



Wir sind  
für Sie da!



Zusammenfassung der Vorträge vom

**Österreichischen**

# **MYELOMTAG 2020**

Reinhard Busch

Haftungsausschuss:

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



Gefördert aus den Mitteln  
der Sozialversicherung

## Begrüßung

Sonja Pearsall, Obfrau

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

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

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

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

## Einleitung

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

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

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

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

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

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

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



## Impfempfehlungen für Patienten mit multiplen Myelom

Prof. Dr. Heinz Ludwig, Wilhelminen Krebsforschungsinstitut, Wien

Patienten mit multiplen Myelom leiden häufig unter einer geschwächten Immunabwehr. Nicht nur die Krankheit selbst, auch die Nebenwirkungen der verschiedenen Therapien führen zu einer verminderten Reaktion des Immunsystems bei der Bekämpfung von Krankheiten. Infektionen zählen daher noch immer zu den häufigsten nicht Myelom-bedingten *Todesursachen*. *Es sollten daher alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um das Risiko für Infektionen zu vermindern. Aus diesem Grund werden Patienten mit multipltem Myelom, aber auch jenen mit MGUS (monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz) und SMM (Smoldering multiples Myelom) unten angeführte Impfungen empfohlen<sup>1</sup>.*

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

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

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

# „Selbsthilfe-Organisationen - Bedeutung in der Gesundheitslandschaft“

Mag. Harald SCHMADLBAUER, Oberösterreichische Gesundheitskasse, Leiter Gesundheitsförderung, Prävention und Public Health der ÖGK (GFP) und Leiter der ÖGK-Landesstelle OÖ.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Säule 2: Förderung der bundesweiten themenbezogenen SH-Organisationen

Säule 3: Bundesverband der themenbezogenen SH-Organisationen

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

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

# „Das Myelom - Diagnose und Ersttherapie“

OÄ Dr. Ella WILLENBACHER, Innere Medizin Hämatologie  
und Onkologie, Uni-Kliniken Innsbruck

## ➤ **Einleitung:**

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

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

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

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

## ➤ **Laboruntersuchung** des Blutbildes:

- Blutarmut, Schwäche
- Erhöhte Werte für Eiweiß (auch im 24h-Urin), Calcium, LDH und  $\beta_2$  Mikroglobulin
- Elektrophorese und Immunhistochemie (Antigen-Präsentation auf der Myelomzelle)
- Zytogenetik (Veränderte Chromosomen durch fehlende oder verschobene Gene im Laufe des Lebens) (z.B. Risikopotential bei del (17p))

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

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

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

Die klinischen Behandlungsparameter sind bestimmt durch die CRAB-Kriterien:

Calcium, Niereninsuffizienz, Blutarmut, Knochenbefall.

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

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

## ➤ **Erst-Therapieformen:**

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

Erkundigen Sie sich nach Studien mit innovativen Medikamentenkombinationen.

# „Das Knochenmark - Der Nährboden für das Myelom“

Priv. Doz. Dr. Wolfgang WILLENBACHER, Ärztl.-Ltg. Hämato-Onkologie, Uni-Kliniken Innsbruck

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**2. Physiotherapie und Sport:**

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

**3. Kyphoplastie:** Zementfüllung eingebrochener Wirbelknochen.

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

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

**6. Therapien mit Bisphosphonat [Zometa] und AK Denosumab [XGEVA]** hemmen den

Knochenabbau, haben aber keinen aufbauenden Effekt, trotzdem wichtige Begleittherapie;

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

# „Die Molekularbiologie-Die Vielseitigkeit der Myelomzellen“

OA Dr. Martin SCHREDER, Ltg. Transplantationseinheit, 1. Med., Klinik Ottakring, Wien

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

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

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

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

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

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

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

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

# „Der Stoffwechsel - Die treibenden Kräfte des Myeloms“

Priv. Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. Astrid SLANY, Senior Scientist am Institut für Analytische Chemie, Universität Wien

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

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

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

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

Beobachtungen in **Mitochondrien von Myelomzellen:**

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

Aus zahlreichen weiteren Daten zeigt sich folgendes Bild:

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

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

Uni-Klinikum Regensburg, MM03 Studie, Schlussfolgerung:

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

# „Stammzell-Transplantationen - Die zellulären Therapien“

Univ.-Doz. OA Dr. Johannes CLAUSEN, Ltg. Stammzell-Transplantation, Linz, Elisabethinen

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

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

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

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

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

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

Indikation und Prinzip:

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

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

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

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

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

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

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

**Nebenwirkungen**, wichtigste [aus bisherigen Studien]:

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

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

## „Medikamentengruppen - Funktionsweisen“

FÄ Dr. Irene STRASSL, Interne 1 – Hämatologie und medizinische Onkologie, Linz, Elisabethinen

Die therap. **Möglichkeiten beim Myelom** haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert.  
1960er: Melphalan+Kortison; 2010er: ca.10; Anfang 2020er: ca. 20 versch. Medikamente.

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

### Demnächst in der EU zu erwartende Studien und Zulassungen:

- Neue Immuntherapien: In der Regel Antikörper mit dem Oberflächenprotein BCMA als Ziel.
  - Belantamab (**Blenrep**). Ein Antikörper-Toxin-Konjugat, mit dem AK ist ein Toxin verbunden, welches in der MM-Zelle freigesetzt wird was zum Zelltod führt. NW: Zytopenie, vorübergehende Schädigung der Augenhornhaut, sonst nur geringe NW. In Ö. in Studien verfügbar
  - **Bispezifische AK-Konstrukte** (BiTEs) mit 2-3 Bindungsstellen um T-Zellen an Myelomzellen zu binden, wodurch das Immunsystem aktiviert wird. Dz. in Phase 1 Studien. In Ö. nicht verfügbar.
- Zelltherapie: **CAR-T Zellen:** (Siehe Bericht aus dem AKH-Wien 2018 auf der MM-Homepage)  
In körpereigene T-Zellen wird ein bestimmtes Oberflächenprotein künstlich eingebaut, welche dadurch besser an die Myelomzellen binden und deren Tod verursachen. Dz. nur in Studien.  
NW: Zytokine-Freisetzungssyndrom, verursacht durch den plötzlichen Zerfall der Tumorzellen. Dies führt zu Fieber, Kreislauf- und Atemprobleme, gelegentlich Aufnahme in die Intensivstation. Neurologische Toxizität ist seltener, aber von leichter Verwirrtheit bis zum Koma möglich.
- Andere zielgerichtete Substanzen (Signal-/Transportweg-Hemmer)
  - Venetoclax (**Venclyxto**) (oral). Ein selektiver Bcl-2 Hemmer, wodurch der Zelltod eingeleitet wird. Einsatz nur nach Ausschöpfung der zugelassenen Therapien und Vorliegen der Translokation t(11;14) mit guten Erfahrungen. NW: Zytopenie, Infektneigung.
  - Selinexor (**XPovio**) (oral). Ein Hemmstoff des Kernexportproteins XPO-1. Einsatz nach Multi-Refraktärität. Die häufigsten schweren NW: niedrige Blutzellwerte, gastrointestinale Probleme und niedrige Bluttonatriumwerte (Hyponatriämie) und Zytopenie.

# „Behandlung im Rezidiv - Die Qual der Therapiewahl“

OA Dr. Daniel LECHNER-RADNER, 3. Med. Hämato-Onkologie, Hanusch Krankenhaus, Wien

- ❖ Ist das **Rezidiv gesichert?** Muss jedes Rezidiv sofort behandelt werden?
  - a) Laborchemisch messbares Wiederauftreten („**Progress**“). Eines folgender Kriterien bestimmt:
    - 1) Zunahme des messbaren **Paraproteins** (M-Protein) um 25%, im Serum um  $\geq 10\text{g/L}$  oder im 24h-Harn um  $\geq 500\text{mg}$ ; Anstieg der involvierten **freien Leichtkette** um 25% oder  $\geq 20\text{mg/dL}$
    - 2) Zunahme der **Plasmazellinfiltration** im Knochenmark um  $\geq 10\%$
    - 3) Zunahme zirkulierender **Plasmazellen im Blut** um  $\geq 50\%$
  - b) Wieder- oder neuauftretende klinische Schwierigkeiten („**Klinischer Relaps**“). Kriterien:
    - 1) Neuerliches Auftreten der **CRAB-Kriterien**: Hyperkalzämie  $\geq 11\text{mg/dL}$ ; Nierenversagen (Kreatinin +  $\geq 2\text{mg/dL}$ ); Anämie (Abfall Hb  $\geq 2\text{g/dL}$ ); Knochenläsionen (plus  $\geq 50\%$  und  $\geq 1\text{cm}$ )
    - 2) Neu- oder Wiederauftreten ( $\geq 50\%$  und  $\geq 1\text{cm}$ ) von Weichteilplasmozytomen.
  
- ❖ **Myelom-spezifische Faktoren** die in die Therapieentscheidung im Rezidiv einfließen
  - Beim Vorliegen eines **klinischen Relaps** muss umgehend mit der Therapie begonnen werden.
  - Beim Vorliegen eines **Progress** ist das Ausmaß und die Dynamik ausschlaggebend. Dynamik: Anstieg obiger Werte (Pkt. a) 1.) in 2 unabhängigen Messungen innerhalb von 2 Monaten!
  
- ❖ **Patienten-spezifische Faktoren** die, bei der Entscheidungsfindung beachtet werden sollen.
  - b) **Myelom**: Zytogenetik (Hochrisiko), Dynamik/Ausmaß (LDH, extramedullär, ZNS, PZ-Leukämie?)
  - a) **Patient**: Alter, Fitness, Begleiterkrankungen, pers. Therapieziel u. Präferenzen (oral vs. iv., etc.)  
Behandlung fitter Patienten mit mind. 3er-Kombinationen, nicht fitte Pt. mit 2er-Kombi.
  - c) **Therapieerfahrungen**: Anhaltende NW, Ansprechen auf frühere oder noch lfd. Therapien.
  
- ❖ Verlauf der Vortherapien. Was ist **Refraktärität**?  
Nicht-Ansprechen auf lfd. Therapie ODER Voranschreiten innerhalb von 60 Tg nach ltz. Therapie.
  
- ❖ Vorstellung der **zugelassenen Optionen** in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms.  
Übersicht (Anm.d.Red: Siehe auch Vortrag Dr<sup>in</sup> Strassl); Aktuelle Therapieoptionen ab 2./3. Linie:  
„Big Player“: Darzalex, Sarclisa, Emlipicit, Kyprolis, Ninlaro, Imnovid, Farydak. Tabelle siehe Folie.  
  
**ESMO Leitlinie ab der 2. Linie:** (alle Kombinationen stets mit Dexamethason)    Wenn:
  - **1. Li. IMiD-basiert** → 2/3er-Kombis. mit Velcade/Kyprolis/Ninlaro +/- Revlimid/Darzalex/Farydak
  - **1. Linie Velcade-basiert** → 2/3er-Kombis. mit Revlimid/Imnovid +/- Darzalex oder Emlipicit
  - Große Streuungen in **3. Linie**: Imnovid- oder Antikörper-basierte 2/3er-Kombis oder Studien.  
**Dz. zugelassene 2/3er-Kombi-Therapieoptionen:** 7 IMiD- und 3 Proteasom-Inhibitoren-basierte.  
Die Tabelle mit den zugehörige Phase III Studienergebnissen **siehe Folie**.  
Besonders zu beachten: Ansprechrate (ORR), progressionsfreie Zeit (PFS)
  
- ❖ **Herausforderung**: Ca. 30% der Therapieabbrüche erfolgen wegen NW, daher **NW-Management!!**  
→ Konsequente Therapie. Frühzeitiger Therapieabbruch bedeutet verkürztes Gesamtüberleben!  
Balance aus: Therapiestärke, -konsequenz, gute Lebensqualität (oral, geringe Tox., gute Kontrolle)
  
- ❖ **Spezialambulanz** im Gesundheitszentrum der ÖGK in der Strohgasse, 1030 Wien (OA Dr. Lechner)
  - für Plasmazellerkrankungen (MM, MGUS, Amyloidose, ...) und
  - für Myeloproliferative Erkrankungen (Polycythämie, Thrombozytose, Myelofibrose, ...)



myelom  
am telefon

IST FÜR SIE DA!

**0800 - 0900 44**

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