



Wir sind
für Sie da!

Österreichischer MYELOMTAG 2020



Zusammenfassung des Vortrages „Stammzell-Transplantationen - Die zellulären Therapien“

Doz. Dr. Johannes CLAUSEN

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.

Den Originalvortrag und die Fragenbeantwortung finden Sie unter
www.multiplesmyelom.at

Reinhard Busch



Gefördert aus den Mitteln
der Sozialversicherung

„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 \emptyset 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. Pharmedizinlabor.
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-Freisetzungs-Syndrom (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 des 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 2-er Kombis.
 - 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 Drⁱⁿ 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, ...)