 62 72 471
j.duer@multiplesmyelom.at
MM Diagnose: 2019

MIT FREUNDLICHER UNTERSTÜTZUNG VON



PROF. DR. ANSGAR WELTERMANN

Leiter des Zentrums für Tumorerkrankungen am Ordensklinikum Linz,
Leiter des Tumorzentrums Oberösterreich

EINFÜHRUNGSVORTRAG „MGUS, SMOLDERING, SYMPTOMATISCHES MYELOM“

PROF. DR. ANSGAR WELTERMANN

ZENTRUM FÜR TUMORERKRANKUNGEN AM ORDENSKLINIKUM LINZ

Wofür braucht man gesunde Plasmazellen?

Plasmazellen sind gemeinsam mit einer Reihe spezieller Abwehrzellen (wie z.B. Fresszellen, Killerzellen, etc...) sowie anderer Abwehrsysteme (z.B. dem Komplementsystem) ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems des Körpers.

Plasmazellen sind darauf spezialisiert spezielle Eiweißmoleküle, sogenannte **Antikörper (Immunglobuline)** zu bilden. Sie geben diese in Blut und Lymphe ab.

Antikörper sind Teil des spezifischen Immunsystems: Sie binden nach dem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ **hochspezifisch** an Viren, Bakterien und andere Fremdkörper und lösen damit eine Abwehrreaktion aus, um den "Eindringling" zu bekämpfen.

Wo findet man Plasmazellen?

Obwohl Plasmazellen zu den Blutzellen gehören, sind sie – wie einige andere Blutzellen – im Blut nicht leicht zu finden. Plasmazellen entstehen aus B-Zellen (auch: B-Lymphozyten), sie sind das reifste Entwicklungsstadium von B-Zellen und wandern bevorzugt ins **Knochenmark** ein. Deshalb wird bei vielen PatientInnen zur Diagnosestellung eine Knochenmarkspunktion durchgeführt.

Das Knochenmark

Die Abbildung zeigt einen Schnitt durch einen Oberschenkelknochen-Kopf (Abb. 1). Zwischen den kleinen Knochenbälkchen (Trabekel) befindet sich das rote Knochenmark mit den blutbildenden Stammzellen, aus denen dann die verschiedenen Blutzellen hervorgehen. Der weiße Balken entspricht ca. 1 cm.



Abb. 1. Anschnitt eines Oberschenkelkopfes. Bildnachweis: Präsentation Dr. A. Weltermann, 20.8.2022; Stevenfruitsmaak - <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4120096>

Von der Blutstammzelle zur Plasmazelle – Die Blutbildung (Hämatopoese)

Ausgehend von einer pluripotenten Knochenmarks-Stammzelle werden myeloische oder lymphatische Vorläuferzellen gebildet, aus denen in weiterer Folge sämtliche Blutzellen hervorgehen. Plasmazellen sind eine besondere Form der weißen Blutkörperchen: **Plasmazellen entstehen aus aktivierten B-Lymphozyten**, die nicht im Knochenmark geboren werden, aber nachträglich ins Knochenmark einwandern. Die Abbildung zeigt ein vereinfachtes Modell der Hämatopoese (Abb. 2).

Bildung und Reifung von Plasmazellen

Die **Blutbildung** findet im Inneren des Knochens statt, dort werden – unter anderem – die frischen, noch "naiven" B-Lymphozyten gebildet. Diese verlassen das Knochenmark und wandern ins Blut, zum Teil auch ins Gewebe. Dort kommen sie in Kontakt mit Fremdkörpern. Mit dem

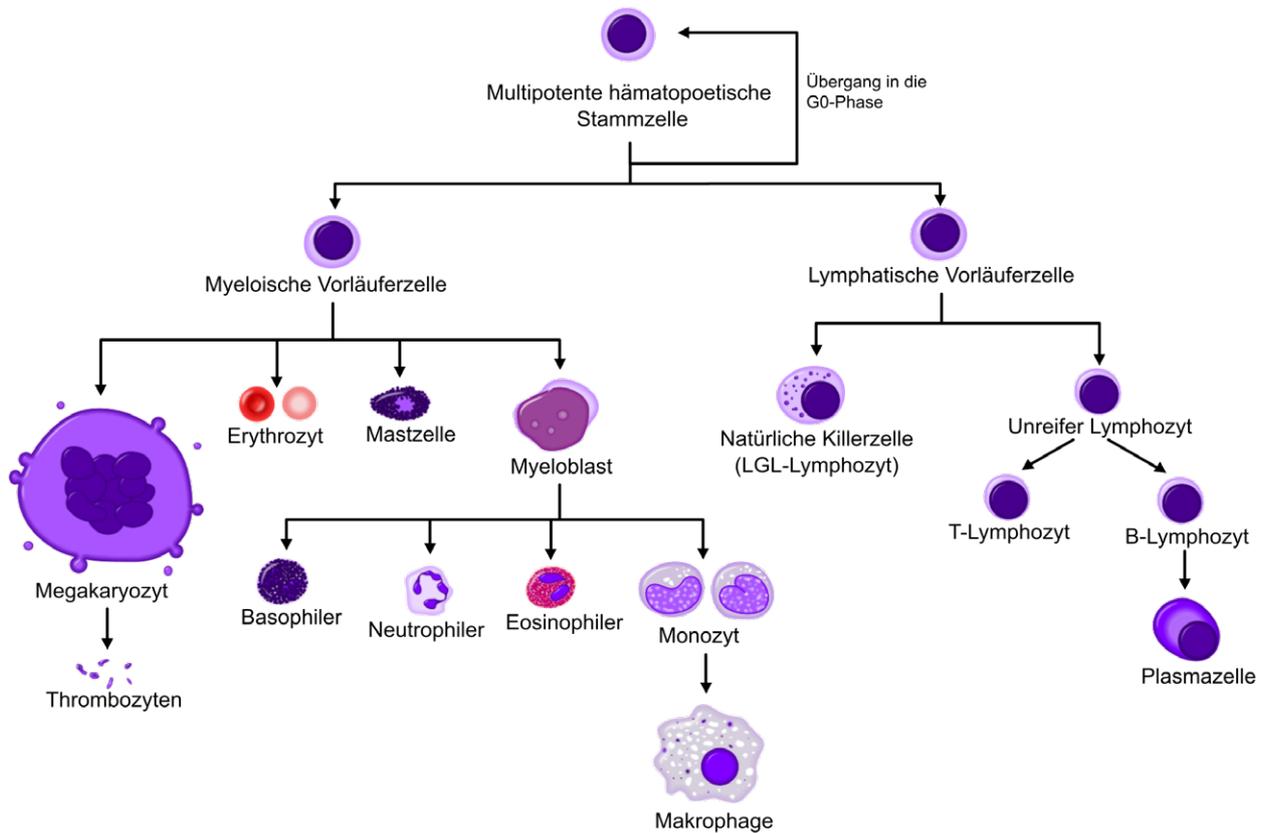


Abb. 2. Schematische Darstellung der Blutbildung (Hämatopoese). Bildnachweis: nach Präsentation Dr. A. Weltermann, 20.8.2022; Mikael Häggströmderivative work: Furfur - CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30947006>

sogenannten **B-Zell-Rezeptor** an ihrer Oberfläche können B-Lymphozyten fremde (aber auch bekannte) Moleküle binden. Anschließend wandern sie in den Lymphknoten.

Lymphknoten bestehen aus verschiedenen Bereichen: In der Mitte liegt das sogenannte Keimzentrum mit einer dunklen und einer helleren Zone. B-Lymphozyten, die mit einem **Antigen** (Fremdkörper) in Kontakt gekommen sind (z.B. Virus, Eiweiß, Bakterien, etc...) beginnen sich in der **dunklen Zone** zu vermehren und zu teilen. Im Austausch zwischen der dunklen und der helleren Zone, werden zunehmend jene B-Lymphozyten herausselektiert, die das fremde Antigen besonders gut binden können, während die weniger spezifischen B-Zellen absterben („apoptotische“ B-Zellen). Am Ende entwickeln sich also nur jene B-Lymphozyten zu **Antikörper-produzierenden Plasmazellen** weiter, die den Fremdkörper (z.B. ein Virus) besonders gut binden können.

Plasmazellen werden größer als normale B-Lymphozyten und verändern sich: In ihrem Inneren entwickeln sie höchst effektive Eiweißproduktionsmaschinen, sodass sie besonders schnell viele **Antikörper produzieren** können. Sobald der Reifungsprozess im Lymphknoten abgeschlossen ist, wandert ein Teil der Plasmazellen als sogenannte **Gedächtniszellen** ins Knochenmark. Dort können

sie über Monate und Jahre verweilen und bei Bedarf rasch aktiviert werden.

Plasmazellen und Antikörperbildung

Jede Plasmazelle produziert ihr eigenes, **spezifisches Immunglobulin**. Sobald im Körper ein Fremdmolekül auftaucht, beginnen die Plasmazellen mit der spezifischen Antikörperproduktion, während jene Plasmazellen, die in dem Moment nicht gebraucht werden, still bleiben (weil sie Antikörper bilden, die für diesen Fremdkörper nicht passend sind). **Fazit:** Es werden nur jene Zellen aktiv, die dem Körper tatsächlich helfen mit der Infektion fertig zu werden.

Von der **Antigenbindung** bis zur Immunglobulin-Produktion (Antikörperproduktion) vergeht ca. eine Woche. Die meisten **Plasmazellen** wandern ins Knochenmark aus, wo sie für ca. 4 Wochen hochaffine Antikörper produzieren (sie werden im Laufe der Zeit immer besser). **Eine einzige Plasmazelle kann pro Sekunde 2.000 Antikörper bilden!**

Bei Gesunden findet man Plasmazellen im Knochenmark, im Gewebe (u.a. im Darm), in den Lymphknoten, in der Milz und in sehr geringer Zahl im Blut.

Immunglobuline (Antikörper) und Plasmazellerkrankungen

Immunglobuline sehen aus wie ein „Y“ und bestehen aus 2 schweren Ketten der gleichen Klasse (G, A, M, E, D) und 2 daran gebundenen leichten Ketten (kappa κ , lambda λ) (Abb. 3). Bei einer **Plasmazellerkrankung** kann ein ganzes Immunglobulin gebildet werden, manchmal werden aber auch nur **Fragmente** gebildet, z.B. eine leichte Kette oder ein Stück der schweren Kette.

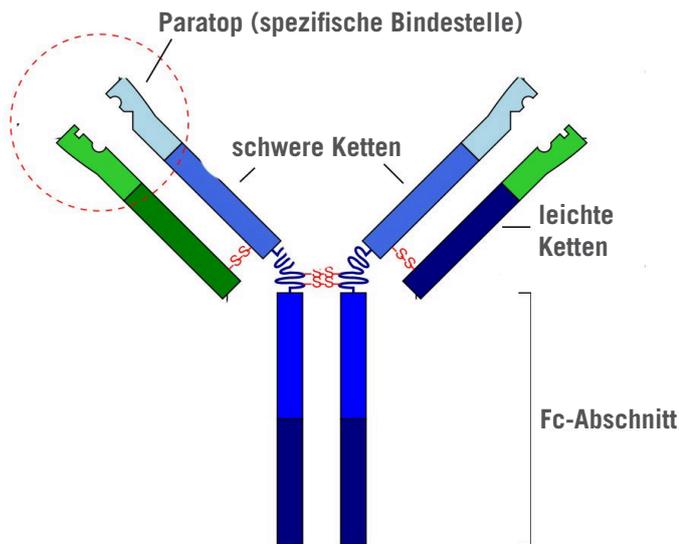


Abb. 3: Grundaufbau eines Antikörpers. Bildnachweis: nach Präsentation Dr. A. Weltermann, 20.8.2022; © Y_tambe/CC-by-sa 3.0, <https://www.scinexx.de/dossierartikel/was-sind-antikoerper/>

Ein **gesundes Immunglobulin** ist in der Lage über seine **"Antigenbindungsstelle"** ein fremdes Antigen (z.B. Bakterien, Viren, Eiweiße...) nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip sehr spezifisch zu binden: wenn der Antikörper nicht zu dem Antigen passt, kann er es nicht binden. Das Prinzip der spezifischen Antikörperbildung wird auch bei allen Impfungen (z.B. Covid-Impfung) ausgenutzt.

Wie entsteht eine Plasmazellerkrankung?

Plasmazellerkrankungen gibt es schon seit dem **Altertum**. Archäologische Knochenfunde zeigen, dass es Myelom Erkrankungen schon im alten Ägypten, im mittelalterlichen Europa und in Amerika vor Christoph Kolumbus gab. Über die **Entstehung und Ursachen** dieser Erkrankungen ist sehr wenig bekannt. Als mögliche Ursachen diskutiert werden: nukleare Strahlung, Röntgenstrahlung, andere Strahlung (Sonnenstrahlung, Strahlentherapie), möglicherweise auch Pestizide oder Benzol. Männer haben ein doppelt so hohes Risiko eine Plasmazellerkrankung zu entwickeln.

MGUS – Die "Vorstufe" eines Multiplen Myeloms

Allen bösartigen Plasmazellerkrankungen geht immer eine nicht-bösartige Vorstufe voraus. Dem Multiplen Myelom (MM) geht die asymptomatische, nicht-bösartige (prä-maligne), sogenannte monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz voraus, das **MGUS-Stadium**.

Untersuchungen des amerikanischen National Cancer Institute und der Mayo Clinic an 77.469 gesunden Personen haben gezeigt, dass alle 71 Menschen, die im Laufe der Jahre ein Multiples Myelom (MM) entwickelten, zuvor bereits ein MGUS hatten.

Entwicklung MGUS > Multiples Myelom (MM)

Dass ein gutartiges MGUS in eine bösartige Erkrankung fortschreitet, passiert eher selten. Nur 1 von 100 MGUS-PatientInnen pro Jahr (1%) entwickelt tatsächlich ein MM. In Österreich haben von 2.000 Menschen im Alter über 70 Jahre ca. 100 ein MGUS, aber nur 1 Patient/in pro Jahr entwickelt daraus ein MM.

Welche Faktoren genau für die bösartige Umwandlung von MGUS in ein Multiples Myelom oder eine andere Plasmazellerkrankung verantwortlich sind, ist unbekannt. Genetische Veränderungen, Übergewicht, eine abnormale Blut-Gefäßbildung im Knochenmark, verschiedene Botenstoffe (Zytokine) und/oder Infektionen könnten beim Fortschreiten von MGUS zu MM eine Rolle spielen.

Vererbbares Risiko

Verwandte von MGUS-PatientInnen haben ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko ebenfalls ein MGUS oder ein nachfolgendes Multiples Myelom zu entwickeln, im Vergleich mit Menschen ohne MGUS-/Myelom-PatientIn in der Verwandtschaft. Das klingt viel, aber das Risiko für MGUS ist nicht sehr hoch und das Risiko für ein nachfolgendes Multiples Myelom ist nochmals viel niedriger.

Das "absolute Risiko" eine Myelom Erkrankung zu entwickeln, ist für einen Verwandten eines Patienten mit MGUS/Myelom so niedrig, dass eine Familienuntersuchung und Verlaufskontrollen NICHT empfohlen werden!

Welche Symptome weisen auf eine Plasmazellerkrankung hin?

Die häufigste Form ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), die üblicherweise keine Symptome, d.h. keine körperlichen Beschwerden verursacht.

Dennoch können bei der Befragung des Patienten durch den Arzt (Anamnese) bestimmte **Symptome** auf das Vorliegen **einer bösartigen Plasmazellerkrankung hindeuten:**

- Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsknick
- Blässe, niedriger Blutdruck
- Gewichtsverlust, unerklärliches Fieber, Nachtschweiß
- Knochenschmerzen/Fraktur, Infektionsneigung, Luftnot (bei Belastung)
- geschwollene Beine, Durchfall, Parästhesien, Schwindel etc...

Untersuchungen bei Verdacht auf eine Plasmazellerkrankung

PatientInnen mit einer Plasmazellerkrankung oder einem Multiplen Myelom können viele verschiedene Symptome haben. Einfache Blutuntersuchungen zeigen oft keine Auffälligkeiten (außer das Myelom ist bereits fortgeschritten), daher führt meist erst eine **Spezialdiagnostik auf Plasmazellerkrankungen** zu klaren Ergebnissen.

Blutuntersuchungen

- Blutbild, Calcium, Serum-Kreatinin, beta₂-Microglobulin, Albumin, Gesamteiweiß
- Spezialdiagnostik für Plasmazellerkrankungen
 - Immunelektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten¹⁾
 - Immunofixations-Elektrophorese im Serum und Urin¹⁾
 - Immunglobuline quantitativ (IgG, IgA, IgM, IgD)²⁾
 - Freie Leichtketten (kappa, lambda) und Freie Leichtketten-Ratio³⁾

1) Bei der **Elektrophorese** von Serum/Urin werden die Eiweiße nach Dichte und Größe aufgetrennt und graphisch als mehr oder weniger spitze Banden dargestellt. Das typische, abnormal gebildete, monoklonale „M“-Protein ist meist als hoher, schmaler Peak sichtbar. Mit spezifischen Antikörpern (**Immunofixation**) kann anschließend genau diagnostiziert werden welches Protein gebildet wird, z.B. IgG kappa.

2) Mithilfe der **Quantifizierung von Immunglobulinen** lassen sich die Polymere von IgA und Aggregate von IgG genau messen. Der Vergleich mit Referenzwerten zeigt abnormal gebildete Mengen an und hilft bei der weiteren Beobachtung des Krankheitsverlaufs.

3) **Freie Leichtketten im Serum (Serum-FLC)**. Auch Gesunde bilden kappa/lambda Leichtketten. Eine Verschie-

bung beim Verhältnis (Ratio) der beiden zeigt an, dass von einer Sorte zu viele gebildet werden.

- automatisierter Test zur Messung der freien kappa (κ) und lambda (λ) Leichtketten im Serum
- Der normale Gehalt an freien κ -Ketten beträgt 3.3 bis 19.4 mg/L. Der normale Gehalt an freien λ beträgt 5.7 bis 26.3 mg/L.
- Das normale Verhältnis für FLC- κ/λ beträgt 0.26 bis 1.65 (FLK-Ratio)
- Bei PatientInnen mit einem κ/λ -Verhältnis <0.26 wird davon ausgegangen, dass sie eine monoklonale λ freie leichte Kette haben.
- Bei PatientInnen mit einem Verhältnis >1.65 spricht man von einer monoklonalen freien κ -Leichtkette.

24h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweißausscheidung

- Gesamteiweiß, Albumin, Kreatinin, Kreatinin/Albumin-Quotient
- Elektrophorese (Nachweis Bence-Jones-Protein), Immunfixation, Quantifizierung der Eiweißausscheidung (M-Protein bzw. Leichtketten)

Wenn sich bei diesen Untersuchungen der Verdacht für eine Plasmazellerkrankung ergibt, wird bei den meisten Patienten zur weiteren Abklärung eine Knochenmarks-Punktion durchgeführt.

Knochenmarksuntersuchung

Aspirat

- Zytomorphologie
- Zytogenetik mittels Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH)
- mindestens del(17p), t(4;14), t(14;16)
- fakultativ (14;20) und ampl 1q21

Biopsie

- Histologie mit Immunphänotypisierung

Bildgebung

- Low-Dose-Osteo-CT = Goldstandard in der Erstdiagnose zur Identifizierung von Osteolysen
- PET-CT und MRT sind in dieser Situation noch nicht das geeignete Mittel

Welche Plasmazellerkrankungen gibt es?

Es gibt sehr viele verschiedene Plasmazellerkrankungen. Der Schwerpunkt in dieser Broschüre liegt auf MGUS,

MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz), Smouldering Multiples Myelom und symptomatisches Multiples Myelom

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

Abb. 4: Diagnosekriterien der International Myeloma Working Group. Bildnachweis: nach Präsentation Dr. A. Weltermann, 20.8.2022; Multiples Myelom Medizinische Leitlinie, Tumorzentrum Oberösterreich, https://www.tumorzentrum.at/fileadmin/user_upload/Leitlinien/20220607_Leitlinie_Multiples_Myelom.pdf

Smoldering Myelom und Multiplem Myelom. Wenn die entsprechenden Untersuchungen (Klonale Plasmazellen im Knochenmark, Monoklonales Protein im Serum/Urin) erledigt sind und das Vorhandensein von Endorganschäden abgeklärt wurde, dann kann die Erkrankung einer bestimmten Gruppe zugeordnet werden. (Abb. 4)

Bei einem **MGUS** sind Plasmazellen im Knochenmark nachweisbar, die ein monoklonales Protein bilden, das evtl. auch im Harn nachweisbar ist. Die kranken Plasmazellen haben aber noch keine körperlichen Schäden verursacht. Das **MGUS macht keine Symptome** und wird meist zufällig entdeckt.

Bei einem **Smoldering Myelom** ist die Erkrankung etwas weiter fortgeschritten, es gibt mehr klonale Plasmazellen im Knochenmark und mehr monoklonales Protein im Blut/Urin, aber ebenfalls noch keine Organschäden oder Osteolysen. Daher ist bei einem gewöhnlichen smoldering Myelom in der Regel keine Behandlung erforderlich. Anders verhält es sich beim sogenannten **Hochrisiko (HR) smoldering Myelom**: Es kann relativ rasch in ein Multiples Myelom übergehen und sollte früher behandelt werden.

Viele PatientInnen mit MGUS und Smoldering Myelom benötigen niemals eine Behandlung. Nach 20 Jahren entwickeln nur 20% der MGUS-PatientInnen tatsächlich ein

MM. 66% der PatientInnen mit Smoldering Myelom entwickeln nach 10 Jahren ein MM, brauchen bis dahin aber ebenfalls keine Therapie.

Folgeuntersuchungen bei MGUS und Smoldering Myelom

MGUS

- Durchschnittlich 1% pro Jahr Progression zum MM
- Wenn KEINE Risikofaktoren: Wiederholung der Laborwerte nach 6 Monaten und dann alle 1-2 Jahre
- Bei Risikofaktoren: Wiederholung der Laborwerte alle 6 Monate im ersten Jahr und dann jährlich

Smoldering Myelom (Stadium I)

- Durchschnittlich 10% pro Jahr Übergang zu symptomatischem Myelom
- Wiederholung der Laboruntersuchungen alle 3-4 Monate
- Jährliche Untersuchung des Skeletts

Multiples Myelom

Das Multiple Myelom definiert sich dadurch, dass die klonalen Plasmazellen bereits Organschäden verursacht haben, sei es, dass **Calcium (C)** im Körper hoch ist, weil die Knochen abgebaut werden, oder dass eine **Niereninsuffizienz (R)** vorliegt aufgrund von Schäden durch Leichtketten oder Amyloid, oder in Form einer **Anämie (A)**, weil die Plasmazellen im Knochenmark stark zunehmen und dadurch nicht mehr genügend Blutzellen

gebildet werden können, oder es liegt bereits eine **Knochenbeteiligung (B)** in Form von Osteolysen vor. Diese vier Parameter zur Definition eines MM werden als **CRAB-Kriterien** bezeichnet.

CRAB-Kriterien: Hyperkalzämie und/oder Niereninsuffizienz und/oder Anämie und/oder osteolytische oder diffuse Knochendestruktion

Da nicht alle MM-PatientInnen diese Organschäden haben, wurden bestimmte Biomarker definiert, die als sogenannte „**SLiM-Kriterien**“ insbesondere für Leichtketten-Myelome herangezogen werden: \geq **Sechzig (S)**



OÄ^{IN} DR.^{IN} EVA MARIA AUTZINGER

Oberärztin an I. Medizinische Abteilung - Onkologie & Hämatologie im KH der Barmherzigen Schwestern, Wien, präsentiert einen Vortrag von OÄ^{IN} Dr.^{IN} Emine Kaynak, Abteilung Interne I: Hämatologie mit Stammzelltransplantation, Hämostaseologie und Medizinische Onkologie am Ordensklinikum Linz

Prozent Plasmazellen, **Leichtketten-Ratio (Li)** von ≥ 100 , > 1 Läsion im Ganzkörper-MRT (**M**).

Stadieneinteilung zur Risikoabschätzung beim behandlungsbedürftigen MM

Anhand von Risiko-Scores (z.B. ISS, R-ISS) können die Prognose und der Verlauf eines Multiplen Myeloms besser eingeschätzt und die Therapie entsprechend adaptiert werden. Zur Bestimmung des **R-ISS-Stadiums** werden einfache **Laborparameter** (beta2-Microglobulin, Albumin), die **Zytogenetik** (FISH) und die **LDH-Werte** herangezogen. Generell gilt: Je weiter fortgeschritten die Erkrankung ist, desto schlechter ist die Prognose. Die Behandlung wird (u.a.) dahingehend adaptiert.

ERSTLINIENTHERAPIE BEI MULTIPLEM MYELOM

OÄ^{IN} DR.^{IN} EMINE KAYNAK

ORDENSKLINIKUM LINZ

Therapiewahl beim Multiplen Myelom: abhängig von Alter, „Fitness“ und Begleiterkrankungen

Die Therapiewahl beim Multiplen Myelom (MM) hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zum Beispiel von den Risikofaktoren der Erkrankung, vom (biologischen) Alter, der Fitness und den vorliegenden Begleiterkrankungen des Patienten/der Patientin. Die Initialtherapie des MM richtet sich vor allem danach, ob eine **autologe Stammzelltransplantation (ASZT)** in Frage kommt:

- Gesundheitliche Voraussetzungen für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT):
 - Alter ≤ 75 Jahre (biologisches Alter < 70 Jahre)
 - Fitness (unabhängig von krankheitsbedingten Beschwerden)
 - Keine schweren Begleiterkrankungen
- Möglichkeit einer Stammzellsammlung
- Einverständnis des Patienten

Manche PatientInnen wollen (vorerst) keine Hochdosis-therapie mit ASZT, wenn es nicht unbedingt sein muss. Es können aber auch Stammzellen für eine spätere Therapie gesammelt werden. Sprechen Sie darüber mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin.

Erstlinientherapie für NICHT transplantable Myelom-PatientInnen

Mittlerweile gibt es auch für PatientInnen, die *nicht* für eine Transplantation geeignet sind, **bis zu 3 Therapiebausteine**: Neben Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason (Rd) wird der anti-CD38 Antikörper Daratumumab (Darzalex®) eingesetzt. Diese Kombination wird oft mit **Dara-Rd** oder DRd abgekürzt. Als Alternative dazu bietet sich **VRd** an, eine Kombination aus Bortezomib (Velcade®), Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason – häufig in geringerer Dosierung, dann als **VRd lite** bezeichnet. Bei sehr fragilen PatientInnen, die auch im Alltag eingeschränkt sind, wird auch nur **Rd** verwendet.

Woher kommt der Einsatz von Daratumumab in der Erstlinie?

Die Empfehlungen, den anti-CD38 Antikörper **Daratumumab** bei neu diagnostizierten, nicht transplantierbaren MM-PatientInnen zu verwenden, beruhen auf den Ergebnissen klinischer Studien:

In der **ALCYONE Studie** wurde Daratumumab mit einer heute nicht mehr sehr gebräuchlichen Kombination aus Bortezomib (Velcade®), Melphalan und Prednisolon (abgekürzt: VMP) getestet. Die Zugabe des Antikörpers (Daratumumab) zur VMP-Kombination führte zu einem längeren progressions-freien Intervall (= wenn die Krankheit nicht fortschreitet) und zu höheren Therapie-Ansprechraten. Erstmals konnte durch die zusätzliche Therapie mit Daratumumab aber auch ein **ÜBERLEBENSVORTEIL** gezeigt werden. Die Nebenwirkungen waren mit Daratumumab etwas höher (v.a. Infektionen und Bluthochdruck), aber insgesamt vertretbar.

Die **MAIA Studie** untersuchte Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason (Rd). Die Zugabe von Daratumumab bewirkte eine deutliche Verbesserung der Ansprechrate und der Remissionsdauer (= Dauer bis zum Fortschreiten der Erkrankung). Als häufigste Nebenwirkungen wurden Blutbildveränderungen, Durchfälle und Infektionen festgestellt. In dieser Studie wurden auch weniger fitte PatientInnen behandelt und es konnte belegt werden, dass die Kombination Dara-Rd auch für diese PatientInnen sehr sicher und gut verträglich ist.

Leitlinie Ordesklinikum Linz für die Erstlinie bei TRANSPLANTABLEN PatientInnen

- 4 Zyklen Therapie („Induktionstherapie“) mit der Kombination Dara-VRd, das bedeutet:
 - Darzalex® (Daratumumab)
 - Velcade® (Bortezomib)
 - Revlimid® (Lenalidomid)
 - Dexamethason (= Cortison-Therapie)
- Dann Stammzellgewinnung
- Weitere 1-2 Zyklen bis zur autologen Stammzell-Transplantation

Woher kommt der Einsatz von 4 Substanzen in der Erstlinie?

Die **CASSIOPEIA Studie** untersuchte die Zugabe von **Daratumumab** zur Kombination aus Velcade® (Bortezomib), Thalidomid und Dexamethason, abgekürzt **VTd**.

Alle PatientInnen erhielten 4 Zyklen Erstlinientherapie, gefolgt von der ASZT. Anschließend wurden 2 Zyklen „Konsolidierungstherapie“ verabreicht. Das Ansprechen mit der Vierfachkombination war deutlich besser und ebenso die Anzahl der PatientInnen ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD negativ).

In der **GRIFFIN- Studie** wurde die Hinzugabe von **Daratumumab** zur „Standard“-Erstlinientherapie **VRd** (s.o.) getestet (4 Zyklen Induktionstherapie, ASZT, 2 Zyklen Konsolidierungstherapie). Da auch die Dreifachkombination VRd sehr wirksam ist, werden die Unterschiede mit/ohne Daratumumab erst nach einem längeren Beobachtungszeitraum zu beurteilen sein. Bereits jetzt sind die Ansprechdaten dieser Studie außerordentlich gut. Achtung: Dara-VRd ist in Österreich noch nicht zugelassen, obwohl die Kombination Dara-VRd verbreitet eingesetzt wird. Die Zulassungsstudie PERSEUS läuft noch.

Wirkprinzip der autologen Stammzelltransplantation (ASZT)

- Bei der Hochdosis-Chemotherapie wird als Chemotherapie hochdosiertes Melphalan verabreicht, um möglichst alle im Knochenmark noch verbliebenen Tumorzellen zu zerstören.
- Allerdings schädigt die intensive Behandlung auch das blutbildende System im Knochenmark.
- Deshalb werden den PatientInnen die vor Beginn der Hochdosis-Chemotherapie Stammzellen aus dem Blut entnommen Stammzellen zwei Tage nach der Hochdosis-Chemotherapie wieder als Infusionen zurückgegeben (=„autologe“ Blutstammzelltransplantation). Diese Stammzellen wandern über die Blutbahn in das Knochenmark ein und bewirken eine Produktion neuer Blutzellen. Bis ausreichend Blutzellen vorhanden sind, sind die PatientInnen sehr Infektanfällig und müssen isoliert werden.

Wann sollte man eine 2. Hochdosis-Chemotherapie machen?

- Bei sogenannten **Hochrisiko-Veränderungen** (Tumorzytogenetik) wird, wenn möglich, eine zweimalige Hochdosischemotherapie mit ASZT geplant, um ein möglichst langes Ansprechen zu erreichen. Die **Hochrisiko-Veränderungen** betreffen v.a.:
 - del(17p)
 - t(4;14)
 - t(14;16)
 - t(14;20)
 - R-ISS Stadium III

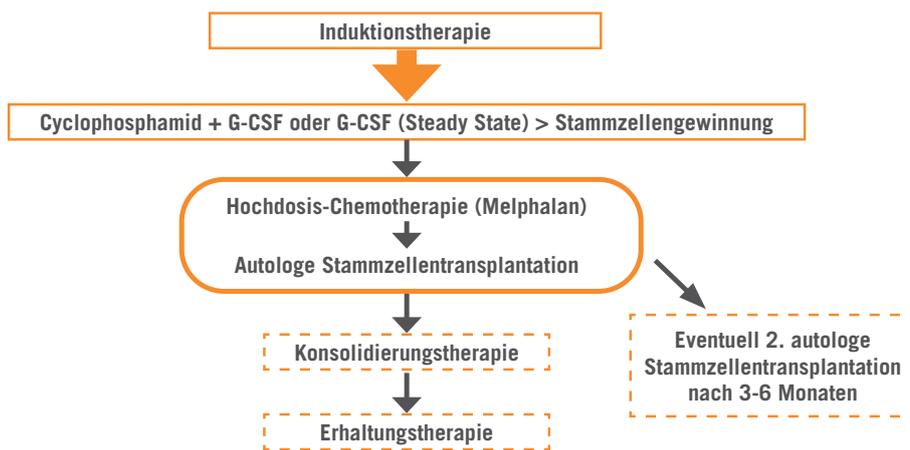


Abb. 1: Therapieschema einer autologen Stammzelltransplantation.
Bildnachweis: Präsentation Dr. Emine Kaynak, Myelomtag 2022

- Im Einzelfall müssen jeweils das Nebenwirkungsrisiko der 2. ASZT und die persönlichen Wünsche der/des Betroffenen berücksichtigt werden. Alternativen stellen die Konsolidierungs- und eine Erhaltungstherapie mit zwei Wirkstoffen (Lenalidomid in Kombination mit Daratumumab, Bortezomib oder Ixazomib) dar.

Therapieablauf im Falle einer Stammzell-Transplantation

Analog zum chronologischen Ablauf der beschriebenen Studien, werden üblicherweise 4 Zyklen Induktionstherapie verabreicht, dann erfolgt die Stammzellsammlung: Dies geschieht mit Hilfe von Wachstumsfaktoren (G-CSF), die in Form von subkutanen Injektionen verabreicht werden und zu einer vermehrten Mobilisierung von Stammzellen führen. Manche Patienten erhalten zusätzlich vor den G-CSF-Injektionen Cyclophosphamid als Chemotherapie verabreicht. Cyclophosphamid ist einerseits wirksam gegen die Myelomzellen, andererseits wird durch den schädigenden Reiz der Chemotherapie auf das Knochenmark die Stammzellmobilisierung angeregt. (Abb. 1)

Wenn ausreichend Stammzellen vorhanden sind, werden sie in einem dialyseähnlichen Vorgang gesammelt. Das dauert einige Stunden. Die Stammzellen werden aus dem Blut herausgefiltert, das restliche Blut gelangt wieder in den Körper. Wenn ausreichend Stammzellen in guter Qualität vorhanden sind, dann erhalten die PatientInnen eine Hochdosis-Chemotherapie in Form einer einzigen Melphalan-Infusion. Zwei Tage später werden den PatientInnen ihre Stammzellen zurückgegeben. Da sie bei -196°C in einem Stickstoff-Tank gelagert und mit einem Konservierungsmittel versetzt wurden, nehmen die PatientInnen bei der Re-Infusion oft einen unan-

genehmen, knoblauchartigen Geschmack im Mund wahr. Die Stammzellen wandern anschließend ins Knochenmark ein und bewirken eine neue Blutbildung. (Abb. 2)

Nach ein paar Tagen wird das Blutbild durch die Wirksamkeit der Hochdosis-Chemotherapie schlechter und die PatientInnen müssen eingeschleust werden, um eine Ansteckungsgefahr vor Infektionen zu reduzieren. In dieser Phase kommt es häufig zu fie-

berhaften Infekten, die mit Antibiotika, Virostatika oder Pilzmitteln behandelt werden. Nach ca. 10 Tagen bessern sich die Blutwerte allmählich. Die Gesamtaufenthaltsdauer beträgt meist 2 bis 2.5 Wochen. Sobald die PatientInnen mehr als 1.000 Leukozyten pro Mikroliter haben sowie Infekt- und fieberfrei sind, können sie nach Hause entlassen werden.

Nach ca. 3 Monaten werden mitunter noch 1-2 Zyklen einer sog. Konsolidierungstherapie angeschlossen, oder es wird gleich mit der Erhaltungstherapie begonnen (meist Revlimid® 10mg, einmal täglich).

Bei **Hochrisiko-PatientInnen** wird 3-6 Monate nach der ersten Transplantation eine zweite Hochdosis-Chemotherapie mit einer zweiten ASZT in Erwägung gezogen.

Komplikationen nach einer autologen Stammzelltransplantation

Generell sind die Komplikationen bei einer autologen Stammzelltransplantation deutlich geringer als bei einer allogenen Stammzelltransplantation, wo die Zellen von einem Fremdsponder stammen.

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



Abb. 2: Ablauf der autologen Stammzell-Transplantation. Bildnachweis: Präsentation OÄin Dr.ⁱⁿ Emine Kaynak, Myelomtag 2022

Unterstützende Maßnahmen während des stationären Aufenthaltes

- Infektprophylaxen (gegen Viren, Bakterien und Pilze)
- Medikation gegen Übelkeit
- keimarme Ernährung während des Aufenthaltes, oft unangenehm
- spezialisierte Abteilung (Neutropeniestation, Ein- oder Zweibett-Zimmer)
- begleitende Physiotherapie, Bewegungstherapie, Hometrainer wird oft angeboten, Atemübungen
- psychologische Begleitung, Entspannungstechniken, Kunsttherapie auf Wunsch
- Besuch ist möglich und wichtig! (unter Einhaltung strenger Hygiene- und Coronaregeln)

Neutropeniephase

- Stationäre Überwachung in der Infekt-gefährdeten Phase
- tägliche Kontrolle der Blutwerte, Kreislaufwerte, der Haut und Schleimhäute
- Visite mit Untersuchung, um Infekte früh zu erkennen und rasch entsprechend behandeln zu können

Prozedere nach der stationären Entlassung

- Versorgung zu Hause sicherstellen (Einkauf, Verpflegung, Medikamente)
- keimarme Ernährungsvorschriften werden gelockert, meist gibt es ein Informationsblatt
- zu Beginn besteht häufig noch Müdigkeit und Schwäche
- Die körperliche Regeneration kann 2-3 Monate dauern!
- Bewegung & Aktivierung des Kreislaufs sind hilfreich und 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:
 - Myelom-Parameter
 - Knochenmarkpunktion (inkl. MRD-Messung = minimale Resterkrankung, Ziel: MRD-negativ = bestes Ergebnis)

- Nach 3 Monaten Beginn einer Konsolidierungstherapie oder Erhaltungstherapie bzw. Durchführung einer weiteren Hochdosis-Chemotherapie und anschließender 2. ASZT.

Konsolidierung und Erhaltungstherapie nach der autologen Transplantation

- **Konsolidierung** (2 Zyklen der zuletzt wirksamen Induktionstherapie): wird bei suboptimalem Therapieansprechen nach Transplantation oder kurzer Induktionsphase erwogen, um die Therapie auf insgesamt 6 Zyklen zu komplettieren.
- **Erhaltung:**
 - 1. Wahl: Lenalidomid (Revlimid® 10 mg, 1x täglich)
 - Bei Unverträglichkeit/Niereninsuffizienz/Lenalidomid-refraktärer Erkrankung: Bortezomib (Velcade®), Ixazomib (Ninlaro®) oder Daratumumab (Darzalex®)
 - Bei bestimmten Risiko-PatientInnen werden auch 2 Substanzen als Erhaltungstherapie kombiniert.

Eine **Meta-Analyse aus 3 großen Studien** bestätigte den Vorteil der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (Revlimid®) hinsichtlich Dauer des Ansprechens und gesamtter Prognose.

MRD: Minimal Residual Disease = Minimale Resterkrankung

Für die Bestimmung der MRD-Negativität werden eine PET-CT und ein Knochenmarks-Aspirat benötigt, die mittels hochsensitiver Methoden auf Myelomzellen überprüft werden:

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

Die **Kombination hochwirksamer Substanzen** in der Erstlinientherapie führt zu höheren Raten an kompletten Remissionen und zu tieferem Therapieansprechen. Durch intensive **Quadruplet-Therapien in der Erstlinie** kann möglicherweise eine anhaltende **MRD-Negativität** erreicht werden.

Impfungen

Nach einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation **müssen diverse Impfungen aufgefrischt** werden. Das wird in den Zentren teilweise unterschiedlich gehandhabt.

- Impfpflichtung – frühestens 3 Monate nach der ASZT (darunter macht es keinen Sinn)
 - Es gibt ein Informationsblatt, in welchen Abständen die Impfungen durchgeführt werden sollen.
- Nach 6 Monaten sollen Impftiter bestimmt werden.

Ernährungsempfehlungen

Wichtig: Achten Sie auf eine ausgewogene Ernährung und regelmäßiges Essen! Je nach Verträglichkeit sollte Ihre Ernährung energiereich, eiweißreich (tierisch/pflanzlich), fettreich (Omega-3-Fettsäuren) und Kohlenhydrat-ausgeglichen sein. Verzichten Sie nicht auf Kohlenhydrate.

TIPPS:

- mehrere kleine Mahlzeiten
- Zwischenmahlzeiten (Eiweiß) einplanen
- Energieanreicherung der Speisen mit Öl, Butter, Schlagobers
- „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 (Wasser, verdünnte Fruchtsäfte, Sirup)

Wenn PatientInnen nicht ausreichend essen können, bietet sich zusätzlich **Trinknahrung** an (z.B.: Resource® 2.0 Fibre, Fresubin prot. energy drink®, Allin Protein Mahlzeit®), diese schmeckt oft nicht, Tipp: im Kühlschrank lagern und gekühlt, schluckweise trinken, als Zwischen- oder Spätmahlzeit einplanen.

Bewegung

- Die körperliche Regeneration nach der ASZT kann 2-3 Monate dauern!
- Regelmäßige Bewegung (Spazieren, ev. Walken, Radfahren, Hometrainer) ist hilfreich und wichtig, auch während der Induktionstherapie.
- Physiotherapie, Thera-Bänder, leichtes Krafttraining sind sinnvoll.
- Möglichkeit eines Rehabilitationsaufenthaltes (onkologische Reha) nach der ASZT planen.

Osteoprotektion

Bei Knochenbeteiligung und während einer Glukokortikoid-haltigen Therapie.

- Vitamin-D- und Kalzium-Substitution

- Nach vorangegangener zahnärztlicher Kontrolle kommen Bisphosphonate oder Denosumab zur Anwendung: zunächst einmal monatlich für 1 Jahr, dann alle 3 Monate ab dem 2. Jahr.



OÄ^{IN} DR.^{IN} SABINE BURGER

Fachärztin an der 3. Medizinischen Abteilung
am Hanusch-Krankenhaus, Wien

WENN DAS MYELOM WIEDER KOMMT, DIE QUAL DER WAHL

OÄ^{IN} DR.^{IN} SABINE BURGER

HANUSCH-KRANKENHAUS, WIEN

Rückfall vs. Refraktäres Multiples Myelom – worauf kommt es an?

Für die Wahl der Therapie macht es einen Unterschied, ob es sich „nur“ um einen **Rückfall** (Relaps) handelt, oder tatsächlich um ein **refraktäres Multiples Myelom**.

Kriterien „relapsiertes“ Myelom (v.a. durch serologische Werte charakterisiert):

- $\geq 25\%$ -ige Zunahme von:
 - Serum Paraprotein (absolute Zunahme muss ≥ 5 g/L sein)
 - Bence-Jones Proteinurie (absolute Zunahme muss ≥ 200 mg/24 h sein)
 - Differenz der freien Leichtketten im Serum (absolut um mindestens 100 mg)
 - Plasmazellinfiltration des Knochenmarks (absoluter Prozentsatz über 10%)
- Neue Läsionen oder die Größenzunahme bekannter Läsionen (Osteolysen, Weichteilplasmozytome, z.B. Extramedulläres Myelom)
- Hyperkalziämie bedingt durch die Myelomerkrankung (meist durch Osteolysen hervorgerufen)

Kriterien „refraktäres“ Myelom:

- Myelomerkrankung ohne Response oder mit Progression unter laufender Myelom-spezifischer Therapie
- Progrediente Myelomerkrankung innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Myelom-spezifischen Behandlung bei PatientInnen mit Erreichen von \geq MR (minor response, geringes Ansprechen) auf die vorangehende Therapie

Krankheitsverlauf Multiples Myelom

Das Multiple Myelom gilt als **chronische Erkrankung**, d.h. es werden immer wieder Krankheitsrückfälle auftreten. Mit der **Erstlinientherapie** kann meist ein gutes Ansprechen erreicht werden, oft folgt auf diese 1. Remission auch eine relativ lange Plateauphase. Bei **Rückfällen** bzw. mit zunehmenden Therapielinien wird das Therapieansprechen schwerer erreicht, die Krankheitslast wird nicht mehr so tief gedrückt und die Dauer des Ansprechens verkürzt sich, da die PatientInnen auf bestimmte Substanzen/Substanzklassen bereits refraktär sind.

Je weiter fortgeschritten die Therapielinie, umso

- kürzer die Ansprechdauer
- häufigeres Auftreten von Refraktärität auf Substanzen bzw. Substanzklassen

Replaps-assoziierte Faktoren

Das progressionsfreie Überleben (= ohne, dass die Krankheit fortschreitet) und das Gesamtüberleben sind umso besser:

- Je später der Rückfall erfolgt
- Je besser die Tiefe und Dauer des Therapieansprechens auf die Vortherapie sind
- Wenn der Rückfall rein serologisch (d.h. in den Laborwerten) und nicht durch eine klinische Symptomatik (z.B. durch neu aufgetretene Anämie, Zytopenie, Verschlechterung der Nierenfunktion, Knochenveränderungen etc...) charakterisiert ist

PatientInnen-assoziierte Faktoren

Bei der **Wahl der Therapie im relapsierten Setting** werden **PatientInnen-assoziierten Faktoren** immer wichtiger. Die PatientInnen werden gemäß ihrer körperlichen Verfassung als **fit**, **unfit** oder **frail** (engl., gebrechlich) eingestuft. Das chronologische Alter entspricht dabei nicht immer dem biologischen Alter, dennoch treiben mit zunehmendem Lebensalter verschiedene Faktoren die Gebrechlichkeitsspirale an. Zu den PatientInnen-assoziierten Faktoren zählen daher:

- fit/unfit/frail (≠ Lebensalter), Veränderungen des Immunsystems
- Begleiterkrankungen (durch die Erkrankung und/oder Therapie bedingt)
- Zytogenetik (Hochrisiko versus Standardrisiko)
- Lebensumstände (pensioniert, berufstätig, allein stehend, familiäres Netzwerk...)
- PatientInnenwünsche

Therapie assoziierte Faktoren

- Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie
- Qualität des Ansprechens auf die Vortherapie = Tiefe des Ansprechens (beide geben einen Hinweis, ob der/die Patient/in auf gewisse Substanzen noch sensibel ist)
- Sensitivität versus Refraktärität auf Substanzen/Substanzklassen
- Verfügbarkeit von Therapien:
 - Zulassungsstatus
 - Klinische Studien

Herausforderung: Lenalidomid, triple-class, penta-drug refraktär

Erstlinientherapien enthalten fast immer Lenalidomid (Revlimid®), ebenso die **Erhaltungstherapie**, die oft bis zur Progredienz (= Fortschreiten der Erkrankung) verabreicht wird. Damit wäre bereits das Kriterium für ein „**Lenalidomid-refraktäres Myelom**“ erfüllt (Progredienz unter laufender Therapie).

Viele PatientInnen sind durch den Einsatz von **Kombinationstherapien** bereits beim 1. Rückfall des Multiplen Myeloms mit vielen **Substanzklassen** vorbehandelt und oft zumindest auch **Lenalidomid-refraktär**.

Triple-class refraktär bedeutet (aufgrund der Vortherapie) refraktär auf folgende 3 Substanzklassen:

- Immunmodulatoren (IMiDs)
- Proteasom-inhibitoren (PIs)
- Anti CD38 Antikörper (mAB)

Penta-Refraktäre PatientInnen sind meist multi-refraktäre PatientInnen mit fortgeschrittener Erkrankung, die nach Vortherapie mit mindestens 1 Alkylans, Glucocorticosteroiden, 2 IMiDs (Lenalidomid und Pomalidomid), 2 PIs (Bortezomib und Carfilzomib) und Daratumumab unter der letzten laufenden Therapie progredient werden. Diese PatientInnen gut zu behandeln gilt als besondere Herausforderung. Penta-refraktäre PatientInnen sind refraktär auf:

- Glucocorticosteroide
- Daratumumab
- Mindestens 1 PI
- Progredient unter der letzten Therapielinie
- Mindestens 1 IMiD

Überblick über die verfügbaren Substanzen

Chemotherapie: Melphalan (Alkeran®), Cyclophosphamid (Endoxan®), Bendamustin...

Steroide: Dexamethason, Prednisolon...

Proteasomhemmer: Bortezomib (Velcade®), Carfilzomib (Kyprolis®), Ixazomib (Ninlaro®)...

IMiDs: Thalidomid, Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®)

HistonDeACetylase-Hemmer: Panobinostat (Farydak®)

Antikörper: Daratumumab (Darzalex®), Isatuximab (Sarclisa®), Elotuzumab (Emplicity®)

Proteinexportinhibitoren: Selinexor (Nexpovio®)

Antikörper-Chemotherapiekombination: Belantamab-Mafodotin (Belamaf®)...

Immunomodulatorische Imide (IMiDs)

IMiDs hemmen direkt das Zellwachstum und führen zu einer Aktivierung von T-Zellen und natürlichen Killerzellen. Außerdem wirken sie hemmend auf bestimmte Wachstumsfaktoren, wie z.B. Gefäßwachstumsfaktoren und haben damit eine sog. anti-angiogenetische Wirkung. Alle IMiDs haben eine **teratogene Wirkung** (> Kontrazeption!) und bewirken eine Thromboseneigung (> Antikoagulation!). Weitere Nebenwirkungen bestimmter IMiDs:

- **Thalidomid:** Neuropathie, Müdigkeit
- **Lenalidomid:** Blutbildveränderungen, Müdigkeit, Hautausschlag, Durchfall, Sekundärmalignome
- **Pomalidomid:** Blutbildveränderungen, Müdigkeit, kaum Neuropathie oder Hautausschläge

Einsatz von IMiDs meist in Kombination mit:

- Daratumumab
- Bortezomib
- Carfilzomib
- Elotuzumab
- Isatuximab
- Nur noch selten mit Chemotherapie

Proteasominhibitoren (PIs)

Proteasominhibitoren hemmen die Aktivität des „Proteasoms“ in Krebszellen. Das Proteasom spielt eine **wichtige Rolle beim kontrollierten Abbau von Eiweißen** in der Zelle. Wenn das Proteasom in der Zelle blockiert wird, wirkt dies über verschiedene Wege toxisch und die Zelle geht zugrunde. Die wichtigsten Nebenwirkungen verschiedener PIs sind:

- **Bortezomib:** Polyneuropathie (sehr häufig, oft irreversibel), Blutbildveränderungen, Müdigkeit, Herpes zoster Reaktivierung (> antivirale Prophylaxe!)
- **Carfilzomib:** Infusionsreaktionen mit Atemnot, Blutdruckentgleisungen, Druckgefühl in der Brust, kardiale Dekompensation, Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge und in den Beinen, Blutbildveränderungen
- **Ixazomib:** Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Hautausschläge, Blutbildveränderungen, kaum Neuropathie

Einsatz meist in Kombination mit:

- Lenalidomid
- Pomalidomid
- Daratumumab
- Isatuximab
- seltener Chemotherapie

Neuere Antikörper Therapien: Anti-CD38 Antikörper

Daratumumab/Isatuximab

CD38 ist ein **Oberflächen-Molekül** auf Plasmazellen. Anti-CD38 Antikörper binden an CD38 und bewirken so eine breite Aktivierung des Immunsystems. Im Unterschied zum anti-CD38 Antikörper Daratumumab, der sowohl intravenös als auch subkutan verabreicht werden kann, gibt es für Isatuximab noch keine subkutane Formulierung. Isatuximab verfügt jedoch zusätzlich über eine direkte Zell-tötende Wirkung. Typische Nebenwirkungen sind Infusionsreaktionen bei Erstgabe i.v. (Allergie mit Schüttelfrost, juckendem Ausschlag, Halskratzen, Atemnot), Infektanfälligkeit und Schwierigkeiten bei der Blutgruppen-Bestimmung (unbedingt vor Erstgabe einen Therapie-Ausweis für die Blutbank organisieren).

Neuere Antikörper Therapien: Anti-SLAMF7 Antikörper

Elotuzumab ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper, der mit **SLAMF7** ein anderes Oberflächenprotein bindet. Typische Nebenwirkungen sind Infusionsreaktionen mit Schüttelfrost, juckendem Ausschlag, Halskratzen, Atemnot (v.a. bei Erstgabe), Blutbildveränderungen und Infektanfälligkeit.

Neuere Antikörper Therapien: Antikörper + Chemotherapie

Belantamab-Mafodotin (BelaMaf, Blenrep®) besteht aus einem anti-BCMA Antikörper, der an eine Chemotherapie gekoppelt ist. Wenn BelaMaf über das BCMA-Oberflächen-Molekül an die Myelomzelle bindet, wird eine toxische Substanz freigesetzt, die die Zellteilung hemmt. BelaMaf ist dzt. nur als **Monotherapie** für PatientInnen zugelassen, die mindestens 4 Therapielinien erhalten haben. Typische Nebenwirkungen von BelaMaf sind: Anstieg der Leberwerte, Thrombopenien und Keratopathien im Auge, die zu Sehstörungen führen können. Mit Augentropfen, Dosisanpassungen und Intervallverlängerung kann diese Nebenwirkung gelindert werden, eine regelmäßige augenärztliche Kontrolle mit Spaltlampenuntersuchung ist wichtig.

Proteinexportinhibitoren

Die Behandlung mit **Selinexor (Nexpiov®)** ist seit August 2022 entweder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason als Zweitlinientherapie oder nur mit Dexamethason nach mindestens 4 vorangegangenen Therapien zugelassen. Zu den Nebenwirkungen zählen ausgeprägte Thrombopenien mit Blutungsneigung, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust.

Zukunftsausblick

Als neue Medikamente stehen die sogenannten **CELMoDs** (Cereblon-E3 Ligasemodulatoren, Iberdomid) in den Startlöchern. Sie wirken ähnlich wie IMiDs, aber wesentlich stärker. **Bispezifische Antikörper** (z.B. Teclistamab, Elranatamab) binden mit einem Arm an die Myelomzelle und mit dem anderen Arm an die T-Zelle. Über ihr endständiges Fc-Rezeptorfragment werden zusätzlich viele Zellen des Immunsystems aktiviert. Die Studiendaten sind sehr vielversprechend bei relativ guter Verträglichkeit. Mit Teclistamab steht der erste bispezifische Antikörper kurz vor der Zulassung.

Klinische Studien: im Hanusch Krankenhaus werden Ibrdomid und Elranatamab voraussichtlich ab Oktober in klinischen Studien getestet.

Der **BCL2-Inhibitor Venetoclax** kommt aus der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie zur

zielgerichteten Therapie bei t(11;14) bzw. bei PatientInnen mit **hoher BCL2-Expression** mit Ansprechraten von annähernd 100%. Als Nebenwirkungen wurden allerdings schwerwiegende Infektionen beobachtet. Die Zulassung beim MM steht derzeit noch aus (Stand: Sept. 2022).

ZUSAMMENFASSUNG

- **Früher, aber langsamer serologischer Rückfall:**
 - Watch and Wait mit engmaschigen Kontrollen als mögliche Option
 - Ev. Dosisescalation einer laufenden (Erhaltungs-)Therapie
 - Austausch einer Therapiekomponente gegen eine neue Substanzklasse
- **Früher, aggressiver und klinisch symptomatischer Rückfall:**
 - Einsatz völlig neuer Substanzklassen, 3-fach Kombinationen
 - Verfügbarkeit klinischer Studien mit CAR-T Cells, bispezifischen AK?
- **Später Rückfall (≥ 18 bis 24 Monate) nach Erstlinientherapie:**
 - Eventuell Therapiereinduktion möglich
 - Eventuell neuerliche Stammzellentransplantation erwägen
- **Berücksichtigung vorhandener Komorbiditäten und zu erwartender Therapietoxizitäten**
- **Berücksichtigung Lenalidomid, triple-class, penta-drug refraktär**
- **Therapieentscheidung gemeinsam mit PatientIn**

ÖSTERREICHISCHER MYELOMTAG 20. AUGUST 2022 FRAGE- UND ANWORTTRUNDE 1

Moderation: PD Dr. Stefan Wöhrer, Neunkirchen

Vorträge: OÄⁱⁿ Dr.in Eva Maria Autzinger, Wien
FÄⁱⁿ Dr.in Sabine Burger, Wien
Prof. Dr. Ansgar Weltermann, Linz

Frage: Ist das Osteo-CT im niedergelassenen Bereich verfügbar, zahlt es die Krankenkasse?

Prof. Dr. Weltermann: Bei entsprechender Indikation zahlt es die Krankenkasse, aus eigener Erfahrung weiß ich allerdings, dass die Qualität mitunter nicht optimal ist. Daher würde ich immer versuchen für diese Untersuchung ins Spital zu kommen, weil dort mehr Expertise vorhanden ist.

PD Dr. Wöhrer: Ich habe auch die Erfahrung gemacht, dass es immer wieder Probleme mit der Bezahlung gibt. Die meisten Radiologen bekommen machen diese Untersuchung mehr oder weniger kostenlos, das könnte sich auch in der Qualität widerspiegeln.

Frage: Beim Auftreten von MGUS oder Multiplem Myelom in einer Familie, was raten Sie den Kindern, in welchen Intervallen und welchem Alter sollten Kinder eine Vorsorgeuntersuchung auf MGUS oder MM machen?

Prof. Dr. Weltermann: Bitte machen Sie gar keine Vorsorgeuntersuchungen. Das Risiko, dass tatsächlich jemand

in der Familie ein MGUS entwickelt, ist extrem gering. Das erzeugt Panik, die weder gut noch nötig ist. Wenn ein Patient in einer Familie diese Erkrankung hat, dann ist er betroffen und der Rest ist gesund!

Frage: COVID-Impfung: Wann ist die 4. Impfung anzuraten? Macht eine Antikörper-Bestimmung Sinn? Sollte sie sogar ein fixer Bestandteil der Routinekontrolle sein?

OÄ Dr. Autzinger: Eine 4. Impfung macht auf jeden Fall Sinn. Die Antikörperbestimmung bringt nichts, das wissen wir mittlerweile. Es gibt PatientInnen mit sehr hohen Antikörper-Titern, die dennoch erkranken. Leider müssen wir mit weiteren Virus-Mutationen rechnen, sodass die neuen Impfstoffe womöglich wieder nicht mehr optimal wirken. Dennoch bietet eine 4. Impfung einen besseren Schutz, daher gibt es für die 4. Impfung eine klare Empfehlung. *Anmerkung Stand Ende Sept. 2022: Es gibt bereits angepasste Impfstoffe gegen die BA.1. und die BA.4./5. Omikron-Subvarianten. Die Impfstarts mit den angepassten Impfstoffen variieren zwischen den Bundesländern ein wenig.*

PD Dr. Wöhrer: Sehr wichtig: Die Antikörper-Titer sind nicht prädiktiv für den tatsächlichen Schutz.

Frage: Gibt es verschiedene Antikörpertherapien?

FÄ Dr. Burger: Ja, es gibt verschiedene Antikörpertherapien. Einerseits gibt es die anti-CD38 Antikörper Daratumumab und Isatuximab, andererseits den anti-SLAMF7-Antikörper Elotuzumab. Alle 3 sind monoklonale Antikörper, die an die erkrankte Plasmazelle binden und dadurch die Plasmazelle für das Immunsystem sichtbar machen sollen. Der Unterschied zu neuen Antikörpertherapien, wie Belantamab Mafodotin (BelaMaf) besteht darin, dass BelaMaf über das Oberflächenmolekül BCMA bindet und zusätzlich auch eine Chemotherapie mit an Bord hat, die freigesetzt wird, wenn der Antikörper an die Myelomzelle bindet. Damit gibt es in der Zelle eine zusätzliche Wirkung durch die Chemotherapie. Bispezifische Antikörper zeichnen sich dadurch aus, dass sie einerseits die Myelomzelle und andererseits über die CD3-Domäne an wichtige Zellen des Immunsystems (T-Zellen) binden. Leider sind bispezifische Antikörper derzeit noch nicht im klinischen Alltag verfügbar, aber die Daten sind sehr überzeugend und sie sind einfacher herzustellen als CAR-T Zellen. Wir hoffen, dass wir für Teclistamab bald eine Zulassung bekommen.

Frage: Erhaltungstherapie: Wie lange dauert eine Erhaltungstherapie? Kann man sie auch schon früher beenden?

OÄ Dr. Autzinger: Diese Frage beschäftigt viele Myelom-PatientInnen. Grundsätzlich wird empfohlen die Erhaltungstherapie so lange zu verabreichen wie sie wirkt und vertragen wird. Ich weiß, dass PatientInnen oft nach 2 Jahren fragen, ob man nicht damit aufhören kann, wenn die Erkrankung gut kontrolliert ist, aber es gibt die klare Empfehlung diese Therapie so lange weiterzuführen wie sie wirkt und vertragen wird.

Frage: Daratumumab in der Erhaltungstherapie: Macht es Sinn Daratumumab länger als 2 Jahre zu geben? Zieht sich CD38 an der Zelloberfläche zurück, verliert die Therapie damit an Effektivität?

OÄ Dr. Autzinger: In den Leitlinien gibt es derzeit nur eine Empfehlung für Lenalidomid als Erhaltungstherapie, Daratumumab ist darin noch nicht enthalten. In Einzelfällen wird Daratumumab alle 8 Wochen als Erhaltungstherapie bereits eingesetzt. Die Dauer in den Studien war über 2 Jahre. Man weiß, dass es zu einer Herunterregulation des CD38-Moleküls kommt, ich würde derzeit Daratumumab nicht länger als 2 Jahre fortführen.

Frage: Erhaltung mit Lenalidomid: Gibt es einen Ersatz bei Nebenwirkungen, z.B. mit starken Durchfällen? Wäre Imnovid® eine Möglichkeit, was ist die Alternative?

OÄ Dr. Autzinger: Durchfälle bei Therapie mit Lenalidomid über einen längeren Zeitraum sind sehr typisch, sehr lästig und sie beeinträchtigen die Lebensqualität. Grundsätzlich ist die Behandlung der Durchfälle mit Quantalan® sehr hilfreich. Quantalan® bindet Gallensäuren, damit bekommt man den Durchfall üblicherweise gut in den Griff. Eine weitere Überlegung wäre eine Dosisreduktion von Lenalidomid auf 5 mg, Imnovid® ist in der Erhaltung nicht zugelassen.

Wenn Lenalidomid gar nicht vertragen wird, z.B. wenn hartnäckige Durchfälle oder Blutbildveränderungen auftreten, kann die Dosis auf 5 mg reduziert und nur 3 Wochen gefolgt von 1 Woche Pause verabreicht werden. Wenn Lenalidomid überhaupt nicht geben werden kann, gibt es auch Daten zur Erhaltung mit Proteasominhibitoren, wie z.B. Ixazomib (Ninlaro®). Velcade® ist in der Erhaltung aufgrund des Polyneuropathie-Risikos eher problematisch, es müsste alle 2 Wochen verabreicht werden. Das halten aufgrund der Polyneuropathie die wenigsten PatientInnen durch, da würde ich eher Ninlaro® empfehlen.

Frage: Bei einem Patienten, der auf die Erhaltungstherapie sehr gut anspricht und keine Beschwerden hat, das Myelom in kompletter Remission: Soll routinemäßig eine Beckenkamm-Biopsie gemacht werden?

FÄ Dr. Burger: Wir würden nicht routinemäßig biopsieren. Es gibt den Begriff der "MRD-Negativität" (Minimale Resterkrankung-Negativität). Die MRD-Negativität spielt eine große Rolle als Therapieziel in Studien, dass die PatientInnen nicht nur ein komplettes Ansprechen (CR), sondern auch eine MRD-negative CR erreichen. Dabei wird tatsächlich die molekulare Krankheitslast bestimmt, die eine Knochenmarks-Biopsie benötigen würde, aber derzeit gibt es noch keine Studie, die zeigt, dass es für das Gesamtüberleben oder generell sinnvoll wäre ein molekulares Rezidiv schon zu behandeln. Daher hätte die routinemäßige Beckenkamm-Biopsie im Moment noch keine therapeutische Konsequenz, ich würde sie nicht empfehlen.

Frage: Asekretorisches multiples Myelom, das nicht über die Bestimmung des Paraproteins im Blut kontrollierbar ist. Der Patient erhält alle 3 Monate ein PET-CT, gibt es eine strahlenschonendere Alternative?

Prof. Dr. Weltermann: Alle 3 Monate ein PET-CT wäre mir zu viel, ich würde eher einen Mix aus Knochenmarks-Punktion und Bildgebung bevorzugen.

Frage: Rezidivtherapie: Bringt eine autologe Stammzelltransplantation bei Pentarefraktärität etwas?

FÄ Dr. Burger: Da sind meine Erfahrungen schlecht. Wir haben es vereinzelt als "Verzweiflungstat" bei PatientInnen versucht. Die Stammzelltransplantation per se funktioniert schon, aber das Ansprechen ist sehr kurz. Zwei PatientInnen haben angesprochen, sind aber innerhalb von 3 Monaten wieder relapsiert. Der Nutzen-Risiko-Aspekt ist hier nicht mehr gegeben. Der Stellenwert einer zweiten, verzögerten autologen Stammzelltransplantation ist in erster Linie beim ersten Rückfall gegeben, wenn der/die PatientIn von der ersten ASZT mindestens 18 Monate, besser 24 Monate profitiert hat. Im ersten Rückfall ist dies daher den PatientInnen wirklich anzuraten, vor allem weil die neuen Therapieoptionen erst so langsam in die Praxis kommen und der Benefit in der Erstlinie durch Studien gut abgesichert ist. In späteren Therapielinien wäre ich eher zurückhaltend.

Frage: Wie geht man nach einer ASZT am besten mit COVID um, gibt es spezielle Maßnahmen, oder Standard-Maßnahmen?

Prof. Dr. Weltermann: Es gibt Standard-Maßnahmen. Man rechnet, dass das Immunsystem ca. ein halbes Jahr nach ASZT deutlich reduziert ist und auch danach noch bis zu einem Jahr verzögert regeneriert. Es ist wichtig sich in dieser Phase vorsichtig, aber nicht krampfhaft angstvoll zu verhalten, den Hausverstand einzuschalten, beim Einkaufen oder in Menschenansammlungen die Maske aufzusetzen, aber keine Panik zu haben Menschen zu treffen, oder ins Kino zu gehen.

Frage: Können heftige Stürze z.T. mit Knochenbrüchen im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen und welche Möglichkeiten es gibt darauf zu reagieren?

PD Dr. Wöhrer: Das ist eine sehr spezifische Frage, deren Beantwortung natürlich auch davon abhängt welches Medikament der Patient einnimmt, in welcher Phase der Erkrankung er sich befindet, wo genau diese Osteoläsionen sind, darauf gibt es keine allgemeingültige Antwort.

Frage: Ist eine antivirale Therapie als Begleitmaßnahme für Revlimid® und Darzalex® notwendig? Auch nach Herpes zoster Impfungen?

FÄ Dr. Burger: Vorgeschrieben ist die antivirale Therapie nur bei den Proteasominhibitoren, speziell bei Velcade®. Im Hanuschkrankenhaus ist es gängiger Standard die PatientInnen egal unter welcher Therapie neben der antibiotischen Prophylaxe immer auch antiviral abzusichern. Es ist aber nicht vorgeschrieben. Die Shingrix Impfung bietet einen relativ guten Schutz und es gibt unterschiedliche Zugangsweisen bei unterschiedlichen Zentren.

Prof. Dr. Weltermann: Man sollte hier ergänzend auch unterscheiden, ob es sich um eine klassische Erhaltungstherapie oder um eine aktive Myelom-Therapie handelt. Bei PatientInnen die Revlimid® als Erhaltung nach einer autologen Transplantation bekommen, würden wir das auch beenden, aber bei jenen, die in einer aktiven Therapie stehen (nicht nach Transplantation) würden wir es genauso machen.

Frage: Macht es Sinn eine myelomspezifische Schulung für alle Onkologen durchzuführen, Experten gibt es anscheinend nur in den Großstädten wie Wien und Linz?

Prof. Dr. Weltermann: Generell wird Medizin egal für welche Erkrankung immer spezialisierter. Dies betrifft alle Formen von Krebs, wo man tatsächlich mit Spezialisten reden sollte. Wir haben aber in den Spitälern auch die Möglichkeit der sogenannten "Tumorboards", die auch für die Hämatologie weitestgehend flächendeckend zum Einsatz kommen, wo viele Fachexperten zusammen sitzen, und selbst wenn der betreuende Facharzt kein ausgewiesener Experte auf diesem Gebiet ist, kann er sich im Tumorboard diese Expertise von den Spezialisten holen und dann auch die Myelom-Therapie gut durchführen. Es kommt immer auf das Team an. Eine Myelom Behandlung ist nicht die Behandlung durch eine Einzelperson, sondern in allen Zentren immer eine Teamarbeit, das macht letztlich eine gute Behandlung aus. In diesem Sinne würde ich sagen: es braucht nicht immer den ausgewiesenen Spezialisten, aber er sollte für die Grundsatzentscheidung zur Verfügung stehen. In den USA fahren die PatientInnen oft in das Spezialzentrum zum Experten, der den Therapievorschlag macht, diese Therapie wird dann vor Ort durch die Internisten verabreicht. Bei jedem Re-Staging fahren sie wieder in das Zentrum und bekommen einen Plan wie es weitergeht. In dieser Art ist eine gute Qualität gewährleistet. In Österreich kann man das in einem Zentrum im Team machen.

Frage: Therapie: Daratumumab, Dexamethason und Pomalidomid, aufgrund eines zusätzlichen Diabetes mellitus wurde die Dexamethason Dosierung reduziert, um Blutzuckerentgleisungen zu vermeiden. Hat dies Auswirkungen auf Therapieerfolg?

OÄ Dr. Autzinger: Nein. Bei fast allen Myelom-Therapien ist Dexamethason ein Baustein, allerdings hat die lang- und mittelfristige Gabe von Kortison erhebliche Nebenwirkungen. Wir wissen auch, dass wir mit Dosisreduktionen sehr großzügig sein können, das sehe ich nicht problematisch.

FÄ Dr. Burger: Die Dosierungen, die in den großen Studien validiert und dann als Empfehlungen ausgegeben werden, sind unterschiedlich zur klinischen Praxis. Wir erleben das sehr häufig und reduzieren mittlerweile diese Dosierungen speziell bei älteren PatientInnen auch proaktiv, wo wir dosisreduziert beginnen, weil die Verträglichkeit viel besser ist. Diese PatientInnen zeigen trotzdem ein gleich gutes Ansprechen, oft kommen wir gar nicht an die aus den Studien empfohlene hohe Dosis heran. Den PatientInnen geht es gut, es sind nicht alle gleich, da muss man sich nicht so streng an diese Zieldosierung halten. Es geht in erster Linie darum, ob es den PatientInnen gut geht und das Therapieansprechen vorhanden ist, das wird regelmäßig kontrolliert.

Frage: Erhaltungstherapie mit Revlimid®: Blutbildveränderungen mit leichten Blutergüssen bei geringem Anstoßen, die Therapie ist seit 2015 unverändert.

PD Dr. Wöhrer: Grundsätzlich ist es ein gutes Zeichen, wenn eine Therapie gut wirkt und daher fortlaufend gegeben wird. Zu sieben Jahren unter der gleichen Therapie kann man gratulieren.

Frage: Generikum Revlimid®: Wirkt es genauso gut wie die Originalsubstanz?

PD Dr. Wöhrer: Ja.

Frage: Kontrolle alle 6 Monate unter Erhaltungstherapie, ist das ausreichend?

OÄ Dr. Autzinger: Ich bin nicht ganz so großzügig mit den Kontrollintervallen, lieber alle 3 Monate. Sechs Monate erscheint mir persönlich sehr lang. Ich habe gerade einen Patienten der ins Ausland reisen und monatelang dort leben wird, aber auch er wird zwischendurch Blutbildkontrollen machen.

FÄ Dr. Burger: Ich würde auch eher 3 Monate bevorzugen.

Prof. Dr. Weltermann: In den ersten 3 Jahren wäre ich auch für ein Intervall von 3 Monaten. Wenn jemand in Erhaltungstherapie ist, dann kommt das Myelom (wenn drei Jahre lang nichts war) nicht innerhalb von 2 Tagen zurück, da darf man dann etwas großzügiger sein mit einem Intervall von maximal 4 Monaten.

Frage: Xgeva®Therapie: Ist sie jahrelang möglich? Soll man es irgendwann reduzieren oder beenden?

OÄ Dr. Autzinger: Wenn die Erkrankung in anhaltender Remission ist, würde ich die Xgeva®-Therapie nach 2 Jahren beenden. Wenn es dann zu einem Krankheitsrückfall kommt und neue Osteolysen auftreten, dann wird die Therapie mit Xgeva® wieder begonnen. Daten zur idealen Therapiedauer gibt es nicht, wir wissen auch, dass es nachhaltig wirkt und es gibt ernsthafte Überlegungen dazu. Ich sehe derzeit keinen Grund, der eine Dauer über 2 Jahre rechtfertigen würde.

FÄ Dr. Burger: Wenn man Xgeva® plötzlich absetzt, kann es zu einem Rebound-Phänomen mit vermehrtem Knochenabbau kommen. In den Leitlinien ist nicht empfohlen das abrupt abzusetzen, sondern überlappend mit einer Bisphosphonat-Therapie. Wie machen das die Kollegen?

Prof. Dr. Weltermann: Ich möchte ergänzen: Wir sprechen hier oft von älteren Menschen, die auch eine Osteoporose haben und deshalb würde ich hier unbedingt empfehlen auch den Knochenstoffwechsel anzuschauen und darauf zu reagieren. Hat der Patient eine Osteoporose, würde ich entsprechend reduzieren, evtl. mit Prolia® statt Xgeva®, damit erreiche ich schon ein Ausschleichen. Insgesamt tun wir uns mit der Bewertung des Rebound-Effektes schwer, eine Knochendichtemessung ist sicher kein Fehler.

OÄ Dr. Autzinger: Gerade die Osteoporose, die ja zusätzlich vorliegen kann, ist ein wichtiger Aspekt, den man vor allem bei langer, hoch dosierter Kortison Gabe nicht außer Acht lassen sollte.

Frage: Extramedullärer Rückfall, Paraprotein stabil/nicht erhöht. Wie kommt es zu einem extramedullären Rückfall? Wie würde man das behandeln? Wie kann man eine Verlaufskontrolle machen, wenn man es im Serum nicht sieht und auch das Knochenmark unauffällig ist?

FÄ Dr. Burger: Wir haben das alle schon einmal erlebt und haben leider keine Erklärung dafür. Eine extramedulläre Erkrankung zeigt einen aggressiven, bösartigen Verlauf an und es ist angebracht umgehend mit einer Therapie zu starten. Es ist die Frage ob eine lokale Bestrahlung möglich ist, je nachdem wo der Befall lokalisiert ist, zusätzlich würden wir alle 3 Substanzklassen ändern und mindestens eine Dreifachkombination anstreben. Es gibt Hinweise aus Studien, dass Imnovid® beim extramedullären Befall eine verbesserte Wirkung zeigen soll. Grundsätzlich ist es eine Erkrankung, wo engmaschige Kontrollen erforderlich sind, mit PET-CT, evtl. abwechselnd MR und PET-CT aufgrund der Strahlenbelastung.



OA DR. MARTIN SCHREDER

Oberarzt an der 1. Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz und Palliativstation, Klinik Ottakring, Wien

CAR T-ZELL THERAPIE – EINFÜHRUNG UND AUSBLICK

OA DR. MARTIN SCHREDER

KLINIK OTTAKRING, WIEN

Der Status Quo

In Österreich ist die CAR T-Zell Therapie derzeit noch nicht verfügbar (Stand: August 2022). Im Laufe des kommenden Jahres sollte es aber so weit sein. Obwohl alle Beteiligten mit Hochdruck daran arbeiten den Prozess voranzutreiben, steckt die Entwicklung der CAR T-Therapie insgesamt noch in den Kinderschuhen. Es ist wichtig derartigen Neuerungen ausreichend Zeit für die Entwicklung zu geben. Die Erwartungen an diese Therapie sind sehr groß.

Immuntherapie: ganz neu – oder doch nicht?

Paul Ehrlich erkannte, dass das Immunsystem das Rüstzeug besitzen muss, um Tumorzellen effektiv zu bekämpfen. Mehr als 60 Jahre später bekräftigte der australische Forscher **F.M. Burnet** (1970), dass Tumorzellen für das Immunsystem sichtbar sind und bekämpft werden können.

B-Lymphozyten sind mit Antikörper-artigen Strukturen an ihrer Oberfläche in der Lage Tumorzellen aufzuspüren und spezifisch zu binden. T-Lymphozyten können Tumorzellen abtöten und in Schach halten.

Das Konzept der CAR T-Zell Therapie ist nicht neu. Bei einer allogenen Stammzelltransplantation helfen fremde Spender-T-Lymphozyten bei der Bekämpfung der körpereigenen Tumorzellen. Die fremden T-Zellen sind in der Lage den Tumor vollständig auszurotten. Dies bietet die Chance für eine langfristige Tumorkontrolle bis hin zur Heilung. Dennoch sind Rückfälle und Abstoßungsreaktionen möglich.

CAR T: „Das Beste aus beiden Welten“

Das CAR T Konzept beruht auf dem Wunsch die Eigenschaften körpereigener T-Zellen mit der Spezifität von B-Zellen zu fusionieren: Mithilfe eines „Erkennungsdienstes“ (B-Zell-Struktur) an ihrer Oberfläche könnten körper-

eigene T-Zellen die Tumorzellen gezielt vernichten. Das Ergebnis dieses Konzepts ist eine chimäre, antigenrezeptor-tragende T-Zelle, die CAR-T Zelle. (Abb. 1)

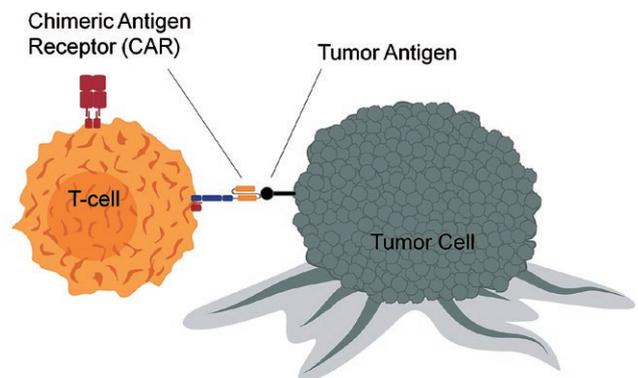


Abb. 1: Idee: Körper-eigene T-Zelle mit B-Zell-Eigenschaften. Bildnachweis: nach Präsentation Dr. Martin Schreder, Myelomtag 2022; https://www.genengnews.com/wp-content/uploads/2018/10/Immuno_W%C3%BCrzburgUniv_CARs6121092132.jpg

Herstellung von CAR T-Zellen

CAR T-Zellen werden „im Reagenzglas“ in einem (zeit-)aufwändigen Prozess gentechnisch hergestellt. Um den chimären Rezeptor, der in der Natur so nicht vorkommt, in die T-Zelle zu bringen, bedarf es spezieller Transportvehikel. Meist werden dafür virale Vektoren (meist: Lentiviren) verwendet - an alternativen Transportsystemen (z.B. Transposons) wird intensiv geforscht. Die behördlichen Auflagen und Genehmigungsverfahren für diese therapeutischen Konzepte sind entsprechend aufwändig und außerordentlich kompliziert.

Die Struktur des chimären Rezeptors zeigt im oberen Abschnitt den B-Zell-Anteil und im unteren Abschnitt den T-Zell-Anteil. **Der B-Zell Anteil erkennt spezifisch eine Zielstruktur.** Die meisten Produkte für das MM sind derzeit gegen das B-Zell-Reifungs-Antigen (BCMA) gerichtet, prinzipiell sind jedoch viele verschiedene Zielstrukturen möglich und auch bereits in Entwicklung. **Der untere Teil**

des Rezeptors ist für die Stimulation und das Aktivieren der T-Zelle zuständig. Die Domänen für die Kostimulation (4-1BB, CD3) entscheiden wie stark die T-Zell aktiviert wird – dies bestimmt u.a. die Heftigkeit der Nebenwirkungen.

Ablauf einer CAR T-Zell-Behandlung

1.) Dem Patienten/der Patientin werden – ähnlich wie bei einer Stammzellsammlung – körpereigene T-Zellen entnommen, isoliert und ins Labor geschickt. 2.) Im Labor wird der gentechnisch hergestellte Rezeptor mit dem Transporter in die T-Zellen geschleust. **Achtung:** Dieser Prozess braucht Zeit, in der die Erkrankung mit „konventionellen“ Therapien unter Kontrolle gehalten werden muss. 3.) Anschließend müssen sich die CAR-T Zellen vermehren. 4.) Nach einer vorbereitenden Chemotherapie können die CAR T-Zellen dem Patienten/der Patientin reinfundiert werden. **Achtung:** Diese Chemotherapie ist nicht für alle Menschen geeignet. Dies ist z.B. der Fall, wenn die Nierenfunktion sehr schlecht ist. 5.) Nach der Reinfusion sollten sich die CAR T-Zellen im Körper vermehren und die Tumorzellen angreifen. (Abb. 2)

Der große Vorteil der CAR T-Zell Therapie: Sie muss nicht ständig wiederholt werden. CAR T-Zellen sind ein lebendes Produkt. Ausreichend fitte und frische CAR T-Zellen können sich im Körper vermehren und auf die Jagd nach

Tumorzellen gehen. Sie sollten aber auch persistieren und ihre Arbeit im Körper länger als 2 Wochen verrichten. **Achtung: Vortherapien!** T-Zellen, die bereits erschöpft sind, können nicht mehr viel erreichen. Die ersten Studien zeigten eine relativ kurze Ansprechdauer bei stark vorbehandelten PatientInnen, daher sind die Bestrebung groß diese Therapie früher einzusetzen, wenn die T-Zellen noch frisch sind.

Nebenwirkungen der CAR T-Zell Therapie

Die T-Zellen erzeugen im Körper eine Entzündungsreaktion. Wie ein Feuer, das – solange es kontrolliert ist – kein Problem bzw. einen Nutzen darstellt, können aktivierte T-Zellen, wenn sie außer Kontrolle geraten, zu einem ernsthaften Problem werden. Die wesentliche Nebenwirkung der CAR T-Zell Therapie ist daher der sogenannte „Zytokin-Sturm“, eine Entzündungsreaktion, die aus dem Ruder gelaufen ist. Die überschießende Immunreaktion kann ähnlich wie eine schwere Infektion zu unterschiedlichen Symptomen führen (deshalb ist diese Therapie auch nicht für alle PatientInnen geeignet):

- Fieber
- Blutdruckabfall (> kreislaufstützende Maßnahmen)
- Sauerstoff-Bedarf
- bis zum Kreislaufversagen (> Intensivstation)
- neurologische Nebenwirkungen (Verwirrtheit bis Koma)

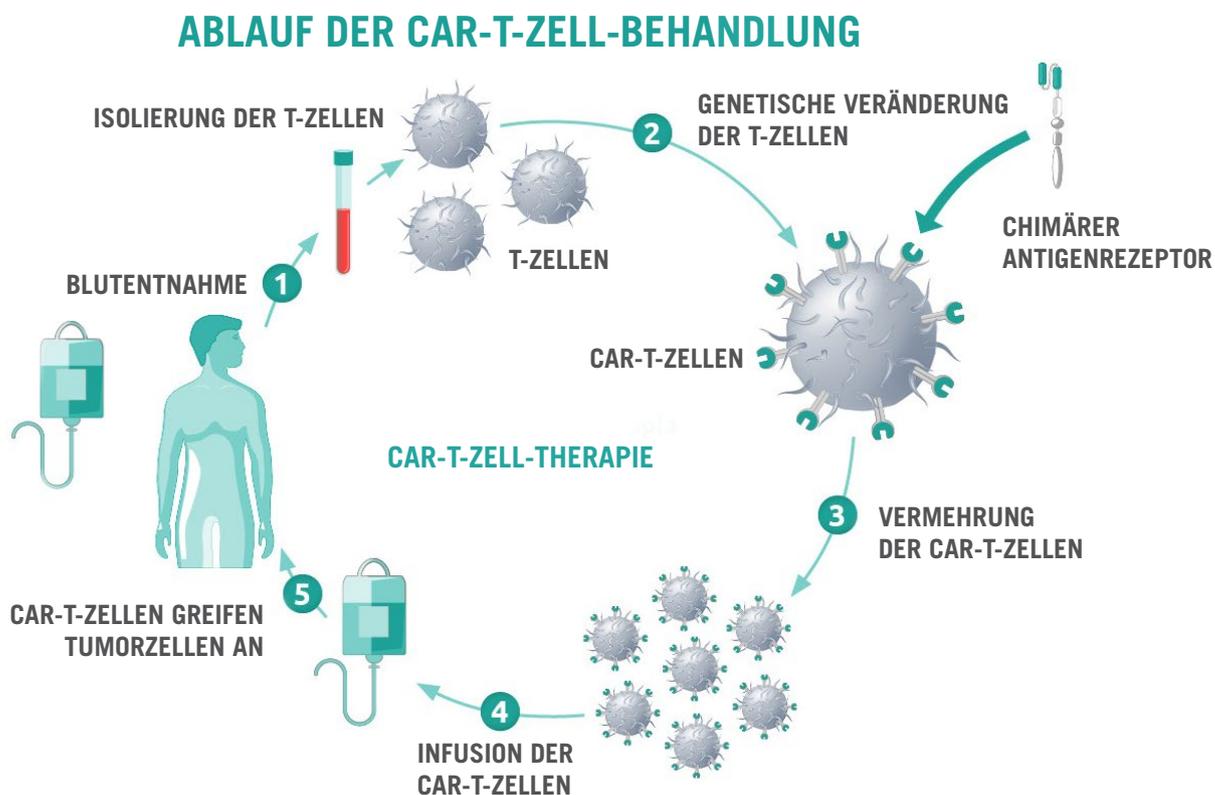


Abb. 2: Ablauf einer CAR T-Zell Therapie. Bildnachweis: nach Präsentation Dr. Martin Schreder, Myelomtag 2022 <https://www.pflege-onkologie.de/servlet/servlet.FileDownload?file=00P6M00001maBMsUAM>

Neurologische Nebenwirkungen sind beim MM sehr selten. Die allgemeine „Lernkurve“ im Umgang mit dieser neuen Therapie hat auch beim Management der Nebenwirkungen eine Verbesserung bewirkt, im Sinne einer rechtzeitigen Behandlung mit den richtigen Substanzen:

Umgang mit CAR T Nebenwirkungen:

- enge Überwachung, rechtzeitig ablöschen (Antikörper, Dexamethason)
- neurologische Probleme sind selten

Benefit einer CAR T-Zelltherapie – zahlt es sich aus? JA.

Die ersten Studien zeigen einen eindeutigen Benefit mit CAR T-Zell Therapie bei sehr stark vorbehandelten PatientInnen. **Allerdings:** All diese Studien stehen noch in einer sehr frühen Phase, wo die Daten oft noch unreif sind. **Dennoch** sind die hohen Ansprechraten >80% z.B. der **KarMMa-Studie** mit Ide-Cel bei stark vorbehandelten PatientInnen sehr außergewöhnlich. Die Wirkung ist jedoch dosisabhängig und zeitlich begrenzt. Die Verweildauer des CAR T-Konstruktes unterscheidet sich von Produkt zu Produkt und korreliert mit der Dauer der klinischen Benefits. In der KarMMa Studie war das CAR T-Produkt nach 3 Monaten bei 75% und nach 1 Jahr noch bei 36% der PatientInnen nachweisbar.

Das zweite CAR T-Zell Produkt, Cilta-Cel, führte in der **CARTITUDE-1 Studie** zu Ansprechraten nahe 100% und nach 2 Jahren immer noch bei 83% der PatientInnen zur Komplettremission. Innerhalb von 2 Jahren Nachbeobachtung der 200 behandelten PatientInnen (was im Vergleich zu anderen Therapien sehr wenig ist) wurden keine neuen Sicherheitssignale entdeckt.

Wie geht es weiter?

Um die CAR T-Zell Therapie breit auszurollen, wird die Industrie noch relativ viel Zeit brauchen. Manche Länder stellen die CAR T-Konstrukte daher selbst her (z.B. Spanien). Erste Untersuchungen mit dem spanischen CAR T-Konstrukt zeigen eine Reduktion der Nebenwirkungen durch die Verteilung der CAR T-Zellen auf 3 Gaben (anstelle von 1 Verabreichung). Dies unterstreicht, dass die **Wartezeit auf diese Therapie keine verlorene Zeit, sondern eine gut investierte Zeit ist, um die Anwendung zu optimieren.** In diesem Sinne laufen weltweit zahlreiche Forschungsprojekte, z.B. mit dem Ziel, die CAR T-Zellen länger im Körper zu behalten (Verwendung von Gedächtniszellen), die Produktionszeiten zu verkürzen, Alternativen zur Virusübertragungen zu finden oder duale Konstrukte zu entwickeln, die zwei Ziele auf einmal angreifen können.

CAR-T zukünftige Entwicklungen:

CAR T Persistenz beim MM (vs. Lymphom)	> Entwicklung zu „Gedächtnis“-Zellen
Resistenzentwicklung (z.B. BCMA)	> andere Zielstrukturen, z.B. SLAMF7
Lange Produktionszeit	> CAR T mit Fremdspender Lymphozyten
Komplexe Logistik, Genehmigung	> virusfreie Transfektion
Einsatz in früheren Therapielinien	> Studien!

FAZIT:

- CAR T ist hoch wirksam beim MM, 2 Konstrukte sind zugelassen
- aber: womöglich keine Heilung (bei ausgiebiger Vorbehandlung)



JOHANNES DÜR

Erster österreichischer Patient der CARAMBA-Studie am Uniklinikum Würzburg, Ansprechpartner der Multiplen Myelom Selbsthilfe Vorarlberg, berufstätig, verheiratet, Vater von 2 Kindern

CAR-T-ZELL THERAPIE AUS PATIENTENSICHT

JOHANNES DÜR

Einführend zu seinem sehr spannenden und persönlichen Vortrag gab Johannes Dür einen kurzen Einblick in seine Biografie und einen Überblick über die Eckdaten seiner persönlichen Myelom-Geschichte: Nach der **Erstdiagnose** im Rahmen eines Zufallsbefundes im **Mai 2019** folgte die **autologe SZT** im November 2019 und bereits im Februar 2021 eine **allogene SZT** mit einer Stammzell-Spende seines Bruders. Die nach dem erneuten Relaps drängende Hoffnung auf die Teilnahme an einer klinischen Studie wurde für Johannes Dür durch sein **asekretorisches Myelom** mit generell **sehr tiefem M-Gradienten** zusätzlich erschwert. Durch die engagierte Vermittlung von Univ.-Prof. Dr. Dominik Wolf (Universitätsklinik Innsbruck) glückte im März 2022 der Einschluss in die CARAMBA Studie bei Univ.-Prof. Dr. Einsele an der Universitätsklinik Würzburg (UKW). Im Unterschied zu den beiden zugelassenen CAR-T Produkten Cilta-Cel und Ide-Cel zielte das **CAR-T Produkt der CARAMBA-Studie** auf das **Oberflächenmolekül SLAMF-7**.

Der **Ablauf** der Studienteilnahme (Box 1) am Universitätsklinikum Würzburg, das **Engagement** aller Beteiligten, die **optimale Terminkoordination** und die gut abgestimmten **Vorgespräche** wurden von Johannes Dür sehr positiv wahrgenommen. Als 3. Patient in der CARAMBA Studie erhielt er aufgrund der studienbedingten Auflagen zur Sicherheit und Verträglichkeit eine relativ geringe CAR-T-Zell-Dosis.

Der Ablauf der CAR-T-Zell Behandlung ist in Box 2 dargestellt. Die Leukapherese dauerte ca. 5 Stunden und wurde von Johannes Dür sehr ähnlich empfunden wie die Leukapherese für die autologe SZT (jedoch: ohne Stammzell-Stimulation). Die Herstellung der CAR-Ts für die CARAMBA Studie dauerte 4 Wochen, 1 Woche vor der Re-Infusion erfolgte die stationäre Aufnahme für alle Untersuchungen, inklusive Knochenmarks-Biopsie, MRT, PET-CT mit Kontrastmittel und das Legen eines Zentralvenenkatheters. Die Vorbehandlung für die CAR-T

Vorgespräch mit Prof. Körtum (UKW) über die möglichen Alternativen

- Problematik der Verfügbarkeit der CART's in Europa & meine Werte
- Unterschied zwischen CARAMBA CAR-T (Studie) und anderen CAR-T Produkten

Erklärung über den Ablauf

- ca. 3 Wochen stationäre Aufnahme in der Isolierstation
- Nachbeobachtung mit wöchentlichen Kontrollen 4 Wochen (2 Wochen im Hotel)
- Anschließend alle 2 Wochen
- Studienprotokoll mit klaren Abläufen & Regeln

Box 1: Ablauf der Studienteilnahme an der CARAMBA-Studie (Universitätsklinikum Würzburg)

Zell-Therapie bestand in einer leichten Chemotherapie über 3 Tage, die von Johannes Dür subjektiv wörtlich „wie ein Spaziergang im Vergleich zur Vorbehandlung für eine allogene/autologe SZT“ erlebt wurde (ohne Haarausfall, mit geringen Nebenwirkungen).

Die am zweiten Tag aufgetretene Übelkeit konnte mit Medikamenten gut behandelt werden. Am fünften Tag erfolgte die Infusion der CAR-T-Zellen. Vorbereitend wurde ein Antihistaminikum zur Prävention möglicher allergischer Reaktionen verabreicht. Die CAR-T-Infusion fand unter voller medizinischer Überwachung (*„stark verkabelt“*) statt und war für Johannes Dür über den Zentralvenenkatheter kaum wahrnehmbar. Positive Randbemerkung: der unangenehme Frostschutzmittel-Geschmack, der bei der Infusion allogener/autologer Stammzellen häufig vorkommt, blieb bei den CAR-T-Zellen aus.

Der Fieberschub nach der CAR-T-Zell Infusion ist ein wichtiges Anzeichen für die Vermehrung der CAR-T-Zellen im Körper. Das Warten auf diesen Fieberschub (2 Tage, 39° C) beschrieb Johannes Dür als *„einzige*

Aufregung“ einer ansonsten als ereignislos empfundenen Zeit vor/während/nach der Verabreichung der CAR-T Zellen (Box 2).

- Leukapherese in Frankfurt zur Herstellung der CAR-T
- Stationäre Aufnahme mit allen Untersuchungen incl. ZVK
- Vorbehandlung durch Chemotherapie über 3 Tage
- Gabe der CAR-T am 5 Tage $3 \cdot 10^5$ pro kg Körpergewicht
- Warten auf den Fieberschub
- Anschließend Nachbeobachtung von 14 Tagen in Würzburg

Box 2: Ablauf der CAR-T-Zell Behandlung

Der kurzweilige Vortrag von Johannes Dür war für die aufmerksame Zuhörerschaft vor allem durch die vielen mit dem Publikum geteilten persönlichen Einschätzungen und subjektiven Erfahrungen außerordentlich wertvoll. Dazu zählte nicht nur die übersichtliche und sehr nachvollziehbare Präsentation der Vorteile der CAR-T Behandlung (Box 3) aus Sicht des behandelten Patienten, sondern insbesondere auch die Offenheit und Reflektiertheit mit der Johannes Dür über seine persönlichen Herausforderungen und Hilfestellungen während/nach der CAR-T-Zell Therapie berichtete:



Bildnachweis: © Johannes Dür

- Die Chemotherapie war sehr leicht und relativ gut verträglich
- Die Nebenwirkungen waren überschaubar (subjektives Erleben)
- Ablauf der Behandlung bei vollem Bewusstsein und geringer körperlicher/mentaler Einschränkung (v.a. im Vergleich zur allogenen SZT)
- Außergewöhnlich gute ärztliche Betreuung aufgrund Studie

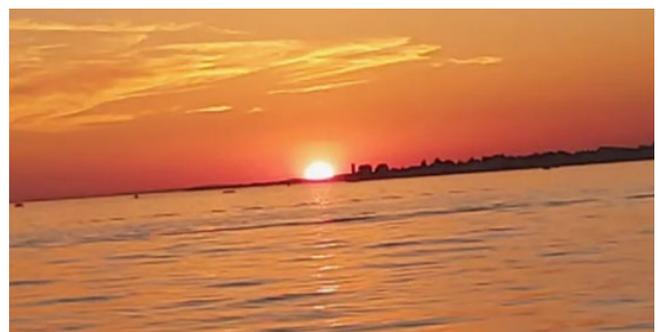
Box 3: Vorteile der Behandlung für PatientInnen

Meine Herausforderungen:

- **Einsamkeit** (Entfernung der Familie zum Zentrum 3h, Besuch nur 1h pro Tag möglich, erster Kontakt zur Familie nach 4 Wochen)
- **Abgeschlagenheit** (nach Chemotherapie und CAR-T)
- Frage nach der **Wirkung der Therapie** (zahlreiche Vortherapien, erst der 3. Patient in der Studie, Art der Symptome, Qualität und Dauer des Ansprechens)
- Nach CAR-T Gabe: „nur“ **Beobachtungsphase**
- **Ungeduld, Angst, starke Verspannungen**
- **Nachbeobachtungsphase** nach dem Spitalsaufenthalt im Hotel (Verlust sozialer Kontakte)

Meine Hilfestellungen:

- **Klarer Tagesablauf** im Spital wie auch im Hotel (viel lesen und körperliche Aktivität, wohldosierter TV- und digital-Medien-Konsum)
- **Weinen** tut gut und löst
- Meine Familie und Beten sind für mich wichtige Anker
- **Die Kraft und Energie zu haben auch nach Rückschritten wieder nach vorne zu schauen**, zu erkennen was einem wirklich gut tut, die schönen Dinge im Leben genießen, den Konsum negativer Nachrichten und Einflüsse reduzieren und **sich auch an kleinen Dingen zu freuen**.



"Das Multiple Myelom ist nicht nur eine Erkrankung des Alters, viele Mitmenschen leiden bereits in meinem (jüngeren) Alter an einem MM, das ist auch der Grund für meine aktive Mitarbeit in der Selbsthilfegruppe." (Johannes Dür)

ÖSTERREICHISCHER MYELOMTAG 20. AUGUST 2022

FRAGE- UND ANWORTRUNDE 2

Moderation: PD Dr. Stefan Wöhrer, Neunkirchen

Vorträge: Johannes Dür, Vorarlberg
OA Dr. Martin Schreder, Wien

Frage: *Gibt es schon ein klares Konzept für die Einführung von CAR-T Zellen in Österreich?*

OA Dr. Schreder: Ja, die ersten CAR-T Zentren werden diejenigen sein, wo auch allogene SZT angeboten wird. Es sollten auch Studienangebote kommen, aber leider dzt. noch ohne klare zeitliche Vorstellung, obwohl wir immer wieder nachfragen. Vermutlich ab der 2. Jahreshälfte 2023. Es muss alles klar geregelt und nach spezifischen Protokollen ablaufen.

Frage: *Welche PatientInnengruppen würden für eine CAR-T Zell Therapie in Frage kommen?*

OA Dr. Schreder: Das wird im Detail vom Zulassungstext abhängen, aber generell Multiple Myelom-PatientInnen, die bereits alle anderen möglichen Behandlungsverfahren durchlaufen haben oder sonst aus anderen Gründen nicht bekommen können. Es wird keine Altersbeschränkung geben, jedoch könnten körperliche Probleme, wie z.B. die Nierenfunktion, einschränkend sein. Generell werden mehr PatientInnen dafür in Frage kommen als für eine SZT, da die Nebenwirkungen überschaubarer sind.

Frage: *Hat eine langjährige Erhaltungstherapie mit Revlimid® einen negativen Einfluss auf die CAR-T Zell Therapie?*

OA Dr. Schreder: Dazu weiß man noch zu wenig. Generell ist es immer so: wenn unter einer Therapie eine Resistenzentwicklung auftritt, dann ist dies immer unerfreulich, andererseits haben uns die Erhaltungstherapien so viel gebracht, da muss man Kompromisse machen. Konkrete Daten dazu kenne ich nicht.

Frage: *Ist der Patient nach der CAR-T Zell Therapie behandlungsfrei?*

J. Dür: Ich musste nach der CAR-T Zell Therapie keine Medikamente nehmen. Nur Virupel® bzw. Antibiotika für 1 Woche aufgrund des Fieberschubes, aber sonst nichts, außer Vitamin B und D aus Eigeninitiative, die von den Ärzten für gut befunden wurde (Empfehlung: Reinsubstanzen verwenden).

Frage: *Gibt es schon CAR-T Studienergebnisse mit wenig vorbehandelten PatientInnen?*

OA Dr. Schreder: Ja, zwar erst wenige, aber die Therapie kommt immer weiter nach vorne und wenig überraschend sind die Ergebnisse besser als nach vielen Therapielinien.

Frage: *Gibt es eine Form der Erhaltungstherapie nach der CAR-T Zell Therapie?*

OA Dr. Schreder: Noch nicht, aber es ist spannend zu denken, dass man mit einer immunmodulatorischen Substanz, wie z.B. Revlimid®, danach noch die Immunantwort modulieren kann. Ich kann keine Studienergebnisse dazu zitieren, aber es geht in die Richtung diese Therapie mit anderen zu kombinieren, noch bevor man das Basisprodukt komplett verstanden und ausgereizt hat.

Frage: *Zum Befinden nach der CAR-T Zell Therapie: Ist die Ausübung des Berufes möglich, Freizeit, Hobbies, gibt es irgendwelche Einschränkungen?*

J. Dür: Unmittelbar nach der Therapie im Hotel hatte ich meinen Laptop dabei und habe jeden Tag gearbeitet, ich war 100% geistig fit und bin täglich 20.000 Schritte gelaufen, das körperliche Befinden war sehr gut bis zu meinem Rückfall im Mai 2022, wo ich mir leider 2 Rippen gebrochen habe. Aber nach der Rückkehr von meiner CAR-T-Zell Therapie war ich schon in der nächsten Woche wieder im Büro.

Frage: *Gibt es irgendeine Therapie, die die CAR-T Zell Therapie unmöglich macht?*

OA Dr. Schreder: Eigentlich nicht. Es gilt einen gewissen Abstand einzuhalten, aufgrund der T-Zell-Fitness. Es ist nicht sinnvoll 3 Wochen zuvor eine klassische Chemotherapie, wie z.B. Bendamustin zu geben, was den T-Zellen den Garaus macht.

Frage: *Belantamab Mafodotin zielt auf BCMA ab, die zwei derzeit verfügbaren CAR-T Produkte zielen ebenfalls auf BCMA. Damit ich eine CAR-T Therapieoption habe, muss ich alle Regime erfüllt haben, muss ich also auch BelaMaf bereits gehabt haben? Aber wenn ich vor einer CAR-T*

Behandlung auf BelaMaf bereits refraktär bin, ist das ein Nachteil?

OA Dr. Schreder: Es gibt erstaunlicherweise Daten in beide Richtungen, dass beides hintereinander funktioniert, aber es gibt sehr wenige Daten dazu, weil in vielen Studien die Behandlung mit dem jeweils anderen ein Ausschlussgrund war. Wir hoffen in diesem Zusammenhang, dass es bald auch für andere Oberflächen-Moleküle CAR-T-Zell Therapien gibt und wir nicht immer auf dasselbe Ziel schießen. In Würzburg wurde publiziert, dass auch die MM-Zelle irgendwann ihr BCMA einfach wegsteckt.

Frage: "Müde" T-Zellen: Gibt es eine Möglichkeit diese zu reaktivieren, zu verjüngen?

OA Dr. Schreder: Dies wäre ein Grund die CAR-T Zell Therapie früher bzw. nach weniger Vortherapien einzusetzen. Es gibt aber auch bereits Überlegungen oder sogar Versuche, das T-Zellprodukt im Reagenzglas noch einmal schärfer zu machen und die T-Zellen tatsächlich ein bisschen zu motivieren, dass sie länger halten. Bei der neuen Version des Ide-Cel Produkts wird bei der Herstellung ein bestimmtes Medikament hinzugegeben, dadurch erhalten die T-Zellen die Fähigkeit länger aktiv zu bleiben.



PD DR. STEFAN WÖHRER

PhD, FACP; Permedio – Zentrum für Personalisierte Therapie

UNTERSTÜTZENDE (SUPPORTIVE) BEHANDLUNG BEIM MULTIPLN MYELOM

PD DR. STEFAN WÖHRER

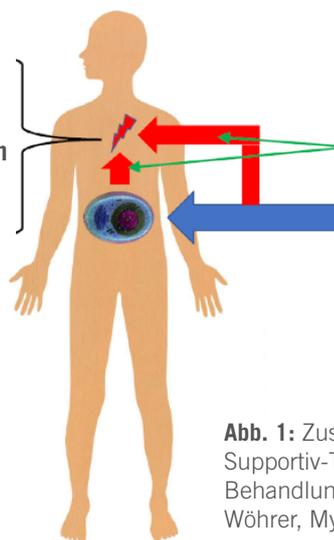
ZENTRUM FÜR PERSONALISIERTE THERAPIE

Die klonale Vermehrung von Plasmazellen beim Multiplen Myelom verursacht eine Vielzahl körperlicher Beschwerden, die meist auch zur Erstdiagnose führen. Eine effektive Myelom-Therapie sollte dazu führen, dass die Symptome abklingen und sich der Allgemeinzustand der PatientInnen verbessert. Da das MM eine chronische Erkrankung ist, die in den meisten Fällen eine jahrelange Therapie erfordert, sollte die Myelom-Therapie einigermaßen gut verträglich sein und die Lebensqualität erhalten (Abb. 1).

Die hochwirksamen Myelom-Therapien können eine Reihe teilweise schwerer Nebenwirkungen mit sich bringen. Darüber hinaus sind von den Kombinationstherapien meist wichtige Teile des Immunsystems betroffen. Die Supportiv-Therapie zielt darauf ab sowohl die Nebenwirkungen der Therapie als auch jene

des Multiplen Myeloms unterstützend zu bekämpfen, um eine optimale, effektive Myelom-Therapie zu ermöglichen und Therapieabbrüche und Dosisreduktionen zu vermeiden, die den Behandlungserfolg beeinträchtigen. Eine gute, supportive Begleitmedikation trägt wesentlich dazu bei, dass die Myelom-Therapie besser vertragen wird.

- Schmerzen
- Anämie
- Müdigkeit
- Nierenversagen
- Infektionen
- Thrombosen
- Neuropathie



Supportiv Therapie & Myelomtherapie = Erfolgreiche Behandlung!

Abb. 1: Zusammenwirken von Myelom- und Supportiv-Therapie für eine erfolgreiche Behandlung. Bildnachweis: PD Dr. Stefan Wöhrer, Myelomtag 2022

Knochenschutz

Da das Multiple Myelom die Knochen angreift und Osteolysen, oder auch pathologische Frakturen (= Knochenbrüche bereits bei leichten Belastungen) verursachen kann, ist der Schutz der Knochen besonders wichtig (Box 1).

Kalzium

- Cal-D-Vita 600mg/400 IE 1-0-1
- Maxi-Kalz Vit D3 1000mg/880 IE Granulat 1x1
- Calciduran Vit D 500/800 IE 1x1

Xgeva® (Denosumab) 120mg 1x/Monat s.c.

(bei stabiler Erkrankung alle 3 Monate)

- Zahnarzt und Panoramaröntgen vor Therapie
- 3 Monate Pause vor Manipulation des Kieferknochens

Box 1: Knochenschutz

Achtung: Nehmen Sie zu Xgeva® (Denosumab) stets Kalzium dazu, sonst funktioniert die Behandlung mit Xgeva® nicht (wird oft vergessen). Kalzium wird oft schlecht vertragen, aber es gibt viele unterschiedliche Präparate. Probieren Sie aus, was für Sie am besten passt: Lutschtabletten, Schlucktabletten, Brausetabletten etc... Starten Sie mit der Einnahme von Kalzium 1 Woche vor der Behandlung mit Xgeva® und gehen Sie unbedingt vor der Therapie zum Zahnarzt für ein Panoramaröntgen. Kieferosteonekrosen sind gefährliche und schwer zu behandelnde Nebenwirkungen von Xgeva®, insbesondere dann, wenn sich bereits vor der Behandlung ein Herd oder Abszess im Zahn befindet.

Anämie

Die Anämie ist ein Kardinalsyndrom des Multiplen Myeloms. Sie kann sowohl durch das MM selbst, aber auch durch die Therapie verursacht werden. Zur Behandlung werden Erythropoietin-Präparate (EPO) verabreicht, wenn der Hämoglobin-Wert (Hb) unter 10 mg/dL fällt (Box 2).

Achtung: Die Kombination von EPO gemeinsam mit Revlimid® (Lenalidomid) erhöht die Thrombosegefahr! Wer Revlimid® (Lenalidomid) einnimmt, sollte eine Form der Blutverdünnung (Antikoagulation) erhalten. Bei einem Hb > 12 mg/dL, sollte die Therapie mit EPO abgebrochen werden.

- **Häufigstes Symptom des Myeloms**
- **Müdigkeit, Schwäche, Atemnot**
- **Folge der Erkrankung oder Nebenwirkungen der Therapie**
- **Hb unter 10 mg/dL**
 - **EPO-Präparate: Aranesp®, Binocrit®, Erythropoietin® etc. s.c. 1x/Woche**
 - **Bei Hb > 10 mg/dL wieder beenden. Keinesfalls bei Hb > 12 mg/dL >Thrombosegefahr!**
 - **Erhöhte Thrombosegefahr in Kombination mit Lenalidomid (Revlimid®) oder Pomalidomid (Imnovid®)!**
- **Hb unter 7 mg/dL**
 - **Blutkonserven, anschließend EPO-Therapie**

Box 2: Anämie und ihre Behandlung

Thrombose Vorsorge

Die Thrombosegefahr ist ein häufiges Problem bei Myelom-PatientInnen, einerseits verursacht durch das MM selbst, aber auch durch die Therapie mit Immunmodulatoren (IMiDs), die das Thromboserisiko um das 20fache erhöhen (Box 3)!

- **Bei IMiD Therapie: (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid)**
 - **20x erhöhtes Thromboserisiko!**
 - **ThromboASS® 100 mg bei Monotherapie**
 - **Marcoumar®, Heparin, NOAKs, DOAKs bei zusätzlichen Risikofaktoren**

Box 3: Thrombose-Vorsorge

Achtung: Alle PatientInnen, die eine Revlimid® (Lenalidomid) Therapie erhalten, sollten auch eine Blutverdünnung nehmen (außer es gibt einen Grund, der komplett dagegen spricht). Milde Blutverdünnungen sind Aspirin® oder Thrombo-ASS®, als volle Antikoagulation gelten Marcoumar® oder Heparin. In der Praxis gibt es bereits neue orale Antikoagulanzen (NOAKs) bzw. direkte, orale Antikoagulanzen (DOAKs), wie Xarelto® (Rivaroxaban) oder Eliquis® (Apixaban), die einfacher anzuwenden sind. Risikofaktoren und wichtige Entscheidungs-Schritte zur Blutverdünnung sind in Abb. 1 dargestellt.

Infektionsneigung

Die Plasmazelle ist ein zentraler Bestandteil des Immunsystems, sie produziert Antikörper um Viren und Bakterien zu bekämpfen. Aus diesem Grund ist die Infektionsneigung bei Myelom-PatientInnen ein großes Problem.

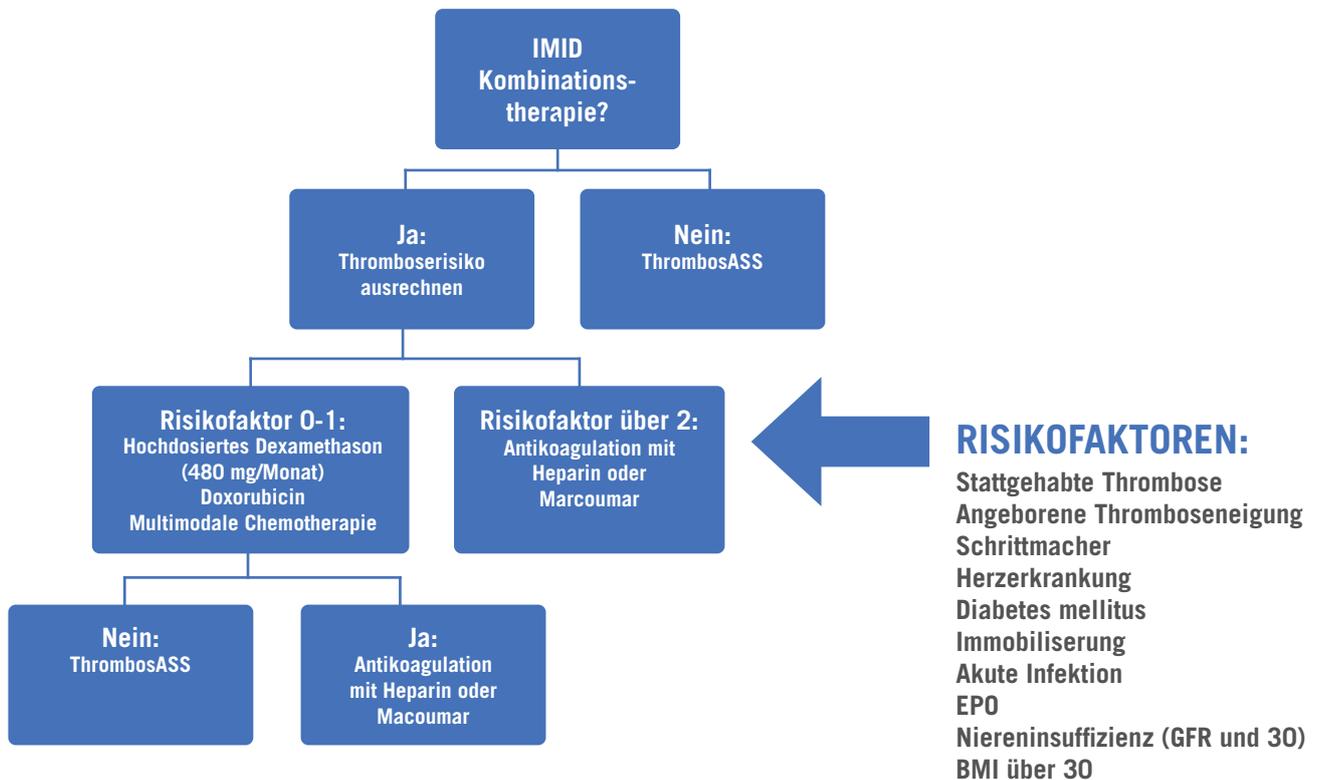


Abb. 1 Blutverdünnung: Risikofaktoren und wichtige Entscheidungs-Schritte.
 Bildnachweis: PD Dr. Stefan Wöhrer, Myelomtag 2022

Achtung: Infektionen sind, z.B. bei Therapiebeginn nach Erstdiagnose, extrem häufig, daher ist die Infektionsprophylaxe (= Medikamente, um Infektionen zu verhindern) ganz besonders wichtig. Obwohl diese Medikamente nicht sehr beliebt sind, ist es enorm wichtig sie nach Vorschrift einzunehmen. (Box 4)

COVID-Maßnahmen für Myelom-PatientInnen: Schützen Sie sich mit der (Auffrischung der) Corona-Schutzimpfung. Das Tragen einer FFP2-Maske ist ein wirksamer, einfach anwendbarer Schutz, achten Sie ebenso auf eine gründliche Handhygiene. Wenn ein positiver Corona-Befund vorliegt, können Sie Paxlovid® 1-0-1 für 5 Tage einnehmen. Paxlovid® funktioniert sehr gut und schützt vor schweren Verläufen. Jede/r Patient/in sollte sich im Vorfeld erkundigen, wie er/sie im Bedarfsfall rasch zu diesem Medikament kommt. Nach dem Absetzen kann es zu einem Wiederaufflammen der Symptome kommen (= Rebound-Effekt).

Knochenschmerzen

Auch Knochenschmerzen sind sehr häufig beim Multiplen Myelom. Eine supportive Knochenschutz-Therapie, wie oben erwähnt, hilft gegen neue Osteolysen und zur Heilung bestehender Osteolysen. Die Schmerztherapie und weitere Behandlungsmöglichkeiten sind unten dargestellt (Box 5).

- Durch die Krankheit selbst > gesunde Plasmazellen werden durch bösartige Plasmazellen verdrängt.
- Durch die Therapie, die ja gegen die Plasmazellen gerichtet ist.

➔ Infektionsprophylaxe!

- Viren: Valacyclovir 500 mg 1-0-1 oder 1-0-0
- Bakterien: Levofloxacin 500 mg 1-0-0 (für die ersten 3 Monaten der Therapie und bei wiederkehrenden Infektionen)
- Pneumocystis: Eusaprim forte 1-0-0 (3x pro Woche)
- Immunglobuline bei häufigen Infektionen und niedrigem IgG Spiegel (z.B. Privigen®)

Box 4: Infektionsneigung und Infektionsprophylaxe

Vorsicht bei Medikamentenwechselwirkungen

Im Rahmen einer Myelom-Therapie kommt einiges an Medikamenten zusammen, die parallel eingenommen werden müssen. Bitte achten Sie auf mögliche Wechselwirkungen! Es empfiehlt sich entweder ein Programm zu verwenden, wo die Medikamente zur Kontrolle eingegeben werden können, oder in einer Apotheke einen Termin zur Überprüfung möglicher Wechselwirkungen zu vereinbaren.

- **Knochenschutz:** Calcium und Xgeva
- **Mexalen®** (Paracetamol) bei milden Schmerzen
 - 1x1 bis 3xtäglich
- **Nicht Steroidale Anti Rheumatika** (Vorsicht bei Nierenschwäche!)
 - Diclofenac (Voltaren®), Parkemed®, Serac-til®, Ibuprofen, etc.
 - Sollten bei Multiplen Myelom eher vermieden werden. Wirken gut bei akuten Schmerzen mit Entzündung. Kurzzeitbehandlung.
- **Novalgine®**
 - Tabletten 1-1-1 oder Tropfen 3x 30-40gtt
- **Morphine**
 - Basistherapie: Durogesic® 25ug/h alle 3 Tage, Hydral retard 4mg Tabletten 1-0-1
 - Durchbruchschmerz: Hydral® 1.3mg 1x1 (bis 6xtäglich)
- **Palliative Bestrahlung**
- **Kyphoplastie bei Wirbelkörperbrüchen**
- **Elektrische Vagusstimulation**

Box 5: Behandlung von Knochenschmerzen

- 36% aller Patienten
- PatientInnen wollen die Schulmedizin unterstützen
- **Naturprodukte/Nahrungsergänzungsmittel** werden am häufigsten eingesetzt, sind aber auch am **gefährlichsten!** Medikamenten Interaktion!
- **Atemtechniken, Yoga, Meditation, Akupunktur, Massagen sind gut**
- Chiropraktik vermeiden (Vorsicht Knochenbrüche)

Box 6: Übersicht Komplementärmedizin

Achtung: HausärztInnen wissen oft nicht über alle Medikamente Bescheid, die Sie einnehmen müssen. Es kann eine Lücke entstehen, wo auch Ihre Aufmerksamkeit gefordert ist!

Komplementärmedizin

Als Komplementärmedizin werden alle Heilmittel bezeichnet, die NICHT Schulmedizin sind. Dazu zählen unter anderem die Homöopathie, TCM, Akupunktur usw. Ein gutes Drittel aller PatientInnen wendet Komplementärmedizin parallel zur Schulmedizin an, häufig sind diese Therapien gut gemeint, dennoch sind viele dieser Maßnahmen mit Vorsicht zu genießen! (Box 6)

Achtung: Nahrungsergänzungsmittel und Naturprodukte sind extrem tückisch! Wechselwirkungen betreffen oft Lebensmittel, die sehr gut vertragen werden, solange man keine anderen Medikamente dazu einnimmt. Denken Sie daran, dass Schulmediziner sich damit meist nicht auskennen, v.a. wenn Ihr Arzt/Ihre Ärztin nichts davon weiß. Beispiele (!) für häufige Wechselwirkungen der einzelnen Substanzklassen, die für das Multiple Myelom wichtig sind, werden im Folgenden kurz erläutert (Box 7):

Wechselwirkungen mit Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid

- Kohletabletten (gehemmte Aufnahme)
- Panaceo® (gehemmte Aufnahme)
- Grapefruit (erhöhte Medikamentenspiegel > erhöhte Nebenwirkungen!)
- Johanniskraut (erniedrigt Medikamentenspiegel > weniger Nutzen!)

Wechselwirkungen mit Bortezomib, Ixazomib, Karfilzomib

- Alkohol (erhöhte Lebertoxizität)
- Grüner Tee (verminderte Wirkung)
- Klette (erhöhte Lebertoxizität)
- Hochdosiertes Vitamin A (Lebertoxizität)

Wechselwirkungen mit Eusaprim®

- Ephedrin (Wick MediNait® – es kann zu tödlichen Herzrhythmusstörungen kommen)
- Grapefruitsaft – Herzrhythmusstörungen

Wechselwirkungen mit Marcoumar®

- Johanniskraut > Verminderte Marcoumar Wirkung
- Goji Beeren > Erhöhte Blutungsneigung
- Grapefruit > Erhöhte Blutungsneigung
- Amerikanischer Ginseng > vermindert die Marcoumar® Wirkung
- usw...

- **Während Chemotherapie eher vermeiden.**
- **Falls eingenommen, dann bitte unbedingt auf Wechselwirkungen achten!**
- **Oftmals Verunreinigungen.**
- **Wirkstoffmenge nicht angeben.**

Box 7: Empfehlungen zu Nahrungsergänzungsmitteln und Naturprodukten

ÖSTERREICHISCHER MYELOMTAG 20. AUGUST 2022

FRAGE- UND ANWORTRUNDE 3

Moderation: PD Dr. Stefan Wöhrer, Neunkirchen

Frage: Kyphoplastie: Kann ich das auch einsetzen, wenn der Wirbelkörperbruch einige Jahre zurückliegt?

PD Dr. Wöhrer: In den meisten Fällen nicht. Das funktioniert eher bei frischen Brüchen bzw. bei Erstdiagnose. Wenn der Wirbelbruch schon längere Zeit zurückliegt, wird es nicht mehr funktionieren, dann ist es bereits verwachsen.

Frage: Xgeva®: Ich habe seit 10 Jahren Erhaltungstherapie und komme bislang ohne Xgeva® aus, welche Parameter muss ich beachten für einen ausreichenden Knochenschutz?

PD Dr. Wöhrer: Das ist ein wirklich toller Behandlungserfolg. Hier würde nicht mit Xgeva® beginnen, sondern evtl. eine Knochendichtemessung machen und schauen, ob eine Osteoporose bzw. Osteolysen vorliegen. Wenn alles in Ordnung ist, die Kalziumtherapie auf jeden Fall weiterführen. Wenn eine Osteoporose vorliegt, würde ich mit einer Biphosphonat-Therapie beginnen, bei (stabilen) Osteolysen würde ich auch nicht mit Xgeva® anfangen.

Frage: Beträgt die mittlere Wirkungszeit der CAR-T Zellen ca. 11 Monate?

PD Dr. Wöhrer: Das Problem der CAR-T-Zellen ist, dass sie im Laufe der Zeit verloren gehen. Man konnte das tatsächlich nachweisen: Je schneller sie verloren gehen, umso schneller lässt die Wirkung nach. Wir versuchen alles Mögliche, damit sie länger im Körper bleiben. Die Durchschnittsdauer ist wesentlich kürzer als 11 Monate, nur wenige Patienten haben nach 11 Monaten Therapie noch CAR-T-Zellen. Wenn die CAR-T Zellen weg sind, dann ist auch die Wirkung weg.

Frage: Wo kann ich die Wechselwirkungen analysieren lassen?

PD Dr. Wöhrer: Einerseits machen das die Apotheker, bitte einen Termin ausmachen. Andererseits auch beim Arzt, in den meisten Fällen schauen die Ärzte darauf, aber Sie wissen, es gibt viel zu tun, die Zeit ist knapp, es sind viele Medikamente, oftmals treten die Wechselwirkungen dann in den Hintergrund. Sie können es auch online machen, es gibt diverse Portale, auch Permedio bietet das an, es gibt ein online-Portal, wo man sich anmelden kann, wo man durch ein Ampelsystem darauf aufmerksam ge-

macht wird, dass ein Problem besteht. Bitte besprechen Sie es dann mit Ihrem Arzt.

Frage: Worauf muss ich achten, welche Vitamin D Tropfen oder Pulver ich nehmen soll? Vitamin K2?

PD Dr. Wöhrer: Vitamin K2 ist ein Marketing-Gag, davon halte ich nicht viel. Grundsätzlich wird Vitamin K2 von unserem Darmbakterien gebildet, wir haben jede Menge davon. Einfache Vitamin D Tropfen reichen aus. Ich rate eine Vitamin D Spiegelbestimmung durchführen zu lassen und zu schauen, dass ein Mittelwert erreicht wird. z.B. falls eine Therapie mit Cal-D-Vita nicht ausreicht, dann z.B. Oleovit® dazu nehmen.

Frage: MGUS und Osteoporose: Der Zahnarzt will kein Implantat setzen, ist das möglich?

PD Dr. Wöhrer: Ein MGUS ist grundsätzlich keine Kontraindikation für ein Zahnimplantat, starke Osteoporose schon. Im Zweifelsfall muss der Arzt einen Knochenaufbau machen. Aber das MGUS spricht nicht dagegen, normalerweise hat man mit einem MGUS noch keine Xgeva® Therapie.

Frage: Nach Kieferosteonekrose wird laut Spital kein Xgeva® mehr verabreicht, stattdessen Prolia® verwendet. Unbedingt? In welchen Zeitspannen?

PD Dr. Wöhrer: Dazu gibt es wahrscheinlich sehr viele Meinungen, aber sehr wenige evidenzbasierte Daten. Wir wissen sowohl bei Biphosphonaten als auch bei Denosumab: Die Substanzen bleiben dosisabhängig extrem lange im Knochen. Die Richtlinien geben in diesem Fall vor für zumindest 3 Monate eine Pause zu machen, bis das Kiefer saniert ist und dann kann man wieder beginnen. Aber: das ist eine Streitfrage. Auf jeden Fall gilt: Wenn eine Kieferosteonekrose da ist, müssen Biphosphonate/Denosumab pausiert werden. Es muss saniert werden und verheilen. Anschließend ist die Frage ob man es wagt mit der Therapie wieder anzufangen. Es ist eine Glaubensfrage, ob man nochmal damit wieder anfängt. Mindestens 3 Monate Pause sind wichtig. Wenn der Knochenbefall durch das MM besteht, würde ich eher früher wieder damit anfangen. Wenn es keinen starken Knochenbefall gibt, würde ich die Pause noch weiter ausdehnen.

Frage: Vitamin D: Ist Oleovit® okay?

PD Dr. Wöhrer: Ja, 1x pro Woche 30 Tropfen, das ist die Standarddosierung. Manche mögen das nicht, man kann auch täglich 5-8 Tropfen nehmen, nach 2 Monaten den Vitamin D-Spiegel kontrollieren, wenn er noch zu niedrig ist, die Dosis auf 40 Tropfen steigern.

Frage: Sind Massagen okay?

PD Dr. Wöhrer: Ja, aber bitte den Masseur darauf auf-

merksam machen, dass Knochenprobleme bestehen. Wenn Sie wissen, dass Sie Osteolysen an der Wirbelsäule haben, dort bitte nicht massieren.

Frage: Ist Voltaren Creme okay?

PD Dr. Wöhrer: Ja, es wird nur ein geringer Teil in den Körper resorbiert, er reicht nicht aus um so große Probleme zu machen, außer man schmiert den ganzen Körper ein.



OÄ^{IN} DR.^{IN} EVA MARIA AUTZINGER

Oberärztin an I. Medizinische Abteilung - Onkologie & Hämatologie im KH der Barmherzigen Schwestern, Wien

WISSENSWERTES ZUR POLYNEUROPATHIE FÜR MYELOM-PATIENTINNEN

OÄ^{IN} DR.^{IN} EVA MARIA AUTZINGER

KH DER BARMHERZIGEN SCHWESTERN, WIEN

Das menschliche Nervensystem

Unser Nervensystem lässt sich in ein **zentrales** (Gehirn und Rückenmark) und ein **peripheres Nervensystem** unterteilen, die miteinander in einem ständigen Informationsaustausch stehen. Qualitativ unterscheidet man **sensible Nerven** (für die Empfindungswahrnehmungen), **motorische Nerven** (für die Ausführung von Bewegungen) und **Nerven des vegetativen (autonomen) Nervensystems** (für die Steuerung und Versorgung des Blutgefäßsystems und der innere Organe).

Das **zentrale Nervensystem** ist die oberste, zentrale Stelle, wo alle Informationen zusammenlaufen. Wenn man z.B. auf eine heiße Herdplatte greift, empfindet man Schmerz. Die Wahrnehmung läuft über die peripheren Nervenfasern weiter an das zentrale Nervensystem (Rückenmark, Gehirn). Dort wird der Schmerzreiz verarbeitet und in ein sogenanntes Aktionspotential überführt, das dazu führt, dass man die Hand zurückzieht. (Abb. 1)

Was ist Polyneuropathie?

- Die **Polyneuropathie (PN)** ist eine **Erkrankung des peripheren Nervensystems**.



Abb. 1: Funktionsweise des menschlichen Nervensystems. Bildnachweis: Präsentation Dr. Eva Maria Autzinger, Myelomtag 2022 © evidence.de

- Eine PN entsteht durch die **Schädigung** von Nervengewebe. Diese Schädigung kann etwa durch Durchblutungsstörungen, aber auch Vitaminmangel oder verschiedene Substanzen hervorgerufen werden.
- Jährlich erkranken zwischen 60 und 120 pro 100.000 Einwohner an einer PN.

Zu den **Ursachen** einer PN zählen am häufigsten **Diabetes mellitus** oder **Alkoholmissbrauch**. Eine PN kann aber auch

durch **Vitamin-Mangel** (Vitamin B1, B6, B12 und Vitamin E) verursacht werden, weshalb bei Verdacht auf das Vorliegen einer Polyneuropathie Spiegel-Bestimmungen von diesen Vitaminen durchgeführt werden sollen. Auch **Virusserkrankungen** (z.B. COVID- oder HIV-Infektion) oder die **Nebenwirkungen** von neurotoxischen Substanzen und bestimmten Medikamenten (z.B. Platine, Taxane, Vincristin, Proteasomenhemmer, IMiDe - v.a. Thalidomid) können eine PN hervorrufen.

Symptome der Polyneuropathie

Die Verletzlichkeit der Nervenfasern nimmt mit ihrer Länge zu, deshalb wird die Polyneuropathie häufig zuerst an den Füßen und erst in weiterer Folge an den Händen wahrgenommen. Die Beschwerden werden von PatientInnen an den Füßen als "sockenförmig" und an den Händen als "handschuhförmig" beschrieben. Es können zahlreiche Symptome auftreten:

- Taubheitsgefühl
- Kribbeln, Prickeln, Ameisenlaufen, Elektrisieren
- verminderte oder gesteigerte Berührungsempfindung
- verminderte oder gesteigerte Temperaturempfindung (z.B. wird eine zu heiße Wärmflasche nur als lauwarm gespürt)
- vermindertes oder gesteigertes Schmerzempfinden
- Einschränkungen der Feinmotorik der Hände (z.B. Handschrift verändert sich, Schwierigkeiten beim Binden von Schuhbändern, Probleme beim Schließen von Knöpfen)
- verminderte Tiefensensibilität (schwierig zwischen spitz oder stumpf zu unterscheiden)
- Beeinträchtigung des Gehörsinns (v.a. bei Cisplatin-hältigen Chemotherapien, diese werden beim MM nur selten verwendet)
- Störungen des Geschmackempfindens
- Schwäche, Zucken, oder Krämpfe im Muskel
- trockene Haut oder vermehrtes Schwitzen
- Probleme beim Wasserlassen (Restharn-Bestimmung machen), Verdauungsprobleme (häufig: Verstopfung) und Schluckstörungen
- erhöhter oder erniedrigter Blutdruck, Herzrasen oder Herzstolpern

Diagnose einer Polyneuropathie

Die **Anamnese-Erhebung ist bei der Polyneuropathie besonders wichtig**. Achten Sie darauf, ob Sie die o.g. Symptome verspüren. Auch ÄrztInnen sollten im Gespräch darauf eingehen, ob seit der letzten Behandlung neue Symptome aufgetreten sind. Bei Verdacht auf eine PN wird üblicher-

weise eine neurologische Untersuchung angeschlossen (der sog. "Neurostatus": Überprüfung des Tastsinns, der Tiefensensibilität, etc....).

Anamnese und Neurostatus reichen normalerweise bereits aus, um die Diagnose einer Polyneuropathie zu stellen.

Es gibt aber auch elektrophysiologische Untersuchungen: Beim **Elektromyogramm** wird mit einer Nadelelektrode ein Impuls gesetzt und dann die natürlicherweise in einem Muskel auftretende elektrische Aktivität gemessen. Das **Elektroneurogramm** misst die Nervenleitgeschwindigkeit. Aus beiden Untersuchungen lassen sich Rückschlüsse auf die Art und die Ursache der Nervenschädigung ziehen, sie korrelieren jedoch nicht mit den Beschwerden der PatientInnen. Daher wird in der klinischen Routine häufig auf diese Untersuchungen verzichtet.

Die Behandlung der Polyneuropathie fußt auf 3 Säulen:

- **Ausschaltung der Ursache(n) der Polyneuropathie, wenn möglich**
- **physikalische Therapie, Ergotherapie, körperliche Aktivität**
- **medikamentöse Behandlung der polyneuropathischen Schmerzen**

Behandlung I: Ausschaltung der Ursache(n), wenn möglich

- **Weglassen** von schädigenden Medikamenten und Substanzen:
 - Bei leichten Symptomen kann bereits eine Dosisreduktion ausreichend sein.
 - Beispielsweise ist bei subkutaner Verabreichung von Bortezomib (Velcade®) das Risiko für das Entstehen einer Polyneuropathie deutlich geringer als bei intravenöser Gabe.
 - Bestimmte Substanzen in der Myelom-Therapie können durch andere ersetzt werden (z.B. Bortezomib > Ixazomib).
- Bei **Vitaminmangel** soll eine entsprechende Substitution durchgeführt werden.

Behandlung II: Physiotherapie und körperliche Aktivität

- **Physiotherapie** und körperliche Aktivität lindern die Symptome der Polyneuropathie und tragen zur Regeneration des Nervengewebes bei.

- Die Verbesserung passiert nicht von heute auf morgen. Empfehlenswert sind **dreimal wöchentlich 60 bis 90 Minuten** Bewegung. z.B. Walking, Hometrainer, etc. Achten Sie auf festes Schuhwerk! Das Tragen von Schlapfen erhöht die Stolpergefahr!
- Durch manche Symptome der Polyneuropathie kann die Mobilität eingeschränkt und die Verletzungsgefahr erhöht sein. Deshalb sollte von PhysiotherapeutInnen ein maßgeschneidertes Bewegungsprogramm erstellt werden. z.B. Übungen mit dem Thera-Band.

Behandlung II: Ergotherapie

Übungen für die Hände

- Streichen Sie mit unterschiedlich feinen oder groben Bürsten (z.B. Kosmetikpinsel, Malerpinsel, Baby-Haarbürste, Schuhputzbürste) über Ihre Hände. Sie spüren selbst am besten, welche Art von Bürste, welche Druckintensität und welche Geschwindigkeit angenehm für Sie ist.
- Befüllen Sie Schüsseln mit unterschiedlichen Materialien (z.B. Linsen, Reis, Kirschkerne, etc.) und baden Sie Ihre Hände darin. Wühlen Sie mit Ihren Händen im Material und spüren Sie bewusst die unterschiedlichen Materialien.
- Befühlen Sie bewusst unterschiedliche Strukturen, Oberflächen und Gegenstände. Wie fühlt sich z.B. ein Jeansstoff im Gegensatz zu einem Strickpullover an? Welche Oberflächen sind rauher oder glatter?
- Übungen mit dem Igelball: Rollen Sie ihn in den Händen und massieren Sie z.B. Ihre Arme und Hände damit. Wichtig dabei ist, dass Sie mit wenig Druck arbeiten.

Übungen für die Füße

- Massieren Sie Ihre Füße mit Ihren Händen oder auch mit einem Igelball.
- Ertasten Sie im Sitzen mit den Füßen unterschiedliche Gegenstände (z.B. Igelball, Handtuch, grobes Seil) und spüren Sie bewusst die Unterschiede.
- Für Fortgeschrittene: Versuchen Sie im Sitzen mit den Zehen ein Taschentuch vom Boden aufzuheben und an einem anderen Platz wieder abzulegen. Versuchen Sie das Taschentuch mit den Zehen in kleine Stücke zu zerreißen.
- Ergreifen Sie mit Ihren Zehen einzelne Murmeln und lassen Sie diese in ein Gefäß fallen.
- Rollen Sie Ihren Fuß auf einem Igelball oder auch mehreren kleinen Bällen (z.B. Golfbälle), die kleinen Bälle sollen dabei nicht wegrollen.

- Baden Sie Ihre Füße in einem Linsen-, Reis oder Kirschkernbad.

Achten Sie darauf, dass die Übungen für Sie angenehm sind. Bleiben sie immer im schmerzfreien Bereich!

Behandlung II: Hochtontherapie

Bei der Hochtontherapie werden **elektrische Wechselfelder in einem Frequenzbereich von etwa 4 bis 30 Kilohertz** eingesetzt. Durch die elektrische Stimulation wird die **Regeneration des Nervengewebes angeregt**. Die Therapie sollte man 3 bis 7x wöchentlich durchführen und je nach Anlage (Beine, Hände) für 30 bis 60 Minuten. Erste Erfolge zeigen sich meist nach mindestens 3 Monaten Therapie. Die Therapie wird von den Krankenkassen leider nicht übernommen. Die Kosten betragen in etwa EUR 185.- monatlich (Miete), der Gerätepreis liegt bei ca. EUR 2.030.-

Erfolgsaussichten: Bei ca. 1/3 der PatientInnen tritt eine **deutliche Besserung** ein. Bei einem weiteren Drittel führt die Therapie zu einer Linderung der Symptome. Ein Drittel erfährt mit dieser Therapie leider keine Verbesserung. Die Therapie kann auch bei implantierten Metallteilen (z.B. Knie- oder Hüftprothesen) angewendet werden. Bei PatientInnen mit Herzschrittmacher darf nur jeweils eine Extremität behandelt werden. **PatientInnen mit einem Defibrillator dürfen die Hochtontherapie NICHT anwenden.**

Behandlung III: Medikamentöse Behandlung polyneuropathischer Schmerzen

- **Antikonvulsiva:** werden einschleichend dosiert: Gabapentin (Neurontin®), Pregabalin (Lyrica®) - es vergehen einige Tage bis eine Besserung eintritt, falls die Schmerzreduktion nicht ausreicht, werden Antidepressiva dazu verabreicht.
- **Antidepressiva:** werden einschleichend dosiert: Amitriptylin (Saroten®, Achtung auf Wechselwirkungen!), Duloxetin (Cymbalta®) - wenn die Schmerzreduktion weiterhin nicht ausreicht, werden Opioiden dazu verabreicht.
- **Opioiden:** Hydromorphon (Hydal®), Fentanyl-Pflaster (Durogesic®)
- **“andere“ Schmerzpflaster:** Lidocain-Pflaster (Versatis®), Capsaicin-Pflaster (Qutenza®) für kleinflächige Schmerzen
- **Injektionen mit Botulinumtoxin A** („Botox“) – **keine Zulassung für Polyneuropathie**
- Akupunktur

ÖSTERREICHISCHER MYELOMTAG 20. AUGUST 2022

FRAGE- UND ANTWORTRUNDE 4

Moderation: PD Dr. Stefan Wöhrer, Neunkirchen

Vortrag: OÄⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Eva Maria Autzinger

Frage: *Kann man Vitamin B einnehmen, ja oder nein, soll man oder soll man nicht?*

OÄ Dr. Autzinger: Sie können es nehmen, aber generell sollten Sie Vitamine nicht willkürlich einnehmen, sondern stets vorher die Spiegel bestimmen.

Frage: *Wie oft soll man die Hochtontherapie durchführen? Soll man nach 3 Monaten eine Pause einlegen? Wie oft kann man es hintereinander machen?*

OÄ Dr. Autzinger: Minimum wäre 3x pro Woche, besser wäre es täglich. Wir bieten es bei stationären PatientInnen unter bestimmten Chemotherapien an und nach unserer Erfahrung sollte man es am besten täglich machen. Wenn es wirkt, würde ich es länger als 3 Monate machen. Die Daten dazu sind sehr variabel, es ist auch ein Kostenfaktor, oft wird das Gerät nur gemietet. Wenn Sie nach 3 Monaten beschwerdefrei sind, dann könnte man evtl. noch 2 Monate anschließen, wo man es nur noch 2-3x pro Woche verwendet. Besser wäre länger. Aber wenn die Behandlung abgeschlossen ist, dann ist sie wirklich beendet. Wenn der Erfolg nach 3 Monaten noch nicht zufriedenstellend war, kann das Gerät gerne länger verwendet werden, es schadet nicht. Bei einem Drittel der PatientInnen wirkt es nicht.

Frage: *Wenn man bereits viel Chemotherapie gehabt hat, welche Medikamente können die Ursache für derartige Nervenschäden sein, abgesehen von Bortezomib (Velcade®)?*

OÄ Dr. Autzinger: Bei vielen PatientInnen ist es doch auf einen langen Einsatz von Velcade® zurückzuführen, das darf man nicht unterschätzen und ist bei Erhaltungstherapien mit Velcade® zu bedenken. Auch wie früher bei älteren PatientInnen Velcade® in Kombination mit Dexamethason über einen längeren Zeitraum, das kann erhebliche Polyneuropathien verursachen, auch wenn es "nur" s.c. verabreicht wird. Die Ursachen für PN sind mannigfaltig. Wichtig ist, dass man es genau evaluiert. Eine Studie von Prof. Ludwig hat gezeigt, dass Ärzte dazu neigen das Problem der PN zu unterschätzen. Im klinischen Alltag ist oft wenig Zeit und die PatientInnen sagen es geht ihnen gut, aber wenn man sehr gezielt nachfragt, stellt man schon fest, dass PatientInnen gewisse Defizite haben. Beobachten Sie sich selbst genau, ob Sie z.B. beim Schließen von Knöpfen Probleme haben. Manchen ist es unangenehm, wenn sie dafür länger brauchen. Aber das ist wichtig für den Arzt, da muss der Arzt auf jeden Fall darauf reagieren, je früher desto besser.

Frage: *Verursacht das MM auch Polyneuropathien?*

OÄ Dr. Autzinger: Das MM selbst verursacht keine Polyneuropathien. Revlimid® kann eine PN begünstigen, wenngleich nicht so häufig wie z.B. Thalidomid, bzw. auch nicht in dieser Intensität.

Vorankündigung

„Mit dem Myelom im Gepäck durch das Leben“

Seminarreihe zu Fragen, die das Leben mit dem Myelom aufwirft

Die in den letzten Jahren entwickelten Therapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms haben positiverweise eine deutliche Steigerung des progressionsfreien Überlebens der betroffenen PatientInnen mit sich gebracht, wenn auch eine vollständige Heilung der Erkrankung weiterhin nicht möglich ist. Dementsprechend ist in den letzten Jahren die Zahl jener Erkrankten deutlich gestiegen, bei denen das Multiple Myelom in eine chronische Erkrankung gewandelt werden konnte. Viele betroffene Menschen erleben diese Zeit einerseits in Dankbarkeit als „geschenkte Jahre“, spüren aber andererseits täglich die Auswirkungen der Erkrankung/Therapie. Mit den Herausforderungen, die das Leben mit sich bringt, umgehen lernen und dabei das Myelom im Gepäck so mit dabei haben, dass ein gutes Leben möglich ist – das ist das Thema einer Seminarreihe, die wir bereits heuer begonnen haben und 2023 fortsetzen werden.

Die Seminare richten sich an PatientInnen und Angehörige, die interessiert sind, sich im vertraulich/geschützten Rahmen eines Seminars unter fachkundiger Begleitung näher mit ihrer Erkrankung und den damit einhergehenden Begleitumständen auseinanderzusetzen.

Bei allen Seminaren wird ein ärztlicher Vortrag, gehalten von einem/r unserer KonsiliarärztInnen angeboten. Die Teilnahme (inklusive Nächtigung mit Vollpension für alle TeilnehmerInnen) können wir aufgrund großzügigen Sponsorings für PatientInnen und Angehörige kostenfrei ermöglichen, eine verbindliche Anmeldung ist jedoch erforderlich, damit Interessierten aufgrund kurzfristiger Absagen nicht freie Plätze vorenthalten werden. Es gelten die zum Seminarzeitpunkt und Ort geltenden COVID Regeln.

"Mit dem Myelom im Gepäck durch das Leben"

Alle aktuellen Termine
finden Sie laufend
auf unserer Website
www.multiplesmyelom.at



Achtung: Alle Seminare sind einzeln zu buchen - beschränkte Teilnehmerzahl bei allen Seminaren!

Nähere Details zu Seminarthemen und Anmeldemöglichkeiten sind demnächst auf unserer Homepage verfügbar.

Nähere Auskünfte: **Dipl.-Ing. Thomas Derntl**, Stv der Obfrau, Projektleitung
th.derntl@multiplesmyelom.at
Tel.: 0664 805 414 14



0800 - 0900 44

Kostenfrei aus
ganz Österreich

www.myelom-am-telefon.com

„Myelom am Telefon“ ist persönliche Beratung mit Einfühlungsvermögen und Verständnis für viele Fragestellungen rund um die Erkrankung Multiples Myelom. Nicht nur für PatientInnen, die am Multiplem Myelom leiden sondern auch für deren Angehörige – egal ob Partner, Kinder oder Freunde.

„Myelom am Telefon“ ist unter der Telefonnummer 0800 - 0900 44 aus ganz Österreich kostenfrei für Sie erreichbar!

WIR SIND FÜR SIE DA!



OÄ^{IN} DR.^{IN} EVA MARIA AUTZINGER

Oberärztin an der Onkologie und Hämatologie
im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien

„Als Ärztin ist es mir wichtig, ausführlich auf die Bedürfnisse der PatientInnen einzugehen. Oft treten Fragen zur Erkrankung und Behandlung erst nach einem ärztlichen Gespräch auf, in der Beantwortung dieser Fragen kann das „Myelom am Telefon“ für PatientInnen und Angehörige sehr hilfreich sein.“



OA DR. MARTIN SCHREDER

Oberarzt in der 1. Medizinischen Abteilung, Zentrum für
Onkologie und Hämatologie mit Ambulanz und Palliativstation,
Pavillon 23, Wilhelminenspital



DR. SIEGFRIED SORMANN

Facharzt an der Klinischen Abteilung für Hämatologie – Innere Medizin,
LHK.-Univ. Klinikum Graz



OÄ^{IN} DR.^{IN} SIGRID MACHHERNDL-SPANDL

NEUES TEAMMITGLIED DES „MYELOM AM TELEFON“ BERATUNGSTEAMS

Leiterin des Hämatoonkologischen Zentrums, Abteilung für Innere Medizin I,
Ordensklinikum Linz, Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH

Aktuelle Beratungszeiten finden Sie hier:

www.myelom-am-telefon.com

www.multiplesmyelom.at

www.facebook.com/multiplesmyelom

IM MEDIZINISCHEN SELBSTHILFE ZENTRUM:

Obere Augartenstraße 26-28, A-1020 Wien | Tel.: +43 (1) 29 30 887

office@multiplesmyelom.at | hilfe@multiplesmyelom.at | www.multiplesmyelom.at | [f](#)

Wir sind für Sie da!

Mit Information, Hilfe und Erfahrungsaustausch

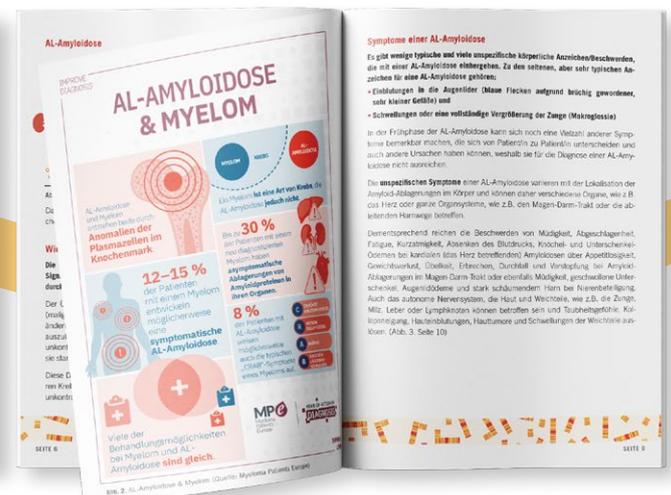
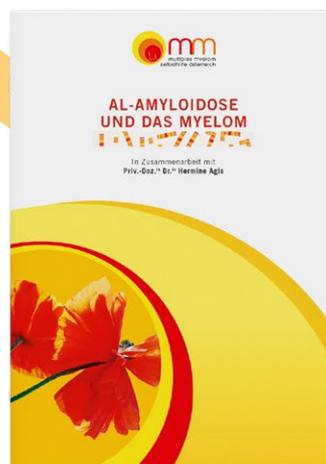
Unsere Selbsthilfegruppen-Info und viele weitere Themenbroschüren stehen auf www.multiplesmyelom.at zum Download für Sie bereit!



Bitte geben Sie nicht genutzte Informationsmaterialien (Broschüren, Nachlesen etc...) an Ihre/n

- Hausarzt/-ärztin
- Tagesklinik
- Station
- onkologische Ambulanz weiter!

Sie unterstützen damit andere PatientInnen!



IMPRESSUM & DANKSAGUNG

Herausgeber: Multiples Myelom Selbsthilfe Österreich | ZVR: 653996886
Manuskripterstellung: Mag. Ulrike Posch, SCIENCEWRITING
Verantwortlich für den Inhalt: Multiples Myelom Selbsthilfe Österreich
Gestaltung: DENKEN HILFT – Agentur für durchdachte Kommunikation GmbH

Diese Broschüre basiert zum Großteil auf den Videomitschnitten der ehrenamtlichen Vorträge und der folgenden Fragen-Antwort Session der Veranstaltung „Österreichischer Myelomtag“ vom 20. August 2022.

Unsere Selbsthilfegruppe „Multiples Myelom Selbsthilfe Österreich“ bedankt sich herzlich bei Frau OÄ Dr. Eva Autzinger, Dr. Sabine Burger, Johannes Dür, Dr. Emine Kaynak, Dr. Martin Schreder, Prof. Dr. Ansgar Weltermann und PD Dr. Stefan Wöhrer für die Erlaubnis, alle für MyelompatientInnen so aufschlussreichen Informationen für die Verfassung dieser Nachlese zum „Österreichischen Myelomtag“ verwenden zu dürfen.

Multiples Myelom

Selbsthilfe Österreich

Information - Hilfe - Erfahrungsaustausch

Wir sind
für Sie da!



- **INFORMATIONEN ERHALTEN**
Wissenstransfer
und Veranstaltungen
- **HILFE ERFAHREN**
Therapie und Rehabilitation,
Arbeit, Soziales, Privatleben
- **ERFAHRUNGEN AUSTAUSCHEN**
PatientInnen und Angehörige
Kontakte zu MedizinerInnen
und PharmazeutInnen

**BERATUNG VIA
„MYELOM AM TELEFON“
0800 – 0900 44**

IM MEDIZINISCHEN SELBSTHILFE ZENTRUM

Obere Augartenstraße 26-28
1020 Wien

Tel.: +43 (1) 29 30 887

office@multiplesmyelom.at
hilfe@multiplesmyelom.at

www.multiplesmyelom.at | www.myelom-am-telefon.com