

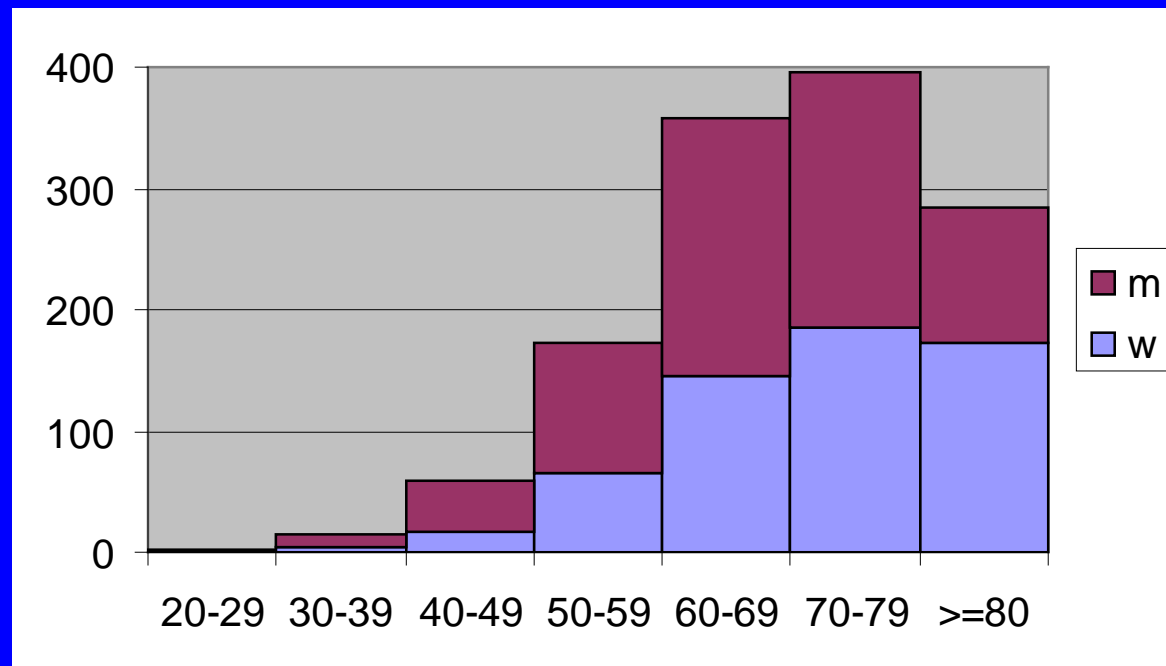
Patiententag Multiples Myelom

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg

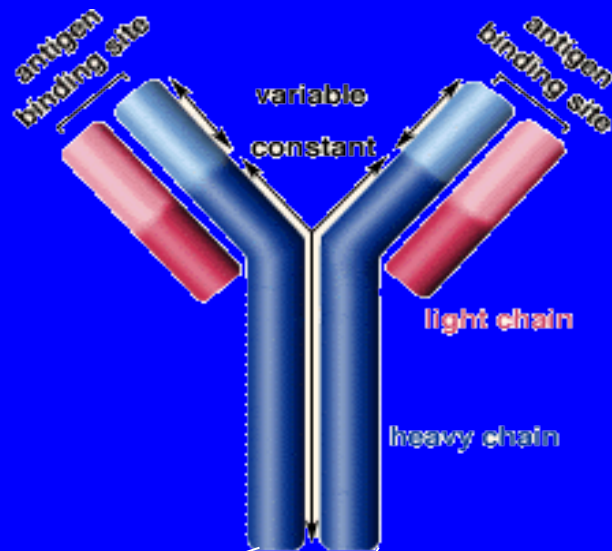


Multiples Myelom / Plasmozytom

- Maligne Plasmazellerkrankung
- Neuerkrankungen: ~ 5,3 / 100.000 Einwohner / Jahr
- Häufigster primär im Knochen lokalisierter Tumor



Immunglobulin-Klassen



leichte Kette:

- Kappa
- lambda

- Alpha => Immunglobulin A (IgA)
- Epsilon => Immunglobulin E (IgE)
- Gamma => Immunglobulin G (IgG)
- Mu => Immunglobulin M (IgM)
- Delta => Immunglobulin D (IgD)

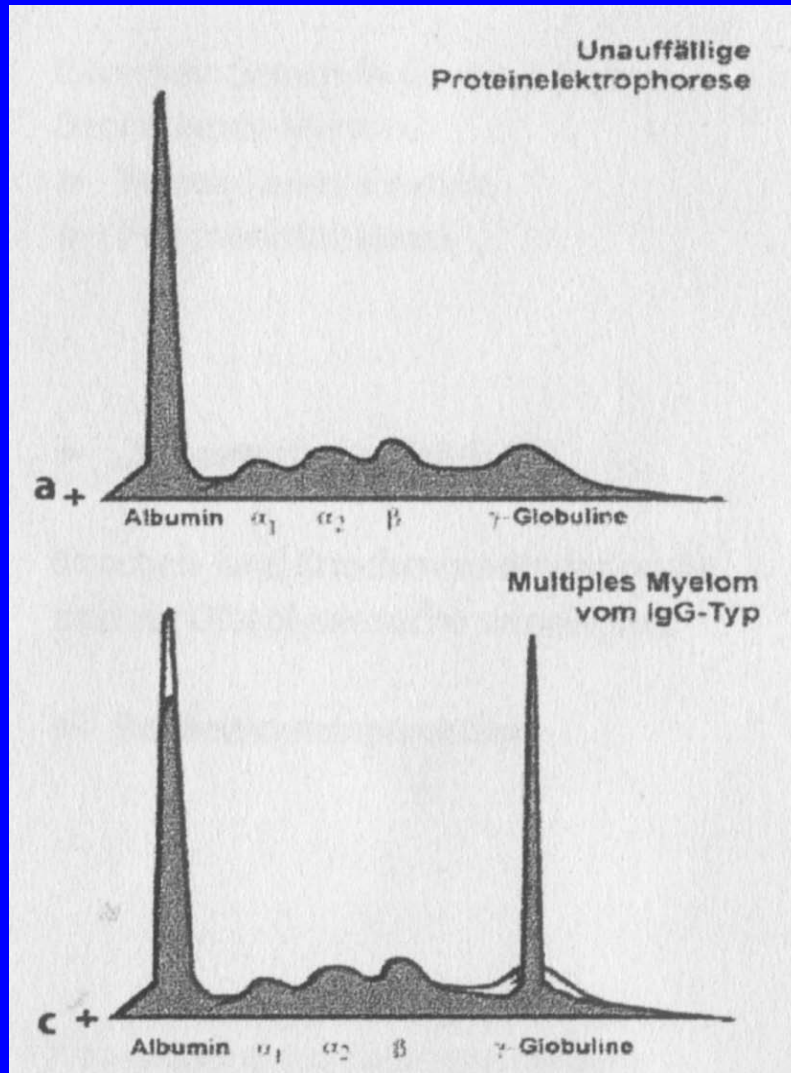
Myelom:

- IgG > IgA >> IgD, IgM
- Leichtkettenmyelom
- (non sekretorisches Myelom)

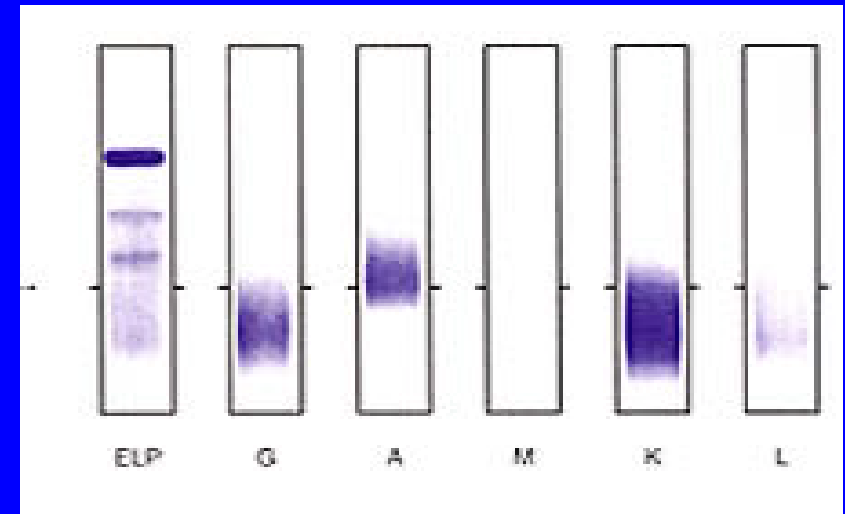


Eiweiß-Analyse im Blut

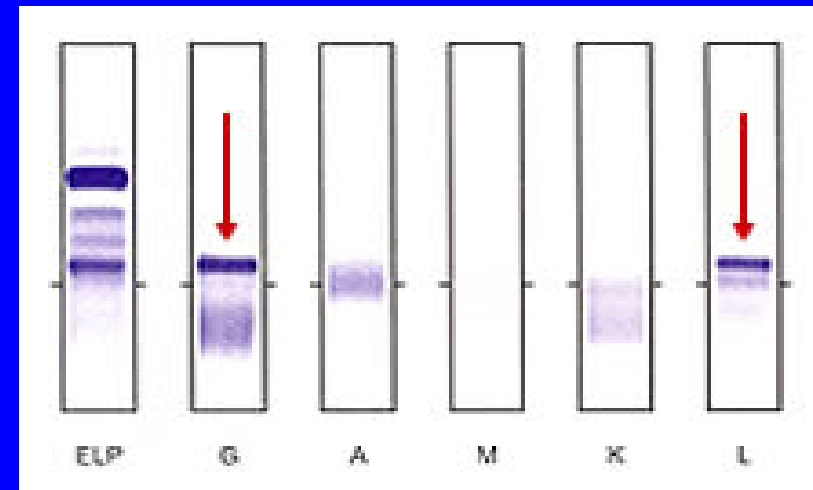
Serumelektrophorese



Immunelektrophorese



Normaler Befund



IgG lambda Paraprotein

Wo finden sich maligne Plasmazellen?

- **Knochenmark:** meist diffuse Infiltration
- **Knochen:** lokalisierte Tumoren (Osteolysen)
- Selten außerhalb von Knochen und Knochenmark
(extramedulläre Erkrankung)

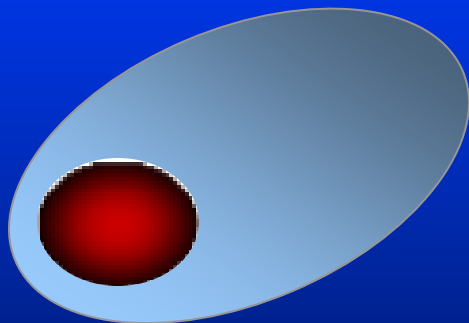
Hochrisiko-Patienten

(d.h. Überleben < 2 Jahre)

- ISS stage 3 ($\beta_2m > 5.5\text{mg/dl}$)
 - 17p deletion
 - Poor-risk genomics (gene expression profiling, SNP array)
 - Plasmazelleleukemie
-
- del13 mittels FISH ohne t(4;14) und del(17p) nicht prognostisch

Einfluß der Myelomzelle auf das Krankheitsbild

Myelomzelle



Paraprotein

Klinische Folgen

Nierenschädigung,
andere Organschäden

Aktivierung von
"Knochenfresszellen"

Knochenläsionen,
Hyperkalzämie

Unterdrückung d.
Immunsystems

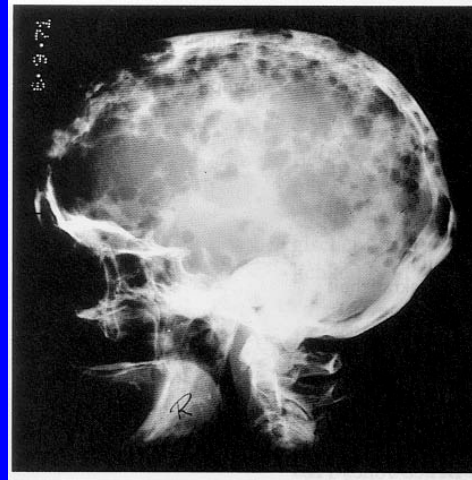
Infektanfälligkeit

Unterdrückung d.
normalen Blutbildung

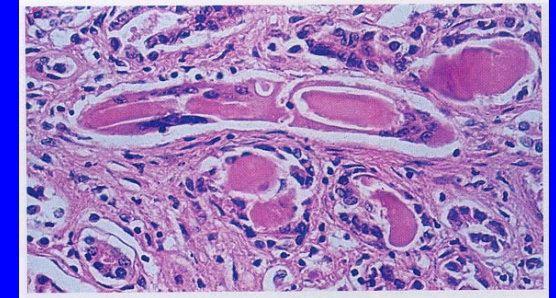
Anämie, Leukopenie,
Thrombopenie

Knochendestruktion

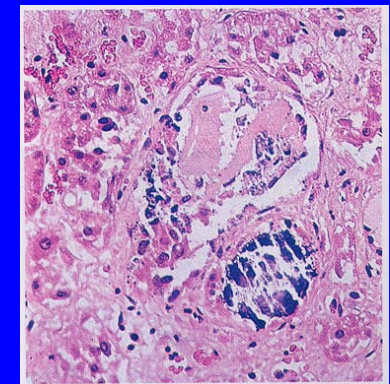
(75% der Patienten)



Myelomniere



Nierenfunktionsstörung
initial: 50%
im Verlauf Dialysepflichtigkeit bei >20%



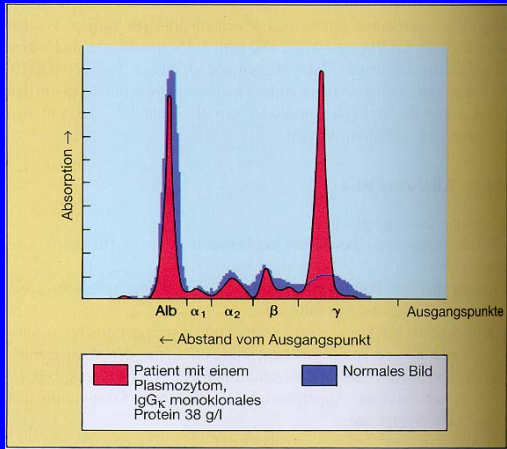
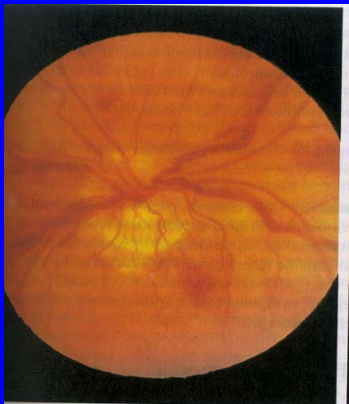
Nephrokalzinose

**Klinik des
Multiplen Myeloms**

Infektion
häufigste Todesursache

Anämie > 50%

Hyperviskosität



Häufigkeit von Osteoporose/Osteolysen bei Patienten mit MM (79%) Häufigkeit nach Lokalisation

Wirbelkörper

Schädel

Sternum

Rippen

Becken

proximale Humeri

proximale Femura

Indikation Bisphosphonattherapie

- MM mit Osteolysen oder WK Kompressionen:
“recommended”
- MM mit Osteopenie (Rö. oder Knochendichtemessung):
“reasonable”
- smoldering MM oder solitäres Plasmozytom oder MGUS:
“not recommended”

Dauer Bisphosphonattherapie

Bis maximal 2 Jahre

Nierenfunktionsstörungen bei Pat. mit MM

Inzidenz:

- a. > 50% Patienten mit neudiagnostiziertem MM
- b. bei fortgeschrittenem MM:
 - ca. 50% d. Patienten werden im Verlauf urämisch

Zweithäufigste Todesursache:

nach infektiösen Komplikationen:

Niereninsuffizienz

Therapie der Plasmozytomniere

- Chemotherapie → BJP ↓
- Flüssigkeitszufuhr (> 2 - 3 l/d)
- Urinalkalisierung
- Therapie von Hyperkalzämie/-urikämie/HWI
- Vermeidung von:
 - NSAR
 - Röntgen-KM
 - nephrotox. AB
 - Furosemid (in hohen Dosen)

Bedeutung von Infektionen

häufigste Todesursache

- deutlich häufiger als:
- Niereninsuffizienz
- Blutungsneigung

verschlechtern die Prognose

- Chemotherapie verzögert/
verhindert
- eingesetzt AB →
Nierenfunktion verschlechtern

Phasen unterschiedlicher Infektionsanfälligkeit

Initialphase vor Chemotherapie:

- Infektionen des Respirationstraktes
(S. pneumoniae, H. influenzae)

Hochrisikophase:

Erste 2 Mo. nach CTX: 4 – 5x erhöhte Infektionsrate

Postchemotherapiephase:

Ansprechen auf CTX bestimmt die Infektanfälligkeit

Prophylakt. Antibiose bei Pat. mit MM

Ogden et al. 1996

	Kontrollgruppe	AB-Gruppe	Signifikanz
Pat. mit Infekt			
Monat 1-2	10	3	0,026
Monat 3	5	2	n.s.
Bakterielle Infekte			
Monat 1-2	9	1	0,004
Monat 3	5	1	n.s.
Infekt-bedingte Mortalität	4	1	0,184

TMP-SMX während der ersten drei Monaten nach initialer CTX

“International Staging System” beim Multiplen Myelom

Stadium	Kriterien	Medianes Überleben
I	Serum β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/L Serumalbumin \geq 3,5 g/dL	62 Monate
II	Serum β_2 -Mikroglobulin < 3.5 mg/L Serumalbumin < 3,5 g/dL <i>oder</i> Serum β_2 -Mikroglobulin 3.5 bis < 5.5 mg/L*	44 Monate
III	Serum β_2 -Mikroglobulin \geq 5.5 mg/L	29 Monate

* Unabhängig von der Serumalbuminkonzentration

Organdysfunktion als „CRAB“ klassifiziert

C- Kalziumerhöhung ($> 10\text{mg/L}$)

R- Renale Dysfunktion (Kreatinin $> 2\text{mg/dL}$)

A- Anämie (Hämoglobin $< 10\text{gm/dL}$)

B- Knochenerkrankung (lytische Läsionen oder Osteoporose)

ZUMINDEST EIN Faktor erforderlich für die Diagnose
SYMPTOMATISCHES MYELOM

Überlebenszeiten von Myelom-Patienten 2010 (IFM)

Alter < 65 Jahre 10 Jahre

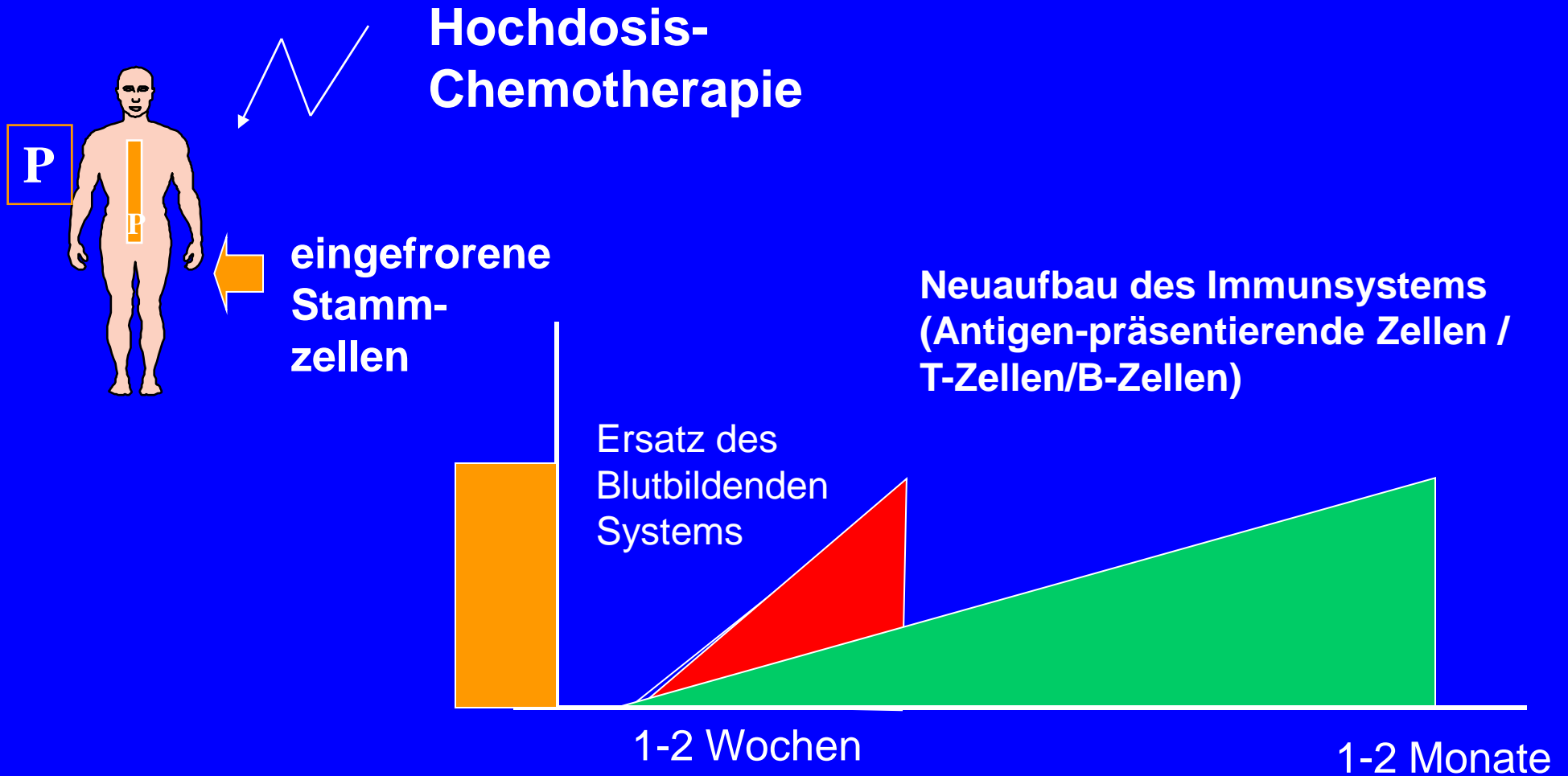
Alter > 65 Jahre 5-6 Jahre

Ausnahme: Hochrisikopatienten!

→ mittleres Überleben < 2 Jahre!

→ gilt für Patienten die vor 5-10 Jahren ihre
erste Therapie erhielten

Prinzip der Stammzelltransplantation



Spätfolgen der Transplantation

- Zweittumoren

MDS, akute Leukämien: sehr selten (<1%)

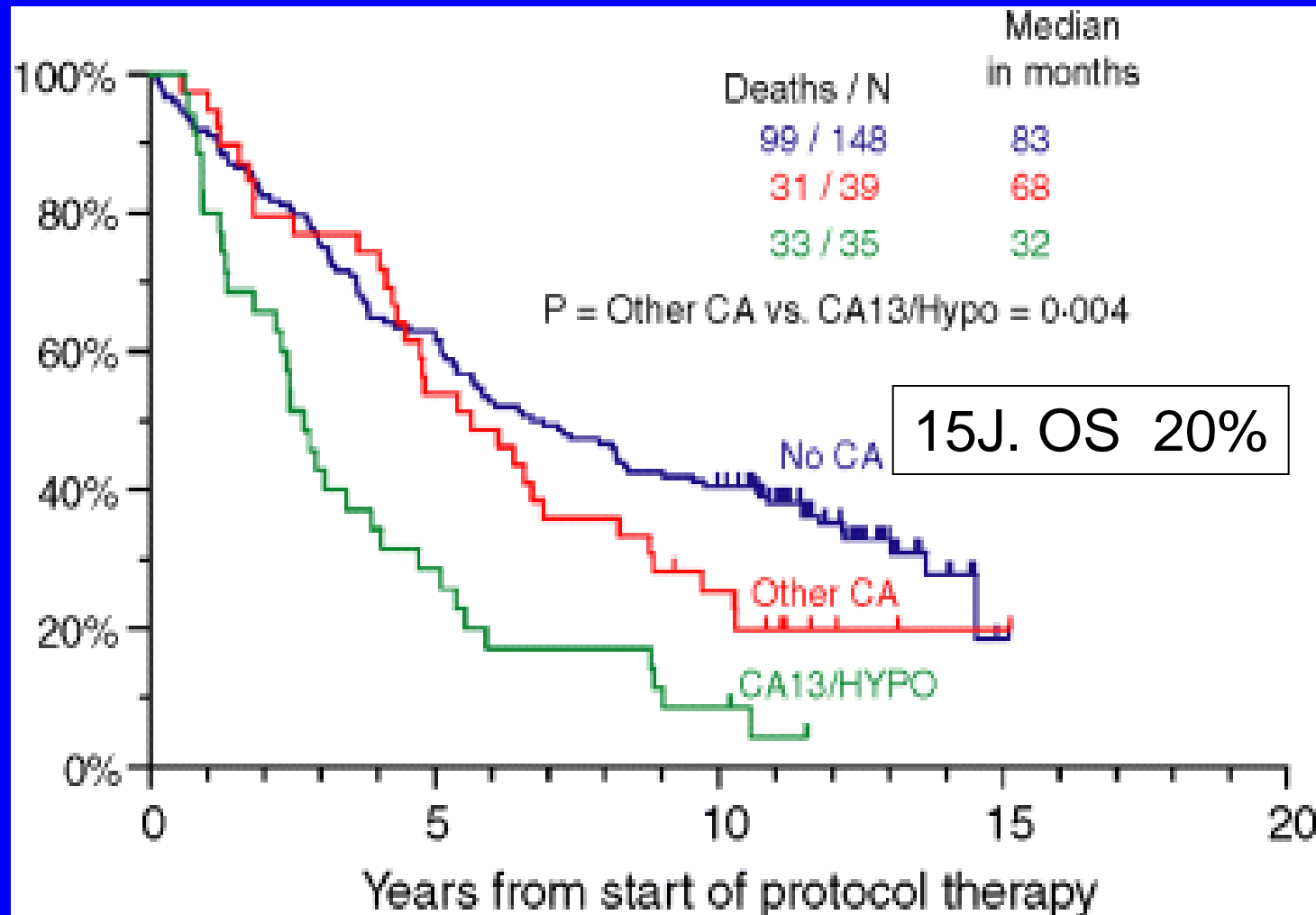
Ausnahme: intensive Vortherapie mit Mel vor der Tx

Andere Zweittumoren bei Patienten mit Myelom unabhängig von der Therapiehäufigkeit

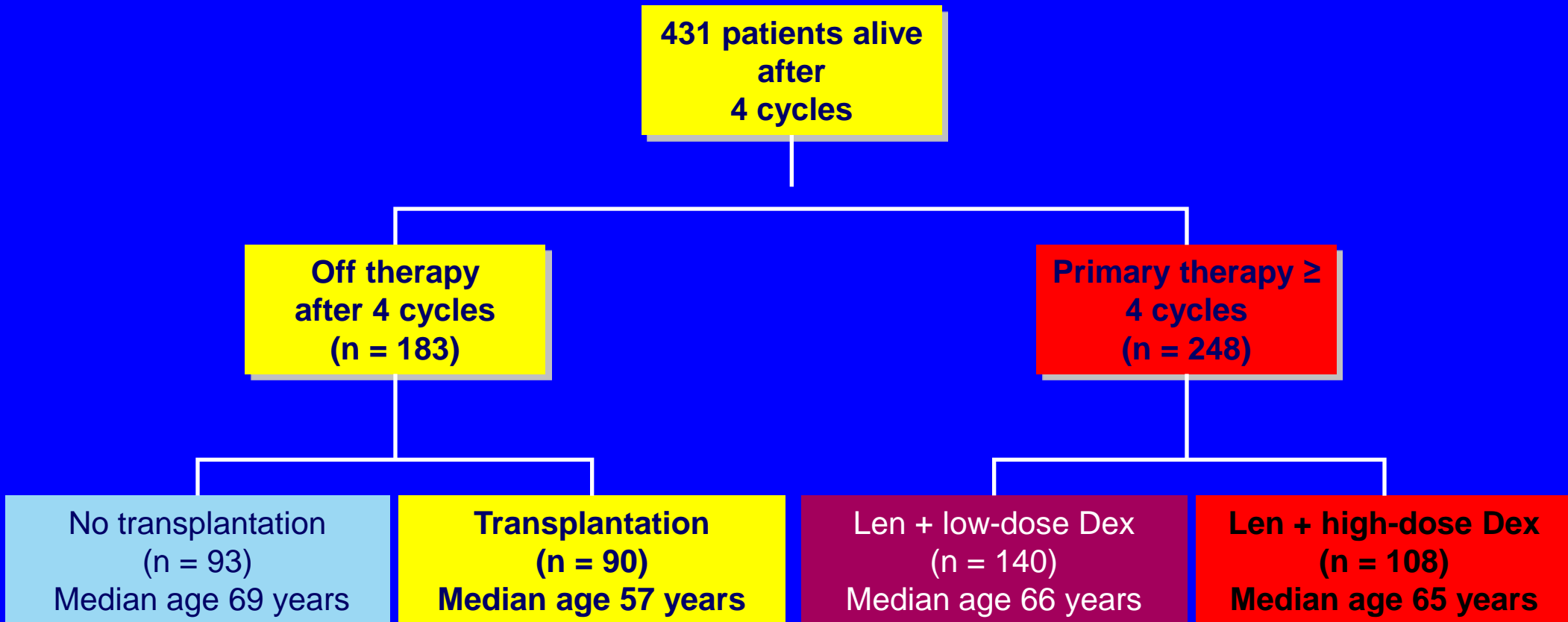
Nachuntersuchungen auch bei anhaltender CR (unabhängig, ob Tx oder keine Tx)

Langzeitüberleben nach Auto-SZT

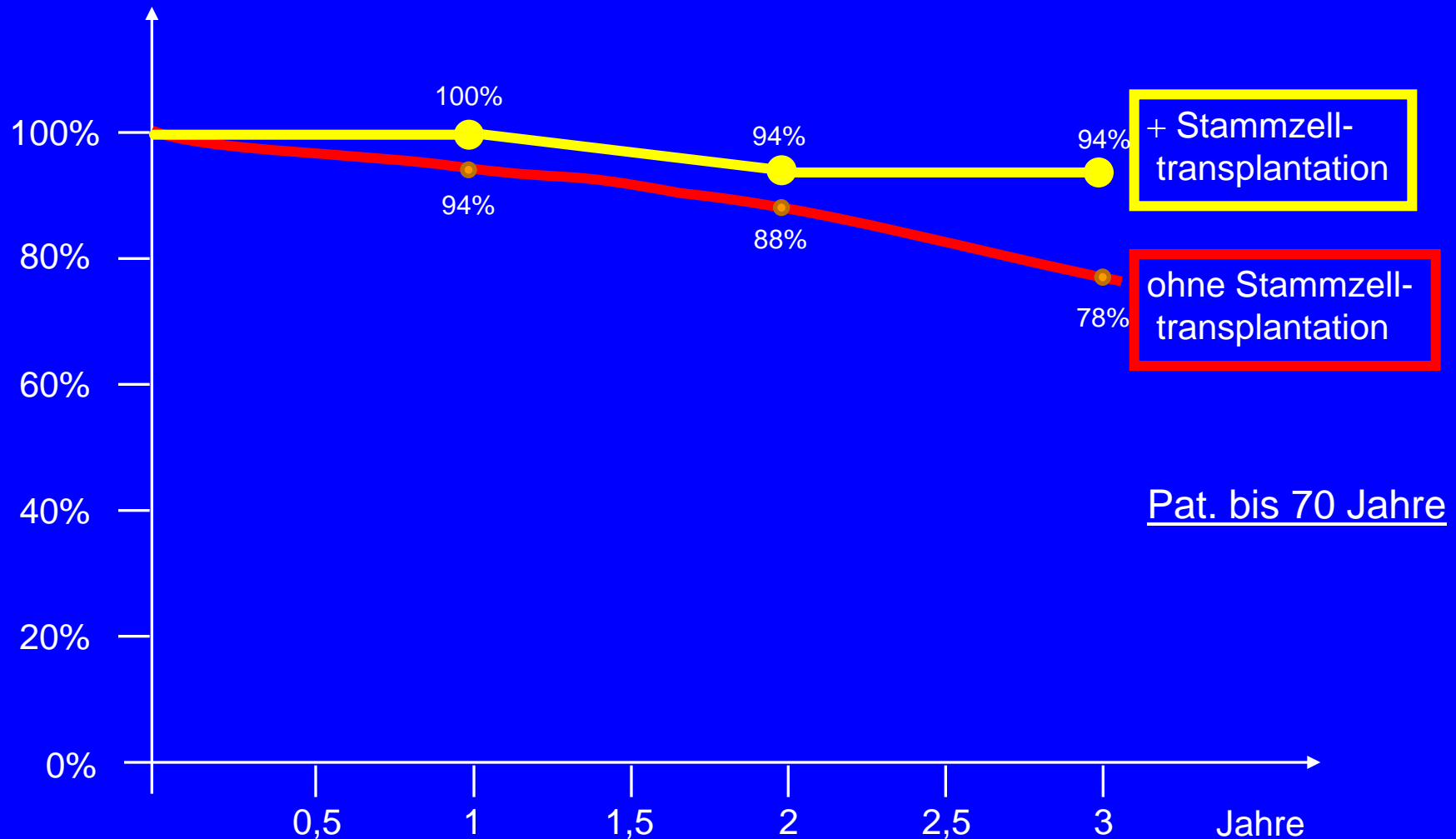
ohne novel agents und ohne Konsolidierungs-/Erhaltungstherapie



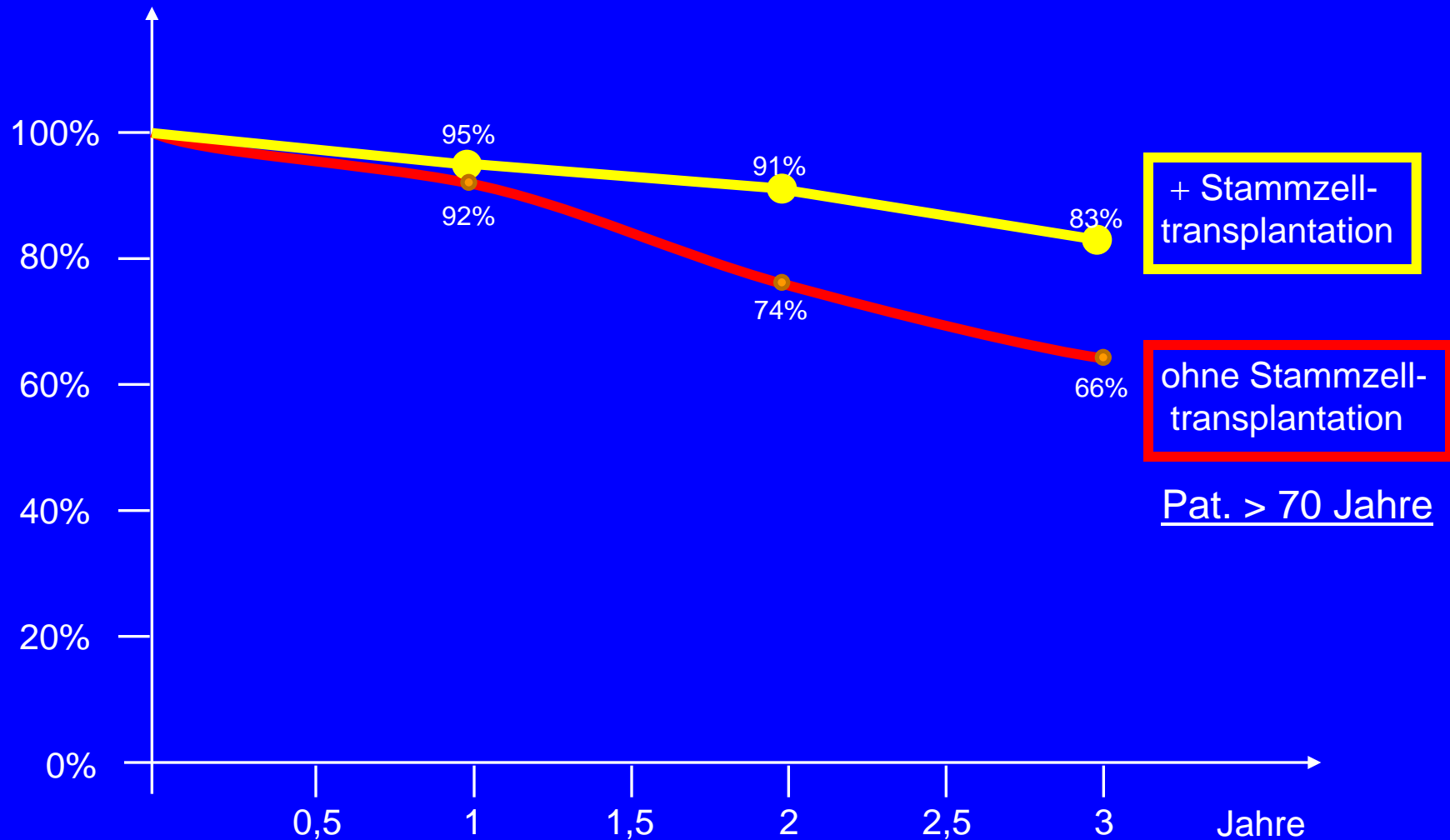
Gute Wirksamkeit der neuen Substanzen: Brauchen wir die Stammzelltransplantation (noch) ?



Vergleich: Therapie mit neuen Substanzen ± Stammzelltransplantation



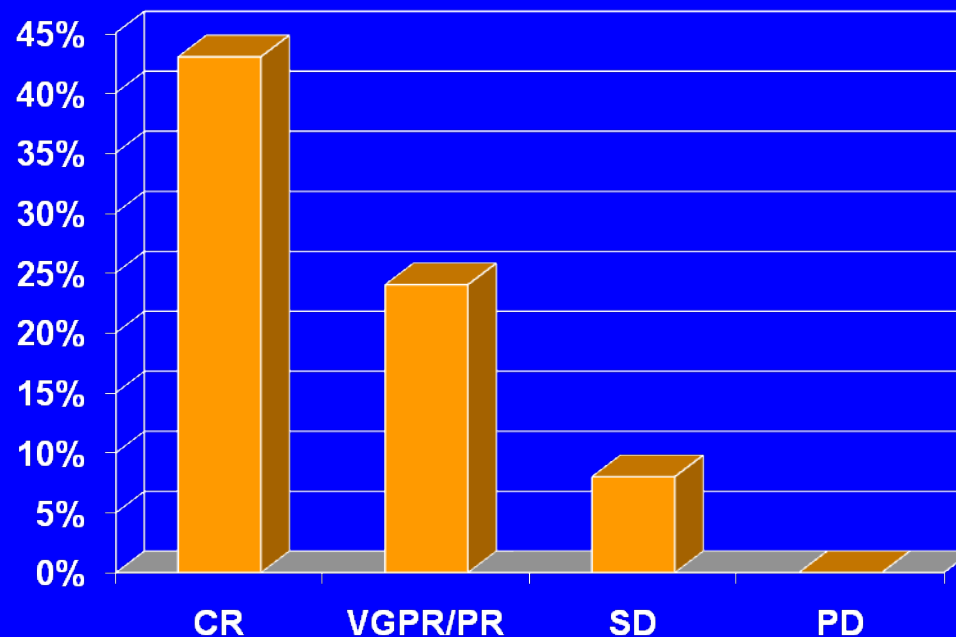
Vergleich: Therapie mit neuen Substanzen ± Stammzelltransplantation



Heilung durch Auto-SZT ?

Pat. zw. 1989 u. 1998 z.n. 1-2 Auto-SZT 344 pts.

→ 99 Patienten leben 12,5 Jahre nach SZT



Plateau-Phase nach 11 Jahren: 22% nach 11 J. in stabiler Erkrankung
davon: kein Progress bei CR-Patienten, 2 Progress bei Pat. nicht in CR

→ **Heilungschance für Pat. , die eine CR nach SZT erreichen**

Erhöhung der CR-Rate nach SZT/ Verbesserung der Remissionsqualität

Induktion

Vel-Cyclo-Dex (VCD)
Vel-ADM-Dex (VAD)

VRD
VTD

Len-Dex
RAD

Mel 200

Mel 200

Konsolidierung

VTD
VRD
Len 25

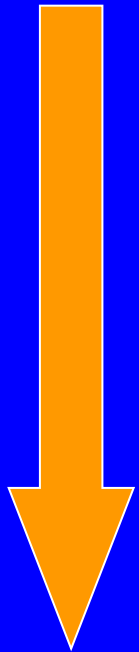
Erhaltung

Thalidomid
IMF 99/02

Lenalidomid
IMF 2005-02,
CALGB

Bortezomib
DSMM XI

Warum neue Substanzen in der Induktionstherapie?



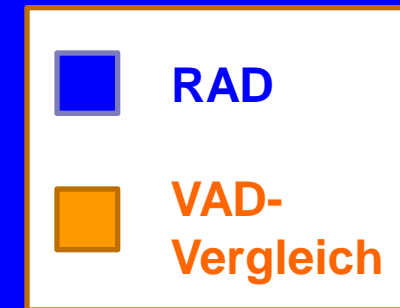
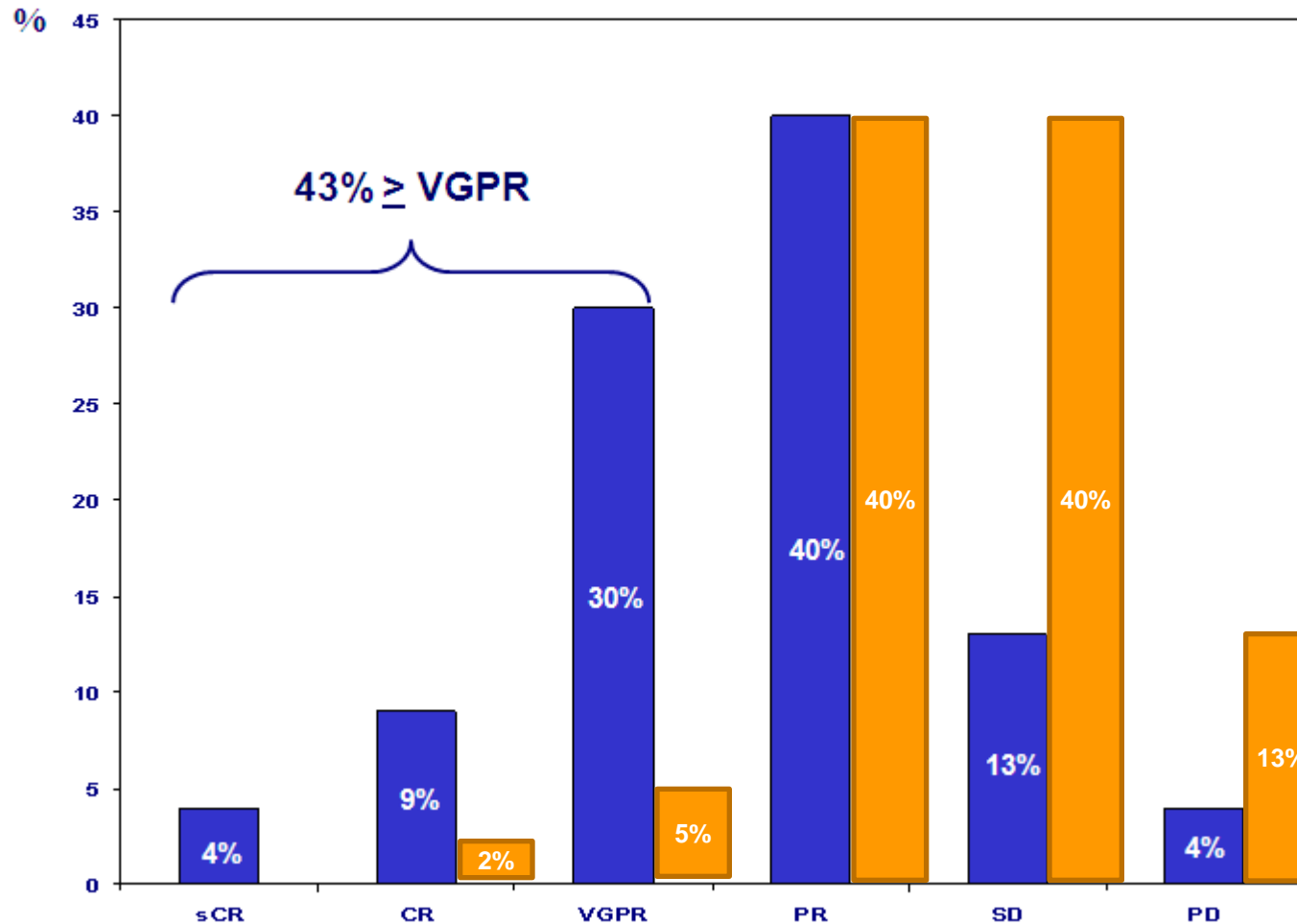
1. Geringere Toxizität (VAD-TRM 4-5%)
2. Höhere Remissionsrate vor SCT (höhere CR-Rate nach SCT)
3. Geringere Drop-out-Rate vor HD-Therapie
4. Höhere Ansprechrate bei Hochrisikopatienten

DSMM XII-Studie: 4 Zyklen RAD-Induktion



Lenalidomid/Doxo/Dex vs VAD-Induktion

Response to induction treatment (n=23); investigator-based assessment



Sterblichkeit unter Induktionstherapie

VAD 5%

VCD 1%

PAD 2%

RAD 0%

Therapie vor SZT 2011

Induktionstherapie vor HD-Therapie + auto-SZT sollte

- a. Bortezomib u./o. Lenalidomid enthalten
- b. 3-Medikament (VCD, VRD, VTD, PAD) ist einer 2-Medikament (VD, LD) gegenüber überlegen
- c. Überlegenheit in ORR, CR-Rate, PFS bei deutl. geringerer Toxizität (TRM VAD: 5%
- VCD 1%, RAD 0%)

Erhöhung der CR-Rate nach SZT/ Verbesserung der Remissionsqualität

Induktion

Vel-Cyclo-Dex (VCD)
Vel-ADM-Dex (VAD)

VRD
VTD

Len-Dex
RAD

Mel 200

Mel 200

Konsolidierung

VTD
VRD
Len 25

Erhaltung

Thalidomid
IMF 99/02

Lenalidomid
IMF 2005-02,
CALGB

Bortezomib
DSMM XI

Rolle der Konsolidierung/Erhaltungstherapie

1. IFN α geringer Vorteil in PFS/OS
2. Thalidomid Vorteil in PFS/OS nur bei Pat. ohne del13/
ohne $\uparrow\beta_2m$ und Pat. mit $< VGPR$
Bei > 6 Mo. ohne CR/nCR-Induktion kein Vorteil
bei 17p Deletion Thalidomid sogar nachteilhaft
3. Steroide \uparrow PFS, aber kein Vorteil in OS
4. Bortezomib Nordic Study verbessert Ansprechqualität/
PFS ?? / OS ???
5. Lenalidomid IFM 200502 Lenalidomid Konsolidierung
verbessert Ansprechqualität
Lenalidomid Erhaltung verbessert PFS in
IFM und in CALGB Studien

→ Konsolidierungstherapie + Erhaltungstherapie neuer Standard ??!

Erhaltungstherapie mit Lenalidomid / Revlimid nach Auto-SZT

Studiendetails	n	Behandlung	Zeit bis zum Progreß	Überleben
IFM 2005-02	307	Lenalidomide	42 Monate	5-Jahre OS 81%
Attal <i>et al.</i> ASH 2010 (Abstract 310)	307	Placebo	24 Monate $P < 10^{-8}$	
CALGB 100104	231	Lenalidomide	42.3 Monate	Kein sign. Unterschied
McCarthy <i>et al.</i> ASH 2010 (Abstract 37)	229	Placebo	21.8 Monate $P < 0.0001$	

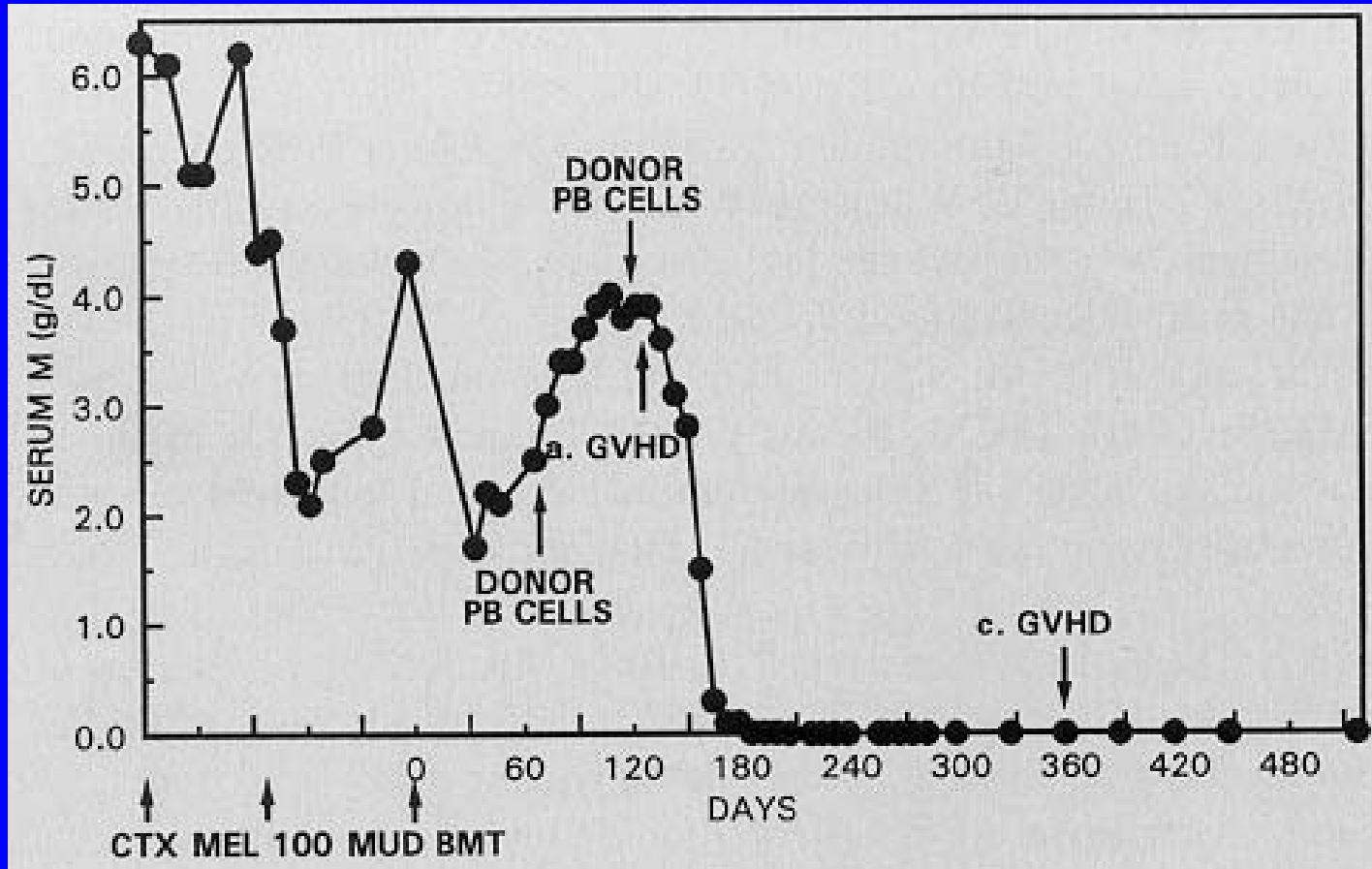
Vorgehen bei Hochrisiko-MM

Lenalidomid-Erhaltung: Zeit bis zum Progrefß um
(Revlimid) 15 Monate verlängert

Brotezomib-Erhaltung: Zeit bis zum Progrefß um
(Velcade) 5 Monate verlängert

Überleben deutlich verlängert

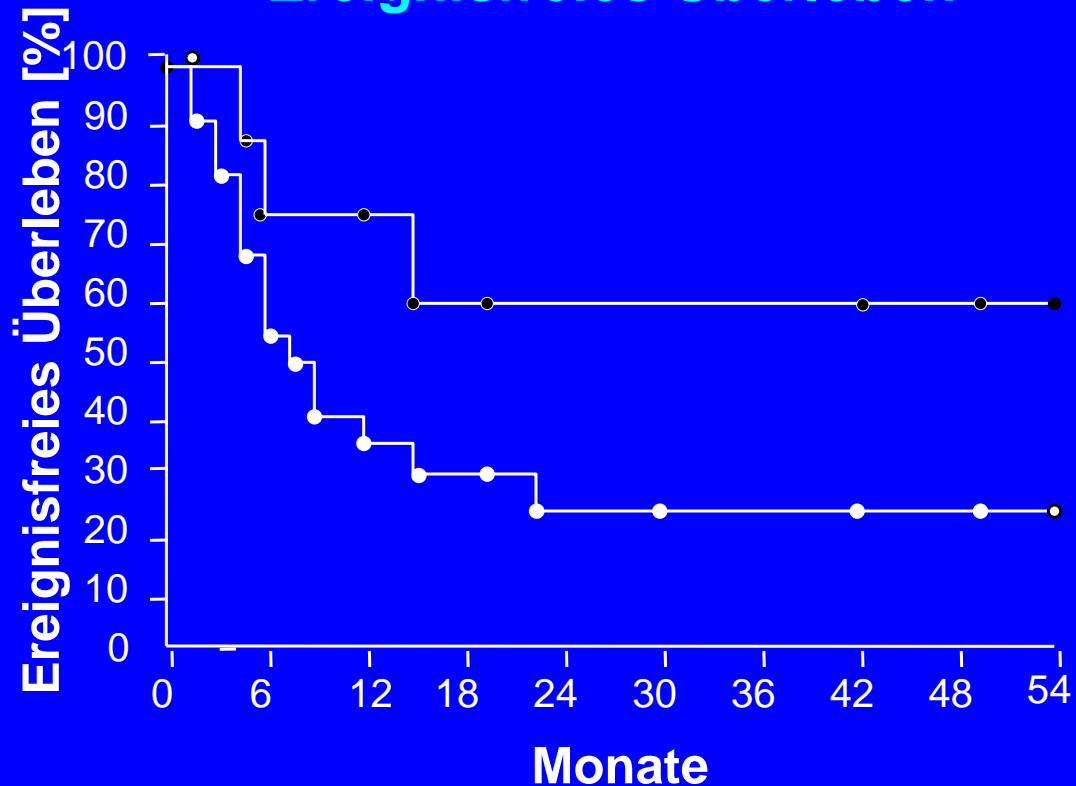
Graft-versus Myeloma Effekt



Modifizierte allogene Stammzelltransplantation

22 Pat. mit Progress nach Hochdosistherapie

Ereignisfreies Überleben



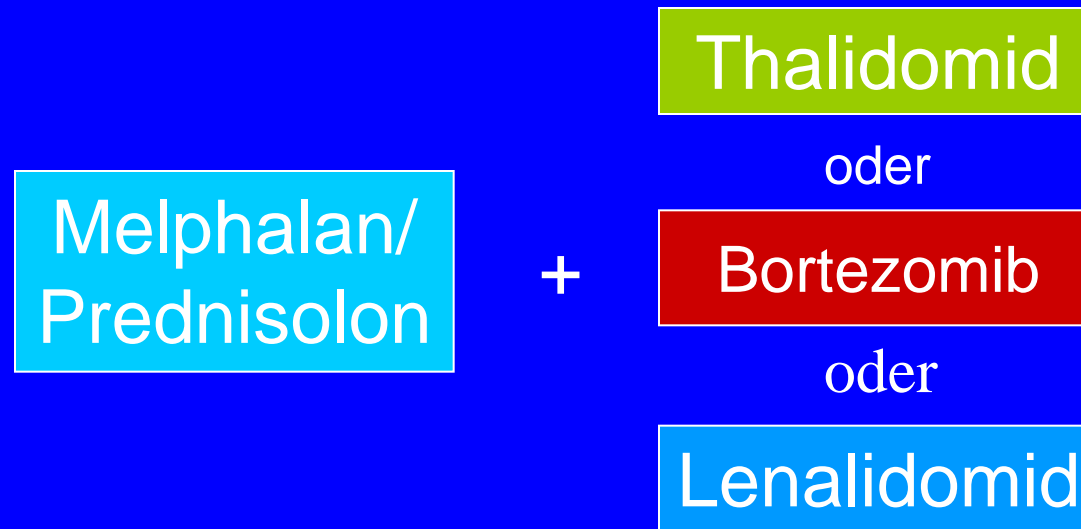
- chemosensitive Erkrankung (n=10)
- alle Patienten (n=22)

Ansprechen und Langzeit-überleben
auch bei Hochrisikopatienten (Del
13q)

Behandlung 2011: Jüngerer MM-Patient

- Nach konventioneller Doppel-HD-CTX plus autologer SZT 10% lang anhaltende Remissionen (> 12 Jahre, Heilung ?) – 22% bei Pat. in CR nachz HD-CTX
- Nach HD-Therapie plus neue Substanzen Induktion/Erhaltung deutliche Steigerung der Rate an CR nach HD-CTX -> Erhöhung der Rate an CR >70% ~ 50% anhaltende CR (Barlogie) insbes. durch Konsolidierung/Erhaltung
- Bei Progress nach autologer SZT langanhaltende Remissionen durch allogene SZT (20 – 35%) – Erhöhung durch neue Substanzen in der Induktion/Konsolidierung
- Allogene SZT primär bei Hochrisiko-MM (der auto-SZT überlegen)

Strategien der Optimierung der konventionellen Therapie



Was sind die Nebenwirkungen der neuen Medikamente ?

Grad 3 oder 4 unvorhergesehenes Ereignis, %	IFM MPT	VISTA MPV	GIMEMA MPR	ECOG Rd
Neutropenie	48	40	52	19
Thrombozytenabfall	14	37	24	5.5
Anämie	14	19	5	7
Neuropathie	6	13	0	1.5
Thrombosen/Embolie	12	1	5	9
Infektion	10	7	9.5	7
Herpes zoster	2.5	3	NR	NR

Alters-angepaßte Dosierungen

	65-75 Years	> 75 Years	Further Dose Reduction
Dexamethasone weekly	40 mg	20 mg	10 mg
Melphalan days 1-4	0.25 mg/kg	0.18 mg/kg	0.13 mg/kg
Thalidomide per day	200 mg	100 mg	50 mg
Lenalidomide days 1-21	25 mg	15 mg	10 mg
Bortezomib	1.3 mg/m ² bi-weekly	1.3 mg/m ² weekly	1.0 mg/m ² weekly

If a grade 3-4 AE occurs: 1. Discontinue therapy; 2. Wait for grade 1 AE; 3. Restart at at a lower dose

Vorgehen beim Rückfall des Myeloms ?

Eine Substanz ? Kombination ? Welche Substanz ?

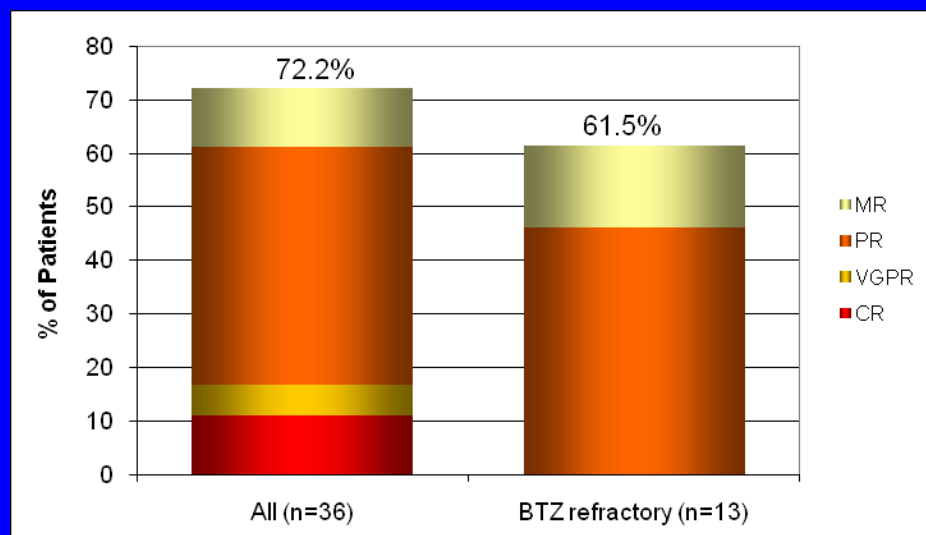
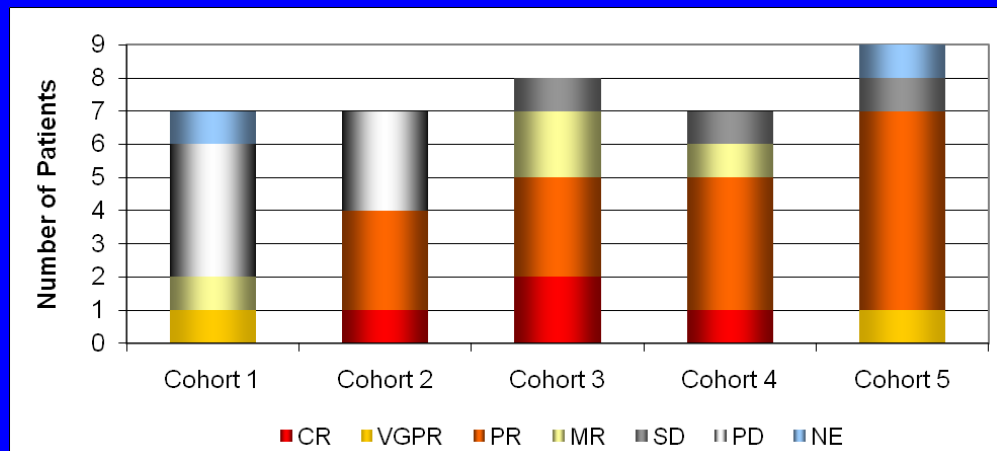
Grundsätzlich Kombinieren, wenn:

- a. eine Stammzelltransplantation geplant ist
- b. kurzes Zeit bis zum Rückfall
- c. rasch rezidivierend / hohes genetisches Risiko
→ Risiko der raschen Resistenzbildung

Monotherapie/Sequenzielles Vorgehen:

- a. langsamer Progreß
- b. geringes genetisches Risiko
- c. älterer Patient
- d. Ko-morbidität bestimmt die Wahl des Medikamentes

Panorama-Studie: Phase I/II Studie LBH589 + Bortezomib



Pomalidomid bei Therapie-refraktären Patienten

Ansprechen

	Bortezomib-refraktär	Lenalidomid-refraktär	Len- +BZ-refraktär
≥ VGPR	42%	14%	11%
≥ PR	63%	32%	26%
≥ MR	82%	47%	46%

Geringere NW als Lenalidomid
→ ↓ Fatigue, ↓ Hämatotoxizität

Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason in der Erstbehandlung

Carfilzomib 36/mg/m²

alle 4 Wo.

1 | 2

8 | 9

15 | 16

Len 25mg Tag 1-21

Dex 40/20 1x/Woche

Nebenwirkungen:			
Neutropenie	Grad $\frac{3}{4}$	3/24	(12,5%)
Thrombozytopenie	Grad $\frac{3}{4}$	3/24	(12,5%)
Anämie	Grad 3	1/24	(8%)
PNP	nur Grad 1	bei 2/24 Patienten (8%)	
→ exzellente Verträglichkeit!			

Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason in der Erstbehandlung

Ansprechen

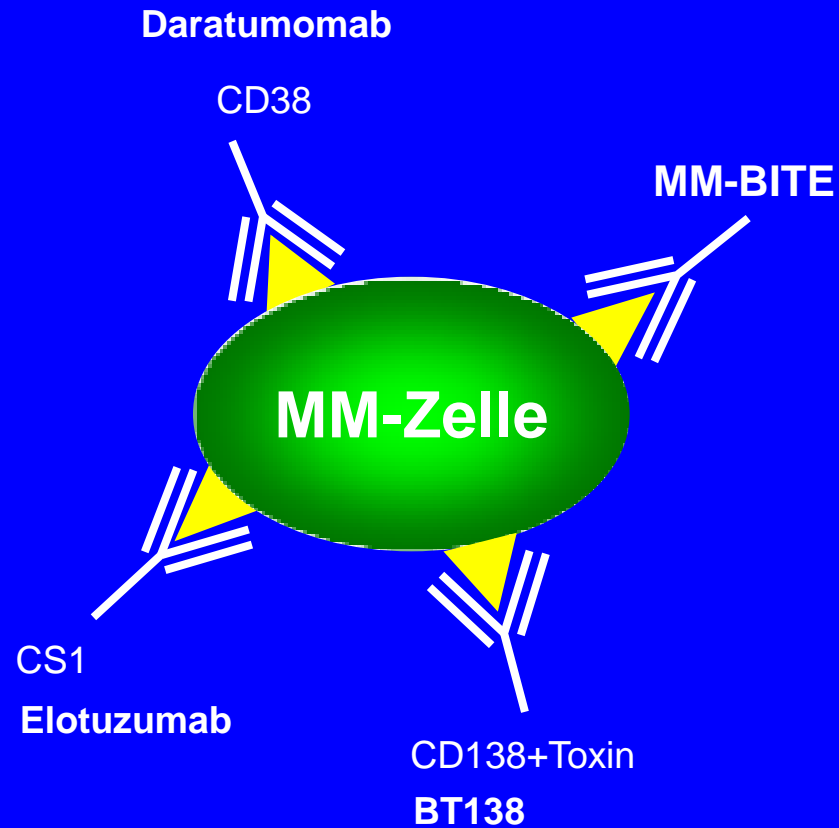
	2 Zyklen	4 Zyklen	8 Zyklen
CR/nCR	24%	36%	67%
≥ VGPR	40%	59%	83%
≥ PR	96%	100%	100%
→	nach 4 Monaten Follow-Up: bisher kein Progress		

Vorteile der Antikörpertherapie



- **Keine Zytostatika**
 - keine Übelkeit
 - kein Haarausfall
 - kein Abfall von Zellen im Blut
 - kein Infektionsrisiko
 - keine Blutungsneigung

Antikörper



Neues für Myelompatienten 2011

1. Heilung einer Subgruppe von Patienten
(mit Stammzelltransplantation)
2. Bedeutung der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nach SZT und konventioneller Therapie zunehmend gesichert
3. Neue Substanzen mit geringer Toxizität und hoher Wirksamkeit
- Carfilzomib/Pomalidomid
4. Antikörper beim MM
- v.a. in Kombination mit Lenalidomid
5. Neue Strategien, um die Prognose von Patienten besser zu erfassen
→ Zytogenetik / GEP / Whole Genome Sequencing