

Multiples Myelom/Plasmozytom: Von therapeutischer Resignation zum Aufbruch

**Priv.-Doz. Dr. Axel Glasmacher
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Univ. Bonn**

Patientenveranstaltung am 19.06.2004

Fortschritte in der Therapie des multiplen Myelomes

1844	Erster Fallbericht aus Glasgow
1920+	Einführung der Strahlentherapie
1969	Erfolgreiche Chemotherapie mit Alkeran® und Decortin®
1984	Chemotherapie refraktärer Erkrankungen mit VAD
1992	Erstes erfolgreiches Bisphosphonat: Ostac®
1996	Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzellreinfusion
1999	Thalidomid für refraktäre Erkrankungen
2003	Velcade® für refraktäre Erkrankungen

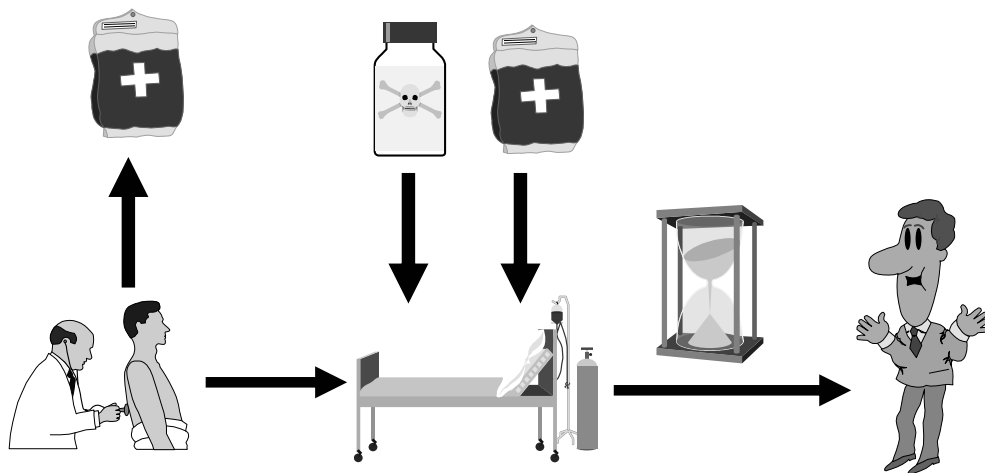
Hochdosis-Therapie

- **Standard-Therapie:**
 - Melphalan 15 mg/m² (Prednison 60 mg/m² x 4)
- **Hochdosis-Therapie:**
 - Melphalan 200 mg/m² (über 1-2 Tage)
- **Dosis-Steigerung: 13fach**
- **Supportive Therapie:**
 - Autologes Knochenmark: Neutropenie ca. 28 d
 - Periphere Blutbildstammzellen: Neutropenie ca. 12 d
Frühtodesfälle: ca. 2%

Ablauf der Hochdosistherapie

- **Mobilisationstherapie**
 - Entnahme von peripheren Stammzellen
- **Hochdosistherapie**
 - Starke Chemotherapie
 - Rückgabe der Stammzellen
 - Aplasiaphase (Schleimhautschäden, Infektionen)
 - Erholung des Knochenmarkes
 - Erholung der Schleimhäute
 - Nachbetreuungsphase

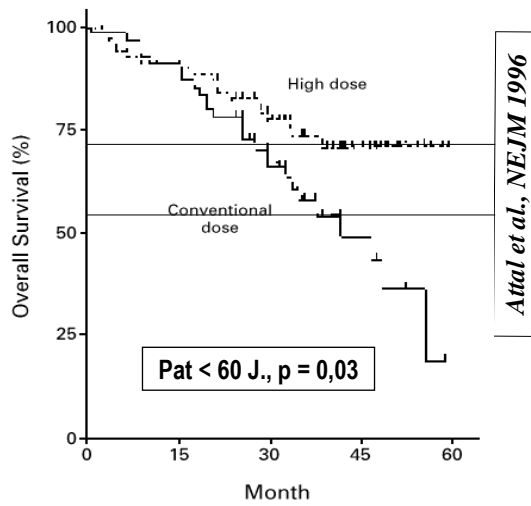
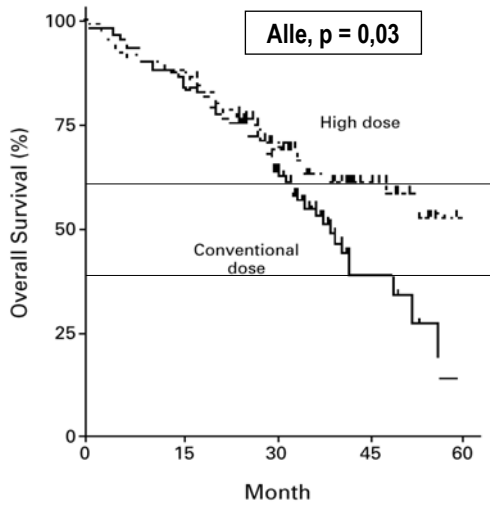
Ablauf der autologen Stammzelltransplantation



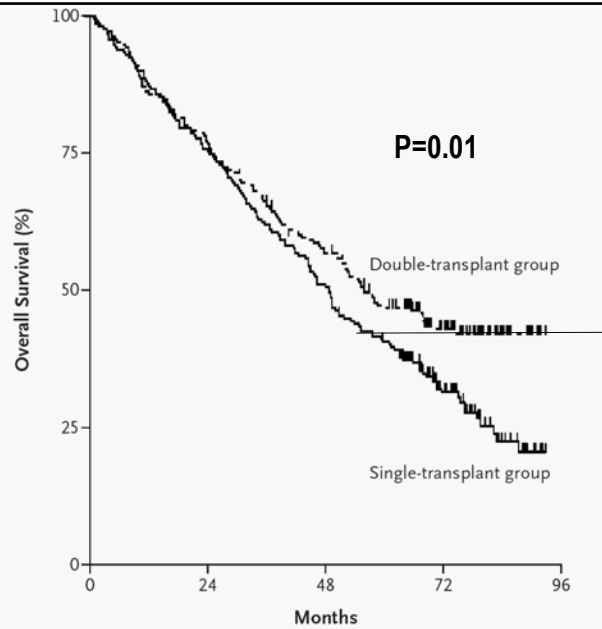
Hochdosis-Therapie: Nebenwirkungen

- **Häufige Probleme:**
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Schleimhautschäden
 - Fieber, Infektionen
- **Seltene Probleme:**
 - Langsames Anwachsen der Zellen
 - Lungenentzündung während der Aplasie
 - Infektionen nach der Entlassung
- **Große Probleme (sehr selten)**
 - Todesfälle unter 5%

Autologe KMT vs. konv. Therapie



Single vs. Tandem-Transplantation

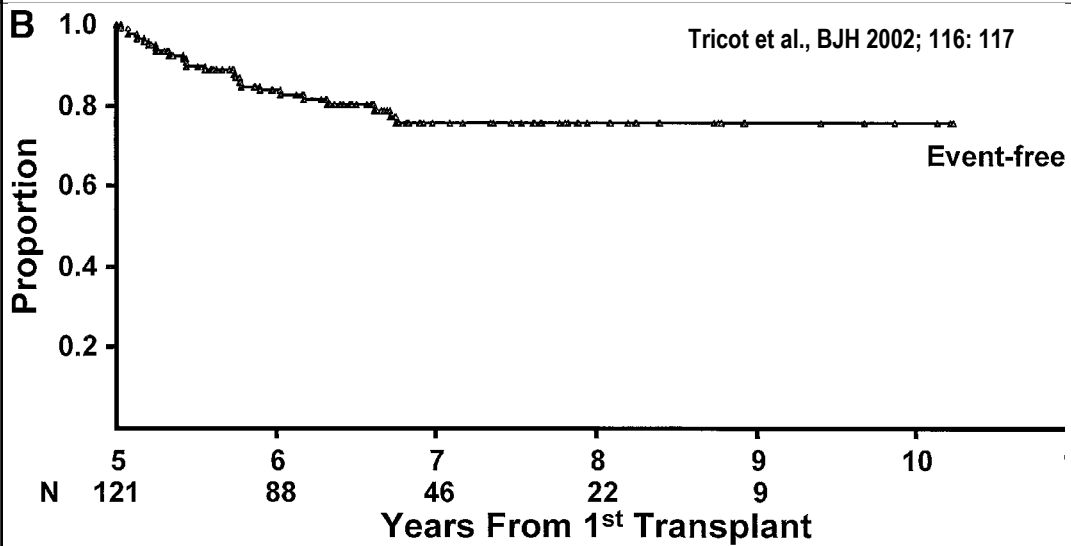


Probability of Overall Survival (95% CI)

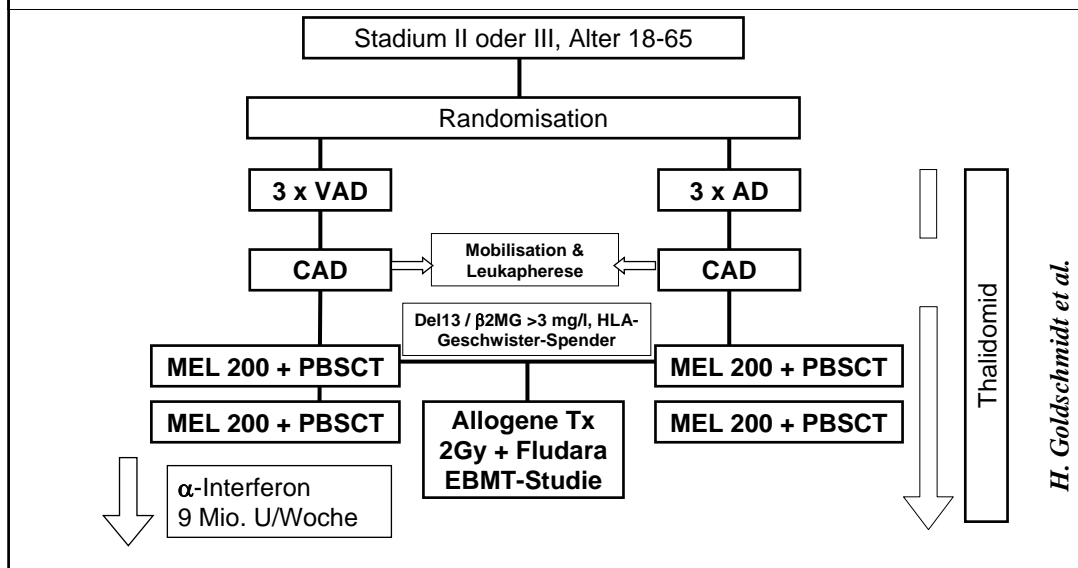
Single-transplant group	50 (43–57)	31 (24–38)	20 (13–29)
Double-transplant group	57 (49–64)	42 (35–50)	42 (34–49)

Attal et al., NEJM 2003; 349: 2495

EFS von 121 Pat. mit Myelom und einem DFS von mehr als 5 Jahren nach HDT



Heidelberger Studie IV: Tandem-Tx +/- Thalidomid



Erhaltungstherapie

- **Interferon**
 - Zugewinn 6-9 Monate Überleben
 - Nebenwirkungen
 - “Ein Versuch ist es wert.”
- **Glukosteroide (Decortin / Fortecortin)**
 - Gut wirksam, verträglich
 - Zur Zeit nicht in Studien
- **Thalidomid**
 - Keine Daten für Erstbehandlung
 - Erhaltungstherapie im Rezidiv

Allogene Stammzelltransplantation

- **“Konventionell” (= volldosiert)**
 - Nicht empfohlen
- **“Reduziert” (schwächere Strahlen-/Chemotherapie)**
 - Weniger Nebenwirkungen in den ersten Monaten
 - Starke immunologische Nebenwirkungen
 - Deutliche Sterblichkeit
 - Chance der Heilung
- **Resumé:**
 - Jüngere Patienten, eher erst im Rezidiv
 - Noch experimentell

Zusammenfassung: Hochdosistherapie

- **Besser als Standardtherapie**
- **20% mehr Überleben nach 5 Jahren**
- **Zweimal ist besser als einmal**
- **Nicht gut verträglich, aber verträglich**
- **Bis 65 Jahre in (fast) jedem Fall**
- **Einzelne ältere Patienten ebenfalls sinnvoll**

Thalidomid: Wiedergeburt „aus der Asche“

- **Contergan-Katastrophe**
- **Weltweites Vertriebsverbot**
- **Entdeckung der Wirkung bei Lepra**
- **Wirkung bei AIDS-Problemen**
- **Forschung zur Hemmung der Gefäßneubildung**
- **Einsatz beim Multiplen Myelom**

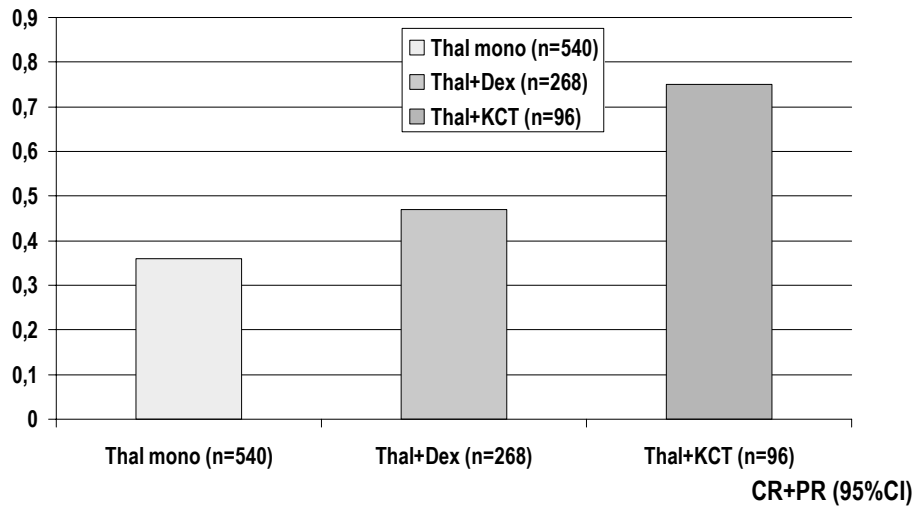
Wie wirkt Thalidomid?

- **Viele verschiedene Wege gegen die Myelom-Zelle:
eine Auswahl:**
 - Hemmung der Gefäßneubildung
 - Hemmung von Wachstumsfaktoren
 - Hemmung der Zusammenarbeit mit Umgebungszellen
 - Förderung immunologischer Angriffe
 - Direkte Schäden an der Myelom-Zelle

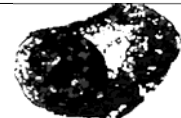
Thalidomid-Wirkung

- **Patienten mit refraktärer/rezidivierter Erkrankung**
 - **Monotherapie:** Ansprechen bei ca. 30%
Studien bei mehr als 1.000 Patienten
 - **Kombinationstherapie:**
 - mit Dexamethason (Fortecortin):
vermutlich besseres Ansprechen
 - mit Zytostatika
 - sehr gutes Ansprechen (60-80%)
 - aber auch mehr Nebenwirkungen
- **Patienten mit Neuerkrankung:**
 - Studien abwarten

Thalidomid beim fortgeschrittenen Multiplen Myelom



T-CID Studie: Therapieregime



www.myelom.net

- **Kombinationstherapie T-CID**
 - Thalidomid (T), max. 400 mg/d, p.o.
 - Cyclophosphamid (C), 200 mg/m²/d, d1-4, p.o.
 - orales Idarubicin (I), 8-10 mg/m²/d, d1-4, p.o.
 - Dexamethason (D), 40 mg/d, d1-4, 8-11 p.o.
 - orale Applikation - hohe Dosisintensität
- Für Patienten mit refraktärer Erkrankung oder Rückfall
- Intensive Therapie – Therapieziel Remission

Thalidomid-Einnahme

- **Kapseln zu 50 mg**
- **Einnahme abends vor dem Schlafengehen**
- **Einnahme jeden Tag, keine Unterbrechung**
- **Suche nach der verträglichen Dosis**
 - **Langsame Steigerung**
 - **Verminderung bei Unverträglichkeit**

Thalidomid-Nebenwirkungen

- **Nervenschäden**
 - **Taubheitsgefühl, Schwindel, Mißempfindungen**
- **Müdigkeit**
- **Verstopfung**
- **Verlangsamung des Herzschlages**
- **...**

Nie wieder Thalidomid-Schäden bei ungeborenen Kindern!

- **Risiko-Minimierungs-System**
- **Tabletten NIE weitergeben**
- **Sicher aufbewahren**
- **Sicherer Verhütungsschutz (♀+♂)**
- **Kein Blut, keinen Samen spenden**
- **Regelmäßige Schwangerschaftstests**



Bortezomib – Velcade®

- **Eine neue Substanzklasse: Proteasomen-Inhibitor**
- **Ein neuer Wirkungsmechanismus**
- **Keine Beziehung zu anderen Therapien**

Wie wirkt Velcade®

- **Proteasom:**
 - Eine Art Müllabfuhr, die nur bestimmte Stoffe abholt
 - Velcade® hemmt das Proteasom
- **Gehemmtetes Proteasom:**
 - Einige Stoffe (auch IκB) werden nicht abgebaut und reichern sich an
- **Anreicherung dieser Stoffe führt zu:**
 - Hemmung des Tumorwachstums
 - Zelluntergang

Wie wird Velcade® verabreicht?

- Kurze Injektion in die (Arm-) Vene
- Ambulant
- Zweimal pro Woche über zwei Wochen, 10 Tage Pause
- Also
 - Montag und Donnerstag, 1. Woche
 - Montag und Donnerstag, 2. Woche
 - 3. Woche Pause
 - Dann von neuem

Nebenwirkungen von Velcade®

- Erschöpfung
- Übelkeit / Erbrechen / Appetitminderung
- Durchfall / Verstopfung
- Abfall der Blutplättchen (Blutungen)
- Nervenschäden (taubes Gefühl, Kribbeln, Schmerzen)
- Blutdruckabfall

Was können Sie tun?

Große Trinkmenge, Zusammenarbeit mit Ihrem Arzt

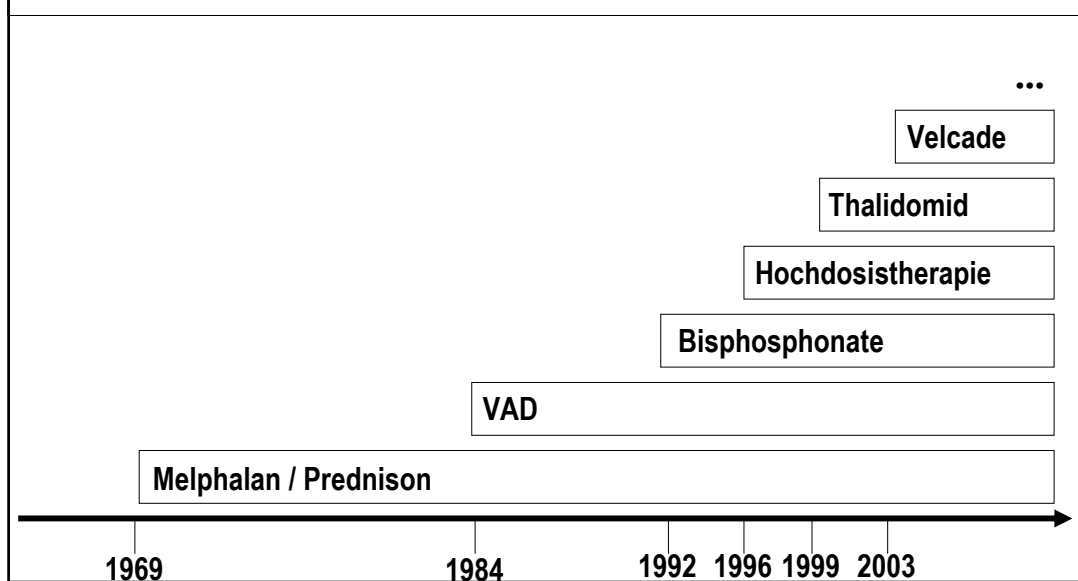
Ansprechen durch Velcade®

- 27% Ansprechen auch bei stark vorbehandelten Betroffenen
- Remission nach Velcade® oft länger als die vorherige
- Heute zugelassen:
 - Versagen von mindestens zwei vorherigen Therapien
- Neue Studien:
 - Erstbehandlung
 - Kombination mit Dexamethason, Zytostatika

Zusammenfassung: Thalidomid und Velcade®

- **Große Fortschritte:**
 - Ungefähr ein weiteres Lebensjahr mehr für Patienten mit refraktärer Erkrankung
- **Kontrollierter und durch Studien abgesicherter Einsatz:**
 - Keine ungesicherte Einnahme des immer neuesten Medikamentes
- **Wirkungen und Nebenwirkungen sowie Therapieziele abwägen**

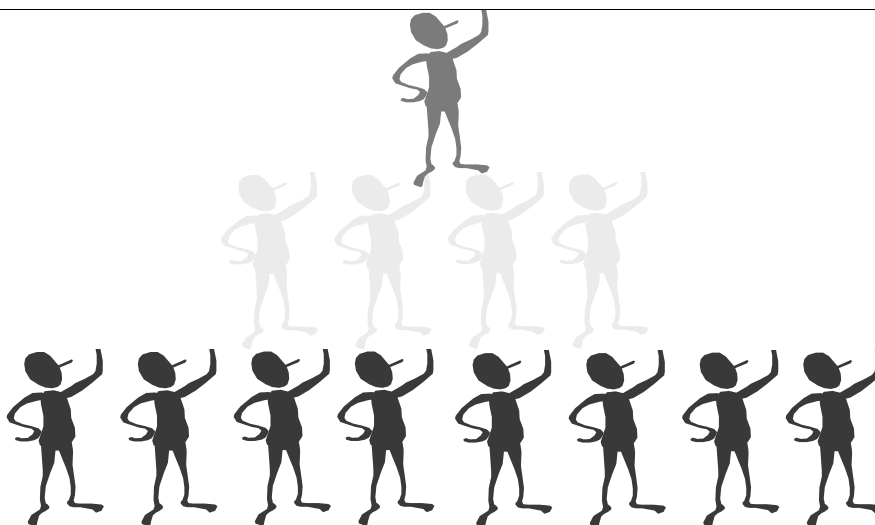
Therapiefortschritte beim multiplen Myelom



Neue Therapieansätze beim Multiplen Myelom

- **Thalidomid und immunomodulatorische Derivative (IMiDs)**
 - Revimid (CC5013), Actimid (CC4047)
- **Proteasomen-Inhibition (Fa. Millenium)**
 - Bortezomib (PS-341, Velcade®)
- **NF-κB-Inhibition**
 - PS-1145
- **Arsen-Trioxid**
- **2-Methoxyextradiol**
- **VEGF-Signaltransduktions-Inhibitoren**
 - PTK787
 - Verschiedene der Fa. Sugen
- **Antikörper (u.a. Fa. Chugai)**

**Helfen Sie dem Fortschritt:
Nehmen Sie an Studien teil**



Unsere Seite im Internet:

www.mye1om.net

