

7. Forum für Patienten und Angehörige

Multiplles Myelom MGUS, Amyloidose

01.11.2014

PD Dr. med. Markus Munder

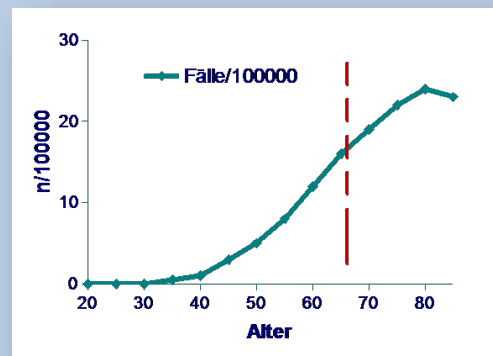
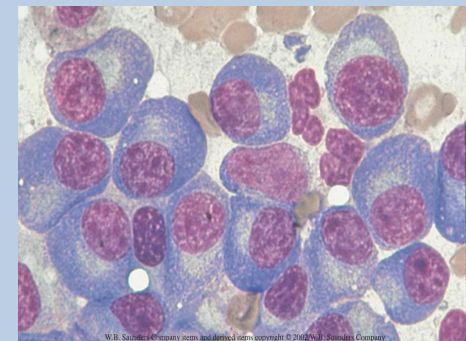
III. Medizinische Klinik und Poliklinik

- **Das Multiple Myelom**
- **Diagnostik: neue Methoden**
- **Behandlung: neue Methoden**

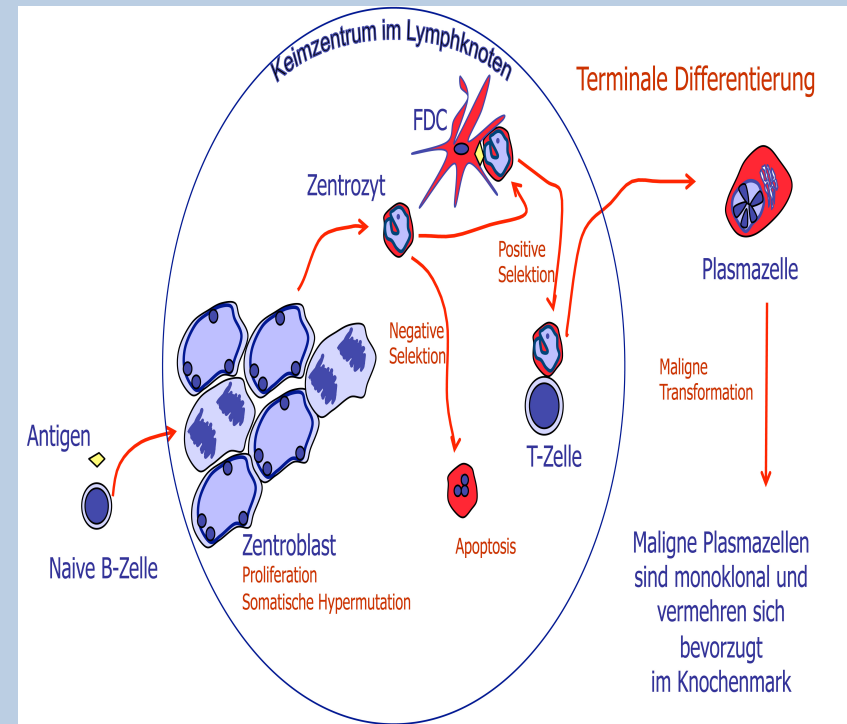
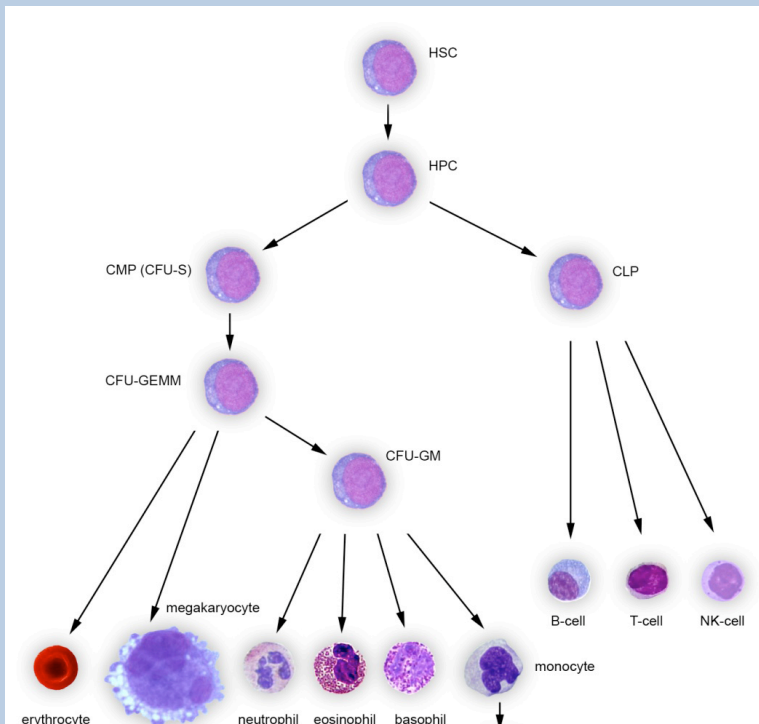
- **Das Multiple Myelom**
- Diagnostik: neue Methoden
- Behandlung: neue Methoden

Multiple Myelom : Definition

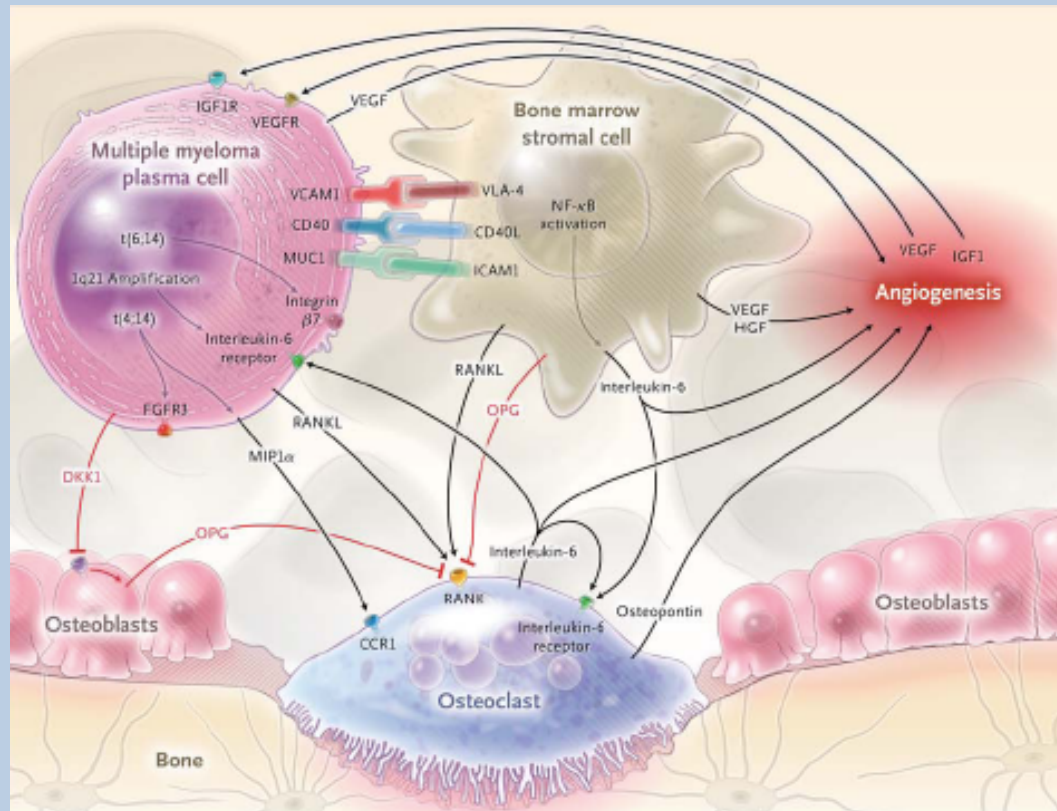
- Bösartige Erkrankung der B-Lymphozyten (Plasmazellen)
- Zweithäufigste maligne B-Zell-Erkrankung
- Häufigkeit : 3-4 / 100.000 Einwohner
- M : W = 3 : 2
- Ursache unklar



Multiples Myelom : Definition



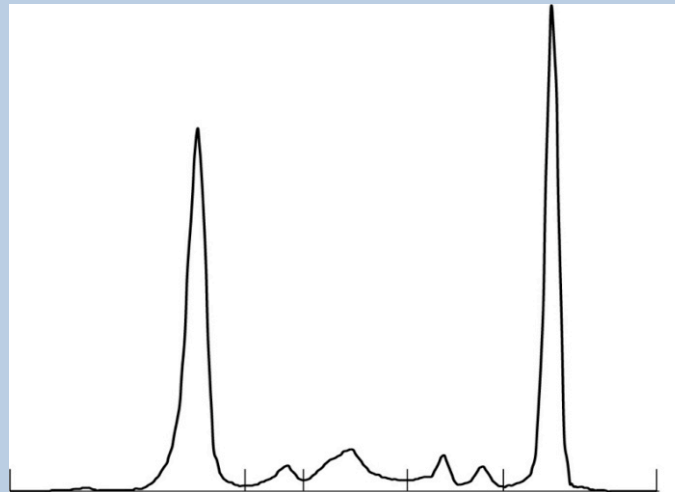
MM : Interaktionen



N ENGL J MED 364:11 NEJM.ORG MARCH 17, 2011

MM : Diagnostik

Serum-Elektrophorese



Fraktion	%		Norm-%
Albumin	41.4	-	55,8 - 66,1
alpha 1-Globuline	3.7		2,9 - 4,9
alpha 2-Globuline	10.9		7,1 - 11,8
beta-Globuline	6.8	-	8,4 - 13,1
gamma-Globuline	37.2	+	11,1 - 18,8

M-Protein



MGUS



**Multiples
Myelom**



Amyloidose

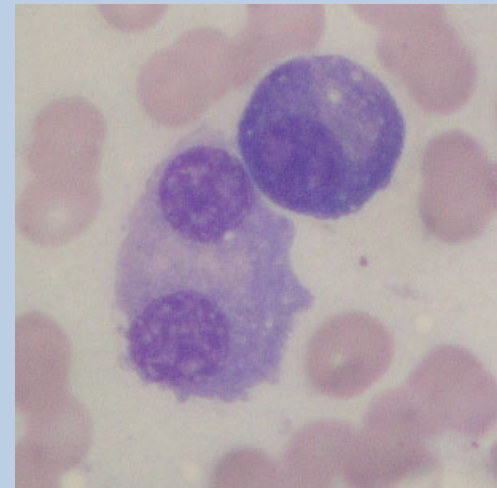
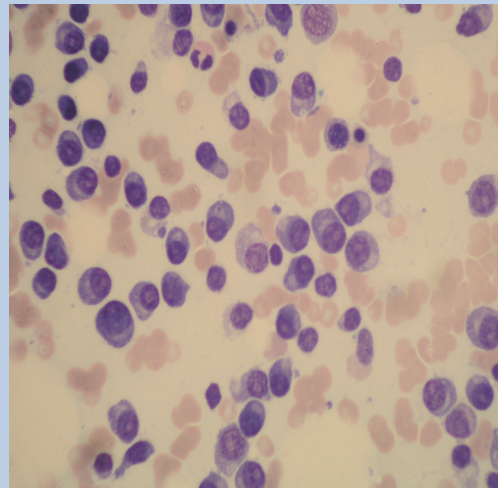
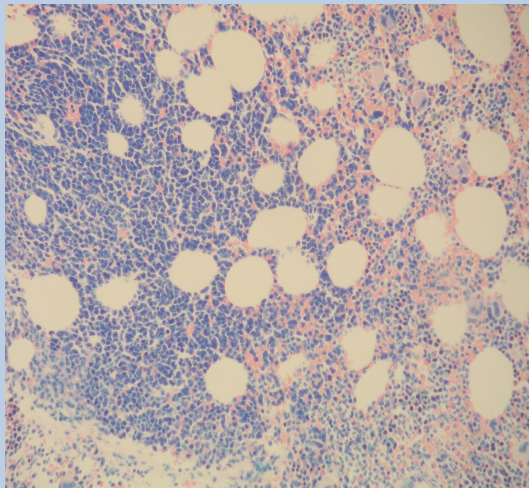
Multiples Myelom : Klinik

- In Frühstadien in der Regel **asymptomatisch** !
- Bei fortgeschrittenen Stadien folgende Symptome
 - Osteolysen, Knochenschmerzen, Spontanfrakturen 90%
 - Anämie, Blässe, Müdigkeit, Leistungsminderung 40-60%
 - Nierenversagen 20-50%
 - Thrombozytopenie, Blutungen 15%
 - Granulozytopenie, Antikörpermangel, Infektneigung 15%
 - Herzinsuffizienz (Amyloidose) 10%
 - Sehstörungen, Krampfanfälle, periphere Neuropathie 5-10%
 - Hyperviskositäts-Syndrom, Perfusionsstörungen < 5%
 - Gewichtsverlust, selten Fieber, Nachtschweiß < 5%

- Das Multiple Myelom
- **Diagnostik: neue Methoden**
- Behandlung: neue Methoden

MM : Diagnostik

- Knochenmarkzytologie und –histologie



Dr. A. Kreft, Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Mainz

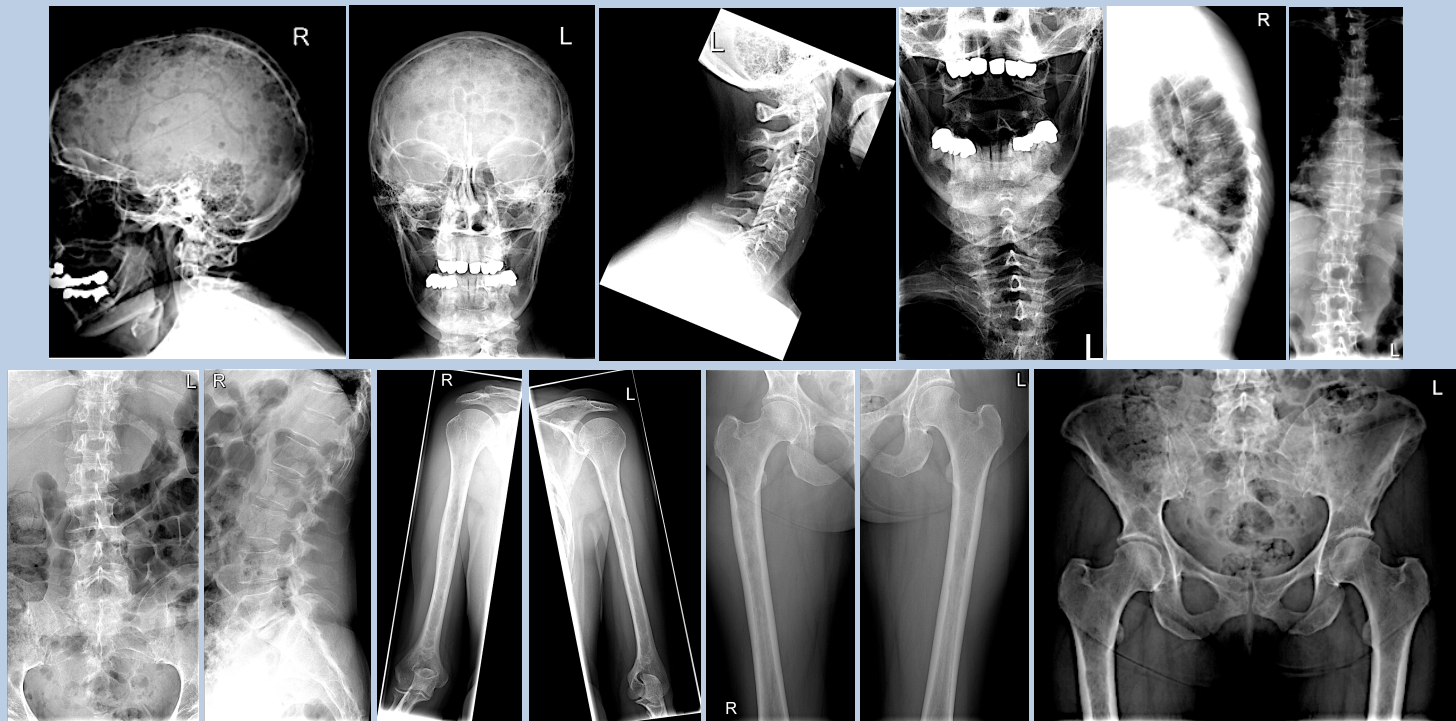
Diagnostik

Nachweisbarkeit von Osteolysen: bei 90% der Patienten

■ Wirbelsäule	66%
■ Rippen	45%
■ Schädel	40%
■ Schultern	40%
■ Becken	30%
■ Lange Röhrenknochen	25%

Diagnostik

■ Röntgen Skelettstatus: Pariser Schema



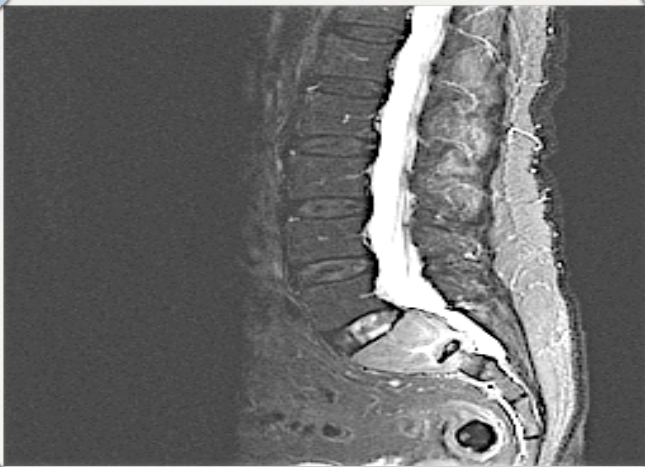
Computertomographie



Magnetresonanztomographie (MRT)

Vorteile

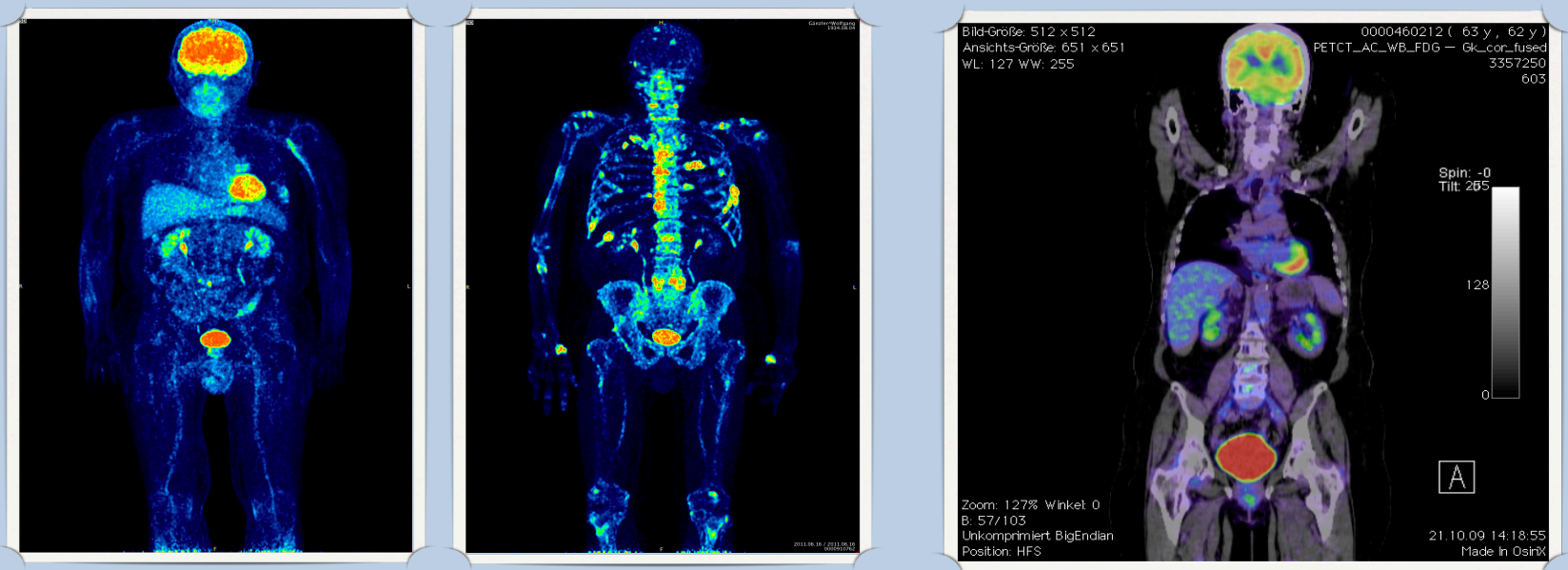
- Darstellung einer Infiltration von Knochenstrukturen
- Keine Strahlenbelastung
- Gute Darstellung der Weichteile



Positronenemissionstomographie (PET)

Vorteile

- Nachweis von Stoffwechselaktivität



M-Protein

■
MGUS

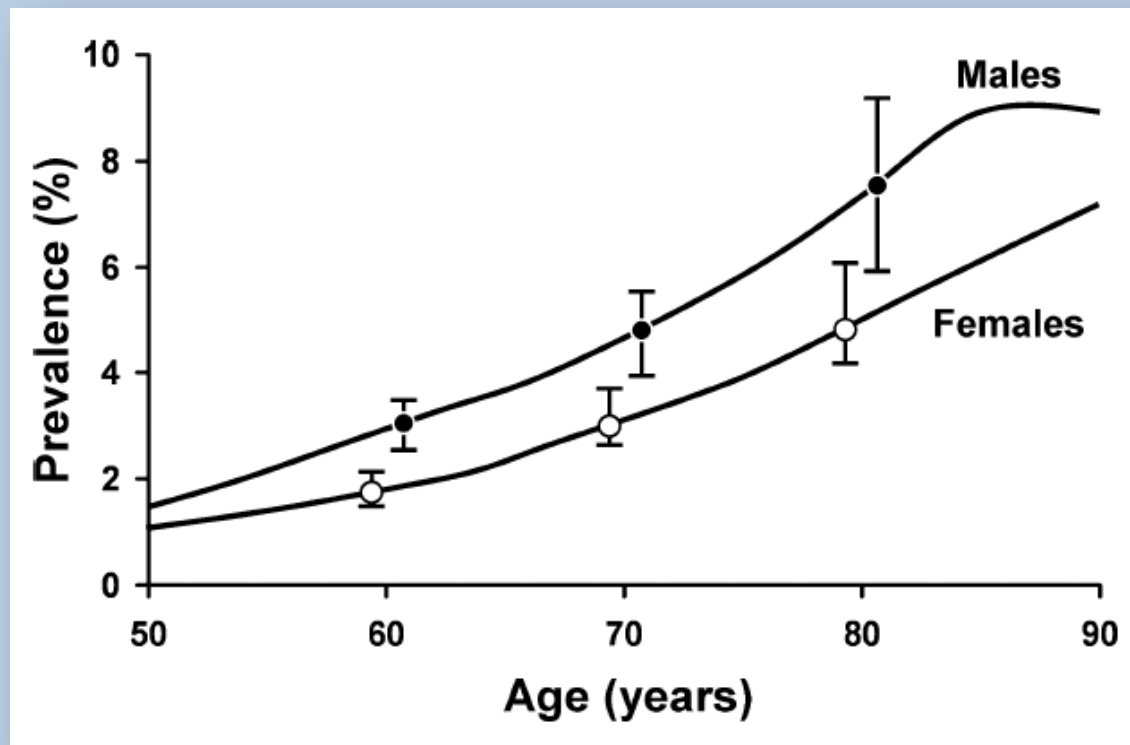
■
**Multiples
Myelom**

■
Amyloidose

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

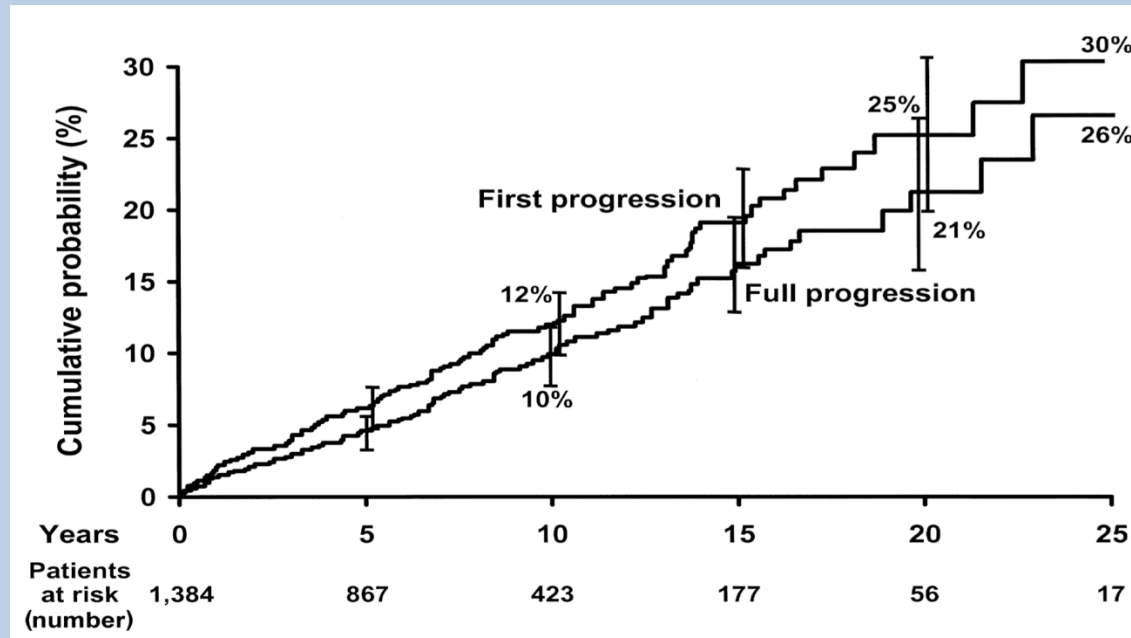
- M-Protein < 30 g/l
- Plasmazellen im KM < 10 %
- Keine Osteolysen, Anämie, Hyperkalzämie oder Niereninsuffizienz
- Für Patienten mit MGUS besteht keine Therapieindikation

MGUS : Prävalenz



Kyle-RA, BJH, 2006, 134, 573

MGUS : Progression in MM



Kyle, Rev Immunol 2003

1% pro Jahr

- Das Multiple Myelom
- Diagnostik: neue Methoden
- **Behandlung: neue Methoden**

Wann behandeln ? CRAB Kriterien

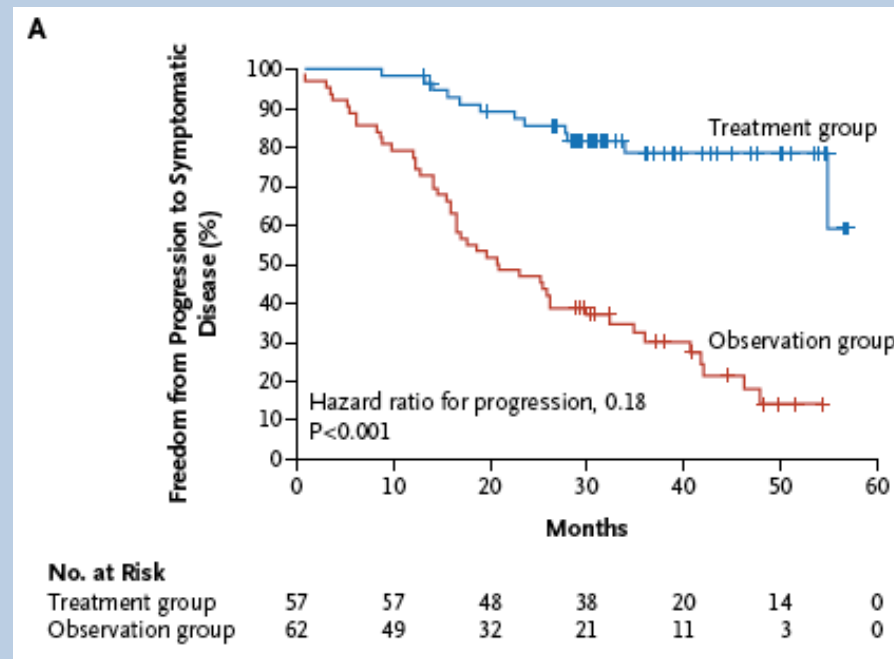
- erhöhter Serum Kalzium Spiegel (**C**alcium):
 - $>0,25$ mmol/l oberhalb des oberen Normwertes oder $>2,75$ mmol/l
- Niereninsuffizienz (**R**enal):
 - Serum-Kreatinin-Wert $\geq 2,0$ mg/dl
- Anämie (**A**nemia)
 - Hb-Wert $2,0$ g/dl unterhalb des unteren Normwertes oder <10 g/dl
- Skelettkomplikationen (**B**one)
 - Osteolysen oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen
- Übrige Kriterien
 - Symptomatische Hyperviskosität, Amyloidose

MM : Therapieoptionen

- **“watch and wait Strategie”**
 - Patienten ohne CRAB Kriterien = smoldering Myelom
 - Kontrolle alle 3 Monate bei Hämatologen / Onkologen:
 - Anamnese
 - Körperliche Untersuchung
 - Laboranalysen
 - ggf. Bildgebung

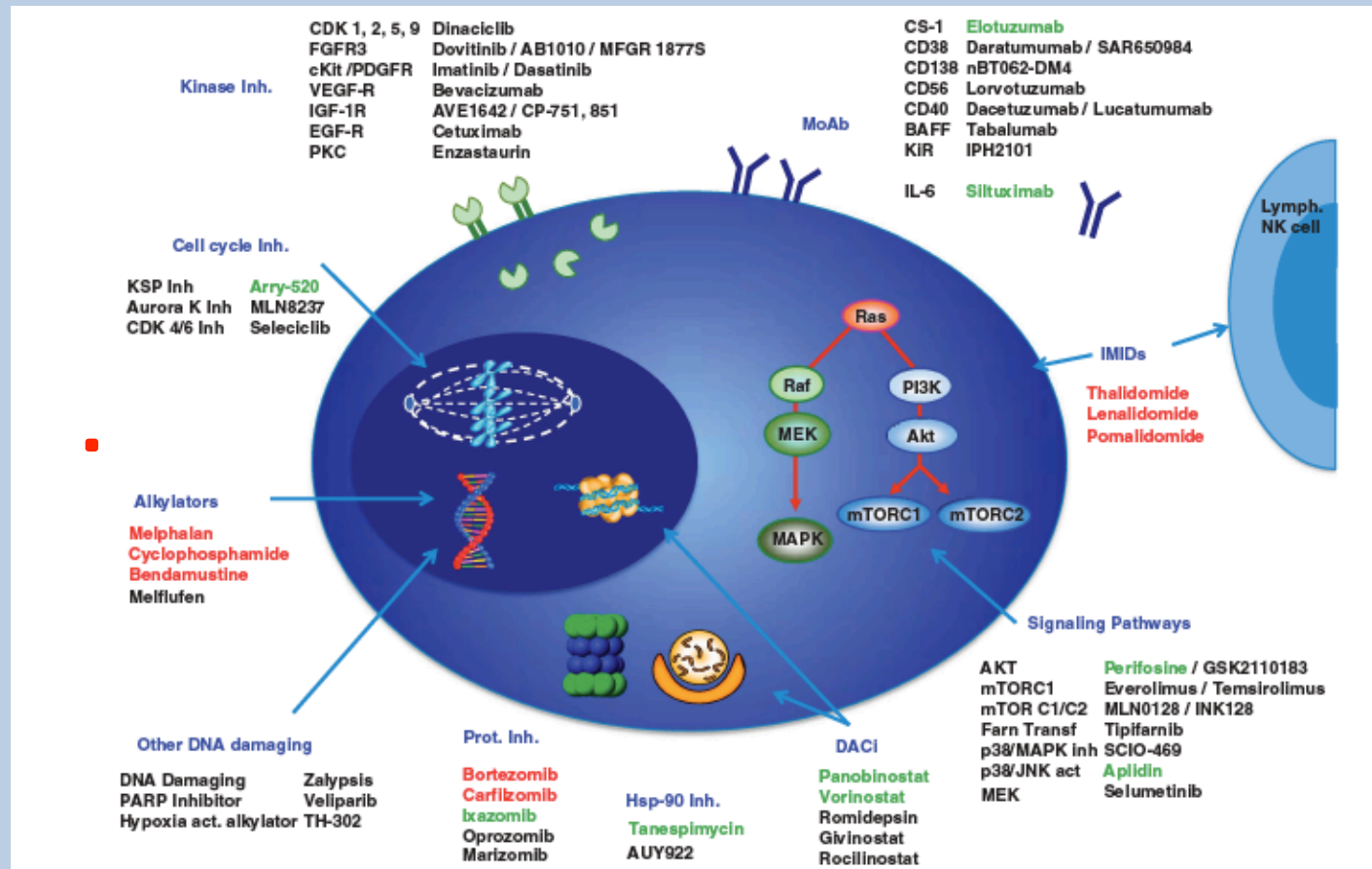
MM : Therapieoptionen

- “watch and wait Strategie”
 - Patienten ohne CRAB Kriterien = smoldering Myelom



N ENGL J MED 369:5 NEJM.ORG AUGUST 1, 2013

MM : Therapieoptionen



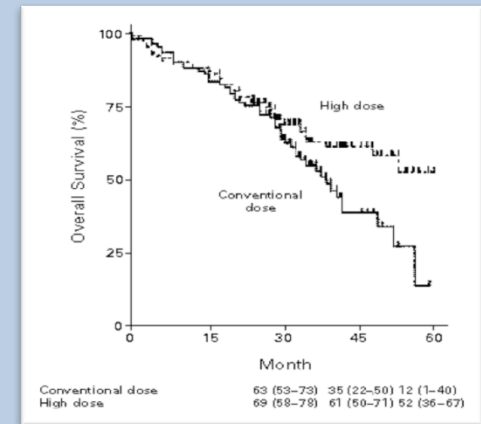
Leukemia (2014) 525–542

MM : Therapieoptionen

- “watch and wait Strategie”
- **Steroide** (z.B. gepulstes Dexamethason, Prednison)
- **Zytostatika** (z.B. Cyclophosphamid, Melphalan, Adriamycin)

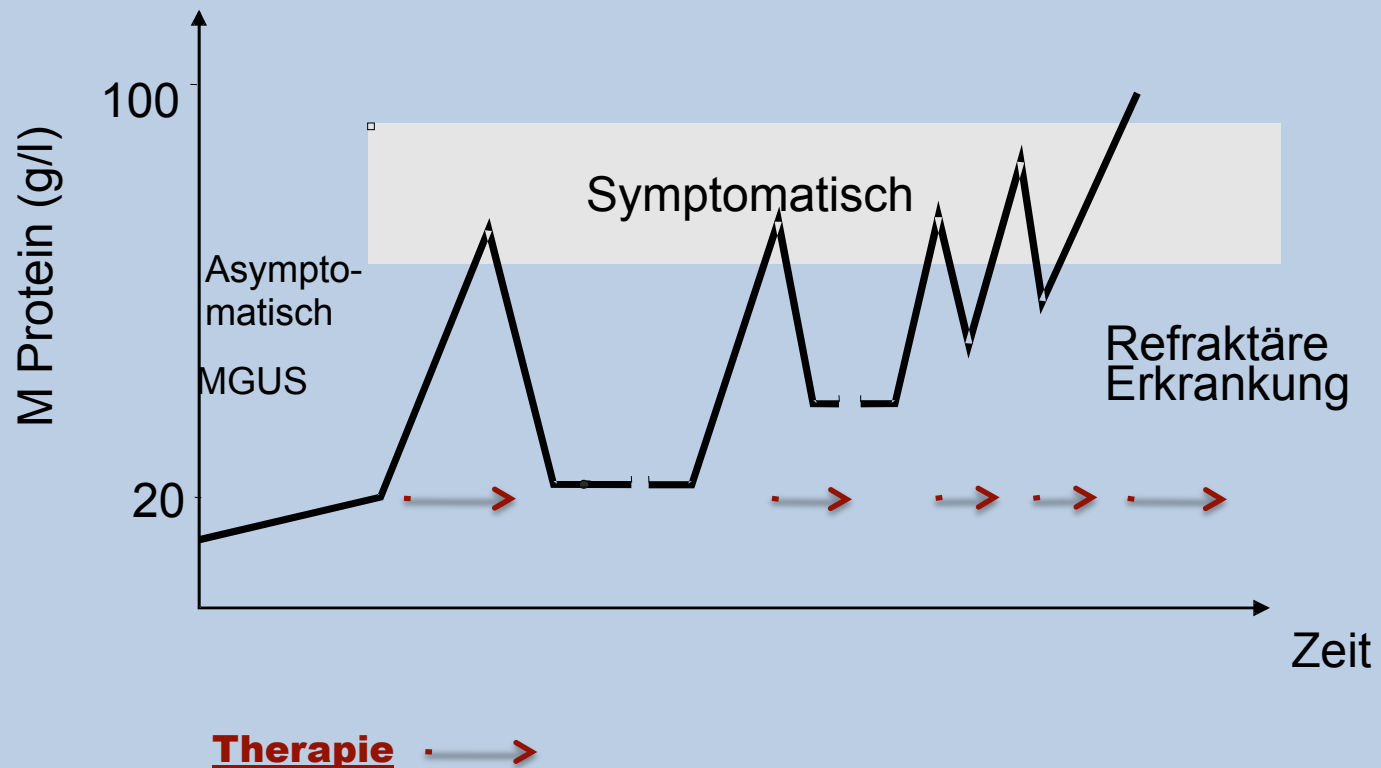
MM : Therapieoptionen

- “watch and wait Strategie”
- Steroide (z.B. gepulstes Dexamethason, Prednison)
- Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Melphalan, Adriamycin)
- **Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation**

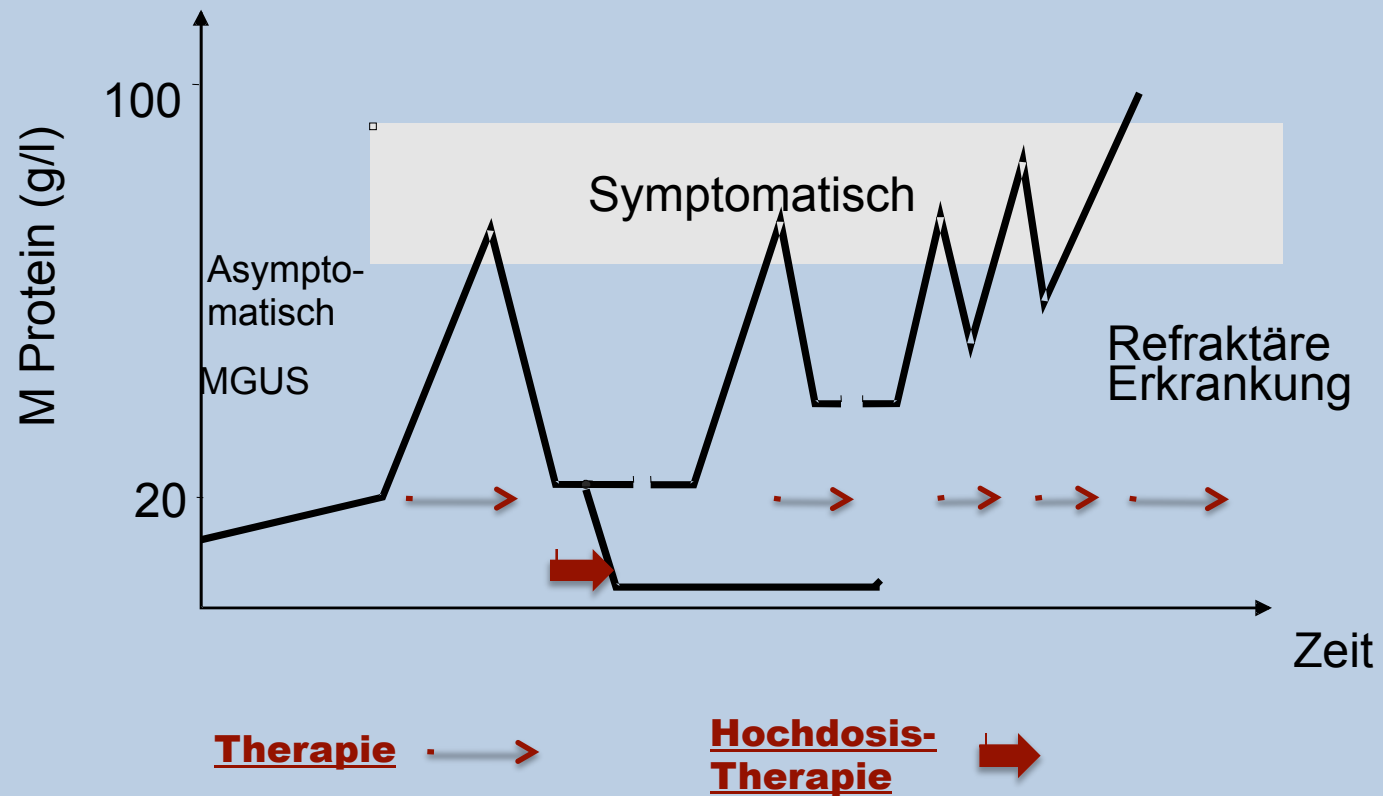


Attal et al (NEJM, 1996)

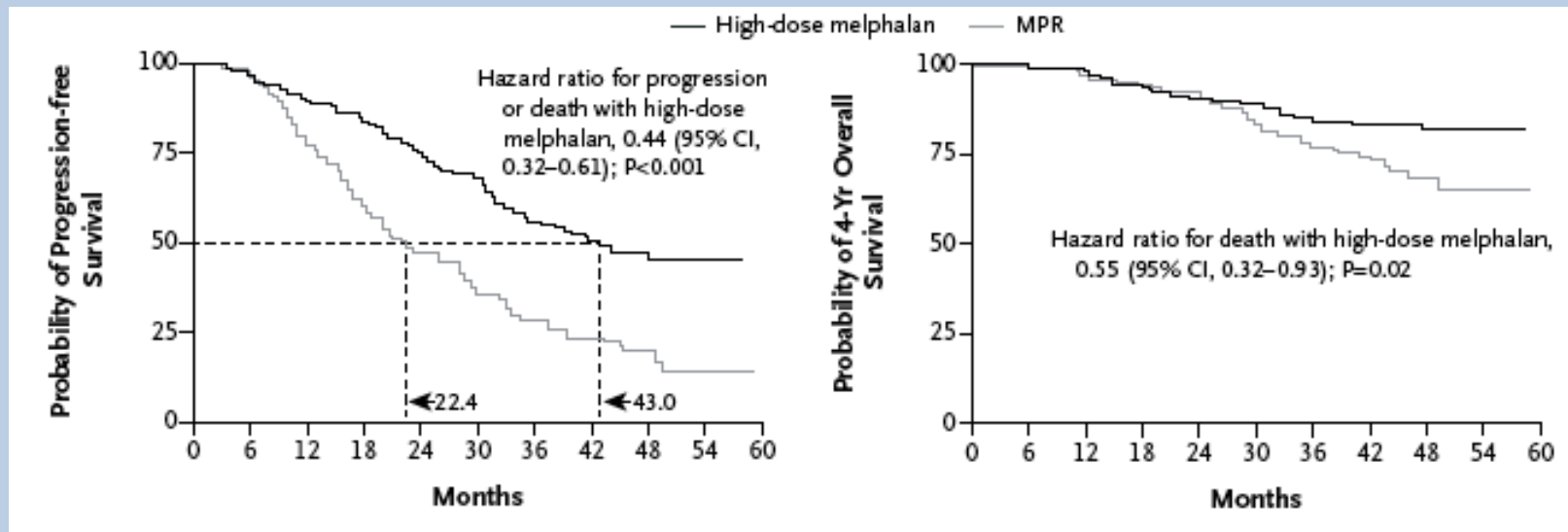
MM : Krankheitsverlauf



MM : Krankheitsverlauf



MM: Transplantation ?



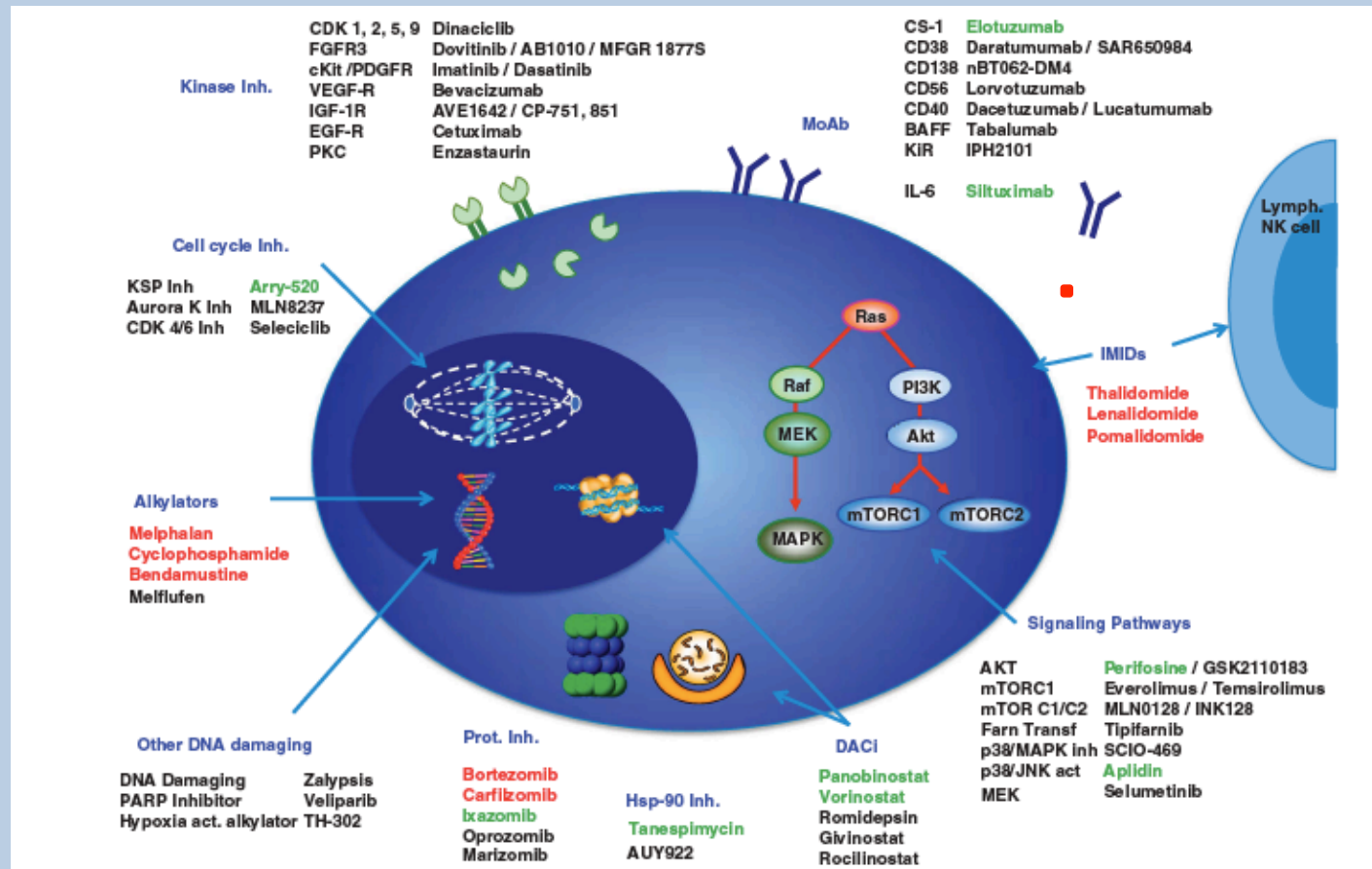
N ENGL J MED 371;10 NEJM.ORG SEPTEMBER 4, 2014

- Fazit:** Hochdosischemotherapie in Kombination mit neuen Substanzen ist weiterhin Standard für geeignete Patienten

MM : Therapieoptionen

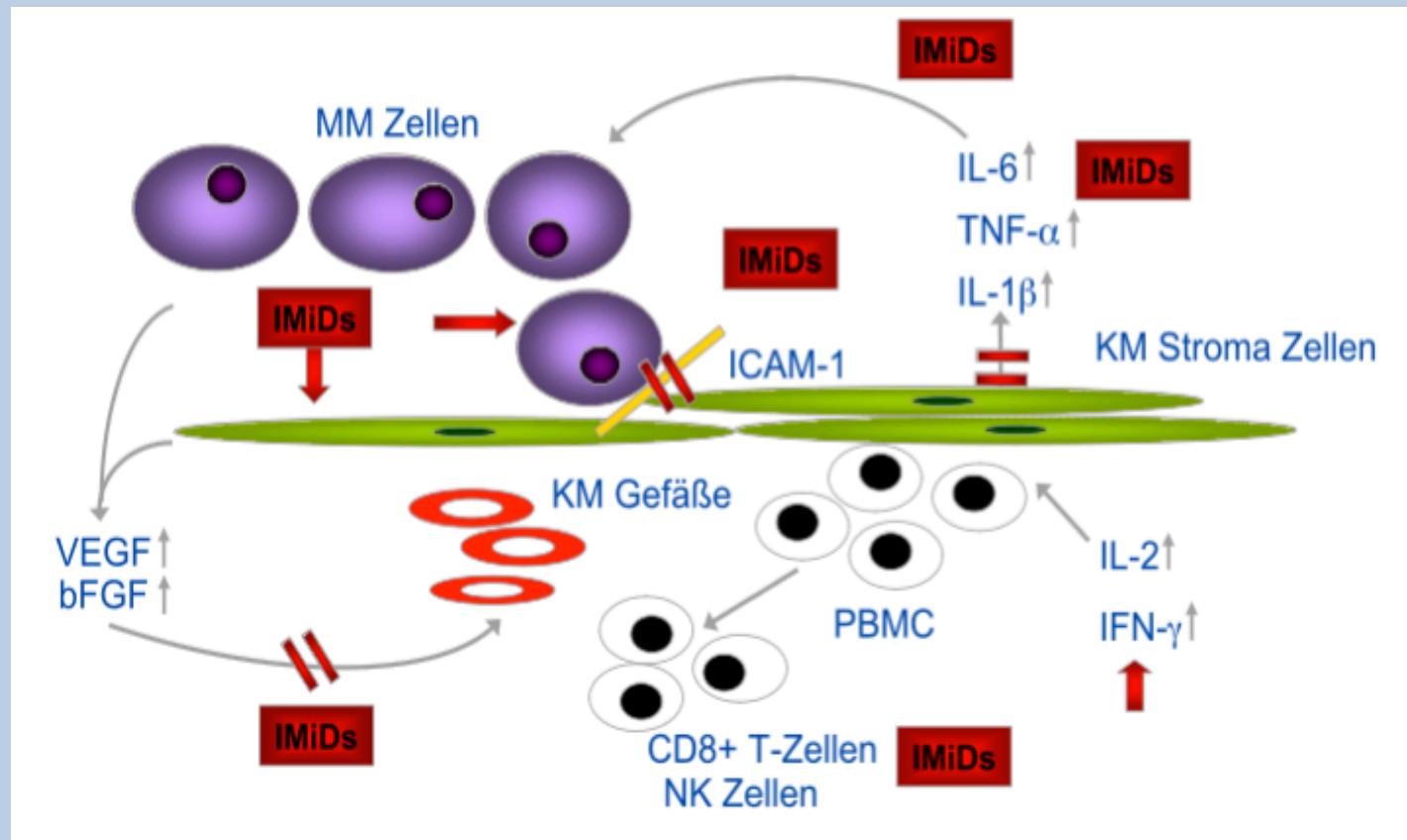
- “watch and wait Strategie”
- **Steroide** (z.B. gepulstes Dexamethason, Prednison)
- **Zytostatika** (z.B. Cyclophosphamid, Melphalan, Adriamycin)
- **Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation**
- **Allogene Stammzelltransplantation**

MM : Therapieoptionen



Leukemia (2014) 525–542

Immunmodulatoren



Immunmodulatoren

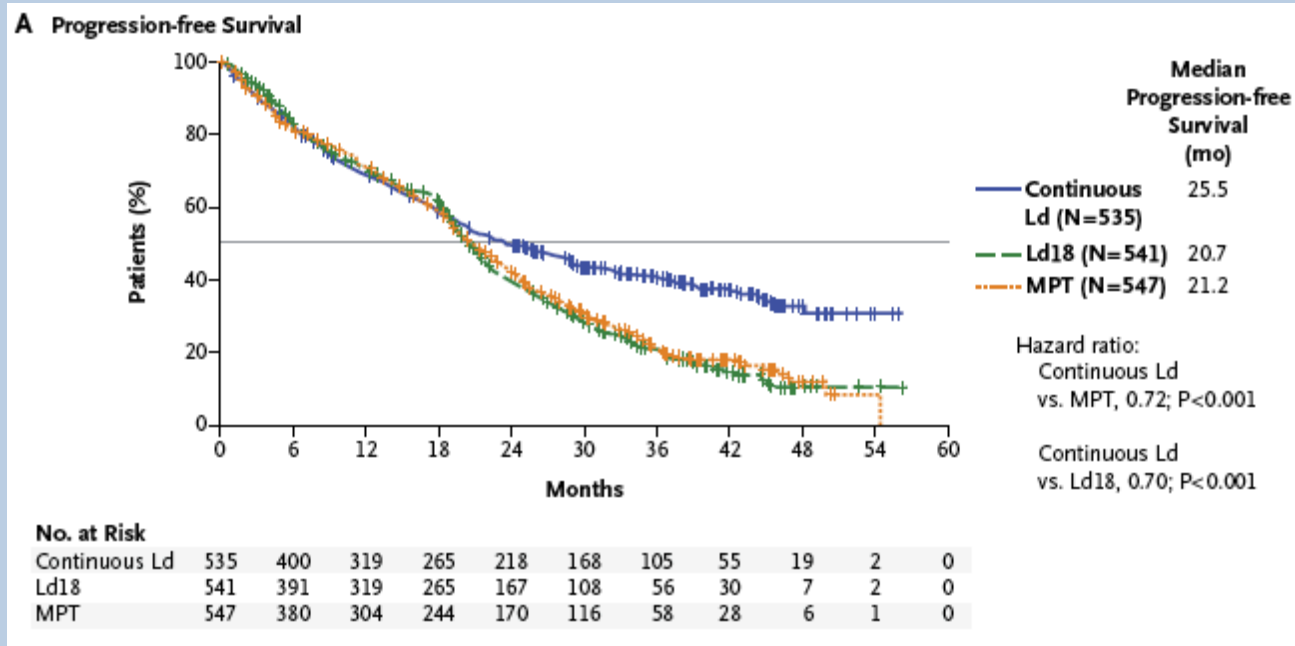
- **Thalidomid**
 - MPT-Erstlinientherapie

- **Lenalidomid**
 - MM Rezidiv

- **Pomalidomid**
 - MM Rezidiv

Immunmodulatoren

■ FIRST Studie: Lenalidomid in der MM Erstlinientherapie



N ENGL J MED 371;10 NEJM.ORG SEPTEMBER 4, 2014

Erhaltungstherapie

IFM 2005-02

Patienten < 65 J., ≤ 6 Monate nach ASCT

Randomisation

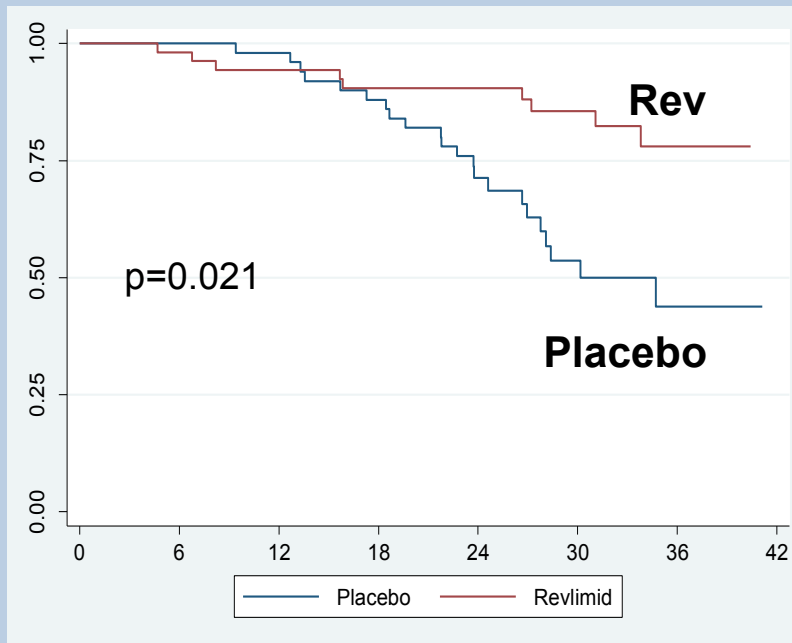
Konsolidation
Lenalidomid 25 mg/Tag
(2 Zyklen; Tag 1-21, Wdh. Tag 29)

Lenalidomid
10 -15 mg/Tag

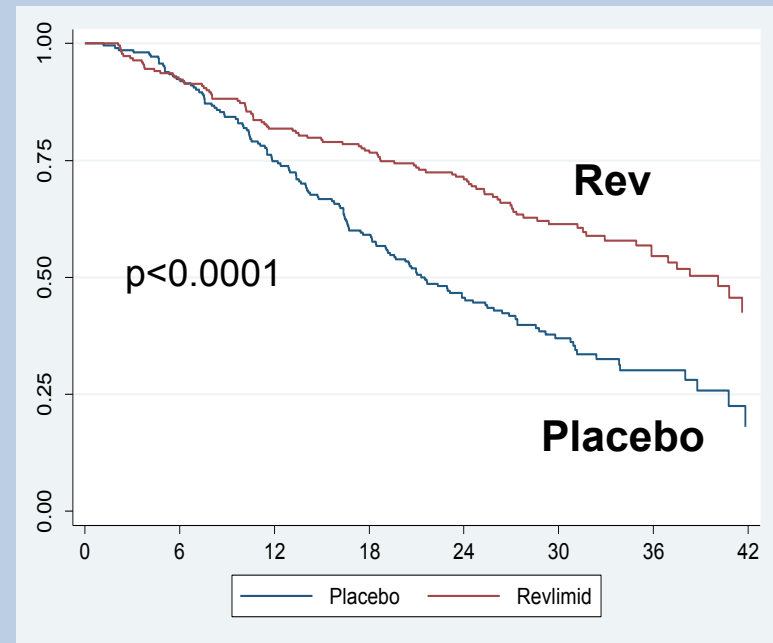
Placebo

Erhaltungstherapie: Verlängerung PFS

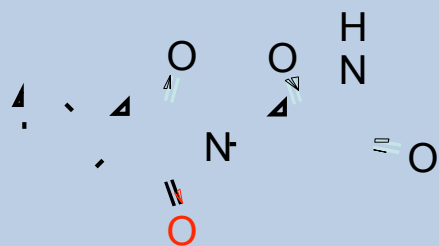
CR



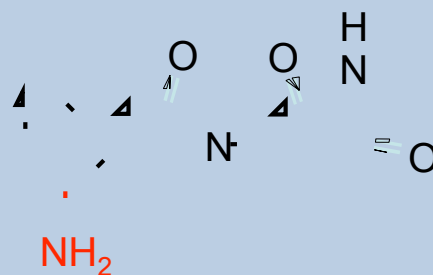
nicht in CR



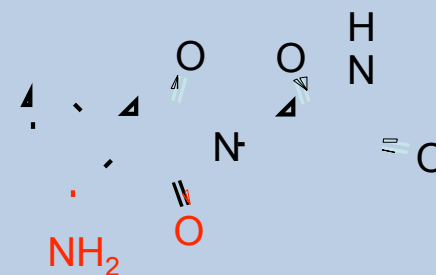
Pomalidomid



Thalidomid



Lenalidomid



Pomalidomid

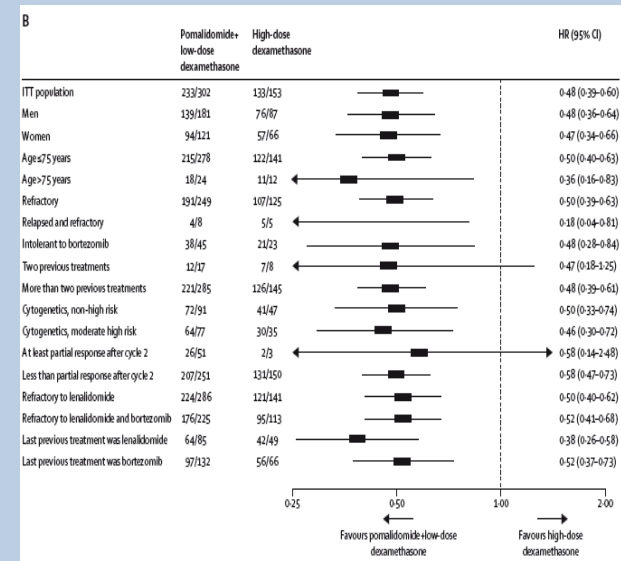
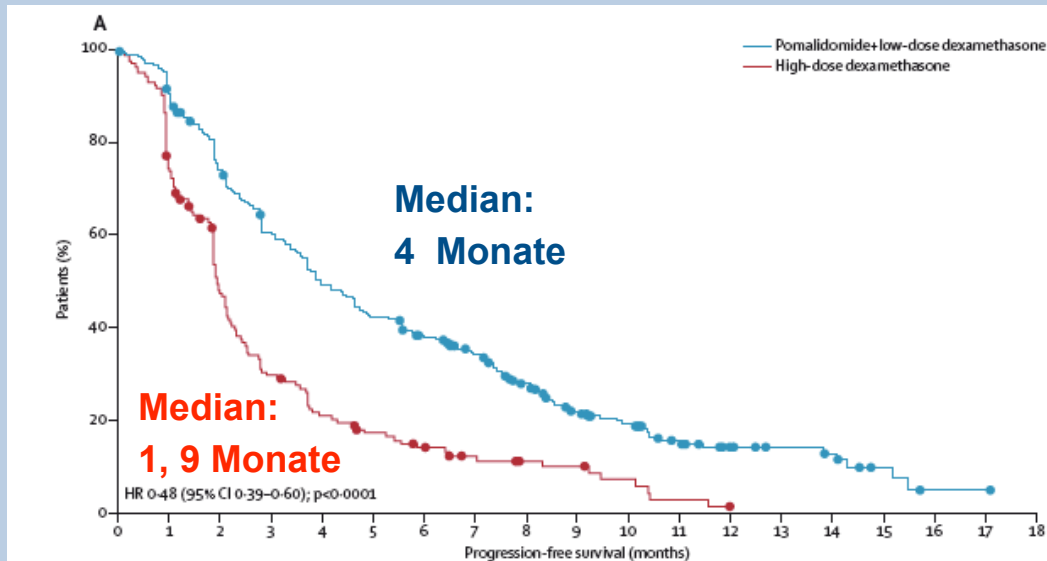
Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial

Jesus San Miguel, Katja Weisel, Philippe Moreau, Martha Lacy, Kevin Song, Michel Delforge, Lionel Karlin, Hartmut Goldschmidt, Anne Banos, Albert Oriol, Adrian Alegre, Christine Chen, Michele Cavo, Laurent Garderet, Valentina Ivanova, Joaquin Martinez-Lopez, Andrew Belch, Antonio Palumbo, Stephen Schey, Pieter Sonneveld, Xin Yu, Lars Sternas, Christian Jacques, Mohamed Zaki, Meletios Dimopoulos

Lancet Oncol 2013; 14: 1055-66

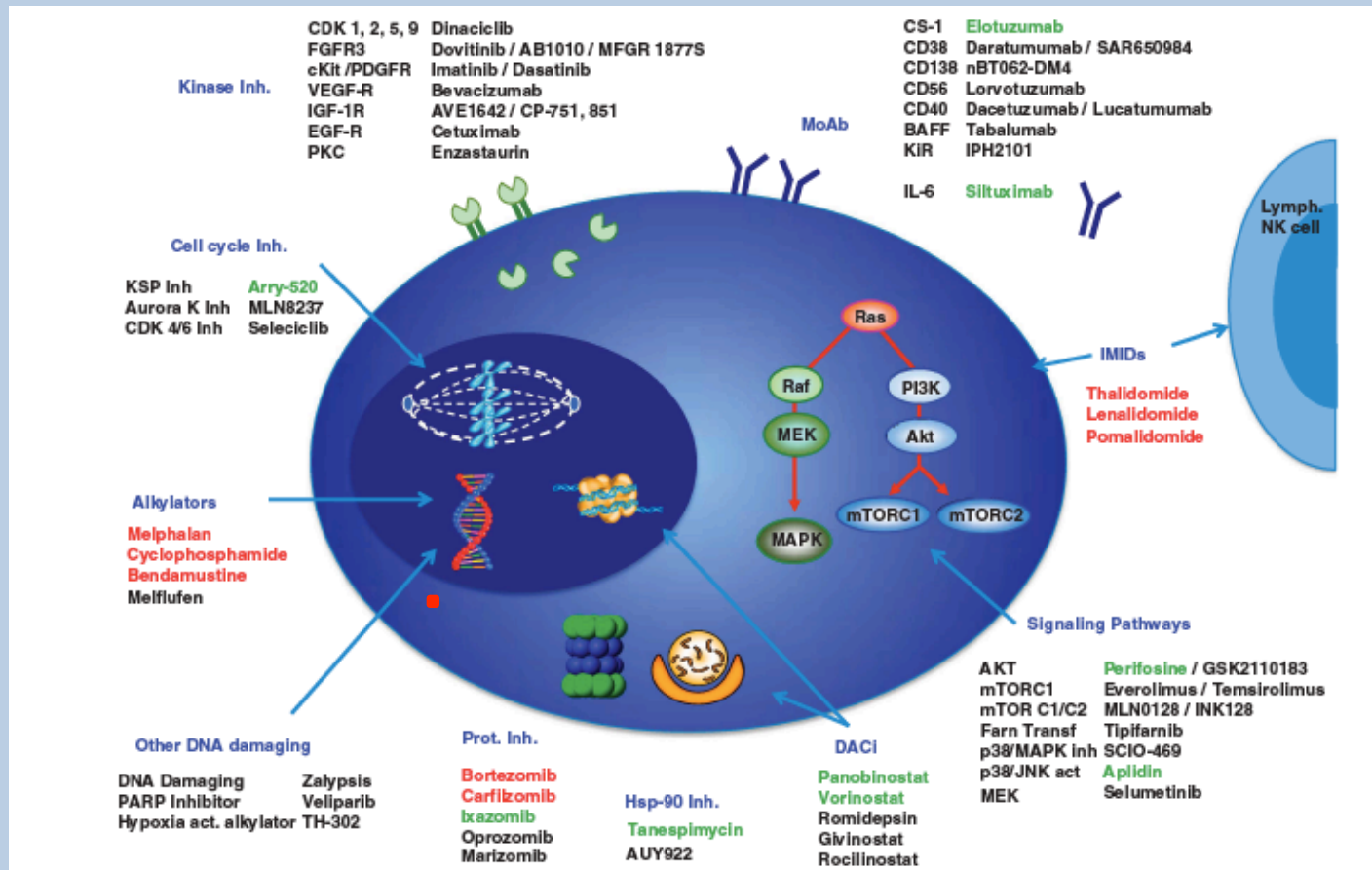
MM-003: POM + dex vs. DEX

PFS : primary endpoint



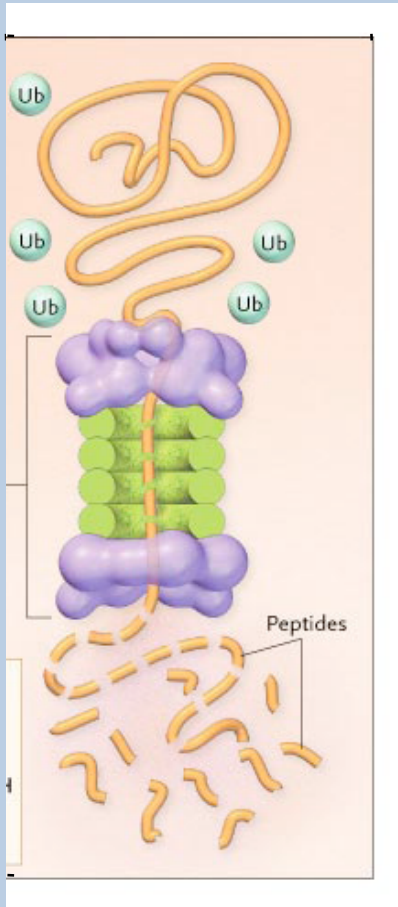
San Miguel et al. *Lancet Oncol* 2013; 14:1055-1066

MM : Therapieoptionen



Leukemia (2014) 525–542

MM : Proteasomen-Inhibition



- Störung des Proteinabbaus in der Zelle
- Dysregulation von Zellzyklusproteinen / NF κ B-Signalweg etc.

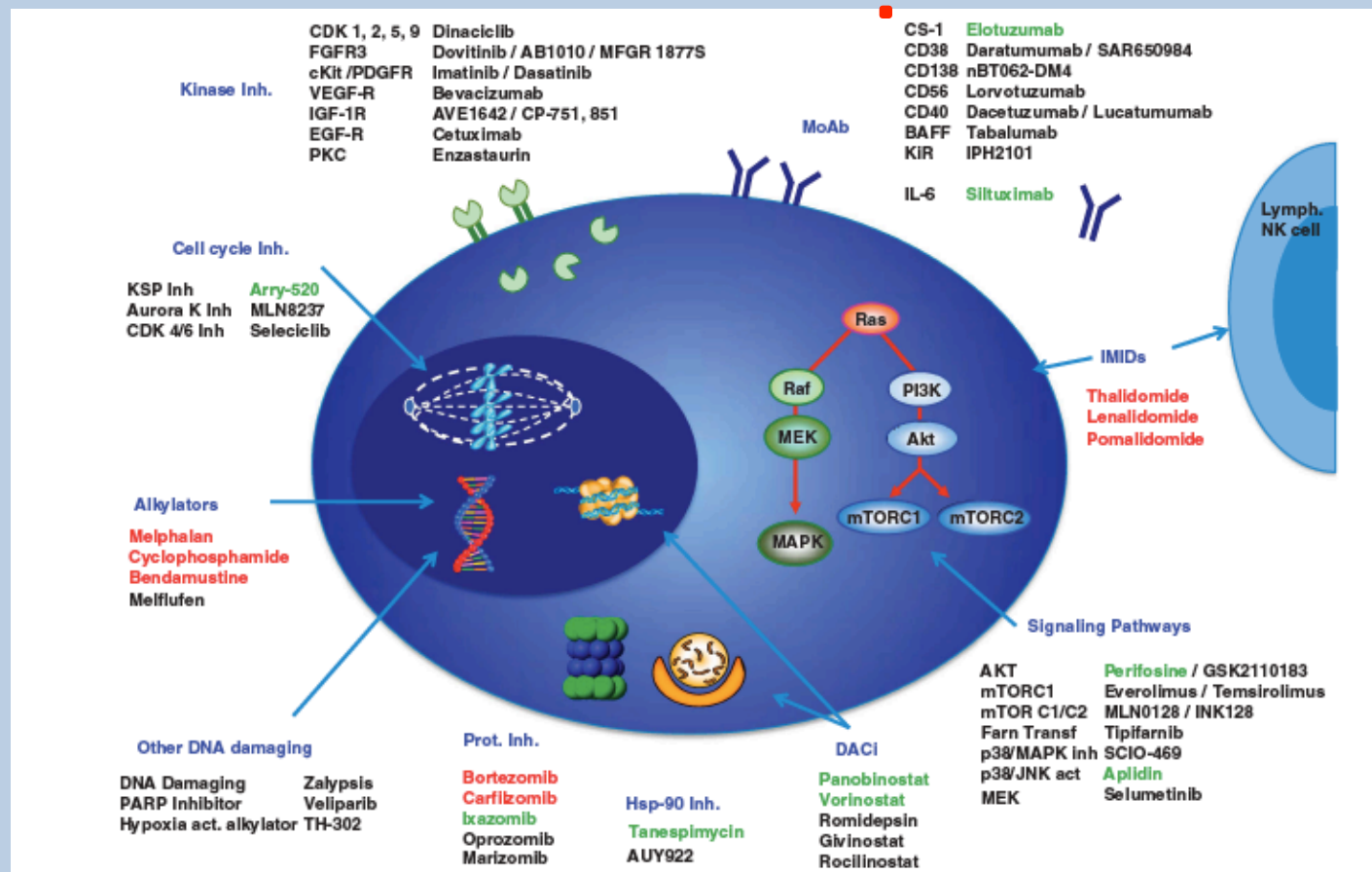
Proteasomen-Inhibitoren

- **Bortezomib**
 - MPV-Erstlinientherapie

- **Carfilzomib**
 - Phase III Programm, Zulassung in den USA

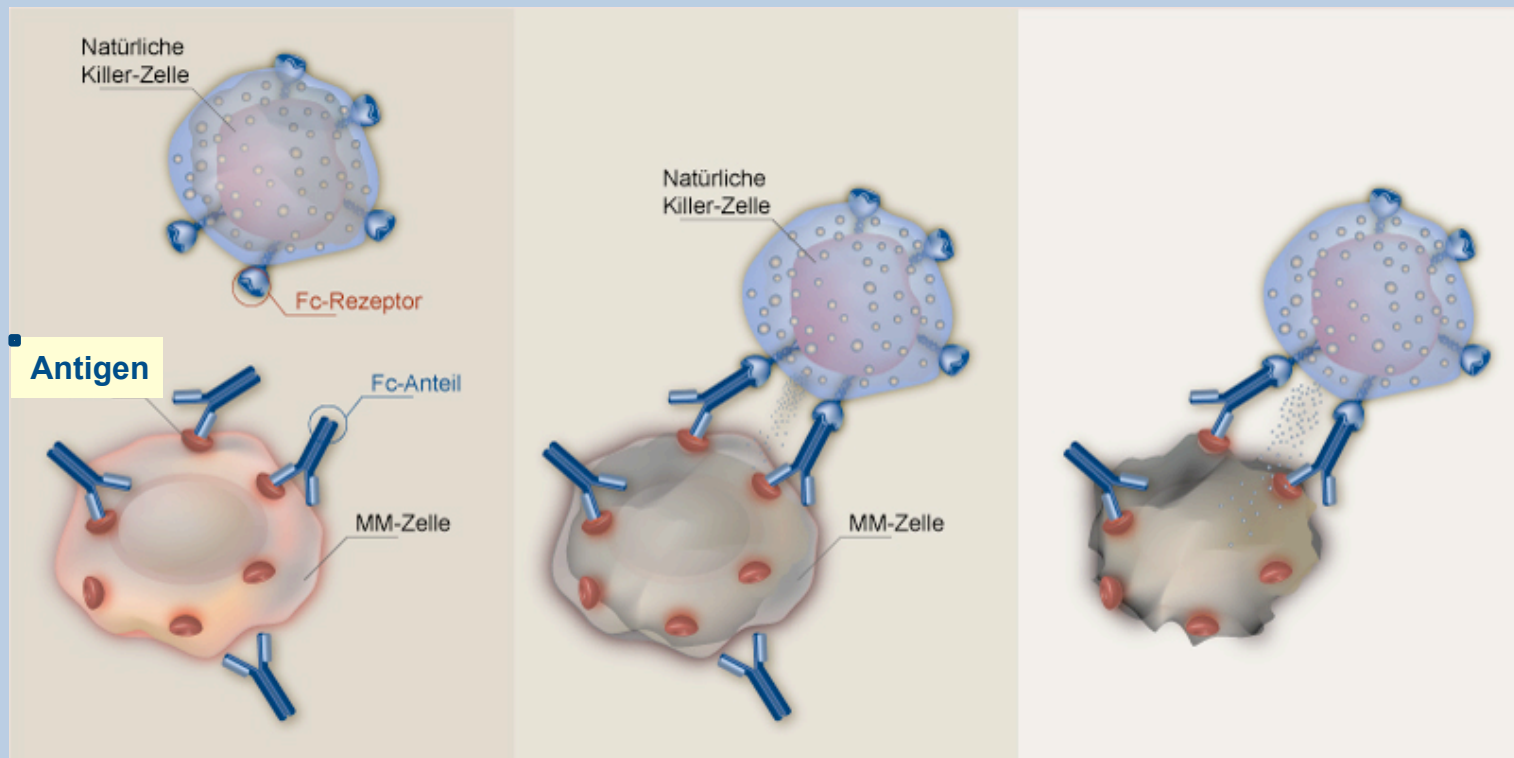
- **Ixazomib**
 - Oraler PI

MM : Therapieoptionen



Leukemia (2014) 525–542

Antikörper beim Multiplen Myelom

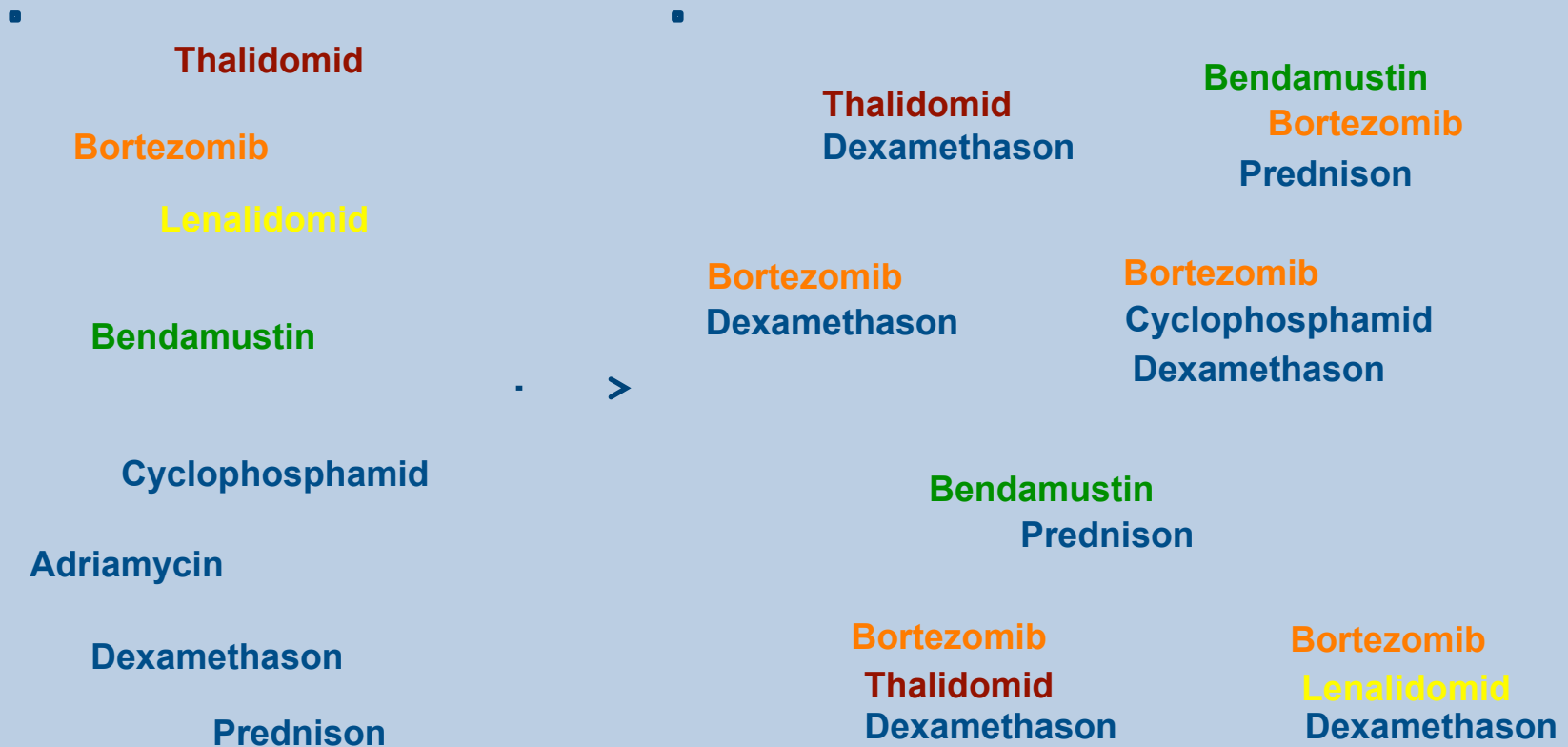


Antikörper beim Multiplen Myelom

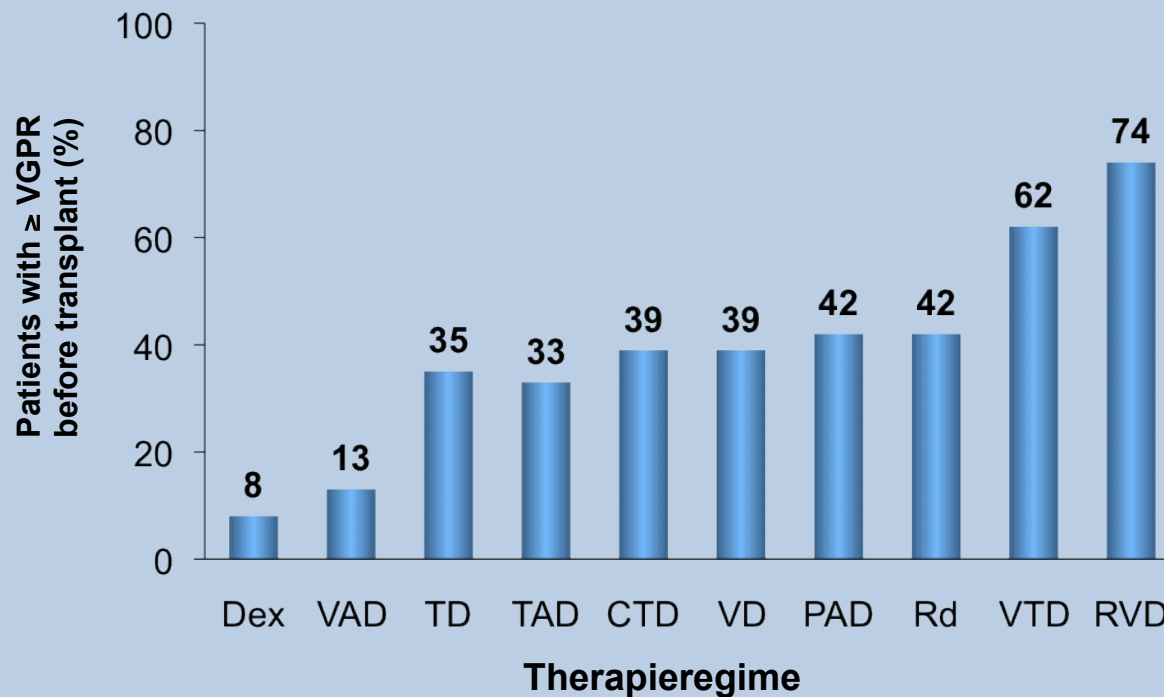
- **Elotuzumab**
 - Anti-CS1
 - Eloquent Phase III Studien

- **Daratumomab**
 - Anti-CD38
 - Phase III Programm startet

Kombinatorik



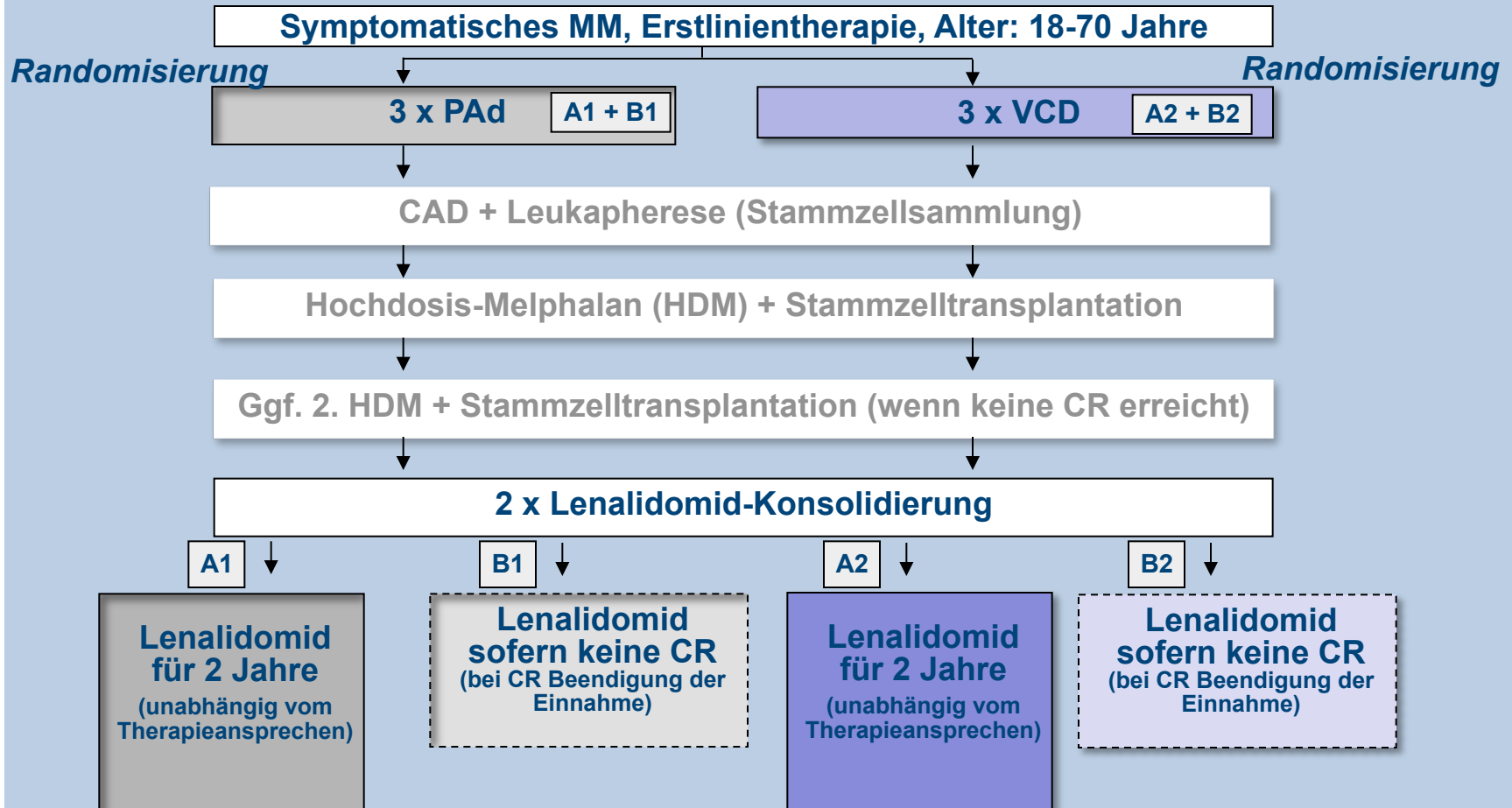
Neue Induktionsregime: Effektivitätssteigerung



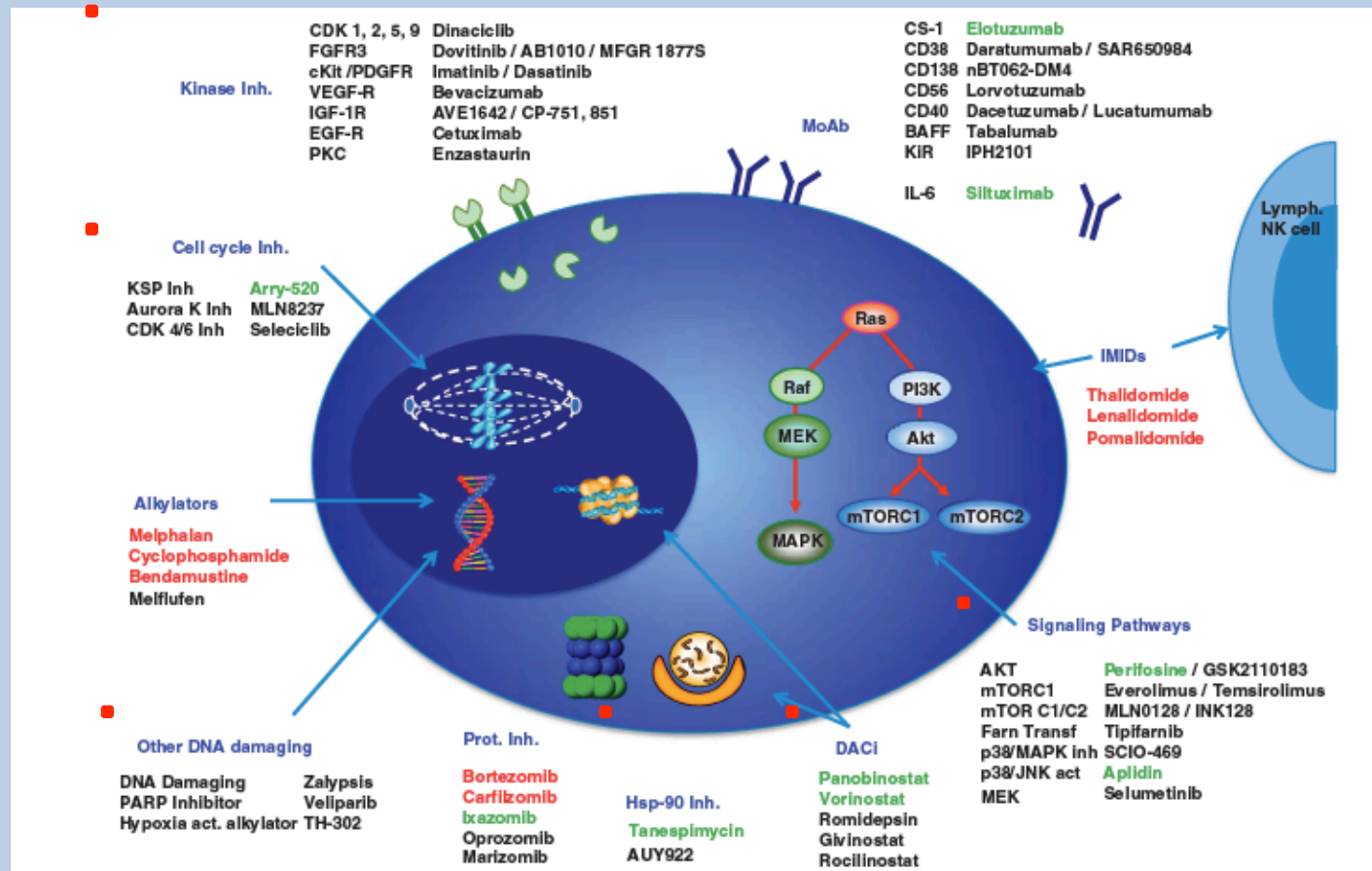
Cavo M, et al. Blood. 2008;112:[abstract 158]. Harousseau J-L, et al. ASH/ASCO symposium at ASH 2008. Lokhorst HM, et al. Haematologica. 2008;93:124-7. Macro M, et al. Blood. 2006;108:[abstract 57]; updated data from ASH 2006. Morgan G, et al. Blood. 2007;110:[abstract 3593]; updated data from ASH 2007. Rajkumar SV, et al. ASH/ASCO symposium at ASH 2008. Richardson P, et al. Blood. 2008;112:[abstract 92]. Sonneveld P, et al. Blood. 2008;112:[abstract 653].

MM5 Studie

n=504 Patienten



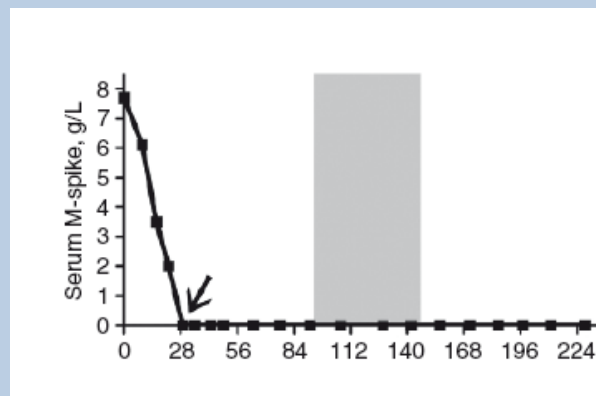
MM : Therapieoptionen



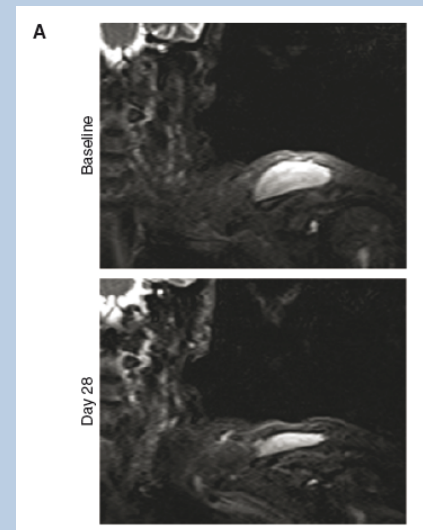
Leukemia (2014) 525–542

MM : zielgerichtete Therapie

- **Vemurafenib**
 - Richtet sich gegen eine bestimmte Mutation: V600E in einem Signal-Eiweiß (BRAF) der Krebszelle
 - Bei 3-5% der Patienten mit MM nachgewiesen



Cancer Discovery 2013;3:862-869.

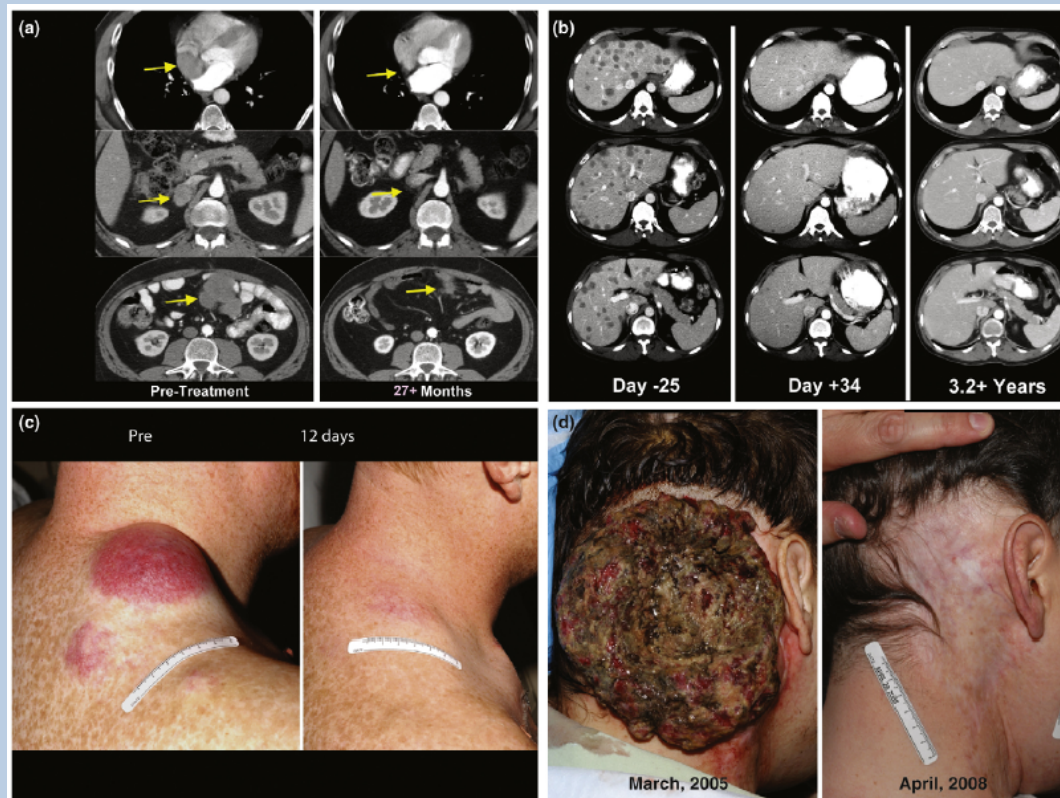


Myelom : Ausblick

- **Kombination von neuen Substanzen
+/- Chemotherapie**

- **Aktive Immuntherapie :**
 - **Impfung prophylaktisch / therapeutisch**
 - **Zelltherapie**
 - **Verstärkung körpereigener antitumoraler
Abwehr**

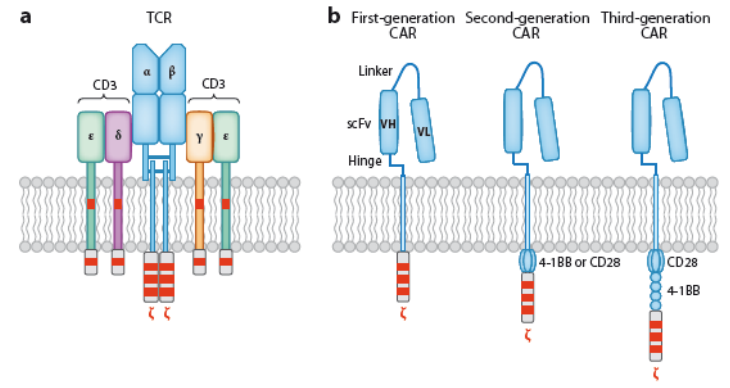
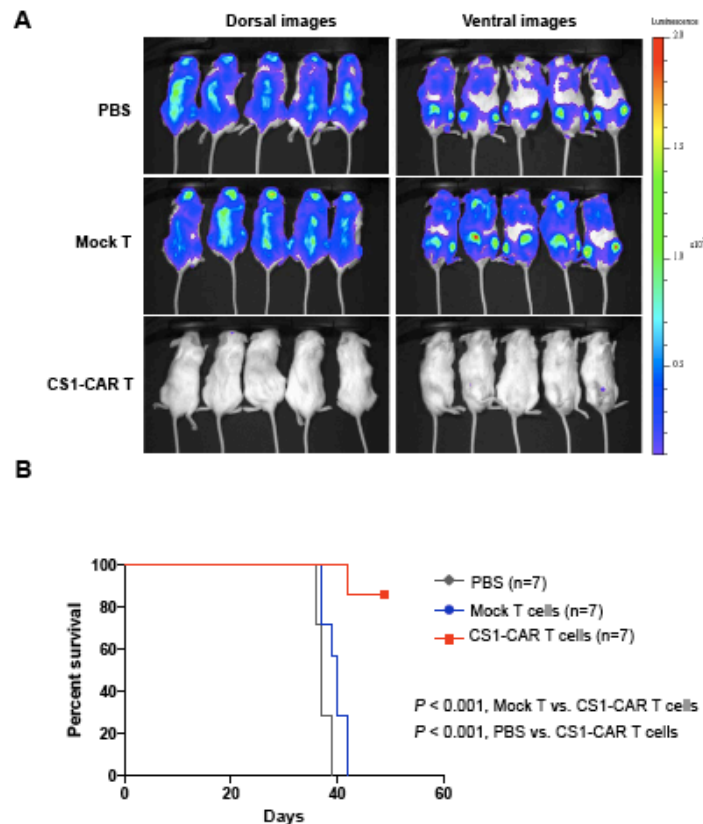
Myelom : Ausblick



Rosenberg und Dudley. *Curr Op. Immunol.* 2009, 21:233.

Myelom : Ausblick

Figure 6



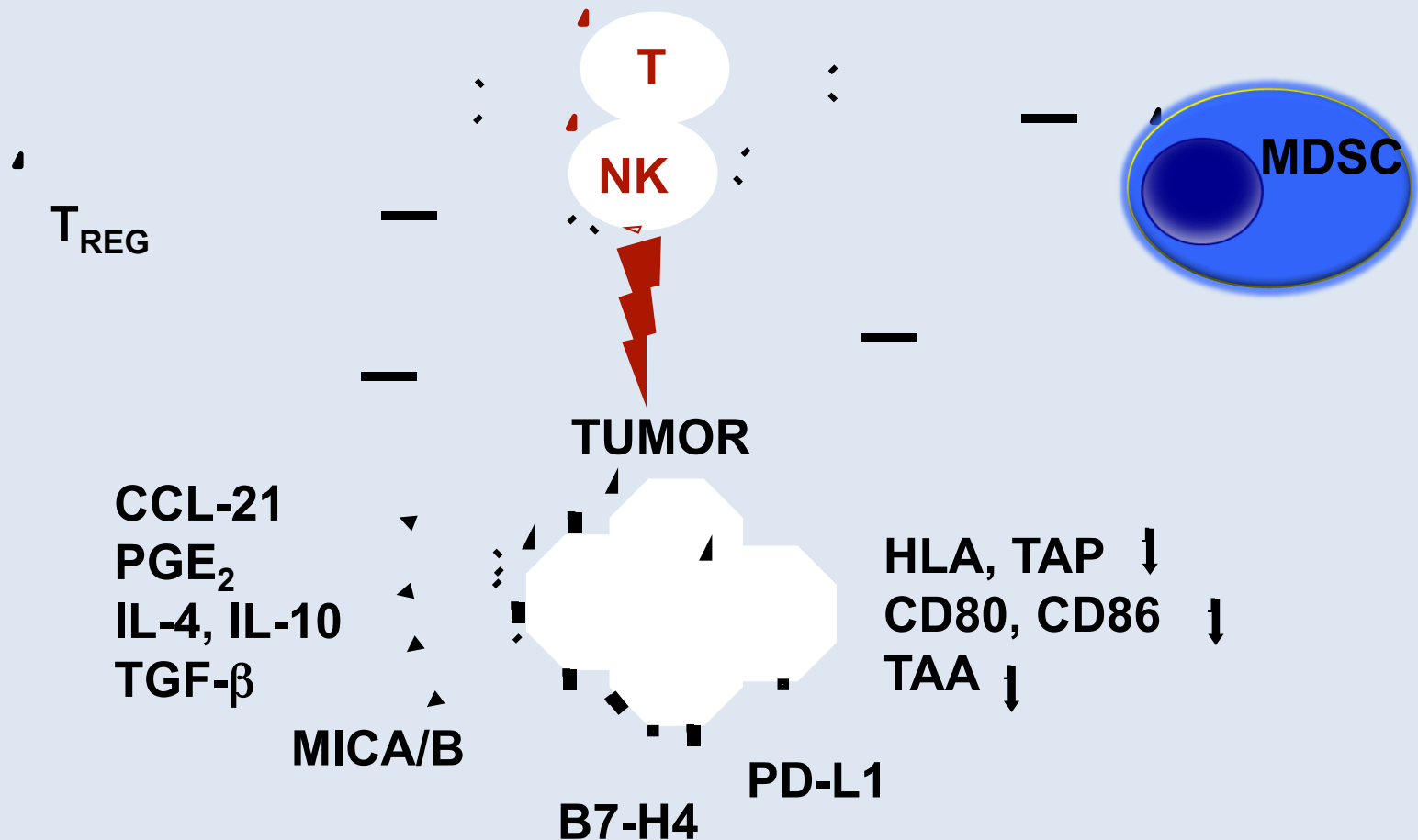
Clinical Cancer Research

Genetic Modification of T Cells Redirected towards CS1 Enhances Eradication of Myeloma Cells

Jianhong Chu, Shun He, Youcai Deng, et al.

Clin Cancer Res Published OnlineFirst March 27, 2014.

Myelom : Ausblick



Danke!

06131 / 17-0

06131 / 17-5948

markus.munder@unimedizin-mainz.de