



Multiplles Myelom

- Was ist das?
- Therapie
- Nebenwirkungen

eberhard.gunsilius@i-med.ac.at

„humorales Immunsystem“ = Lymphozyten und Plasmazellen

Tröpfcheninfektion
z. B. Grippe, Tuberkulose



Wasser, Nahrung
z. B. Cholera



Geschlechtsverkehr
z. B. AIDS



Schleiminfektion
z. B. Pilzinfektion (Candida)



Wundinfektion
z. B. Tetanus



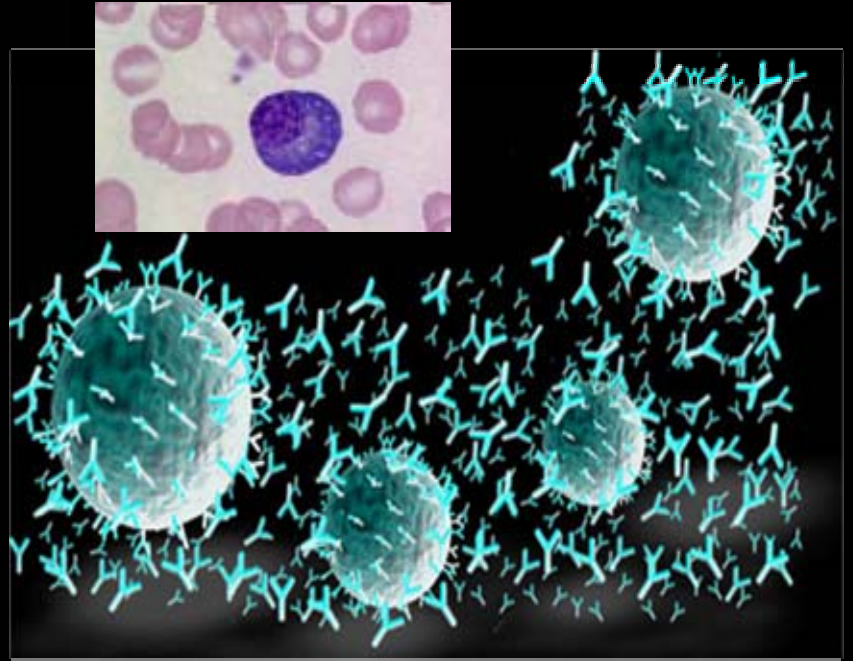
Insektenstich
z. B. Malaria



Eindringen durch die Haut
z. B. Eittharidiose

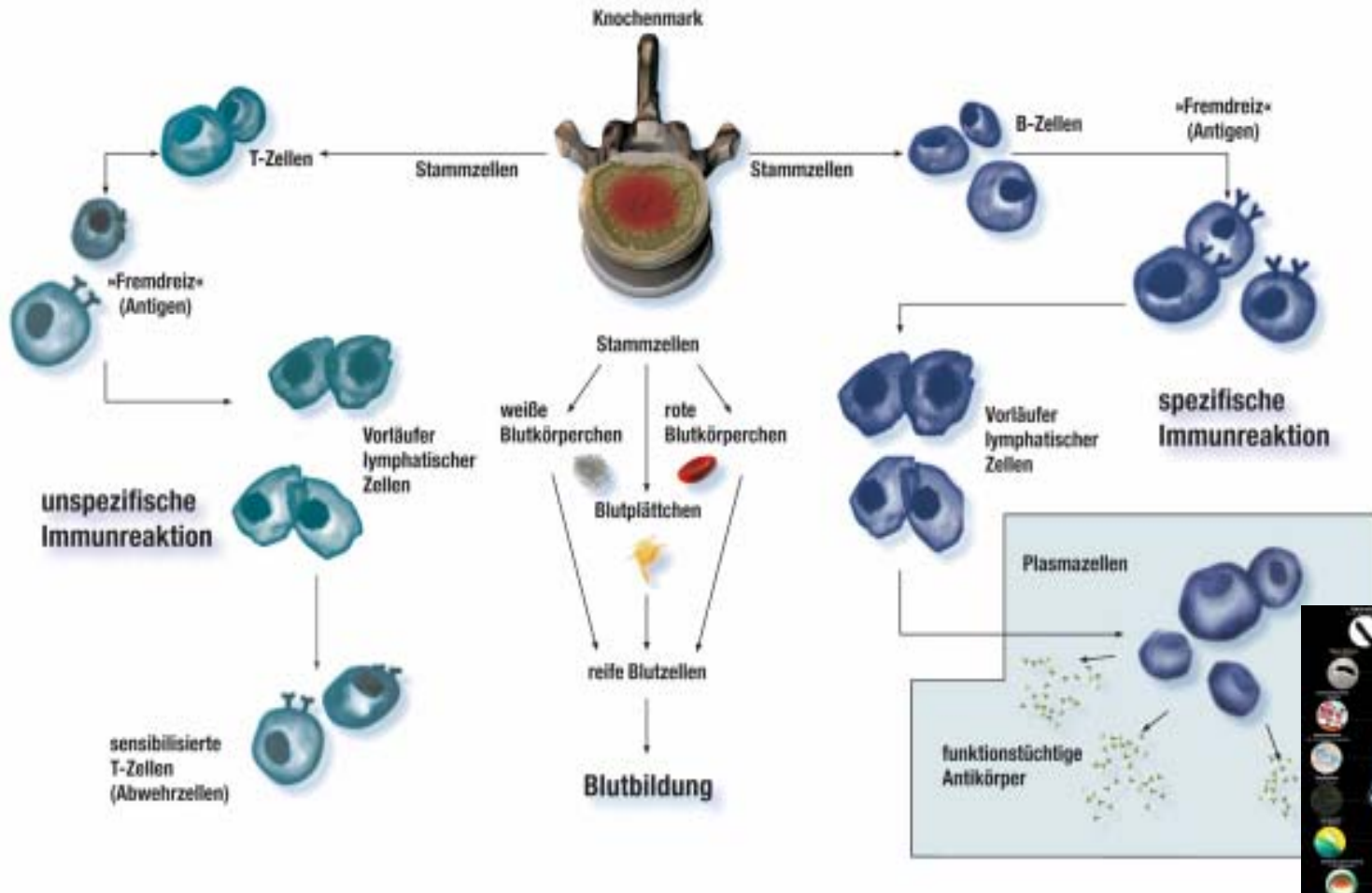


Kontaktinfektion
z. B. Fußpilz

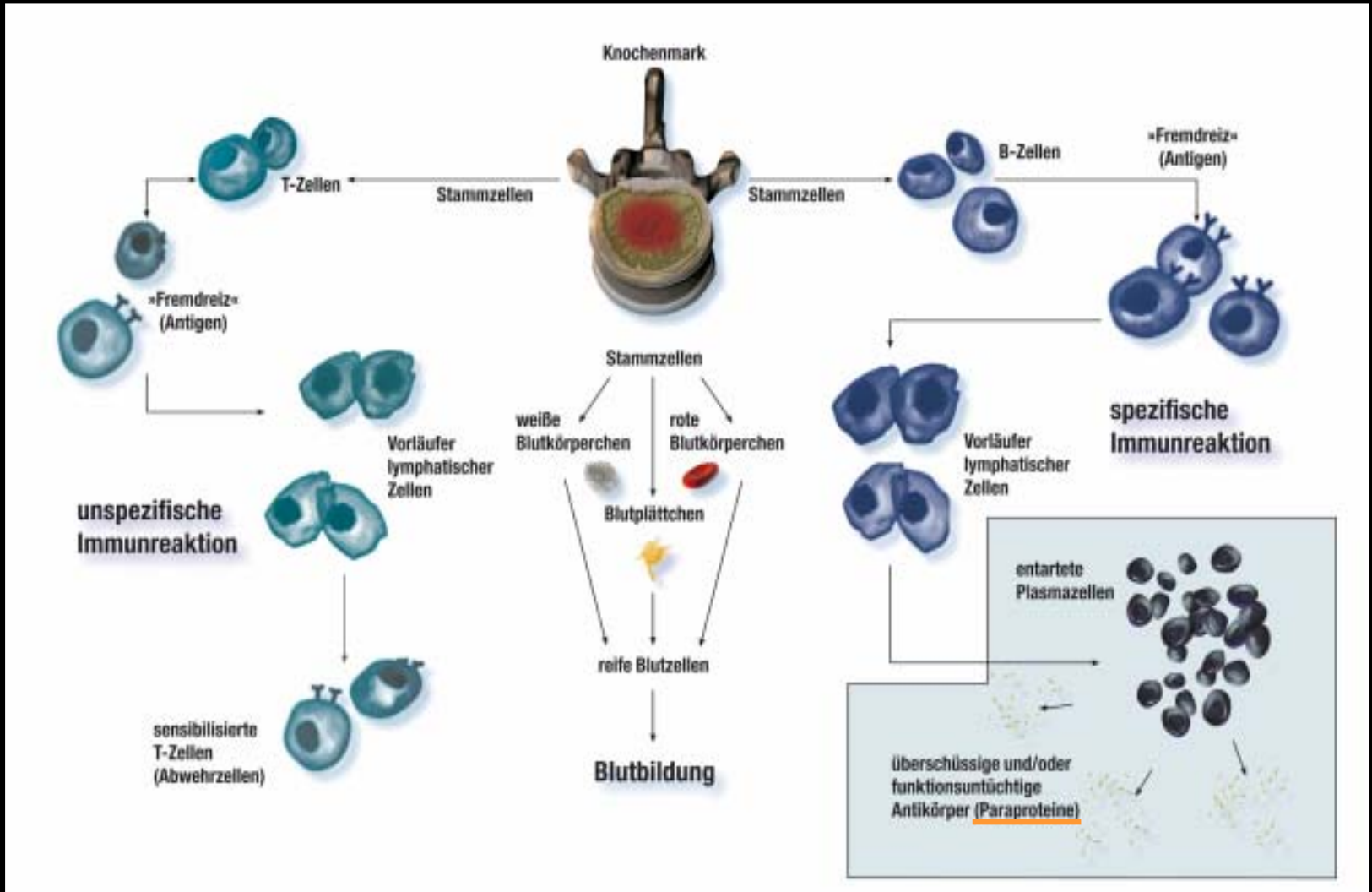


Plasmazellen = Antikörperfabriken

Die Reifung der Lymphozyten (→ Plasmazellen)



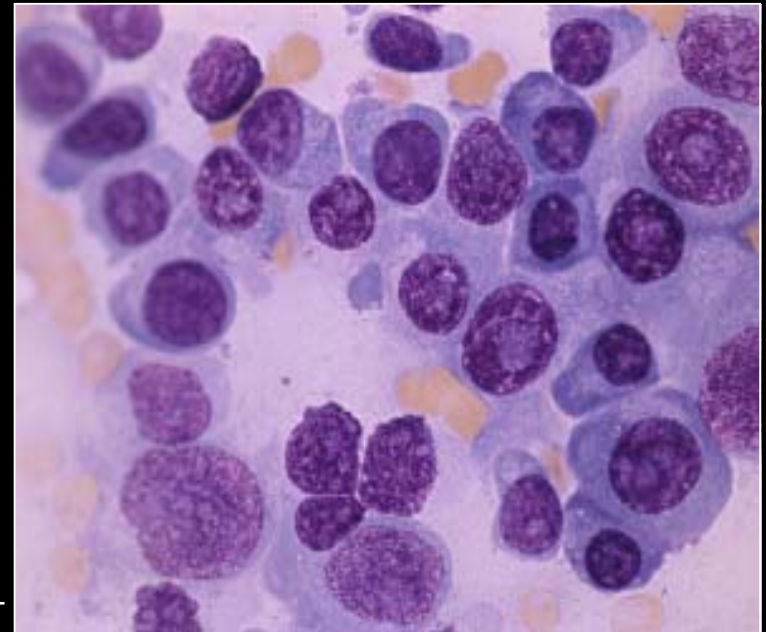
Das multiple Myelom – Was ist das?



Paraprotein = M-Gradient = falsche (nutzlose) Antikörper

Das multiple Myelom – Was ist das?

- Das multiple Myelom ist eine bösartige Erkrankung, die von Plasmazellen abstammt.
- Ein Myelom ist eine klonale Vermehrung von Plasmazellen. »Klonal« bedeutet, dass aus einer einzigen entarteten Zelle viele kranke Tochterzellen entstehen.
- Die entarteten Plasmazellen bilden funktionsuntüchtige Antikörper. Der Körper wird dadurch anfälliger für Infektionen.
- Die Plasmazellvermehrung hemmt die normale Blutbildung. Es entsteht ein Mangel an roten Blutzellen, weißen Blutzellen und Blutplättchen.
- Es treten Löcher in den Knochen auf (Osteolysen)



Myelomzellen im Knochenmark

Warum geht der Pat. zum Arzt?

Früher:

Müdigkeit, Abgeschlagenheit

ständig erkältet

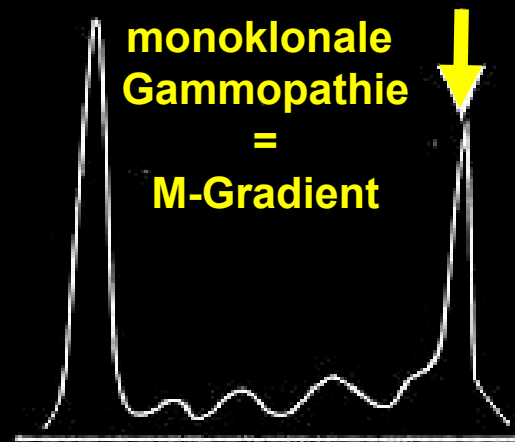
Hautveränderungen

“schäumender” Harn

Knochenschmerzen

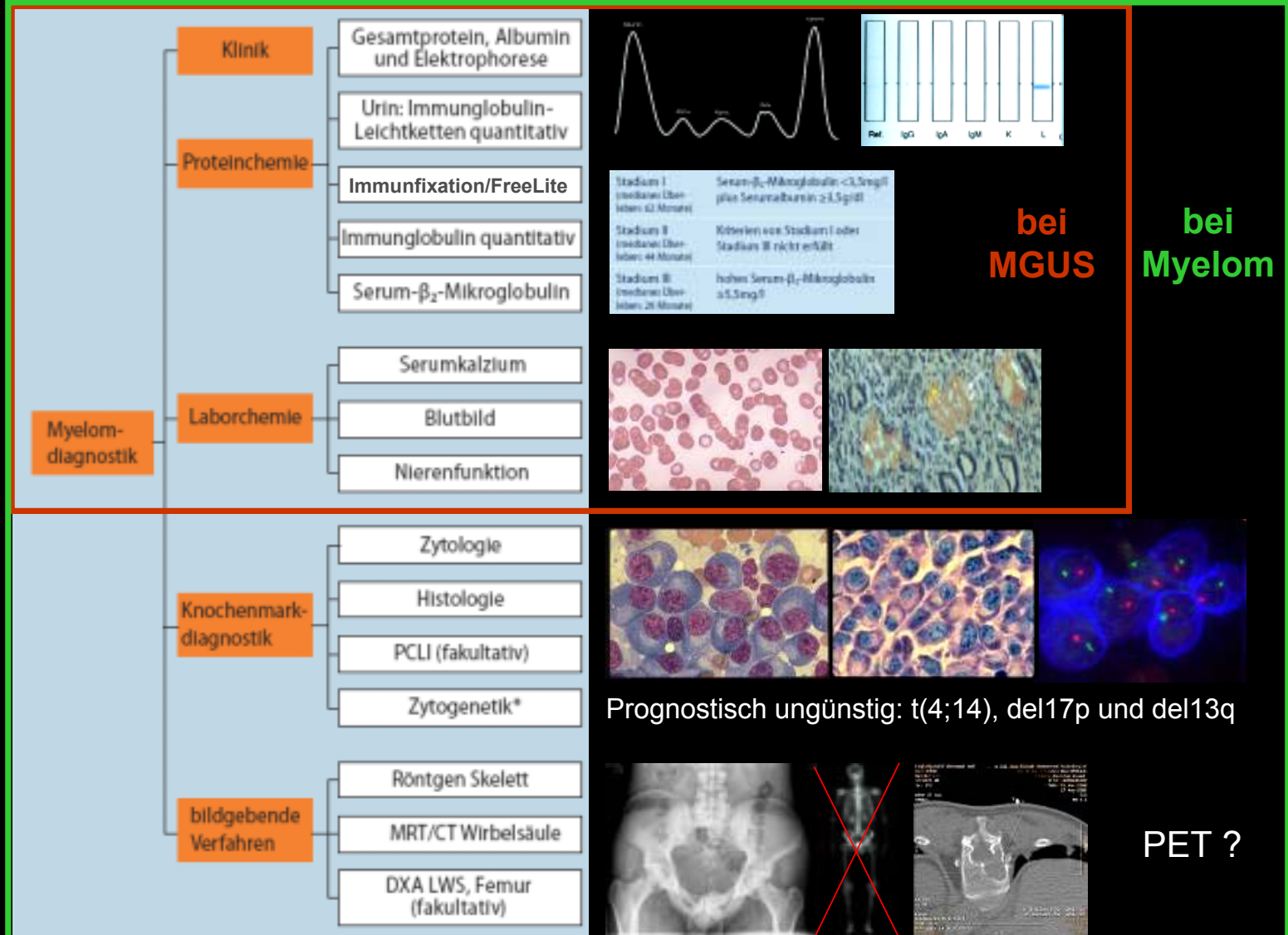
Heute:

Gesundenuntersuchung



Serumelektrophorese=Routine

Untersuchungen beim MGUS oder Myelom





1)

CT - GE MEDICAL SYSTEMS - LightSpeed QX/i

Klinik Innsbruck Rad. Diagnostik

CTKST KOERPERSTAMM

25.05.2005, 09:31:37

09:41:50



S: 3 / B: 160

HFS

SL: -453.06

ST: 5.00

RES: 512x512

L: 55.00

W: 320.00

Z: 1.00

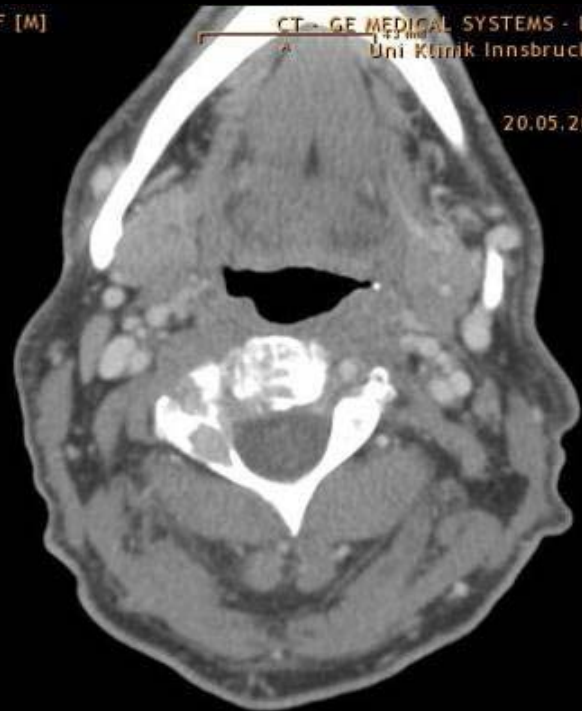
R: 0° S:

P: 0/0

P



JOSEF [M]
18
22



CT - GE MEDICAL SYSTEMS - LightSpeed16
Uni Klinik Innsbruck Radiologie I
CTHWS/KST
Reformatted
20.05.2005, 20:55:06
21:09:06

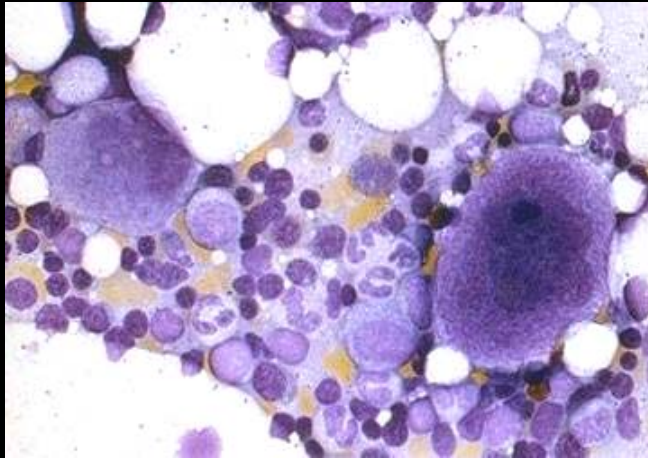


L: 50.00
W: 500.00

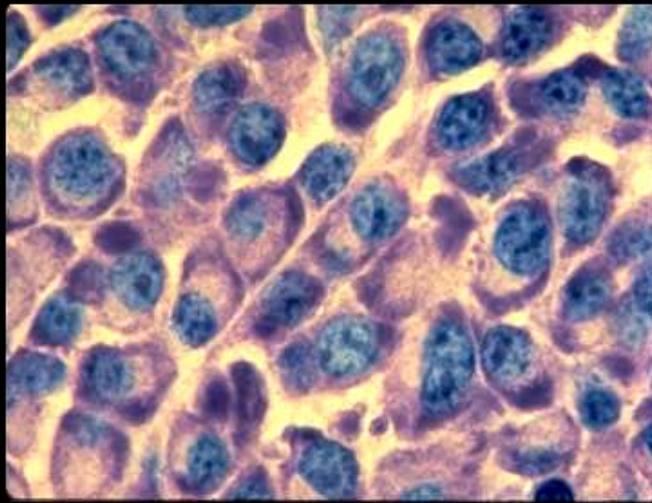
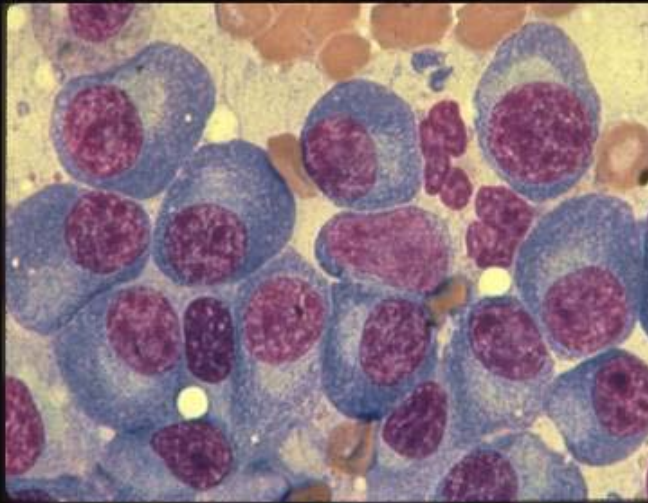
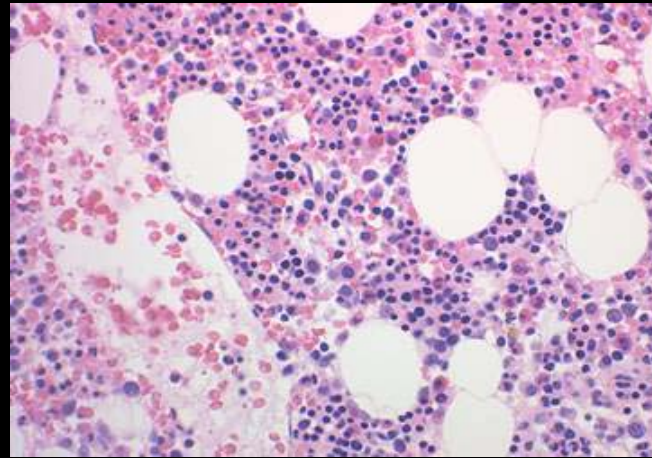
CT: "Myelomprotokoll" kein Kontrastmittel, geringe Strahlendosis

**Myelompatient: kein Kontrastmittel, keine NSAR
ggf. Kernspintomographie**

Knochenmarkzytologie



Knochenmarkhistologie



Versagen der normalen Blutbildung

Stadieneinteilung des Myeloms (engl: staging)

Stadium I	Stadium II	Stadium III
Normale Knochenstruktur oder solitäre Osteolyse	Weder Stadium I noch Stadium III	Fortgeschrittene Knochenläsionen
IgG <50 g/l	IgG 50-70g/l	IgG > 70g/l
bzw.	bzw.	bzw.
IgA <30 g/l	IgA 30-50 g/l	IgA >50 g/l
Leichtketten im Urin <4 g/24 h	Leichtketten im Urin 4-12 g/24 h	Leichtketten im Urin >12 g/24 h
Hb >10 g/dl	Hb 8,5-10 g/dl	Hb <8,5 g/dl
Kalzium ≤2,6 mmol/l	Kalzium <3 mmol/l	Kalzium >3 mmol/l
A: Serumkreatinin <2 mg/dl; B: Serumkreatinin ≥2 mg/dl		

	β2-Mikroglobulin	Serum-Albumin	Überleben
Stadium I	≤3,5 mg/l	>35 g/l	62 Monate
Stadium II	β2-Mikroglobulin <3,5 mg/l und Albumin <35 g/l oder β2-Mikroglobulin 3,5 – 5,5 mg/l		44 Monate
Stadium III	>5,5 mg/l	egal	29 Monate

**Neu: Einfaches Staging-System (β2, Albumin)
Therapieindikation bei (drohendem) Organschaden**

- C** Hyperkalzämie > 2.75 mmol/l
- R** Niereninsuffizienz, Krea > 1.9 mg/dl
- A** Anämie < 10 bzw <2g/dl unter Normalwert
- B** Osteolyse oder Osteoporose mit Fraktur
Amyloidose, Hyperviskosität, häufige Infekte

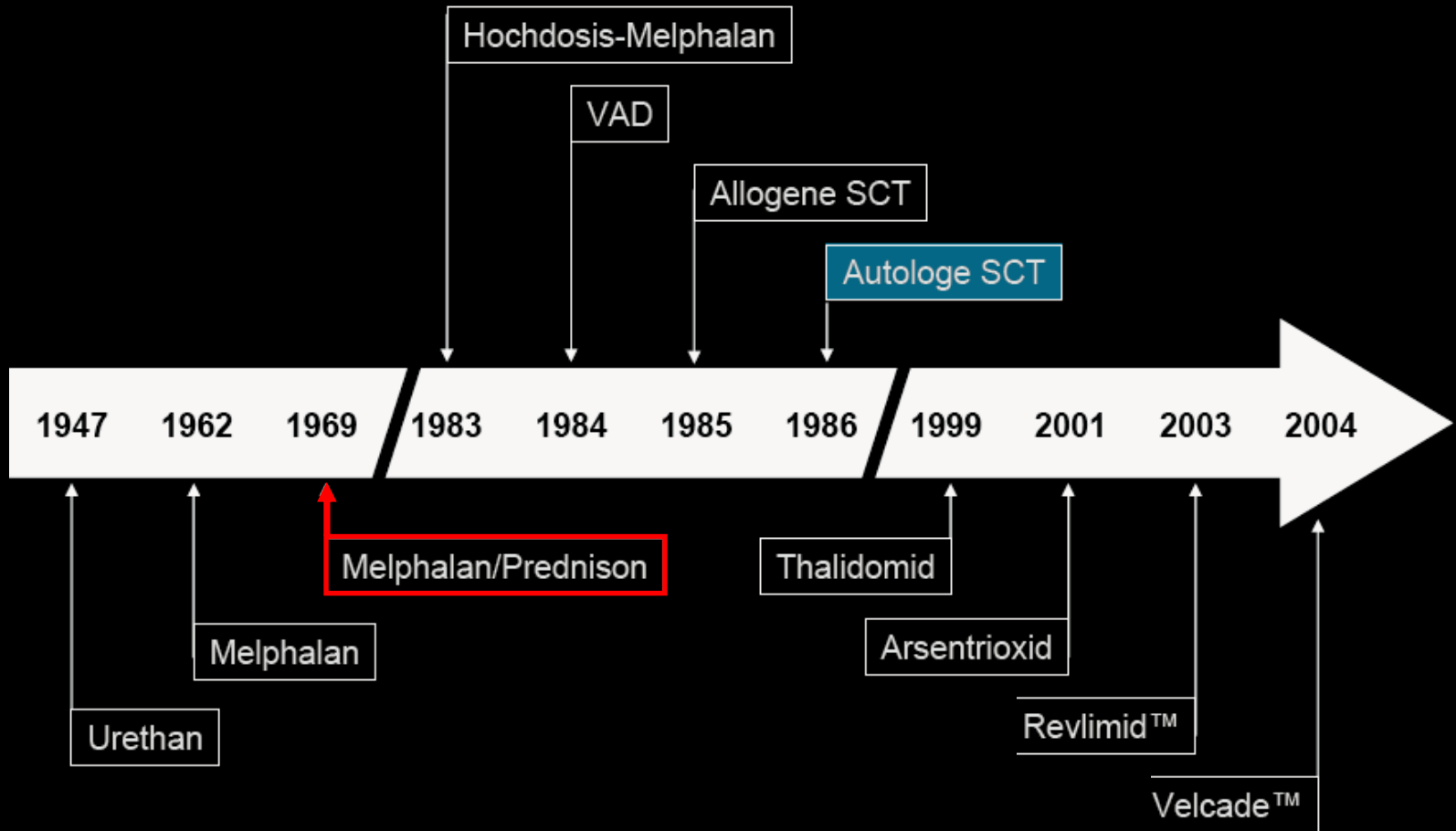
Beurteilung des Therapieansprechens

International Myeloma Working Group uniform response criteria.
(PR: partielle Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission;
CR: komplette Remission; sCR: stringente komplette Remission).

PR	≥ 50% Reduktion des Serum-M-Proteins und ≥ 90% Reduktion des 24-h-Urin-M-Proteins (oder <100 mg/24 h)
VGPR	≥ 90% Reduktion des Serum-M-Proteins und 24h-Urin-M-Proteins < 100 mg/24 h in d. Immunfixation weiterhin Nachweis eines M-Proteins
CR	Negative <u>Immunfixation</u> und Verschwinden aller Weichteilmanifestationen und ≤ 5% Plasmazellen im Knochenmark
sCR	CR plus normale FLC-Ratio und Abwesenheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark

*Nach Durie et al., Leukemia 2006

Therapeutisches Arsenal – Historie



„Basistherapie“: Bisphosphonate, Schmerzmittel, Immunglobuline

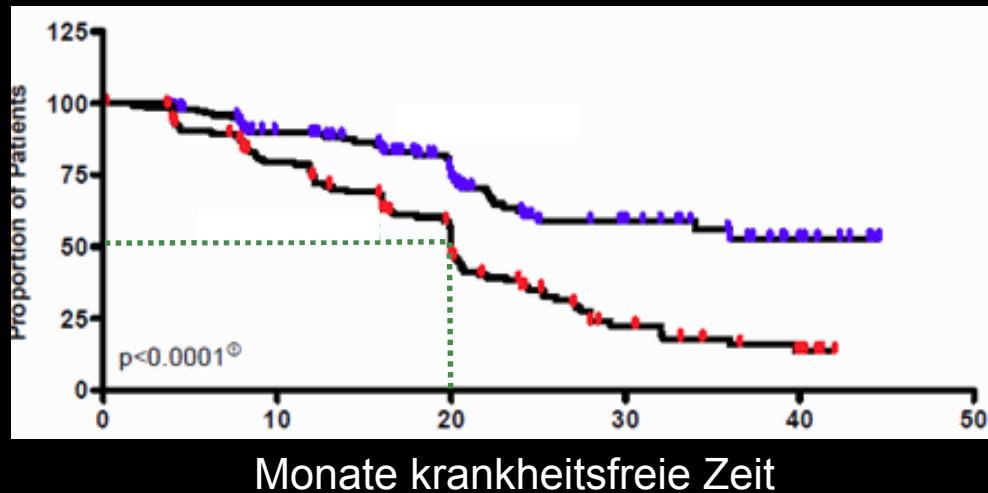
Das multiple Myelom – Lebenserwartung

- Es gibt keine allgemeingültigen Antworten.
- Eine Aussage wie »Sie haben noch X Jahre!« ist immer falsch!
- Statistiken sagen uns nur ...

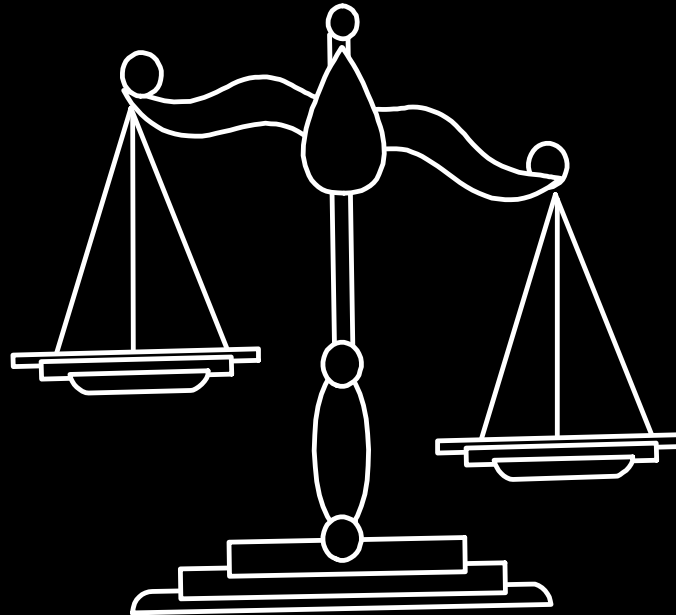
... wie es in der Vergangenheit war.

... wie es im Median war.

Sie ermöglichen keine Aussage zur Lebenserwartung des Einzelnen !!!



»Waage« der Therapieentscheidung



Beschwerden durch
Erkrankung oder
Therapie

Symptomkontrolle
Lebensverlängerung

**Oft geben die Nebenwirkungen der Therapie
den Ausschlag in der Entscheidung wie behandelt wird!**

„Behandlungsmöglichkeiten“

- „alte Chemotherapie“ (VAD, Alkeran, Kortison)
- Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation
- Neue Medikamente
 - Thalidomid
 - Revlimid
 - Velcade
 - Bendamustin
 - Kombination von neuen Medikamenten z.B. VTD
- Ganz neue Medikamente in Studien
 - Vorinostat (laufend in Innsbruck)
 - Aplidin (geplant in Innsbruck)

Hochdosisschema und Stammzelltransplantation

- Prinzip: Viel hilft viel (Melphalan)
- aber: schwere Nebenwirkungen auf das Knochenmark (Blutbildung)
- deshalb: Stammzellersatz

Sammeln → einfrieren → Hochdosis → Rückinfusion

Hochdosischemo und Stammzelltransplantation

Knochenmark



periphere Blutstammzellen



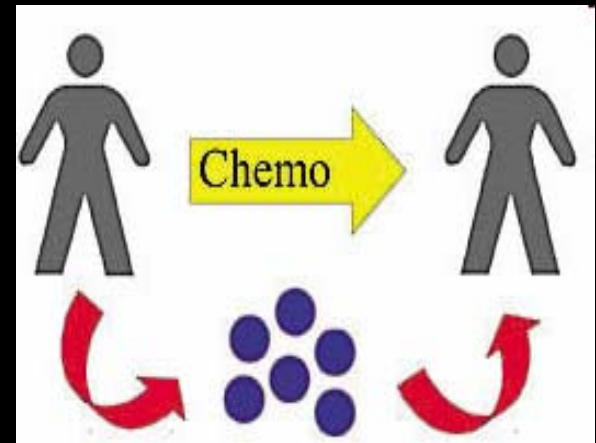
Nabelschnurblut



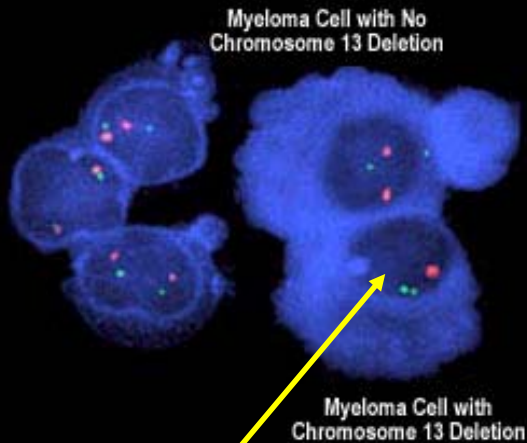
Neupogen
Filgrastim 15-CIP

Neupogen s.c.
CD34 Zählung im Blut (FACS)
Bei > 10 Zellen/ul → Apherese

Benötigte Zellmenge:
autolog: 2×10^6 CD34⁺/kgKG
allogen: 4×10^6 CD34⁺/kgKG



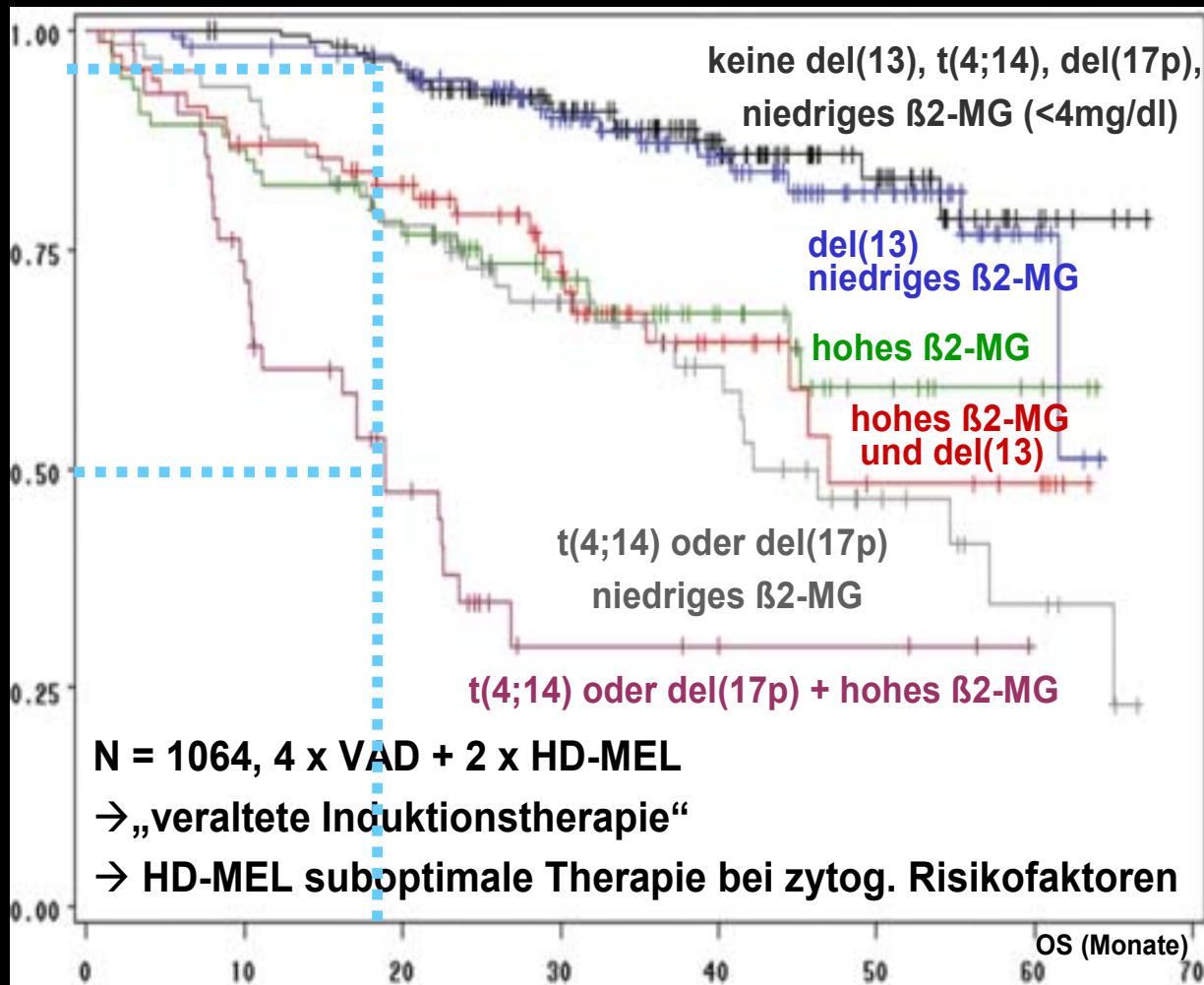
Profitieren alle Patienten von Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation?



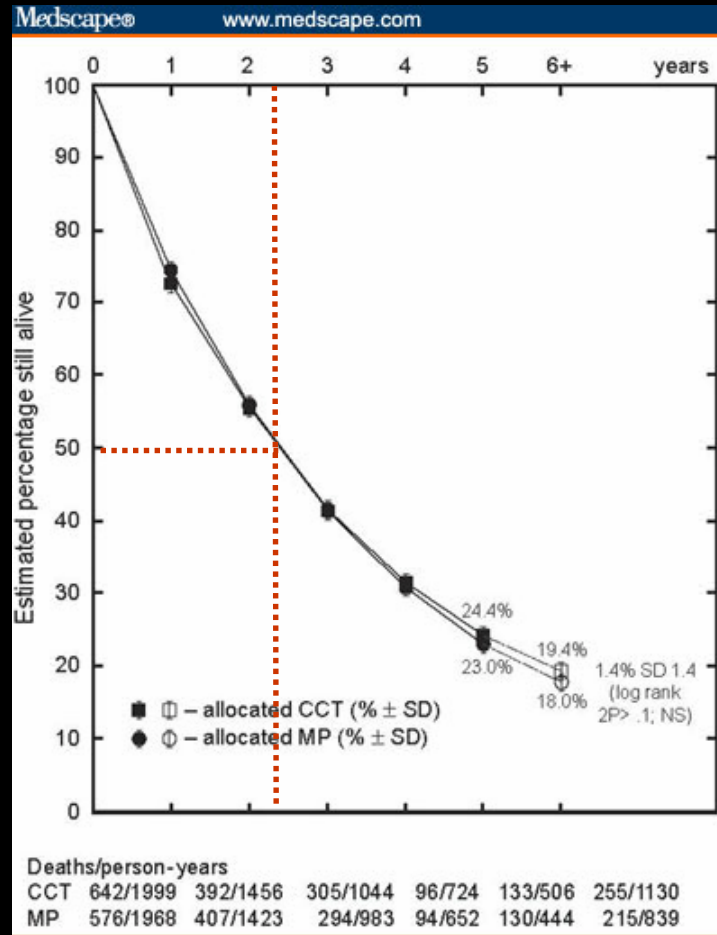
Hier fehlt ein roter Punkt!

	% CR	% EFS 5J.	% EFS 7J.
Niedrigrisiko <u>keine</u> CA 13	62	41	35
Hochrisiko -13/13q-	20	0	0

Prognostische Bedeutung der Zytogenetik/FISH-Analyse



Melphalan/Prednison* versus Polychemotherapie: Überleben n = 6633 (Metaanalyse, 27 Studien)



Source: Cancer Control © 2004 H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc.

J Clin Oncol. 1998

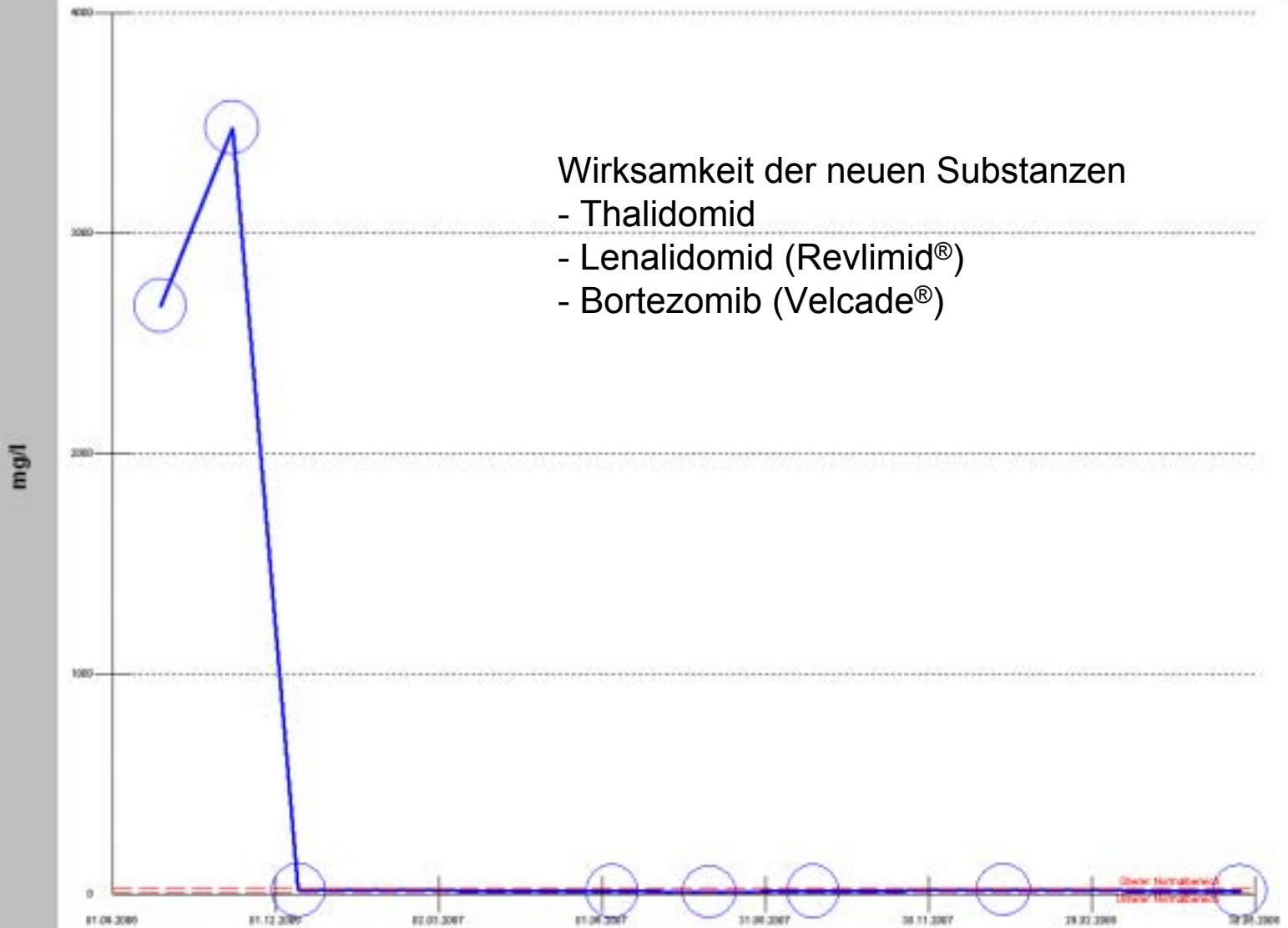
*:14 mg MEL p.o. d1-4
PRED 100mg p.o. d1-4

komplette Remissionen unter „alter“ Therapie VAD oder Melphalan/Prednison: ca. 5%

Freies Lambda



Freies Lambda



- Wirksamkeit der neuen Substanzen
- Thalidomid
 - Lenalidomid (Revlimid®)
 - Bortezomib (Velcade®)

Oktober 1957



Preis: 1,95€/30 Tbl.

100mg Thalidomid/Tablette
144 Tabletten single-dose = harmlos

Rückkehr von Thalidomid

Vielfältige Wirkungen,
z.B. programmierter Zelltod,
Angiogenesehemmung, Modulation von Zytokinen, ...

Thalidomid bei refraktärem
oder rezidiviertem Myelom
Ansprechraten (CR/PR) bei Monotherapie
(42 Studien, 1629 Patienten)

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ("Distaval") during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

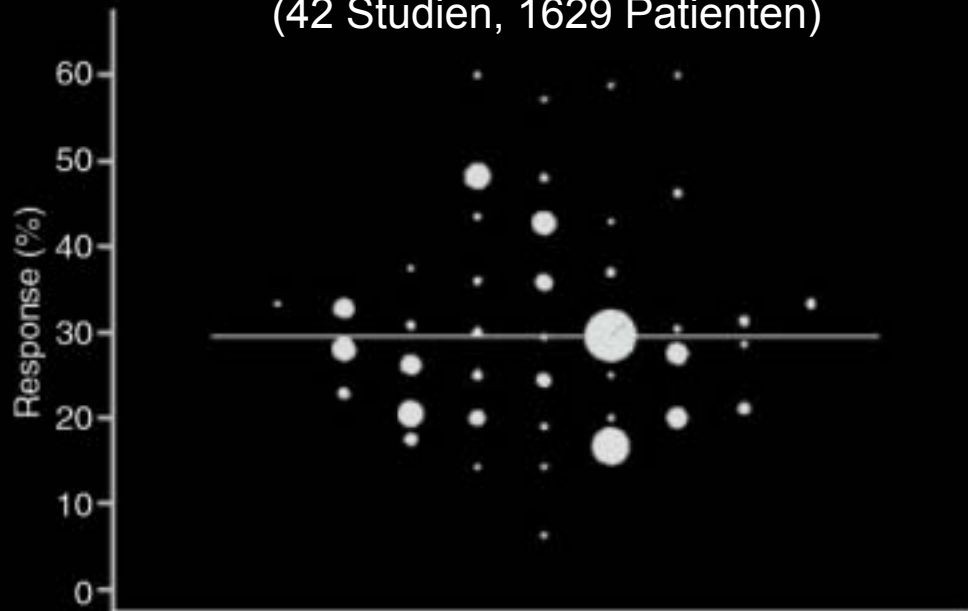
Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

*** In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ("Distaval") with harmful effects on the fetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

Lancet 1961

n = 10.000



Glasmacher et al., 2005

Lenalidomid (Revlimid®) (Weiterentwicklung von Thalidomid)

Immunmodulierend, Antiangiogen
Hemmt Myelomzellwachstum direkt

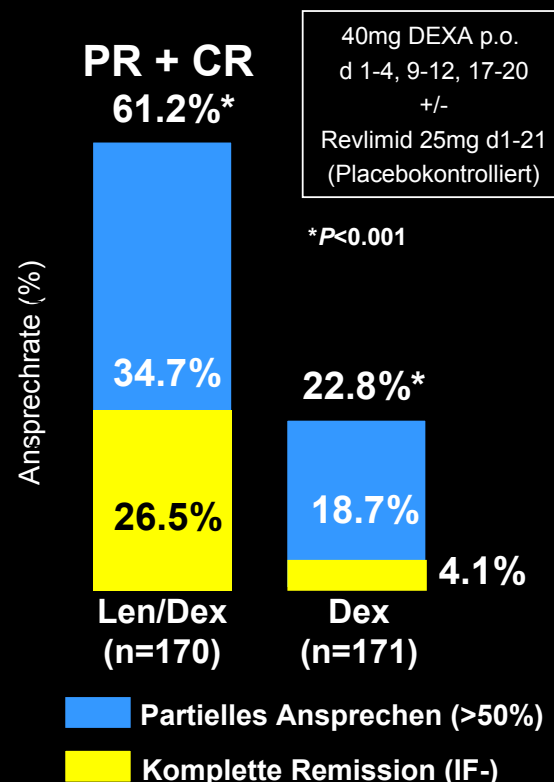
Kapseln (25mg tgl. für 3 Wochen)
Wirkt auch bei Thalidomidversagen
Wir starten mit niedriger Dosierung

weniger Obstipation, weniger Neuropathie
weniger Müdigkeit
Aber: **Hämatotoxizität**

Erstlinientherapie: Revlimid+Dexamethason
Ca. 90% Ansprechen (CR+PR)

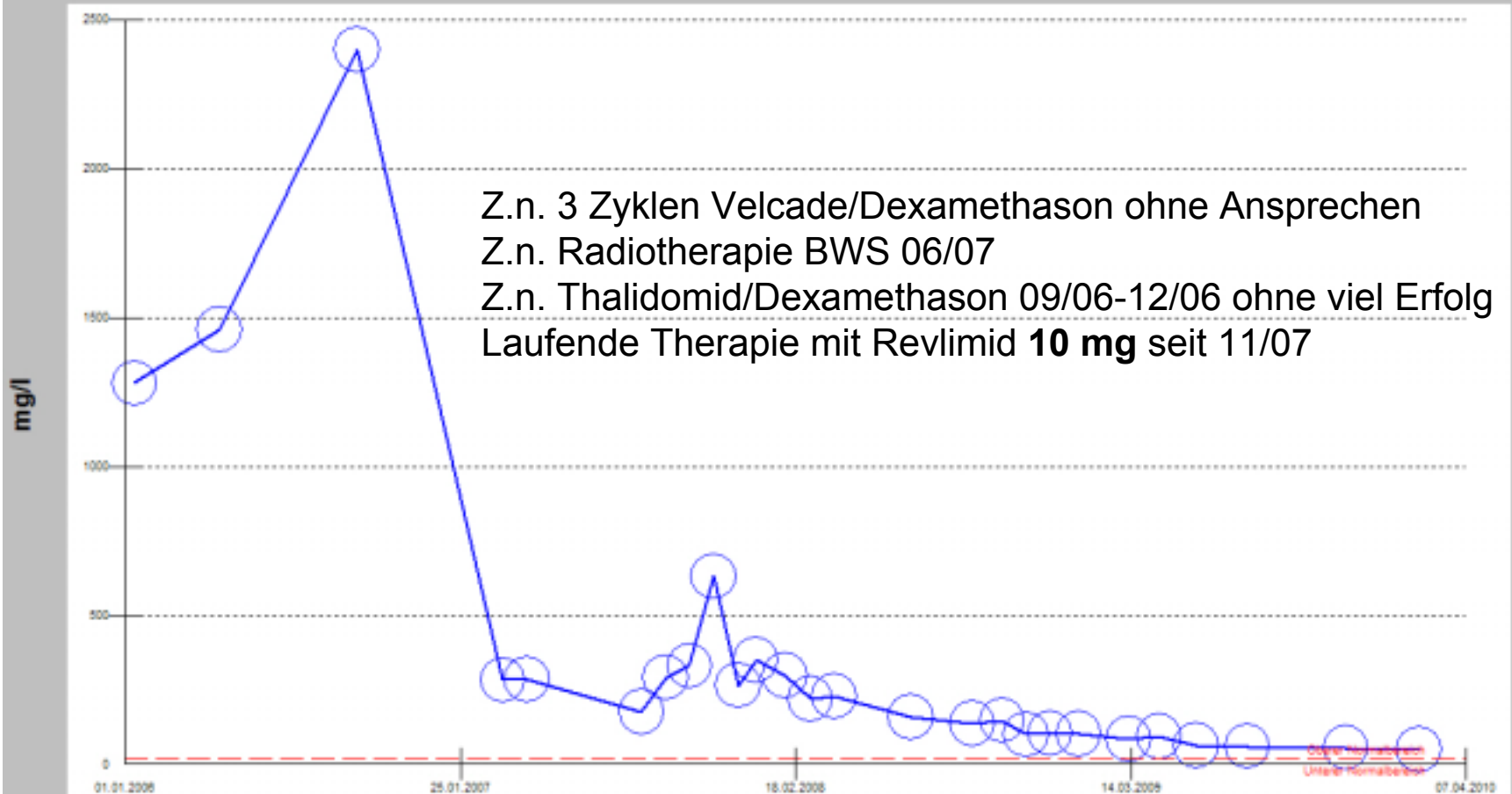
Thromboembolieprophylaxe: Thrombo ASS

Ansprechen auf Revlimid im Rezidiv oder bei Therapieresistenz



Behandlung mit (niedrigdosiertem) Revlimid

Freies Kappa



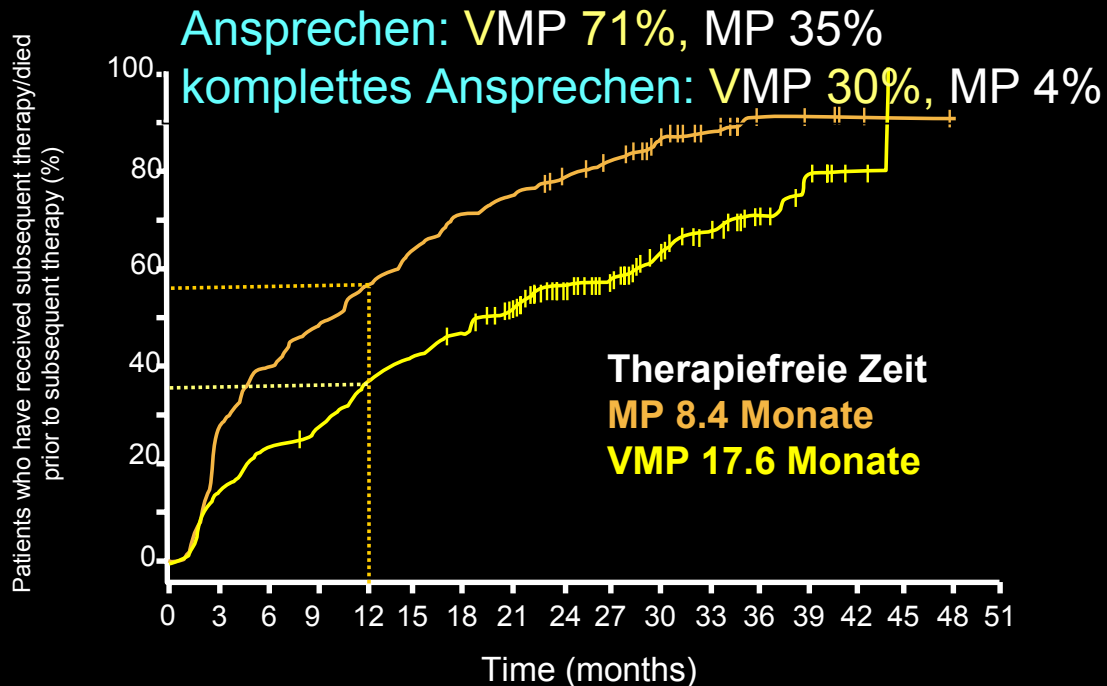


Bortezomib (Velcade®)

Proteasom: intrazellulärer Proteinkomplex zum Abbau von Proteinen (Transkriptionsfaktoren, Enzyme, etc.)

Bortezomib = Proteasom-Inhibitor: Völlig neuer Wirkungsmechanismus (hemmt Abbau bestimmter Eiweisse in Myelomzellen stärker als in normalen Zellen). Keine „Chemo“ im klassischen Sinen
Bolusinjektion, übliches Schema: Tag 1,4,8,11

VISTA-Studie: MP versus VMP bei älteren Patienten



45% der MP Patienten erhielten Bortezomib bei Progression
Herpes zoster (Gürtelrose) VMP: 14%, 3% mit Prophylaxe (Valtrex)
Neuropathie (VMP) in 60% nach ca. 6 Monaten komplett reversibel
in 80% Besserung um (≥ 1 Grad) innerhalb von 2 Monaten

31% waren älter als 75 J.

35% hatten ein fortgeschrittenes Myelom

35% waren „schlecht beisammen“ (KI <70%)

33% hohes $\beta 2M$ (>5.5 mg/L)

58% niedriges Albumin (<3.5 g/dL)

54% mit eingeschränkter Nierenfunktion

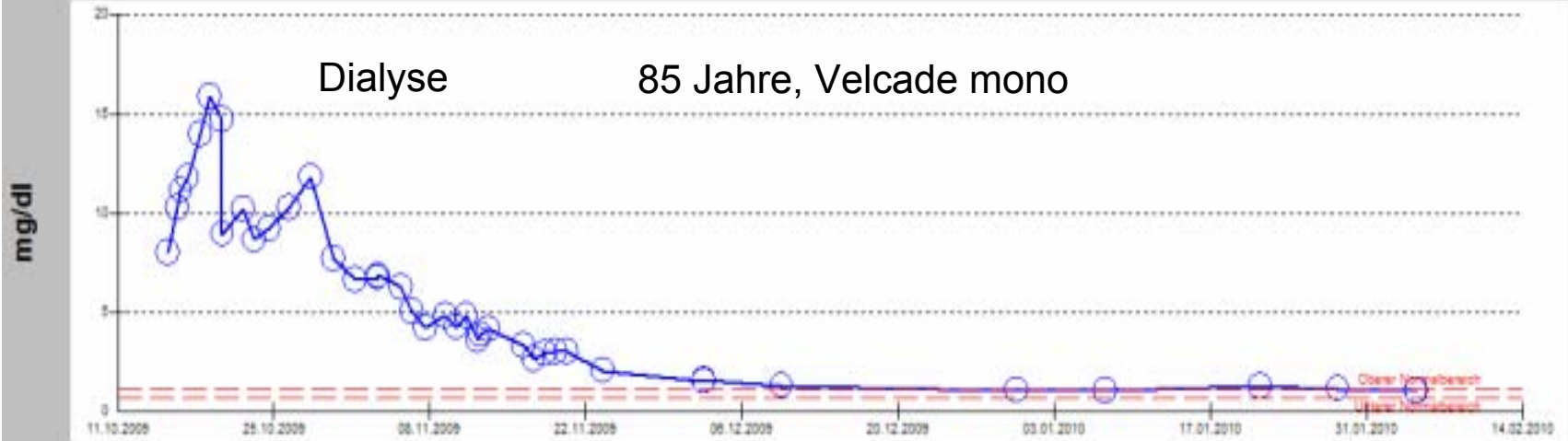
- **Praxisrelevante Ergebnisse**
- **Zoster-Prophylaxe erforderlich →Valtrex**
- **kein grüner Tee, kein hochdosiertes Vitamin-C**

Behandlung mit Velcade bei Nierenversagen

Creatinin (enzym.-IDMS)

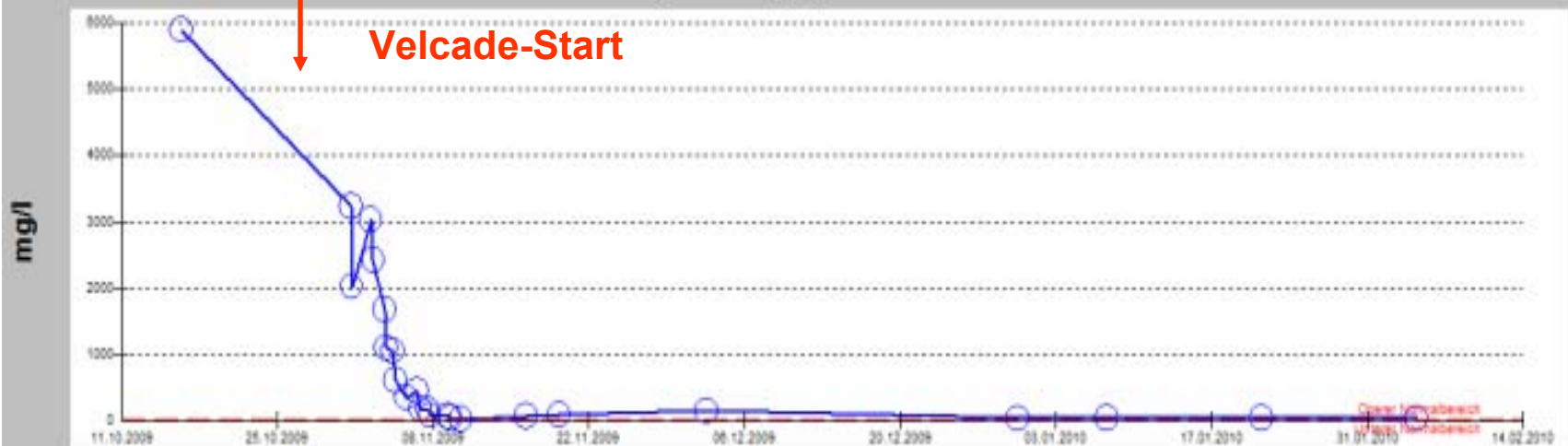
Dialyse

85 Jahre, Velcade mono



Freies Kappa

↓
Velcade-Start



Bendamustin: „uralte“ Chemotherapie neu entdeckt

Freies Kappa

Leichtketten-Myelom (freie Kappa-Leichtketten), ED 01/03

Z.n. 3x VAD

VID und Radiatio Becken 02/05

Hochdosis-Endoxan 08/05, ASCT 03.11.05.

Thalidomid-Erhaltung 03/07 – 07/08,

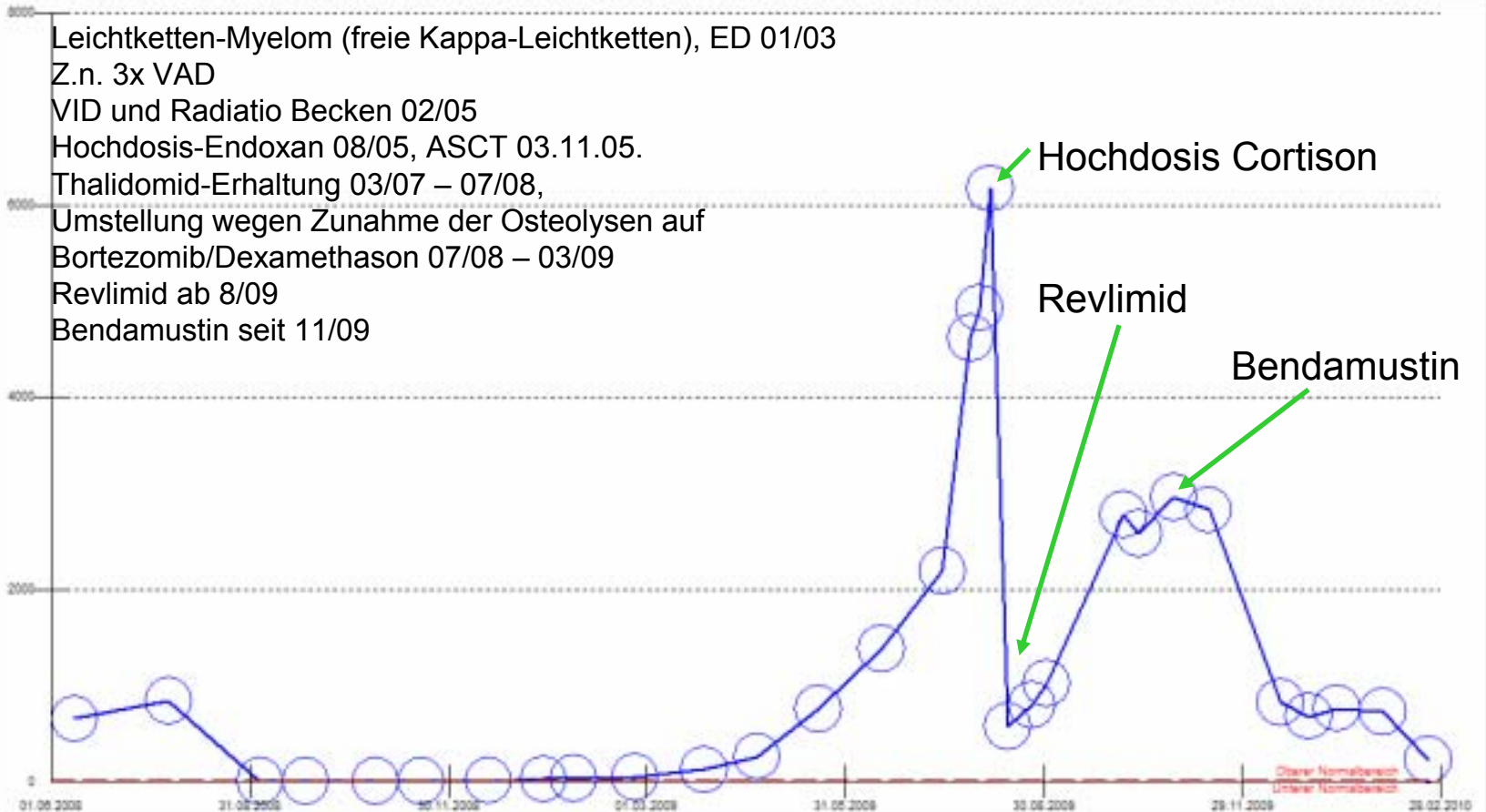
Umstellung wegen Zunahme der Osteolysen auf

Bortezomib/Dexamethason 07/08 – 03/09

Revlimid ab 8/09

Bendamustin seit 11/09

mg/l



Hochdosis Cortison

Revlimid

Bendamustin

Clearer Normalbereich
Unterer Normalbereich

Aktuelle Erstbehandlungen beim Myelom



Current Front-line Regimens in Transplant Candidates

	\geq VGPR	PR
Rd	25%	70%
Vel-Dex	39%	82%
VTD	62%	94%
DdR	50%	71%
VelCD/CyborD	61%	88%
VRd	72%	98%
RVDD	57%	90%
VCRd	64%	96%

From: Rajkumar. ASH 2008; Cavo IMW 2009, Daz ASCO 2009, Reeder. Leukemia 2009, Richardson. ASH 2008, Jakubowak. ASCO 2009, Kumar. IMW 2009

Rajkumar SV. ASCO 2009

Brauchen wir noch die Hochdosistherapie ?

Induktionstherapien mit Bortezomib: ASCT verbessert weiter die Responserate

	Harousseau VD vs VAD (n=223 vs 219)	Cavo VTD vs TD (n=199 vs 200) (abstract 158)	Sonneveld PAD vs VAD (n=75 vs 75) (abstract 653)	Rosinol VTD vs VBCMP/VBAD+V vs TD (n=61 vs 54 vs 58) (abstract 654)	Knop VCD (n=100) (abstract 2776)
Ergebnisse nach Erstbehandlung					
CR	n/a	21% vs 6%	n/a	31% vs 22% vs 6%	11%
CR + nCR	15% vs 7%	33% vs 12%	5% vs 1%	n/a	n/a
≥VGPR	39% vs 16%	61% vs 30%	42% vs 15%	n/a	50%
CR + PR	82% vs 65%	92% vs 78.5%	83% vs 59%	77% vs 70% vs 62%	79%
Ergebnisse nach Hochdosis-Chemo					
CR	n/a	41% vs 20%	n/a	50% vs 39% vs 26%	n/a
CR + nCR	40% vs 22%	54% vs 29%	23% vs 9%	n/a	n/a
≥VGPR	61% vs 44%	75% vs 53%	80% vs 50%	n/a	n/a
CR + PR	n/a	n/a	93% vs 80%	n/a	n/a

n/a: not available

Neue Substanzen beim älteren Patienten

Study	Regimen	N	CR (IF-)	TTP PFS/EFS (m)	Overall Survival
Palumbo ¹	MPT (T mainten. to PD)	129	15.5%	29.2	NS (45 vs 47m)
	MP (no mainten.)	126	2.4%	13.6	
Facon ²	MPT (72-wk Tx)	125	13%	27.5	51.6 vs 33.2m HR=0.59, P=0.0006
	MP (72-wk Tx)	196	2%	17.8	
Hulin ³	MPT (72-wk Tx)	113	7%	24.1	45.3 vs 27.7m HR n/a, P=0.03
	MP (72-wk Tx)	116	1%	19	
Waage ⁴	MPT MP	362	Not reported	TTP: 0.05 PFS: NS	NS
Ludwig ⁵	ThalDex	145	15%	16.7	41.5 vs 49.4m HR n/a, P=0.024
	MP	143	7%	20.7	
San Miguel VISTA ⁶	VMP MP	344 338	30% 4%	24.0 16.6	HR=0.61 P=0.0078
Palumbo	LenMP	54	24% del13 t(4;14) did not affect response & survival		

• TTP/PFS/EFS are highly sensitive to definition and measurements

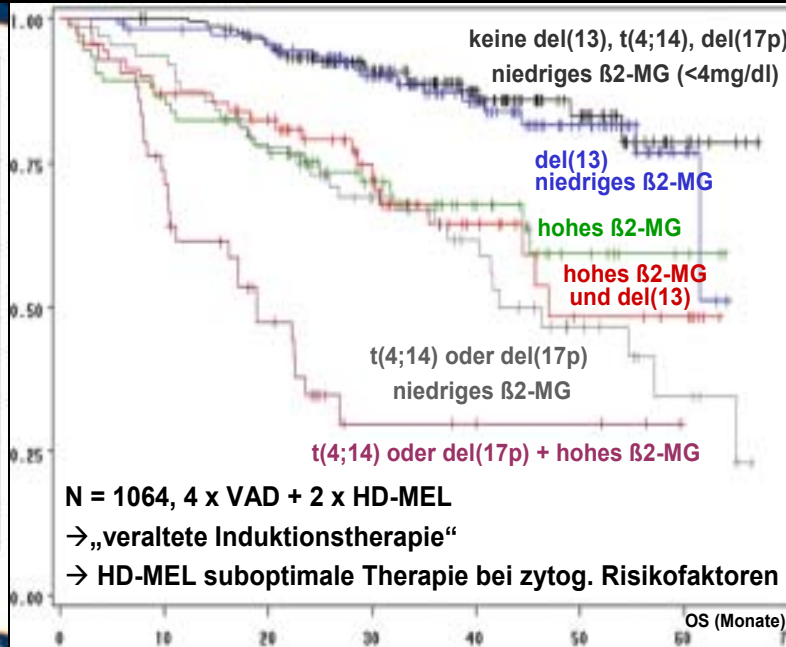
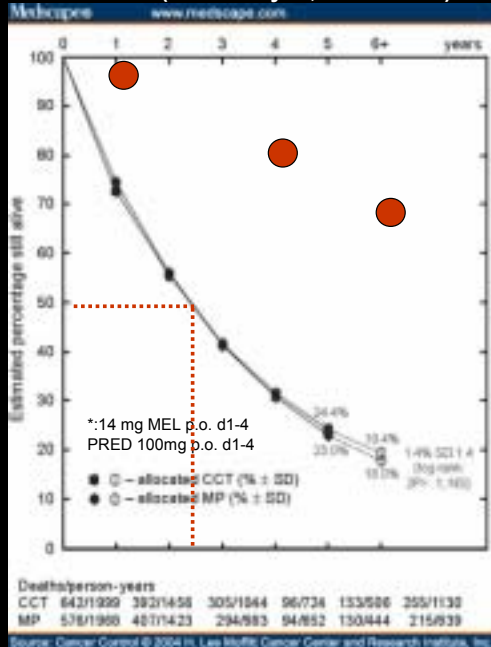
1. Palumbo *et al.* Lancet 2006;367:825–831; 2. Facon *et al.* Lancet 2007;370:1209–1218; 3. Hulin *et al.* ASH 2007:Abstract 75; 5. Ludwig *et al.* ASH 2007:Abstract 529; 4. Waage *et al.* ASH 2007:Abstract 78; 6. San Miguel *et al.* NEJM, Aug. 2008

Wie behandeln wir unsere Myelompatienten ?

Mel//Pred vs Polychemo: Überleben
n = 6633 (Metaanalyse, 27 Studien)

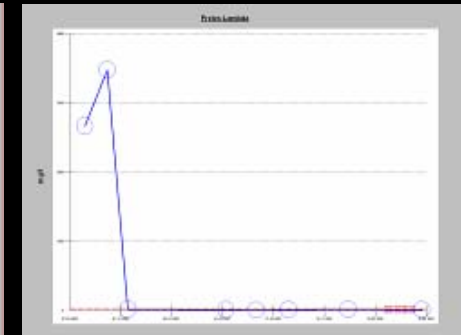
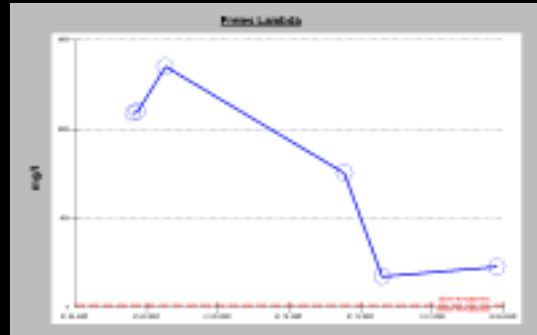
Überleben abhängig vom Risikoprofil

4 Gruppen

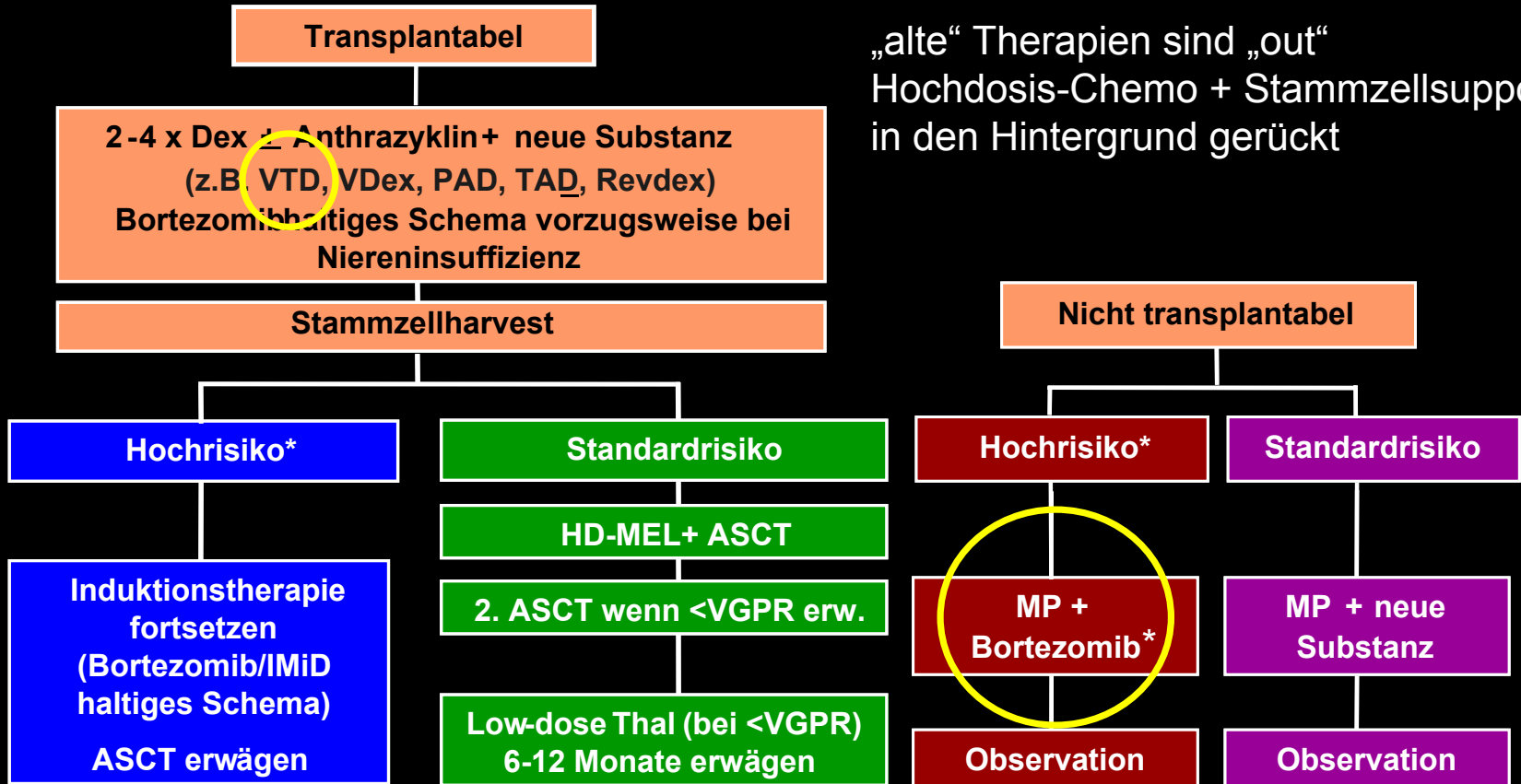


Standardrisiko ASCT ja
Hochrisiko ASCT ja
Standardrisiko ASCT nein
Hochrisiko ASCT nein

Genetic lesion	Incidence
Favorable translocations	t(11;14) 15%
Adverse translocations	t(4;14) t(14;20) t(14;16) 20%
Deletions	del(13) 45% del(17p) 8% del(1p) 25%
Gains	1q+ 40%



Wie behandle ich meine Myelompatienten? Leitlinien der ÖGHO 2009



„alte“ Therapien sind „out“
Hochdosis-Chemo + Stammzellsupport
in den Hintergrund gerückt

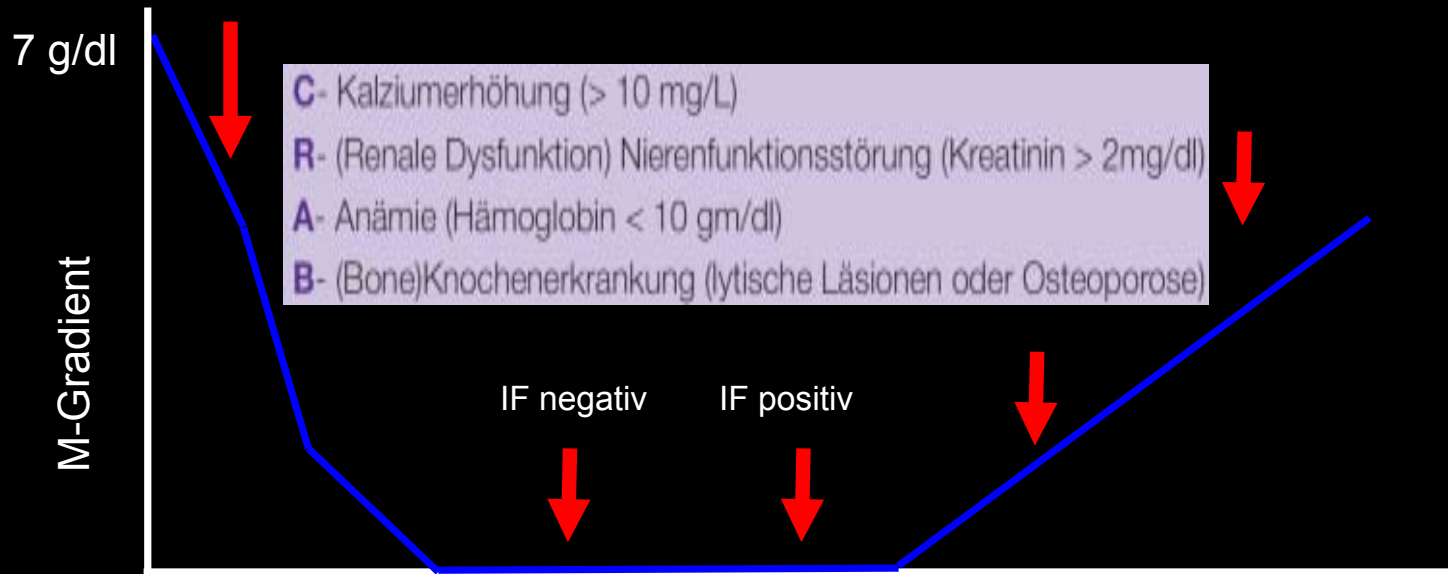
nicht primär ASCT!

*Hochrisiko: del 17p, t(4;14), t(14;16)

*zugelassen



Wann sollen wir das Rezidiv behandeln ?



Ein Patient mit Rezidiv im Labor (steigendes Paraprotein) nach einer Remission kann u.U. Monate bis Jahre ohne Symptome und ohne Therapiebedürftigkeit sein.

Neue Substanzen

Viele neue Substanzen zeigen in frühen klinischen Studien eine Wirksamkeit

Agent	Mechanism of action	Stage of development
Carfilzomib	Proteasome inhibitor	Phase II
NPI-0052	Proteasome inhibitor	Phase I
Pomalidomide	Immunomodulator	Phase I/II
CNTO 328	Monoclonal antibody against interleukin-6	Phase II
Elotuzumab	Humanized monoclonal antibody directed against CS1	Phase I/II
Perifosine	Akt inhibitor	Phase I/II
Vorinostat	HDAC inhibitor	Phase III
Panobinostat	HDAC inhibitor	Phase III
Temsirolimus	mTOR inhibitor	Phase I/II
Plitidepsin	Jun N-terminal kinase (JNK) activator, anti-angiogenic activity	Phase II

- » Brennschmerzen
- » „Wie Brennesseln“
- » Berührungsschmerzen
- » Sockenförmig
- » Beginnt am Fuß



Management Thalidomid Neuropathie

- Grad 1 Fortsetzung Therapie
- Grad 2 Dosisreduktion 50%
- Grad 3 Absetzen Thalidomid

Dosisreduktion oder Absetzen Thalidomid auch bei

1. **schmerzhafter** sensorischer Neuropathie
2. motorischen Defiziten

Management der Neuropathie durch Bortezomib

sehr oft reversibel

SCHWERE DER SYMPTOME	ÄNDERUNG VON DOSIS UND REGIME
Grad 1 Mißempfindungen ohne Schmerzen oder Funktionseinschränkung	KEINE
Grad 1 mit Schmerzen oder 2 mit beginnendem Funktionsverlust	Reduktion auf 1.0 mg/m ² (oder 1 x wöchentlich)
Grad 2 mit Schmerzen oder Grad 3 mit erheblichem Funktionsverlust (ADL)	Pause bis gebessert, dann 1 x W +/- 0.7 mg/m ²
Grad 4 (schwere sensorische PNP, bedrohliche motorische PNP oder Lähmungen)	STOP !

Behandlung der Neuropathie

Alpha-Lipon Säure (Thioctacid®) wöchentlich Inf.

Trizyklische Antidepressiva (Saroten)

Duloxetine (Cymbalta®), Topamax

L-Carnitin

Anti-Epileptika: Carbamazepin (Neurotop®), Gabapentin (Neurontin®), Pregabalin (Lyrica®)

Oxycodon (Oxycontin®), Tramadol (ret.)

Immunglobuline ?

B - Vitamine

Lokal:

Lidocain-Pflaster, Modulatoren der TRP-Kanäle: Capsaicin, Menthol

- **Herkömmliche Schmerzmittel helfen nicht!**
- Sie schlagen nur auf den Magen ohne weiteren Nutzen.
- Bitte weglassen!

Antiepileptika

(Lyrica oder Neurontin, Tegretol)

Opioide (Tramal, Oxycontin)



Entscheidend: Danach fragen und Therapiemodifikation!

