

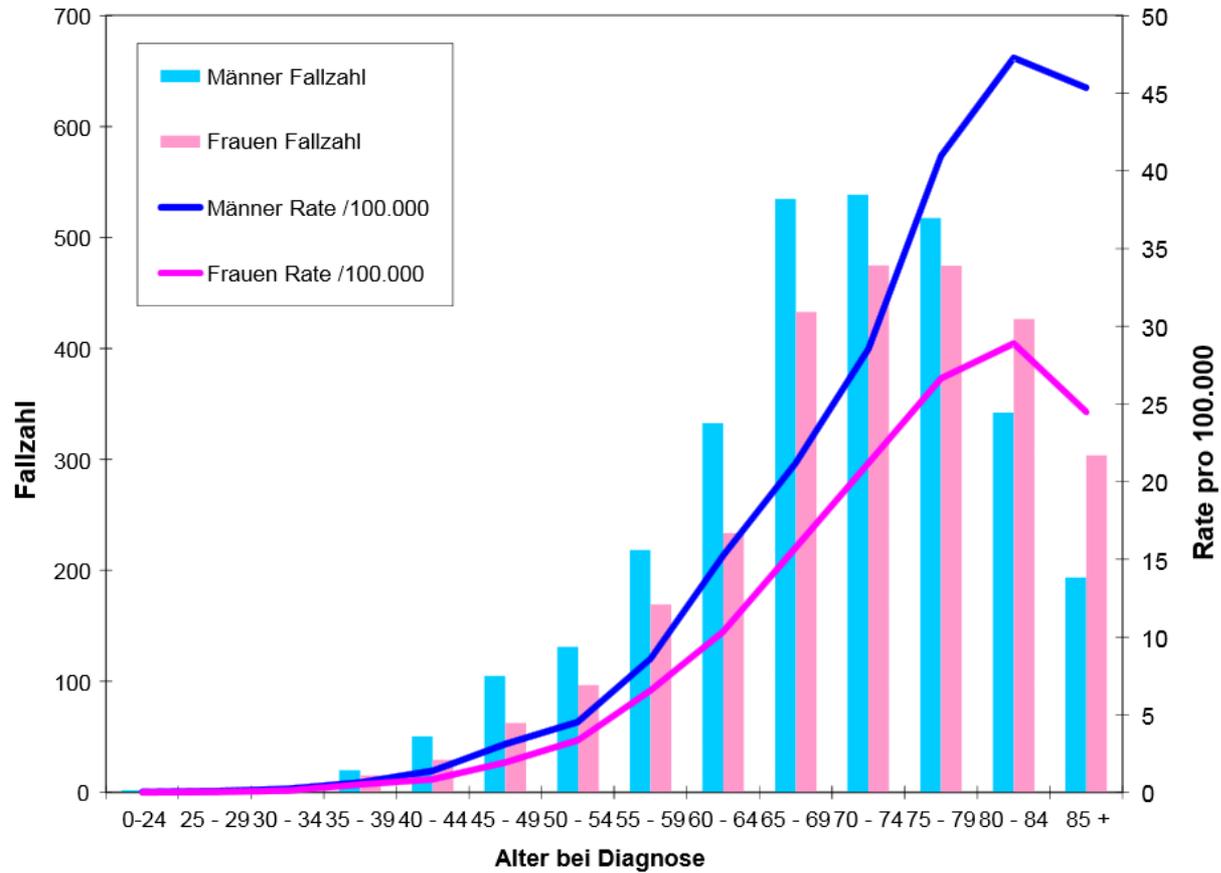
Stammzelltransplantation bei multiplem Myelom

Beate Hauptrock

Universitätsmedizin Mainz

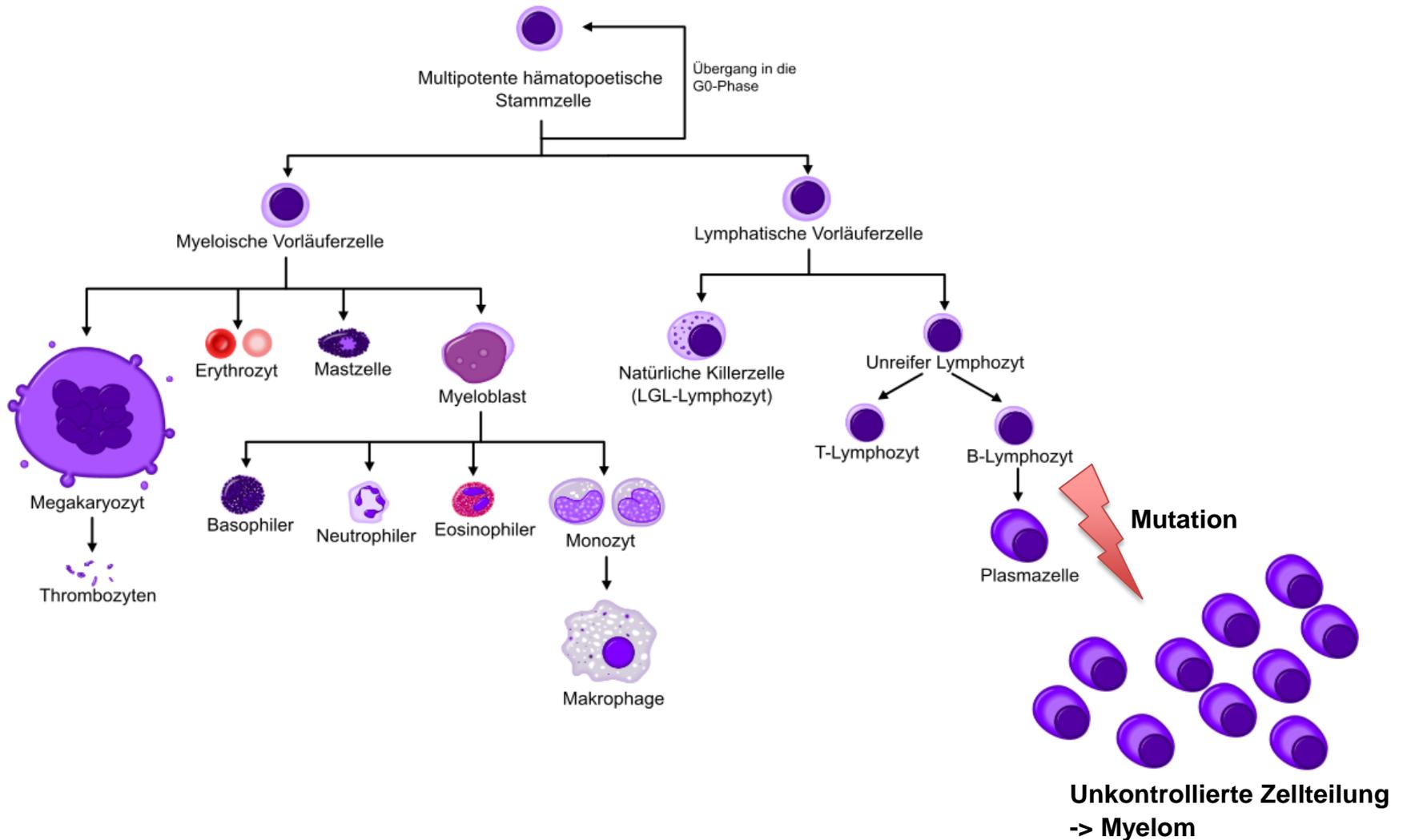


Multiples Myelom



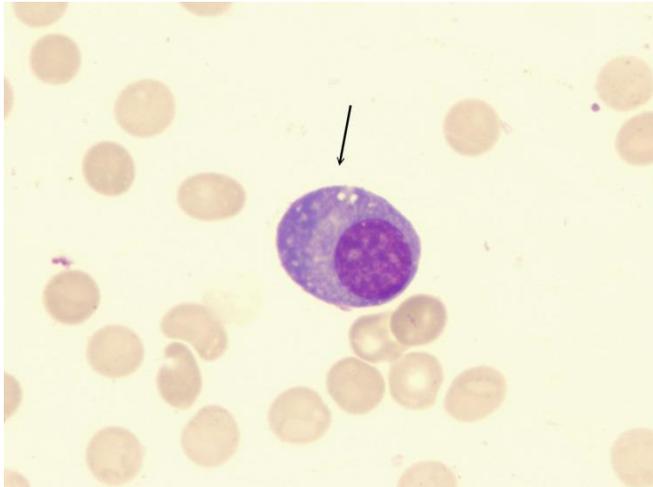
Jährlich erkranken in Deutschland 3000 Männer und 2700 Frauen am MM

Multiples Myelom - Entstehung

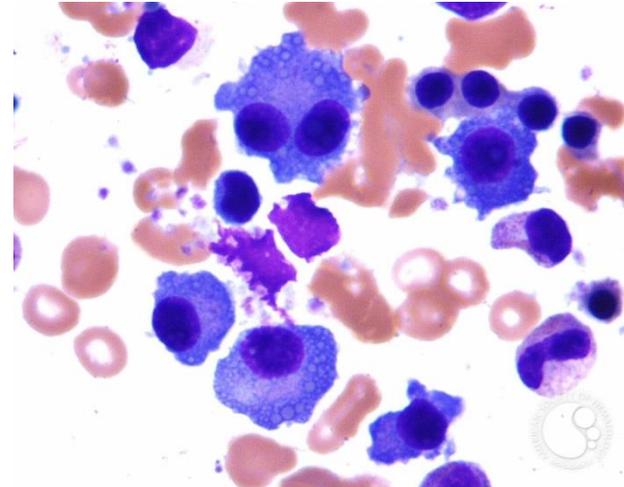


Multiples Myelom - Entstehung

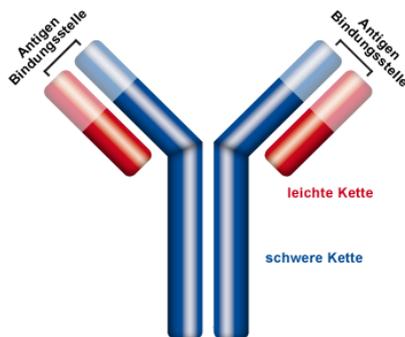
Gesunde Plasmazelle



Myelomzellen



Funktion: Antikörperproduktion



Antikörper = Immunglobuline

- Ungewöhnliche Größe/Form
- Mehrkernigkeit
- Einschlüsse

-> Produktion von Immunglobulinen/
Leichtketten

Multiples Myelom

- Symptome

Verdrängung der gesunden Blutbildung

- **Blutarmut = Anämie** **73%**
 - **Blässe, Schwäche**
- **Thrombopenie -> Blutungen**
- **Neutropenie**
- **Antikörpermangel** } **Infektionen**

Produktion von Eiweißen

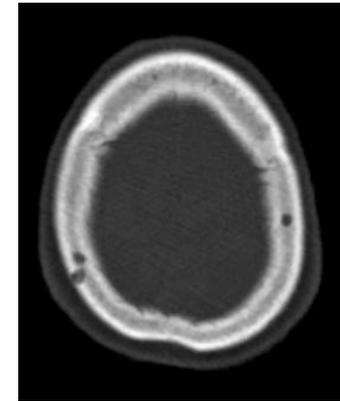
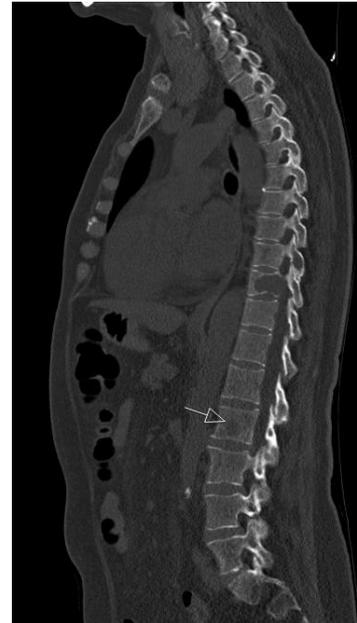
- **Immunglobuline/Leichtketten**
- **Nierenschäden (Leichtketten)** **48%**
- **Hyperviskosität – „Dickflüssigkeit“**

Osteolysen

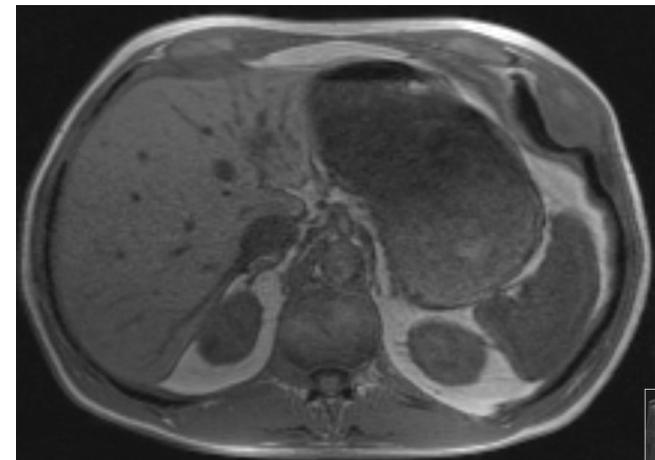
- **Knochenschmerzen** **58%**
- **Knochenbrüche**
- **Hyperkalzämie** **28%**

Gewichtsverlust **24%**

Extramedullärer Befall – „Tumor“ **7%**



Von Hellerhoff

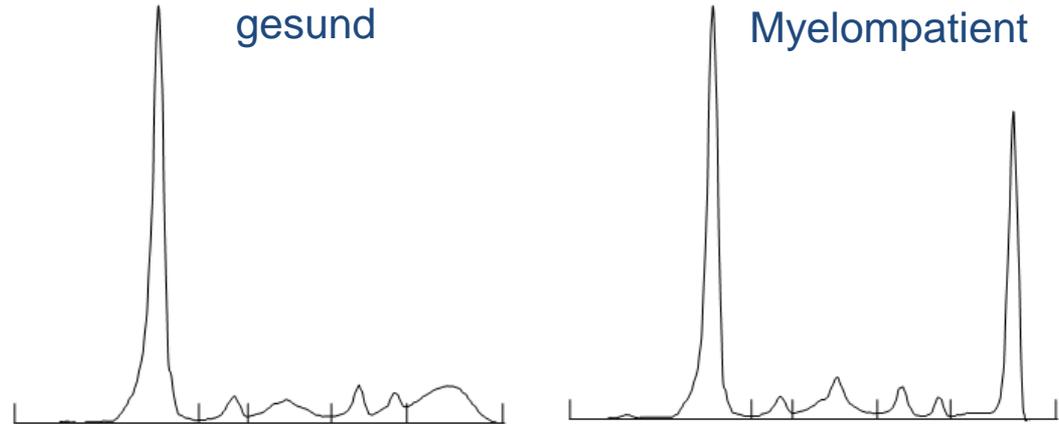


Multiples Myelom

- Diagnostik

Blutentnahme

- Blutbild
- Kalzium
- Nierenwerte
- Elektrophorese
- Immunglobuline/Leichtketten
- M-Gradient



Sammelurin

- Eiweißausscheidung/Leichtketten

Ganzkörper-CT (Low-Dose, ohne KM)

- Osteolysen? Extramedullärer Befall?

Knochenmarkpunktion

- Anzahl der Plasmazellen > 10%?
- Zytogenetik

CRAB-Kriterien (Therapieindikation):

- **C**alzium-Erhöhung
- Niereninsuffizienz (**R**enal damage)
- **A**nämie
- Knochenläsionen (**B**one disease))

Multiples Myelom - Therapie

“International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma”

Rajkumar SV et al.: *The Lancet Oncology*. 2014;15:538-548.

Die *International Myeloma Working Group* (IMWG) hat die Kriterien für die Diagnose eines Multiplen Myeloms (MM) aktualisiert. Die Definition eines behandlungsbedürftigen Multiplen Myeloms wurde erweitert:

Als „*Myeloma defining events*“ werden zusätzlich zu den CRAB-Kriterien validierte Biomarker (*biomarker of malignancy*) definiert.

Biomarker

FLC-Ratio ≥ 100

Plasmazellen im Knochenmark $\geq 60\%$

>1 fokale Läsion (MRT)

FLC-Ratio - involvierte/nicht-involvierte Freie-Leichtketten-Ratio; MRT - Magnetresonanztomographie

Dadurch werden nach bisherigen Definitionen asymptotische Patienten, die aber mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 2 Jahre progredieren, als behandlungsbedürftiges MM eingestuft. Zur Verhinderung von Endorganschäden können diese Patienten frühzeitig therapiert werden.

$\geq 10\%$ BMPC
oder
Plasmozytom

plus

≥ 1 CRAB

oder

≥ 1 Biomarker

=

Multiples
Myelom

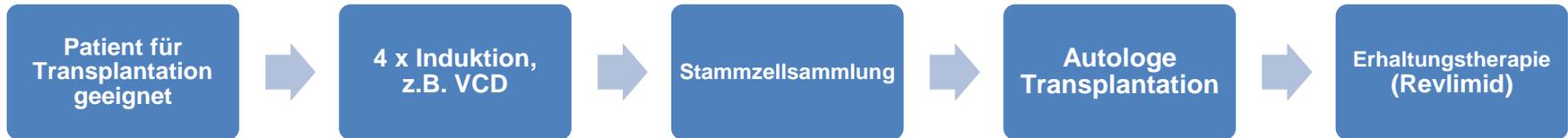
Vorstellung im Tumorboard!

- Hämatologie
- Radiologie
- Strahlentherapie
- Orthopädie
- Nephrologie

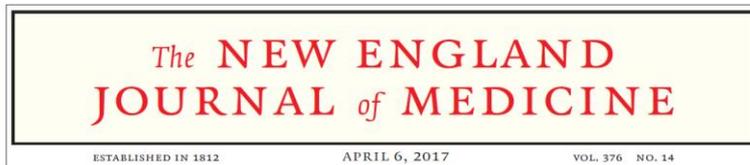
Hochdosistherapie und
autologe Transplantation?

Studieneinschluß?

Multiples Myelom - autologe Transplantation



Ziel: krankheitsfreie Zeit (progressionsfreies Überleben, PFS)



Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma

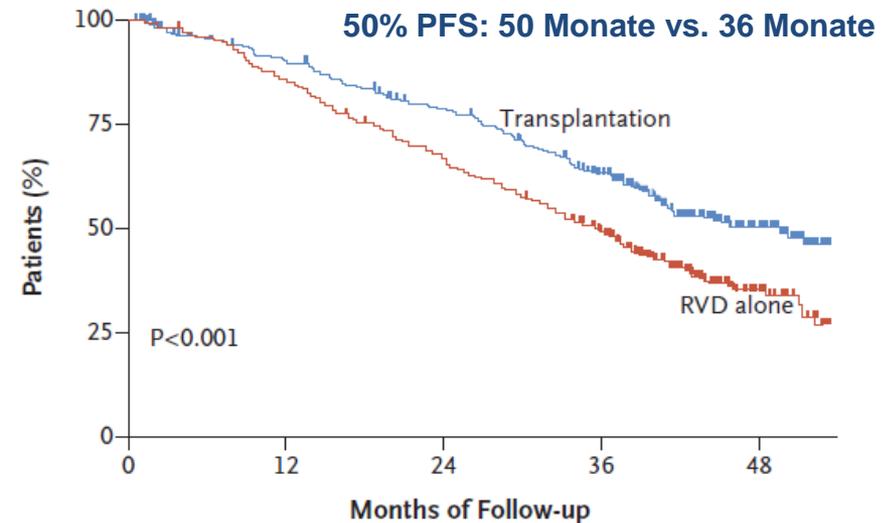
Michel Attal, M.D., Valerie Lauwers-Cances, M.D., Cyrille Hulin, M.D., Xavier Leleu, M.D., Denis Caillot, M.D., Martine Escoffre, M.D., Bertrand Arnulf, M.D., Margaret Macro, M.D., Karim Belhadj, M.D., Laurent Garderet, M.D., Murielle Roussel, M.D., Catherine Payen, M.D., Claire Mathiot, M.D., Jean P. Fermand, M.D., Nathalie Meuleman, M.D., Sandrine Rollet, M.S., Michelle E. Maglio, B.S., Andrea A. Zeytoonjian, B.S., Edie A. Weller, Ph.D., Nikhil Munshi, M.D., Kenneth C. Anderson, M.D., Paul G. Richardson, M.D., Thierry Facon, M.D., Hervé Avet-Loiseau, M.D., Jean-Luc Harousseau, M.D., and Philippe Moreau, M.D., for the IFM 2009 Study*

700 Patienten

3 x RVD + auto-Tx + 2 x RVD + Lenalidomid-Erh.

8 x RVD + Lenalidomid-Erhaltung

A Progression-free Survival



Multiples Myelom

- autologe Transplantation

- Voruntersuchungen

Staging – wo steht die Erkrankung

- Blut
- Urin
- CT

Infektherde

- Nasennebenhöhlen
- Zähne
- Infektionskrankheiten (Blut)
- Ggf. Lunge

Organfunktionen

- Lungenfunktion
- Herzultraschall
- Ggf. Belastungs-EKG

Anamnese/Aufklärung durch
Transplantationsarzt

Freigabe des Patienten zur Transplantation erst wenn alle Untersuchungen in Ordnung sind und der Patient einverstanden ist



Multiples Myelom

- autologe Transplantation

- Ablauf

ZVK



Stammzellen



Hochdosistherapie
Melphalan
2 Tage

Blutbildung

Übelkeit
Haarausfall

Infekte
Blutungen
Transfusionen
Mucositis

Erholung

Nachsorge

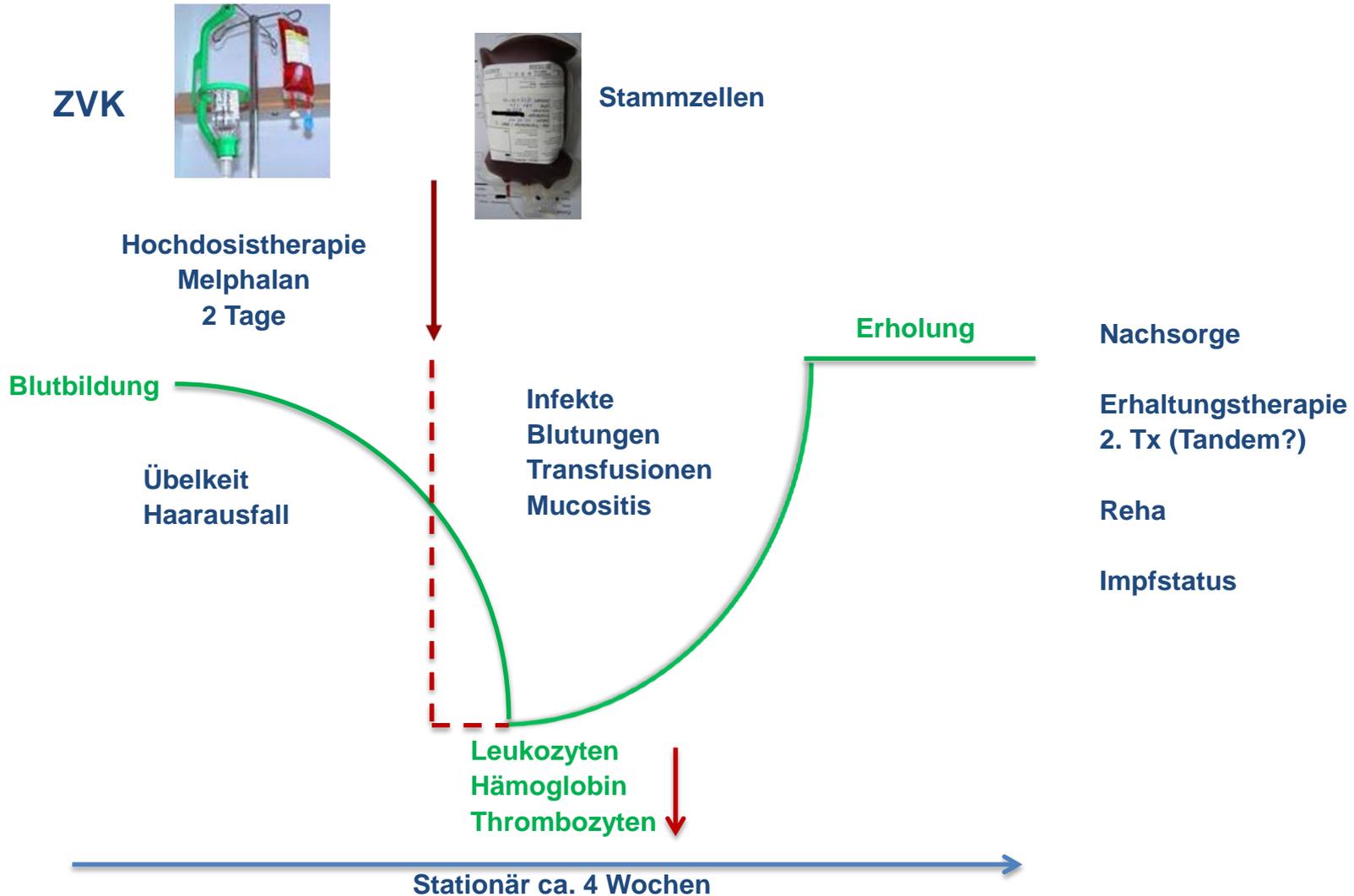
Erhaltungstherapie
2. Tx (Tandem?)

Reha

Impfstatus

Leukozyten
Hämoglobin
Thrombozyten

Stationär ca. 4 Wochen



Multiples Myelom - Rückfall

Erster Schritt: erneute Therapie

- Proteasom-Inhibitoren
 - Velcade, Carfilzomib, Ixazomib
- Immunmodulatoren
 - Revlimid, Pomalidomid, Thalidomid
- Antikörper
 - Daratumomab, Elotuzumab
- HDAC-Inhibitoren
 - Panobinostat
- Chemotherapie
- **Kombinationen**
- **Studie?**

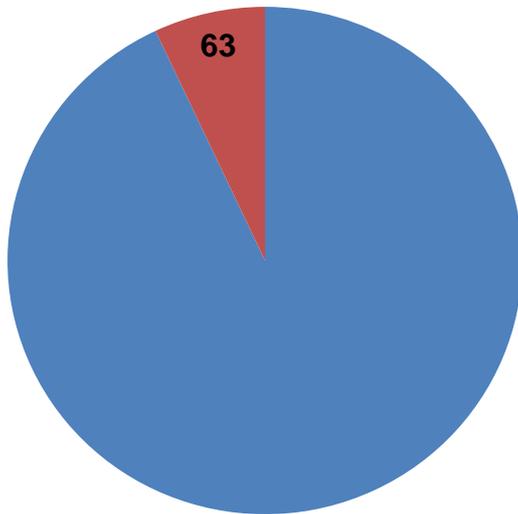
Zweiter Schritt: erneute Transplantation?

- Rückfall > 2 Jahre
 - Erneute autologe Transplantation
- Rückfall < 2 Jahre
 - Allogene Transplantation evaluieren
 - Geschwister? Fremdspendersuche?

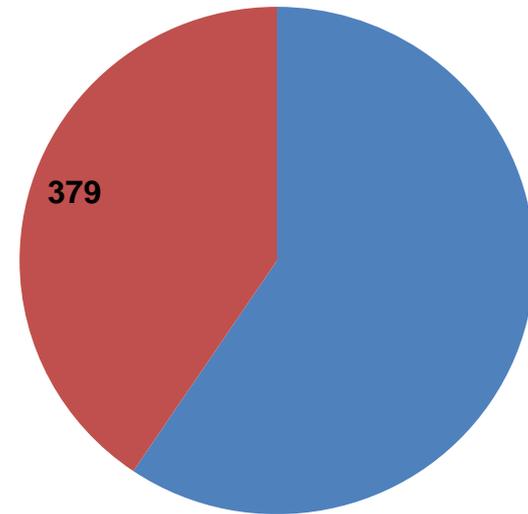
Aber: immer Patientenwunsch und
Verträglichkeit der Vortherapie beachten

Transplantationen Mainz 1998-2015

allogene Transplantation
n = 901



autologe Transplantation
n = 934



Multiples Myelom - allogene Transplantation

Ziel: Heilung?

Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality

Nicolaus Kröger, Herbert Gottfried Sayer, Rainer Schwerdtfeger, Michael Kiehl, Arnon Nagler, Helmut Renges, Tatjana Zabelina, Boris Fehse, Francis Ayuk, Georg Wittkowsky, Norbert Schmitz, and Axel Rolf Zander

BLOOD, 1 DECEMBER 2002 •

21 Patienten

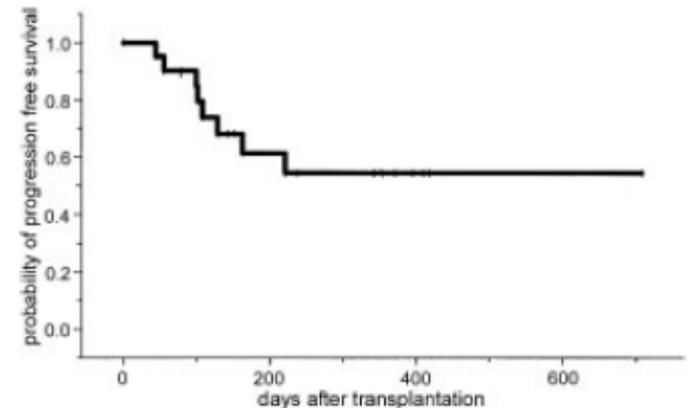


Figure 2. Progression-free survival.

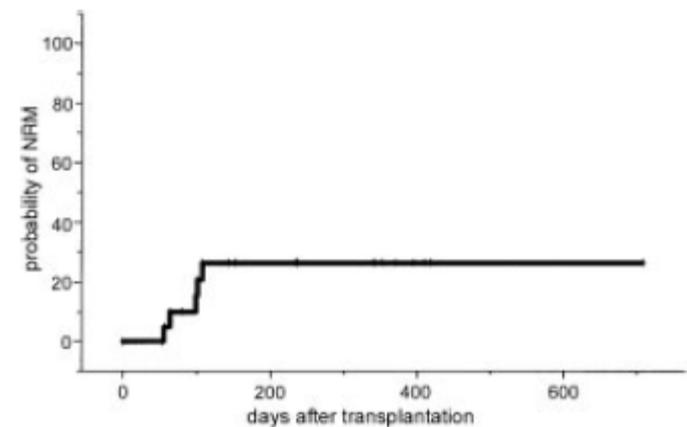


Figure 4. Probability of NRM.

Multiples Myelom - allogene Transplantation

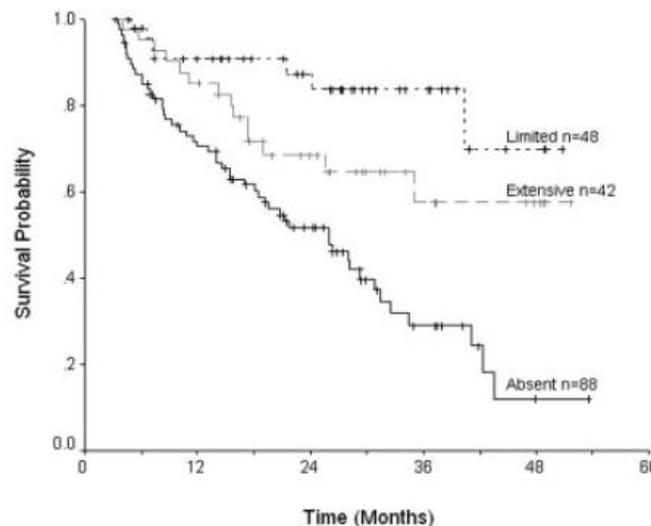
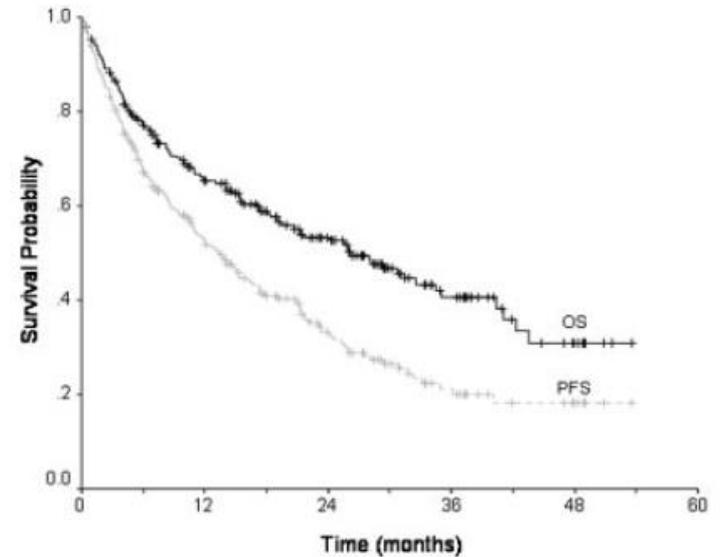
Ziel: Heilung?

Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT

Charles Crawley, Marc Lalancette, Richard Szydlo, Maria Gilleece, Karl Peggs, Stephen Mackinnon, Gunnar Juliusson, Lucia Ahlberg, Arnon Nagler, Avichai Shimoni, Anna Sureda, Jean-Michel Boiron, Herman Einsele, Rajesh Chopra, Angelo Carella, Jamie Cavenagh, Alois Gratwohl, Frederic Garban, Axel Zander, Bo Björkstrand, Dietger Niederwieser, Gösta Gahrton, and Jane F. Apperley, for the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT

BLOOD, 1 JUNE 2005

229 Patienten

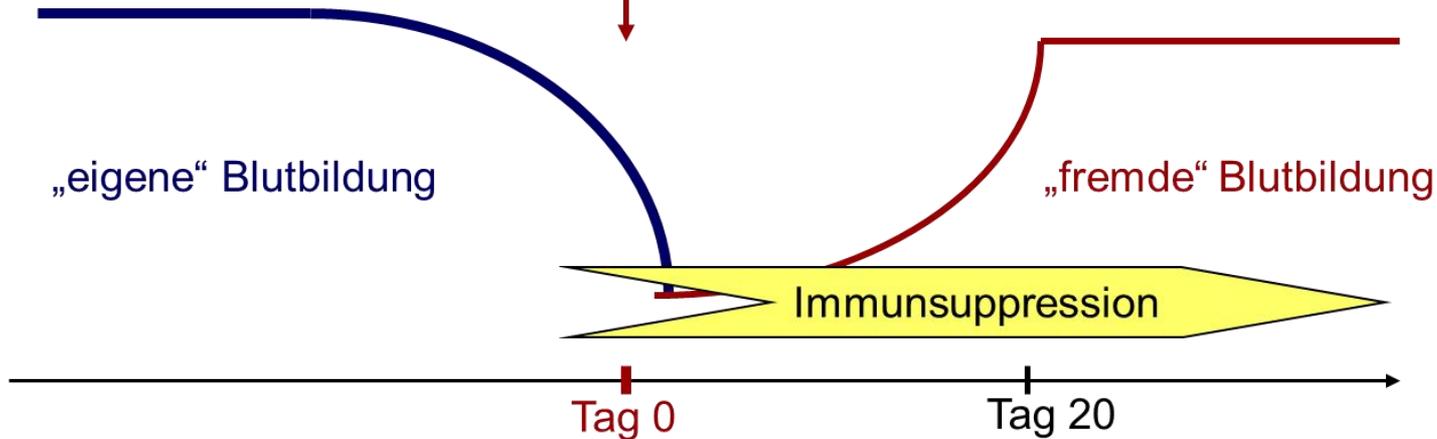
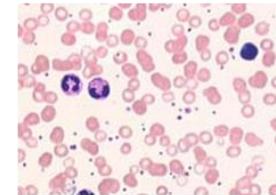


Chronische GvHD

Multiples Myelom

- allogene Transplantation

- Ablauf



Nachsorge
2 Hauptprobleme:

GvHD

Abwehrschwäche

Heilung durch:

- Hochdosistherapie
- Austausch krank gegen gesund
- **Lebenslange Immuntherapie durch Spenderimmunsystem**

Multiples Myelom

- allogene Transplantation
- Nebenwirkungen

GvHD – Transplantat gegen Wirt-Reaktion

Akut

- Haut
- Darm
- Leber



Chronisch

- Haut
- Darm
- Leber
- Schleimhäute
- Augen
- Gelenke
- Lunge



Multiples Myelom

- allogene Transplantation

- Nebenwirkungen

Abwehrschwäche

Im Schnitt 6-12 Monate

- Viren (CMV, EBV, Herpes, Varizellen)
- Bakterien
- Pilze

- Hygiene!
- Prophylaxen (viele Tabletten)
- Essen (alles kochen oder schälen)
- Haustiere
- Gartenarbeit
- Soziales Leben (Veranstaltungen, Reisen, Arbeiten...)



Herausforderungen



Interdisziplinäres Team



Rheumatologie:
Prof. Dr. Schwarting



Augenklinik:
Fr. Dr. Brüning



Psychoonkologie:
Dr. Werner



Kardiologie:
Dr. Schmidt
Dr. Göbel



Pathologie:
PD Dr. Kreft



Gynäkologie:
Dr. Seeger



Transfusionszentrale:
Fr. Dr. Marandiu



Endoskopie:
Prof. Dr. Neumann



MKG:
Prof. Dr. Wagner
Dr. Moergel



Dermatologie:
Fr. Dr. Rudolf
Dr. Zimmer





Fr. Dr. Wagner-Drouet
Leiterin der Stammzell-
transplantation



Dr. Schmitt
Stationsarzt
KMT-Station



Fr. Dr. Hauptrock
Sv. Leiterin der Stammzell-
Transplantation



Dr. Teschner
Leiter der Infektiologie
KMT-Nachsorgeambulanz



Fr. Dr. Wehler
Leiterin des Stammzell-
Labors



Dr. Kriege
KMT-Nachsorgeambulanz

Kontakt Daten

Beratung vor Transplantation:

KMT-Koordinatorinnen: kmt-koordination@unimedizin-mainz.de

Frau Waldeck Tel 06131-17-5049
 Fax 06131-17-5631

Frau Fischer Tel 06131-17-5060
 Fax 06131-17-7252

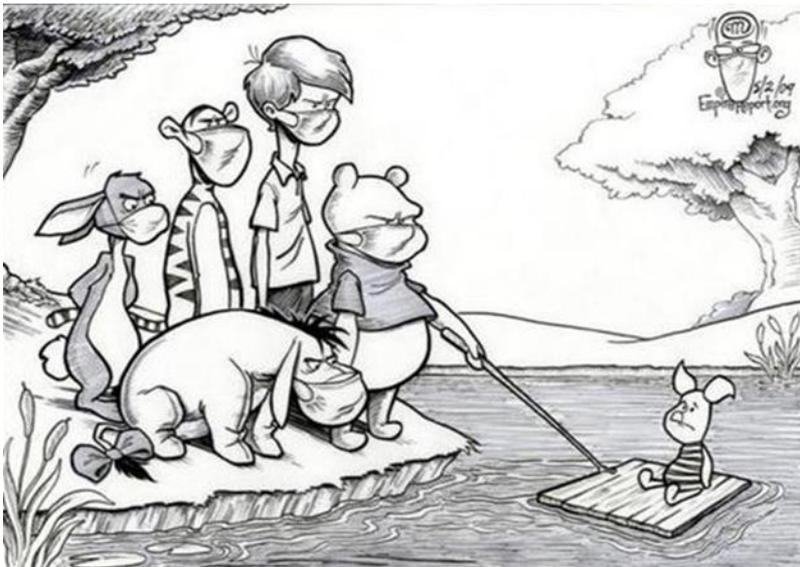
KMT-Nachsorgeambulanz: KMTAmbulanz-3med@unimedizin-mainz.de

Tel: 06131-17-5048

Vielen Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

Fragen?

“It's getting better all the time
better, better, better
getting so much better all the time”



Paul McCartney