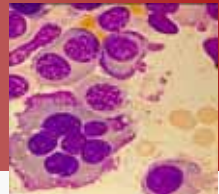


**Internationales Multiples Myelom Symposium  
für PatientInnen und Angehörige  
5. Mai 2007  
Kardinal König Haus in Wien**

**Ein Vortrag von PD Dr. med. Christian Straka  
Interne Klinik Dr. Argirov Kempfenhausen**



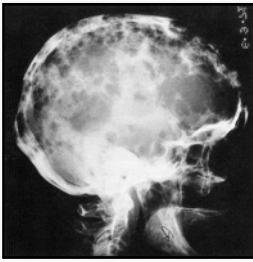
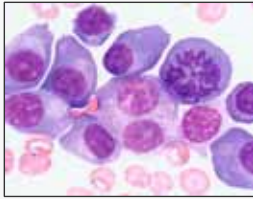
**Multiples Myelom Symposium  
Wien, 5. Mai 2007**

***Bisphosphonate, deren Nutzen  
und Risiken, und Strategien zur  
Remissionsverlängerung***



**Priv.-Doz. Dr. med. Christian Straka**  
Chefarzt Abteilung Hämatologie und Onkologie  
Interne Klinik Argirov, 82335 Berg, Deutschland

# Multiples Myelom: Krankheitsbild



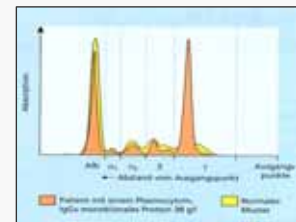
- Altersmedian: 65 – 70 Jahre
- Inzidenz: 4 / 100.000 / Jahr  
(zweithäufigste lymphatische Neoplasie)

## Organ- und Gewebeschädigungen:

- Hämatopoetische Insuffizienz
- Immundefizienz
- **Osteolysen / pathologische Frakturen**
- **Niereninsuffizienz**
- Neuropathie

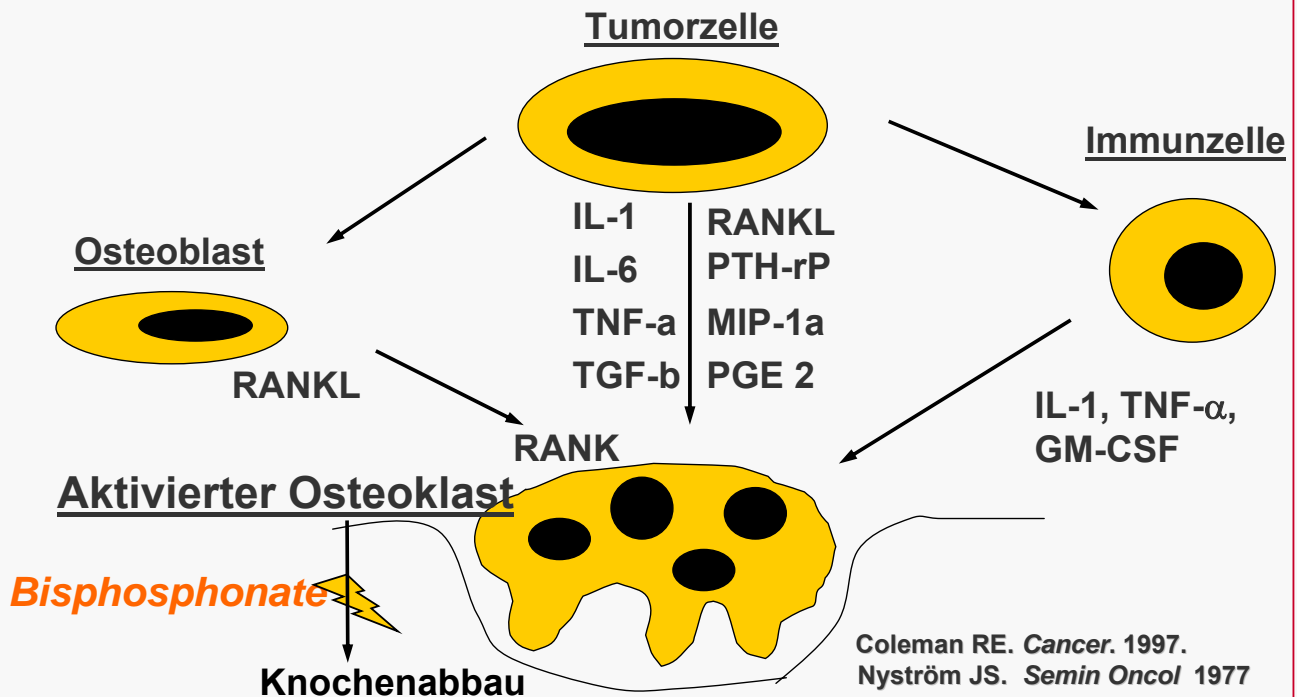
## Weitere Störungen:

- Hyperkalzämie
- Hyperviskosität
- Thrombosen
- Infektionen



→ komplexes Krankheitsbild, erfordert kooperatives und interdisziplinäres Vorgehen

# Zentrale Stellung von Osteoklasten in der Pathogenese von Osteolysen



# Klinik von Osteolysen



- 1. Knochenschmerzen ( 80%)**
- 2. Pathologische Frakturen (25%)**
- 3. Hyperkalziämie (10-20%)**
- 4. Spinale Kompressionssyndrome (10%)**
- 5. Verdrängungsmyelopathie (<10%)**

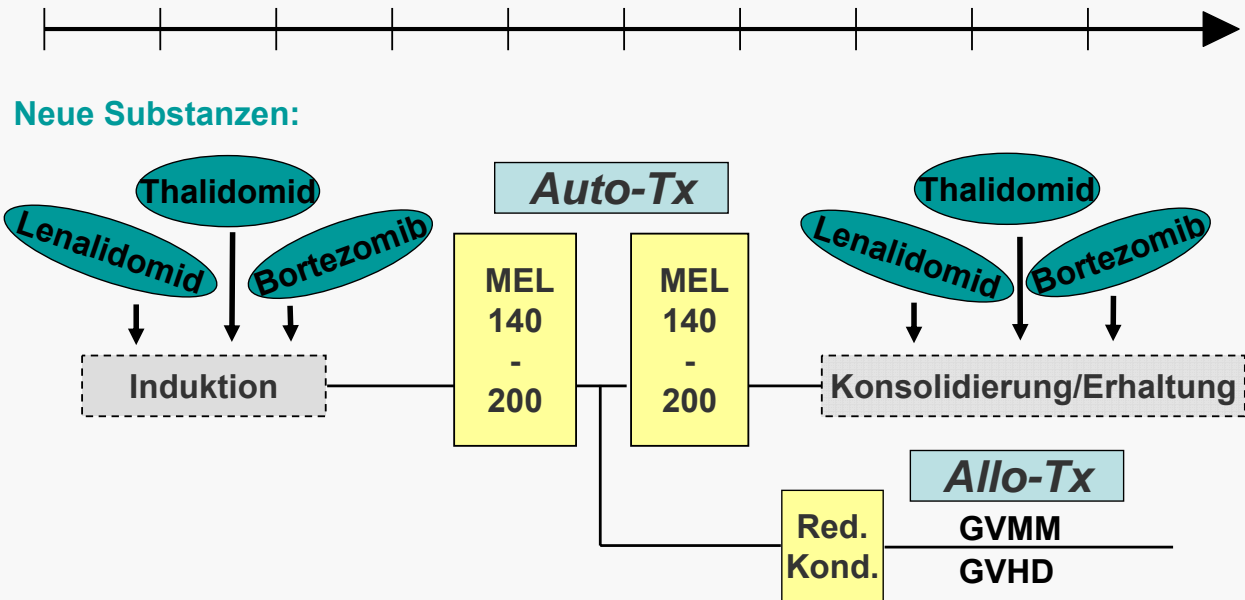
# Osteolysen beim Multiplen Myelom

## **Therapeutische Ansätze:**

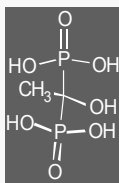
- **Strahlentherapie**
- **Neurochirurgisch / traumatologischer Eingriff (Dekompression des Myelons, Wirbelverblockung, ...)**
- **Schmerztherapie !**
- **Bewegungstraining**
- **Bisphosphonate (Prophylaxe, Analgesie, anti-Tumor?)**

# Therapiestrategie beim MM

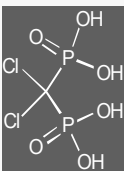
## Bisphosphonate



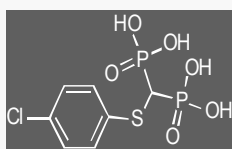
## Bisphosphonate - Einteilung



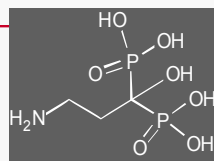
**Etidronat**



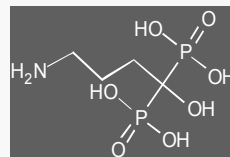
**Clodronat**



**Tiludronat**



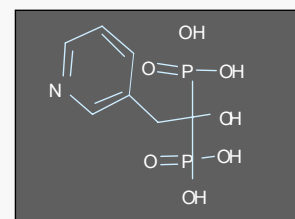
**Pamidronat**



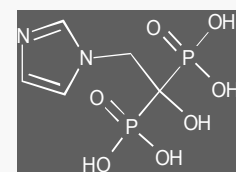
**Alendronat**



**Ibandronat**



**Risedronat**



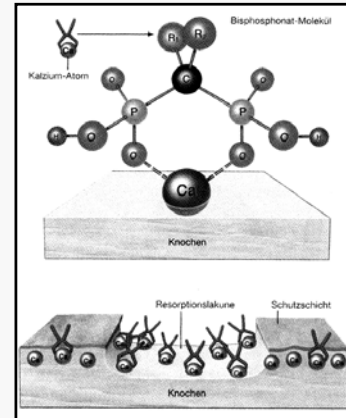
**Zoledronat**

1. Thurlimann B. *Bisphosphonates in Clinical Oncology: Focus on Pamidronate*. 1999.
2. Fleisch H. *Endocr Rev*. 1998.

# Bisphosphonate beim MM

## Wirkungen

- Einlagerung in den Knochen
- Hemmung der Osteoklasten
- Reduktion der Rate folgender „Skeletttereignisse“
- Verringerung von Knochenschmerzen
- Beseitigung einer Hyperkalzämie
- fraglicher Antitumoreffekt



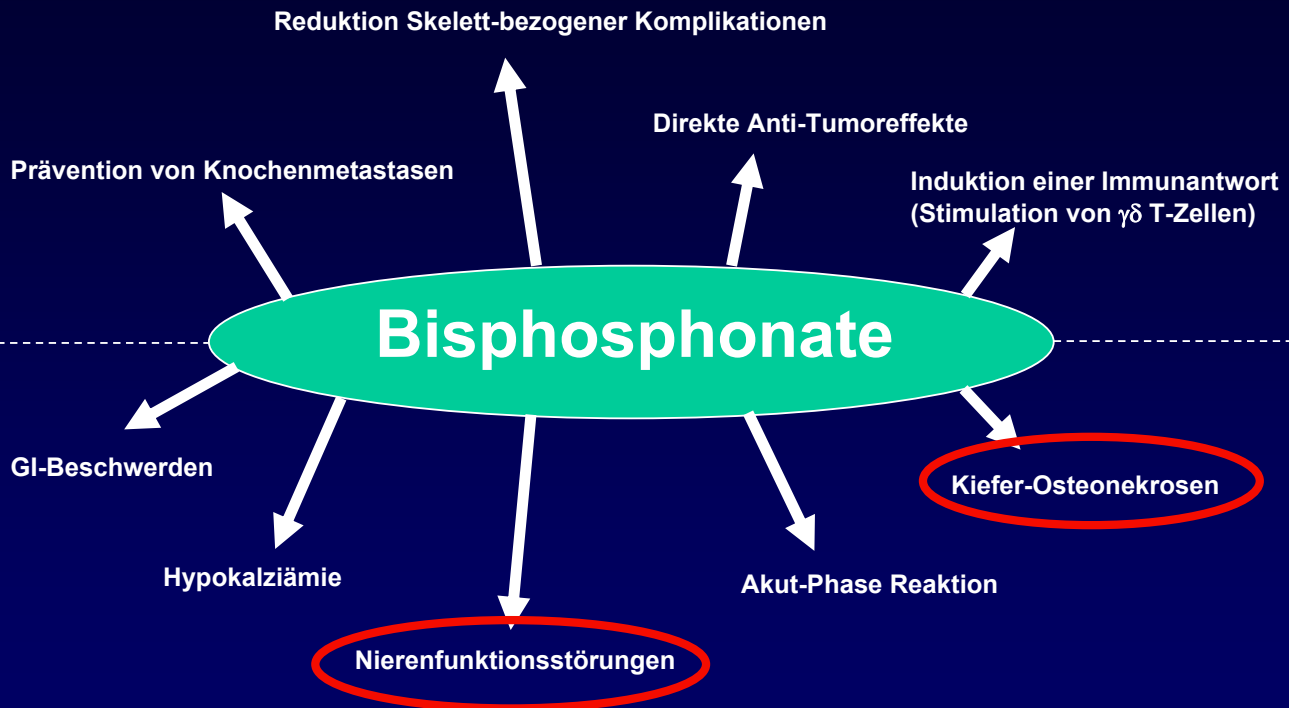
# Bisphosphonate beim MM

- Indikation:**
- Osteolyse / Knochendestruktionen (Rö, CT, MR)
  - Generalisierte Osteoporose
  - Notwendigkeit einer Chemotherapie

- Dauer:**
- Optimaler Zeitraum nicht bekannt
  - Unbegrenzt ? Eher nicht!
  - Intervallverlängerung im Verlauf?

- Substanzen:**
- |              |                 |                             |
|--------------|-----------------|-----------------------------|
| • Zoledronat | 4 mg/4 Wochen   | intravenös über 1/4 - 1/2   |
| • Pamidronat | 90 mg/4 Wochen  | intravenös über 1 1/2 - 3 h |
| • Ibandronat | 4-6 mg/4 Wochen | intravenös über 1/2 - 1 h   |

## Erwünschte Effekte



## Unerwünschte Effekte

# Bisphosphonate und Nierenfunktion

**Gute Hydrierung des Patienten wichtig !!**

### Untersuchungen während Therapie:

**Blut:** \* Kreatinin  
\* Calcium  
\* Harnstoff

**Urin:** \* Albumin  
\* Kreatinin-Clearance (24h-Urin)

### Bei präexistenter Niereninsuffizienz:

- \* Dosisreduktion bei Serumkreatinin > 3 mg/dL
- \* Längere Infusionsdauer

### Unterbrechung der Therapie:

- \* Kreatininanstieg > 0,5 mg/dL bei eingeschränkter Nierenfunktion
- \* Kreatinin > 1,4 mg/dL, wenn Nierenfunktion vorher normal

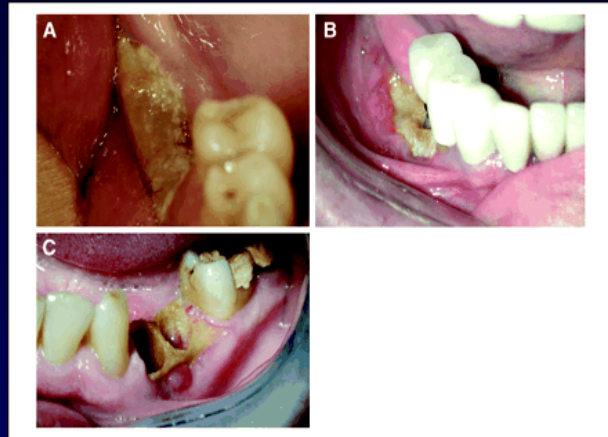
# Kiefer-Osteonekrosen unter Bisphosphonaten

## Definition:

Verlust oder Zerstörung des Kieferknochens (avaskuläre Nekrose)

## Symptome:

Zahnschmerzen, Ulzerationen im Bereich d. Zahnfleisches, Zahnlockerung, gestörte Wundheilung



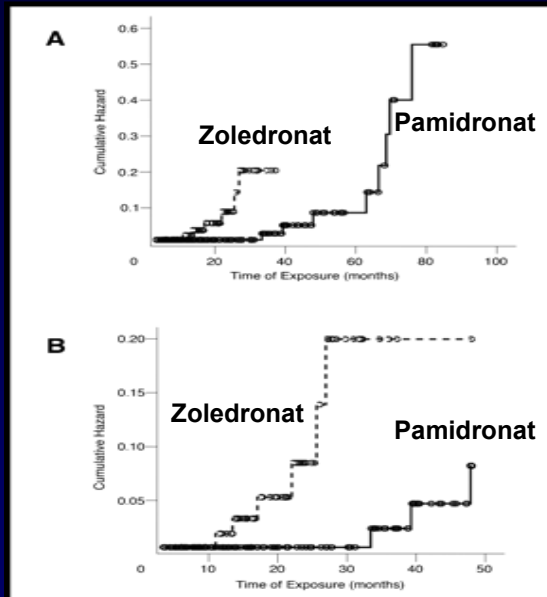
## Risikofaktoren:

- vorhergehende zahnärztliche o. kieferchirurgische Eingriffe
- unzureichend angepasste Zahnprothesen, unzureichende Mundhygiene
- Art und Dauer der Bisphosphonat-Behandlung
- Begleittherapie (lokale Strahlentherapie, Steroide, Chemotherapie)
- höheres Lebensalter, Rauchen, Alkoholabusus, Mangelernährung

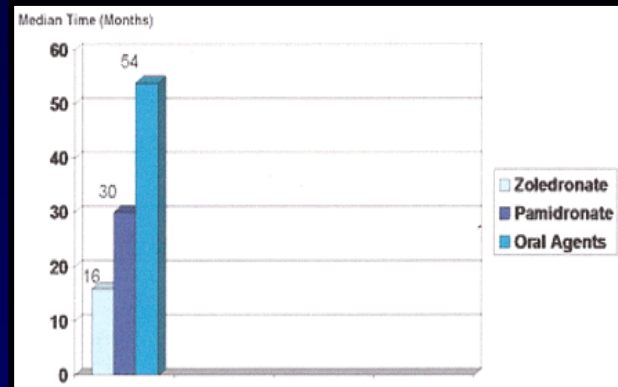
# Inzidenz von Kiefer-Osteonekrosen unter BP

<u>Study</u>	<u>No. Patients Treated with Bisphosphonates</u>	<u>No. Patients with Suspected or Proven ONJ</u>	<u>Incidence (%)</u>
Durie et al <sup>10</sup> Web-based retrospective survey	904	116	12.8%
Badros et al <sup>9</sup>	340	11	3.2%
Pozzi et al <sup>11</sup> Italian Multicenter study—retrospective questionnaire	888	16	1.8%
Tosi et al <sup>12</sup> Retrospective analysis of Bologna 2002 trial	225	6	2.7%
Cafro et al <sup>13</sup>	104	13	12.5%
Dimopoulos et al <sup>14</sup>	202	15	7.4%
Hoff et al. MDACC	550	14	2.6%

# Expositionszeit bis zur klinischen Manifestation von Kieferosteonekrosen

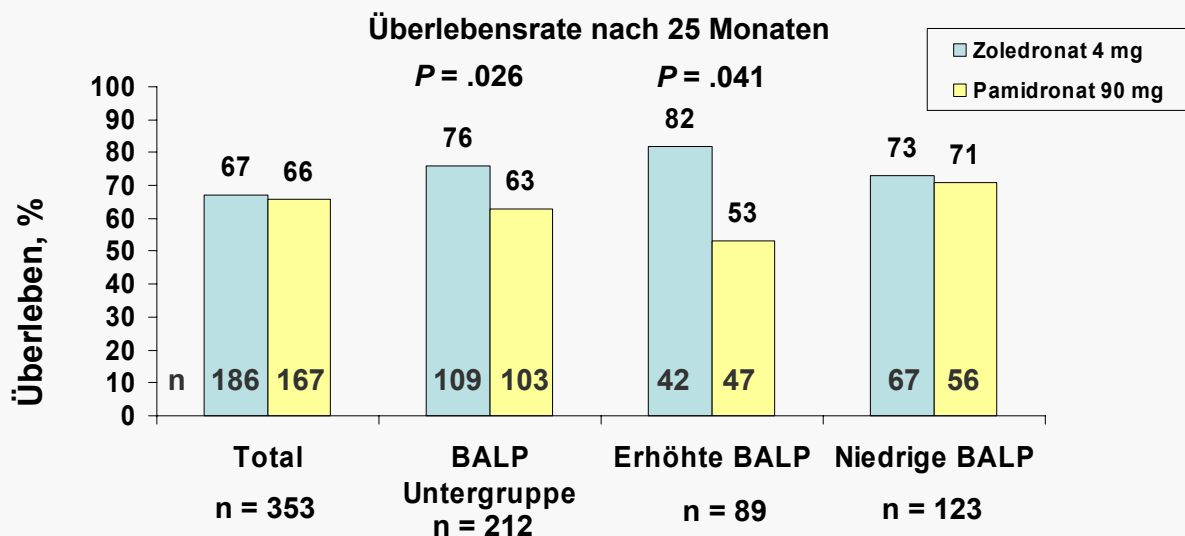


Bamias A et al., JCO, 2005



Mehrotra B et al. Hematology ASH Educ Program. 2006

## Direkter Vergleich verschiedener Bisphosphonate - Verbesserung des Überlebens bei Multiplen Myelom unter Zoledronat gegenüber Pamidronat bei Patienten mit erhöhter Knochen-ALP -



Erhöhte BALP  $\geq 146$  IU/L  
Niedrige BALP  $< 146$  IU/L

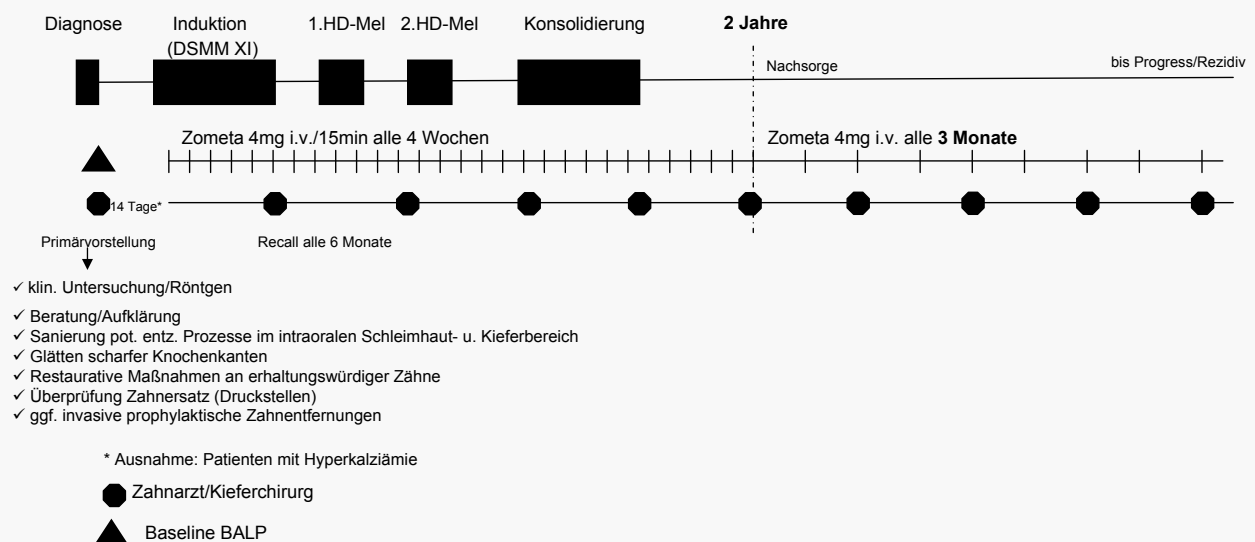
\*BALP: Bone Alkaline Phosphatase

# Kiefer-Osteonekrose

- Empfehlungen:**
- Gute Zahnpflege als Prophylaxe
  - Konsequente Antibiotikatherapie
  - Verzicht auf chirurgische Maßnahmen soweit möglich
  - Pausierung der Bisphosphonatgabe
  - Keine Zahnimplantate

## Bisphosphonat (Zoledronat)-Therapie im Rahmen der DSMM X + XI Studie - Maßnahmen zur Prophylaxe von Kiefer-Osteonekrosen (ONJ) -

Hintergrund: Myelom-Patienten sind Hochrisikopatienten für das Auftreten von ONJ (Inzidenz 1,8-12,8%):  
intravenöse, hochdosierte, langfristige BP-Medikation mit hochpotenter Substanz bei maligner Grunderkrankung



# Mayo Consensus Statement für den Einsatz von BP (bei Myelom)

• Welches BP: Pamidronat > Zoledronat

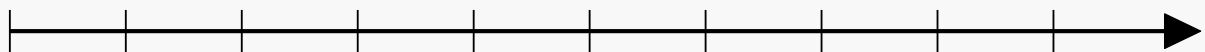
• Dauer: 2 Jahre/1x Monat

- Aktive Erkrankung: 3 Monate
- CR/PR/SD: Stop

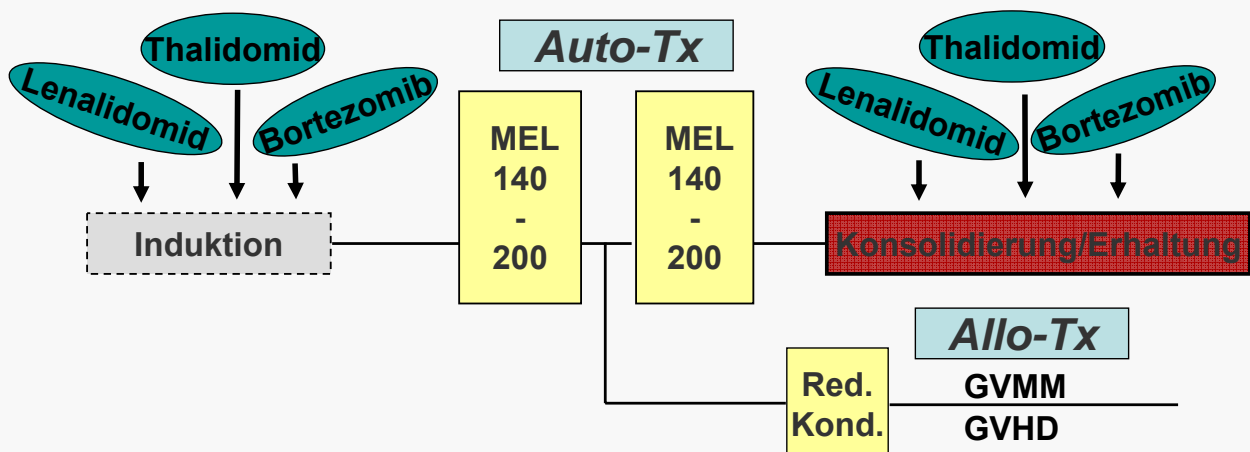
• Begleitmaßnahmen: Zahnärztliche Mitbetreuung

## Therapiestrategie beim MM

**Bortezomib**



Neue Substanzen:



# Erhaltungstherapie: Interferon-Alpha

## Effekte:

- Verlängerung der Rezidivfreiheit (~ 6 Monate)
- Kein sicherer Effekt auf das Überleben

## Probleme:

- Reduktion der Lebensqualität
- Keine Empfehlung über sinnvolle Therapiedauer möglich
- Kürzeres Überleben möglicherweise nach Progression des MM

# Erhaltungstherapie: Steroide

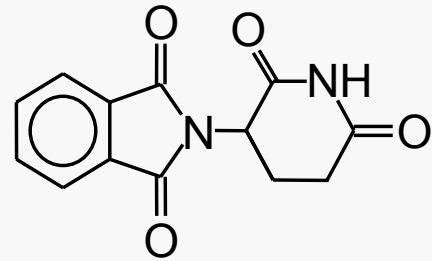
**Substanzen:** • Decortin, Fortecortin

**Ergebnis:** • Progressionsfreiheit etwas besser  
• kein Überlebensvorteil

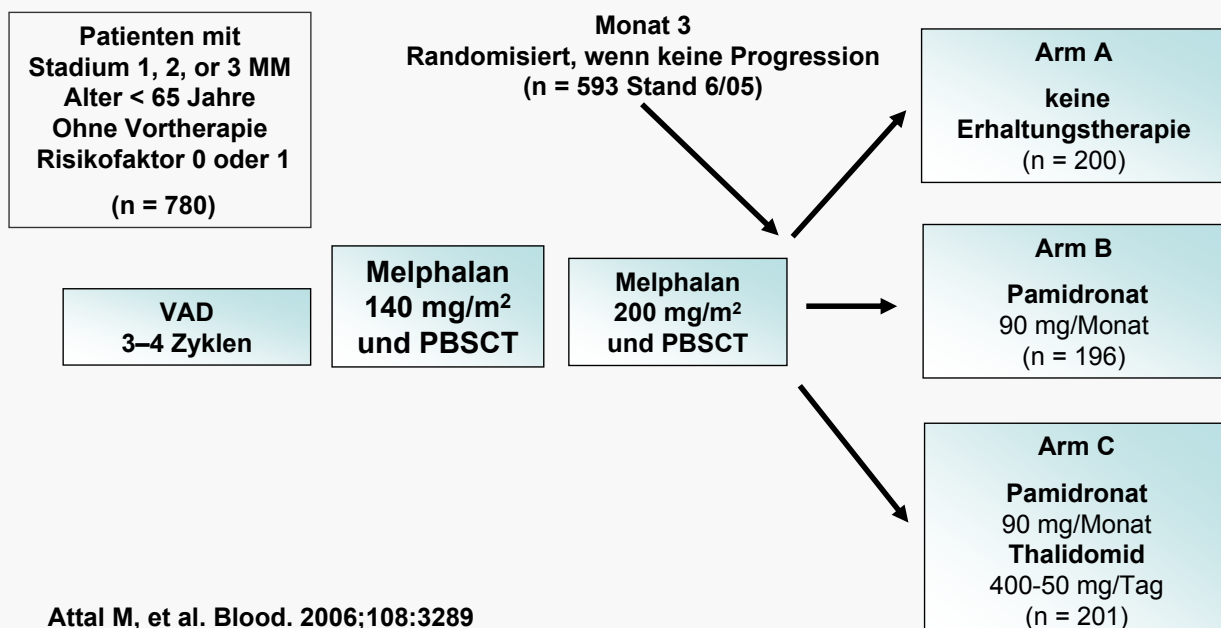
**Probleme:** • Diabetogene Wirkung, Übergewicht, Bluthochdruck, Myopathie, Thrombose, Infektionen

# Thalidomid

- Orale Gabe
- Effektiver in Kombination
- Dosierung:
  - 100–200 mg/Tag  
(Einzelsubstanz oder Kombination)
  - Dosisreduktion in Stufen von:  
50–100 mg/Tag
- teratogen
- Zugelassen in Australien, Neuseeland, Türkei, und Israel zur Behandlung des MM nach Nicht-Ansprechen auf Standardtherapien



## Erhaltung mit Thalidomid nach autologer Blutstammzelltransplantation bei MM (IFM 99-02)



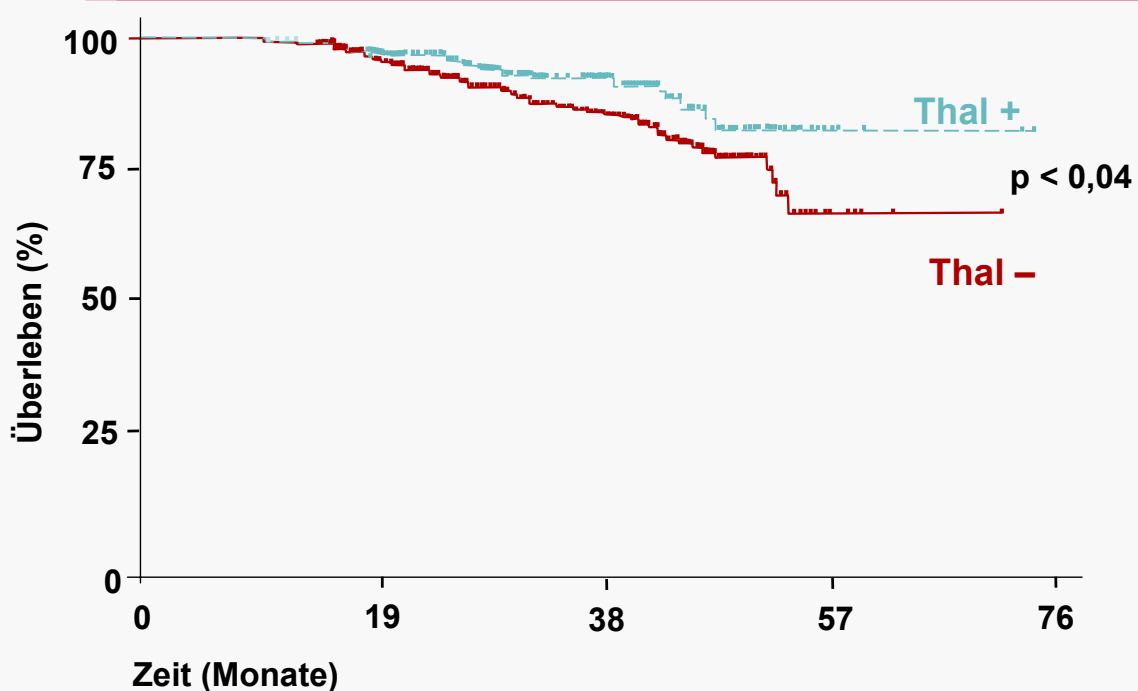
# IFM 99-02: Ergebnisse

Endpunkt	Arm A	Arm B Pam	Arm C Thal/Pam	p Wert
Patienten, n	200	196	201	
Ansprechrate $\geq 90\%$ , %				
Nach VAD	15	15	16	
Bei Randomisierung	45	47	50	
Nach Randomisierung	55	57	68	0,03
Ereignisse, %	48	47	36	0,04
Median ereignisfr. Überleben, Monate	38	38	48	
4 Jahre Ereignisfreies Überleben, %	37	35	50	0,003
4 Jahre Gesamtüberleben, %	78	74*	87*	0,04
Knochenereignisse, %	24	20	18	NS
4-Jahres-Risiko von Knochenereignissen	53	46	35	0,1

\* p = 0,01 für Arm B vs Arm C

Attal M, et al. Blood. 2005;106:335a [Abstract 1148].

## IFM 99-02: Gesamtüberleben



Daten von Attal M, et al. Blood. 2006

# Erhaltung mit Thalidomid nach autologer Blutstammzelltransplantation bei MM (IFM 99-02)

## Einschränkungen:

- Nur Niedrigrisikopatienten (0-1 Risikofaktoren)

Risikofaktoren:           - Chromosom 13-Deletion  
                              -  $\beta$ 2-Mikroglobulin > 3 mg/l

- Wirksamkeit nur gegeben, wenn
  - Fehlen einer Chromosom 13-Deletion
  - Mäßiges Ansprechen auf vorangegangene Hochdosis-therapie (keine sehr gute partielle oder komplette Remission erreicht)

## IFM 99-02

- Dauer der Thalidomiderhaltung: Median 15 Monate, Bereich 0,1 – 50 Monate
- Therapieabbruch wegen Toxizität: 39 % der Patienten

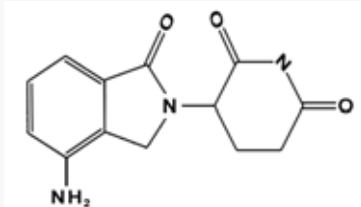
### Unerwünschte Ereignisse entsprechend des Behandlungsarms

	Prozentualer Anteil (% Grad 3-4)			p
	Arm A	Arm B	Arm C	
Periphere Neuropathie	8 (1)	15 (2)	68 (7)	< 0,001
Fatigue	3 (1)	7 (2)	34 (6)	< 0,001
Obstipation	0	2 (0)	20 (1)	< 0,001
Neutropenie	0	2 (1)	7 (6)	0,001
Kardial	0	1 (0)	4 (1)	0,04
Thrombosen	2 (1)	1 (1)	4 (2)	NS

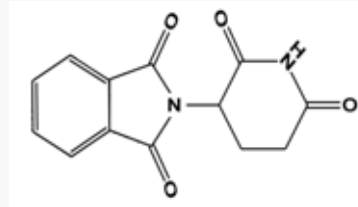
# Neue Substanz: Lenalidomid (Revlimid)

- Thalidomid-Analog (IMiD) → strukturelle Veränderungen um die hohe nicht-hämatologische Toxizität von Thalidomid zu vermeiden
- CC-5013 (Lenalidomid)
- Gutes Ansprechen bei progredientem MM
- Weniger nicht-hämatologische Toxizität (Polyneuropathie, Sedierung)
- **Aber:** Neutropenie, Thrombozytopenie

CC-5013 (Lenalidomid)

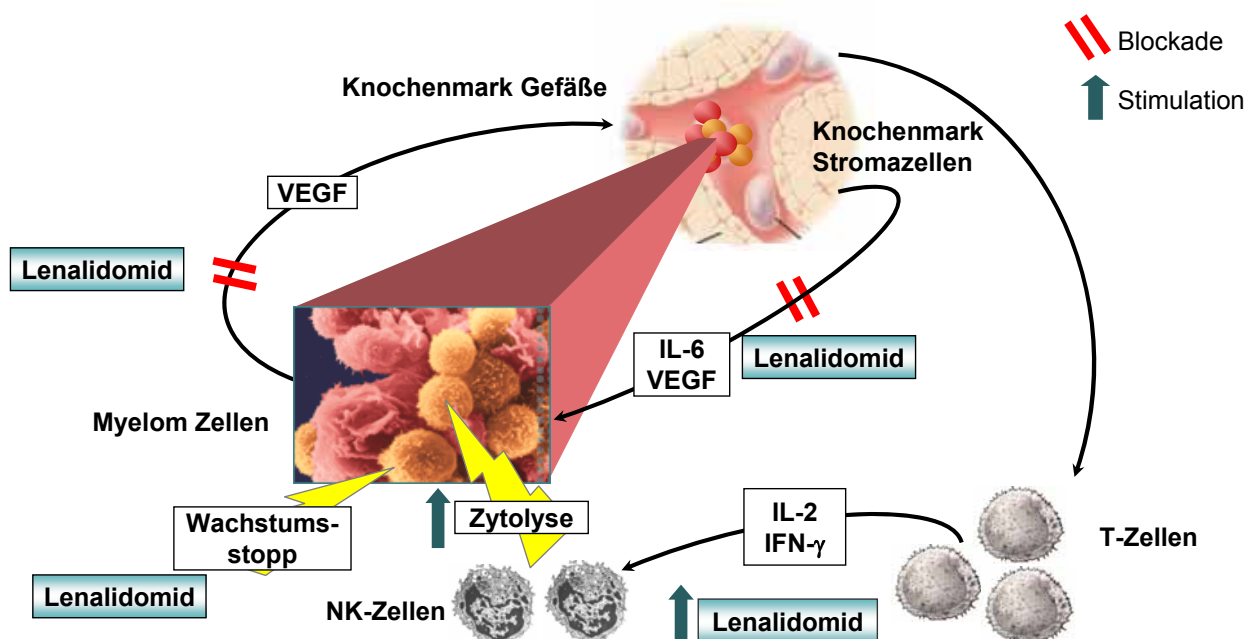


Thalidomid



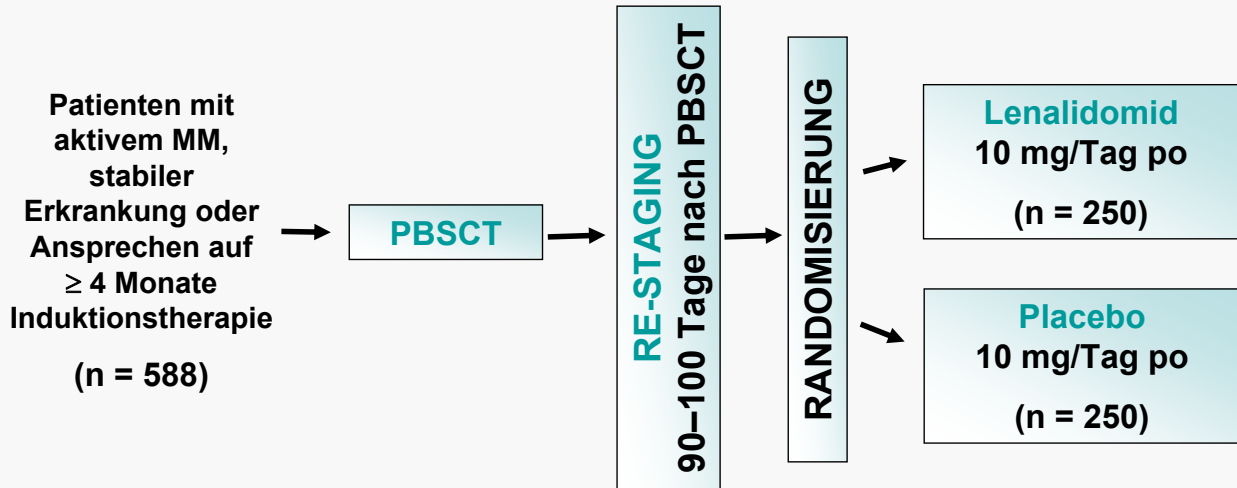
## Lenalidomid: Wirkmechanismen bei MM

Lenalidomid "targets" MM -Zellen im KM-Mikromilieu



# Laufende Studie zu Lenalidomid als Erhaltungstherapie in Anschluss an eine autologe Blutstammzelltransplantation bei MM

## CALGB 100104: Phase III randomisiert, Placebo-kontrollierte Studie



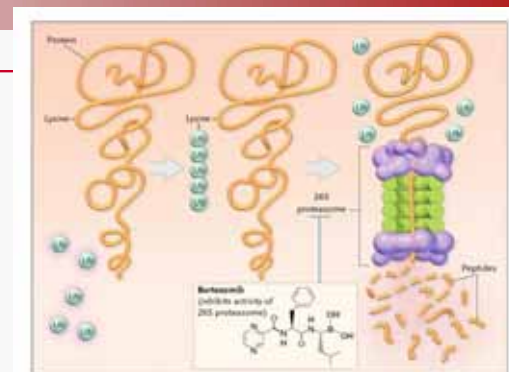
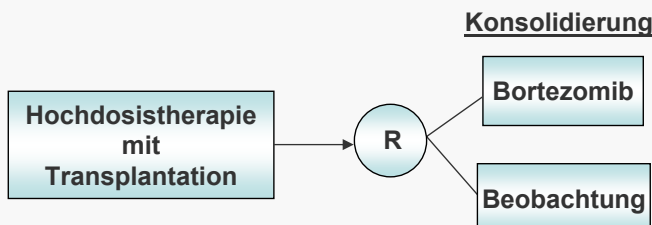
- 1° Endpunkt: Zeit zur Progression der Erkrankung nach autologer PBSCT
- 2° Endpunkt: CR Rate, PFS, Gesamtüberleben, Durchführbarkeit von Langzeit-Lenalidomid

# Velcade-Konsolidierung

Seit Oktober 2006

Studie 26866138 MMY 3013: LKP Straka

Studie 26866138 MMY 3012: LKP Einsele



Proteasom

- Zyklen:** 4 **Dauer:** 22 Wochen
- Dosierung:** 1,6 mg/m<sup>2</sup> Bortezomib
- Schema (Zyklus):** 1 x wöchentlich für 4 Wochen  
2 Wochen Pause

# Velcade-Konsolidierung

## Stand 20.4.2007

### Studie 26866238MMY3013: LKP Straka

Primärer Zielparameter:	Ereignisfreies Überleben
Sekundäre Zielparameter:	Ansprechrate, Überleben, u.a.
Geöffnete Zentren	35
Seit 2/07	16
Eingeschlossene Patienten	15

## Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Kategorie (alle Grade)	Thalidomid	Lenalidomid	Bortezomib
Neuropathie	>50%	3%	37%
Somnolenz/Sedierung	>50%	selten	keine Angabe
Obstipation	>50%	41%	42%
Durchfall	2%	30%	57%
Fatigue	20–50%	18%	42%
Hypotension	5–20%	keine Angabe	3%
Ödeme	5–20%	keine Angabe	11%
Thrombose	5–20%	5–14%	<1%
Lungenembolie	3–6%	4%	keine Angabe
Bradycardie	5–6%	keine Angabe	<1%
Ausschlag	>25%	13%	18%
Psycholog. Effekte	20%	9%	18%

Rajkumar *et al.* *Blood* 2005;106 (Abstract 781)  
 Jacoub *et al.* *Blood* 2005;106 (Abstract 3501)  
 Palumbo *et al.* *Blood* 2005;106 (Abstract 779)  
 Dimopoulos *et al.* *Haematologica* 2006; 91:252–4

Dimopoulos *et al.* *Blood* 2005;106 (Abstract 6)  
 Richardson *et al.* *N Engl J Med* 2005;352:2487–98  
 Richardson *et al.* *N Engl J Med* 2003;348:2609–17

# Zusammenfassung

## Bisphosphonate

- Einsatz breit möglich, kaum limitiert
- Potentielle Toxizität (Knochennekrose, Niere) muss überwacht werden
- Optimale Zeitdauer und Abstand derzeit nicht bekannt

## Erhaltungstherapie

- Potentiell geeignet zur Verlängerung von Rezidivfreiheit und Überleben
- Neue Substanzen im Fokus und vielversprechend
- Beachtung der Toxizität (Neuropathie, Thrombose)
- Optimales Regime derzeit nicht bekannt

dsmm  
zentren

### Koordination

Priv.-Doz. Dr. C. Straka, München

Prof. Dr. H. Einsele, Würzburg

### Teilnehmende Zentren

> 50 in D und in I, A

### Patienten

> 2500

### Zentrale Zytogenetik

in Ulm Dr. P. Liebisch / Prof. H. Döhner

in Wien Prof. J. Drach

### Wiss. Publikationen

siehe Homepage [www.dsmm.de](http://www.dsmm.de)

