



UNIKLINIK  
KÖLN



## Plasmazelluläre Neoplasien

PD Dr. Kai Hübel

3. Juli 2010



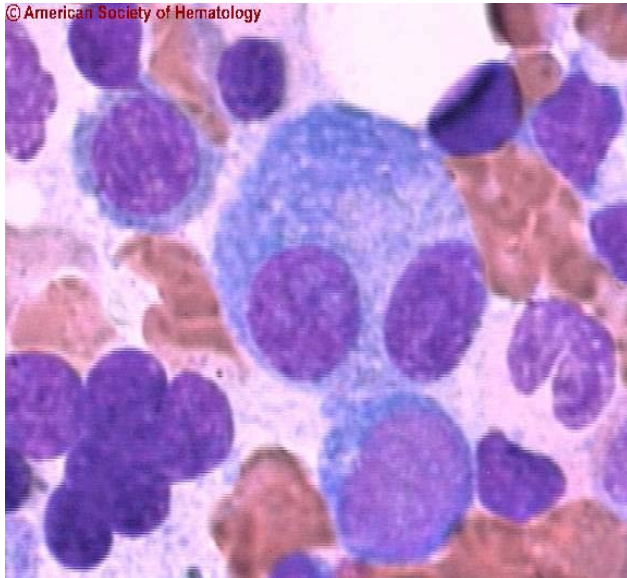
# Übersicht: Plasmazellerkrankungen

---

- Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)
- Smoldering Multiple Myeloma
- Multiples Myelom
- M. Waldenström
- Leichtketten (AL-) Amyloidose
- Light Chain Deposition Disease

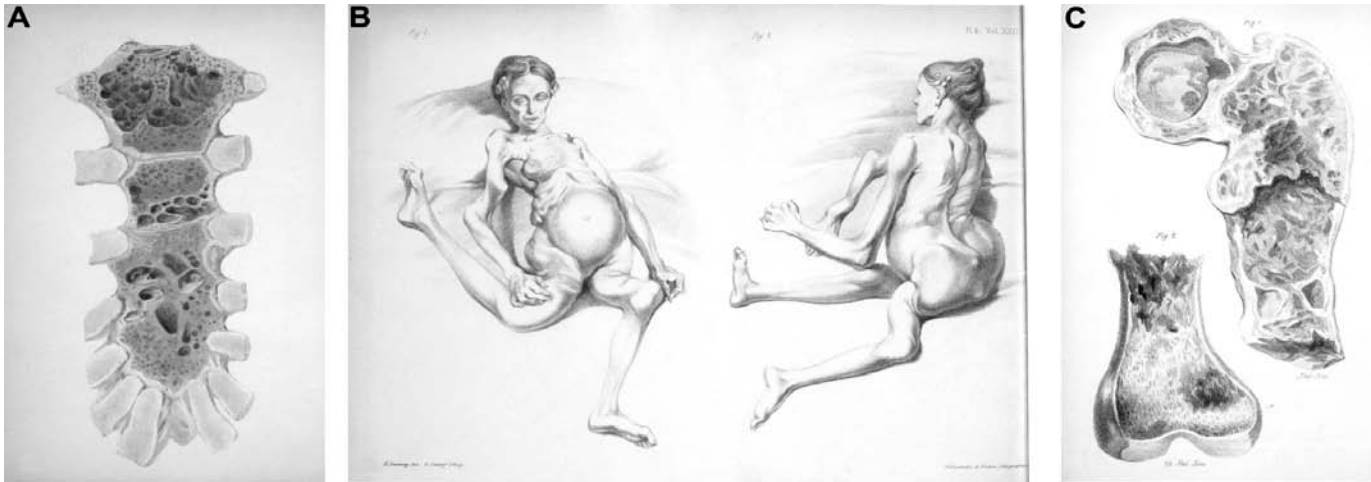
# Multiples Myelom

---



- Maligne, klonale Plasmazellerkrankung
- 10% der hämatologischen Neubildungen
- Inzidenz: 4,3/100.000 Einwohner/Jahr
- Medianes Erkrankungsalter: 65 Jahre

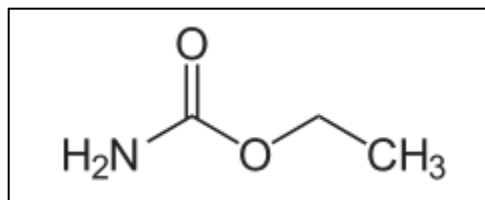
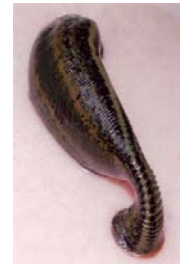
## Die erste Patientin: Sarah Newbury, 1844



*Dr. Samuel Solly: „Ein entzündlicher Prozess, ausgelöst durch eine krankhafte Aktion der Blutgefäße, welche die Knochensubstanz aufsaugen und über die Niere abführen.“*

## Die ersten Therapieansätze

- Rhabarberpillen
- Verzehr von Orangenschalen
- Chiningetränke
- Stahlpulver
- Brustpflaster zur Stabilisierung
- Aderlass, Blutegel als Erhaltungstherapie
- 1947: Urethan als Standardtherapie definiert



=





# Der 1. therapeutische Meilenstein:

## Die Chemotherapie

## Die Wirksamkeit des Melphalans

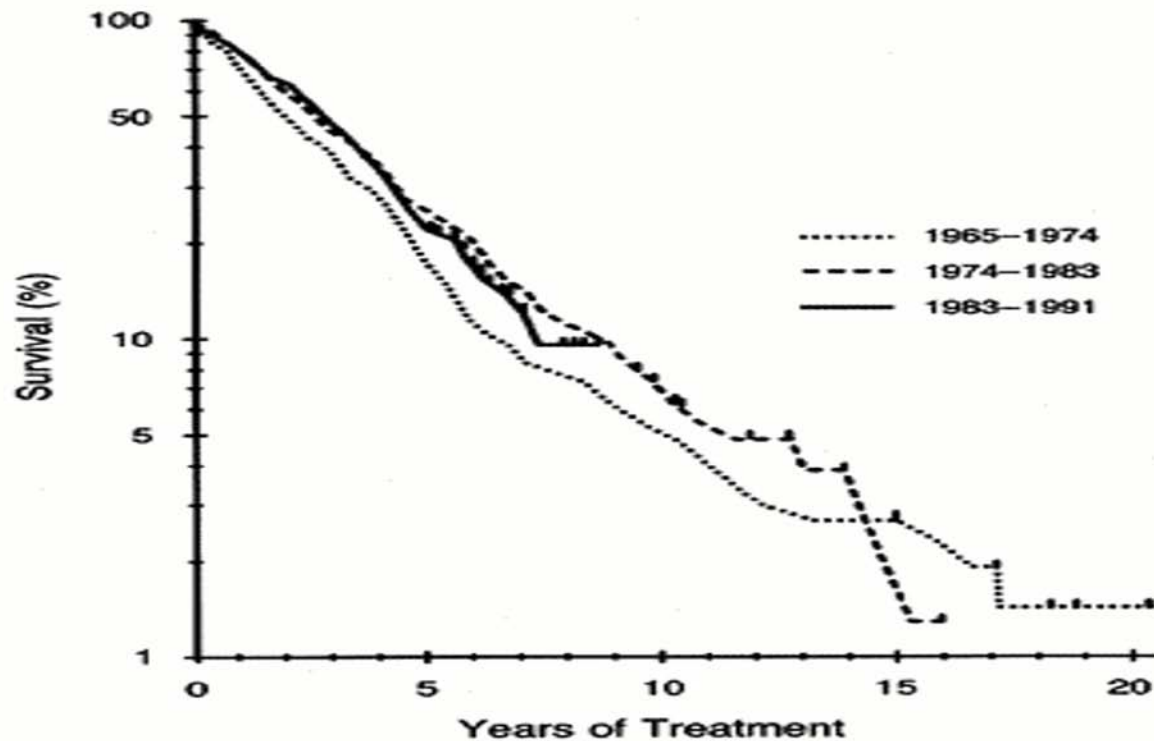
---

- 1958: Erster Nachweis der Wirksamkeit von Melphalan beim Multiplen Myelom (*Blokhin N, Ann N Y Acad Sci, 1958*)
- 1962: Erster Nachweis der Wirksamkeit von Steroiden beim Multiplen Myelom (*Maas RE, Cancer Chemother Rep, 1962*)
- 1969: **Alexanian-Schema:**  
Melphalan/Prednison (MP): „Goldstandard“  
Ansprechrate 50-60%, CR 5%  
(*Alexanian R, JAMA, 1969*)



**Memo: MP ist bis heute Basis der Therapie bei Patienten ohne Transplantationsoption!**

Viele Polychemotherapien folgten, ohne jedoch die Überlebenschancen wesentlich zu verbessern:



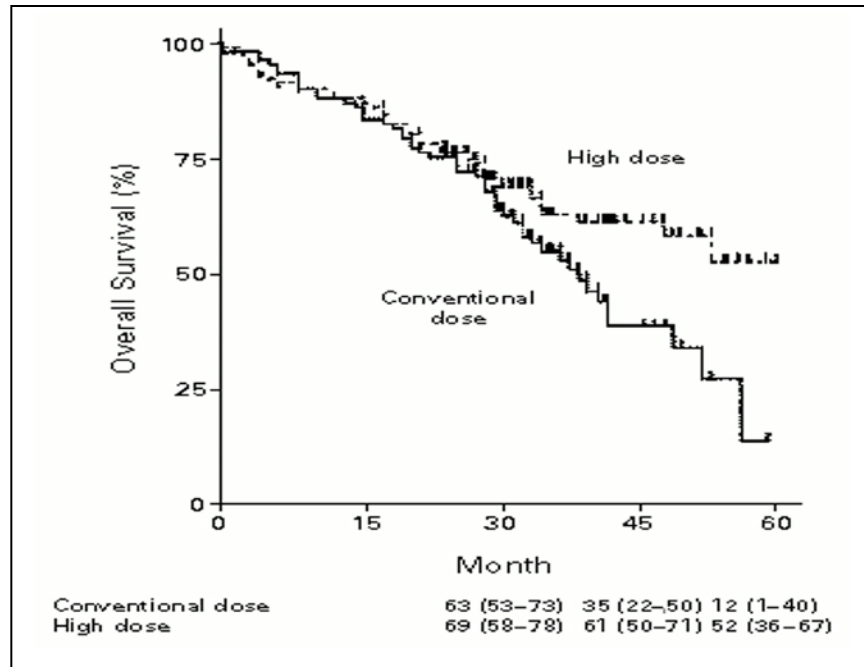


# **Der 2. therapeutische Meilenstein:** **Die Stammzelltransplantation**



- 1957: Erste autologe Transplantation beim Multiplen Myelom  
(*Thomas ED, New Engl J Med, 1957*)
- 1983: Erste autologe Transplantation beim Multiplen Myelom mit  
hochdosiertem Melphalan (*McElwain TJ & Powles RL, Lancet, 1983*)
- 1987: Definition der autologen Transplantation als „Standardtherapie“  
des Multiplen Myeloms (*Barlogie B, Blood, 1987*)

Das Langzeitüberleben wird durch die autologe Transplantation signifikant gebessert:

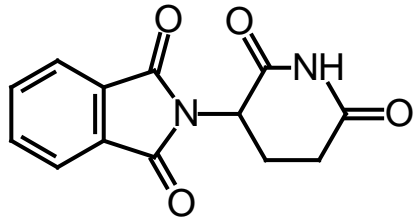


**Memo: Die frühe Hochdosistherapie ist bis heute Standardtherapie!**

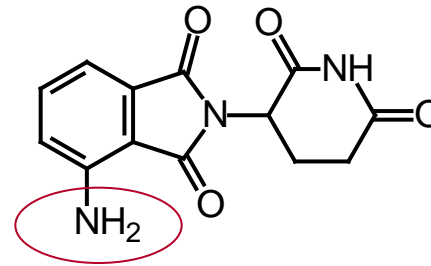


# **Der 3. therapeutische Meilenstein:**

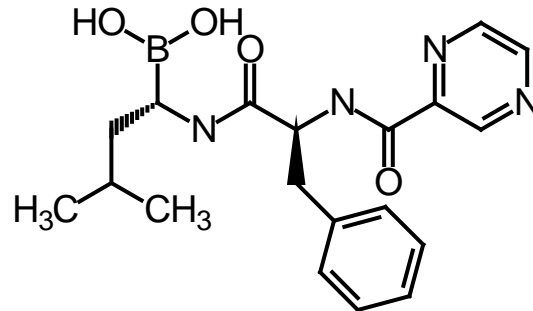
## **Die „neuen“ Substanzen**



Thalidomid

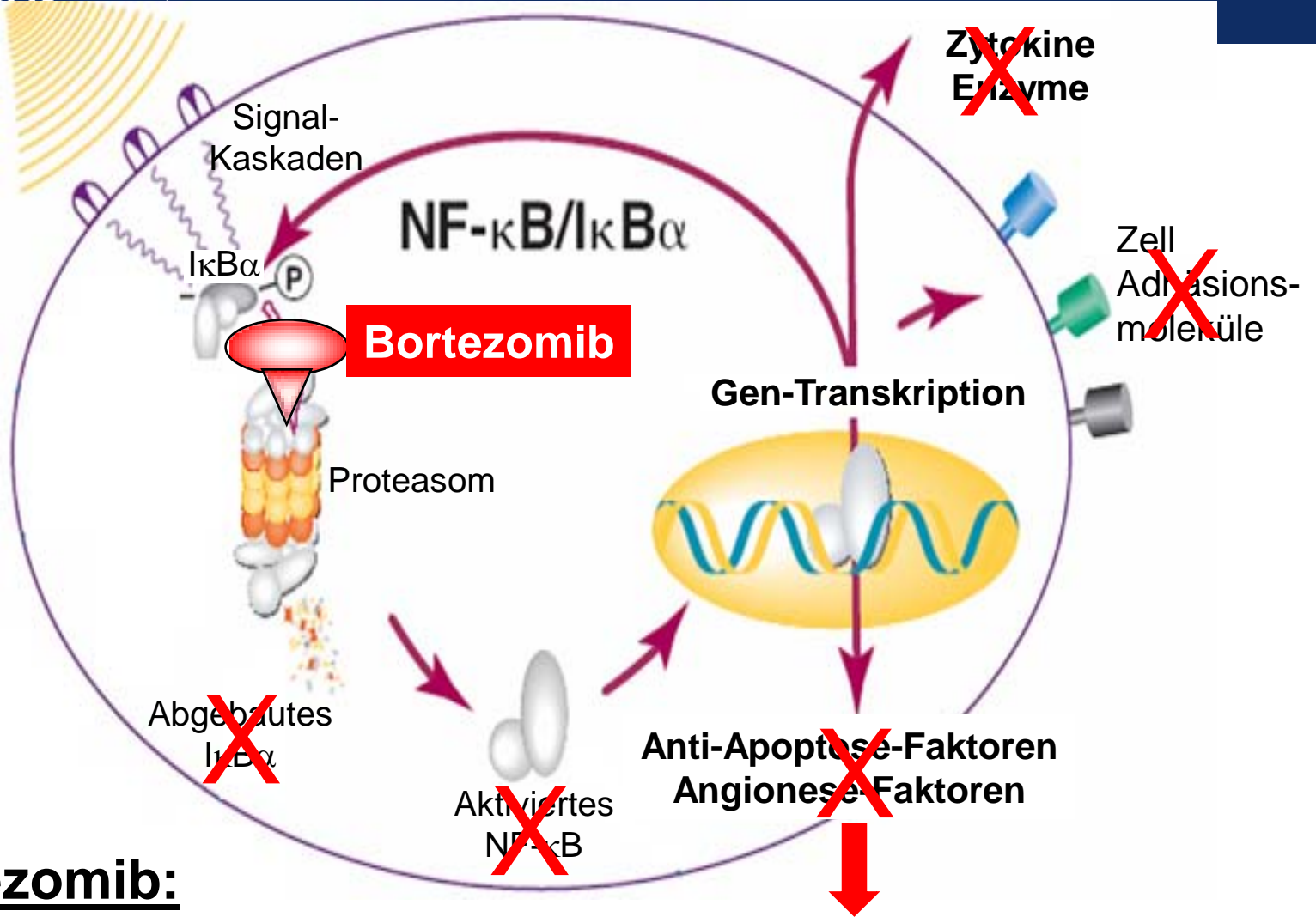


Lenalidomid (Revlimid®)



Bortezomib (Velcade®)

Zytokine



## Bortezomib: Wirkmechanismus

**Hemmung des Tumorwachstums**  
**Hemmung der Angiogenese**  
**Apoptose (Zelltod)**



## Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma

Paul G. Richardson, M.D., Bart Barlogie, M.D., Ph.D., James Berenson, M.D., Seema Singhal, M.D., Sundar Jagannath, M.D., David Irwin, M.D., S. Vincent Rajkumar, M.D., Gordan Srkalovic, M.D., Melissa Alsina, M.D., Raymond Alexanian, M.D., David Siegel, M.D., Robert Z. Orlowski, M.D., David Kuter, M.D., Ph.D., Steven A. Limentani, M.D., Stephanie Lee, M.D., Teru Hideshima, M.D., Ph.D., Dixie-Lee Esseltine, M.D., Michael Kauffman, M.D., Ph.D., Julian Adams, Ph.D., David P. Schenkein, M.D. and Kenneth C. Anderson, M.D.

N Engl J Med · Volume 348;26:2609-2617 · June 26, 2003

193 Patienten:            Ansprechen: 35% (CR: 7%, nCR: 12%)

PFS: 12 Monate    ·    OS: 16 Monate



## Wirkmechanismus immunmodulatorischer Substanzen

	Lenalidomid	Thalidomid
Antiproliferative Wirkung auf hämatopoetische Tumoren	++++	+
Pro-erythrozytäre Aktivität in hämatop. Vorläuferzellen	+++	+
Antiinflammatorische Wirkung auf Monozyten	++++	+
Kostimulation T-Lymphozyten und NK-Zell-Aktivierung	++++	+
Angiogenesehemmende Aktivität	+++	++++



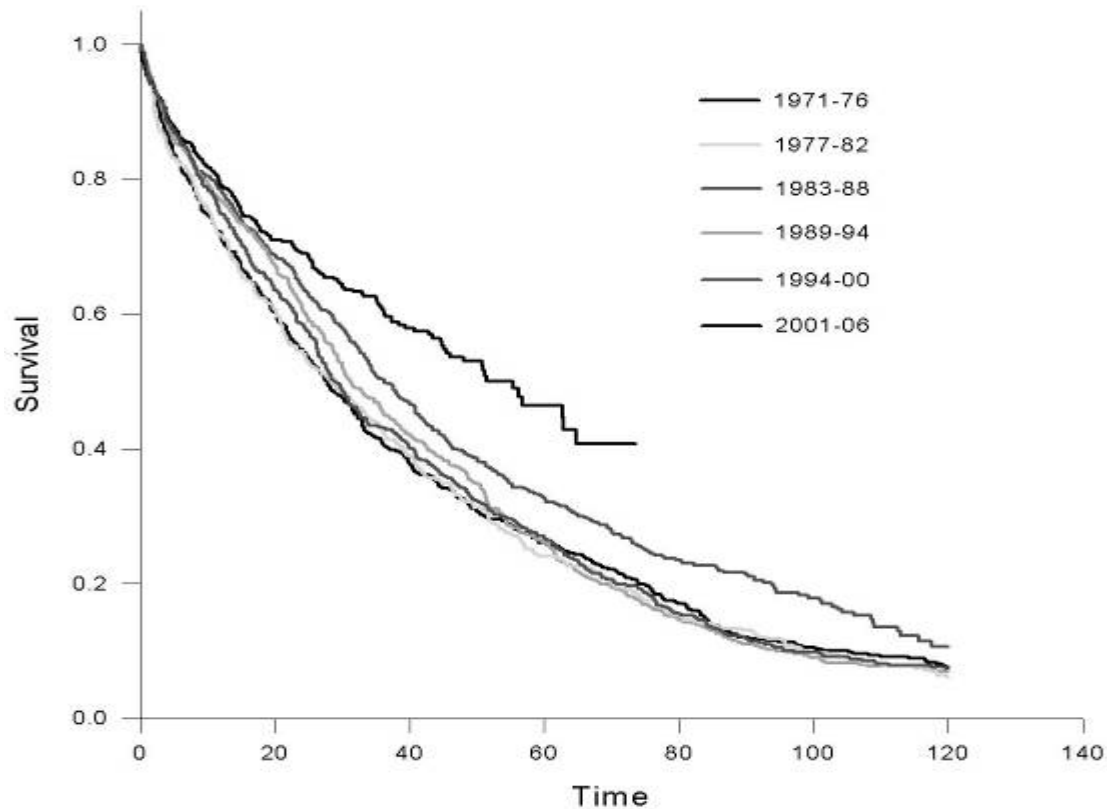
# Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Prince, M.D., Jean-Luc Harousseau, M.D., Anna Dmoszynska, M.D., Jesus San Miguel, M.D., Andrzej Hellmann, M.D., Thierry Facon, M.D., Robin Foà, M.D., Alessandro Corso, M.D., Zvenyslava Masliak, M.D., Marta Olesnyckyj, R.N., Zhinuan Yu, Ph.D., John Patin, M.S., Jerome B. Zeldis, M.D., Ph.D., Robert D. Knight, M.D., for the Multiple Myeloma (010) Study Investigators

N Engl J Med · Volume 357;21:2123-2132 · November 22, 2007

176 Patienten:            Ansprechen: 60,2% (CR: 15,9%)  
PFS: 11,3 Monate    ·    OS: 30 Monate

Die neuen Substanzen zeigen eine Verbesserung der Überlebenschancen:



## Wichtige Nebenwirkungen der „neuen Substanzen“

---

Bortezomib: Neuropathien, Thrombopenie, Herpes zoster, gastrointestinale Beschwerden

Thalidomid: Neuropathien, Obstipation, Müdigkeit, Schwächegefühl, Thrombosen

Lenalidomid: Leukopenie, Thrombosen

cave:  
Schwangerschaft!



Memo: Thalidomid oder Lenalidomid nur mit Antikoagulation (ASS100)!

## Therapeutischer Entscheidungsbaum

### Erstdiagnose Multiples Myelom

*Patient geeignet für eine autologe Transplantation?*

ja

nein

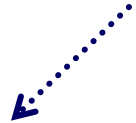
Induktionstherapie

Therapie möglichst bis  
komplette Remission

Mel 200 + autol.  
Transplantation

+/- Erhaltungstherapie

Rezidivtherapie





## Ersttherapie bei Transplantationskandidaten

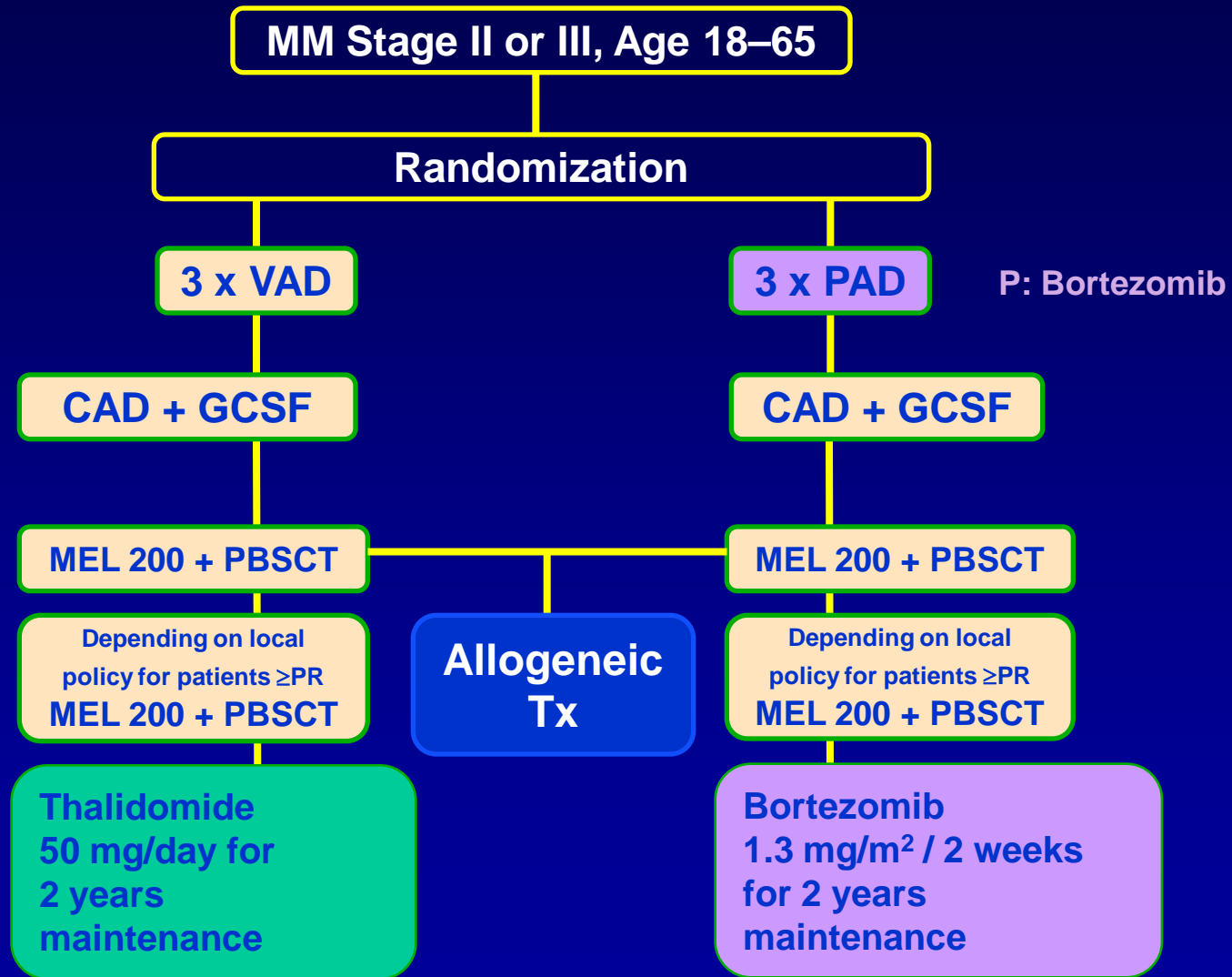
---

- Einzig zugelassene Therapie: VAD, aber keine Empfehlung
- Zulassung für Bortezomib/Adriamycin/Dexamethason (PAD) wird erwartet, Überlegenheit gegenüber VAD belegt.
- Thalidomid/Adriamycin/Dexamethason (TAD) nicht zugelassen, aber bisher keine Erstattungsprobleme.

*Lokhorst et al: TAD: 72% CR/PR vs VAD: 54% CR/PR  
Haematologica 2008*

**Es gilt: Der Einsatz „neuer Substanzen“ in der Erstlinientherapie vor Transplantation ist gerechtfertigt, eine Kostenzusage der Versicherung sollte aber eingeholt werden.**

# Phase III: PAD vs VAD zur Induktion HOVON 65 MM / GMMG-HD4



# PAD vs VAD: Toxizitäten

	PAD	VAD	<i>p</i>
Fatigue	29%	26%	
PNP II	13%	17%	
PNP III/IV	16%	6%	0.003
TVT	4%	3%	
Infektionen	54%	42%	

**Keine Unterscheide bzgl. hämatologischer Toxizitäten**

# PAD vs VAD: Ansprechen

	PAD (n=150)	VAD (n=150)	<i>p</i>
Ansprechen nach Induktion			
CR/nCR	5%	0%	0.06
≥ VGPR*	41%	17%	0.001
≥ PR	80%	64%	0.03
Ansprechen nach ASCT			
CR/nCR	23%	9%	0.0015
≥ VGPR*	80%	50%	0.0019
≥ PR	93%	80%	0.0021

\*VGPR: very good partial response



## Ersttherapie bei Patienten ohne Transplantationsoption

---

- Melphalan/Prednison (MP) als Therapiebestandteil wählen

- Zugelassene Therapiekombinationen:

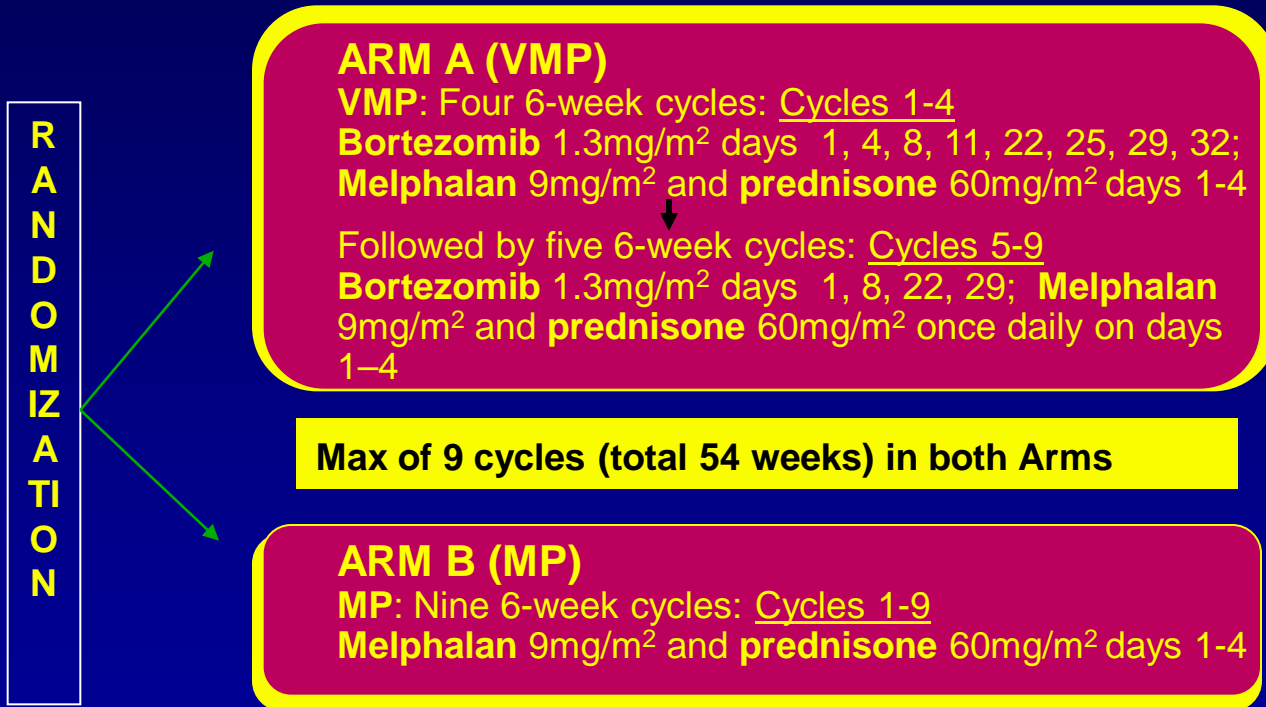
Thalidomid/Melphalan/Prednison (MPT)

*Palumbo et al: CR/nCR: 44,9%, OS 45 Monate; Blood 2008*

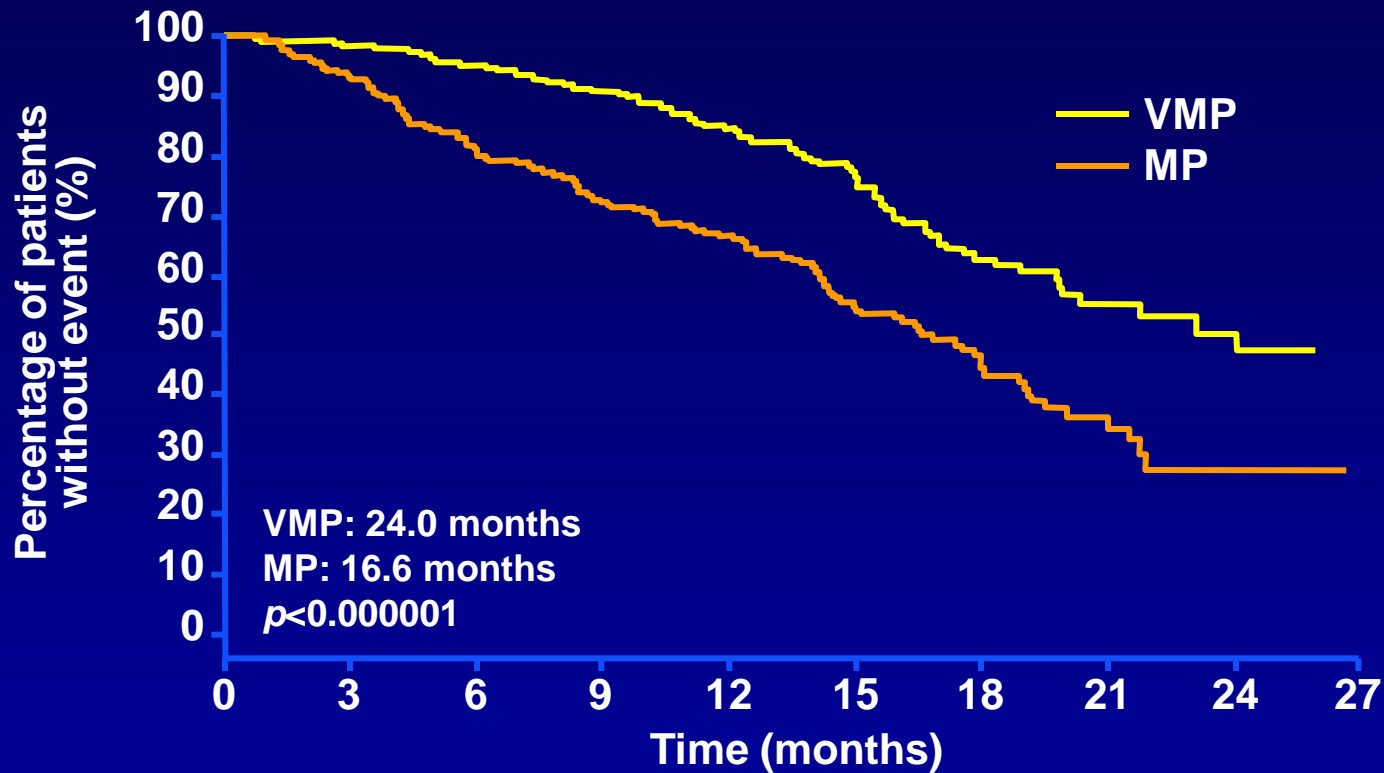
Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP)

# „Vista-Studie“: VMP vs MP

Arm A: n=337; Arm B: n=331

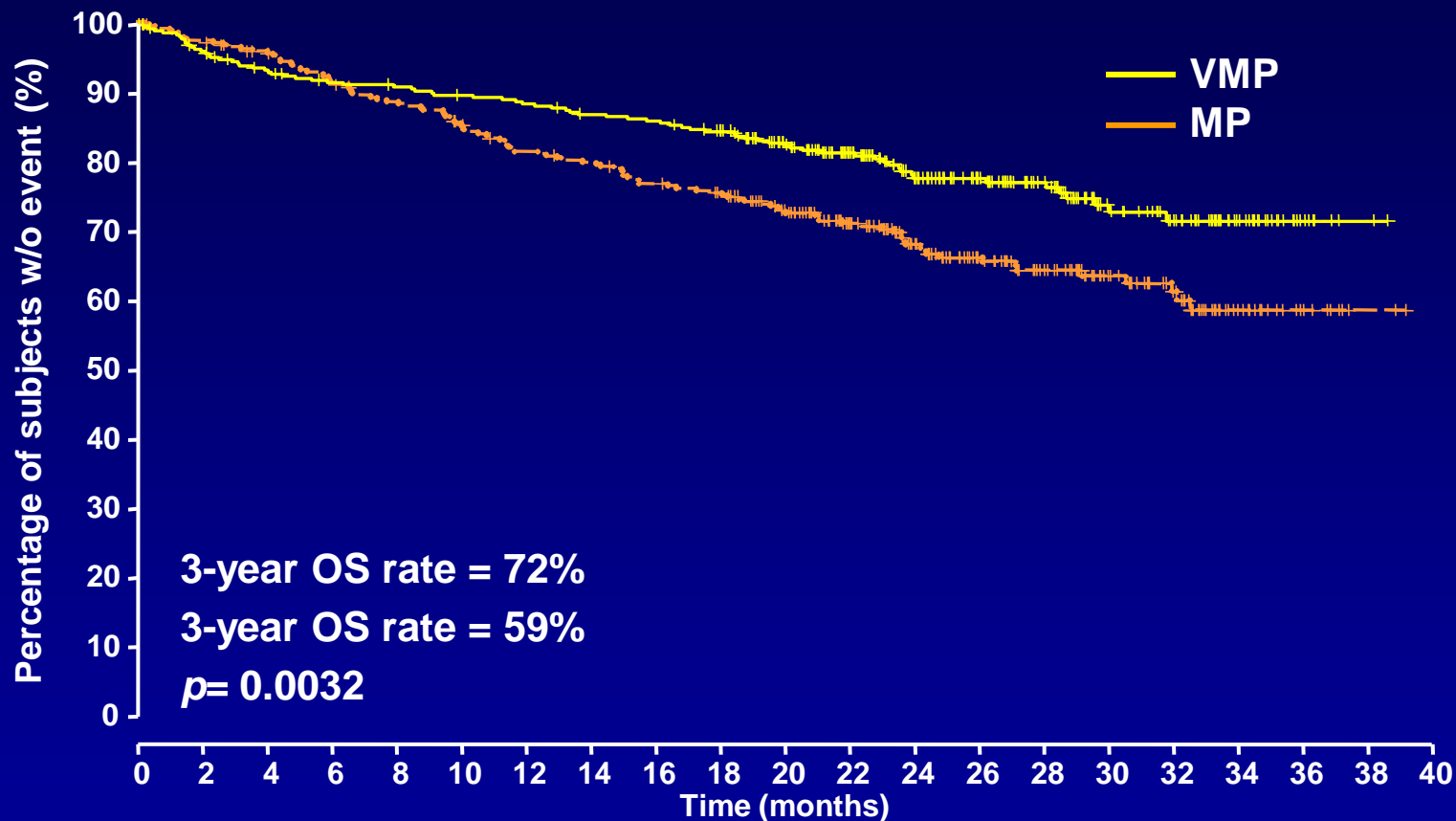


# VMP vs MP: Zeit bis zur Progression



**VMP: Reduktion des Progressionsrisikos um 52%**

# VMP vs MP: Gesamtüberleben



**VMP: Reduktion des Todesrisikos um 36%**



## Therapie im Rezidiv

---

Außerhalb von Studien stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung:

- Bortezomib, ggf. plus Dexamethason
- Lenalidomid plus Dexamethason
- Thalidomid, ggf. plus Dexamethason
- Bortezomib plus liposomales Doxorubicin, ggf. plus Dexa

*Palumbo et al: CR/nCR 25%, OS (1yr) 66%; Ann Oncol 2008*

**Die Auswahl der geeigneten Behandlung sollte sich nach den Vortherapien, den Begleiterkrankungen und den Bedürfnissen des Patienten richten.**



## Erhaltungstherapie

---

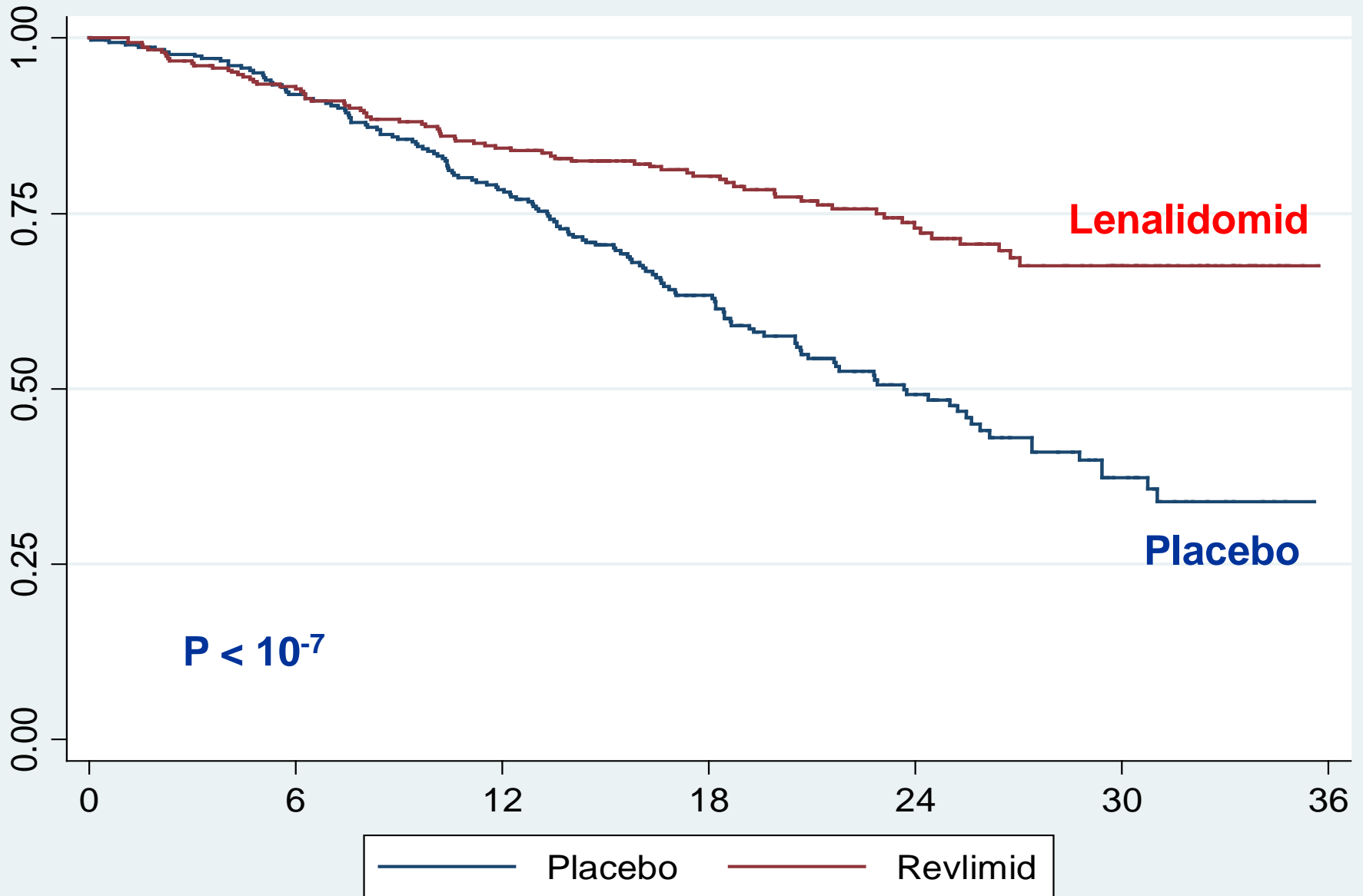
Keine Zulassung, Datenlage aber sehr vielversprechend!

**z.B.:**

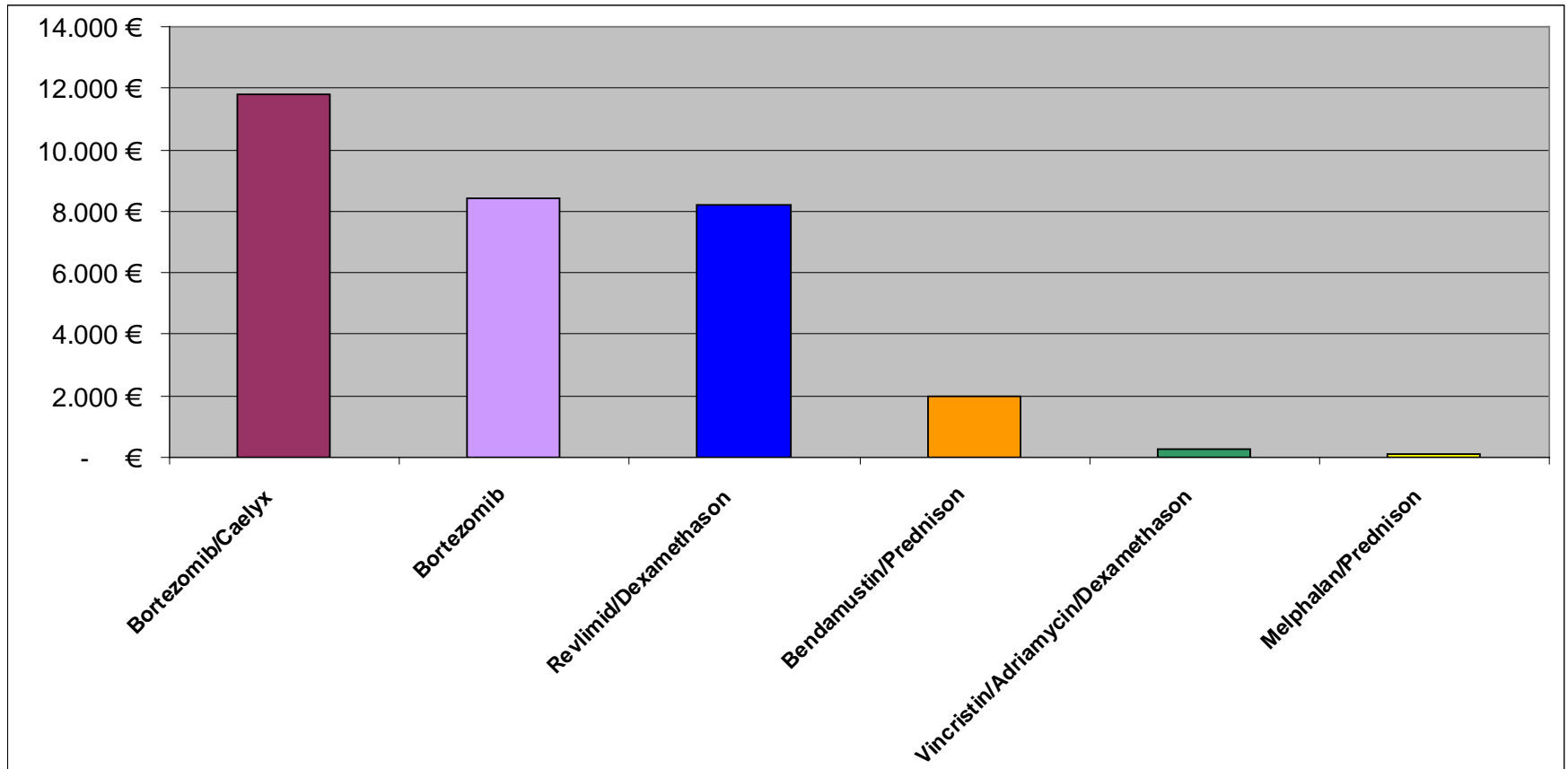
**Attal et al. ASCO 2010: IFM 2005 02-Studie**

**614 Patienten, Lenalidomid (10-15mg) versus Placebo**

# IFM 2005-02 : PFS



## Therapiekosten/Monat im Vergleich





## Grundregeln zur Therapie des Multiplen Myeloms

---

- Eine Stammzelltransplantation ist bei guter körperlicher Verfassung bis zum 70. Lebensjahr möglich und sollte nach einer Induktionstherapie erfolgen.
- In der Regel werden Substanzkombinationen mit „neuen Substanzen“ gewählt.
- Patienten ohne Transplantationsoption erhalten eine Kombination mit Melphalan/Prednison plus....
- Welche der „neuen Substanzen“ gewählt wird, richtet sich primär nach Begleiterkrankungen und Wünschen des Patienten.
- Bei einem Rückfall sollten bisher nicht eingesetzte Therapiemöglichkeiten geprüft werden; auch Therapiewiederholungen sind möglich.



# Fünf Fälle aus dem klinischen Alltag....

---



**Kasuistik 1: 65jähriger Patient, Multiples Myelom Stadium IIIA, guter AZ. Welche Therapie wählen Sie?**

---

- A) Zunächst keine Therapie, zuwarten
- B) Gabe von Melphalan/Prednison
- C) Gabe von Melphalan/Prednison/Bortezomib (VMP)
- D) Gabe von Vincristin/Adriamycin/Dexamethason (VAD)
- E) Gabe von Bortezomib/Adriamycin/Dexamethason (PAD)



**Kasuistik 2: 65jähriger Patient, Multiples Myelom Stadium IIIB, dialysepflichtig, sonst guter AZ. Welche Therapie wählen Sie?**

---

- A) Keine Therapie möglich
- B) Gabe von Melphalan/Prednison
- C) Gabe von Melphalan/Prednison/Bortezomib (VMP)
- D) Gabe von Melphalan/Prednison/Thalidomid (MPT)
- E) Gabe von Bortezomib/Dexamethason mit Ziel der autologen Transplantation



**Kasuistik 3: 50jähriger Patient, Rezidiv nach autologer Transplantation, nach 3 Monaten Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason Erreichen einer CR. Wie fahren Sie fort?**

---

- A) Abbruch der Therapie
- B) Unveränderte Fortsetzung der Therapie bis zum Progress
- C) Unveränderte Fortsetzung von Lenalidomid bis zum Progress, Dexamethason reduzieren/ausschleichen
- D) Pause der Therapie, bei Hinweis auf Progress Wiederbeginn
- E) Therapie im Intervall (3 Mo Therapie, 3 Mo Pause, usw.)



**Kasuistik 4: 80jähriger Patient, Multiples Myelom IIIA, pflegebedürftig (Karnofsky 40%), sehr reduzierter AZ. Welche Therapie wählen Sie?**

---

- A) Keine Therapie möglich.
- B) Gabe von Melphalan/Prednison
- C) Gabe von Melphalan/Prednison/Bortezomib (VMP)
- D) Gabe von Vincristin/Adriamycin/Dexamethason (VAD)
- E) Gabe von Bortezomib/Adriamycin/Dexamethason (PAD)



**Kasuistik 5: 90jähriger Patient, Multiples Myelom Stadium IIIA, rüstiger AZ. Welche Therapie wählen Sie?**

---

- A) Keine Therapie möglich.
- B) Gabe von Melphalan/Prednison
- C) Gabe von Melphalan/Prednison/Bortezomib (VMP)
- D) Gabe von Vincristin/Adriamycin/Dexamethason (VAD)
- E) Gabe von Bortezomib/Adriamycin/Dexamethason (PAD)