

Erstlinientherapie beim Multiplen Myelom

Heinz Ludwig

1. Medizinische Abteilung mit Onkologie
Zentrum für Onkologie und Hämatologie

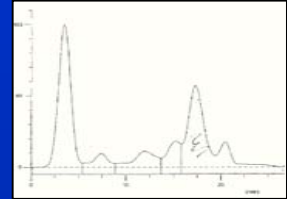
Wilhelminenspital

heinz.ludwig@wienkav.at

Wer benötigt Behandlung?

Nicht erforderlich wenn 1-3 zutreffend

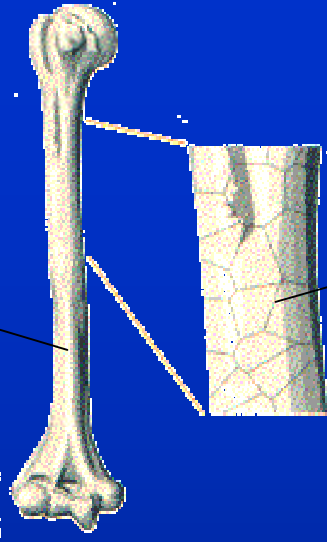
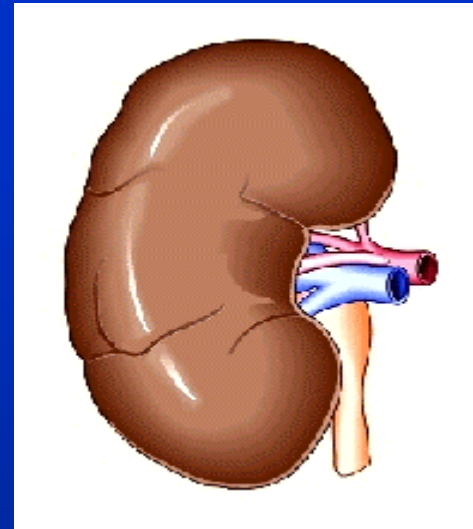
1. beschwerdefrei
2. keine drohenden Organkomplikationen
3. kein eindeutiges Fortschreiten des Myeloms



Erforderlich wenn eines zutreffend

1. Schmerzen
2. Beeinträchtigung der Nierenfunktion
3. Knochenläsionen
4. Blutarmut
5. Hohen Serum Calcium

Niereninsuffizienz



Blutbildung

Kalzium



Kompressionswirbel

Osteolyse

	Monokonale Gammopathie unbekannter Signifikanz (MGUS)	Asymptomatisches Myelom	Symptomatisches Myelom
M-Protein (Paraprotein)	<30g/dL	≥ 30g/dL und/oder	positiv
Plasmazellinfiltration im KM	< 10%	≥ 10%	positiv
Myelombedingte Organschädigung ↑ Kalzium ↓ Nierenfunktion Anämie (<10g/dL, bzw. >2g/dL unter NW) Osteolysen oder Osteoporose + Kompressionswirbel Hyperviskosität	0	0	ja

Therapiewahl – Abhängig von:

- Alter
- Allgemeinzustand
- Komplikationen/Einschränkung von Organfunktionen
- Biologie der Erkrankung (unter anderem zytogenetische Befunde)
- Attraktive Studien
- Persönliche Präferenz des Betroffenen

Körperlich-emotionell fitt,
jünger als ~70 Jahre



Transplantation

Andere schwerwiegende
Erkrankungen, über 65-70



Konventionelle Th.

Konventionelle Therapie

Dexamethason

Konventionelle Chemotherapie

Melphalan (Alkeran®)-Prednisolon

Cyclophosphamid (Endoxan®)-Prednisolon

VAD und VAD-Abkömmlinge (VID, VND,
VAMP....)

DCEP, DT-PACE

Thalidomid

Velcade®

Revlimid ® (noch nicht Standard)

Ausgangssituation

Therapieempfehlung

1. Günstig → Dexamethason Monotherapie
2. Intermediär → Melphalan/Prednison ± Thal., Thal-Dex ± KombinationsChemotherapie
3. Ungünstig → VAD, DCEP, TD-PACE,
Melphalan/Prednison/Thal., Thal-Dex,
Kombinations-Chemotherapie,
Velcade ± Dex ± Chemo

Dexamethason und andere Glucokortikoide

Dexamethason 40 mg po., Tag 1-4, 9-12, 17-20; Wiederholung: Tag 28

Prednison 25-50mg, jeden 2. Tag, bzw. Mo., Mi., Fr.

Ansprechrate: 20-40%,

Kortisonnebenwirkungen
Manchmal dosislimitierend
Flüssigkeitsretention, Hochdruck,
Diabetes, Infektionen

* Antiapoptotisch, ↓ IL-6, ↓ IL-1β, Änderung des Zellzyklus

Dexamethason Monotherapie

- Vorteile:**
- keine Chemotherapie, kein Haarverlust
 - orale Behandlung
 - Remissionsrate 20-40%

- Nachteile:**
- Cortisonnebenwirkungen
 1. Erhöhung der Infektionsrate
(Pilze, Viren, Bakterien)
 2. Veränderung von:
 Aussehen (Mondgesicht in Extremfällen)
 Körpersilhouette
 3. Gewichtszunahme, Muskelatrophie
 4. Knochenschwund
 5. Störung des Hormonhaushalts
 6. Psychische Veränderungen

Cortisonnebenwirkungen



Candidiasis

Cushing



Herpes zoster Infektion

- Melphalan-Prednison oral, alle 4-6 Wochen
- Endoxan oral oder Infusion
- Bendamustin Infusion, alle 3-4 Wochen

Ansprechrate: 40-70%

Nebenwirkungen:

- Beeinträchtigung des Blutbildes (Anämie, Leukopenie)
- Übelkeit, Erbrechen
- Fieber, Infektionen, Durchfall
- Haarausfall (gering und selten)

VAD und VAD-Abkömmlinge

V Vincristin 0.4 mg, Tag1-4, kont. Inf.
A Adriamycin 9 mg, Tag1-4, kont. Inf.
D Dexamethason 40 mg, Tag1-4, Tag9-12, Tag17-21, Tag22-24 } 17-24 Tage

VAMP Methylprednisolon 1-2 g, p.o. oder i.v.

b VAD Vincristin & Adriamycin als Bolus

m VAD Adriamycin als 2 Std. Infusion, Tag1-4

VMD Mitoxantron 5 mg, Tag1-4, kont. Inf.

VID Idarubicin 10 mg/m², Tag1-4, p.o.

VVD Vinorelbin 25 mg/m², Tag1 und 4, Inf.

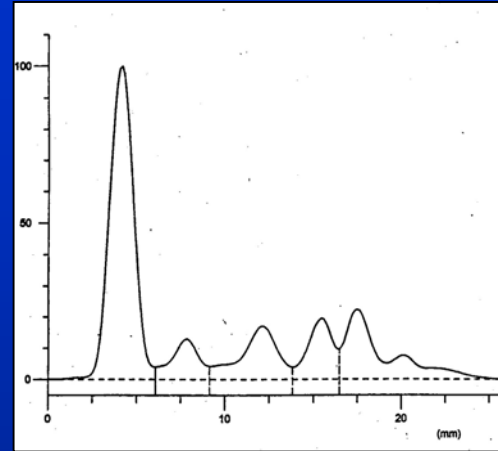
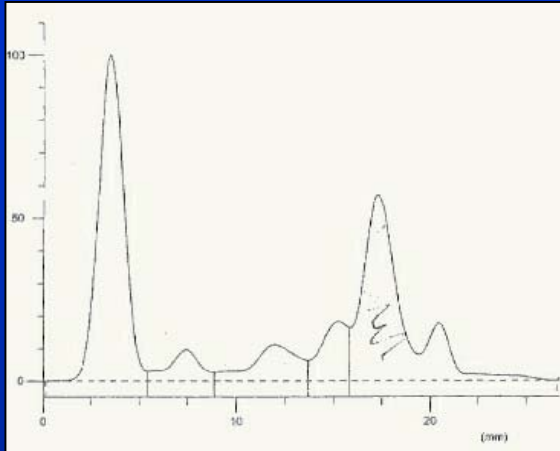
VAD (Vincristin, Adriamycin, Dexamethason) C-VAMP, VND, VID, VAMP

Vorteile: Hohe Remissionsraten (~70%)
schneller Wirkungseintritt

Bedingung: Zentraler Zugang
Infusion über 4 Tage

Nebenwirkungen: Beeinträchtigung des Blutbildes
↑ Infektionsrate
Nervenschädigung (seltener)
Dexamethason-Nebenwirkungen

Beurteilung des Therapieerfolges



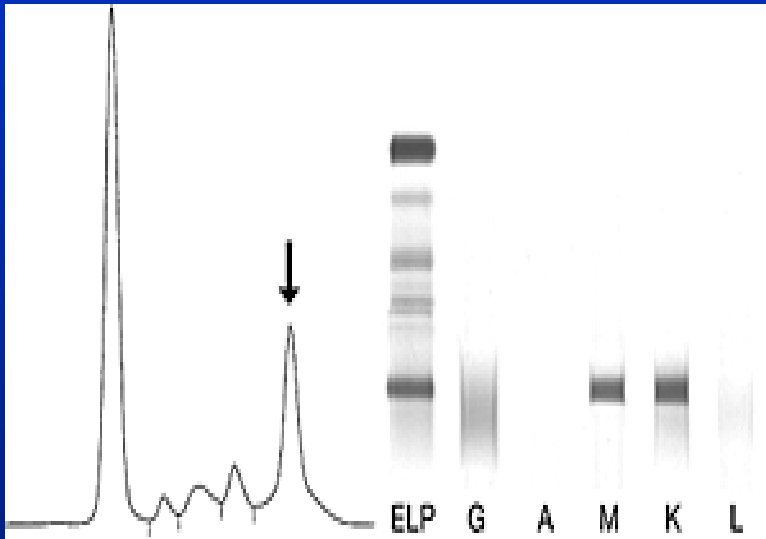
Zusätzlich Normalisierung von:

- β 2-Microglobulin
- LDH
- Anämie
- Befinden

Nicht sezernierendes Myelom oder "low secretor" Myelom:

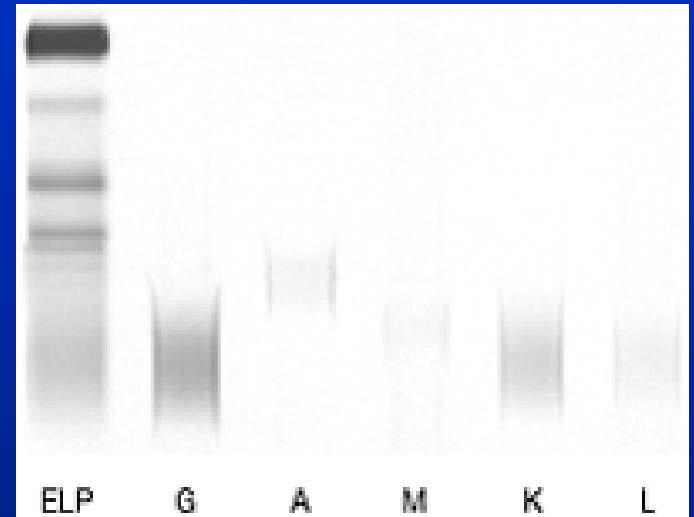
- Knochenmark
- freie Leichtketten
- Ferritin, LDH, Anämie

Immunfixation



IgM

positiv



negativ

Thalidomide ± Dexamethason

Vorteile:

- orale Therapie
- schneller Wirkungseintritt
- niedrige Dosis (50-100mg)
- kein Haarverlust
- keine Übelkeit,
- keine Schädigung der Blutbildung

Nebenwirkungen:

- Müdigkeit, Schwäche
- Verstopfung
- Nervenschädigung
- Verstimmung
- Thromboembolien
- Hautausschläge
- Herzrhythmusstörung

Dosis-Wirkung-Beziehung, bei ungünstiger Pronose ↓ wirksam
Prophylaxe: niedrig molekulares Heparin, Laxantien

Thalidomid

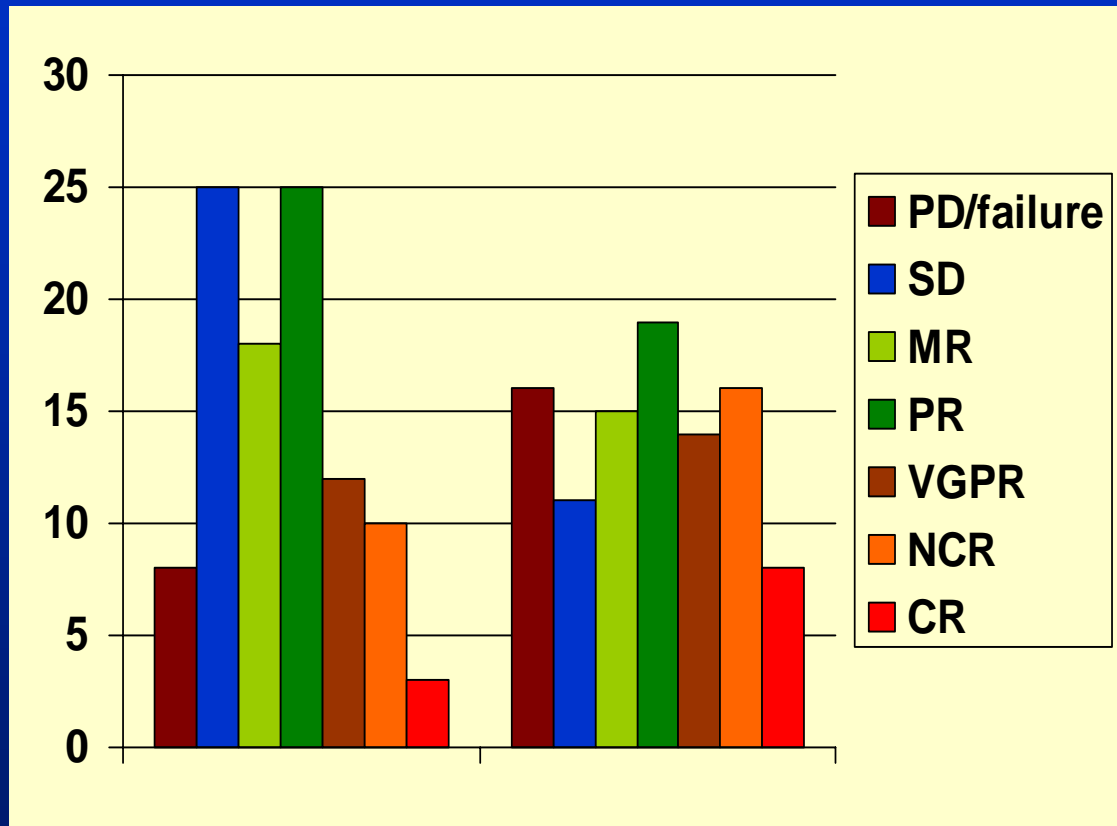
- *Thalidomid*
30 – 40% Ansprechrate bei vorbehandelten Patienten
- *Thalidomid – Dexamethason - Chemotherapie*
60 – 70% Ansprechrate bei neu diagnostizierten Patienten
- Bessere Erfolge bei Patienten mit günstiger Prognose

Müdigkeit, Benommenheit, Verstopfung, Neuropathie, Arrhythmien, Thrombosen
- Beginn mit 50 – 200mg, steigern falls ohne Erfolg und oder Kombination mit Dex und/oder Chemotherapie
- Laxans, Marcumar/niedermolekulares Heparin

Ansprechrate unter Melphalan/Prednisolon und Thalidomid/Dexamethason

MP

Thal-Dex



CR

12%

25%

p=0.087

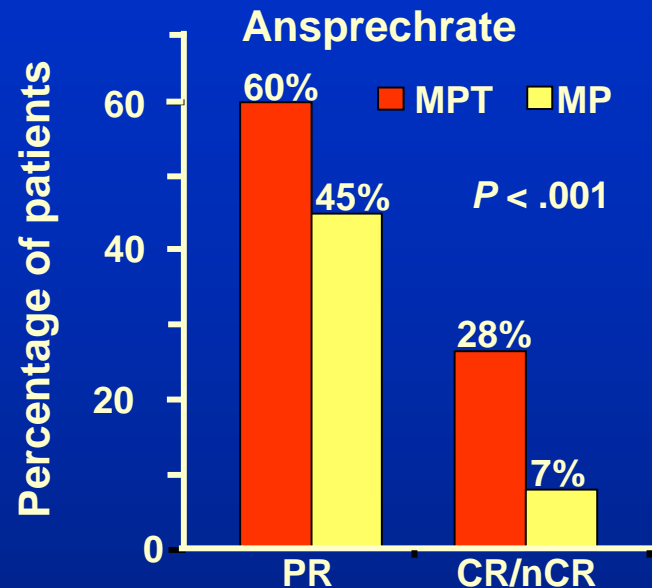
ORR

67%

73%

p=0.59

Ansprechrate unter Melphalan/Prednisone (MP) und Melphalan/Prednisone/Thalidomid (MPT)



Parameter	MPT	MP	P
Ereignis-freies Überleben, Monate	29	14	0.001
Überlebensrate nach 3 Jahren	80%	64%	0.20

Ansprechrate unter Melphalan/Prednisone (MP) und Melphalan/Prednisone/Thalidomid (MPT)

Nebenwirkungen (Grad 3-4)	MPT, % (n = 129)	MP, % (n = 126)	P Value
Thrombosen	12	2	.001
Infektionen	10	2	.01
Neuropathie	10	1	.001
Blutbildung	22	25	NS

- Thromboseprophylaxe notwendig (Enoxaparin ↓ Thrombosen)
- MPT+Enoxaparin vs. MPT: 3% vs.18.4% ($P = .005$)
- Mehr Komplikationen (Todesfälle) in der MPT Gruppe

VELCADE

Dosierung: 1,3 mg/m², Tag 1,4,8,12, Wiederholung Tag 21

Vorteile: neues Wirkprinzip
wirksam auch bei mehrfacher Vorbehandlung
keine Übelkeit
kein Haarverlust

Nebenwirkungen: Nervenschädigung
Thrombopenie
Übelkeit
Neutropenie
Müdigkeit



Velcade



Einfache
Dosierung

1,3 mg/m², Tag 1,4,8,12, Wiederholung
Tag 21

Neues Wirkprinzip

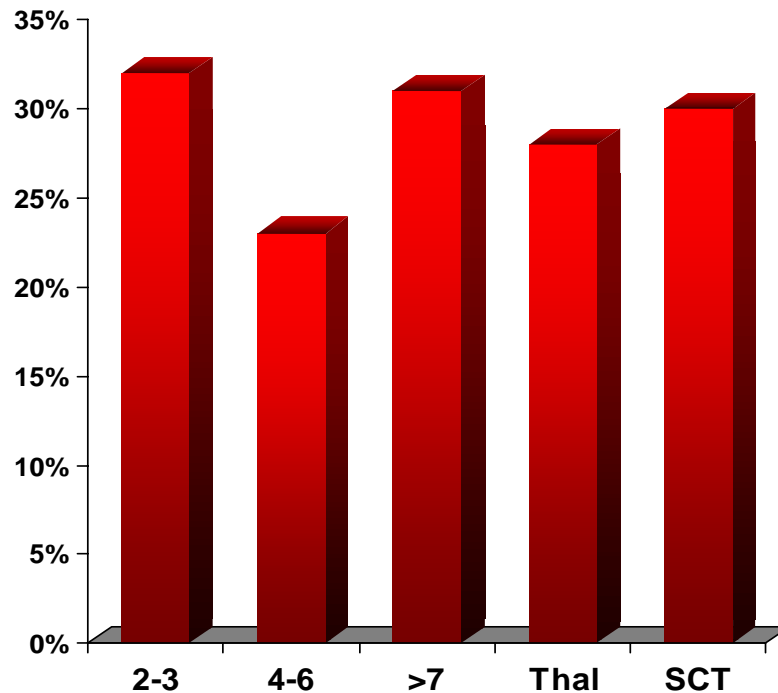
Wirksam auch bei mehrfacher

Vorbehandlung sowie bei Patienten
mit ungünstigen genetischen Profil

keine Übelkeit

kein Haarverlust

Bortezomibwirkung ist unabhängig von der Anzahl und Art der Vortherapien

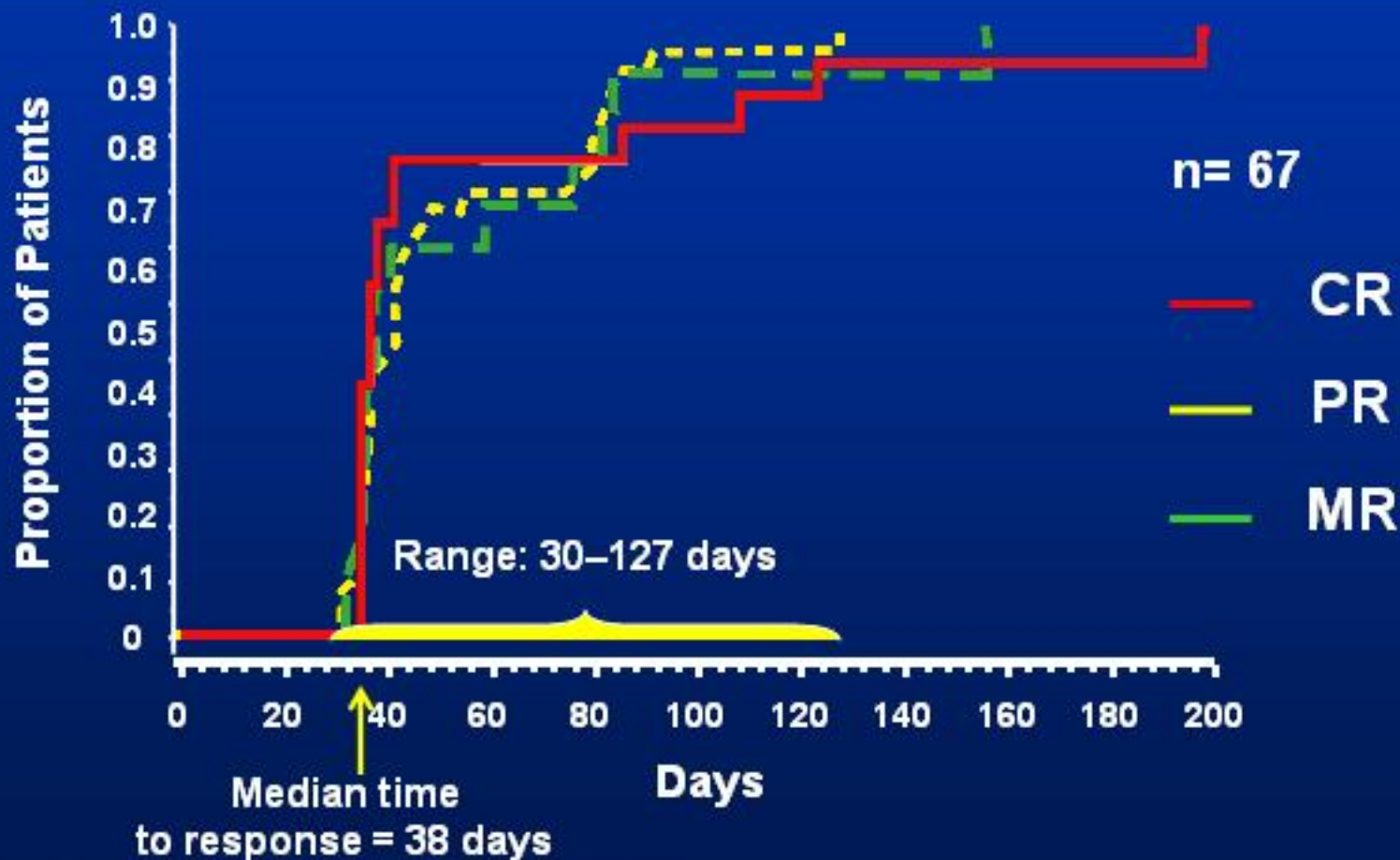


Responserate zeigt keinen Unterschied bei:

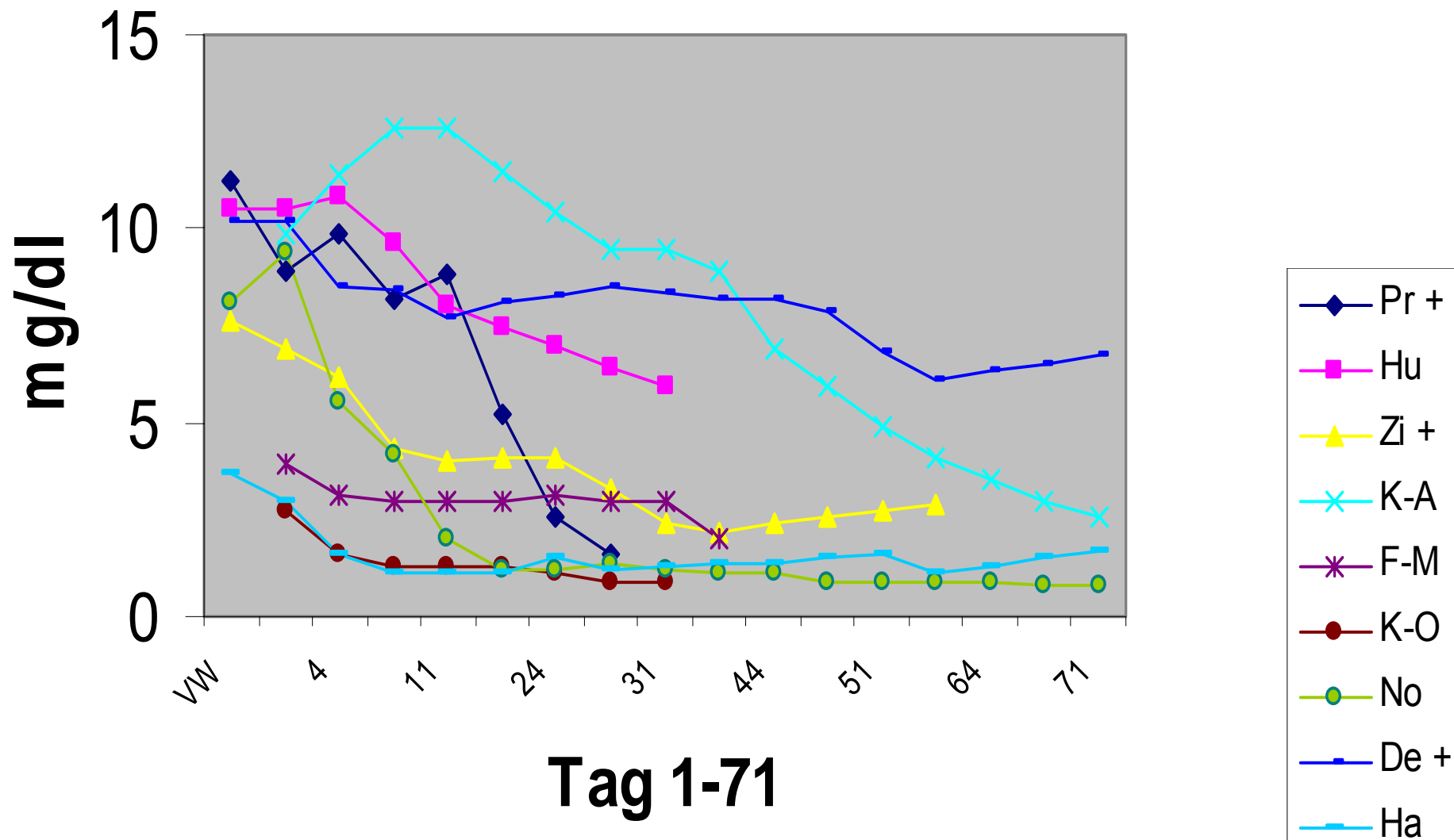
- Vorheriges Thalidomid oder SCT
- Del 13 Status
- Allgemeinzustand
- Myelomtyp
- Schwer vs. Leichtkettenerkrankung
- Serumalbumin
- β 2-Mikroglobulin

	RR		RR
Alter \geq 65	19%	BMPC \geq 50	20%
Alter < 65	32%	BMPC < 50	35%

SUMMIT: Time to Response with VELCADE® Alone



Creatinine Levels During Treatment with BD±D in Acute Renal Failure in Patients with MM



Velcade - Zusammenfassung

- Hohe Wirksamkeit bei umfangreich vorbehandelten Patienten
- Wirksam auch bei Patienten mit ungünstigen genetischen Faktoren (Verlust des Chromosom 13)
- Meist gute Verträglichkeit
- Durch Kombination mit anderen Medikamenten (Dexamethasone, Melphalan und Doxorubicin)
 - Verstärkung der Wirkung
 - Re-induktion der Aktivität



Revlimid

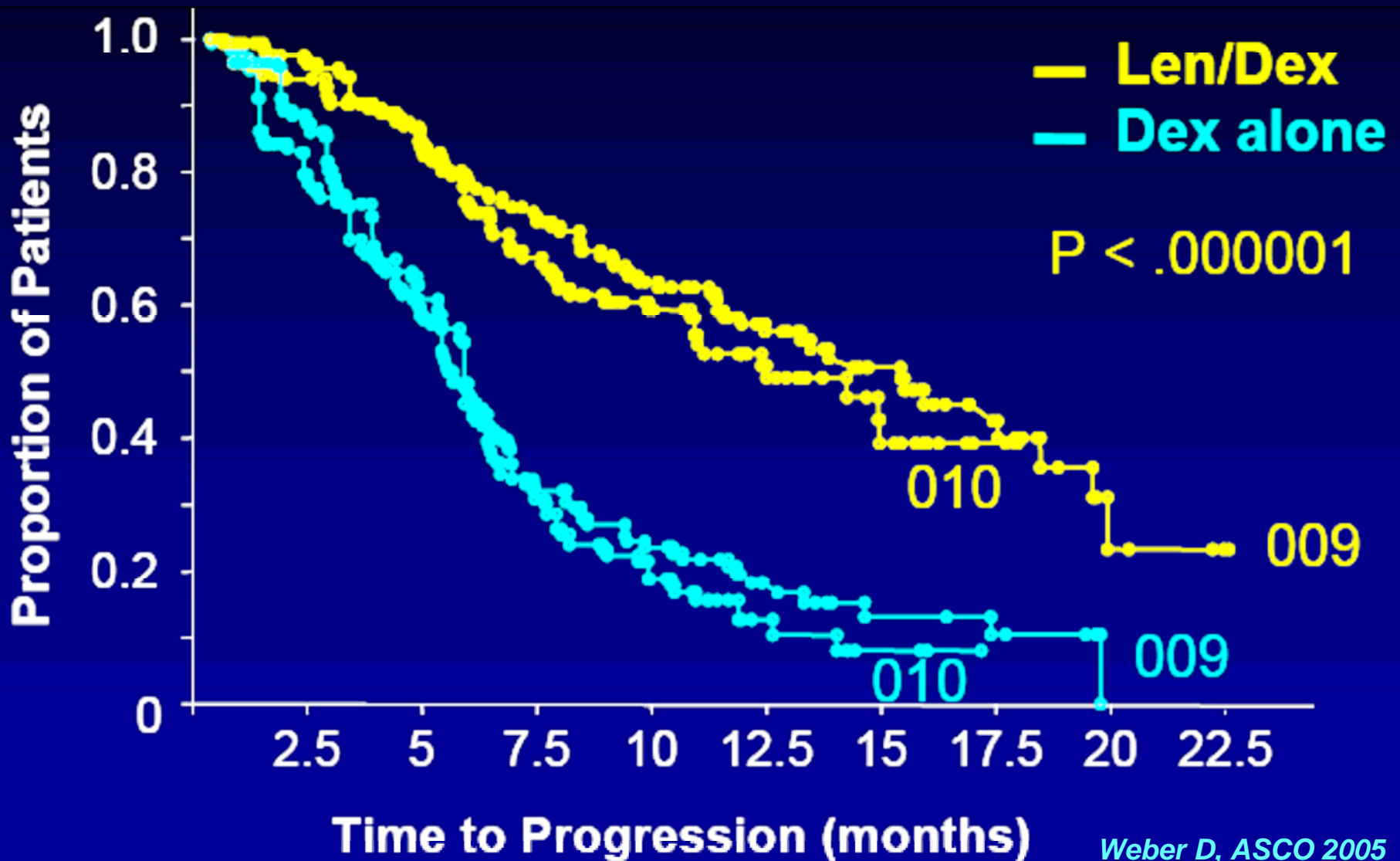
Allgemein

- ↑Aktivierung von Immunzellen (T & NK Zellen)
- ↑Produktion von Immunstimulierenden Substanzen (IL-2, IFN- γ , IL-10)
- ↓Produktion von Mediatoren der Entzündung (TNF- α , IL-1 β)
- ↓Bildung neuer Blutgefäße

Myelomzellen

- ↓Wachstum der Myelomzellen
- ↓Interaktion der Tumorzellen mit Umgebung
- ↓Wachstumsfaktoren der Gefäßbildung (VEGF)

Revlimid/Dexamethason vs. Placebo/Dexamethason in rezidivierenden/refraktären Patienten



Revlimid- Dexamethason bei 34 Patienten mit Multiplem Myelom

Ansprechqualität	Ansprechrate%
Gesamtansprechrage	91
Komplette Remission	6
Sehr gute partielle Remission + nahezu komplette Remission	32
Partielle Remission	53
Geringgradige Remission	6
Kein Ansprechen	3

Revlimid 25 mg, Tag 1-21, . alle 28 Tage

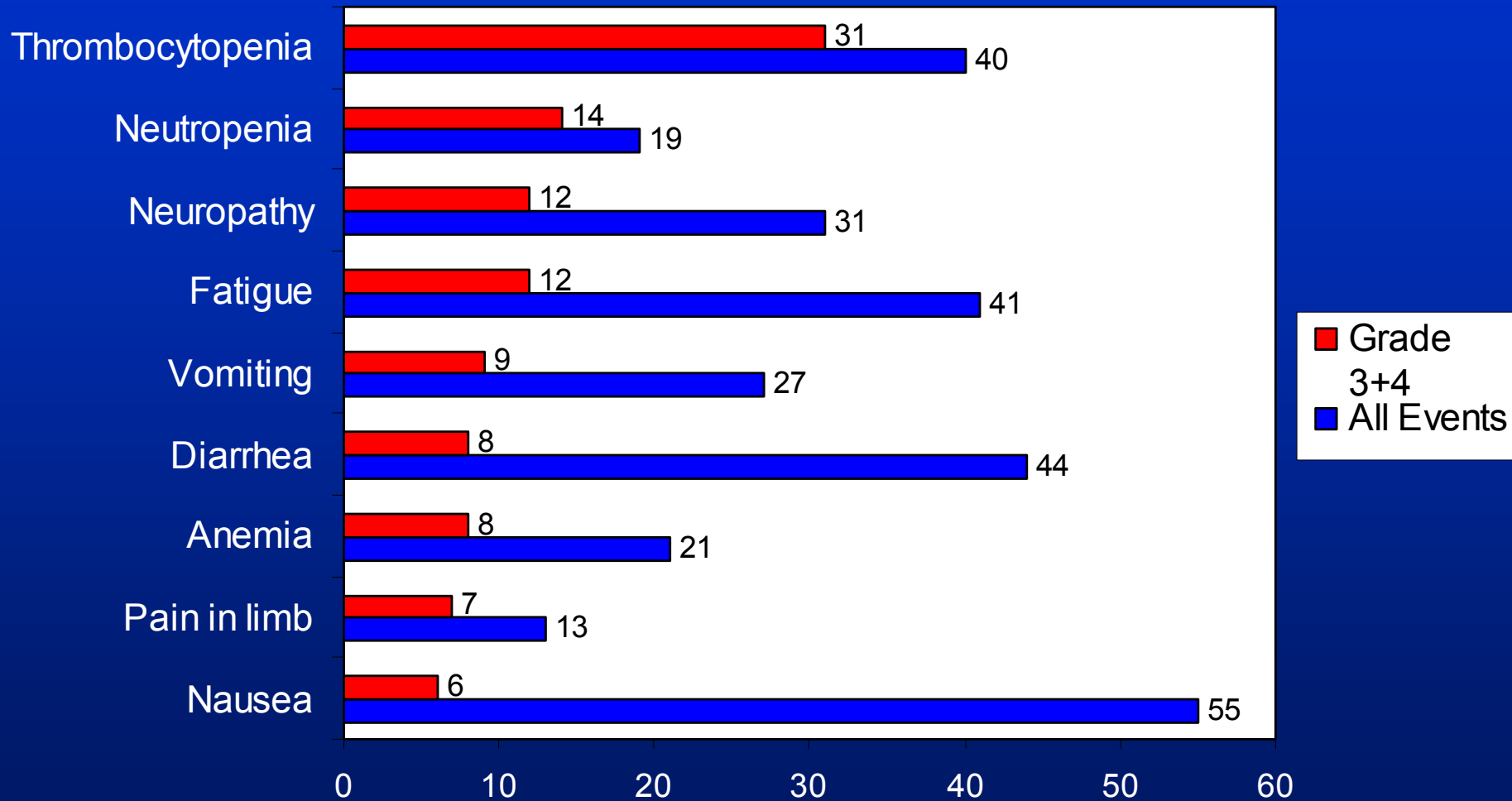
Dexamethason 40mg, Tag 1-4, 9-12, 17-20, alle 28 Tage

Rajkumar SV et al, Blood 2005

Revlimid - Zusammenfassung

- Bequeme orale Dosierung
- Wirksam auch in Thalidomid-resistenten Patienten
- Wirkungssteigerung durch Kombination anderen Substanzen
- Kontrollierbare Nebenwirkungen
- Keine Neuropathie, Schläfrigkeit oder Verstopfung

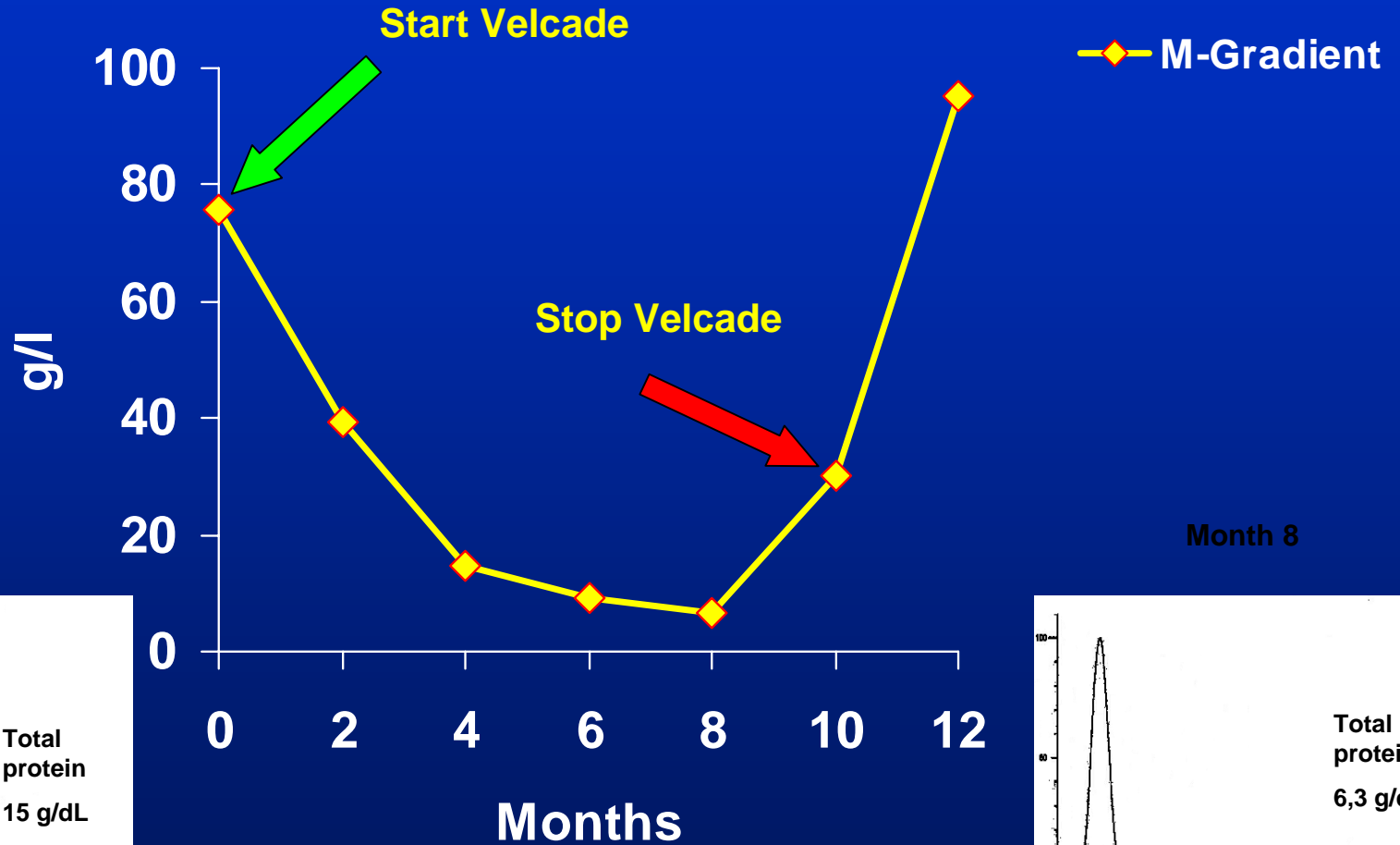
Velcade - Nebenwirkungen



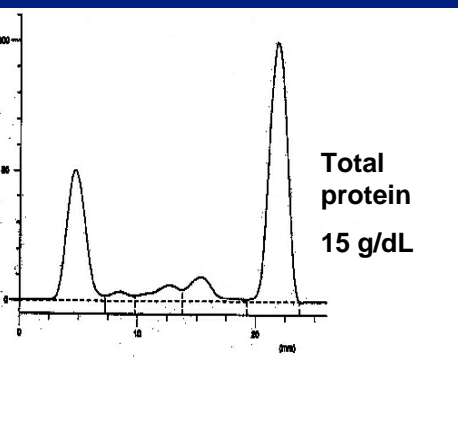
Richardson P et al. NEJM 2003

Change of M-Gradient During Velcade Therapy

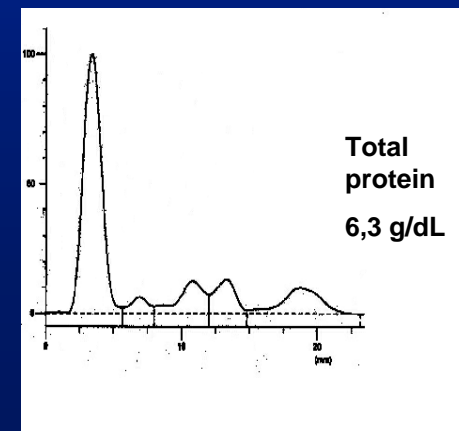
Patient A-G, female



Start of treatment



Month 8

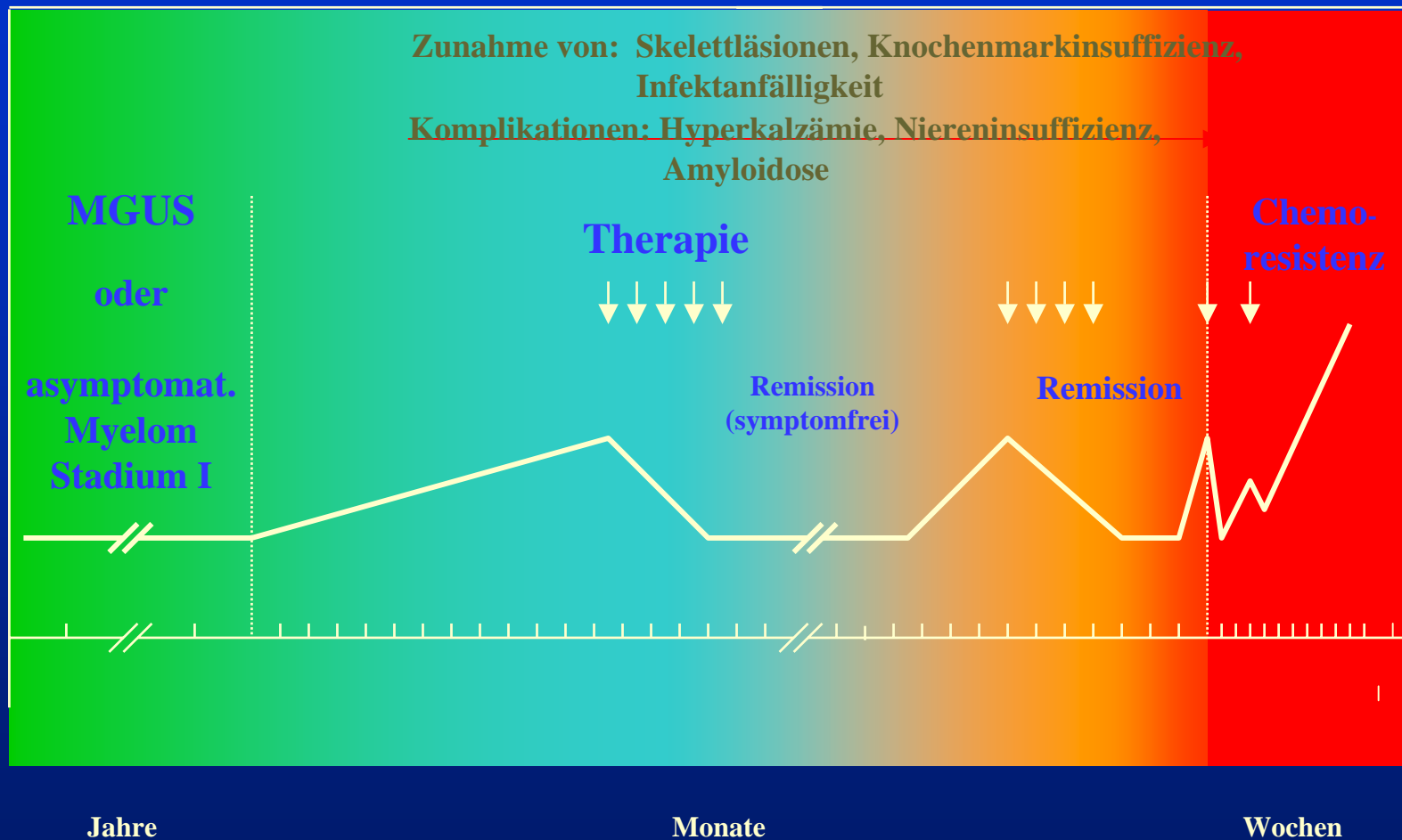


Fall Präsentation

Patient male, age 63

- 1997 diagnosis of IgA κ Myeloma established
- 1997 VMCP \Rightarrow VGPR
- 1999 relapse, VMCP \Rightarrow PR
- 2000 relapse, VAD \Rightarrow PR
- 2001 relapse, Thalidomid \Rightarrow MR
- 2001 Thalidomid plus Dexamethason \Rightarrow MR
- 2002 DCEP \Rightarrow MR
- 2003 Velcade \Rightarrow PR 7 months
- 2003 Velcade plus dexamethasone \Rightarrow PR 4 months
- 2004 Velcade + dexamethasone + melphalan \Rightarrow PR

Krankheitsverlauf beim multiplen Myelom



Thalidomid-Kombinationen

- **Thalidomid + Dexamethason**
- **Thalidomid + Dex. + Chemotherapie**

Remissionserhaltungsbehandlung

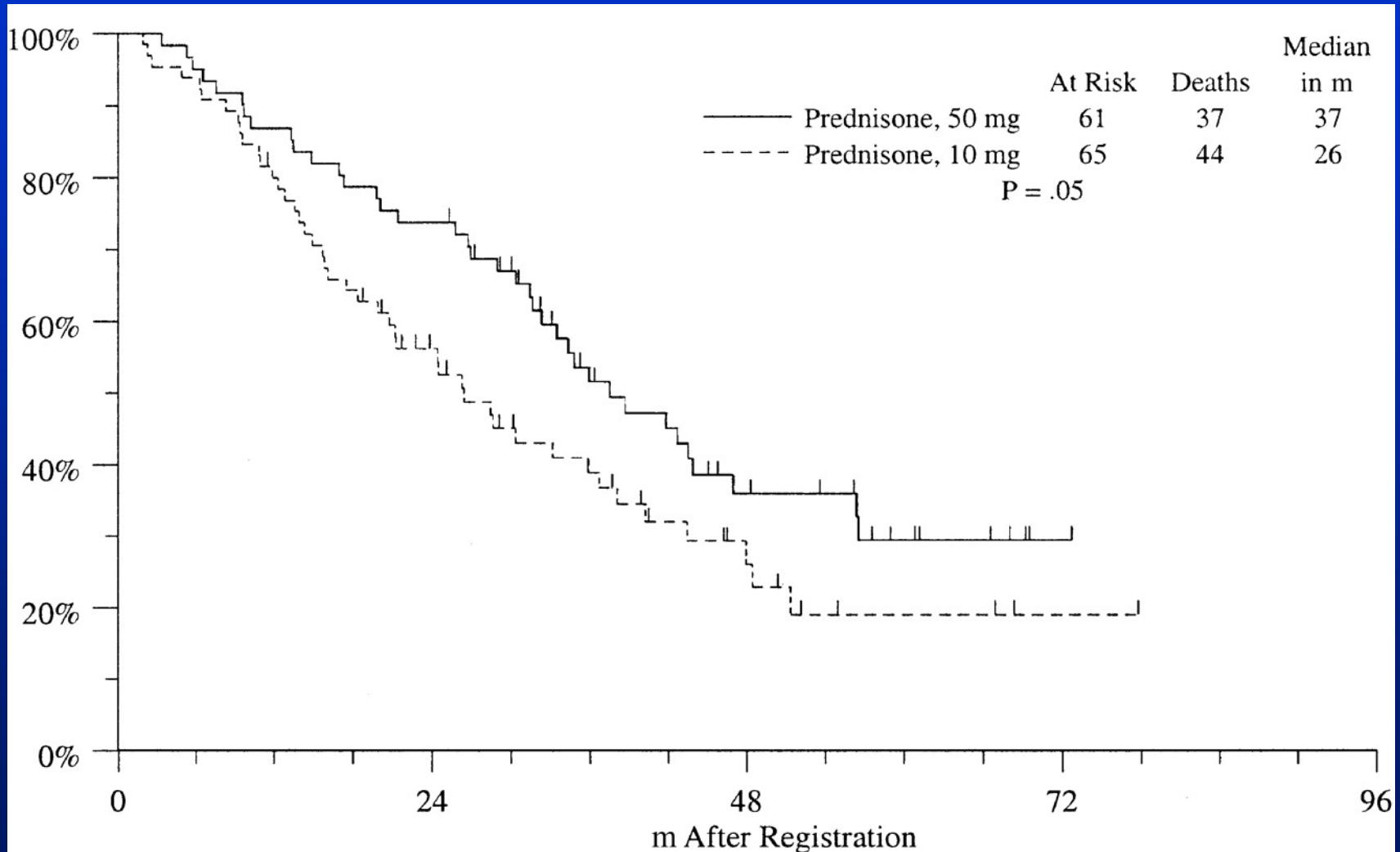
Optionen: 1) Prednisolon

2) Interferon

3) Interferon + Prednisolon

4) “neue” Therapien = Thalidomid

Erhaltungstherapie mit 50 mg Prednisone alternierend erhöht die Überlebensrate



Nutzen der Interferon-Erhaltungstherapie

Verlängerung der Remissionsdauer 4-6 Monate

Verlängerung des Gesamtüberlebens ~ 7 Monate

Nebenwirkungen:

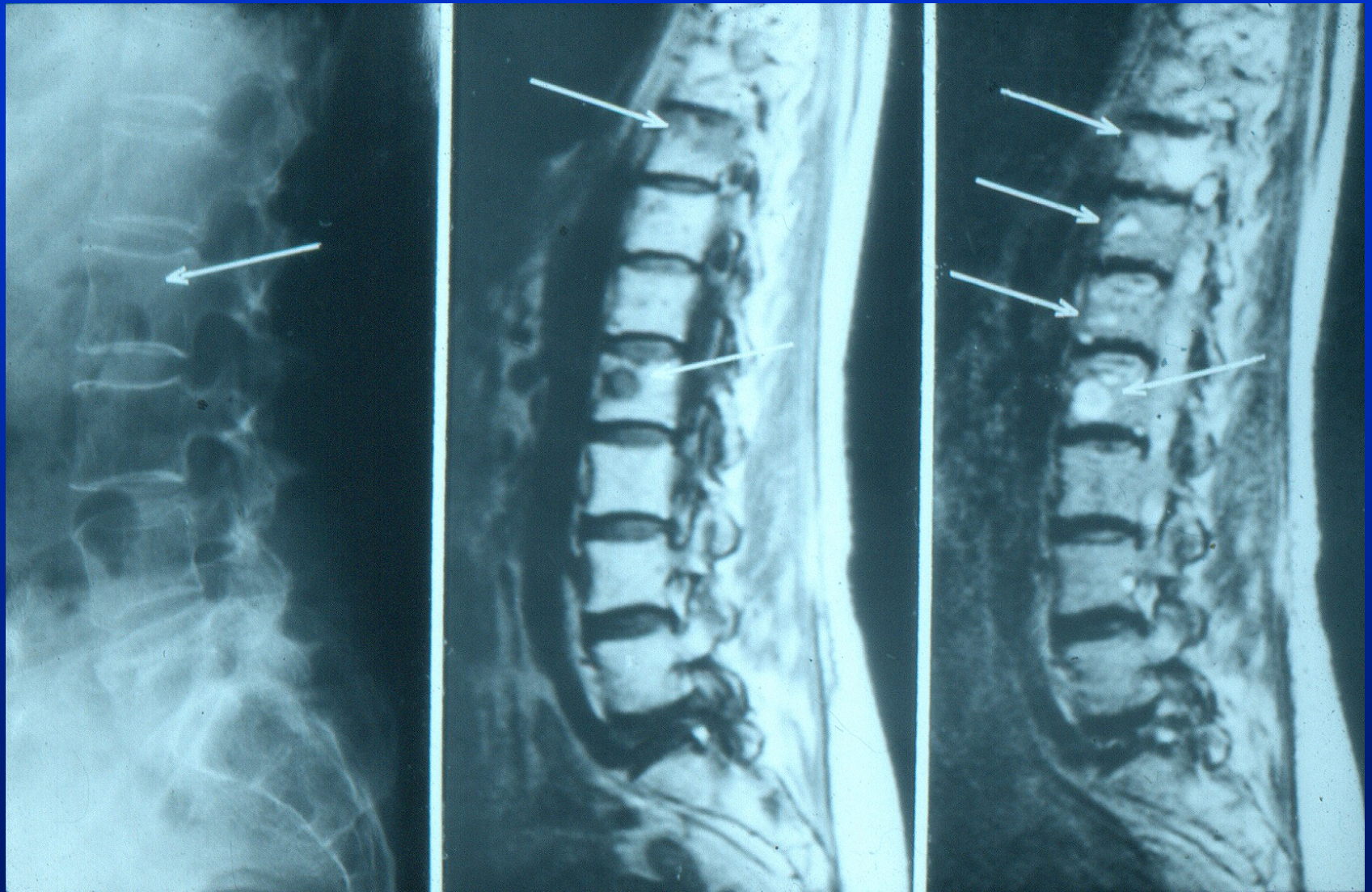
- Fieber nach Injektion

- “grippeähnliche” Symptome

- Verstimmung

- Störung des Hormonsystems

Nach 1 Jahr setzen 80%, nach 2 Jahren 60% der Patienten die Interferonbehandlung fort



Prophylaxe von Knochenschwund Reduktion der Progression von Knochenläsionen

Bisphosponate:

Intravenös:

Zometa 4 mg, Interferon über 15 Minuten

Pamidronate 90 mg Infusion über 3 h, 1x/Monat

Clodronat 1600 µg, Infusion über 2 h, 1x/Monat

Oral:

Clodronat 2-4 Tabletten auf leeren Magen

Körperliches Training

- Beginn vor Chemotherapie (falls möglich)
- täglich unter initialer Anleitung

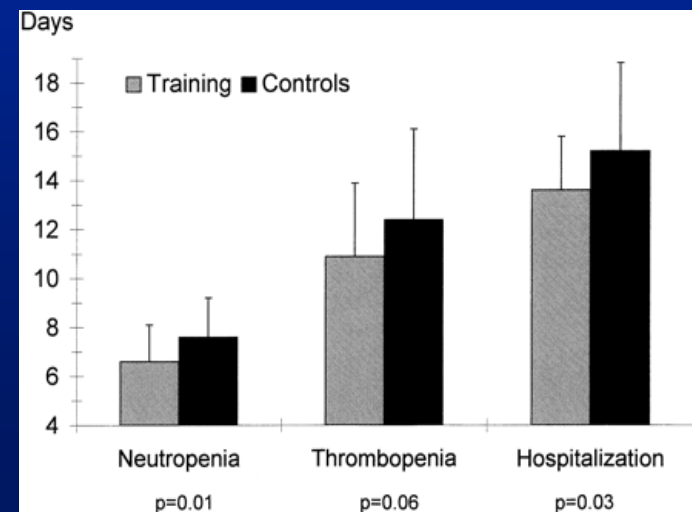
⇒ Weniger Übelkeit, Erbrechen

⇒ Weniger Fieber

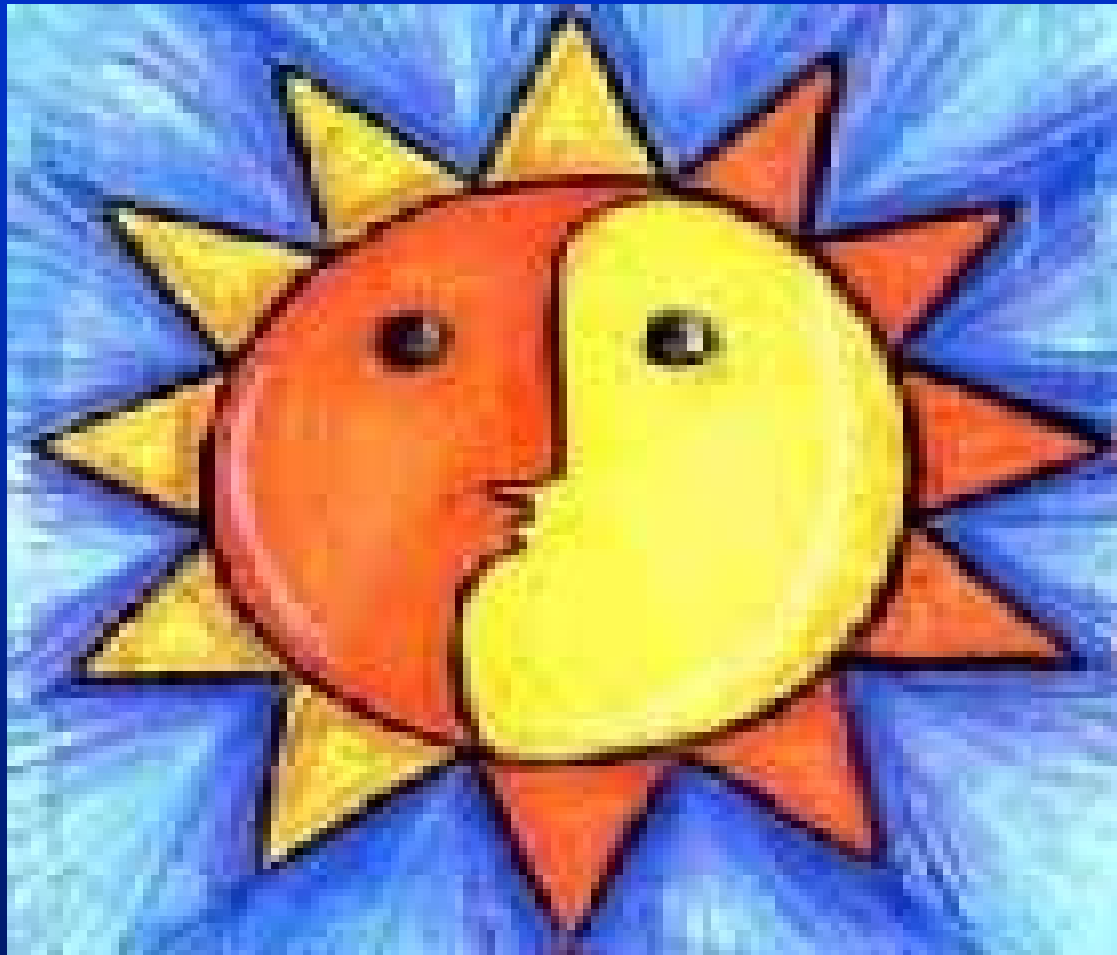
⇒ Kürzere Leukopeniedauer

⇒ Kürzere Aufenthaltsdauer

⇒ Besseres Wohlbefinden



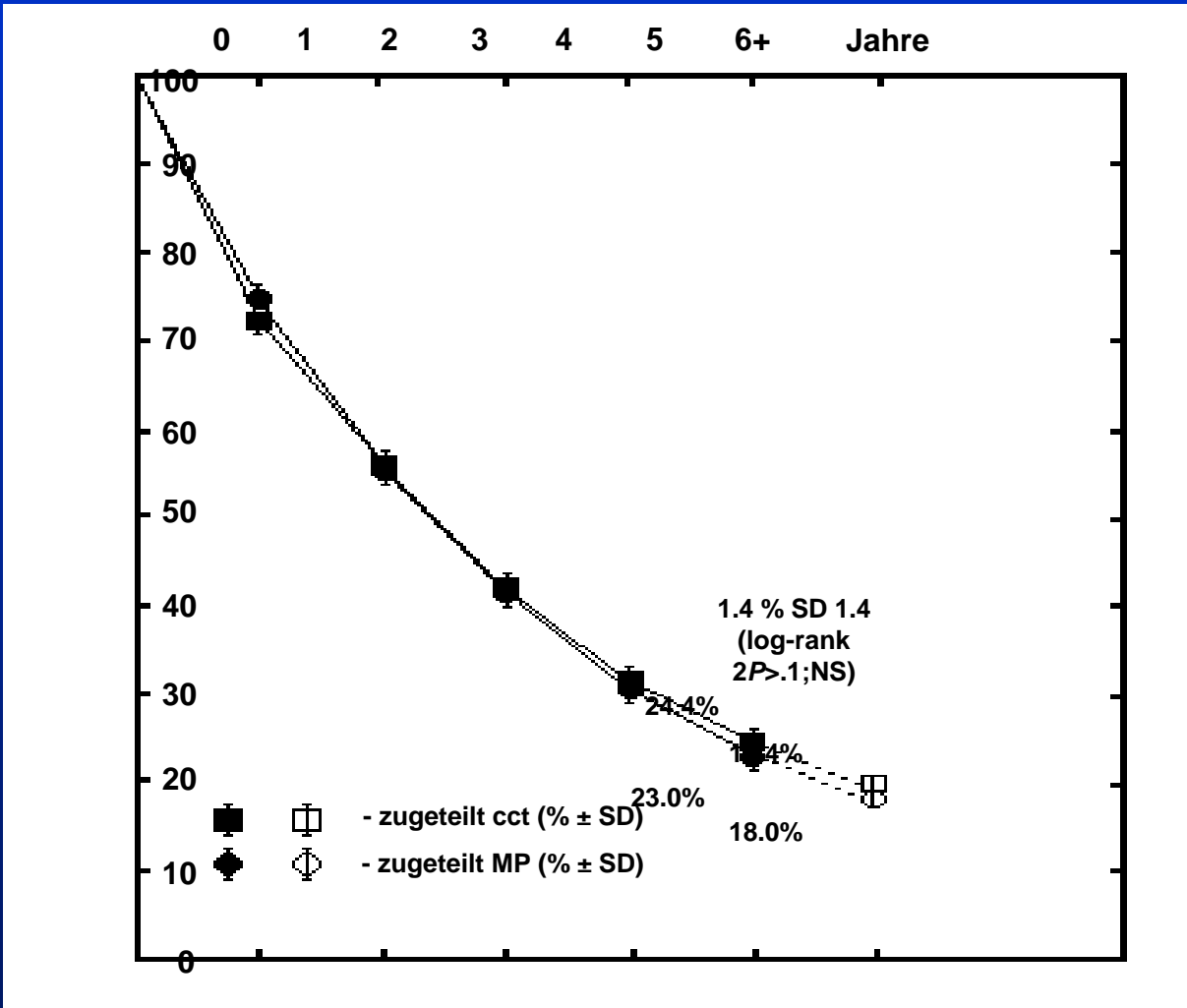
Entscheidende Fortschritte in der Myelombehandlung



Danke für Ihre Aufmerksamkeit

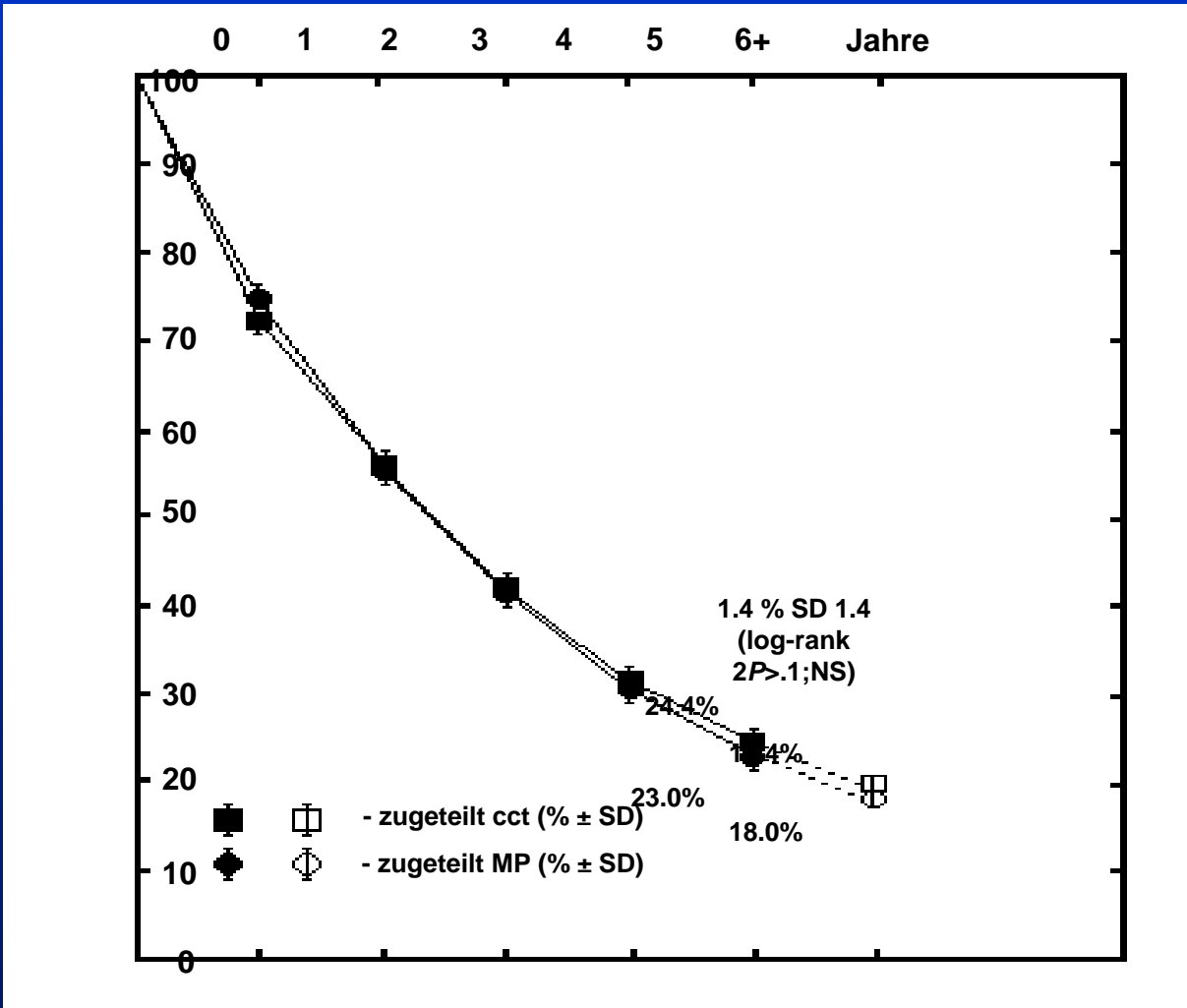
Melphalan + Prednisolon führt zu vergleichbarer Überlebenszeit wie Kombinationschemotherapie

Prozentsatz Überlebender



Melphalan + Prednisolon führt zu vergleichbarer Überlebenszeit wie Kombinationschemotherapie

Prozentsatz Überlebender



Melphalan-Prednisolon (MP)

Bendamustin, Cyclophosphamid-Prednisolon,

ABCM (*Adriamycin, BCNN, Cyclophosphamid, Melphalan*)

VMCP/VBAP (*Vincristin, Melphalan, Cyclophosphamid, Prednisone/Vincristin, BCNA, Adriamycin, Prednison*)

Vorteile: - z.T. orale Therapie
 - bei intravenöser Anwendung sichere Dosisapplikation

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen (meist gering)
 Schädigung der Blutbildung (passagär)*
 Infektionen
 Beeinträchtigung der Haare

*Melphalan schädigt Stammzellen