

# Multiples Myelom

## Ein praxisorientierte Darstellung



Peter Liebisch

# Einführung

# **Multiples Myelom** || Heterogene Erkrankung

## Krankheitsverlauf

indolent  $\longleftrightarrow$  aggressiv

## Morphologie

reifzellig  $\longleftrightarrow$  plasmoblastisch

## Knochenveränderungen

nicht-osteolytisch  $\longleftrightarrow$  osteolytisch

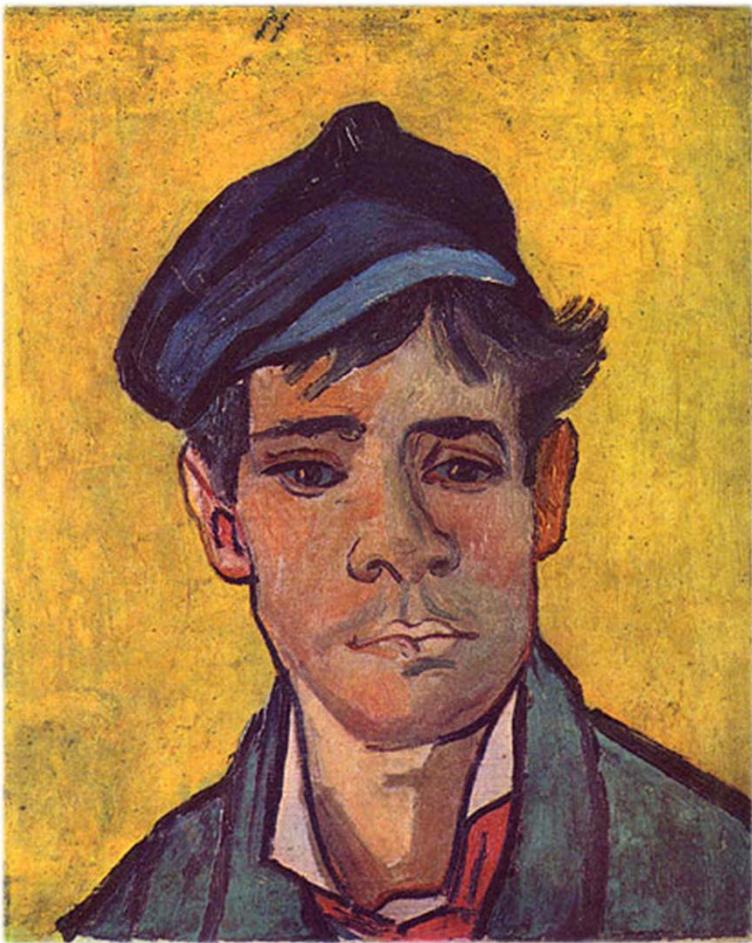
## Monoklonales Protein

sekretorisch  $\longleftrightarrow$  asekretorisch

## Tumorlokalisation

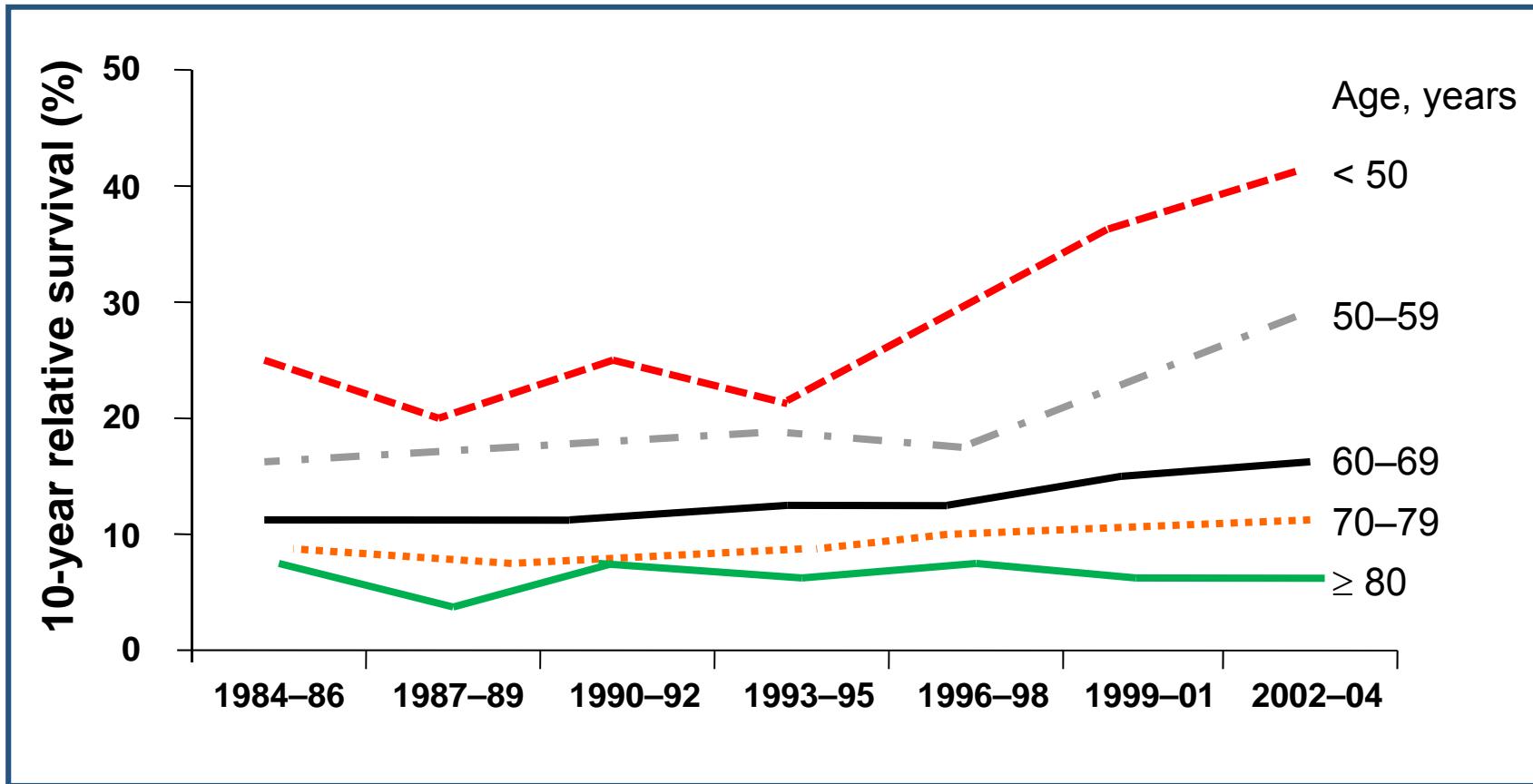
medullär  $\longleftrightarrow$  extramedullär

# Multiples Myelom || Heterogene Erkrankung



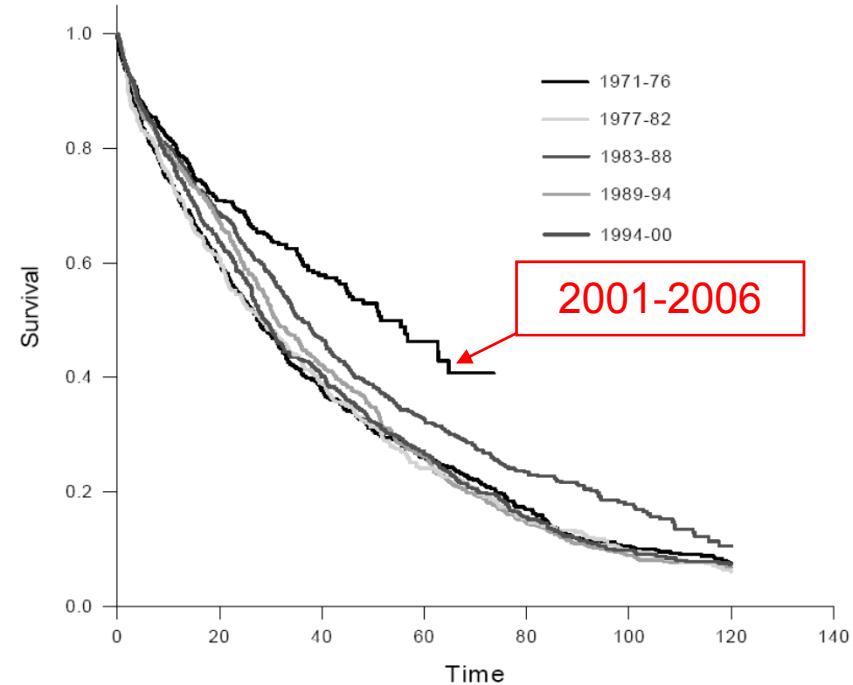
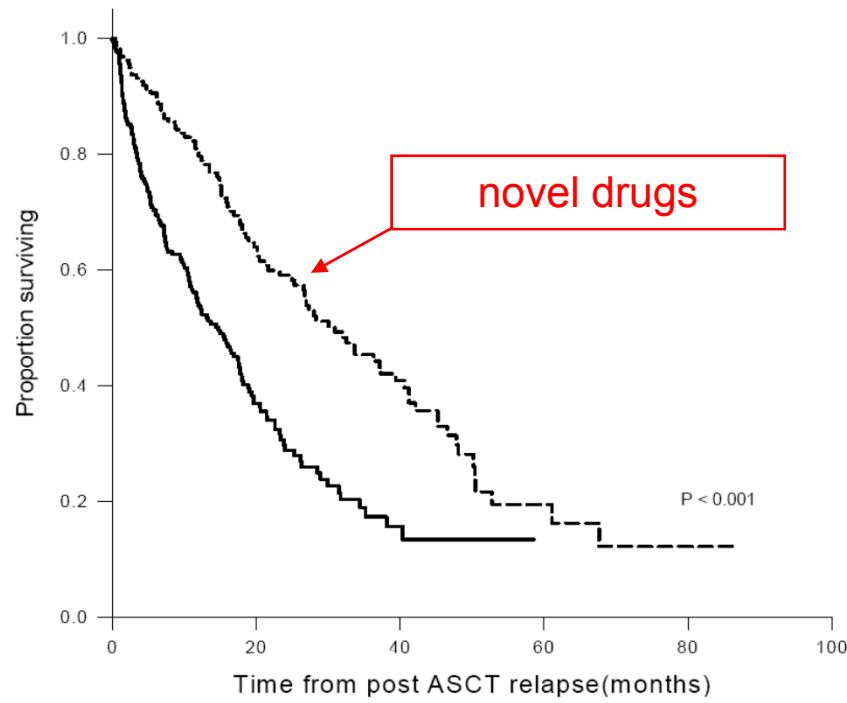
Patientenalter: ~ 30 bis 90 Jahre

# Multiples Myelom || Entwicklung der Prognose



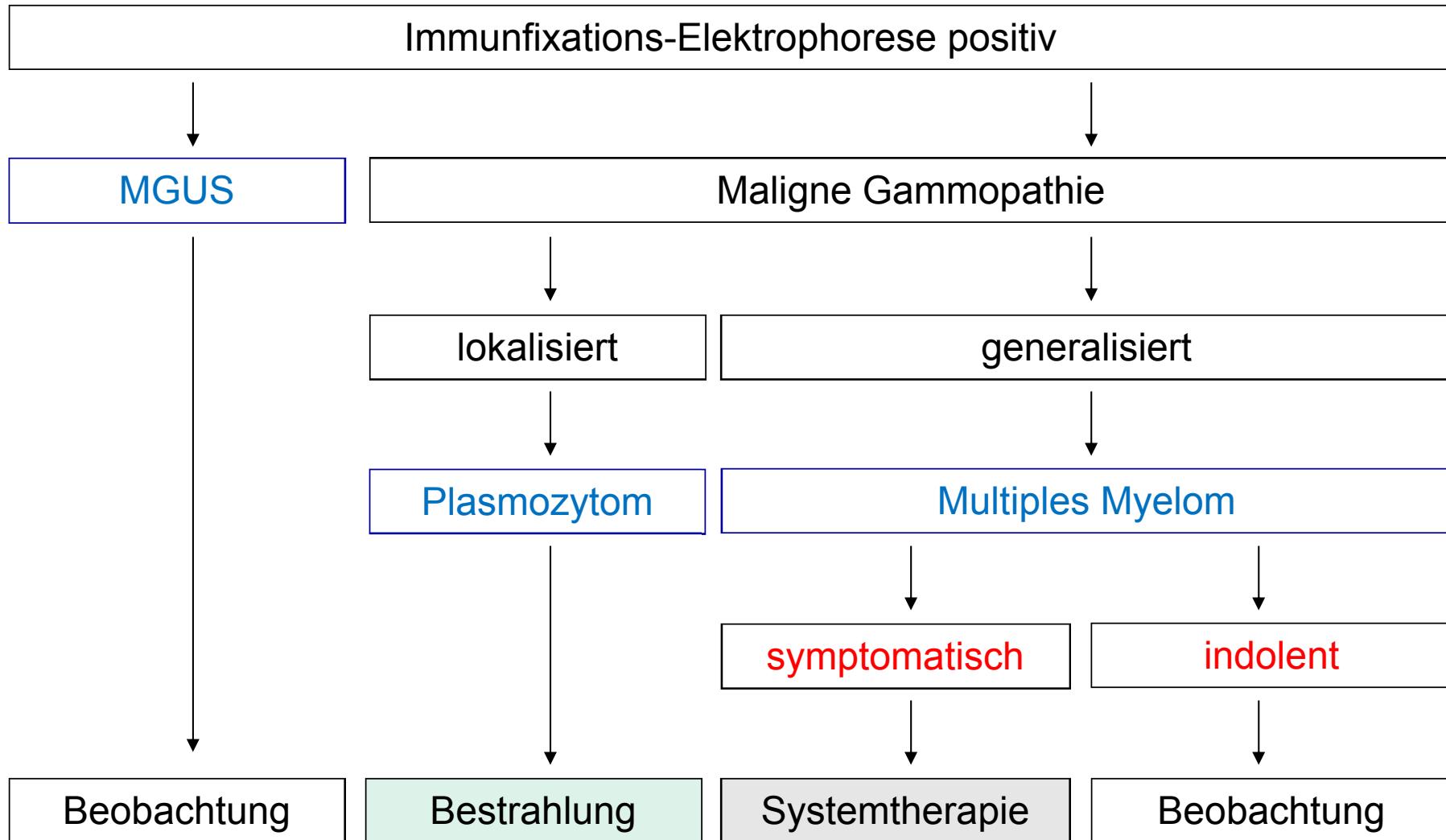
Brenner et al, Blood 2008

# Multiples Myelom || Stellenwert neuer Substanzen



# Diagnostik

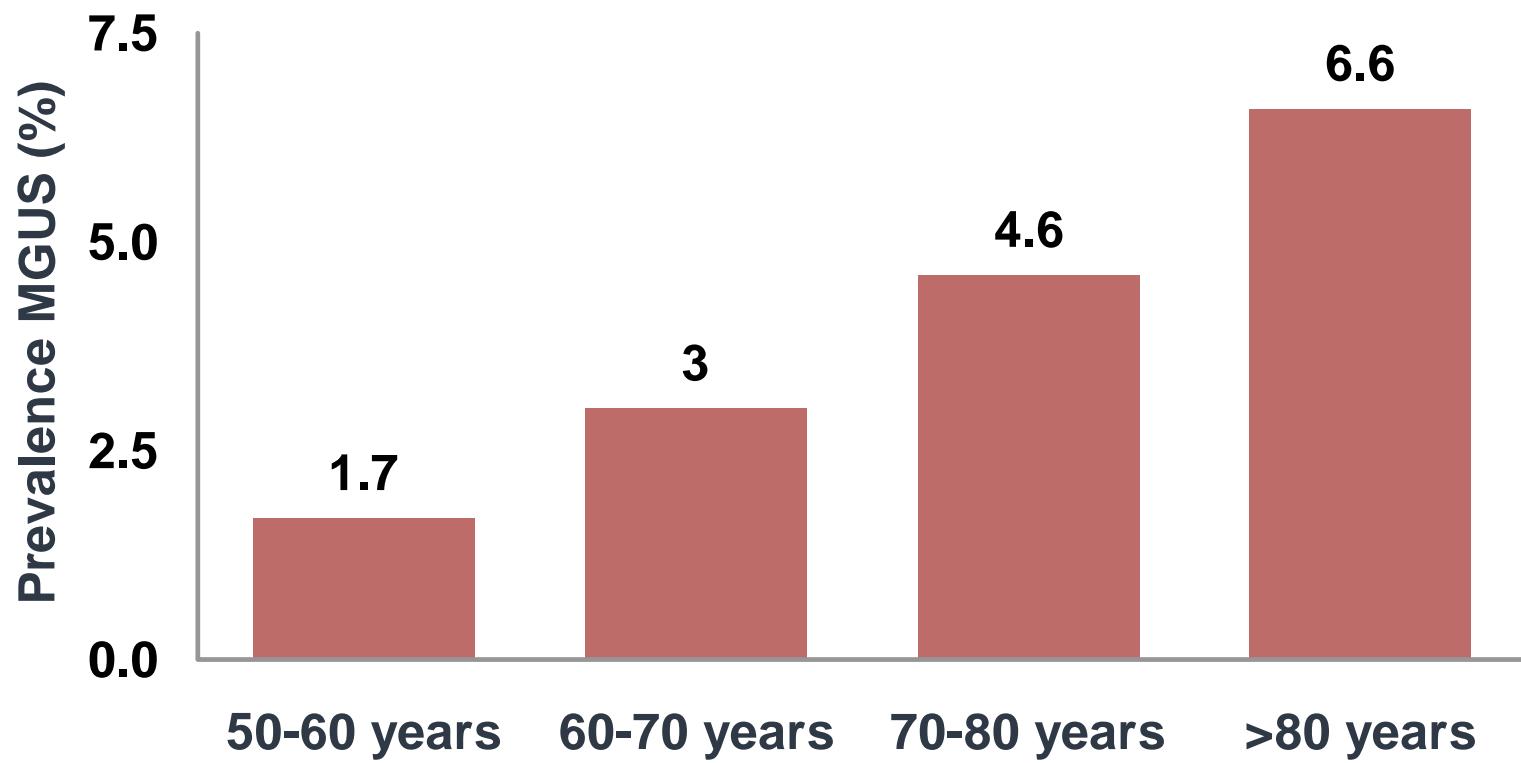
# Multiples Myelom || Vorgehen bei Gammopathie



# Multiples Myelom|| Myelom – MGUS – Plasmozytom

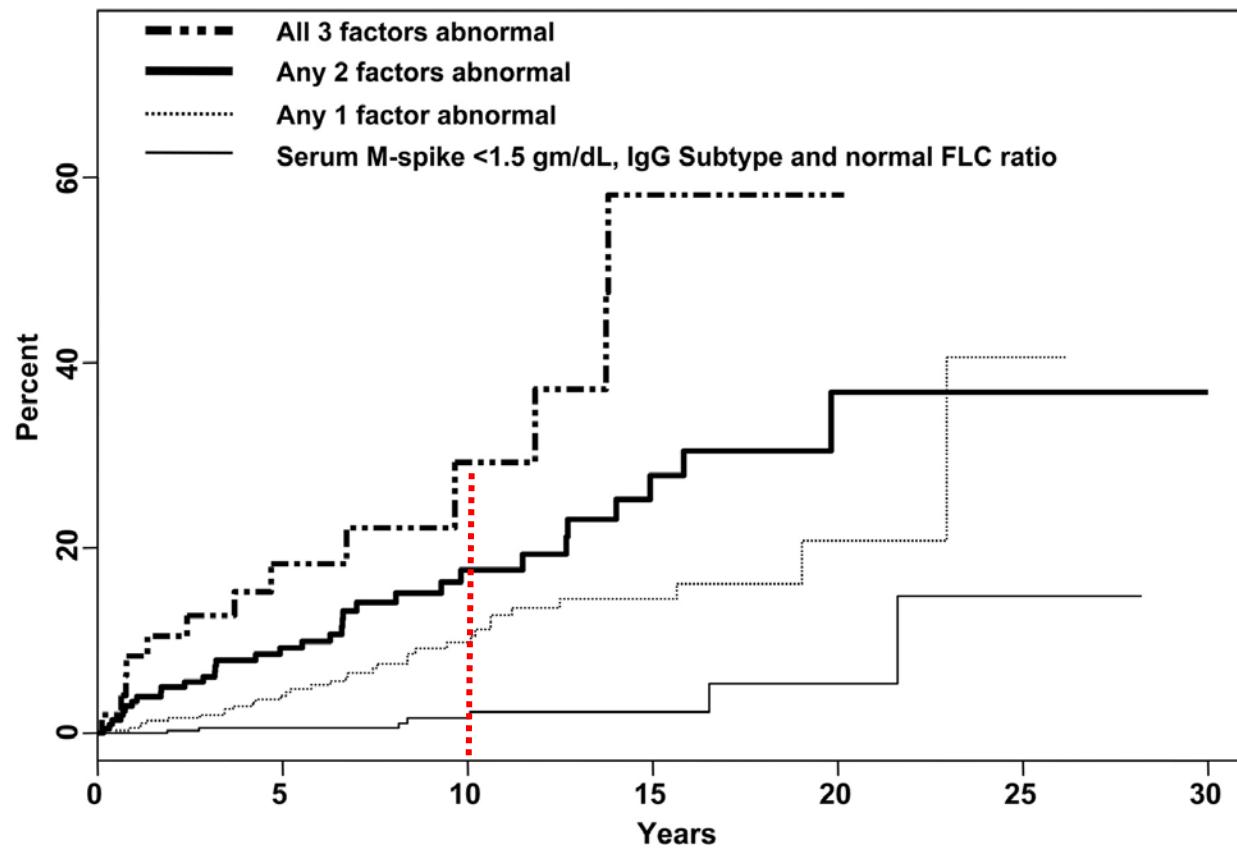
	Multiple Myeloma		Solitary Plasmacytoma	MGUS
	Symptomatic	Asymptomatic		
<b>Plasma cell infiltration</b>	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	< 10%	< 10%
<b>Paraprotein</b>	Present	Present	< 30 g/l	< 30 g/l
<b>Myeloma defining events (MDE)</b>	Calcium elevated Renal insufficiency Anemia Bone lesions	Absent	Single site of involvement	Absent

# Multiples Myelom || Prävalenz MGUS

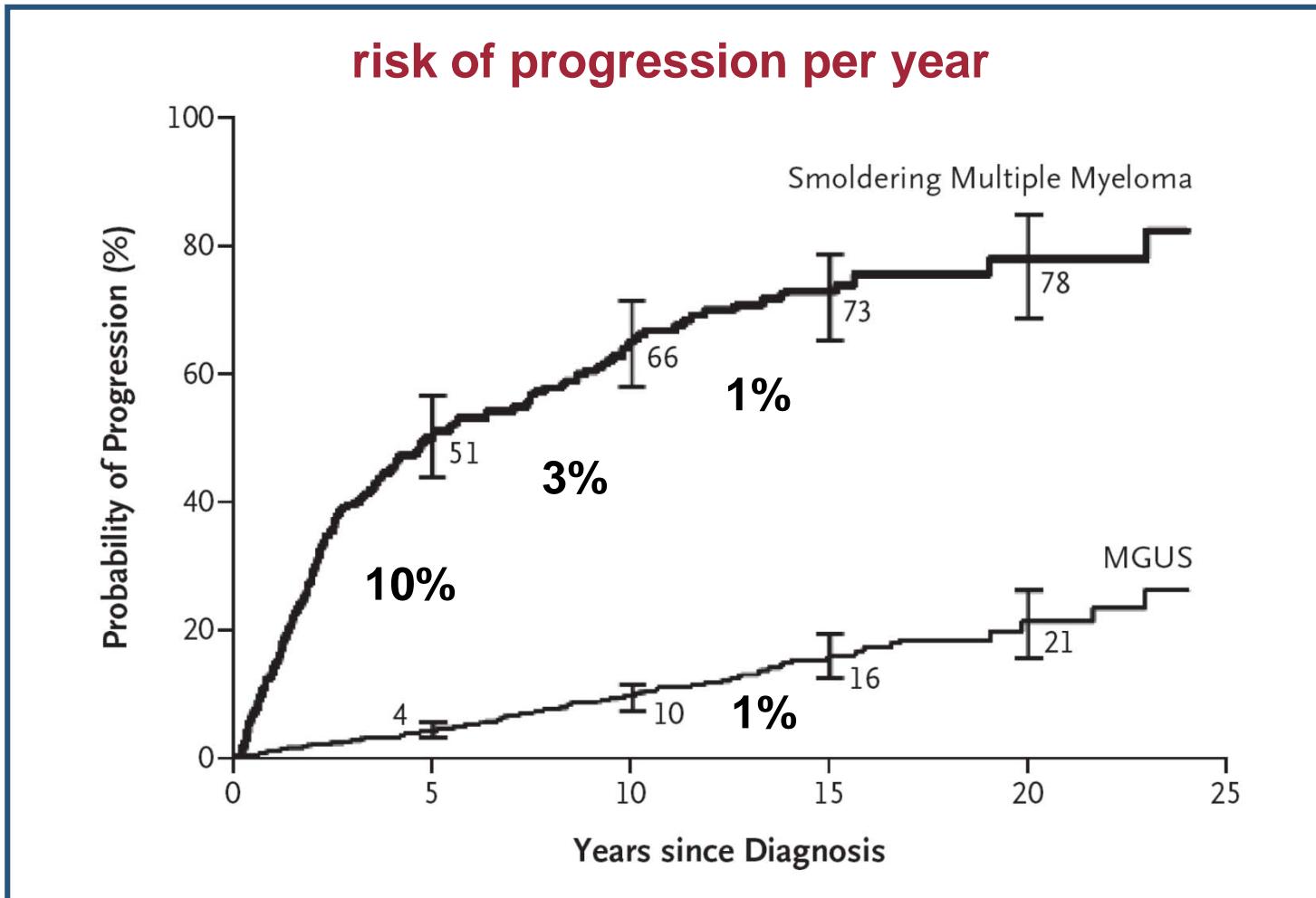


**Risk of disease progression (symptomatic MM): 1% per year**

# Multiples Myelom || Risiko Übergang MGUS – MM



# Multiples Myelom || Progressionsrisiko MGUS / SMM



Kyle et al., N Engl J Med – 2007

# Multiples Myelom || Diagnostik

## Labor:

- BB (Plasmazellen?), Calcium, Kreatinin
- Ig quantitativ oder Elektrophorese; freie LK i.S. + Quotient

## Knochenmark:

- Zytologie reicht aus, Stanze verzichtbar (>10% PC?)
- Molekularzytogenetik bei jungen Patienten: 17p-? t(4;14)?

## Bildgebung:

- Röntgen Skelettstatus ist Standard, alternativ low-dose CT
- Memo: Osteoporose?
- Keine Skelettszintigrafie (niedrige Sensitivität!)

# Multiples Myelom || Bildgebung – Strahlendosis

Imaging technique	Approximate effective radiation dose	Natural background radiation
Skeleton X-ray survey	1-2 mSv	1 year
CT	14-19 mSV	7-9 years
CT (low dose)	1-4 mSV	1-2 years
PET-CT	20 mSV	9 years

# Therapie

# Multiples Myelom II Optionen

watch & wait, keine Therapie

Hochdosis-Dexamethason

Anthrazyklinhaltige Chemotherapie (z.B. VAD)

Melphalan/Prednison (MP)

Bendamustin/Prednison (BP)

MP + Thalidomid (MPT)

Bortezomib + MP (VMP)

Lenalidomid + Dexamethason (RD / Rd)

Mobilisierungs-Chemotherapie (z.B. Hochdosis-Cyclophosphamid)

Hochdosis-Chemotherapie + autologe SCT

Allogene Stammzell-Transplantation

Erhaltungstherapie

# Multiples Myelom II Optionen

watch & wait, keine Therapie

- Hochdosis-Dexamethason
- Anthrazyklinhaltige Chemotherapie (z.B. VAD)
- Melphalan/Prednison (MP)
- Bendamustin/Prednison (BP)

- MP + Thalidomid (MPT)
- Bortezomib + MP (VMP)
- Lenalidomid + Dexamethason (RD / Rd)

- Mobilisierungs-Chemotherapie (z.B. Hochdosis-Cyclophosphamid)
- Hochdosis-Chemotherapie + autologe SCT
- Allogene Stammzell-Transplantation

Erhaltungstherapie

# Multiples Myelom || Optionen

watch & wait, keine Therapie

Hochdosis-Dexamethason  
Anthrazyklinhaltige Chemotherapie (z.B. VAD)  
Melphalan/Prednison (MP)  
Bendamustin/Prednison (BP)

MP + Thalidomid (MPT)  
Bortezomib + MP (VMP)  
Lenalidomid + Dexamethason (RD / Rd)

Mobilisierungs-Chemotherapie (z.B. Hochdosis-Cyclophosphamid)  
Hochdosis-Chemotherapie + autologe SCT  
Allogene Stammzell-Transplantation

Erhaltungstherapie

# Multiples Myelom || Optionen

watch & wait, keine Therapie

Hochdosis-Dexamethason  
Anthrazyklinhaltige Chemotherapie (z.B. VAD)

Melphalan/Prednison (MP)  
Bendamustin/Prednison (BP)

MP + Thalidomid (MPT)  
Bortezomib + MP (VMP)  
Lenalidomid + Dexamethason (RD / Rd)

Mobilisierungs-Chemotherapie (z.B. Hochdosis-Cyclophosphamid)  
Hochdosis-Chemotherapie + autologe SCT  
Allogene Stammzell-Transplantation

Erhaltungstherapie

# Multiples Myelom II Optionen

watch & wait, keine Therapie

Hochdosis-Dexamethason

Anthrazyklinhaltige Chemotherapie (z.B. VAD)

Melphalan/Prednison (MP)

Bendamustin/Prednison (BP)

MP + Thalidomid (MPT)

Bortezomib + MP (VMP)

Lenalidomid + Dexamethason (RD / Rd)

Mobilisierungs-Chemotherapie (z.B. Hochdosis-Cyclophosphamid)

Hochdosis-Chemotherapie + autologe SCT

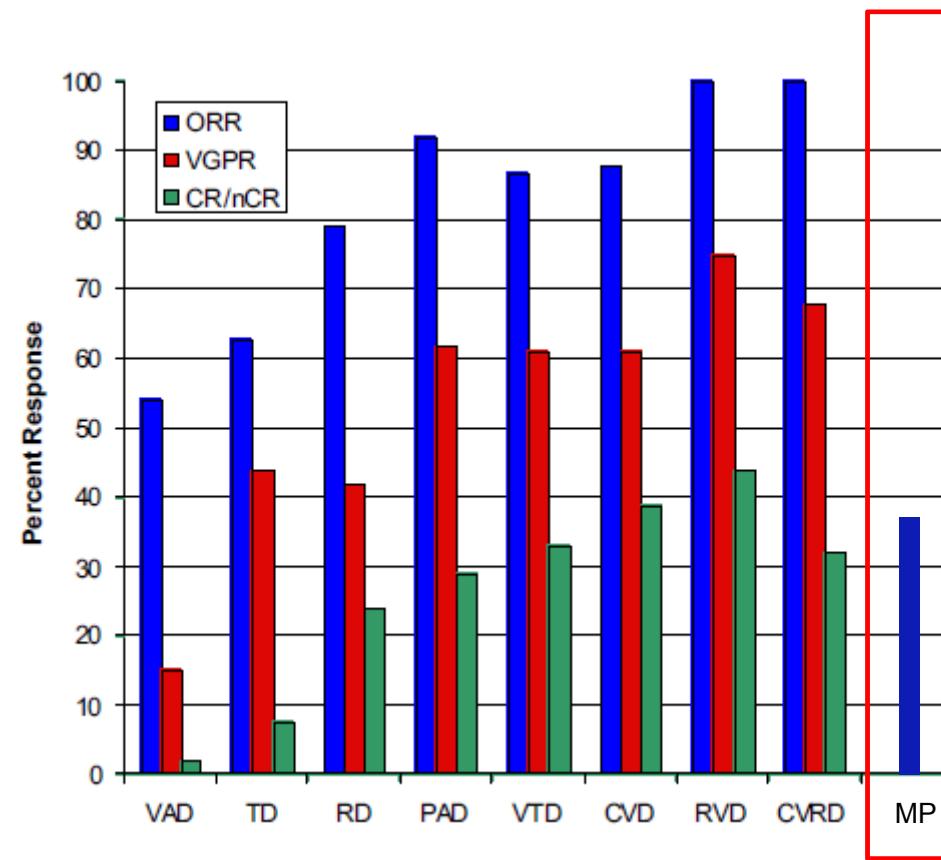
Allogene Stammzell-Transplantation

Erhaltungstherapie

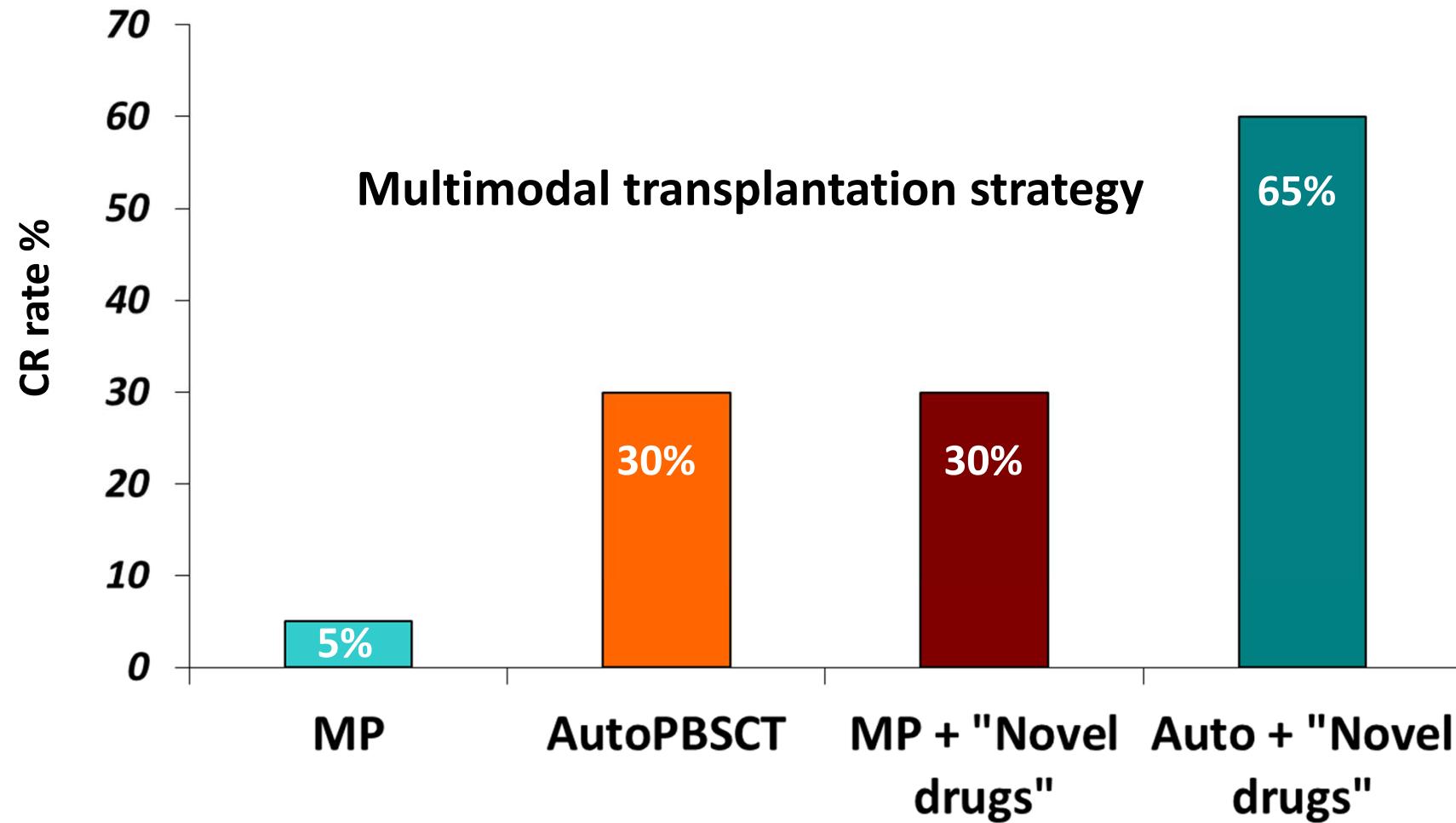
# Therapie jüngerer Patienten

# Multiples Myelom || Bedeutung der Induktion

## Ansprechraten und -qualität unter verschiedenen Regimen



# Multiples Myelom || Therapiekonzepte & CR-Rate



# Multiples Myelom || Erhaltungstherapie mit Thalidomid

## Thalidomide – Meta-analysis (overall survival)<sup>6</sup>

	N	Odds ratio (CI)	p-Value
TT <sup>1</sup>	668	0.82 (0.60 – 1.12)	0.09
IFM 99-02 <sup>2</sup>	597	<b>0.61 (0.33 – 1-13)</b>	<b>0.04</b>
Spencer <sup>3</sup>	243	<b>0.43 (0.21 – 0.91)</b>	<b>0.004</b>
Lockhorst <sup>4</sup>	556	0.96 (0.68 – 1.35)	0.77
Ludwig <sup>5</sup>	289	1.32 (0.47 – 3.71)	0.49
MRC IX <sup>6</sup>	820	<b>0.77 (0.55 – 1.07)</b>	<b>0.04</b>
All Studies <sup>6</sup>	3173	<b>0.80 (0.70 – 0.91)</b>	<b>0.001</b>

<sup>1</sup>Barlogie B, et al. Blood 112:3115-3121, 2008

<sup>2</sup>Attal M, et al. Blood 108:3289-3294, 2006

<sup>3</sup>Spencer A, et al. J Clin Oncol 27:1788-1793, 2009

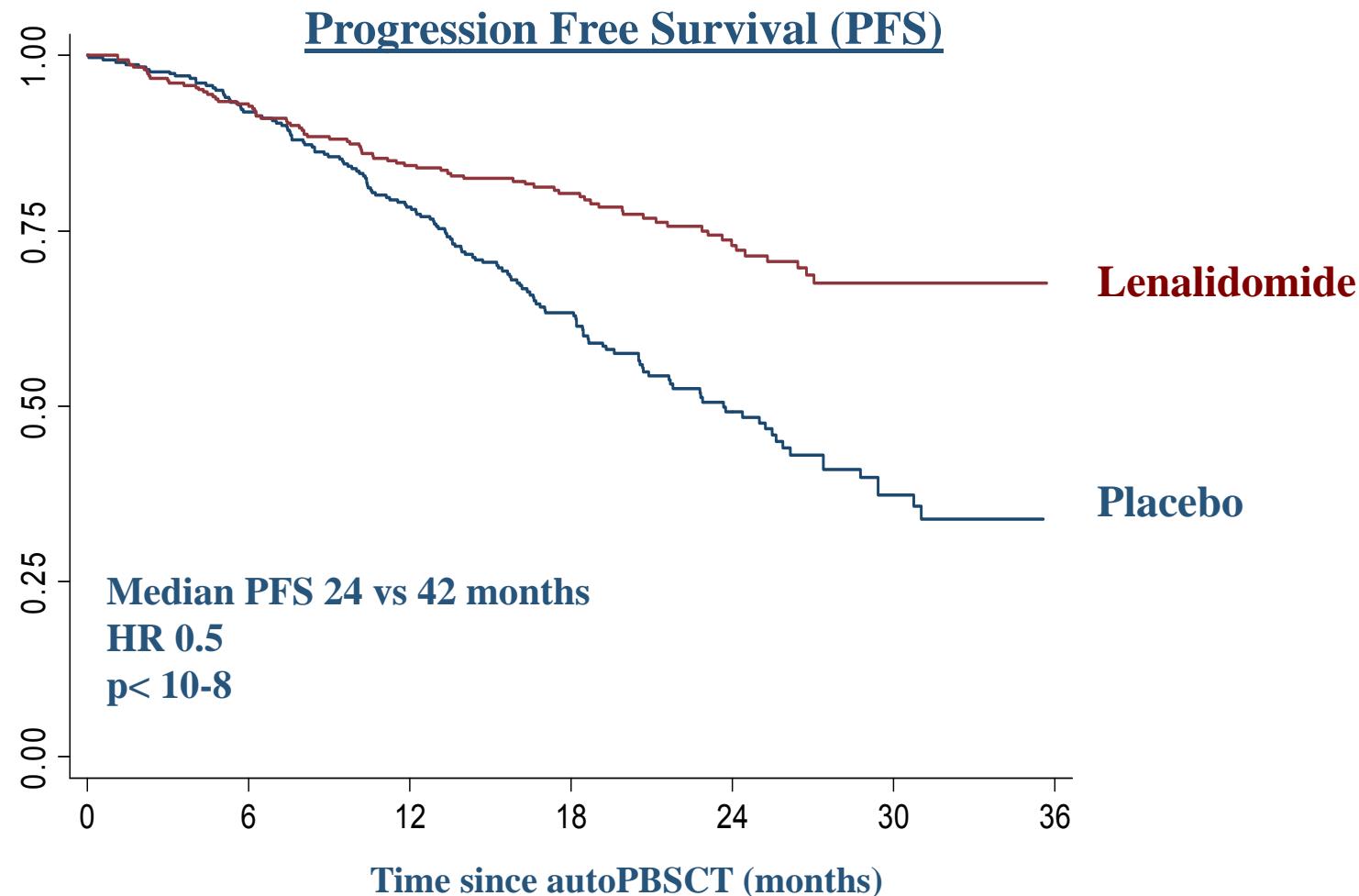
<sup>4</sup>Lokhorst HM, et al. Blood 115:1113-1120, 2010

<sup>5</sup>Ludwig H, et al. Blood 113:3435-3442, 2009

<sup>6</sup>Morgan GJ, et al. Blood 116, 2010 (Abstract 311)

# Multiples Myelom || IFM 2005-02 – PFS post Rando

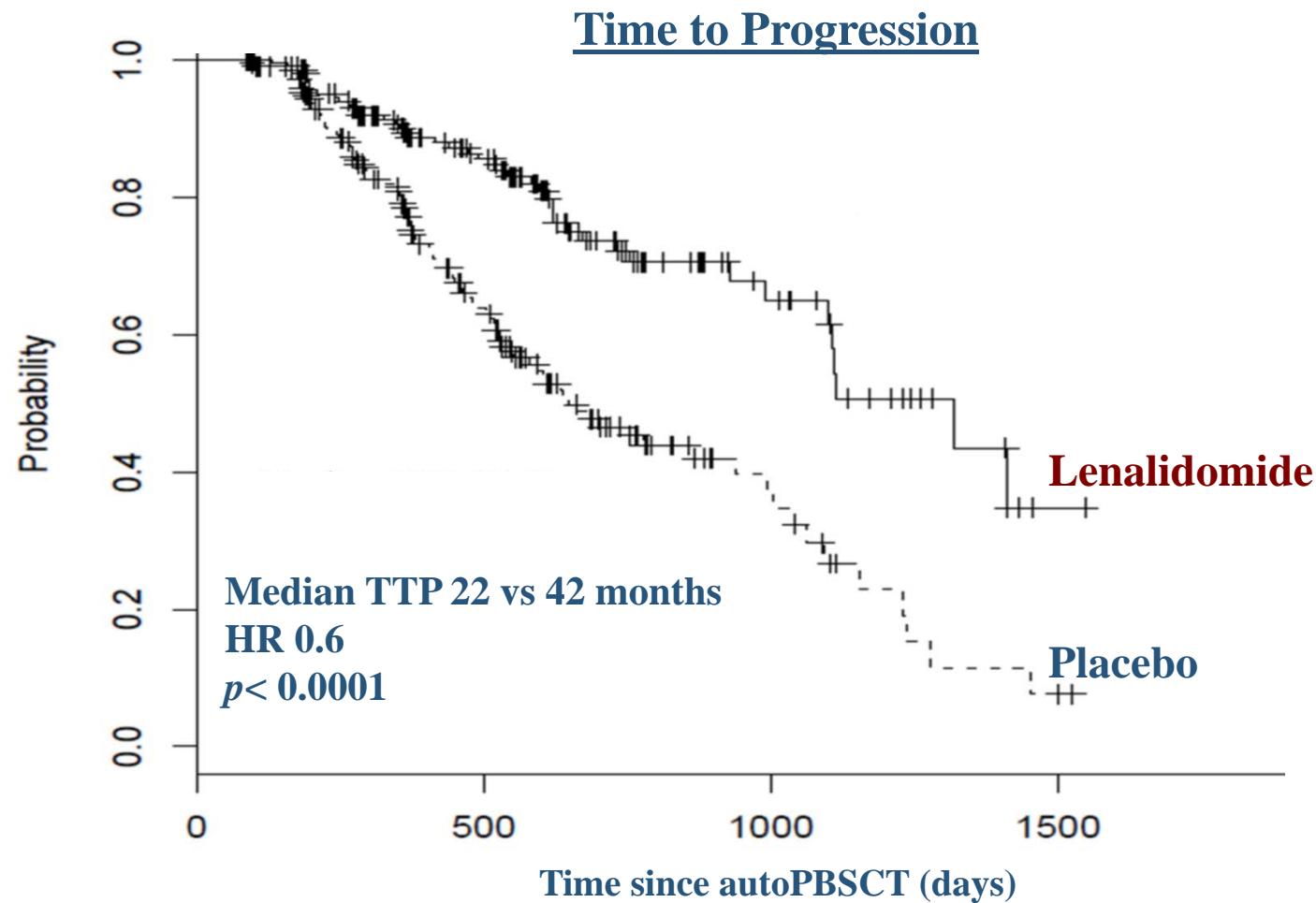
IFM 2005-02 - Maintenance therapy after autoPBSCT



Attal, et al. Blood 116, 2010 (Abstract 310)

# Multiples Myelom || CALGB 100104 – PFS

CALGB 100104 - Maintenance therapy after autoPBSCT

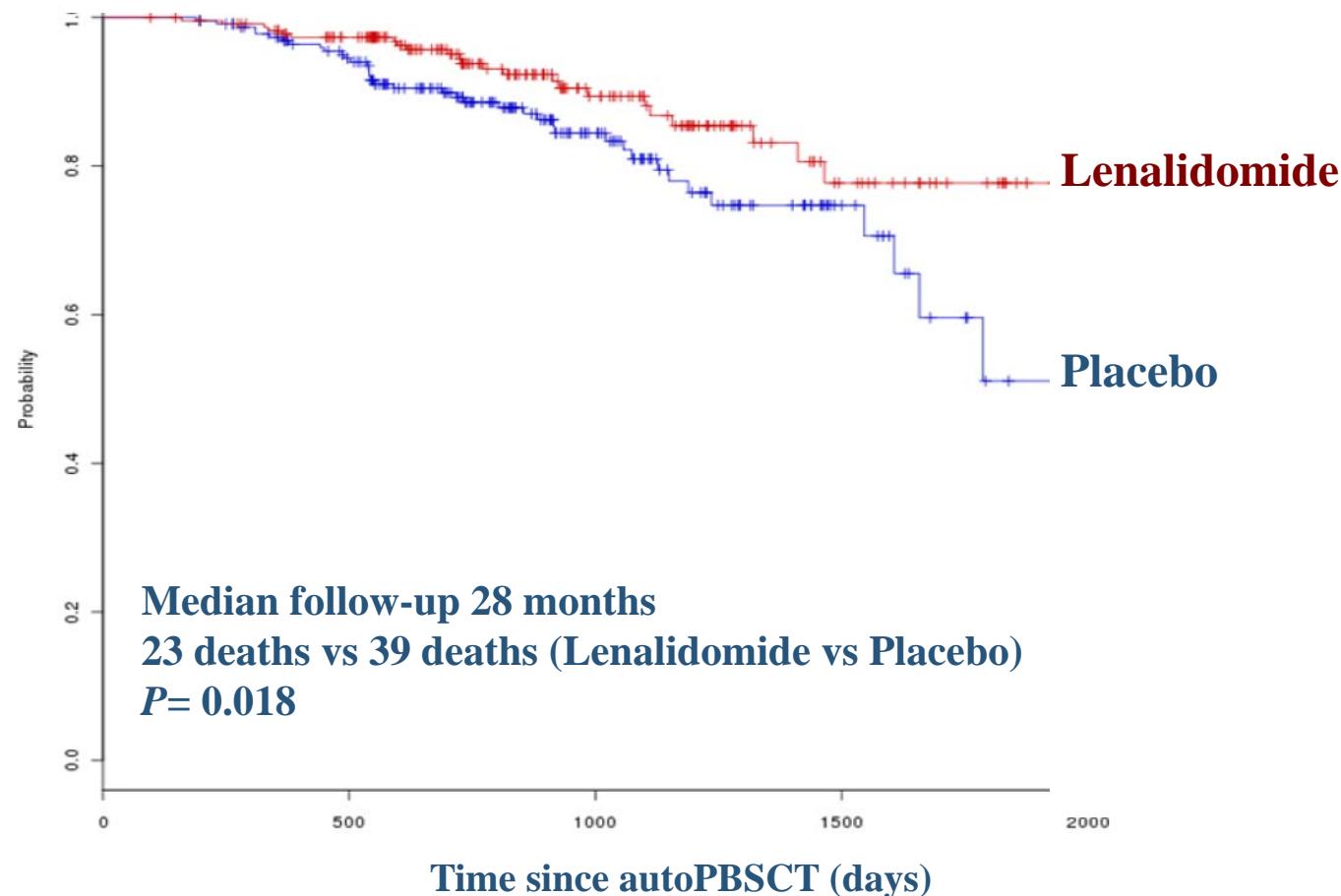


McCarthy, et al. Blood 116, 2010 (Abstract 37)

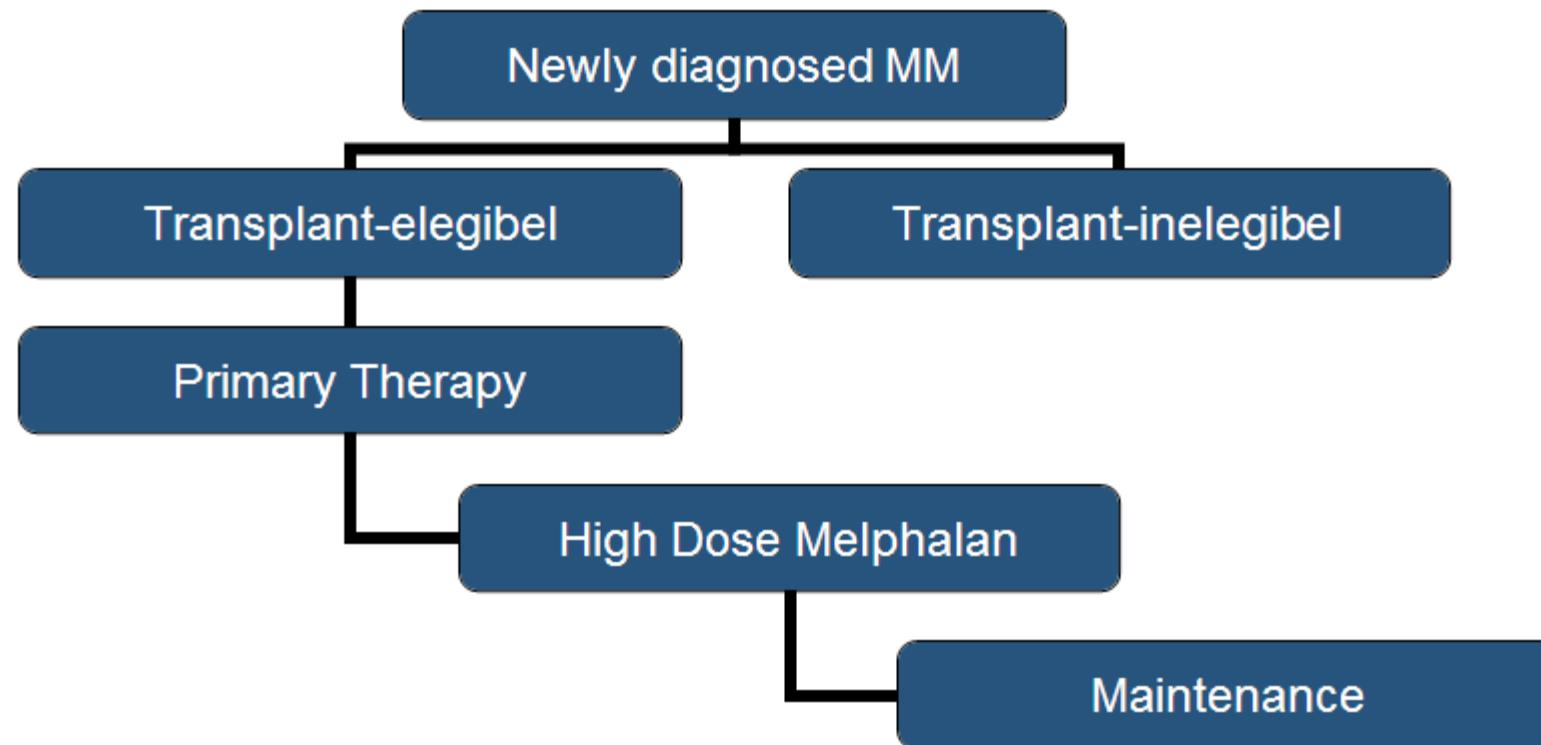
# Multiples Myelom||CALGB 100104 – OS

CALGB 100104 - Maintenance therapy after autoPBSCT

## Overall survival



# Multiples Myelom || Algorithmus



# Multiples Myelom || Therapie bei jüngeren Patienten

- Rasche Krankheitskontrolle zur Vermeidung initialer Komplikationen (Frakturen, Querschnitt; dialysepflichtige Niereninsuffizienz)  
Bsp.: **Bortezomib + Dexa + CTX (Cyclo od. Doxo), 3 Zyklen**
- Restriktiver Einsatz stammzelltoxischer Substanzen (Melphalan)
- Möglichst hochwertige Remission durch intensive Therapie
- Hochdosistherapie ist Standard (in der Regel einmalig)
- Identifikation von Höchstrisikopatienten (Deletion 17p, ca. 5-10%): Beratung über allogene Therapiekonzepte (Zentrum)
- Aufklärung: mOS ca. 8-10 Jahre; Kuration unwahrscheinlich; neue Substanzen in Entwicklung

# Therapie älterer Patienten

## (MP + X)

# Multiples Myelom || Was ist richtig...?

Thalidomid in der **Primärtherapie** älterer Patienten (MPT vs. MP):

- (1) Addition von Thalidomid zu MP verbessert Ansprechraten & progressionsfreies Überleben signifikant, **nicht aber das Gesamtüberleben**
  
- (2) Addition von Thalidomid zu MP verlängert das Gesamtüberleben im Mittel **um mehr als 6 Monate**



## **Thalidomide for previously untreated elderly patients with MM: meta-analysis of 1,685 individual pt. data from 6 randomized trials**

6 randomized controlled trials: MP vs. MPT

n=1,685 previously untreated elderly patients

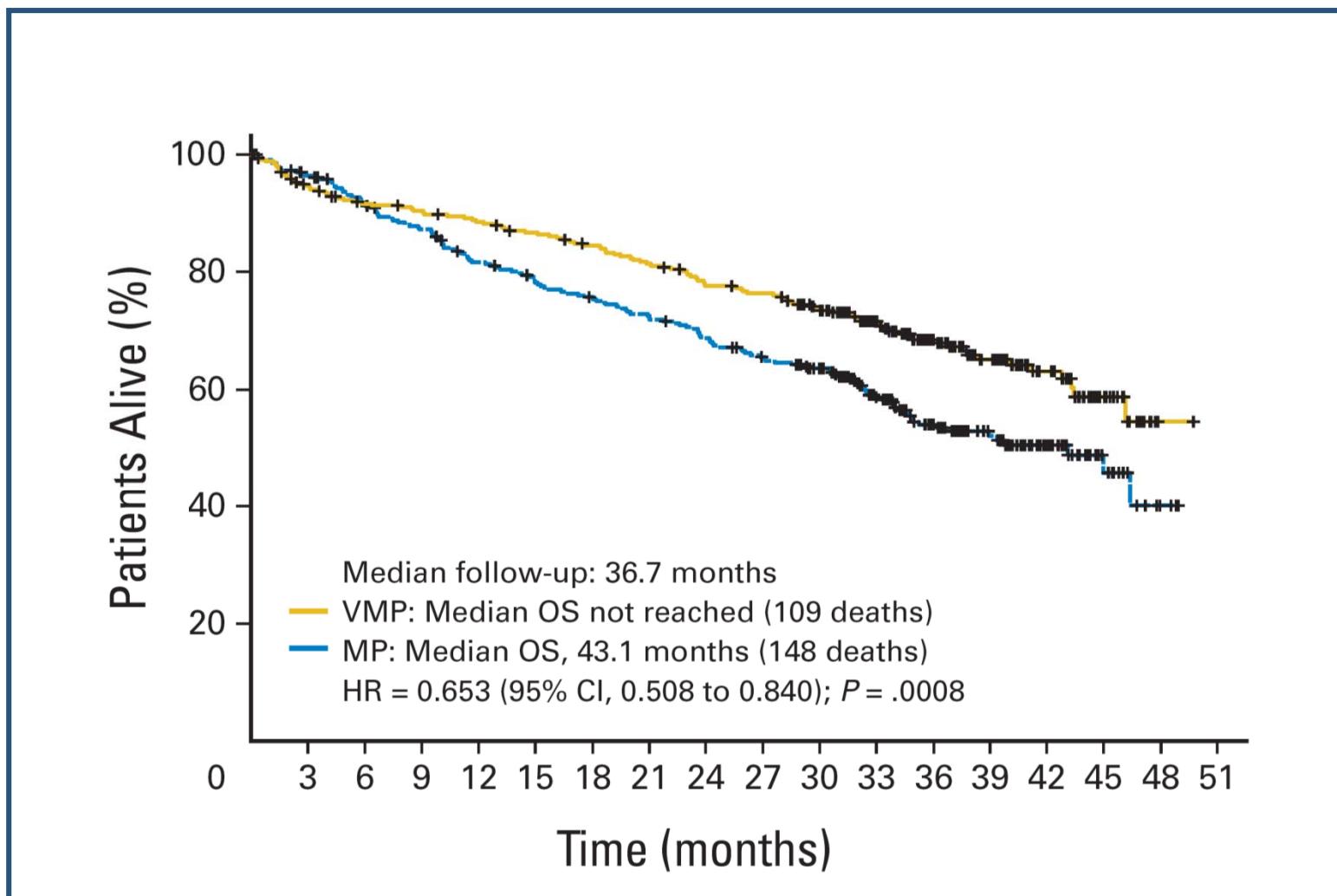
OS: **32.7 m** (MP) vs. **39.3 m** (MPT); HR 0.83, 95% CI 0.73-0.94, p=0.004

PFS: **HR 0.68**, 95% CI 0.61-0.76, p<0.0001

RR (PR or better) **37%** (MP) vs. **59%** (MPT)

**Thalidomide improves OS in previously untreated elderly pts. with MM,  
extending the median OS by on average 20% (6.6 months)**

# Multiples Myelom||VMP vs. MP (VISTA)



Mateos MV, et al. J Clin Oncol 28:2259-2266, 2010  
San Miguel JF, et al. N Engl J Med 359:906-917, 2008

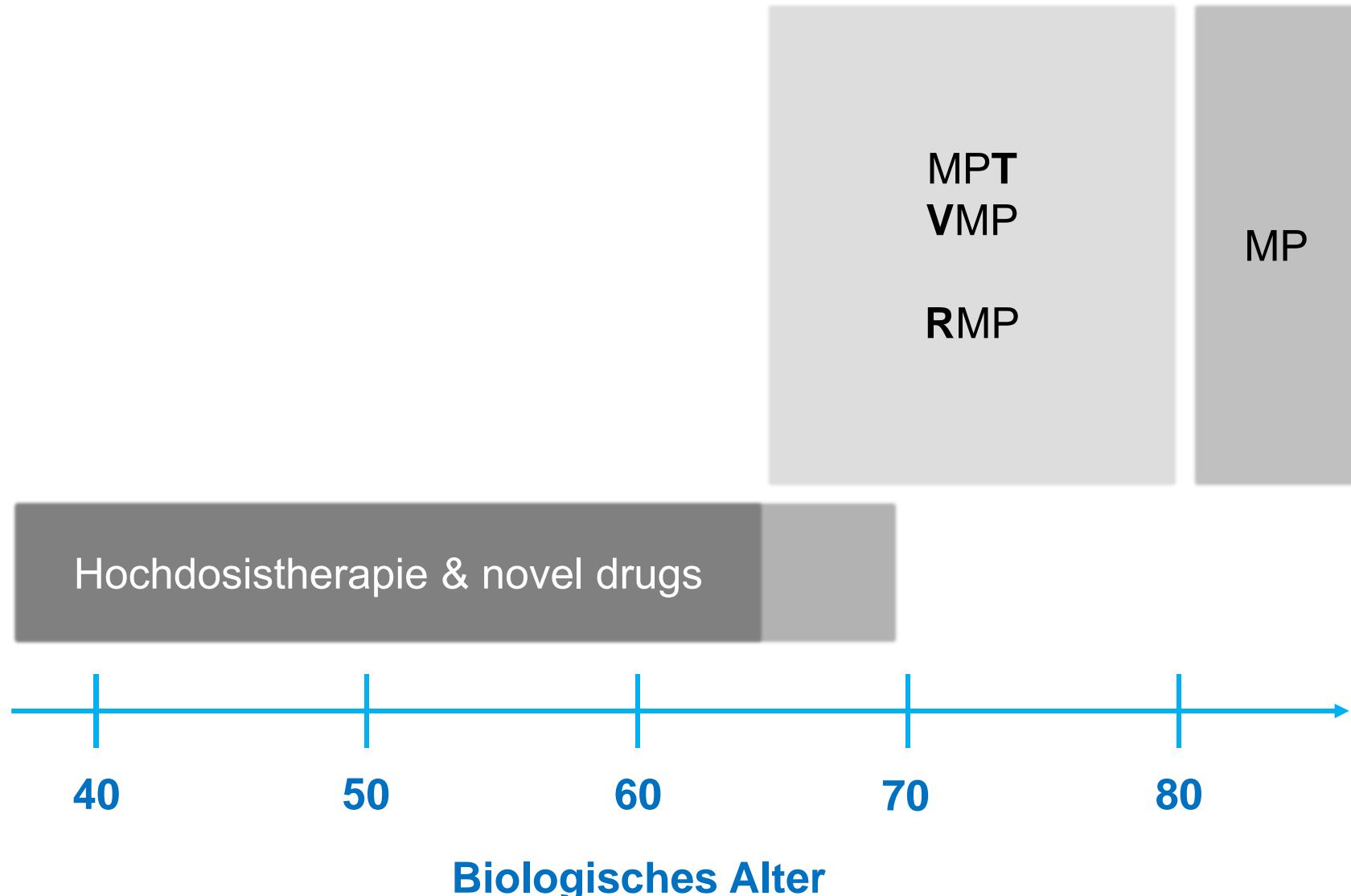
# **Multiples Myelom||Bortezomib – Caveats**

- Periphere Neuropathie
  - 1x wöchentliche Applikation
  - Subkutane Applikation (noch nicht zugelassen)
- Zosterreaktivierung
  - Aciclovir-Prophylaxe (2x 400 mg/d p.o.)
- Zyklische Thrombozytopenie
  - Reversibler Abfall um ca. 70% des Ausgangswertes

# Multiples Myelom || Primärtherapie ohne HD-CTX

	<b>MPT Facon Lancet 2007</b>	<b>VMP San Miguel NEJM 2008</b>
<b>Anzahl Patienten</b>	n=125	n=344
<b>Ansprechen</b> (≥50%)	76%	71%
>VGPR	47%	45%
CR (IF-)	13%	35%
<b>Überleben</b> 1-Jahres OS	88%	?
2-Jahres OS	78%	83%
<b>Toxizität</b> Thrombopenie °3-4	14%	37%
Neutropenie °3-4	48%	40%
PNP °3-4	6%	14%
DVT/TE	12 %	0%

# Multiples Myelom || Alter & Primärtherapie



# Rezidiv

# Multiples Myelom || Treatment & retreatment

Behandlungsindikationen:

- „Clinical relapse“  
*myeloma-defining events* (1 Kriterium ausreichend)
- „Paraprotein relapse“  
Verdoppelung des monoklonalen Proteins in ≤ 2 Monaten

# Multiples Myelom || Strategien im Rezidiv

## Komorbidität und Allgemeinzustand des Patienten?

- Hochdosistherapie / ASCT
  - wenn nicht 1st line oder wenn Remission anhaltend (ca. 3 Jahre)
- Allogene SCT
  - junge Hochrisikopatienten
- Wiederaufnahme der letzten Therapie
  - wenn zuvor anhaltende Remission
- Neue Substanz oder neue Kombination
- Studie?

# Multiples Myelom || RD (480 mg) oder Rd (160 mg)...?

- ▶ RD (480 mg Dextro; 3x4 Tage) vs. (Rd 160 mg Dextro; 1x/Wo.)
- ▶ Als Induktion vor Hochdosistherapie oder kontinuierlich; n=445
- ▶ Primärer Endpunkt: Ansprechen nach 4 Zyklen (EBMT)

	RD	Rd	p
RR (CR/PR)	79%	68%	.008
OS (1 Jahr)	87%	96%	.0002
AE Grad III/IV	52%	35%	.0001
Todesfälle (4 Mon.)	12/222	1/220	.003

*Rajkumar et al, Lancet Oncol 2010*

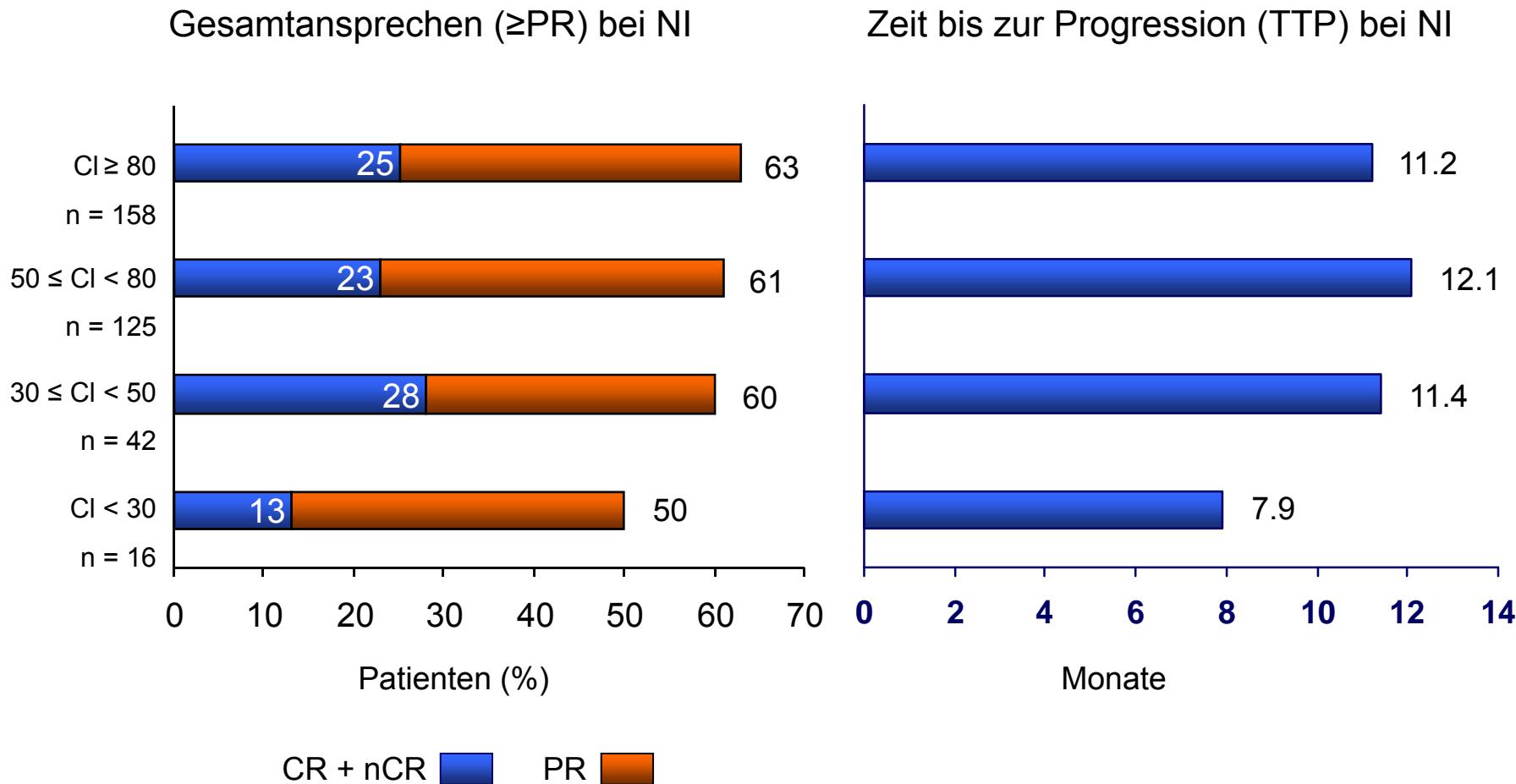
# Multiples Myelom||RD (480 mg) oder Rd (160 mg)...?

## Häufigste Grad III/IV Nebenwirkungen

	RD	Rd	p
TVT	26%	12%	.0003
Infektionen/ Pneumonie	16%	9%	.04
Fatigue	15%	9%	.08

*Rajkumar et al, Lancet Oncol 2010*

# Multiples Myelom || Lenalidomid & Nierenfunktion



# Multiples Myelom || Lenalidomid & Thrombembolie

- Lenalidomid mono: keine Prophylaxe
- Len/Dex (low-dose, 160 mg): ASS 100 mg/d
- Len/Dex (high-dose, 480 mg): LMW-Heparin oder Marcumar (INR 2-3)
- Cave: Beachtung weiterer Risikofaktoren! Hohe Tumorlast bei Erstdiagnose, Erythropoetin und Anthracycline erhöhen das Risiko für eine VTE weiter!

# Multiples Myelom || Lenalidomid/Dexa – Praxis

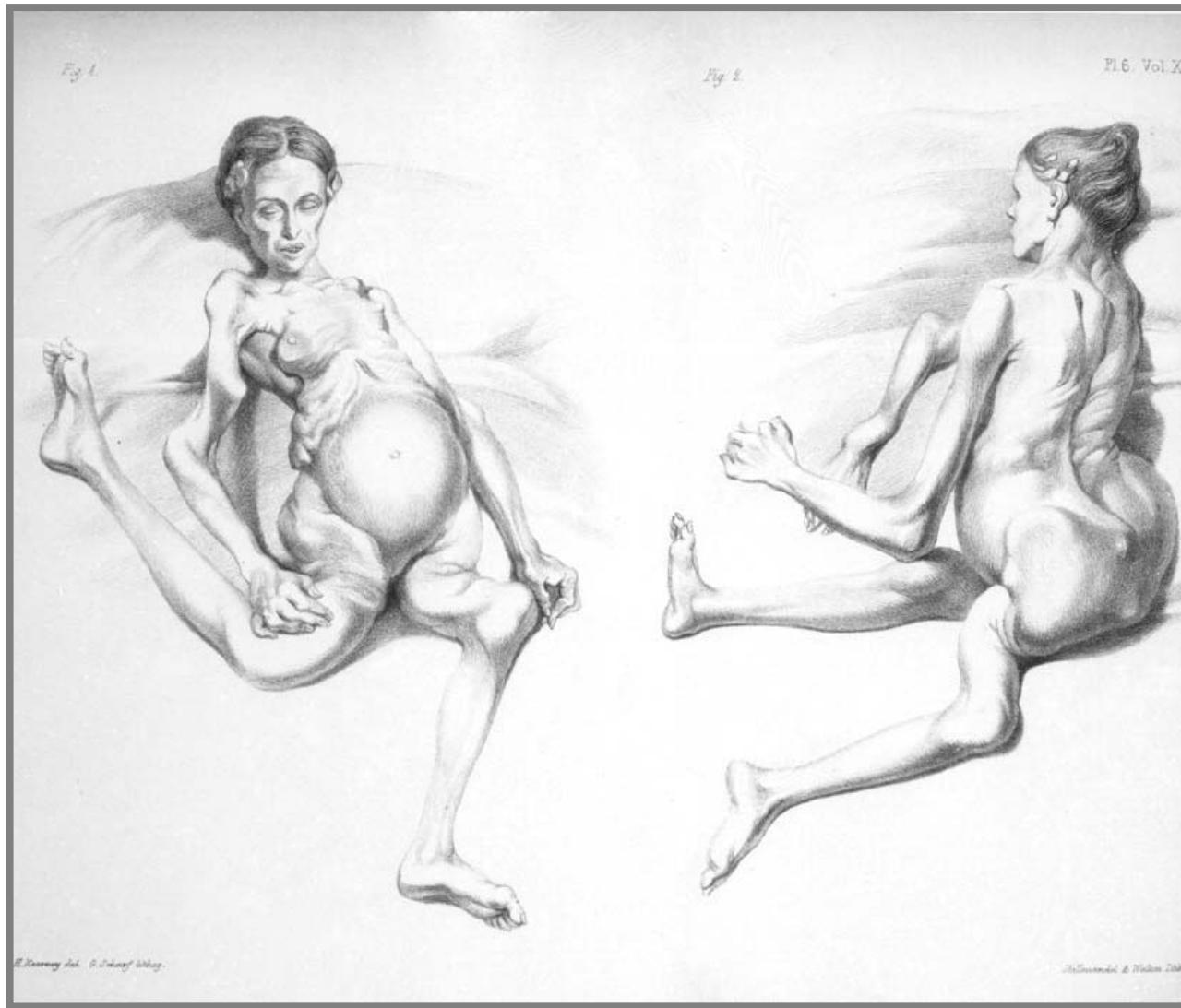
- Therapie mit niedriger Dexamethason-Dosis (40 mg/Wo.)
- Behandlung bis Progress oder Intoleranz
- Bei „Rd“ Thromboseprophylaxe mit ASS 100 mg/d (4-6 Monate)
- Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz notwendig, Lenalidomid ist aber nicht nephrotoxisch
- Bei älteren Patienten primär mit niedrigerer Dosis beginnen (15 mg/d)
- Keine Kreuzresistenz mit Thalidomid, also auch nach Vortherapie mit Thalidomid einsetzbar

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Fragen?



# Multiples Myelom || Sarah Newbury (1844)



<b>Alle Schweregrade</b>	<b>Bortezomib</b>	<b>Thalidomid</b>	<b>Lenalidomid</b>
Neutropenie ( <sup>o</sup> 3-4), %	14	11	<b>35</b>
Thrombozytopenie ( <sup>o</sup> 3-4), %	<b>30</b>	n. berichtet	13
Periphere Neuropathie, %	<b>36</b>	<b>28</b>	6
Sedierung, %	n. berichtet	<b>54</b>	selten
Obstipation, %	<b>42</b>	<b>56</b>	<b>42</b>
Diarrhoe, %	<b>57</b>	2	<b>39</b>
Fatigue, %	<b>42</b>	<b>20-50</b>	<b>46</b>
Hypotension, %	12	5-20	n. berichtet
Hautreaktionen, %	18	18	<b>22</b>
VTE / LE, %	<1	2	<b>13</b>
Bradykardie, %	<1	8	<1
Varizella zoster, %	<b>30</b>	n. berichtet	n. berichtet

Glasmacher et al, Br J Haematol, 2006; Richardson et al, N Engl J Med, 2005;  
 REVLIMID® CHMP Assessment Report, EMEA 2007; Celgene, Data on file; Fachinformation REVLIMID®;  
 Delforge M, EJHP Practice, 2006; Kim, Haematologica 2007 [abstract]

## Use of bisphosphonates in MM

### ***Bisphosphonates***

- Suppressing osteoclast activity
- Recommended for all MM patients with lytic bone lesions
- Prevention of skeletal related events
- Preferable pamidronate or zoledronic acid
- Risk of Osteonecrosis of the jaw (ONJ) with long time use
- Pamidronate 30 mg probably equal effective as 90 mg
- Zoledronic acid improves survival compared to clodronic acid

Kyle RA, et al. J Clin Oncol 25:2464-2472, 2007  
Gimsing P, et al. Lancet Oncol 11:973-982, 2010  
Morgan GJ, et al. Lancet 376:1989-1999, 2010

## Use of bisphosphonates in MM – Guidelines

	<b>ASCO<sup>1</sup> (J Clin Oncol, 2007)</b>	<b>Mayo Clinic<sup>2</sup> (Mayo Clin Proc, 2007)</b>	<b>IMWG<sup>3</sup> (Mayo Clin Proc, 2007)</b>
<b>Initial treatment</b>	<b>Monthly for 2 years, if CR and/or plateau phase (Then, seriously consider to stop BP)</b>	<b>Monthly for 2 years, if complete response and/or plateau phase</b>	<b>Monthly for 1 year if CR or VGPR, for 2 years if less than VGPR</b>
<b>Further treatment</b>	<b>At discretion of treating physician, if still active disease after 2 years</b>	<b>For patients with active disease beyond 2 years, therapy can be decreased to every 3 months.</b>	<b>Not recommended</b>
<b>Preferred BP</b>	<b>PAM &gt; ZOL &gt; CLO</b>	<b>PAM</b>	<b>PAM or CLO</b>

BP bisphosphonate

CR complete remission

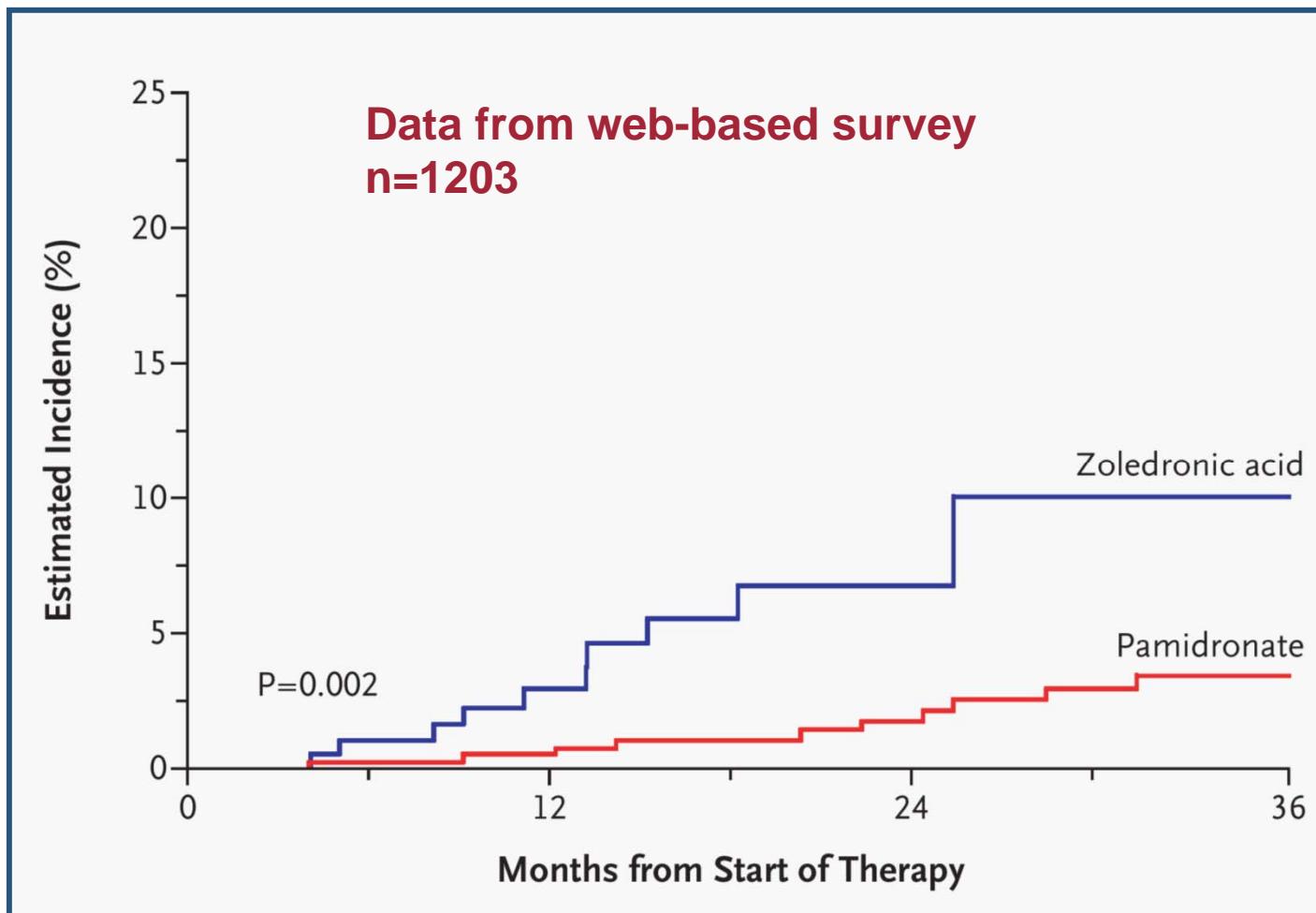
VGPR very good partial remission

<sup>1</sup>Kyle RA, et al. J Clin Oncol 25:2464-2472, 2007

<sup>2</sup>Lacy MQ, et al. Mayo Clin Proc 81:1047-1053, 2006

<sup>3</sup>Durie BG. Mayo Clin Proc 82:516-517, 2007

## Use of bisphosphonates in MM – Osteonecrosis of the jaw (ONJ)



Durie BG, et al. N Engl J Med 353:99-102, 2005

## Use of bisphosphonates in MM – Osteonecrosis of the jaw (ONJ)



- Severe aseptic bone destruction
- Affecting maxilla and mandible
- Associated with iV use of bisphosphonates
- Dental counseling and thorough oral hygiene are essential preventive measures

Durie BG, et al. N Engl J Med 353:99-102, 2005  
Dimopoulos MA, et al. Ann Oncol 20:117-120, 2009

# Multiples Myelom || Lenalidomid-Erhaltungstherapie

**Randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (N=614)**

Patienten < 65 Jahren, kein Progress,  
≤ 6 Monate nach ASCT in *first line*

Konsolidierung:  
Lenalidomid mono 25 mg/d p.o.  
d 1-21 alle 28d für 2 Monate

Arm A  
Placebo bis Progress  
(N=307)

Arm B  
Lenalidomid bis Progress  
10-15 mg/d d1-28  
(N=307)

Primärer Endpunkt:

Sekundäre Endpunkte:

PFS

CR, TTP, OS, Feasibility Lenalidomid-Langzeitgabe

Attal et al, ASCO 2010, #8018

# Multiples Myelom || IFM 2005-02 – AE (Grad 3-4)

AE (Grad 4)	Placebo	Lenalidomid
Anämie	0%	3% (2%)
Thrombozytopenie	3%	8% (3%)
Neutropenie	6% (1%)	31% (7%)
Febrile Neutropenie	0%	0.1%
Infektionen	4%	8%
DVT	0.3%	0.6%
Hauterkrankungen	1%	4%
Fatigue	0.6%	2%
Periphere Neuropathie	0.3%	0.4%
Neoplasien	0.9%	1%

Definitive Abbrüche wegen SAE:  
Plazebo = 4% vs Lenalidomid = 6% (n.s.)

# **Multiples Myelom||Thalidomid-Erhaltungstherapie**

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von  $\geq 65$  Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.

- Keine Zulassung
- Langzeitanwendung problematisch (z.B. PNP)



# Multiples Myelom || Stadium nach Salmon & Durie

	Stadium I alle Kriterien	Stadium III mind. ein Kriterium
Hämoglobin	>10 g/dl	< 8.5 g/dl
Serum-Ca <sup>++</sup>	normal	>3 mg/dl
Osteolysen	maximal eine	fortgeschritten
IgG	<50 g/l	>70 g/l
IgA	<30 g/l	>50 g/l
Leichtketten (Urin)	<4 g/24h	>12 g/24h

A = normale Nierenfunktion (Krea <2.0 mg/dl)

B = Nierenfunktionsstörung (Krea >2.0 mg/dl)

Stadium II: weder Stadium I, noch Stadium III

# **Multiples Myelom** || myeloma-defining events (MDE)

## Symptomatisches multiples Myelom

### Nierenfunktion

früher: Kreatinin i.S. > 2,0 mg/dl (>173 mmol/l)

jetzt: eGFR (<50 ml/min. oder signifikante Veränderung im Verlauf)

### Anämie

früher: Hb <10 g/dl oder 2g/dl unter dem unteren Referenzwert

jetzt: idem

### Knochenläsionen

früher: Osteolysen (Röntgen); Osteoporose mit Wirbelkörperfraktur

jetzt: wenn Röntgen negativ: MRT mit  $\geq 3$  fokalen Läsionen (falls durchgeführt)

### Hyperkalziämie

früher: >2,75 mmol/l oder oberhalb Referenzbereich; Korrektur (Albumin)

jetzt: idem

### Hyperviskosität (neu)

*Consensus guideline, 13th IMW – Mai 2011*