

Therapie des Rückfalles des Multiplen Myeloms nach konventioneller oder Hochdosistherapie

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



Multiples Myelom

- **Multiples Myelom St. II/III**

ohne Behandlung:

Überleben : 10 Mo. (Median)

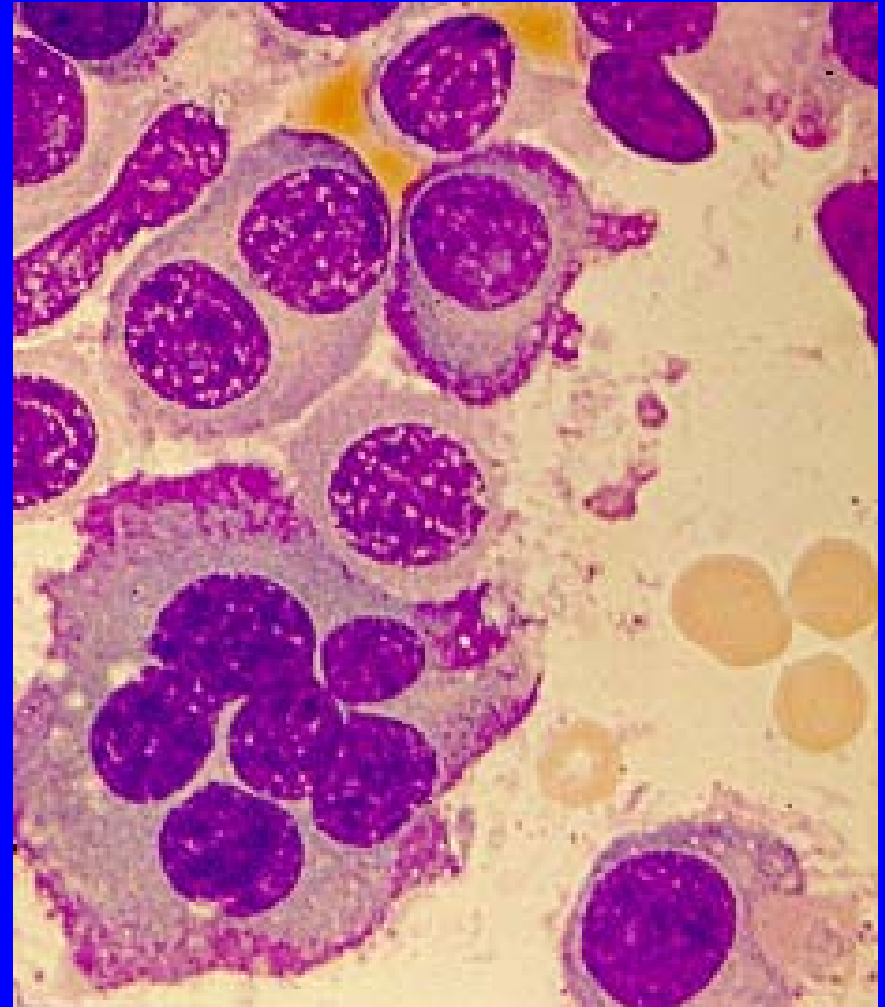
Prognose : infaust

- **Chemotherapie nach Alexanian (MP)**

Ansprechen : 40 - 50 % (CR < 5 %)

Überleben : 30-36 Mo. (Median)

Rückfall meist nach 1-1/2 Jahren



HD - Chemotherapie des Multiplen Myeloms

SD-CTX

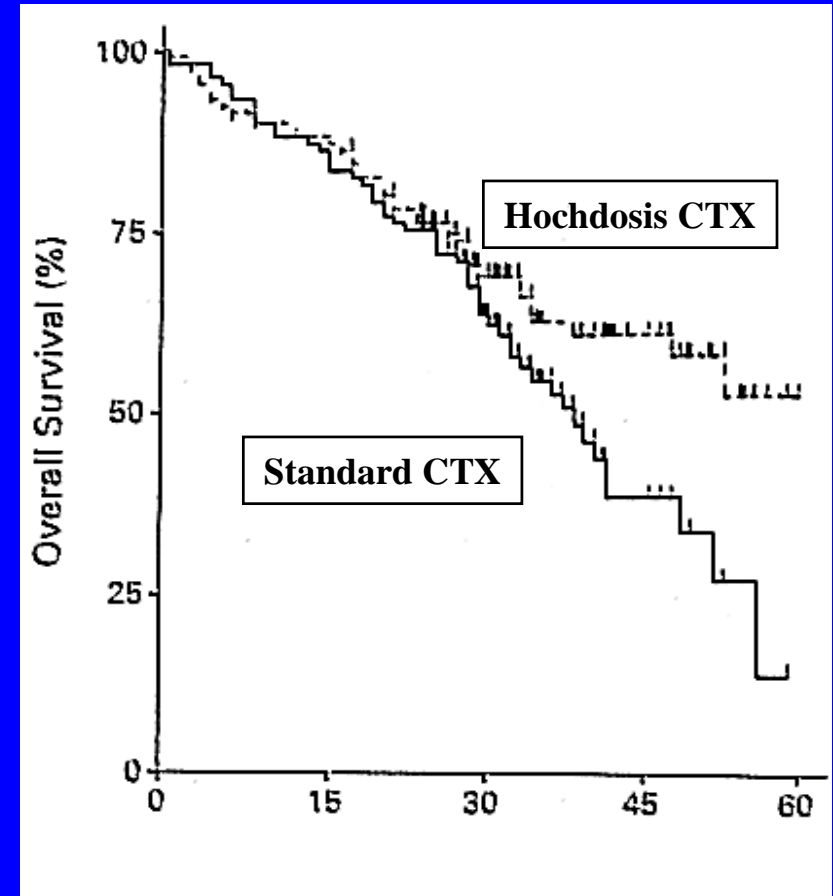
VMCP/BVAP 18x

HD-CTX

VMCP/BVAP 4-6x
Cy 4
TBI /Mel 140

Ansprechen

CR	5%	22%
PR	52%	59%
PD	25%	12%



Attal et al. 1996

Hochdosis Melphalan mit Autologer Stammzell-Transplantation

Complete remission Rate erhöht von
1–3% auf 30–50%

Remission
verlängert von
18 auf 30 Monate

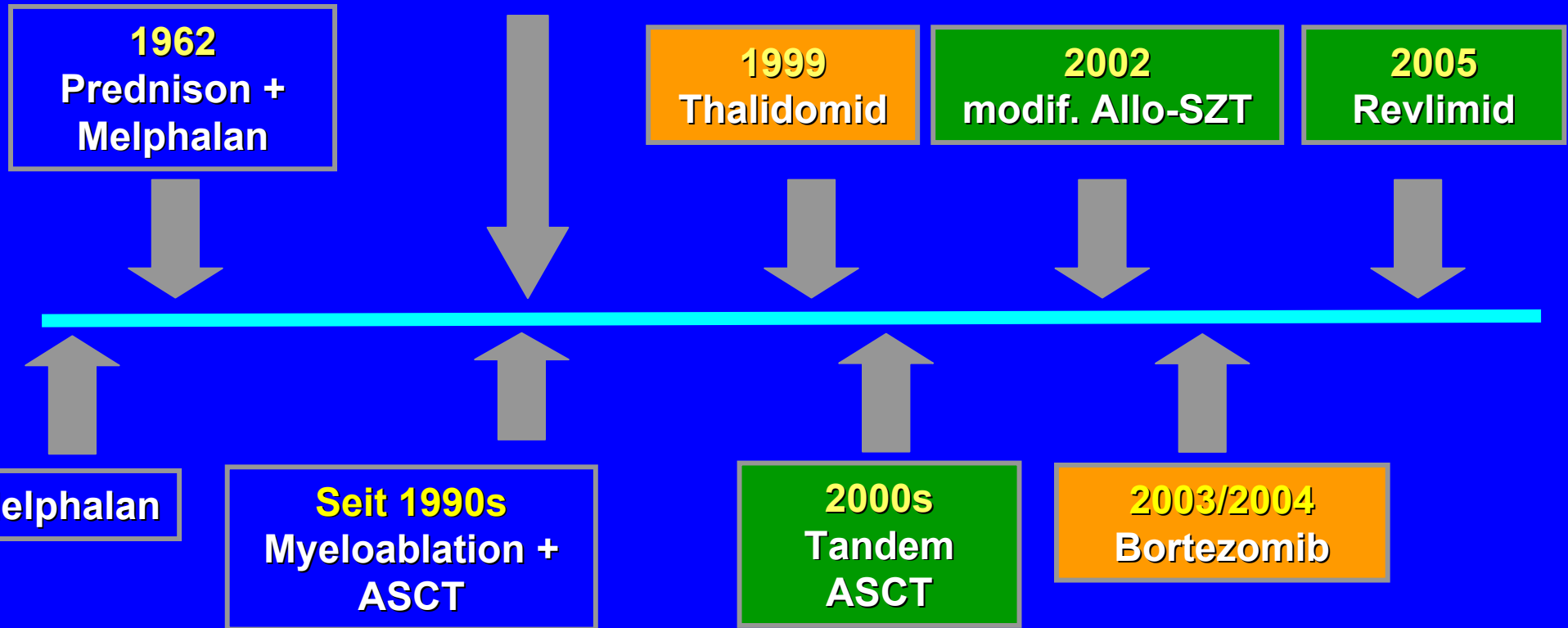
Overall survival
verlängert von
42 auf 57 Monate

ABER

- Maligne Plasmazellen bei den meisten Patienten nach autologer Transplantation weiterhin nachweisbar
→ Rückfall bei den meisten Patienten

Neue Therapieoptionen beim multiplen Myelom

1990s Supportive care (AB, Impfung, Erythropoetin)



Prognose für Patienten mit multiplen Myelom

- **Relative 5-Jahresüberlebensraten nach:**
- **Diagnosezeitraum 1974 – 76: 24,4 %**
Diagnosezeitraum 1992 – 98: 30,2 % (p < 0,05)

Derzeitige Studienergebnisse: > 50% !!!

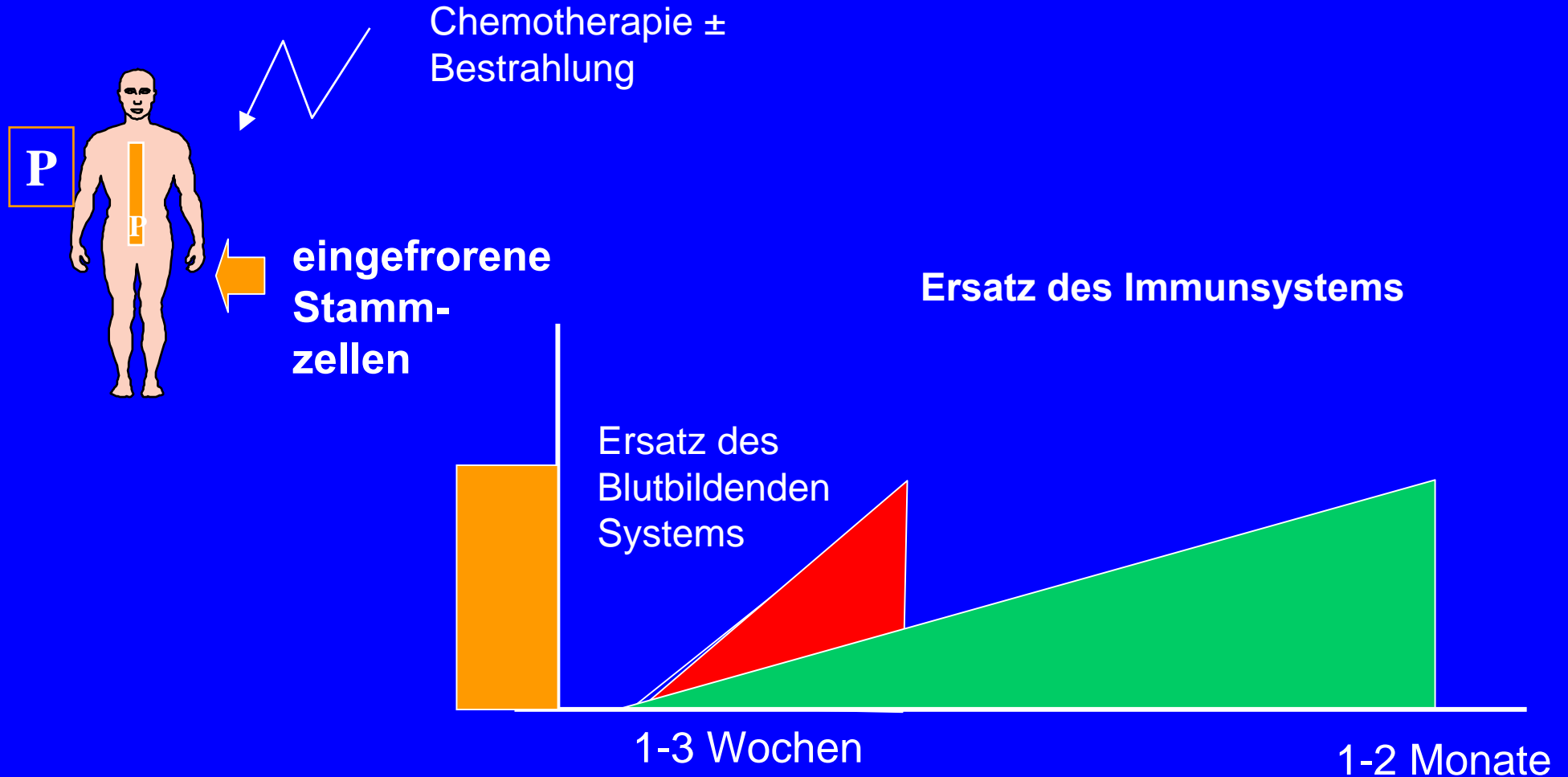
Bei Doppelhochdosistherapie 10 Jahresüberleben 41%

Prinzipielles Vorgehen beim Rückfall

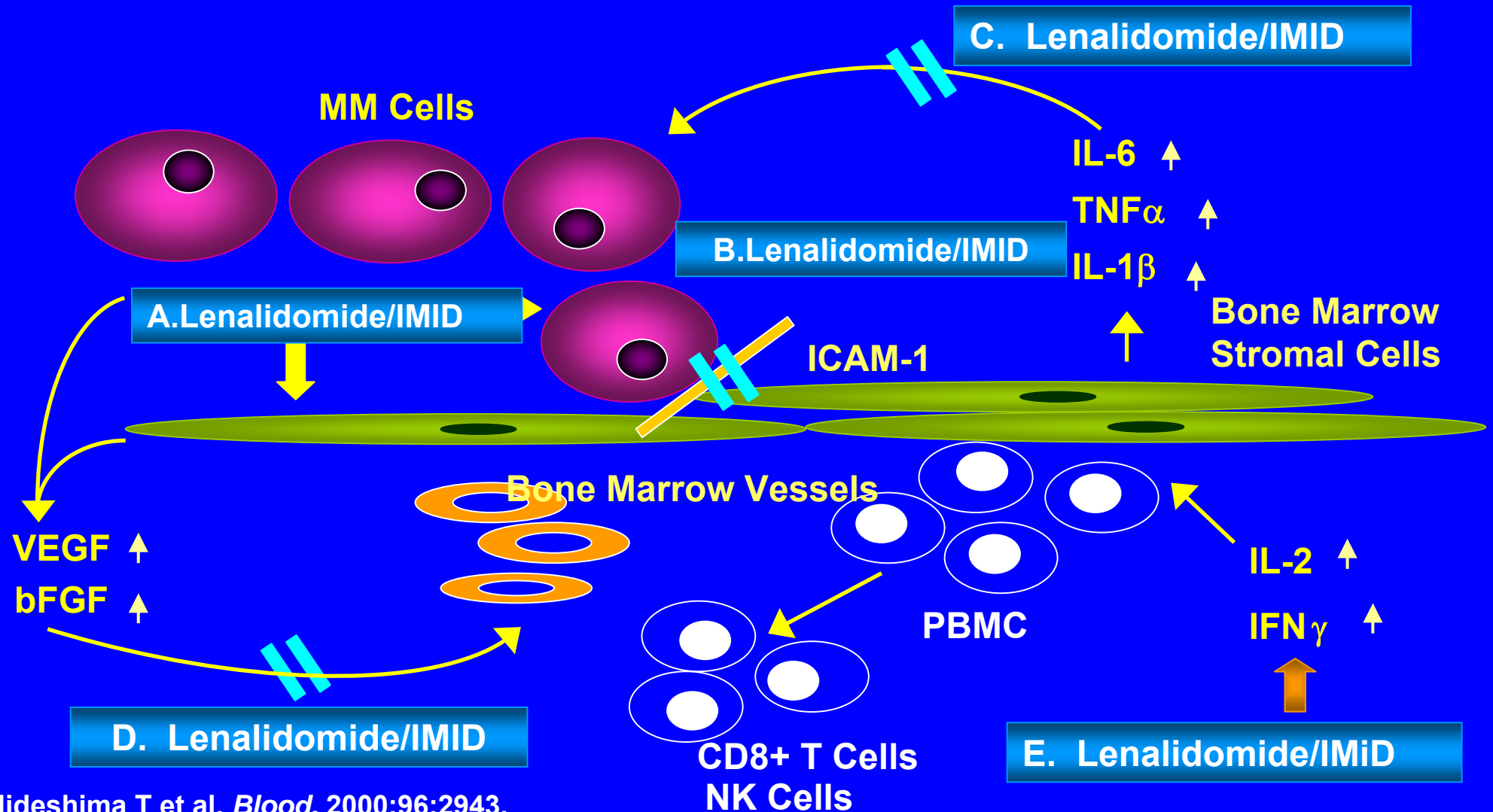
Lokal: Radiatio ± Chemotherapie

Systemisch: Neue Chemotherapie/ Neue Substanzen
Wiederholung der Chemotherapie
Hochdosistherapie mit autologier SZT
Allogene SZT

Prinzip der Stammzelltransplantation



Thalidomide/Lenalidomide Target MM Cells in the BM Microenvironment

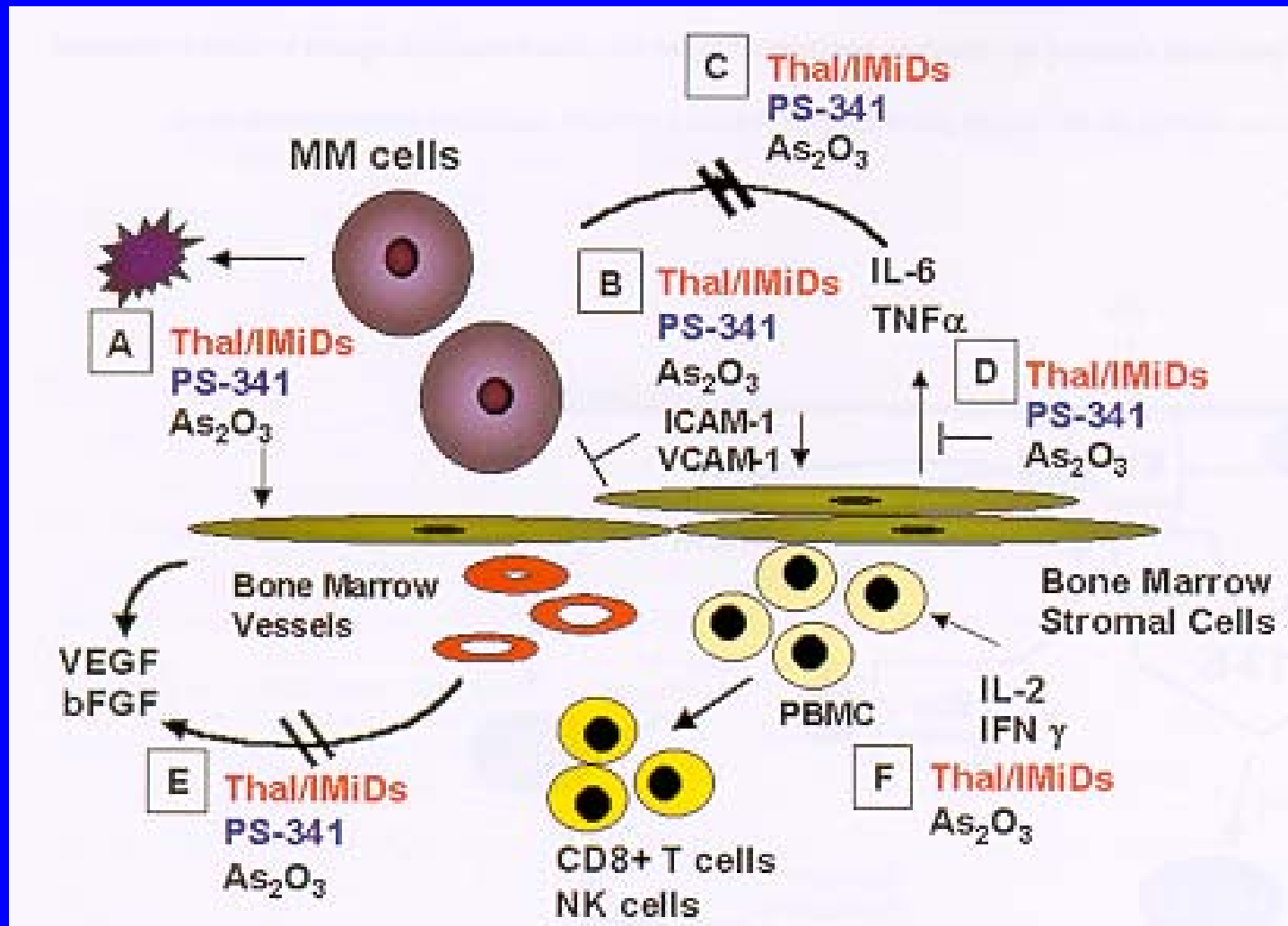


Hideshima T et al. *Blood*. 2000;96:2943.
 Davies FE et al. *Blood*. 2001;98:210.
 Gupta D et al. *Leukemia*. 2001;15:1950.

EINSELE

Mitsiades N et al. *Blood* 2002;99:4525.
 Lentzsch S et al. *Cancer Res*. 2002;62:2300.

Wirkmechanismus neuer anti-Myelom-wirksamer Medikamente



Aktivität der Monotherapie mit Thalidomid beim refraktären/rezidierten MM

Studie	Pat. Zahl	Dosis (mg)	Ansprechrate (%)
Singhal et al.	84	200-800	32
Weber et al.	44	200-800	25
Durie and Stepan	33	50-400	24
Juliusson et al.	19	200-800	47
Kneller et al.	17	200-800	65
Rajkumar et al.	16	200-800	25
Shima et al.	13	100-800	54
Neben et al.	11	400	27
Sabir et al.	10	200-800	70
Cheng et al.	9	200	78
Schiller et al.	8	200-800	50

Long-Term Follow-up: Thalidomid bei MM

Barlogie et al. Abstract 2213 (169 Patienten)

Günstige prognost. Parameter für Ansprechen auf Thal:

- keine del 13
- PC-Infiltration (KM) $\leq 30\%$

Nebenwirkungen der Thalidomidtherapie

Zangari et al. #681

- Sedierung/PNP/Konstipation
- Hypothyreose (25%)
- Thromboembolische Komplikationen (bis 36%)

Risikofaktoren: APC Resistenz
 Kombination Thalidomid mit Adriamycin

➔ begleitende Antikoagulation bei Thalidomid + Chemotherapie !

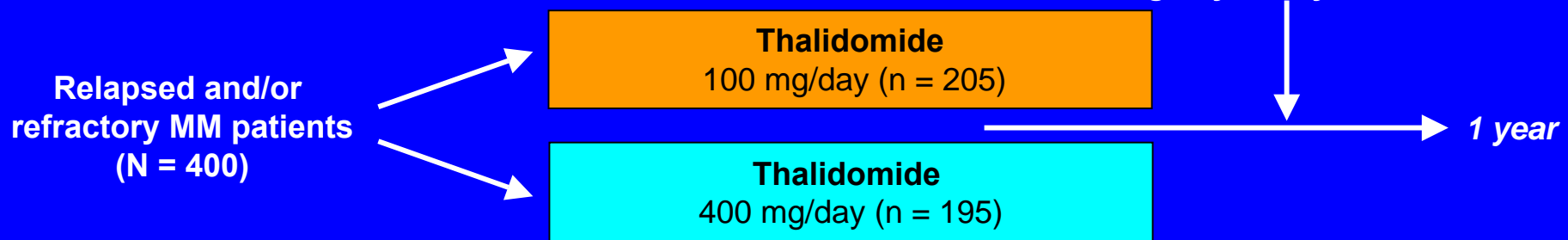
Kombinationstherapie mit Thalidomid

	Remissionsraten
Thalidomid + Dexamethason	52 - 69%
Thalidomid + DCEP	70%
Dex/Thalidomid + ACE	> 70%

Thalidomide for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

- IFM 01-02: interim analysis

If treatment failure or stable disease at 3 months, then dexamethasone 40 mg/day, 4 days/month



- Overall survival at 1 year similar between arms
 - 73% for 400 mg/day vs 69% for 100 mg/day ($P = NS$)

Outcome	100 mg/day (n = 195)	400 mg/day (n = 184)	P Value
Dexamethasone addition, n	109	90	.002
Grade 2-4 somnolence, %	13	33	< .001
Grade 2-4 peripheral neuropathy, %	19	32	.05
Thrombosis, %	7	9	NS

Thalidomide for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Randomised, controlled, open-labelled, multi-centre
Comparison of Thalidomide Versus High-dose Dexamethasone
for the Treatment of Relapsed Refractory Multiple Myeloma

Thalidomide Arm

Arm A: 100 mg/day

Arm B: 200 mg/day

Arm C: 400 mg/day

High-dose Dexamethasone Arm

Arm D: High-Dose Dexamethasone

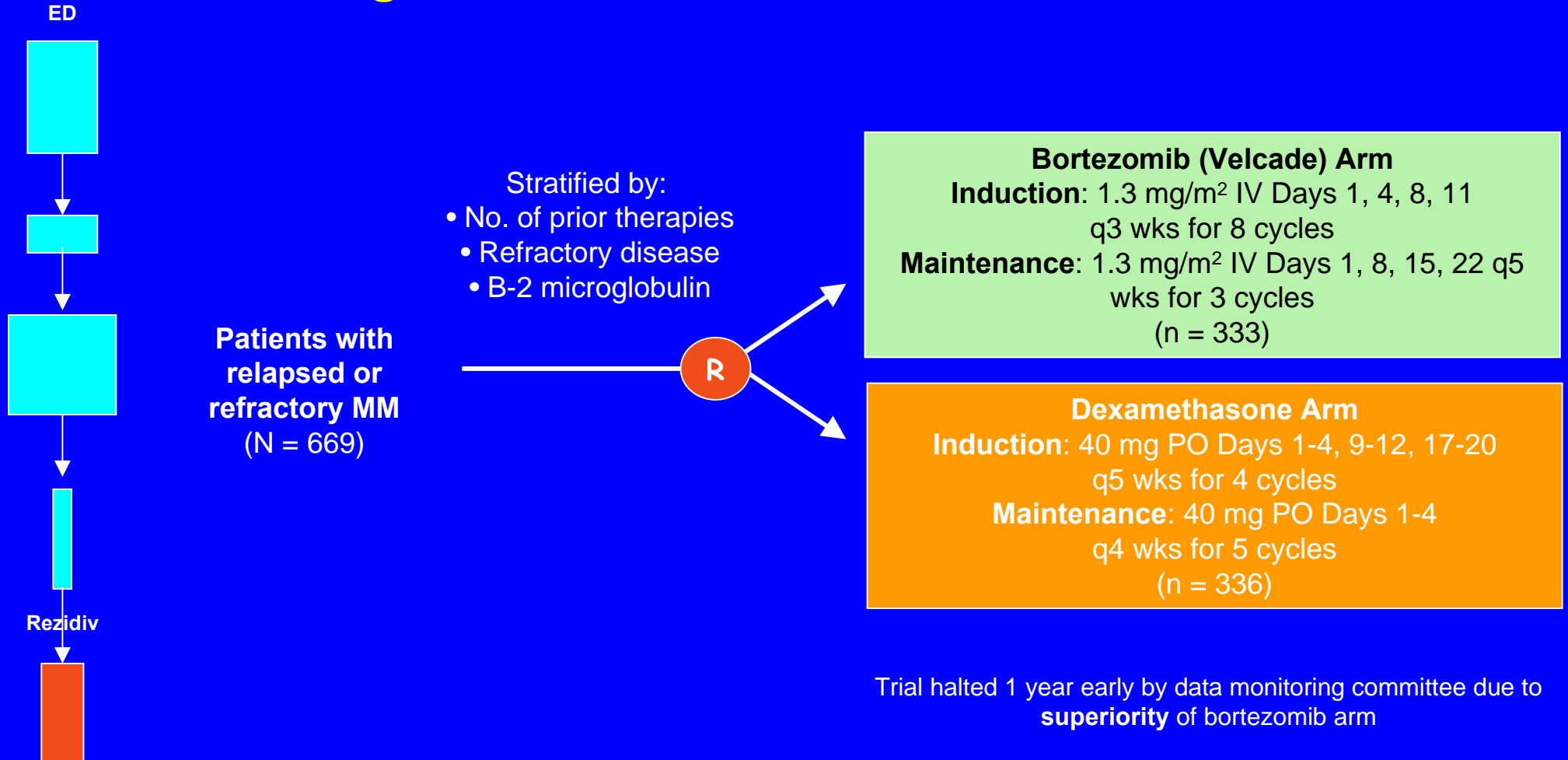
VELCADE®-Ansprechraten Monotherapie

- **SUMMIT** (Richardson 2003):
27 % (CR+PR), refraktäre, rezidierte Patienten
- **CREST** (Jagannath 2004):
38 % (CR+PR), refraktäre, rezidierte Patienten
- **Richardson ASH 2004:**
45 % CR/PR first-line
- **APEX-Studie:**
 - 38% CR/PR alle Rezidiv-Patienten (Richardson ASH 2004)
 - 45 % CR/PR Second-line Patienten (Sonneveld Sydney 2005)

MULTIPLES MYELOM

Zweitlinientherapie

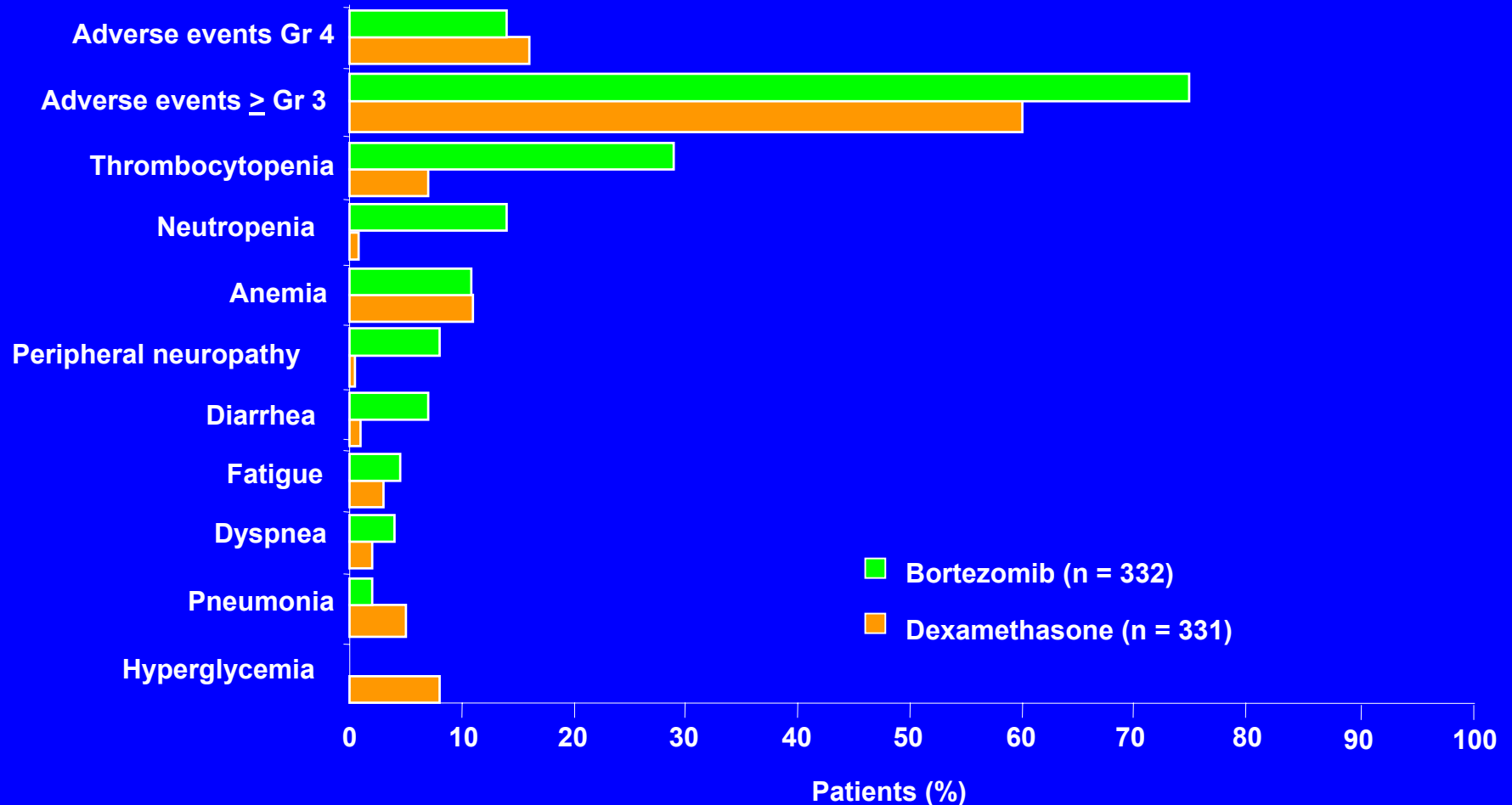
Vergleich Bortezomib-Dexamethason



MULTIPLES MYELOM

Zweitlinientherapie

Vergleich Bortezomib-Dexamethason

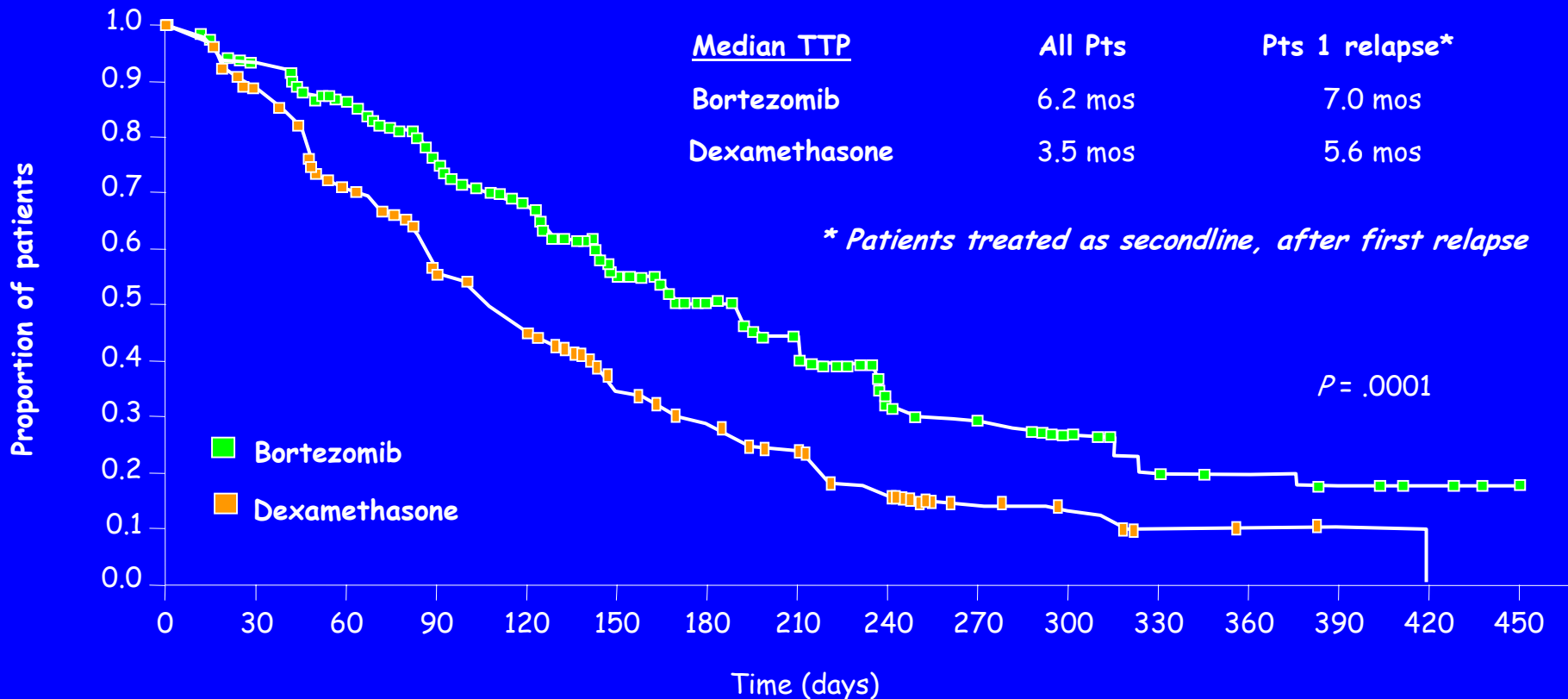


MULTIPLES MYELOM

Zweitlinientherapie

Vergleich Bortezomib-Dexamethason

78% improvement in median time to progression (TTP) with bortezomib



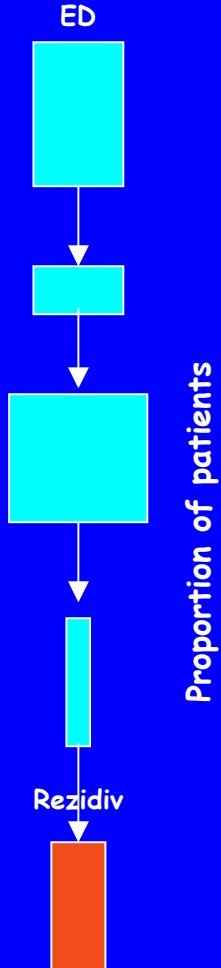
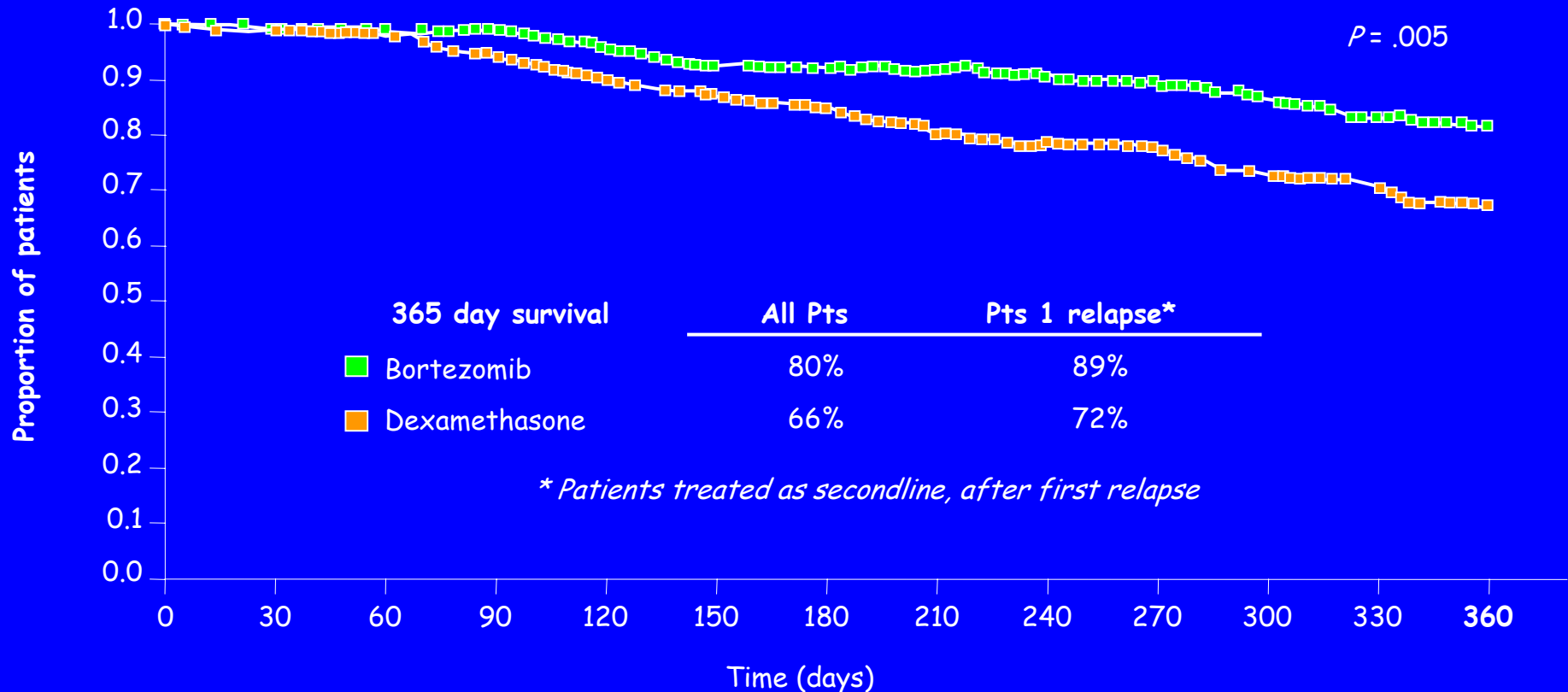
MULTIPLES MYELOM

Zweitlinientherapie

Vergleich Bortezomib-Dexamethason

41% decreased risk of death with bortezomib

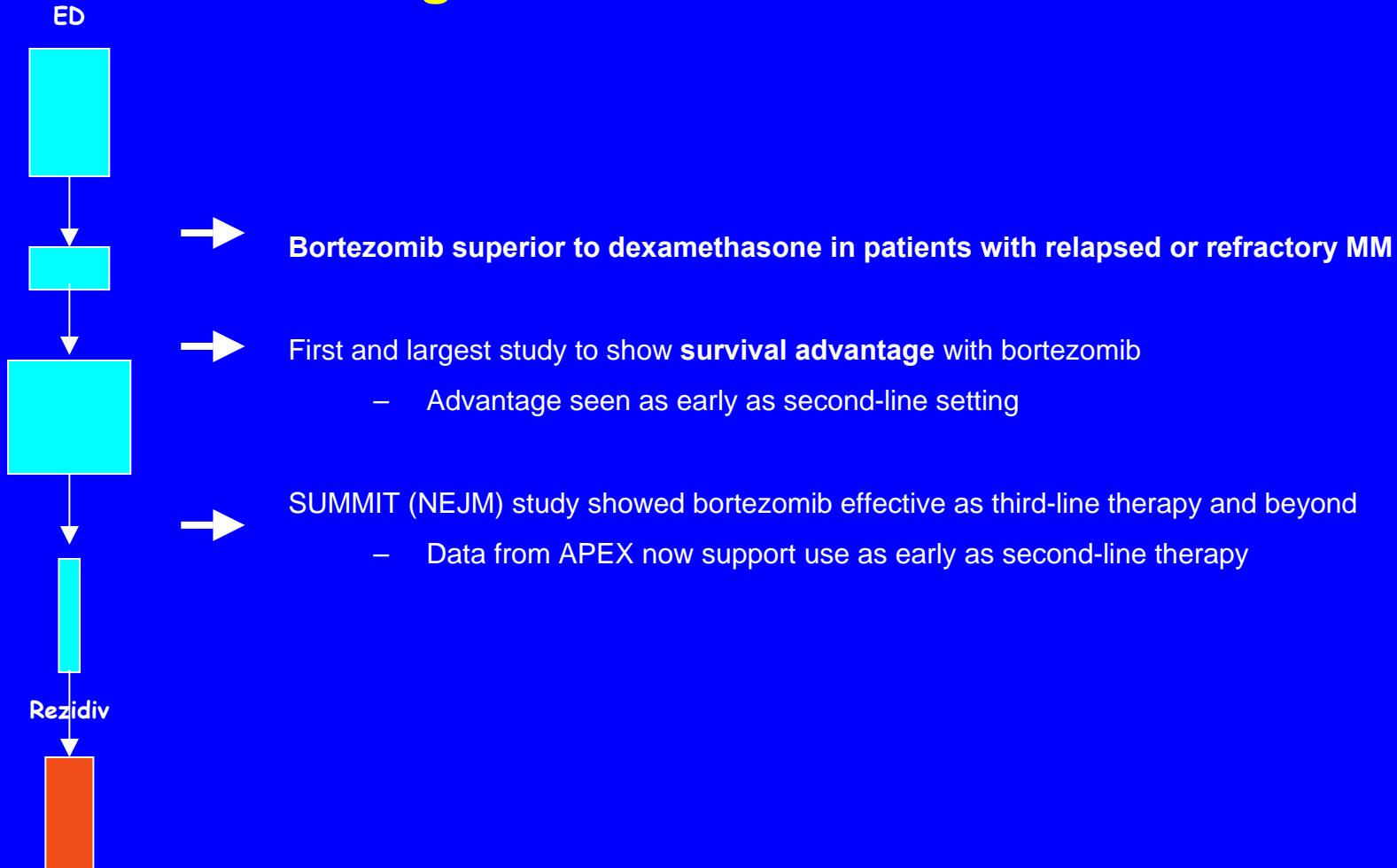
$P = .005$



MULTIPLES MYELOM

Zweitlinientherapie

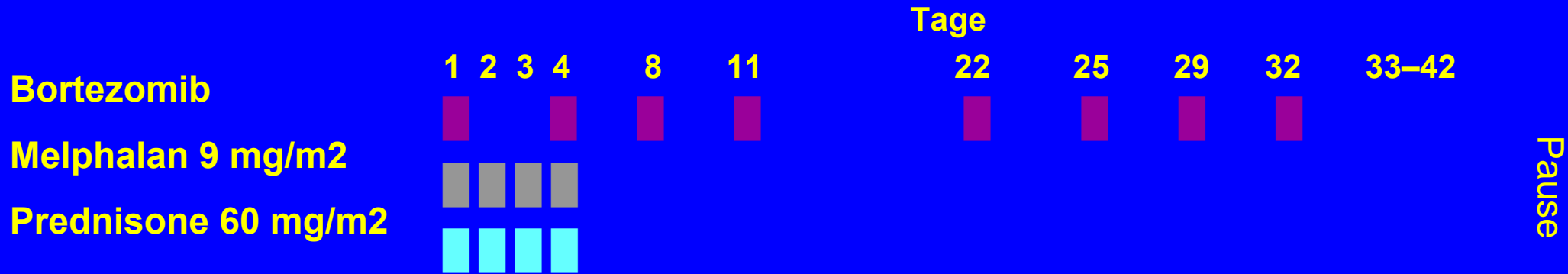
Vergleich Bortezomib-Dexamethason



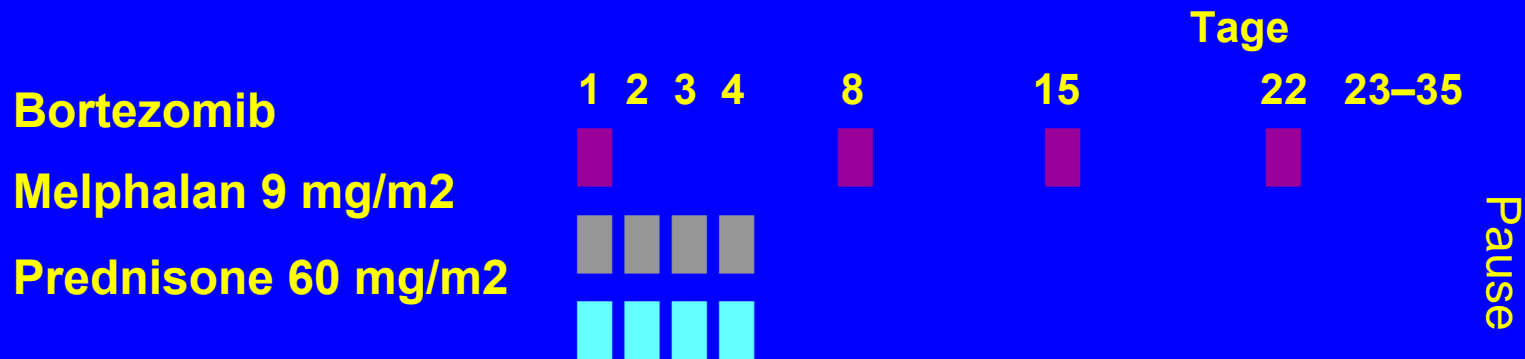
VELCADE Plus Melphalan and Prednisone in Elderly Untreated Multiple Myeloma Patients

Mateos et al. IMW 2005 Abstract 726

Vier 6-Wochen Zyklen



Fünf 5-Wochen Zyklen



A Phase I/II National, Multicenter, Open-label Study of VELCADE Plus Melphalan and Prednisone in Elderly Untreated Multiple Myeloma Patients
Mateos et al. IMW 2005 Abstract 726

	Nach Zyklus 1 (n=35)	Bestes Ansprechen (n=35)
CR	3%	23%
nCR	0%	9%
PR	66%	60%
CR + PR*	69%*	92%

* Modifizierte EBMT-Kriterien

Phase I/II-Studie: Bendamustin im Rezidiv nach Hochdosis beim Multiplen Myelom

Schema: Bendamustin Tag 1+2 60-100 mg/m² i.v.
Wiederholung alle 4 Wochen

Dosiseskalation: Stufe 1 60 mg/m²
(max. 6 Pat. pro Stufe) Stufe 2 70 mg/m²
Stufe 3 80 mg/m²
Stufe 4 90 mg/m²
Stufe 5 100 mg/m²

Studienziele: Dosisfindung, Verträglichkeit, Wirksamkeit

Phase – I/II – Studie

„Monotherapie mit Bendamustin beim Multiplen Myelom im Rezidiv nach Hochdosis - Therapie“

Therapieansprechen (27 Patienten mit mind. 2 Zyklen Bendamustin)

Dosisstufe	Pat. (n)	PD (n)	SD (n)	MR (n)	PR (n)	CR (n)	ORR (%)
60 mg/m ²	5	0	1	2	2	0	80
70 mg/m ²	4	2	1	0	1	0	25
80 mg/m ²	6	2	1	3	0	0	50
90 mg/m ²	6	2	0	0	3	1	66
100 mg/m ²	6	0	1	2	2	1	83
Alle	27	6	4	7	8	2	63

Bendamustin-Kombinationen

1. Bendamustin/Thalidomid (Engert/Pönisch)
2. Bendamustin/Bortezomib (Pönisch/ Kropff)

Monotherapie mit ATO beim MM

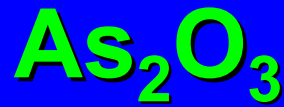
Ansprechen

Auswertbare Patienten	13
Ansprechen/SD	12/13
Refraktäres MM	8
Ansprechen	4 (50%)
Stable disease	3
Progressive disease	1
Progredientes MM	5
Ansprechen	3 (60%)
Stable disease	2

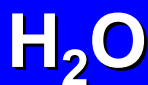
Hussein et al, Whistler 2003

Arsen, Glutathion und Ascorbinsäure

Redox-
Mechanismen



GST



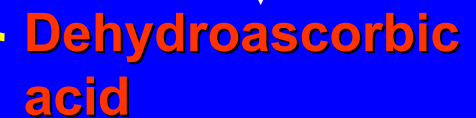
Glutathione
peroxidase



Glutathione
reductase



Glutaredoxin



APOPTOSIS

Caspase activation
DNA fragmentation

Mitochondrial dysfunction
Cytochrome C release

→ AA reduziert,
intrazelluläres
Glutathion

DSMM IX

Phase I/II Studie mit Trisenox[®] plus Vitamin C und Cyclophosphamid

Trisenox [®]	0.25mg/kg	d1-5 und d8-12 i.v. (1h)
Cyclophosphamid	50mg/m ²	d1-14 p.o.
Ascorbinsäure	1g	d1-5 und d8-12 i.v. (15 min)
Wiederholung		d28

Bei SD/Ansprechen

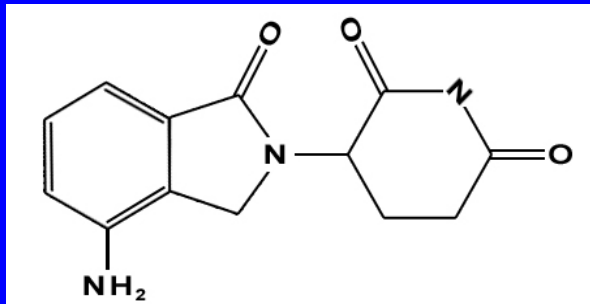
➔ Fortführung der Therapie bis min. 4 und max. 6 Zyklen

Neue Substanz: Lenalidomide (Revlimid)

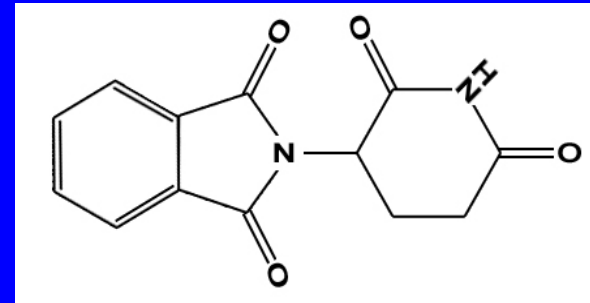
- Thalidomid-Analog (IMiD) → strukturelle Veränderungen um die hohe nicht-hämatologische Toxizität vom Thalidomid zu vermeiden
- CC-5013 (lenalidomide)
- gutes Ansprechen bei progredientem MM
- weniger nicht-hämatologische Toxizität
PNP, Sedierung

Aber: Neutropenie, Thrombozytopenie

CC-5013 (Lenalidomid)

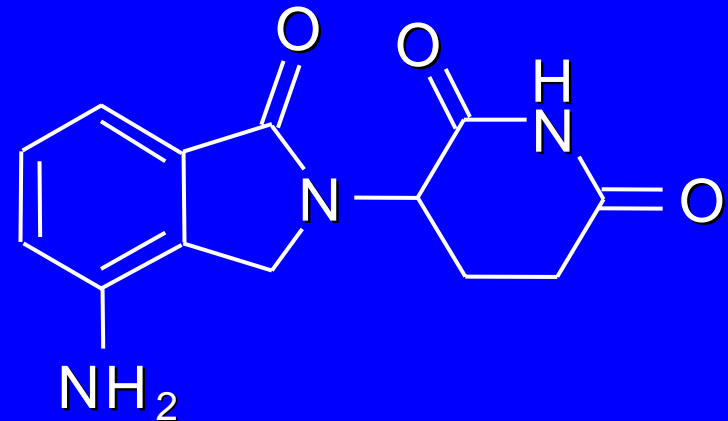


Thalidomid



Lenalidomide

- More “potent” immunomodulator than thalidomide
 - Up to 50,000 times more potent inhibitor of $\text{TNF}\alpha$
 - 200- to 1000-fold in cytokine modulation
 - Increased stimulation of T-cell proliferation
 - Augmented stimulation of IL-2 and $\text{IFN}\gamma$ production
- Fewer side effects:
no significant constipation,
neuropathy, or sedation
- Not teratogenic



Marriott JB et al. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2003;3:181.

Richardson P, Anderson K. *J Clin Oncol.* 2004;22:3212.

Einsatz von Lenalidomid Plus Dexamethason in Frontline Therapy

- Prospektive, Phase 2 Studie
- 30 Patienten mit de novo MM
 - CC-5103 (25 mg/day; PO)
 - Dexamethason (40 mg) Tag 1-4, 9-12, 17-20
 - Aspirin (DVT Prophylaxe)
- Partial response, 83%

- Toxizität
 - Keine DVT
 - Folge der Prophylaxe ?

Hematologic toxicity, %	Grade 1/2	Grade 3/4
Anemia	3	7
Neutropenia	17	3
Lymphopenia	17	3
Nonhematologic toxicity, %	Grade 1/2	Grade 3
Constipation	7	0
Sedation	30	7
Neuropathy	17	0

Protocol Lenalidomide: MM-009/010 (Target n=302/trial)

Lenalidomide 25 mg, d 1–21
Placebo, d 22–28
Dex 40 mg, d 1–4, 9–12, 17–20

> × 4 COURSES



Same except
Dex, d 1–4

Continue until PD

Placebo, d 1–28
Dex 40 mg, d 1–4, 9–12, 17–20

TTP

OS

RR

Safety

1st SRE

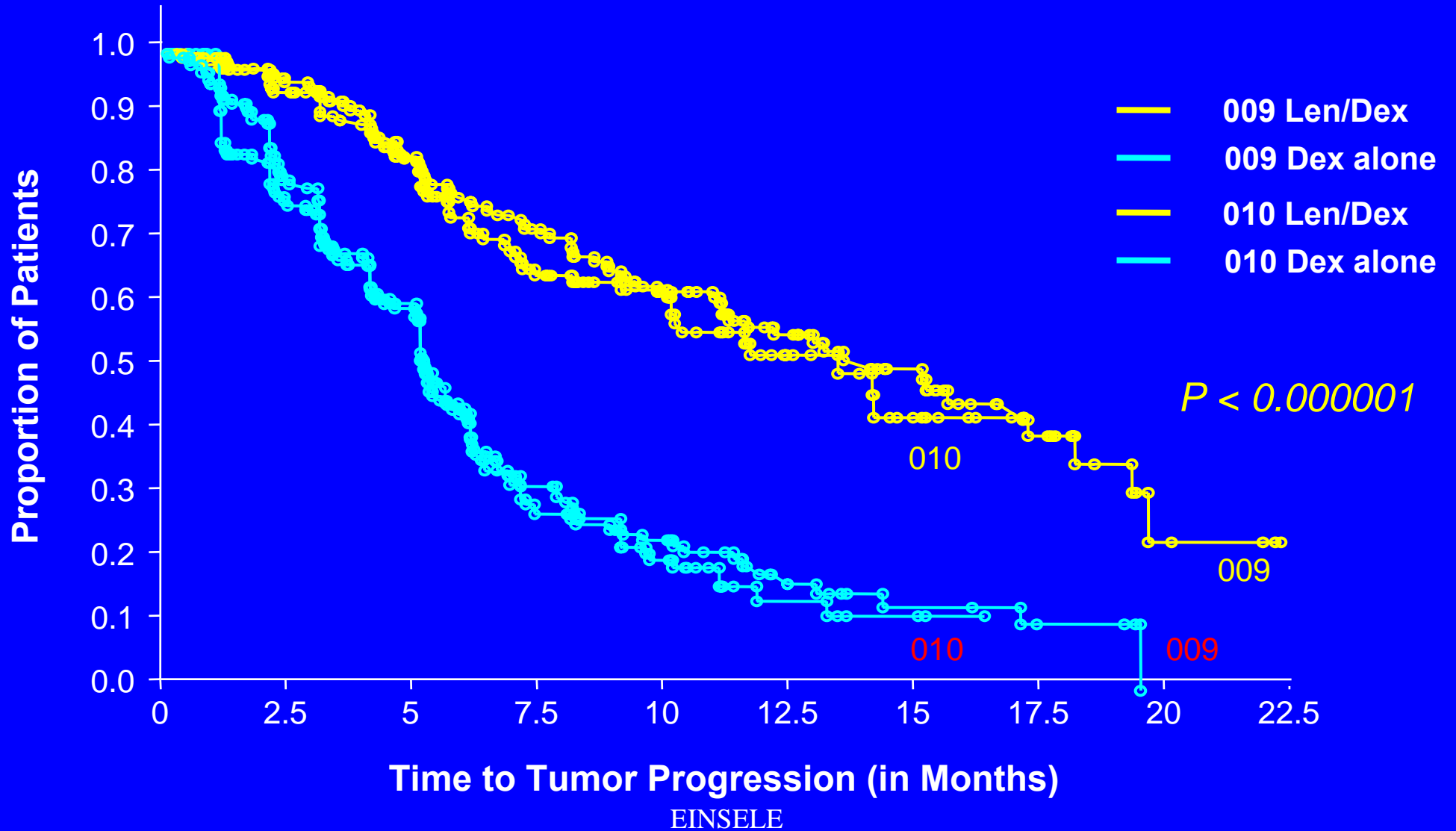
↓ PS

MM-009/010: Summary of Efficacy

	MM-009 Len/Dex	MM-010 Len/Dex	MM-009 Dex	MM-010 Dex
CR + PR (%)	61.2	58.0	22.8	21.7 $P<0.001$
CR (%)	26.5	13.6	4.1	4.0
PR (%)	34.7	44.3	18.7	17.7
SD (%)	28.2	33.5	57.9	64.6
PD (%)	2.9	2.8	12.3	7.4
Median TTP (mos)	15	13.3	5.1	5.1 $P<0.000001$

TTP, time to progression

MM- 009/010 Time to Progression



MM- 009/010 Grade 3/4 Hematologic Toxicity

	MM-009		MM-010	
	Len/Dex	Dex	Len/Dex	Dex
	N = 170	N = 171	N = 176	N = 175
Neutropenia, %	30.0	3.5	17.6	1.1
Febrile Neutropenia	2.9	0	1.1	0
Thrombocytopenia	10.6	6.4	9.7	5.7
Anemia	10.6	3.5	4.5	4.0

Behandlungsplan und Dosislevel

R -> (V)AD

Dosislevel	Pat.	Lenalidomide	Doxorubicin	Dexamethason
1	3-6	10 mg d1-21	4 mg/m ² d1-4	40 mg d1-4, d17-20
2	3-6	10 mg d1-21	6 mg/m ² d1-4	40 mg d1-4, d17-20
3	3-6	10 mg d1-21	9 mg/m ² d1-4	40 mg d1-4, d17-20
4	3-6	15 mg d1-21	9 mg/m ² d1-4	40 mg d1-4, d17-20

↳

3 - 6 Zyklen

Wiederholung d28

Nebenwirkungen/AEs

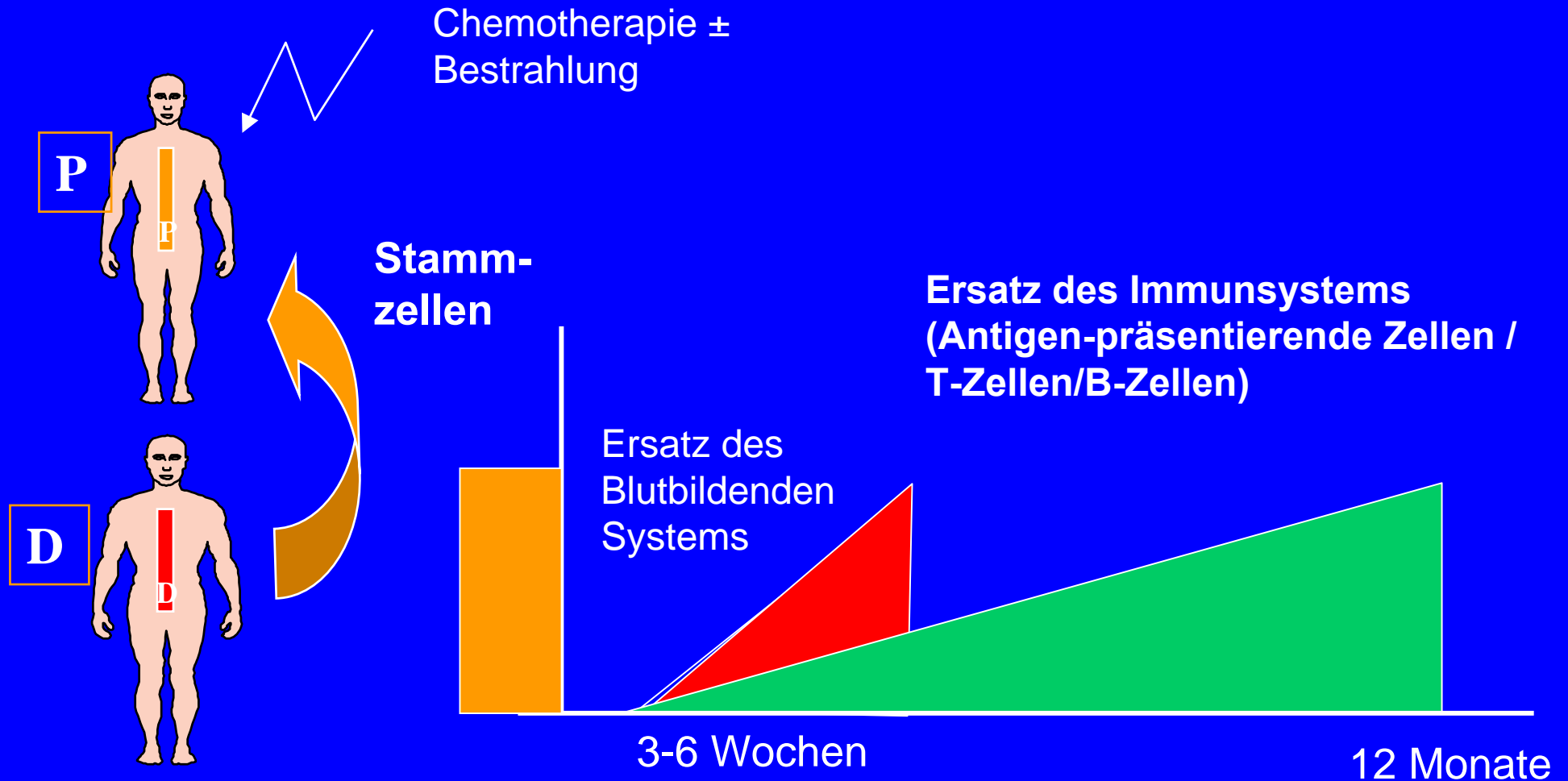
	Dosislevel 1 3 Pat.	Dosislevel 2 3 Pat.	Dosislevel 3 6 Pat.	Dosislevel 4* 3 Pat.
Thrombopenie			1 (Grad 3)	
Neutropenie		2 (Grad 3)	1 (Grad 4)	
Periphere Neuropathie	1 (Grad 3)	1		
Infektion/Fieber	1	3	2	
Erbrechen	1			
Übelkeit	1	1		
Müdigkeit/Fatigue	2	2		
Diarrhoen	1			
Obstipation	2	2	1	

*noch nicht auswertbar

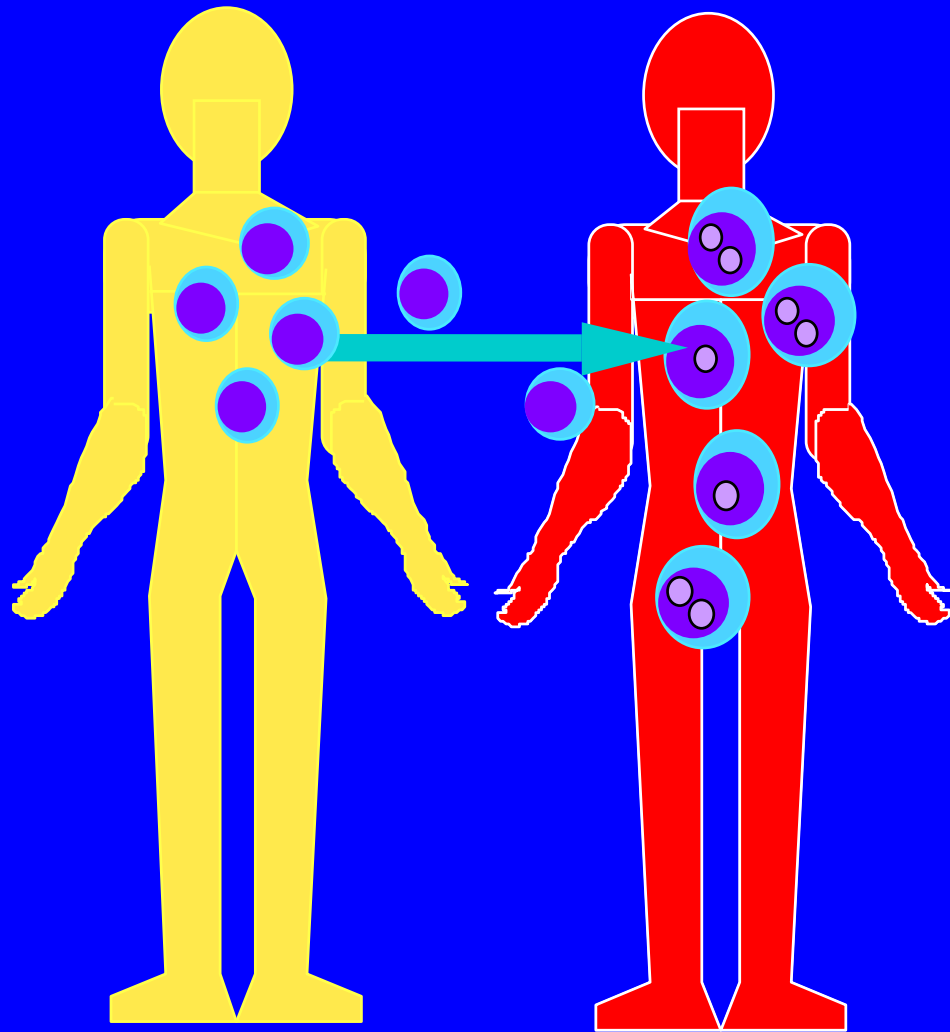
SAEs: 3 (Myokardinfarkt, ANV, Nicht-Neutropenisches Fieber)

Todesfälle: 0

Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation



Selbsttoleranz → Alloimmunreaktion



Donor

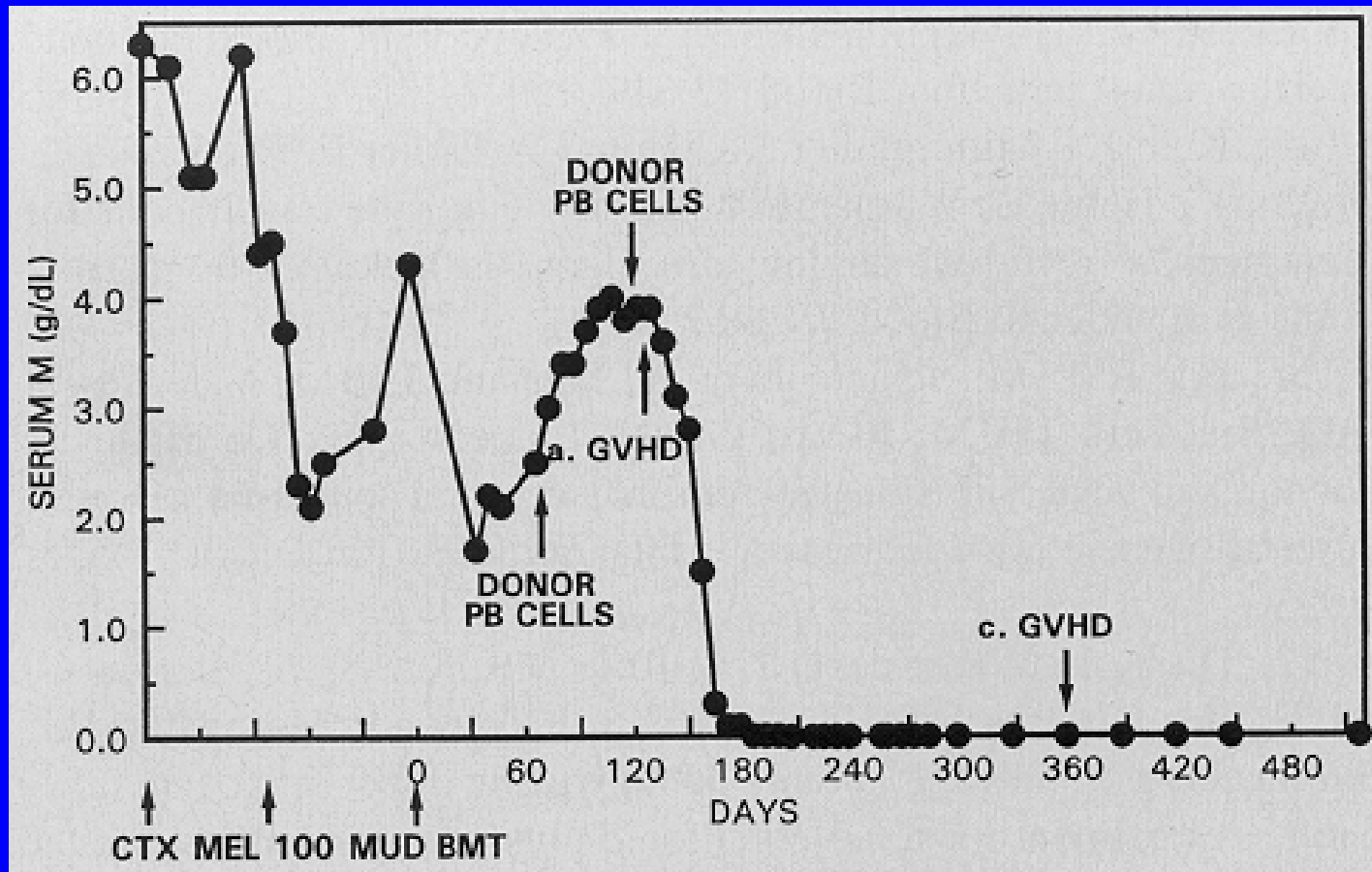
Patient
(immunsupprimiert)

Spender T Zellen

Neue (Patienten)-Antigene =
Zielantigene der Spenderzellen
-> GvHD

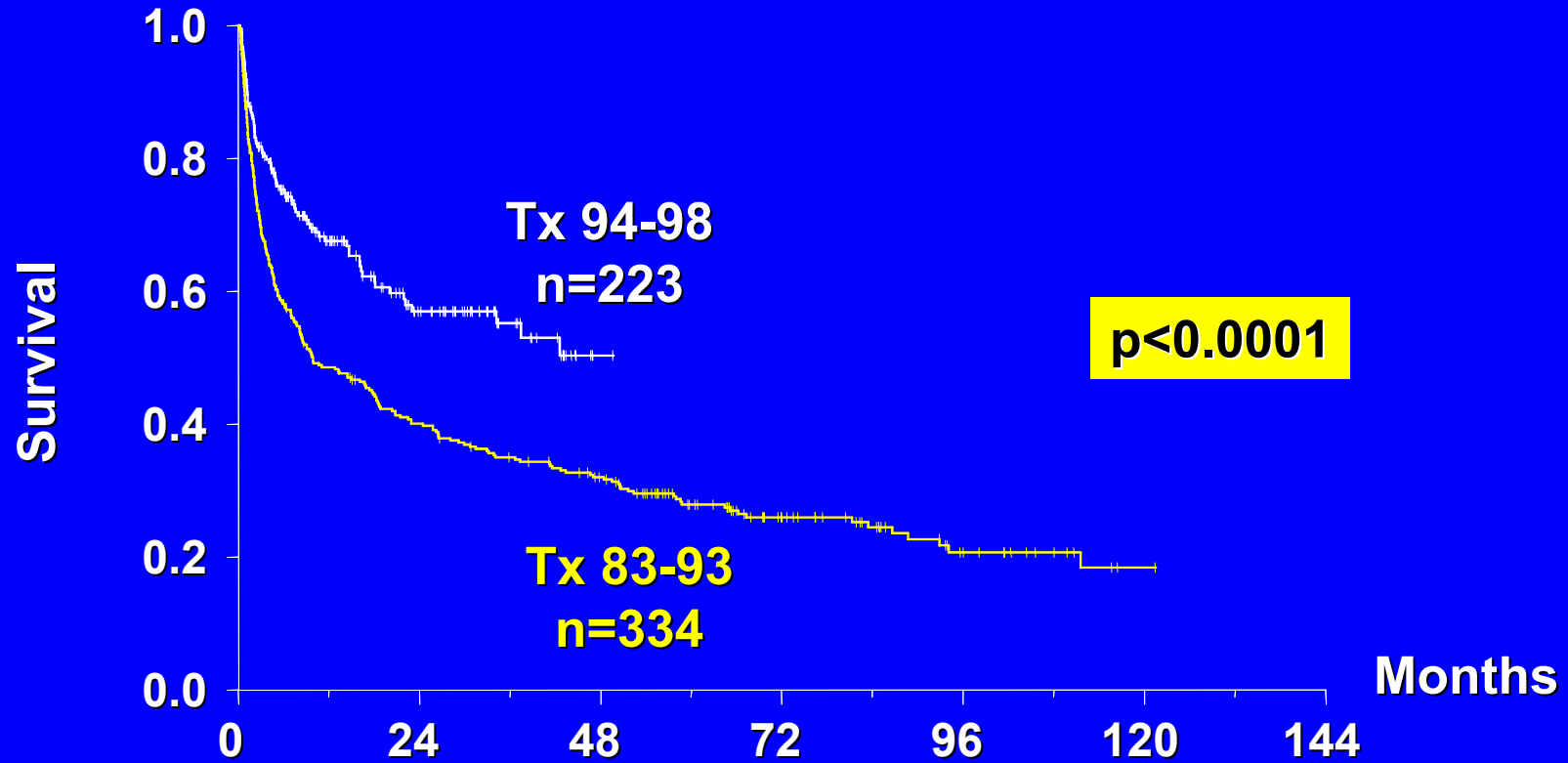
aber auch: verbliebene Tumorzellen =
Targets des transferierten
Immunsystem
-> Transplantat-gegen Tumorreaktion

Graft-versus Myeloma Effekt



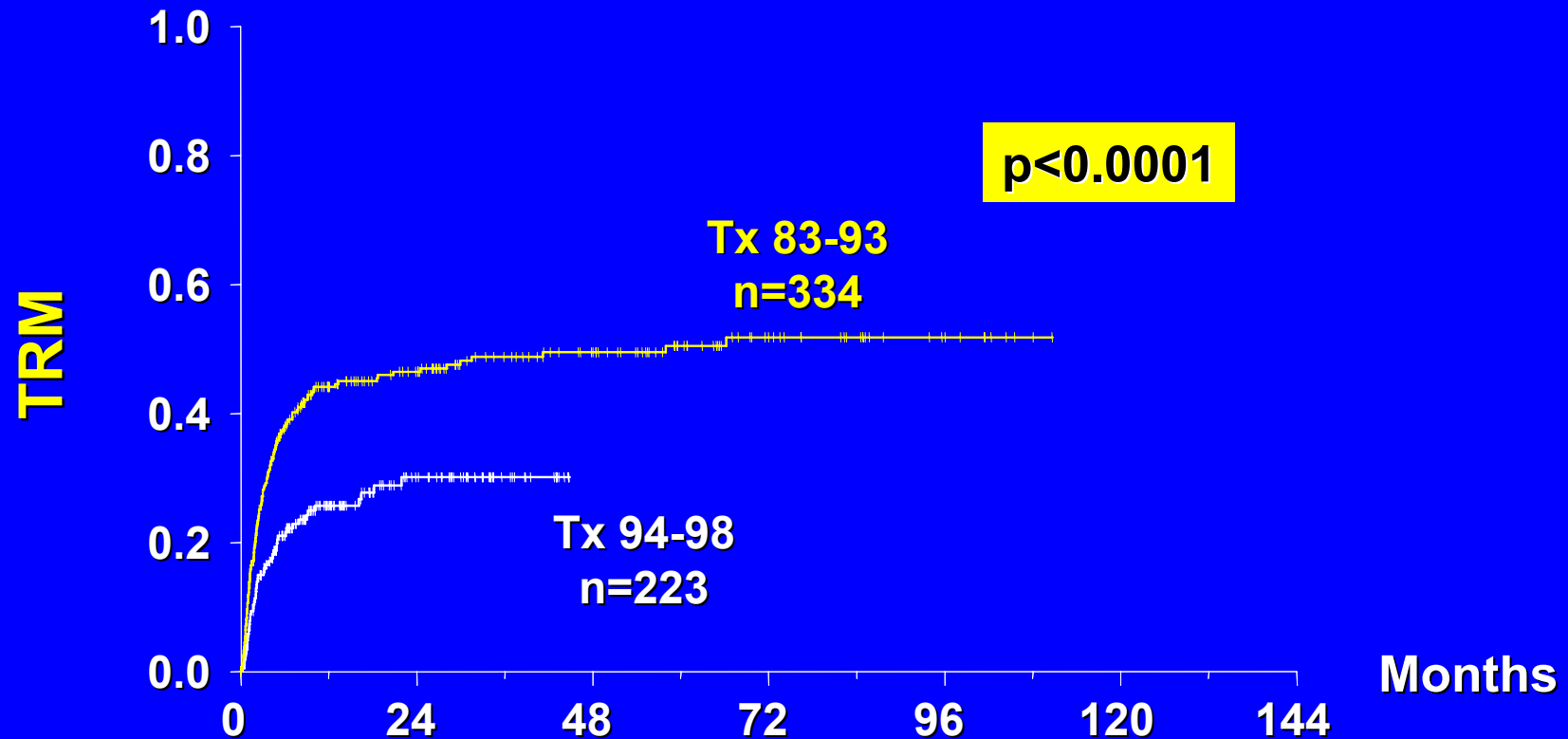
Tricot et al. 1996

OVERALL SURVIVAL



Gahrton *et al*, Br J Hematol 2001

TRANSPLANT-RELATED MORTALITY



Gahrton *et al*, Br J Hematol 2001

Allo-SCT nach Dosis-reduzierter Vorbehandlung

modifizierte
Vorbehandlung

TBI

2 Gy

CSA/MMF

klassische
Vorbehandlung

TBI

Cy

120mg/kg

12 Gy

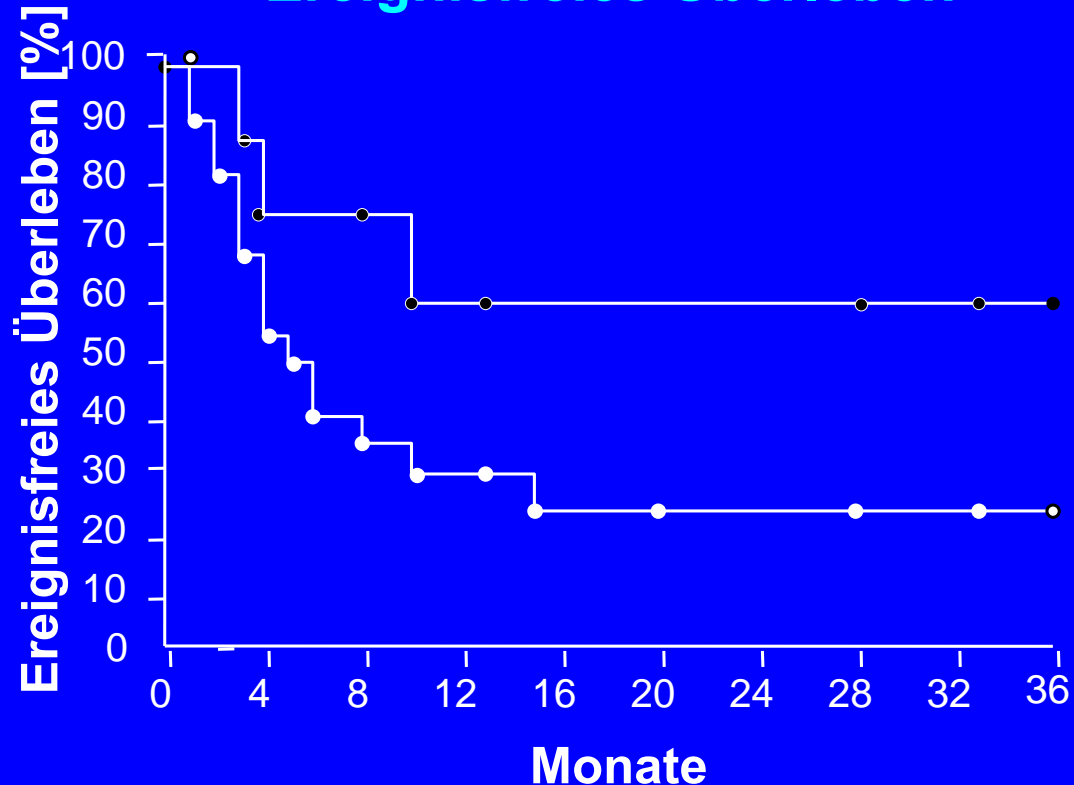
CSA/MTX

- **Vorteil:**
 - ↓ Organtoxizität
 - erweitertes Altersspektrum (> 60 J)
- **Nachteil :**
 - ↑ Resttumormasse

Modifizierte allogene Stammzelltransplantation

22 Pat. mit Progress nach Hochdosistherapie

Ereignisfreies Überleben



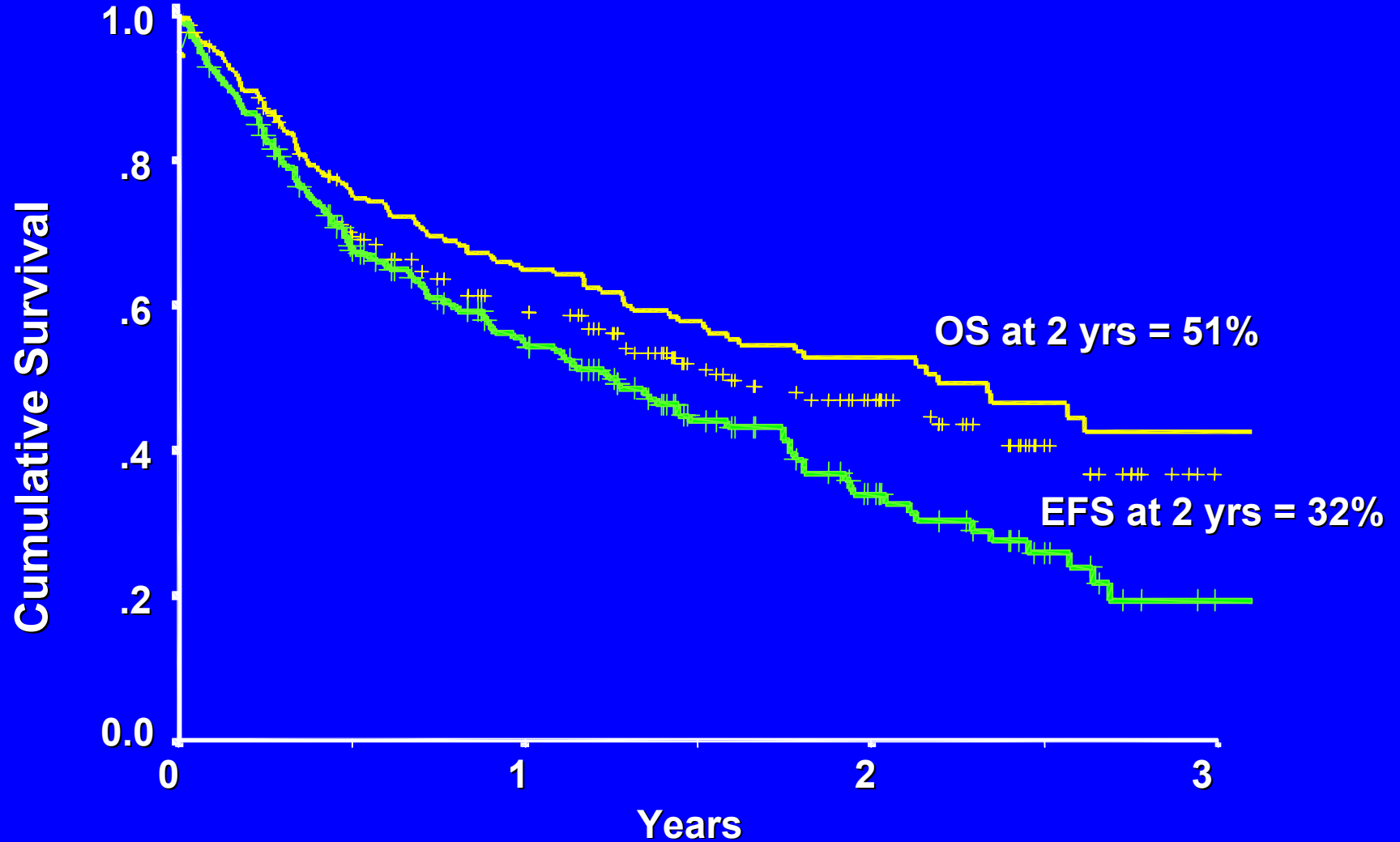
Ansprechen und Langzeit-überleben
auch bei Hochrisikopatienten (Del
13q)

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

Modifizierte Allogene SZT

n=226 Patienten

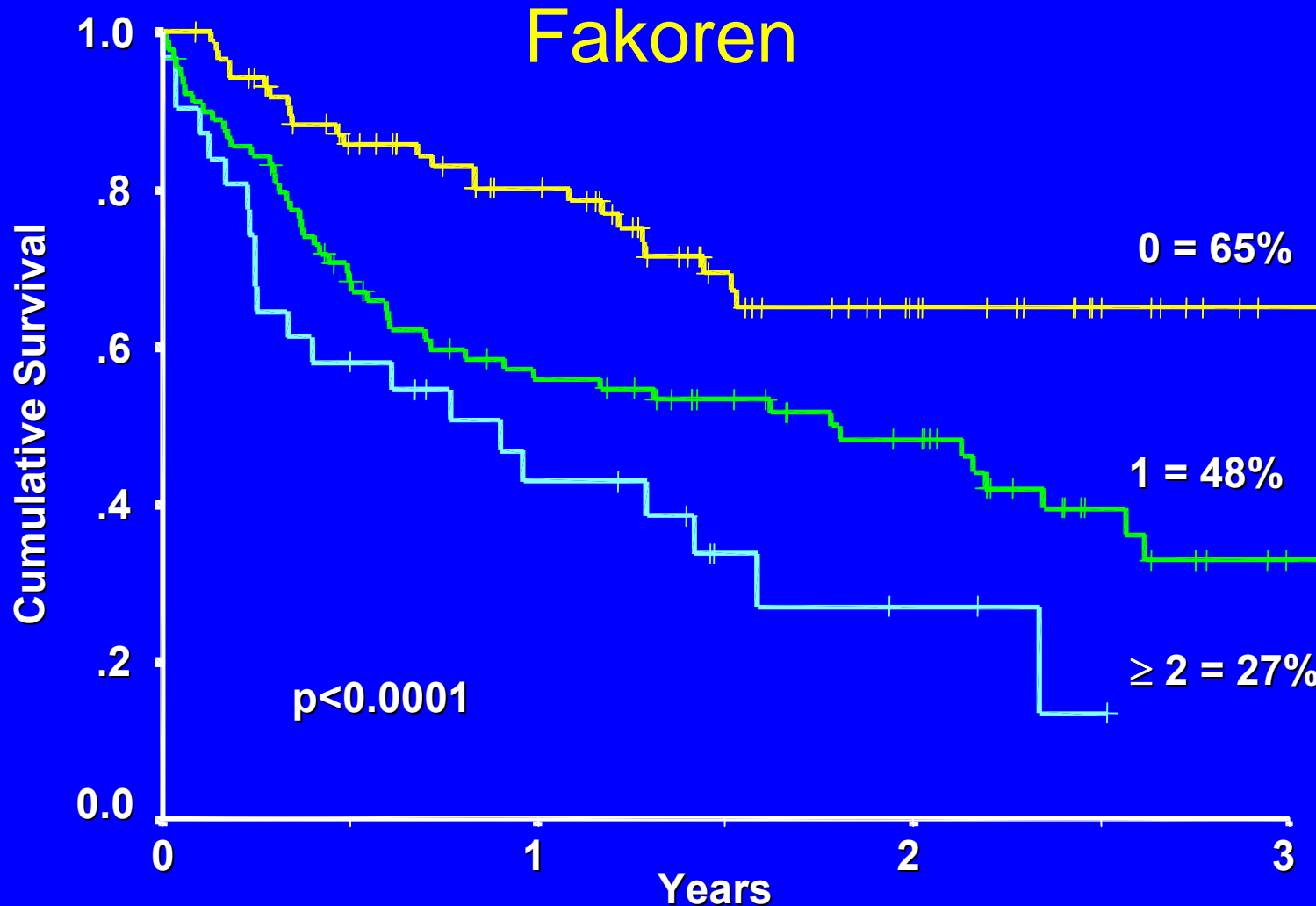
OVERALL und EVENT-FREE SURVIVAL



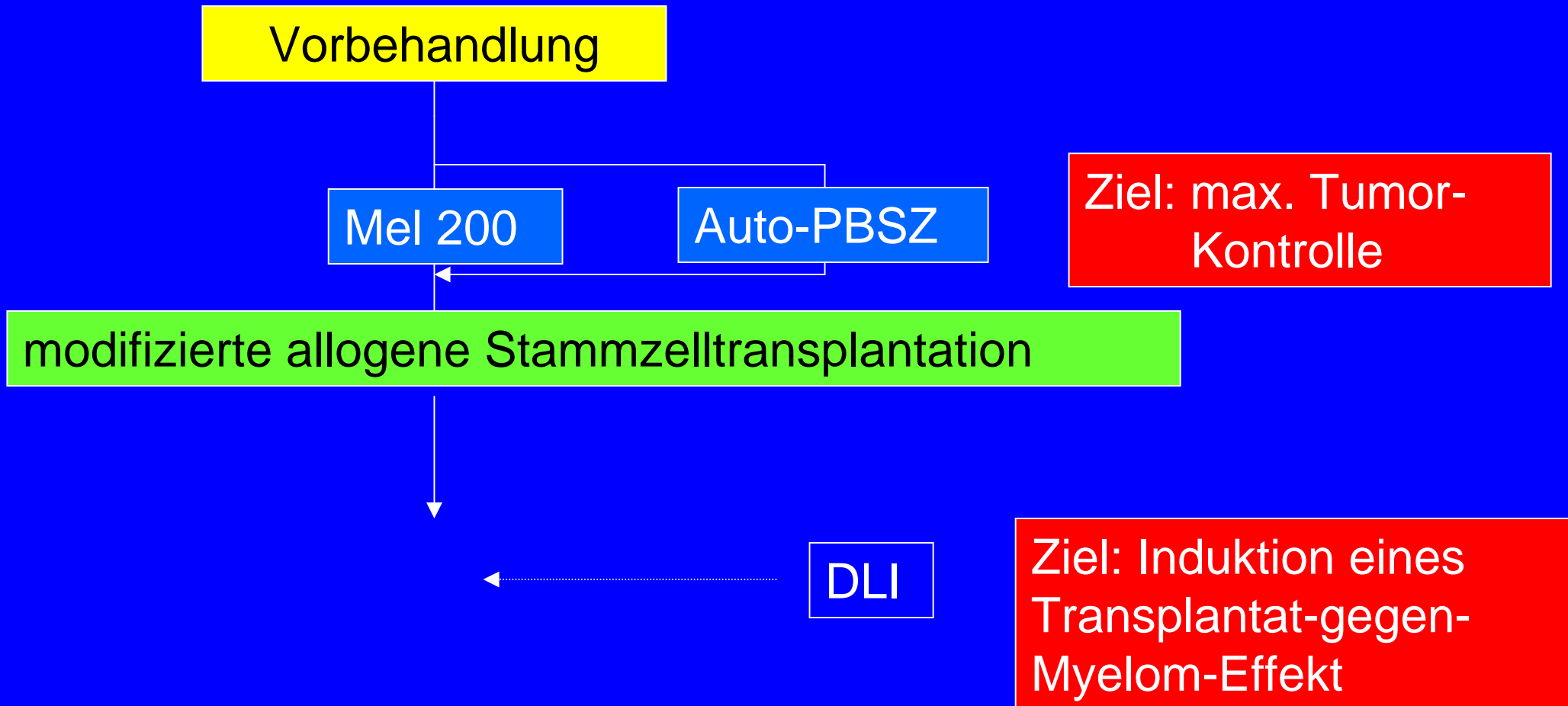
Modifizierte Allogene SZT

n=226 Patienten

Overall Survival 0, 1 vs ≥ 2 ungünstige Prognose

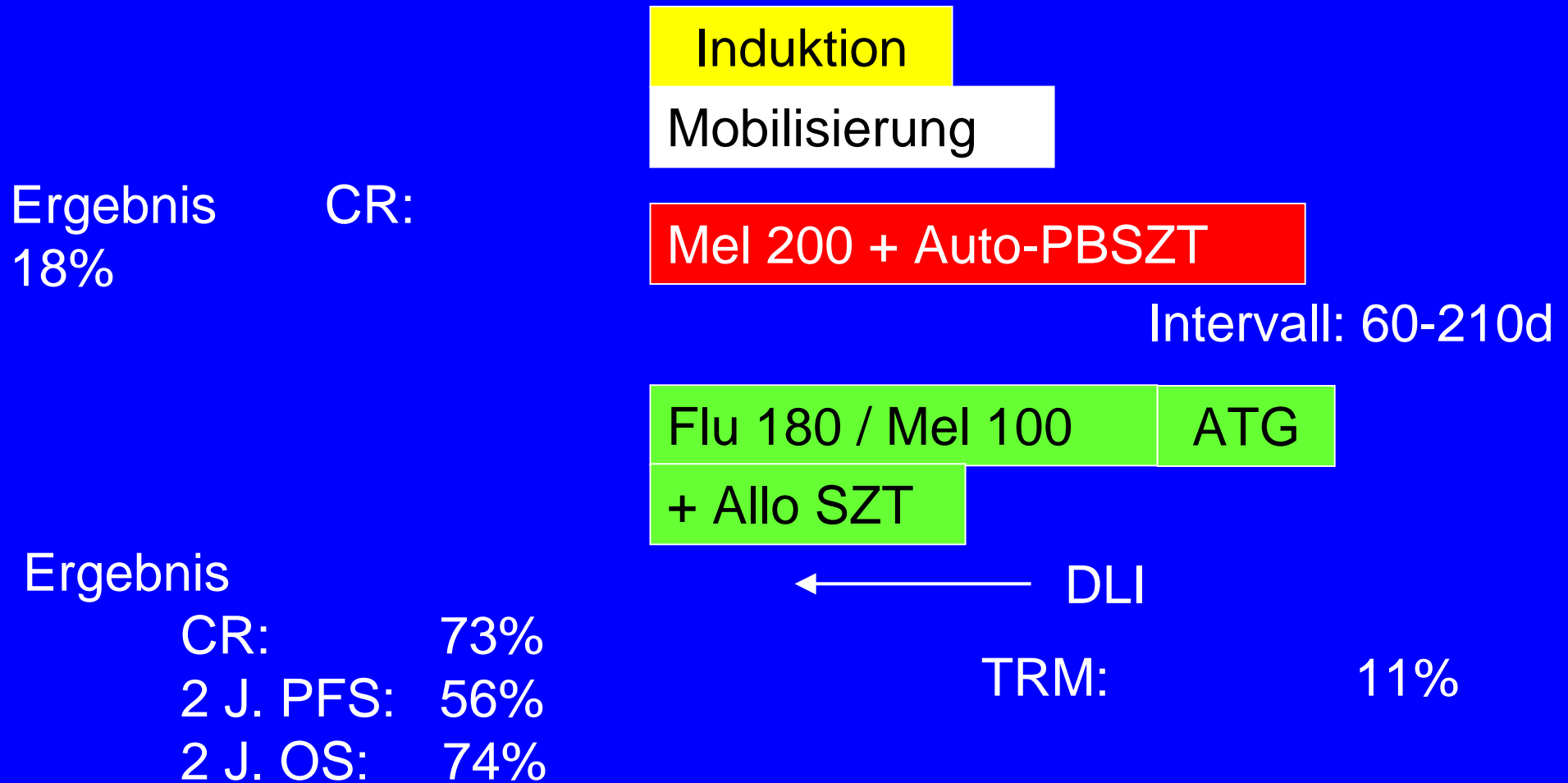


Auto/Allo-Protokoll Prinzip

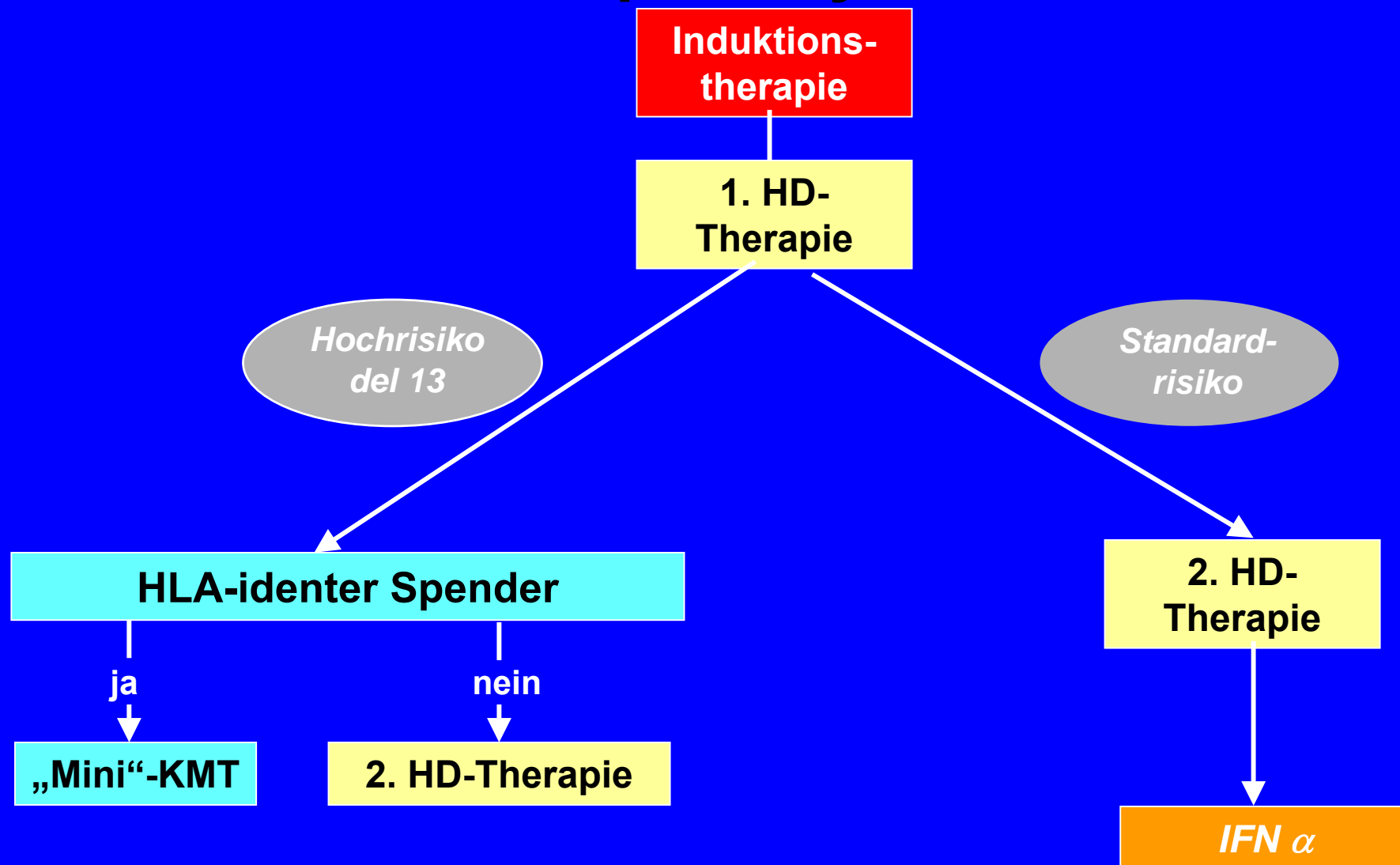


Auto/Allo-Protokoll beim MM

Kröger et al. 2002 (17 Patienten)

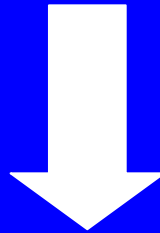


Multizentrische Therapiestudie des Multiplen Myeloms



Spendersuche

Alle Suchen



**30 %
Familienspender**

**39 %
Fremdspender**

**31 %
Kein HLA-identischer
Spender**

Transplantation vom haploidentischen Spender

Einsatz hochgereinigter CD34+ Stammzellen

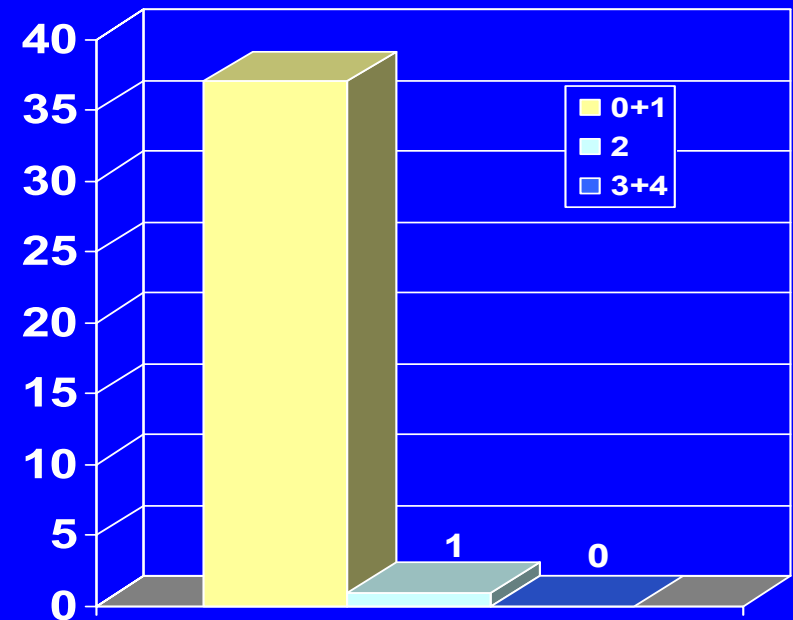
Akute GvHD

Stammzellprodukte:

$\geq 6 \times 10^6$ CD34+/kg

$1,55 \times 10^4$ CD3+ T-Zellen/kg

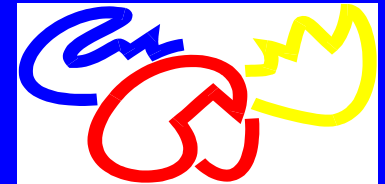
Keine GvH-Prophylaxe!



Haploidentische Transplantation: ein Spender für jeden Patienten!

Lang et. al 2003

Danke an:



An alle Patienten, die an den DSMM-Studien teilgenommen haben

Abt. Hämatologie/Onkologie

Ulrike Kleihauer
Holger Hebart
Max Topp
Claudia Bollinger
Ziad Haddad
Friederike Frank
Jürgen Loeffler
Christine Kunz

**DSMM I-Studie
47 Zentren in
Deutschland / Italien**

**DSMM V-Study
54 Zentren in
Deutschland /
Österreich/ Schweiz/
Italien**

Institut für Immunologie:

Stefan Stevanovic
Hans-Jörg Schild
Hans-Georg Rammensee

Institut für Radiologie:

Philippe Perreira
Claus Claussen

Institut für Pathologie:

Edwin Kayserling

Humangenetik:

Michael Bonin
Olaf Riess