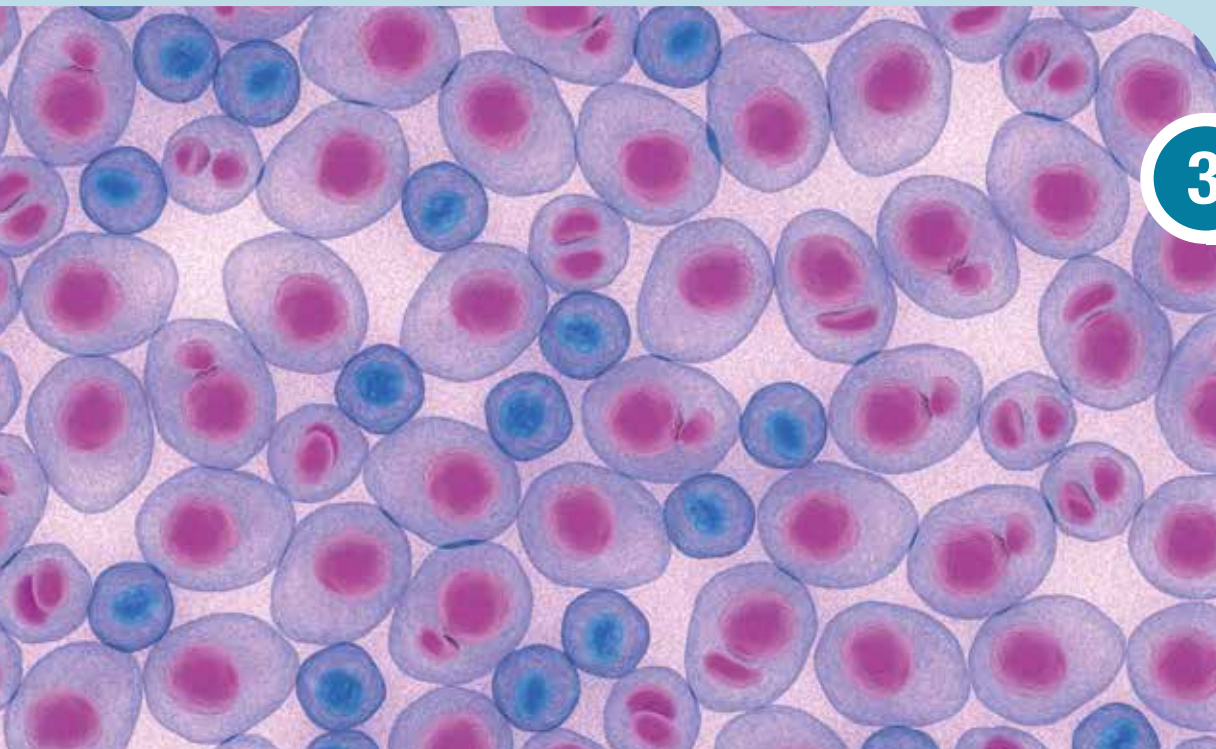


die PUNKTE:ON

DFP-Modul publiziert im September 2021, gültig bis September 2023

Multiples Myelom: IMiD-freie Behandlungsoptionen für Patienten im 1. Relapse



3 DFP-PUNKTE



Im Fokus des multimedialen E-Learnings stehen:

- die Erläuterung des Therapiealgorithmus beim Multiplen Myelom anhand der aktuellen EHA-ESMO-Guidelines 2021;
- der Kenntniserwerb über Lenalidomid- und IMiD-freie Therapieoptionen für das relapsierte und/oder refraktäre Multiple Myelom;
- das Management von Nebenwirkungen neuer Substanzklassen;
- die Erörterung umfassender Maßnahmen zur Prävention von Infektionen.

Das multimediale E-Learning enthält Expertenvideos, in denen praxisrelevante Daten und Studien erläutert werden, ebenso wie kompakt aufbereitete Tipps zum Umgang mit therapiebedingten Nebenwirkungen für die klinische Praxis.

AUTOREN: Univ.-Prof. Dr. med. Katja Weisel, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Maria Krauth, OÄ Dr. Sabine Burger, Prof. Dr. Heinz Ludwig



MedMedia
Verlag und
Mediaservice GmbH

Direkteinstieg in das interaktive Modul unter:
www.diepunkteon.at/multmy



Multiples Myelom: IMiD-freie Behandlungsoptionen für Patienten im 1. Relapse

LERNZIEL

Kenntnisse über:

- den Therapiealgorithmus beim Multiplen Myelom anhand der aktuellen EHA-ESMO-Guidelines 2021
- Lenalidomid- und IMiD-freie Therapieoptionen für das relapsierte und/oder refraktäre Multiple Myelom
- das Management von Nebenwirkungen neuer Substanzklassen
- Maßnahmen zur Prävention von Infektionen

EHA-ESMO-Empfehlungen 2021 für die Rezidivtherapie

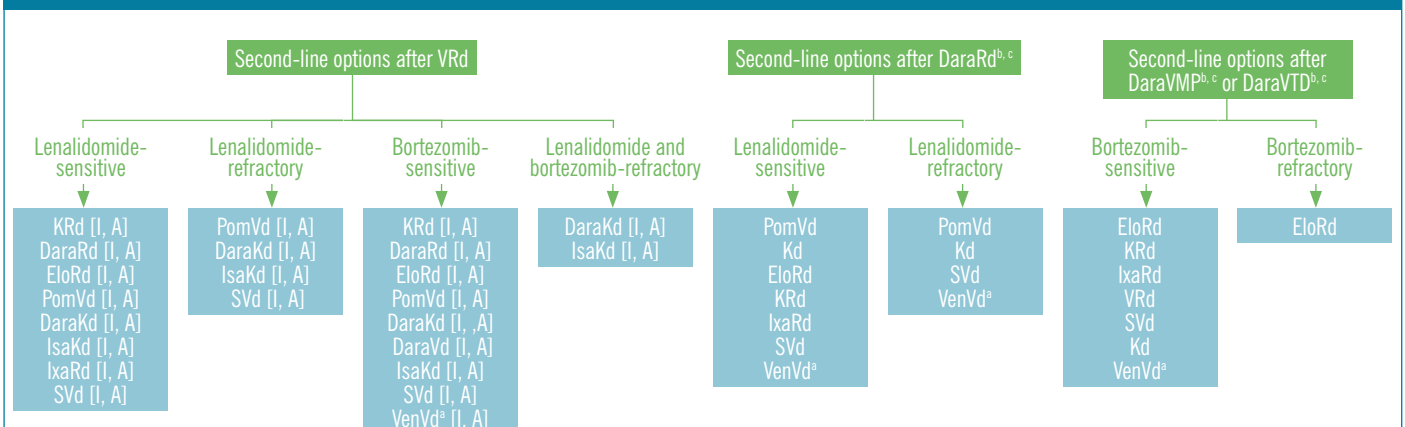
AUTORIN



Univ.-Prof. Dr. med. Katja Weisel
Stv. Direktorin der II. Med. Klinik
und Poliklinik der Universitätsklinik
Hamburg-Eppendorf

Im Video erläutert Univ.-Prof. Dr. med. Katja Weisel kompakt die aktuellen EHA-ESMO-Guidelines für die Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms. Die aktualisierten EHA-ESMO-Guidelines halten hierzu einige Neuerungen bereit. Ob mit Lenalidomid oder Bortezomib vorbehandelt, steht nicht mehr im Fokus. Die EHA-ESMO berücksichtigen nun in der Rezidivsituation die vorhergehende Erstlinientherapie (VRd, DaraRd, DaraVMP/DaraVTD) und die Refraktärität/Sensitivität auf Lenalidomid oder Bortezomib (**Abb. 1**). Ebenso in die Guidelines integriert wurden die 2020 von der EMA zugelassene Substanz Belantamab-Mafodotin und der im Februar 2021 in der EU zugelassene XP01-Inhibitor Selinexor. Beide Substanzen können bei Patienten eingesetzt werden, deren Tumor gegen die drei gängigen Wirkstoffklassen resistent wurde (**Abb. 2**).

Abb. 1: Zweitlinien-Therapieoptionen für Patienten mit Multiplem Myelo, die eine VRd- oder Daratumumab-basierte Erstlinientherapie erhalten haben. Die drei Flow-Charts bilden die drei verschiedenen Szenarien entsprechend der Erstlinientherapie ab.



The three different flow-charts shown in this figure depict three different scenarios—depending on the first-line treatment given (from left to right):

- second-line options after VRd first-line treatment
- second-line options after DaraRd first-line treatment and
- second-line options after DaraVMP or DaraVTD first-line treatment.

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; Isa, isatuximab; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; Kd, carfilzomib/dexamethasone; MM, multiple myeloma; PomVd, pomalidomide/bortezomib/dexamethasone; Rd, lenalidomide/dexamethasone; S, selinexor; Vd, bortezomib/dexamethasone; VMP, bortezomib/melphalan/prednisone; VRd, bortezomib/lenalidomide/dexamethasone; Ven, venetoclax; VTD, bortezomib/thalidomide/dexamethasone.

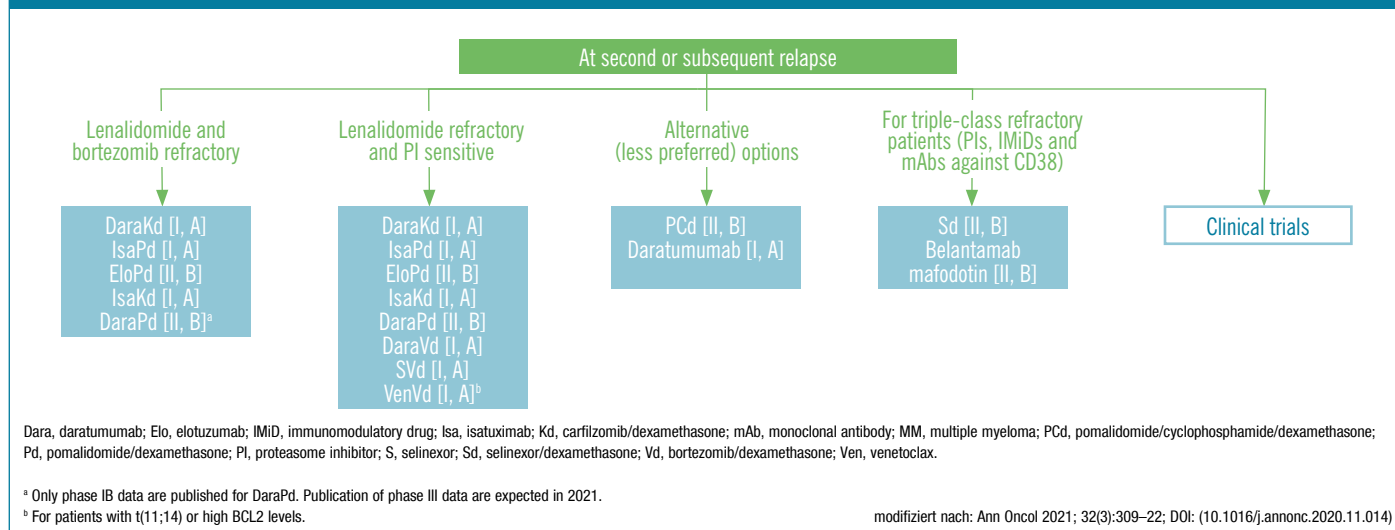
^a Patients with t(11;14).

^b Patients who progress while on monthly Dara are considered as Dara-refractory.

^c All recommendations for patients who receive front-line therapy with Dara-based therapies are based on panel consensus as there are no trials evaluating regimens in second-line therapy that include patients refractory or exposed to Dara.

modifiziert nach: Ann Oncol 2021; 32(3):309–22; DOI: (10.1016/j.annonc.2020.11.014)

Abb. 2: Empfehlungen für RRMM-Patienten, die eine Dritt- oder Folgetherapie-Linie erhalten



Videostatement

Hier kommen Sie zum Videovortrag:
 Datum der Aufzeichnung: 18.05.2021

3:31 Min.

Lenalidomid- & IMiD-freie Therapieoptionen für das relapsierte und/oder refraktäre Multiple Myelom (RRMM)



AUTORIN
Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Maria Krauth
 Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Maria Krauth beginnt in ihrem Fortbildungspart mit der Unterscheidung verschiedener Patientengruppen: Len-vorbehandelt, Len-refraktär, Len-Unverträglichkeit, IMiD-intolerabel, „non-compliant“. In der Folge werden die zwei unterschiedlichen Therapiestrategien unterschieden: Pomalidomid-basierte und IMiD-freie Kombinationen (Triplet, Doublet). Die Expertin erörtert zum einen die Len-freien, Pom-basierten Triplet-Therapien OPTIMISMM, ELOQUENT-3 und ICARIA und zum anderen IMiD-freie Kombinationen (Triplet, Doublet). Bei den IMiD-freien Therapiekombinationen wird auf die Studien CASTOR, BOSTON, CANDOR und IKEMA eingegangen und in der Folge werden die Wirksamkeitsdaten dieser Triplet- und Doublet-Therapieoptionen gegenübergestellt.

Videostatement

Hier kommen Sie zum Videovortrag:
 Datum der Aufzeichnung: 28.10.2020

23:15 Min.

Management von Adverse Events neuer Substanzklassen

AUTORIN



OÄ Dr. Sabine Burger
3. Medizinische Abteilung,
Hanusch-Krankenhaus, Wien

Einleitung

In der Therapie des Multiplen Myeloms stehen zahlreiche neue Substanzklassen zur Verfügung. Die therapeutischen Möglichkeiten beinhalten Immunmodulatoren (IMiD), Proteasom-Inhibitoren (PI), monoklonale Antikörper (mAb) und Proteinexport-Inhibitoren, wobei diese meist in verschiedensten Kombinationen eingesetzt werden. Dank dieser neuen Substanzen konnten sowohl Überleben als auch Lebensqualität von Myelompatienten erheblich verbessert werden. Diese sogenannten **Novel Agents** unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus von einer klassischen Chemotherapie dahingehend, dass sie wesentlich zielgerichteter gegen Myelomzellen agieren. Dennoch muss auch hier mit verschiedenen Nebenwirkungen (AEs = adverse events) gerechnet werden, wobei vor allem der kombinierte Einsatz dieser Medikamente

oft mit einer Steigerung von Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse korreliert.

Im Folgenden soll einen Überblick über die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen und die von Experten und Herstellerfirmen empfohlenen Maßnahmen zum Management gegeben werden, ergänzt durch subjektive Erfahrungen aus der klinischen Praxis. Auf das Management von therapieassoziierten Infektionen wird hier nicht eingegangen, da diese im folgenden Kapitel von Univ.-Prof. Dr. Heinz Ludwig behandelt werden.

Häufigkeit therapieassoziiertes Nebenwirkungen der Novel Agents

Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die Substanzklassen-spezifischen Nebenwirkungen der Novel Agents in der Myelomtherapie, basierend auf den entsprechenden US- und EU-Fach- und Medizinproduktinformationen (USPI – United States Prescribing Information bzw. EUSmPC = European Union Summary of medicinal Product Characteristics).¹

Häufige Nebenwirkungen unter IMiD-Therapie

Der erste Immunmodulator in der Myelomtherapie war Thalidomid, wobei diese Substanz unter dem Handelsnamen Contergan® in den 1960er-Jahren traurige Berühmtheit erlangte. Contergan® – damals als Beruhigungsmittel und Medikament gegen Schwangerschaftsübelkeit eingesetzt – führte zu schweren Fehlbildungen bei Neugeborenen.

Abb. 1: Substanzklassenspezifische Nebenwirkungen der Novel Agents in der Myelomtherapie, basierend auf den entsprechenden US- und EU-Fach- und Medizinproduktinformationen

	Teratogenicity	Peripheral neuropathy	Cardiac toxicity	Seizures	Thromboembolic events/DVT	Thrombocytopenia	Hemorrhage	Neutropenia	Anemia	Amenorrhoea	Infections	Visual reactivation	Somnolence/drowsiness	Dizziness	Hypotension	Hypertension	Nausea	Vomiting	Diarrhea	Constipation	SPM	Syncope/bradycardia	Infusion reaction	Severe skin reactions	Allergic/hypersensitivity reactions	Hepatic toxicity	Renal toxicity	Edema	Tumor lysis syndrome	Thyroid disorders	Cataract	Pulmonary disorders	Dyspnoea	PML	PRES	
IMiDs																																				
	Thalidomide	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	Lenalidomide	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	Pomalidomide	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
PIs																																				
	Bortezomib	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	Carfilzomib	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	Ixazomib	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
HDACI																																				
	Panobinostat	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
mABs																																				
	Elotuzmuab	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	Daratumumab	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

(USPI = United States Prescribing Information; EUSmPC = European Union Summary of medicinal Product Characteristics)¹

nach: Ludwig H, Delforge M, Facon T et al., Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. Leukemia 2018; 32:1542–60; <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0040-1>

Dieser teratogene Effekt ist allen IMiDs – also auch Lenalidomid (Revlimid®) und Pomalidomid (Imnovid®) – gemeinsam, weshalb eine entsprechende Patientenaufklärung inklusive der Empfehlung für kontrazeptive Maßnahmen für diese Substanzklasse obligat ist.²⁻⁷ Ebenso zeigen alle drei Vertreter ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen. Daher muss bei Einsatz dieser Substanzklasse begleitend eine Form der Antikoagulation eingeleitet werden. Unter Berücksichtigung patienten-, krankheits- und therapieassoziierter Faktoren lässt sich dieses Risiko genauer einschätzen. Je nach Konstellation der Risikofaktoren reichen die Empfehlungen zur Antikoagulation dann vom Einsatz von niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosierung über die Gabe von Acetylcysteinsäure bis hin zur therapeutischen Antikoagulation mit Warfarin. Ein Leitfaden ist der **Tabelle 1** zu entnehmen.¹

Neue orale Antikoagulantien wie Rivaroxaban, Apixaban, Edoxapan und Dabigatran haben ebenfalls bereits Wirksamkeit zur Thromboembolieprophylaxe unter IMiD-Therapie bewiesen. Obwohl derzeit noch keine offiziellen Empfehlungen zum Einsatz von DOAK in dieser Indikation existieren, werden sie im klinischen Alltag bereits immer wieder und durchwegs sicher angewendet.² Weitere typische Nebenwirkungen unter IMiD-Therapie sind Zytopenien wie Neutropenie, Anämie und Thrombopenie sowie generalisierte Hautexantheme.³⁻⁸ Polyneuropathien (PNP) und kardiale Rhythmusstörungen finden sich vor allem unter Thalidomid, deutlich weniger unter Lenalidomid oder Pomalidomid.⁹ Bei längerer Therapiedauer, wie z. B. Lenalidomid-Erhaltung, kann es zum Auftreten von Diarrhöen kommen.¹⁰ Zudem besteht unter Thalidomid- und Lenalidomid-Erhaltungstherapie ein erhöhtes Risiko für sekundäre maligne Neoplasien.¹¹⁻¹³

Management von AEs unter IMiD-Therapie

Bezüglich der hämatologischen Toxizität sind regelmäßige laborchemische Kontrollen unter Therapie unerlässlich. Neben Dosismodifikationen entsprechend den jeweiligen Fachinformationen kommen supportiv G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) und ESAs

(Erythropoietin Stimulating Agents) zum Einsatz. Je nach Klinik ist zudem die bedarfsorientierte Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten erforderlich.

Tab. 1: IMiDs: Risiko für Thromboembolien und Prophylaxe¹

Risk factor	Recommendation for prophylaxis
Patient-related risk factor Obesity ^a History of VTE Central-venous catheter or pacemaker Comorbidities ^b Inherited thrombophilia or blood clotting disorders Surgical procedures ^c	For patient-, myeloma- and other medication-related risk factors: If one risk factor, aspirin 81–325 mg, once daily; if two or more risk factors are present, LMWH (equivalent of enoxaparin 40 mg once daily) or full-dose warfarin (target INR 2–3)
Myeloma-related risk factors Active uncontrolled disease Hyperviscosity	
Other medication-related risk factors Erythropoietin	For myeloma medication-related risk factors: LMWH (equivalent of enoxaparin 40 mg once daily) or full-dose warfarin (target INR 2–3)
Myeloma medication-related risk factors IMiDs High-dose dexamethasone ^d Doxorubicin Multiagent chemotherapy	

LMWH = low molecular weight heparin; IMiDs immunomodulatory agents; INR = international normalized ratio; VTW = venous thromboembolism

^a Defined as a body mass index ≥ 30 kg/m²

^b Comorbidities include diabetes, infections, cardiac diseases, chronic renal disease, and immobilization

^c Surgical procedures include general surgery, any anaesthesia, trauma, vertebroplasty, and kyphoplasty

^d ≥ 480 mg/month

nach: Ludwig H, Delforge M, Facon T et al., Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2018; 32:1542–15; <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0040-1>

Abb. 2: IMiDs: Management von AEs

Allgemeine Empfehlungen

Averse event	Supportive care
Neutropenia	G-CSF
Anemia	Red cell transfusion; start of erythropoietin*
Thrombocytopenia	Platelet transfusion
Diarrhea	Loperamide
Rash	Limited, localized rash: antihistamines and topical steroids
	Mild but extensive rash: short course of low-dose prednisone
VTE	Thromboprophylaxis (aspirin for patients at standard risk for VTE and LMWH or adjusted-dose warfarin in high-risk patients) is indicated when lenalidomide is combined with dexamethasone or cytotoxic agents

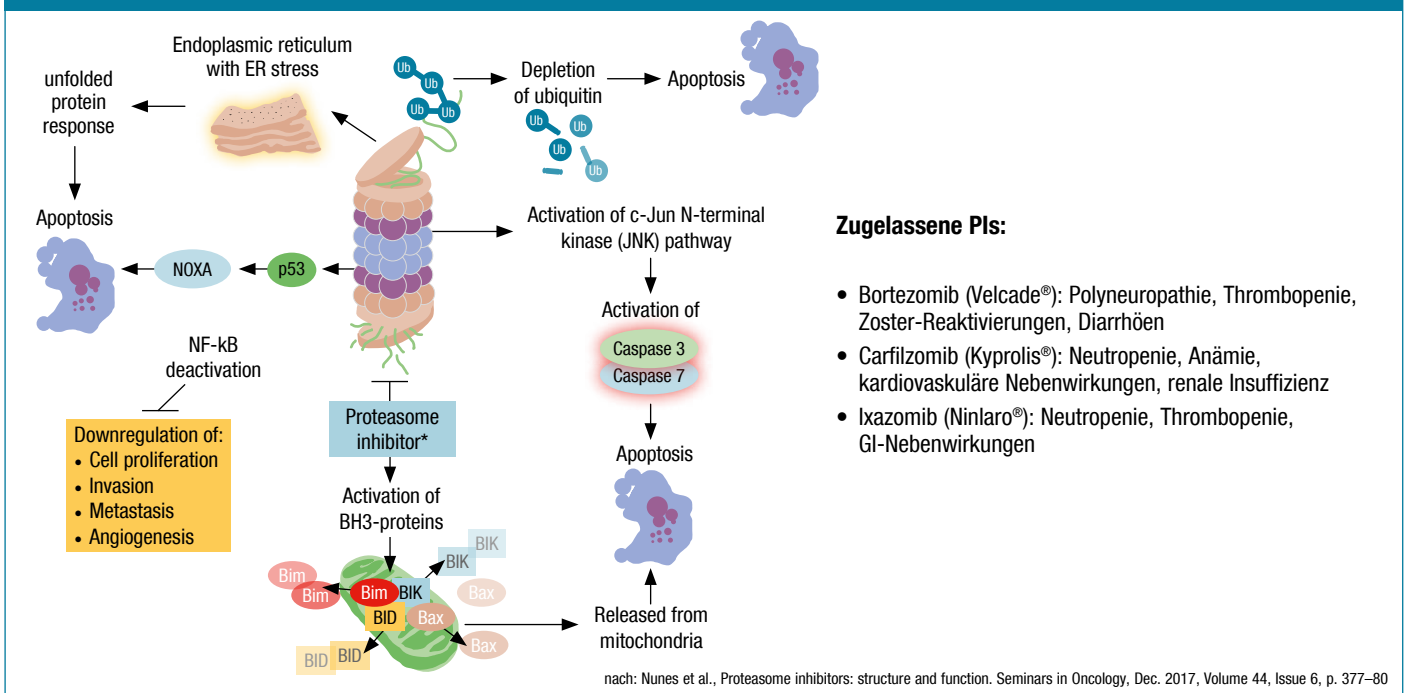
* Concomitant use of erythropoietin with lenalidomide-based combinations may increase risk of VTE; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor, VTE = venous thromboembolism, LMWH = low molecular weight heparin

nach: Van de Donk et al., Lenalidomid for the treatment of R/R multiple myeloma. *Cancer Management and Research* 2012; 4:253–68

Tipps aus der klinischen Praxis

- **Zytopenien:** bei „Frail“-Patienten → Therapiestart z. B. Len in reduzierter Dosis oder Pom 4 mg alternierend jeden 2. Tag, bei guter Verträglichkeit Eskalation auf empfohlene Dosis
- **Diarrhöen:** Therapiestopp bei G3–4-Toxizität, bis Klinik abgeklungen, IMMER Stuhlkulturen bakteriell/viral, diätologische Beratung, bei fehlendem Ansprechen auf Loperamid Versuch mit Cholestyramin (Quantalan®), vereinzelt Benefit durch Probiotika, evtl. Restart mit Dosisreduktion
- **Exanthem:** Therapiestopp, bis Klinik abgeklungen, Virusserologie, Komedikation prüfen (Cotrimoxazol? Allopurinol?), Restart in reduzierter Dosis

Abb. 3: Proteasom-Inhibitoren: Substanzspezifische Nebenwirkungen



Zugelassene PIs:

- Bortezomib (Velcade®): Polyneuropathie, Thrombopenie, Zoster-Reaktivierungen, Diarrhöen
- Carfilzomib (Kyprolis®): Neutropenie, Anämie, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, renale Insuffizienz
- Ixazomib (Ninlaro®): Neutropenie, Thrombopenie, GI-Nebenwirkungen

In der klinischen Praxis zeigt sich, dass insbesondere bei älteren Patienten mit Kombinationstherapien von einer erhöhten hämatologischen Toxizität ausgegangen werden muss. Hier kann ein Therapiebeginn in reduzierter Dosierung mit langsamer Eskalation auf die maximal verträgliche Dosis sinnvoll sein. Zudem ist bei Lenalidomid die Dosis aufgrund der Pharmakokinetik stets an die renale Funktion anzupassen.

Bei Auftreten eines Exanths sollte die IMiD-Gabe zunächst gestoppt und eine Kortisontherapie in Kombination mit Antihistaminika eingeleitet werden.¹⁴ Zudem ist ein Überprüfen der Komedikation sinnvoll. Häufig wird Cotrimoxazol zur Infektprophylaxe oder Allopurinol zur Harnsäuresenkung eingenommen. Beide Substanzen kommen ebenfalls als Auslöser von Hautreaktionen infrage. Meist kann die IMiD-Therapie nach Abklingen der klinischen Symptomatik in zunächst reduzierter Dosis wieder re-etabliert und oft sogar wieder auf die empfohlene Maximaldosis gesteigert werden.

Bei Auftreten von Diarrhöen werden primär adäquate Rehydrierung und Elektrolytsubstitution sowie die Gabe von Loperamid empfohlen. Stuhlkulturen zum Ausschluss einer Superinfektion sind obligat. Gerade nach länger anhaltender Lenalidomid-Therapie sollten die Möglichkeit chologener Diarrhöen durch eine Schädigung der Darmmukosazellen und der Einsatz von Cholestyramin angedacht werden. Als Ultima Ratio kommen Anticholinergika (z. B. Atropin) oder Somatostatin-Analoga (z. B. Octreotid) zum Einsatz (Abb. 2).

Häufige Nebenwirkungen unter PI-Therapie

An Proteasom-Inhibitoren stehen derzeit in der klinischen Praxis Bortezomib (Velcade®), Carfilzomib (Kyprolis®) und Ixazomib (Ninlaro®) zur Verfügung. Allen Vertretern dieser Substanzklasse gemeinsam sind die Hämatotoxizität mit Zytopenien sowie eine gastrointestinale Toxizität mit Nausea, Obstipation oder auch Diarrhö. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für Zoster-Reaktivierungen, weshalb eine begleitende antivirale

Prophylaxe verpflichtend ist. Darüber hinaus ist aber jede dieser Substanzen durch ganz typische Nebenwirkungen charakterisiert, die im klinischen Alltag auch ausschlaggebend für Therapieentscheidungen sind. So ist bei Bortezomib vor allem die häufig auftretende und praktisch irreversible Polyneuropathie limitierend, während bei Carfilzomib kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie hypertensive Entgleisung, kardiale Dekompensation, Herzrhythmusstörungen, kardiale Ischämien und Bronchospasmen mit COPD(Chronic Obstrucive Pulmonary Disease)-Exazerbationen beobachtet werden. Ixazomib zeichnet sich hier durch eine sehr gute Verträglichkeit – auch in Kombinationstherapien und im höheren Lebensalter – aus (Abb. 3).^{15–20}

Management von AEs unter PI-Therapie

Bezüglich der hämatologischen Toxizität gelten dieselben Empfehlungen wie unter IMiD-Therapie, also Substitution von Blutprodukten je nach Klinik, Einsatz von G-CSF und ESAs sowie Dosisanpassungen entsprechend den jeweiligen Fachinformationen.

Bortezomib

Unter Bortezomib ist das sorgfältige und engmaschige Monitoring polyneuropathischer Beschwerden ganz entscheidend. Einfach und sofort in der onkologischen Ambulanz durchführbar ist das Fragen nach Alltags-tätigkeiten, wie z. B.: „Können Sie problemlos Knöpfe schließen? Die Tür aufsperrern? Unterschreiben? Einen Stift halten?“ Es gibt Empfehlungen zur Dosisreduktion je nach Schweregrad der PNP. Da sich die Neuropathie jedoch praktisch nicht mehr erholt und die Patienten in ihrer Lebensqualität massiv beeinträchtigt, ist hier mit Sicherheit die wichtigste Maßnahme das rechtzeitige Beenden der Therapie. Zur Schmerzkontrolle kommen insbesondere Opiode in Kombination mit Antiepileptika und trizyklischen Antidepressiva zum Einsatz. Zum Management von AEs unter Bortezomib sowie zu den allgemeinen Empfehlungen für Bortezomib und Thalidomid bei PNP siehe Tabellen 2 und 3.

Tab. 2: Bortezomib: Management von AEs

Allgemeine Empfehlungen

- **Thrombocytopenia:** platelet transfusions
- **Localized skin reactions:** rotate sites of injection
- **Viral infections especially VZV:** antiviral prophylaxis is mandatory
- **Peripheral Neuropathy:** close monitoring of symptoms and dosemodification as recommended, substitution of vitamin B12, B6

Tipps aus der klinischen Praxis

- **PNP:** aktives Nachfragen nach Beschwerden (z. B. Knöpfe schließen, Schreibfähigkeit), Vitamin B12 und Folsäure monitorieren, RECHTZEITIG AUFHÖREN!
- **Rezidivierende (Zoster-)Infektionen:** Substitution von Immunglobulinen, Impfung mit Totimpfstoff Shingrix®
- **Lokale Hautreaktionen:** Nachtkerzenöl, Fenistil-Gel

nach: Mohan M, Matin A, Davies FE. Update on the optimal use of bortezomib in the treatment of multiple myeloma. Cancer Manag Res 2017; 9:51–63; <https://doi.org/10.2147/CMAR.S105163>

Tab. 3: PNP: Allgemeine Empfehlungen für Bortezomib und Thalidomid

Severity of neuropathy	Thalidomide dose adjustment	Bortezomib dose adjustment	Management of PN symptoms and pain
Grade 1 (asymptomatic paresthesia, weakness and/or loss of reflexes) with no pain or loss of function	Continue to monitor the patient with clinical examination. Consider reducing dose if symptoms worsen. However, dose reduction is not necessarily followed by improvement of symptoms.	None; consider SC administration	
Grade 1 with pain or grade 2 (moderately symptomatic; interfering with function but not with activities of daily living)	Reduce dose or interrupt treatment and continue to monitor the patient with clinical and neurological examination. If no improvement or continued worsening of the neuropathy, discontinue treatment. If the neuropathy resolves to Grade 1 or better, the treatment may be restarted, if the benefit/risk is favorable.	Reduce dose to 1,0 mg/m ² twice weekly or change treatment schedule to 1,3 mg/m ² once per week; use SC administration	Anti-epileptic agents, tricyclic anti-depressants; topical pain medications (lidocaine, capsaicin); analgesics according to WHO three-step „ladder“ 1. non-opioids (aspirin and paracetamol) 2. mild opioids (codeine) 3. strong opioids (morphine) Pain medication should be given at a fixed schedule every 3–6 hours, rather than „on demand“
Grade 2 with pain or grade 3 (severely symptomatic; interfering with activities of daily living)	Discontinue treatment	Withhold treatment until symptoms of toxicity have resolved. When toxicity resolves re-initiate treatment, and reduce dose to 0,7 mg/m ² once per week	
Grade 4 (neuropathy which is disabling) and/or severe autonomic neuropathy	Discontinue treatment	Discontinue treatment	

nach: Ludwig H, Delforge M, Facon T et al., Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. Leukemia 2018; 32:1542–60; <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0040-1>

Carfilzomib

Die Toxizität von Carfilzomib, insbesondere die kardiovaskuläre Toxizität, korreliert mit der applizierten Dosis. Eine Dosisreduktion ist somit – neben adäquater und zeitgerechter Prämedikation, suffizienter Blutdruckkontrolle und ausgeglichener Flüssigkeitsbilanzierung – ein weiteres Tool, um die Therapieverträglichkeit zu optimieren. Patienten mit anamnestisch rezidivierender kardialer Dekompensation und/oder hypertensiver Entgleisung haben a priori ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen und sollten bezüglich anderer Therapieoptionen evaluiert werden. Nach Möglichkeit sollten die Patienten noch vor Therapiestart, z. B. mittels selbst geführtem Blutdruckprotokoll, auf das Vorliegen solcher Risikofaktoren gescreent werden. Auch insuffizient kontrolliertes Vorhofflimmern und das Vorliegen einer

pulmonalen Hypertonie stellen Risikofaktoren da. Allgemeine Empfehlungen für Carfilzomib und das Management von AEs unter Carfilzomib siehe **Tabellen 4 und 5**.

Häufige Nebenwirkungen unter Therapie mit monoklonalen Antikörpern (mAbs)

Aktuell in der Myelomtherapie zugelassene Anti-CD38-Antikörper sind Daratumumab (Darzalex®) und Isatuximab (Sarclisa®). Mit Elotuzumab (Empliciti®) als Anti-SLAMF7-Antikörper steht eine weitere sogenannte Immuntherapie im relapsierten/refraktären Therapiesetting zur Verfügung. Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Antikörpertherapie beschrieben sind, sind infusionsassoziierte Reaktionen ▶

(IRR = Infusion-related Reactions). Diese werden üblicherweise nur im Rahmen der Erstapplikation beobachtet und stellen in der Praxis eigentlich keinen Grund für einen Therapieabbruch dar.

Bezüglich Anti-CD38-Antikörper ist eine Interferenz mit der Blutgruppenbestimmung zu beachten, da diese auch an das CD38-Oberflächenantigen der Erythrozyten binden, was zu einem positiven indirekten COOMBS-Test führt.^{21–22} Außerdem können sie aufgrund ihrer Struktur als IgGk-Antikörper bei Myelompatienten mit einem IgGk-Paraprotein die Response-Beurteilung verfälschen, wenn ein Anstieg unmittelbar nach Antikörperapplikation irrtümlicherweise als Progression des Paraproteins fehlgedeutet wird. Abgesehen von IRR sollte bei Antikörpertherapie vor allem auf die hämatologische Toxizität und eine erhöhte Rate an respiratorischen Infekten geachtet werden.^{21–24}

Management von AEs unter Therapie mit mAbs

Noch vor Beginn einer Anti-CD38-Antikörpertherapie ist eine Blutgruppenbestimmung des Patienten durchzuführen und im Rahmen eines Best-Match-Programms zu evaluieren. Das heißt, dass das Antigenprofil des Patienten erhoben und gespeichert wird, um im Falle eines Transfusionsbedarfs aus dem Blutkonservenpool die am besten zum Empfänger passenden Konserven auswählen zu können. Zudem sollte der Patient einen entsprechenden Ausweis erhalten, in dem sowohl die Indikation und Bezeichnung der Antikörpertherapie als auch die Blutgruppe und betreuende Klinik des Patienten vermerkt sind. Darüber hinaus ist bei jeder Antikörpertherapie auf eine entsprechende Prämedikation mit Methylprednisolon 100 mg, Antihistaminika 25–50 mg und Antipyretika möglichst zeitgerecht 45–90 Minuten vor Infusionsbeginn zu achten. Methylprednisolon ist in einer Dosierung von 20 mg auch an den beiden Folgetagen – zumindest bei den ersten vier Gaben – empfohlen. Bei fehlender Akuttoxizität kann die Postmedikation in den Folgezyklen entfallen. Bei Patienten mit COPD wird zusätzlich Montelukast in einer Dosis von 10 mg als Bestandteil der Prämedikation empfohlen. Diese Patienten sollten an den Tagen nach der Antikörpertherapie eine inhalative Therapie mit Bronchodilatoren und Kortikosteroiden fortführen. Daratumumab steht mittlerweile auch als subkutane Formulierung zur Verfügung. Dies erlaubt eine für Patienten wesentlich komfortablere

Tab. 4: Allgemeine Empfehlungen zum Management von AEs unter Carfilzomib

Prophylaxis	Instruction	Purpose
Hydration	Instruct the patient to drink 8 cups of water per day during dosing Administer 250–500 ml IV normal saline pre-dose and again post-dose as needed	Prevention of fatigue Reduction in risk of renal toxicity and tumor lysis syndrome
Dexamethasone	Administer 4 mg orally or IV prior to all doses of carfilzomib during cycle 1 and prior to all carfilzomib doses during the first cycle of dose escalation to 27 mg/m ²	Prevention/alleviation of flu-like (infusion-related) symptoms
Antivirals	Administer valacyclovir or acyclovir	Particularly important in patients with a history of herpesvirus infections
Antibacterials	Administer moxifloxacin, levofloxacin, cotrimoxazole, or ciprofloxacin	Prevention of infections related to immunosuppression, especially important for patients at risk of certain infections, including urinary tract infections and pneumonia

nach: Dimopoulos & Terpos, 2010; Mateos, 2010

Applikation und scheint zudem mit deutlich weniger IRR verbunden zu sein (Tab. 6).^{25–26} Tabelle 7 enthält Tipps für das Management von monoklonalen Antikörpern für die klinische Praxis.

Häufige Nebenwirkungen unter Belantamab-Mafodotin

Belantamab-Mafodotin (Blenrep[®]) ist ein Anti-BCMA(B-Cell Maturation Antigen)-Antikörper IgG1k, gekoppelt mit Mafodotin. Mafodotin besteht aus dem zytotoxischen Wirkstoff Monomethyl-Auristatin F, welcher die Tubulin-Polymerisation in der Zelle hemmt und somit einer klassischen Chemotherapie entspricht. Belantamab-Mafodotin wurde rezent als Monotherapie beim relapsierten/refraktären Myelom zugelassen.

Tab. 5: Management von AEs unter Carfilzomib: Tipps für die klinische Praxis

Tipps klinische Praxis: CV-Events

- Echokardiografie und RR-Monitoring (z. B. 24-h-RR) vor Therapiebeginn: EF↓, Hinweis auf KHK, pulmonale Hypertension → Therapiealternativen?
- Vorhofflimmern: vorbekannt und frequenzkontrolliert → Start Kyprolis[®] unter sorgfältigem Monitoring; Vorhofflimmern de novo/tachykard → Therapiealternativen
- Hypertension: Patienten RR-Tagebuch führen lassen, RR wenn möglich noch vor Therapiestart optimieren und RR-Medikation unter laufender Therapie anpassen
- Vor Infusionsbeginn auf euvolämen Status achten, Hypervolämie erhöht das Risiko für kardiale Dekompensation

Nebenwirkungen treten meist im Rahmen der ersten beiden Zyklen auf. Applikation der ersten beiden Zyklen daher möglichst stationär mit RR-Monitoring und Flüssigkeitsbilanzierung.

Bei guter Verträglichkeit ab dem 3. Zyklus:

Carfilzomib 70 mg/m² KOF d 1-8-15 1x wöchentlich in Kombination mit DEXA +/- Dara

Carfilzomib 56 mg/m² KOF d 1-8-15 1x wöchentlich in Kombination mit Len/Pom/Cyclophosphamid

Tipps für die klinische Praxis: pulmonale/renale Events

- Bekannte COPD: Optimierung Inhalationstherapie vor Therapiestart, Montelukast 10 mg (Singulair[®] als Bestandteil der Prämedikation)
- Renale Insuffizienz: häufig langsame Einschränkung der renalen Funktion mit Ansteigen von Kreatinin und Absinken der GFR → daher auf euvolämen Status achten, meiden nephrotoxischer Medikation, frühzeitig Nephrologen zur Optimierung der Komedikation miteinbeziehen

An **Nebenwirkungen** wurden in den bisherigen Studien sowohl Zytopenien, insbesondere Thrombopenien, als auch IRR beobachtet. Auch gastrointestinale Beschwerden wie Nausea und Diarrhö, Infektionen sowie transiente Anstiege der Leberfunktionsparameter gehören zu den üblichen Nebenwirkungen. Ganz spezifisch für diese Substanz ist aber das gehäufte Auftreten von Keratopathien und mikrozystischen epithelialen Veränderungen in der Cornea (MEC = Microcyst-like Epithelial

Change), weshalb ein engmaschiges okuläres Monitoring – gerade in der Anfangsphase der Therapie – empfohlen ist.²⁷

Bei dieser Therapie ist vor allem eine enge Kooperation mit Fachärzten der Augenheilkunde erforderlich. Sowohl die Keratopathien als auch die MECs zeigen sich beim Großteil der Patienten reversibel. Entscheidend ist aber, dass diese Nebenwirkungen rechtzeitig erkannt und in ihrem Schweregrad akkurat eingeschätzt werden. Je nach Graduierung ▶

Tab. 6: Allgemeine Empfehlungen zum Management von AEs unter den monoklonalen Antikörpern Elotuzumab und Daratumumab/Isatuximab

	Elotuzumab	Daratumumab/Isatuximab
Timing	45–90 minutes prior to infusion	Approx. 1 hour prior to infusion
Premedication	Dexamethasone (8 mg IV) H1 blocker: diphenhydramine (25–50 mg orally or IV) or equivalent H2 blocker: ranitidine (50 mg IV or 150 mg orally) or equivalent Paracetamol/acetaminophen (650–1.000 mg orally)	IV corticosteroid (methylprednisolone 100 mg) or equivalent dose of an intermediate-acting or long-acting corticosteroid Oral antipyretic (paracetamol 650–1,000 mg) Oral or IV antihistamine (diphenhydramine 25–50 mg) or equivalent Consider montelukast prior to first infusion Following the second infusion, the dose of IV corticosteroid may be reduced (methylprednisolone 60 mg)
Post-infusion medication		Oral corticosteroid (methylprednisolone 20 mg) or equivalent on each of the 2 days following all infusions. If daratumumab is used in combination with other drugs, a corticosteroid dose should be considered on the day after infusion. In those receiving a corticosteroid dose on day plus one, subsequent dosing may be omitted. In patients with a history of obstructive pulmonary disorder: use post infusion medication including short- and long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids
Treatment	If grade ≥ 2 IRR occurs, infusion must be interrupted Monitor vital signs every 30 minutes for 2 hours Upon resolution to grade ≤ 1 , restart administration at 0,5 mL/min with gradual increase at rate of 0,5 mL/min every 30 min as tolerated to the rate at which IRR occurred; if no recurrence of IRR, escalation can be resumed Grade 3 \geq IRR may require permanent discontinuation and emergency treatment	For IRRs of any grade/severity immediately interrupt infusion If grade 1–2 IRR occurs, once patient is stabilized, resume infusion at half the rate at which the IRR occurred; if no recurrence of IRR, escalation can be resumed If grade 3 IRR occurs, once IRR decreases to grade ≤ 2 , restart infusion at no more than half the rate at which IRR occurred; if no recurrence of IRR, escalation can be resumed Permanently discontinue in the event of life-threatening (grade 4) IRRs at first or at any subsequent infusion

nach: Ludwig H, Delforge M, Facon T et al., Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2018; 32:1542–15; <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0040-1>

Tab. 7: Monoklonale Antikörper: Tipps aus der klinischen Praxis

Allgemeine Tipps	Notfallmaßnahmen
<ul style="list-style-type: none"> • WICHTIG! Blutgruppenbestimmung + Best-Match-Programm vor Start Anti-CD38-Antikörpertherapie • Patientenausweis mit Therapieart, Indikation, Blutgruppe, betreuender Klinik • Zeitgerechte Prämedikation (z. B. Methylprednisolon 100 mg, Diphenhydramin 25 mg und Paracetamol 1 g i.v.) 45–90 min vor Start • Langsame Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit • Montelukast (Singulair®) 10 mg 30 min vor Infusionsbeginn bei COPD • Inhalationstherapie mit Bronchodilatoren und Kortikosteroiden 2–3 Tage nach Antikörpertherapie bei COPD • Monitoring RR, HF, SO₂, Temperatur bei Erstgabe alle 30 Minuten bis Applikationsende und stationäre Nachbeobachtung bis zum Folgetag • Therapiefortführung meist trotz Auftretens einer IRR bei Erstgabe, im weiteren Verlauf komplikationslos 	<ul style="list-style-type: none"> • Bereithalten der Notfallmedikation (Methylprednisolon 100 mg, 25 mg Diphenhydramin, 1 g Paracetamol, O₂ (Bronchodilatoren) in unmittelbarer Patientennähe • Bei asymptomatischem RR-Anstieg + HF-Anstieg und/oder Hustenreiz/Kratzen im Hals: <ul style="list-style-type: none"> – Stopp der Infusion und Observanz – Restart bei Normalisierung der Vitalparameter bzw. Symptomrückbildung evtl. mit langsamerer Geschwindigkeit • Bei symptomatischem RR/HF-Anstieg +/- Bronchospasmus: <ul style="list-style-type: none"> – Stopp der Infusion – Applikation der Notfallmedikation + Observanz + Monitoring Vitalparameter – Restart mit langsamerer Infusionsgeschwindigkeit 60 Minuten nach vollständigem Abklingen der Klinik

sind Therapieunterbrechungen bzw. Dosisanpassungen empfohlen. Das erste augenärztliche Assessment inklusive Spaltlampenuntersuchung sollte noch vor Therapiebeginn erfolgen. Augenärztliche Folgeuntersuchungen sollten im weiteren Verlauf regulär eine Woche vor Applikation der zweiten und dritten Dosis durchgeführt werden. Im weiteren Therapieverlauf ist ein okuläres Follow-up je nach klinischer Symptomatik angezeigt. Alle Patienten sollten supportiv ab Therapiebeginn befeuchtende Augentropfen ohne Konservierungsstoffe viermal täglich verwenden. Vom Tragen von Kontaktlinsen wird abgeraten. Eine prophylaktische Applikation Steroid-basierter Augentropfen zeigte in den Studien keinen präventiven Effekt. Zudem ist eine entsprechende Aufklärung der Patienten über eine mögliche Sehverschlechterung und damit verbundene Beeinträchtigungen z. B. beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen obligat. Empfehlungen zur Dosisreduktion gibt es auch für Thrombopenien und IRR. Diese können den **Tabellen 8 und 9** entnommen werden.²⁸

Häufige Nebenwirkungen unter Selinexor

Die Wirkung von Selinexor (selective inhibitor of nuclear export) (Xpovio®) besteht in einer Hemmung von Proteinen im Zellkern, was wiederum zu einer Aktivierung von Tumorsuppressoren führt. Diese

töten dann die Myelomzellen ab. Aktuell ist die Substanz als Monotherapie in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit mindestens vier Vortherapien zugelassen. In Studien wurde Selinexor jedoch bereits in verschiedenen Kombinationen mit anderen Substanzen geprüft. Dabei zeigte sich, dass insbesondere Nausea, Erbrechen, Anorexie und damit verbundener Gewichtsverlust eine Herausforderung im Nebenwirkungsmanagement darstellen (**Abb. 4**).²⁹⁻³³

Management von AEs unter Selinexor

Wichtig ist eine umfassende antiemetische Prophylaxe während der gesamten Therapie sowie eine ausführliche Aufklärung des Patienten über den drohenden Appetitverlust und die trotzdem notwendige regelmäßige Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr. Bei Therapiestart wird eine kontinuierliche Komedikation mit 5-HT3-Antagonisten (z. B. Ondansetron) und Olanzapin empfohlen. Gegebenenfalls können auch schon a priori NK1R-Antagonisten eingesetzt werden. Wenn diese Maßnahmen nicht ausreichen, können zusätzlich Megestrolacetat und Cannabinoide versucht werden. Im klinischen Alltag hat es sich bewährt, nach Möglichkeit eine unmittelbare Betreuungsperson des Patienten, also entweder Angehörige oder auch häusliches Pflegepersonal, in die Aufklärung und Therapieobservanz einzubeziehen. Eine kontinuierliche diätologische Betreuung durch Fachpersonal sowie das selbstständige Führen von Ernährungs- und Gewichts-

Tab. 8 und 9: Belantamab-Mafodotin: empfohlene Dosisreduktionen bei AE

Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen an der Hornhaut			Dosisanpassung aufgrund anderer Nebenwirkungen		
Kategorie	Befunde der augenärztlichen Untersuchung	Empfohlene Dosisanpassung	Nebenwirkung	Schweregrad	Empfohlene Dosisanpassung
Leicht	Befund(e) der Hornhautuntersuchung Leichte oberflächliche Keratopathie	Fortführung der Behandlung mit aktueller Dosis	Thrombozytopenie	Grad 2–3: Thrombozytenzahl 25.000 bis < 75.000/Mikroliter	Behandlung mit BLENREP unterbrechen und/oder die Dosis von BLENREP auf 1,9 mg/kg KG senken
	Änderung des bestkorrigierten Visus Abnahme des Visus um eine Zeile gegenüber dem Ausgangswert			Grad 4: Thrombozytenzahl < 25.000/Mikroliter	Behandlung mit BLENREP unterbrechen, bis sich die Thrombozytenzahl auf Grad 3 oder niedriger verbessert hat. Wiederaufnahme oder Therapie mit einer reduzierten Dosis von 1,9 mg/kg KG
Moderat	Befund(e) der Hornhautuntersuchung Moderate oberflächliche Keratopathie	Unterbrechung der Behandlung, bis der Befund und der bestkorrigierte Visus einen Schweregrad von leicht oder niedriger erreicht haben. Wiederaufnahme der Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 1,9 mg/kg KG	Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 2 (moderat)	Infusion unterbrechen und unterstützende Behandlung einleiten. Sobald die Symptome abklingen, die Infusion mit einer um mindestens 50 % niedrigeren Infusionsrate fortsetzen.
	Änderung des bestkorrigierten Visus Abnahme des Visus um 2 oder 3 Zeilen gegenüber dem Ausgangswert (und Visus nicht schlechter als 0,1)			Grad 3 oder 4 (schwerwiegend)	Infusion unterbrechen und unterstützende Behandlung einleiten. Sobald die Symptome abklingen, die Infusion mit einer um 50 % niedrigeren Infusionsrate fortsetzen. Im Falle einer anaphylaktischen oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktion dauerhafte Beendigung der Infusion und Einleitung einer angemessenen Notfallversorgung.
Schwerwiegend	Befund(e) der Hornhautuntersuchung Schwere oberflächliche Keratopathie Epitheldefekt der Hornhaut	Unterbrechung der Behandlung, bis der Befund und der bestkorrigierte Visus einen Schweregrad von leicht oder niedriger erreicht haben. Bei Verschlechterung der Symptome und fehlendem Ansprechen auf eine angemessene Behandlung sollte ein Abbruch in Erwägung gezogen werden.			

Nebenwirkungen wurden nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute eingestuft.

modifiziert nach: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200825148987/axn_148987_de.pdf

Abb. 4: Selinexor: häufige AEs

Sd is an oral partner to combine with other effective anti-myeloma drug classes

	Phase I: Selinexor (n = 81) ¹	Phase Ib/2: STOMP (n = 146) ²⁻⁵	Phase III: BOSTON (n = 402) ⁶
PATIENTS	heavily pretreated RRMM	relapsed or Refractory MM	relapsed or Refractory MM
DOSE	RP2D: Selinexor 45 mg/m ² (80 mg) + Dexamethasone 20 mg twice weekly	SVd: Selinexor 100 mg + Bortezomib 1,3 mg/m ² + Dexamethasone 40 mg QW SRd: Selinexor 60 mg QW + Lenalidomide 25 mg QD + Dexamethasone 40 mg QW SDD: Selinexor 100 mg + Daratumumab 16 mg/kg + Dexamethasone 40 mg, all QW	SVd: Selinexor 100 mg QW + Bortezomib 1,3 mg/m ² QW + Dexamethasone 20 mg BIW Vd: Bortezomib 1,3 mg/m ² BIW (QW after 8 cycles) + Dexamethasone 20 mg BIW
EFFICACY	ORR of Sd: 50 % (n = 12)	ORR SPd: 50 %; SVd: 63 %; SRd: 81 %; SDD: 69 %; SKd: 78 % mPFS SPd: 12,2 mo.; SVd: 9,0 mo.; SDD not reached	mPFS: SVd: 13,39 mo. vs. Vd: 9,46 mo. (HR = 0,70; p = 0,0066). 47 % Increase in median PFS on SVd vs. Vd
SAFETY	Most common adverse events: nausea, fatigue, decreased appetite/anorexia, diarrhea, vomiting, weight decrease, blurred vision, thrombocytopenia, neutropenia, anemia, leukopenia		

MM = multiple myeloma; ORR = overall response rate; QW = weekly; RP2D = recommended phase II dose; RR = relapsed refractory; Sd = selinexor + dexamethasone
 modifiziert nach: 1. Chen C et al., SPd presented EHA Annual Meeting, 2019. 2. Bahlis N et al., Blood Dec 2018; 132(24):2546–54. 3. White D et al., SRd presented at ASH Annual Meeting, December 2017. 4. Gasparetto C et al., SDD presented at EHA Annual Meeting, 2019. 5. Gasparetto C et al., SKd presented at EHA Annual Meeting, 2019. 6. KPT BOSTON Press Release, March 02, 2020

protokollen kann ebenfalls hilfreich sein. Nach 1–2 Monaten Therapie kommt es meist zu einer spontanen Besserung der gastrointestinalen Nebenwirkungen. Daher ist es sinnvoll, die Behandlung nicht voreilig zu beenden, sondern die Anfangsphase eventuell durch regelmäßige intravenöse Antiemese mit Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution zu begleiten.³⁴

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch die Novel Agents viele Verbesserungen im Gesamtüberleben von Myelompatienten erzielt werden konnten. Dennoch handelt es sich in den meisten Fällen nach wie vor um eine unheilbare Erkrankung. Umso wichtiger ist es daher, durch entsprechende Begleitung und Setzen adäquater Maßnahmen die Therapieverträglichkeit zu optimieren. Zum einen sollen wirksame Therapien nicht voreilig aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden, wenn unerwünschte Effekte durch entsprechende Maßnahmen

kontrolliert werden können. Zum anderen ist es gerade aufgrund des nun deutlich besseren Gesamtüberlebens für unsere Patienten wichtig, auch Lebensqualität und damit Lebensfreude zu erhalten.

Selinexor: Tipps aus der klinischen Praxis

- Vor Therapiebeginn Aufklärung des Patienten UND seiner Care Giver über die zu erwartenden GI-Nebenwirkungen
- Etablierung einer Komedikation mit Aprepitant (z. B. Emend® 120 mg p.o. 1x/3 Wochen), 5-HT3-Antagonisten (Zofran zydis® 8 mg p.o. 2x/d) und Metoclopramid (Paspertin® 3–4x/d p.o.)
- Diätologische Betreuung durch Fachpersonal während der gesamten Therapie
- Führen eines Ernährungs- und Gewichtsprotokolls
- Bei Versagen der oralen Antiemese parenterale Applikation mit zusätzlich Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution
- Versuch mit Cannabinoiden und/oder Megesterol Acetat

¹ Ludwig H et al., Leukemia 2018; 32:1542–60

² Cate-Hoek AJ et al., Thromb Res 2015; 136:13–18

³ European Medicines Agency. Thalidomide Celgene: EPAR – product information, 2015; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf (accessed 18 Feb 2021)

⁴ European Medicines Agency. Revlimid: EPAR – product information, 2017; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf (accessed 18 Feb 2021)

⁵ European Medicines Agency. Imnovid: EPAR – product information, 2017; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf (accessed 18 Feb 2021)

⁶ United States Food and Drug Administration. Thalidomide Celgene: label information, 2015; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020785s051lbl.pdf (accessed 18 Feb 2021)

⁷ United States Food and Drug Administration. Revlimid: label information, 2017; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021880s051lbl.pdf (accessed 18 Feb 2021)

⁸ United States Food and Drug Administration. Pomalyst: label information, 2016; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204026s012s014lbl.pdf (accessed 18 Feb 2021)

⁹ Glasmacher A et al., Br J Haematol 2006; 132:584–93

¹⁰ Van de Donk et al., Cancer Manag Res 2012; 4:253–68

¹¹ European Medicines Agency. Velcade: EPAR – product information, 2016; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf (accessed 18 Feb 2021)

¹² United States Food and Drug Administration. Velcade: label information, 2017; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021602s043lbl.pdf (accessed 18 Feb 2021)

¹³ European Medicines Agency. Kyprolis: EPAR – product information, 2017; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/0003790/WC500197692.pdf (accessed 18 Feb 2021)

¹⁴ United States Food and Drug Administration. Kyprolis: label information, 2017; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202714s016lbl.pdf (accessed 18 Feb 2021)

¹⁵ United States Food and Drug Administration. Ninlaro: label information, 2016; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208462s001lbl.pdf (accessed 18 Feb 2021)

- ¹⁶ European Medicines Agency. Ninlaro: EPAR – product information, 2017; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003844/WC500217620.pdf (accessed 18 Feb 2021)
- ¹⁷ European Medicines Agency. Darzalex: EPAR – product information, 2016; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf (accessed 18 Feb 2021)
- ¹⁸ United States Food and Drug Administration. Darzalex: label information, 2017; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761036s005lbl.pdf (accessed 18 Feb 2021)
- ¹⁹ European Medicines Agency. Empliciti: EPAR – product information, 2017; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf (accessed 18 Feb 2021)
- ²⁰ United States Food and Drug Administration. Empliciti: label information, 2017; Mateos MV et al., *Lancet Haematol* 2020; pii: S2352–3026(20), 30070–3 [Epub ahead of print]
- ²¹ Usmani SZ et al., Poster 1865, presented at ASH 2019; 7–10 December 2019, Orlando, Florida
- ²² https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761035s005lbl.pdf (accessed 18 Feb 2021)
- ²³ Lonial S et al., *Lancet Oncol* 202; 21(2):207–21
- ²⁴ GSK. Zusammenfassung der Fachinformation Lenarep, Stand 08/2020
- ²⁵ Pawlyn C et al., *Blood* 2014; 124:2467–68
- ²⁶ Attal M et al., *NEJM* 2012; 366:1782–91
- ²⁷ McCarthy PL et al., *NEJM* 2012; 366:1770–81
- ²⁸ Usmani SZ et al., *Blood* 2012; 120:1597–1600
- ²⁹ Bahlis N et al., *Blood* 2018; 132(24):2546–54
- ³⁰ Gasparetto C et al., SdD presented at EHA Annual Meeting 2019
- ³¹ Chen C et al., SPd presented at EHA Annual Meeting 2019
- ³² Gasparetto C et al., SKd presented at EHA Annual Meeting 2019
- ³³ White D et al., SRd presented at ASH Annual Meeting, December 2016
- ³⁴ Karyopharm. Information Selinexor 10/2020

Infektionsmanagement und -prophylaxe

AUTOR



Prof. Dr. Heinz Ludwig
Wilhelminen Krebsforschungsinstitut,
Wien

Infektionen stellen die zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit Multiplem Myelom dar. Ursachen für die erhöhte Infektanfälligkeit sind die immunsuppressiven Folgen der Myelomerkrankung, die negativen Auswirkungen der Myelomtherapie, das hohe mittlere Lebensalter der Patienten und die damit häufig verbundene Polymorbidität. Eine große skandinavische Studie hat ein 10- bzw. 7-mal höheres Risiko für virale bzw. bakterielle Infektionen aufgezeigt, wobei das Infektionsrisiko von einzelnen Patienten wesentlich von deren individueller Immunkompetenz bestimmt wird. Aufgrund dieser Fakten sind umfassende Maßnahmen zur Prävention von Infektionen erforderlich, die hier in kurzer Form als Videostatement erörtert und in schriftlicher Form aufbereitet werden.

Prophylaxemaßnahmen

Impfungen

Allen Patienten mit Multiplem Myelom sollte ein spezifisches Impfprogramm wie in **Tabelle 1** angeführt angeboten werden. Dieses inkludiert eine jährliche Influenza-Impfung sowie Impfungen gegen Pneumokokken und Herpes Zoster. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Impfantwort bei Patienten mit Multiplem Myelom beeinträchtigt ist. Dies ist auch bei der Influenza-Impfung relevant, weswegen man den Impferfolg entweder durch Testung der Antikörperantwort sicherstellen oder a priori gleich zwei Impfdosen in relativ kurzem Zeitintervall (ca. 3–4 Wochen) verabreichen sollte. Bei den anderen genannten Vakzinen empfiehlt sich ein ähnliches Vorgehen; in der klinischen Praxis werden diese Überlegungen allerdings häufig nicht berücksichtigt.

Weitere Prophylaxemaßnahmen

Herpes-Prophylaxe

Bei Patienten unter Therapie mit Proteasom-Inhibitoren ist eine antivirale Prophylaxe mit Aciclovir oder Valganciclovir Standard, bei Behandlung mit CD38-Antikörpern sollte eine solche erwogen werden.

Antibiotikaprophylaxe

Die Wirksamkeit einer antibiotischen Prophylaxe wurde in einer großen randomisierten Studie, in die fast 1.000 Patienten eingeschlossen wurden, unter Beweis gestellt. Durch eine dreimonatige Prophylaxe mit Levofloxacin (40 % der Patienten erhielten auch Trimethoprim-Sulfamethoxazol) konnte das Risiko für Mortalität bzw. febrile Neutropenie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom signifikant gesenkt werden (**Abb.**). Somit ist klar, dass eine antibiotische Prophylaxe

Tab. 1: Impfeempfehlungen für Patienten mit Multiplem Myelom

Vakzine	Empfehlung	Anzahl Dosen	Empfohlen von
Influenza	tri-/quadrivalentes Vakzin	1 jährlich	CDC, NCCN
Pneumokokken	PCV13; danach PPSV23	1	NCCN
Herpes Zoster	Shingrix (rekombinantes Glykoprotein)	2	NCCN
	oder Zostavax (inaktiviert)	4	EMN
Haemophilus influenzae Typ B	alle Patienten	3	CDC, NCCN
Hepatitis A	nur bei nahen Kontakten oder Reisen in endemische Gebiete	2	NCCN
Hepatitis B	nur bei nahen Kontakten oder Reisen in endemische Gebiete	3	NCCN
Meningokokken	Patienten mit Komplementmangel und St. p. Splenektomie	1–2	CDC, NCCN
Lebendimpfstoffe	nicht empfohlen		CDC, NCCN, EMN

adaptiert nach: Ludwig H et al., *Leukemia* 2020; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; EMN = European Myeloma Network

vorteilhaft sein kann, allerdings sollte meines Erachtens eine solche nur bei bestimmten Risikogruppen, wie z. B. bei Patienten mit schlecht kontrollierter Erkrankung, in der Regel bei Therapiebeginn und bei Patienten mit einer anamnestisch erhobenen, stark erhöhten Infektionsanfälligkeit sowie bei jenen mit Polymorbidität und bei sehr betagten Betroffenen durchgeführt werden.

Substitution mit Immunglobulin

Eine Behandlung mit Immunglobulin-Präparaten sollte ebenfalls sehr selektiv vorgenommen werden, wie z. B. bei Patienten, die unter rezidivierenden bakteriellen Infekten leiden und unzureichend auf eine antibiotische Therapie bzw. Prophylaxe ansprechen. Bei diesen Patienten ist ein Behandlungsversuch mit intravenösen oder subkutanen Immunglobulinen (i.d.R. 400 mg/m²) in etwa drei- bis vierwöchigen Intervallen zu überlegen. Damit kann bei einem Teil der Patienten das Infektionsrisiko deutlich gesenkt werden. In internationaler Literatur findet sich die Empfehlung, diese Therapie bei Patienten mit niedrigen polyklonalen Immunglobulin-Spiegeln (unter 500 mg bzw. IgG unter 400 mg/dL) einzuleiten. Dies ist aus meiner Sicht differenziert zu betrachten, da Patienten mit niedrigen Immunglobulin-Serumspiegeln nicht unbedingt eine erhöhte Infektionsneigung aufweisen und vice versa Patienten mit normalen polyklonalen Immunglobulin-Serumwerten unter stark erhöhten Infektionsrisiko leiden können. Daraus

Tab. 2: Empfehlungen der American Society of Hematology zum Umgang mit Patienten mit Multiplem Myelom während der COVID-19-Pandemie

Empfehlungen der American Society of Hematology

Stopp der Myelomtherapie während akuter Infektion mit SARS-CoV-2

Patienten mit aktiver Myelomerkrankung sollen behandelt werden (dies gilt sowohl für Induktion als auch für Erhaltungstherapie).

Wöchentliche und/oder orale Regime, wenn möglich

Überlegung des Einsatzes von 2 statt 3 Medikamenten während der Pandemie (v. a. bei stabiler Erkrankung und Standardrisiko-Zytogenetik)

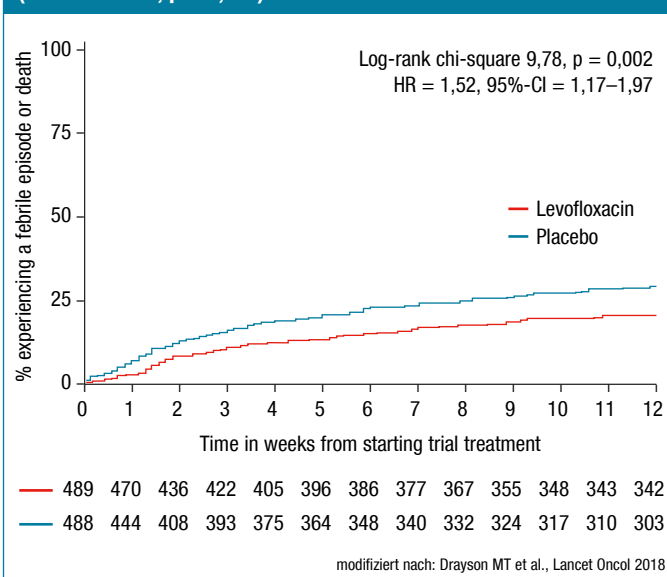
Bisphosphonate: Wechsel zu Zometa alle 3 Monate

Reduktion klinischer Visiten durch Telemedizin und elektronische Rezepte

Empfehlungen für Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind:

- Weiterführen der VRd-Induktion für 6–8 Zyklen
- Patienten, bei denen bereits Stammzellen gesammelt wurden: Fortsetzung der Behandlung, jedoch Transplantation eventuell verschieben

Abb.: Antibiotikaprophylaxe mit Levofloxacin führt zu signifikant verringerter Infektions- und Todesrate gegenüber Placebo (27 % vs. 19 %; p = 0,002)



ergibt sich meiner Meinung nach, dass die klinische Präsentation der Patienten für die Therapieentscheidung maßgebend ist.

COVID-19

Die Infektionsrate mit COVID-19 bei Myelompatienten zeigt große länderspezifische Unterschiede. So finden sich in Österreich und Griechenland, aber auch in Deutschland relativ niedrige Infektionsraten bei Patienten mit Multiplem Myelom. Neben der Immunkompetenz der betroffenen Personen spielen genetische Faktoren eine bedeutende Rolle. Diese betreffen u. a. den ACE2-Rezeptor, der SARS-CoV-2 als Andockstelle dient. Dieser zeigt enorme Polymorphismen und auch Mutationen, was mit einer unterschiedlichen Affinität des Spike-Proteins zum Rezeptor verbunden ist. Weiters zeigen neue Daten, dass Personen mit der Blutgruppe 0 ein um etwa 30 % erniedrigtes Infektionsrisiko aufweisen. Von verschiedenen internationalen Gesellschaften wurden Empfehlungen für die Betreuung von Patienten mit COVID-Infektion publiziert (Tab. 2). Derzeit stehen Remdesivir, rekonvaleszentes Plasma, monoklonale Antikörper und Dexamethason in klinischer Erprobung, wobei solide Wirksamkeitsbeweise vorläufig nur für Dexamethason vorliegen. Diese unbefriedigende Situation führt verständlicherweise zu hohen Erwartungen an COVID-19-Impfstoffe. Es ist zu hoffen, dass diese erfüllt werden können.

Videostatement

Hier kommen Sie zum Videovortrag:
Datum der Aufzeichnung: 23.10.2020

13:10 Min.



Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen. Für den Erwerb von **3 DFP-Punkten** müssen **5 von 8 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben. **Um die DFP-Fragen richtig beantworten zu können, beachten Sie bitte die multimedialen Inhalte.**

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** www.diepunkteon.at/multmy oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Mag. Doris Harreither, MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43 1/522 52 70
- **Einsendeschluss:** 15. September 2023 (für Post und Fax)

Bitte entnehmen Sie unserer Datenschutzerklärung unter www.medmedia.at/home/datenschutz/, wie wir Ihre personenbezogenen Daten verarbeiten und welche Rechte Sie haben.

				1	9				
--	--	--	--	---	---	--	--	--	--

Geburtsdatum

							-		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

ÖÄK-Arztnummer

Name

Telefon oder E-Mail

Ordinationsstempel

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

1. Die Auswahl der Rezidivtherapie beim Multiplen Myelom richtet sich in der Auswahl danach, ... (1 richtige Antwort)

- A: ob eine Vorbehandlung mit einem Proteasom-Inhibitor erfolgt ist.
- B: ob eine Vorbehandlung mit Lenalidomid erfolgt ist.
- C: ob eine Vorbehandlung mit einem Anti-CD38-Antikörper erfolgt ist.
- D: A, B und C sind richtig.

2. In der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms ... (1 richtige Antwort)

- muss immer der Anti-CD38-Antikörper beibehalten werden.
- ist es nicht wichtig, ob ein Patient exponiert oder refraktär auf eine verabreichte Substanz ist.
- erfolgten auch 2020 Neuzulassungen.

3. IMiD-freie Intervalle können das neuerliche Ansprechen auf Pomalidomid beim RRMM verbessern. Dieser Effekt ist am besten ersichtlich nach: (1 richtige Antwort)

- > 3 Monaten
- > 6 Monaten
- > 12 Monaten
- > 18 Monaten

4. Welche monoklonalen Antikörper, die gegen unterschiedliche Oberflächenantigene auf Myelomzellen gerichtet sind, können bei der Therapie im IMiD-refraktären Setting zum Einsatz kommen? (3 richtige Antworten)

- Elotuzumab
- Pertuzumab
- Isatuximab
- Daratumumab

5. Ein Patient entwickelt unter Therapie mit Lenalidomid ein Hautexanthem. Welche Aussage ist korrekt? (1 richtige Antwort)

- Lenalidomid muss definitiv beendet werden.
- Lenalidomid darf in unveränderter Dosierung fortgesetzt werden.
- Lenalidomid darf nach Abklingen des Exanthems dosisreduziert wieder begonnen werden.
- Lenalidomid kann nicht die Ursache für das Hautexanthem sein.

6. Ein Patient soll eine Therapie mit dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab erhalten. Was ist vor Therapiebeginn unbedingt notwendig? (1 richtige Antwort)

- Bestimmung von proBNP und Troponin
- Durchführung einer Echokardiografie
- Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit
- Bestimmung der Blutgruppe mit Einsendung an ein Best-Match-Programm

7. Welche Impfungen werden für Patienten mit Multiplem Myelom empfohlen? (4 richtige Antworten)

- Influenza
- Pneumokokken
- Herpes Zoster
- Hepatitis A + B nur bei Reisen in endemische Gebiete
- Typhus

8. Für welche Patienten empfiehlt sich eine zeitlich begrenzte antibiotische Prophylaxe? (3 richtige Antworten)

- für alle Patienten
- für Patienten mit anamnestisch stark erhöhter Infektanfälligkeit
- für Patienten mit mehr als 20 % Knochenmarkinfiltration
- für polymorbide Patienten
- für „gebrechliche“ Patienten

THEMENCHANNEL

„IM FOKUS: MULTIPLES MYELOM“

Qualitätsgesicherte deutschsprachige Plattform, die in kompakter Form über aktuelle Entwicklungen im Bereich des Multiplen Myeloms informiert:

- ▶ Internationale Kongressberichterstattung
- ▶ State-of-the-Art-Beiträge
- ▶ Video-Expertenstatements
- ▶ Diplomfortbildung
- ▶ u. v. m.

EDITORS-IN-CHIEF



Assoc. Prof. Priv.-Doz.
Dr. Maria Krauth
Medizinische Universität Wien



OA Priv.-Doz.
Dr. Niklas Zojer
Klinik Ottakring, Wien



Priv.-Doz.
Dr. Wolfgang Willenbacher
A. ö. Landeskrankenhaus –
Universitätskliniken Innsbruck



QR scannen oder URL eingeben:
www.fokus-multiples-myelom.at

Die technische Umsetzung dieser Im-Fokus-Seite wurde ermöglicht mit freundlicher Unterstützung unserer Sponsoren:



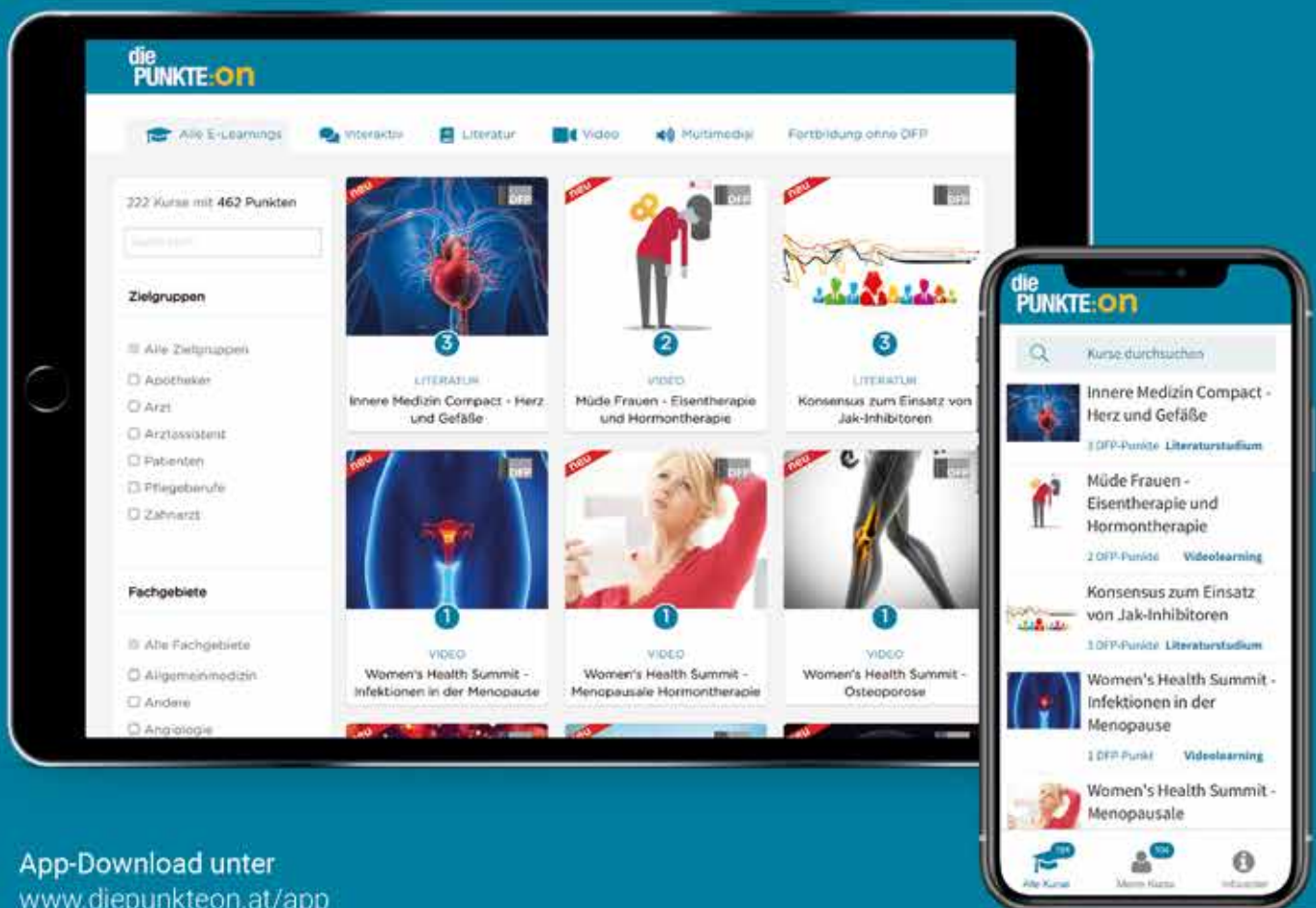
Impressum

Herausgeber: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Produktion:** Mag. Doris Harreither. **Redaktion:** Mag. Sandra Standhartinger. **Lektorat:** Mag. Andrea Crevato. **Grafik:** katharina.blieberger.at. **Coverfoto:** Nemes Laszlo – shutterstock.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 3.030. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gemäß § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet; sie sind selbstverständlich gleichwertig auf alle Geschlechter bezogen. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter www.medmedia.at/home/impressum.

Der Druck dieser Ausgabe und die Programmierung des E-Learnings wurden durch einen finanziellen Beitrag der Firma Amgen GmbH unterstützt. Auf die Inhalte hat die genannte Firma keinerlei Einfluss genommen.

Wenn Fortbildung punktet ...

- ✓ Mehr als 221 Kurse
- ✓ Mehr als 461 DFP-Punkte
- ✓ Mehr als praktisch



App-Download unter
www.diepunkteon.at/app