

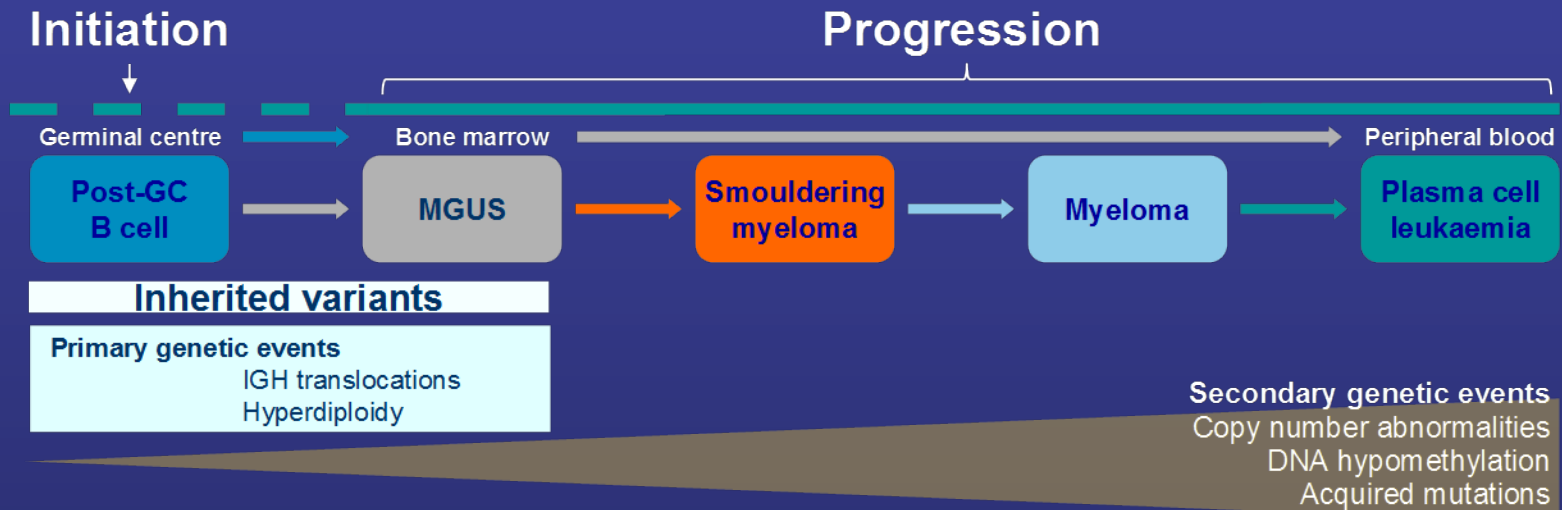
MM: Therapiemöglichkeiten ohne Transplantation

Dr. Niklas Zojer

*1. Medizinische Abteilung
Zentrum für Onkologie und Hämatologie & Palliativmedizin
Klinik Ottakring Wien*

*Virtuelles Post ASH Meeting
09. Februar 2022*

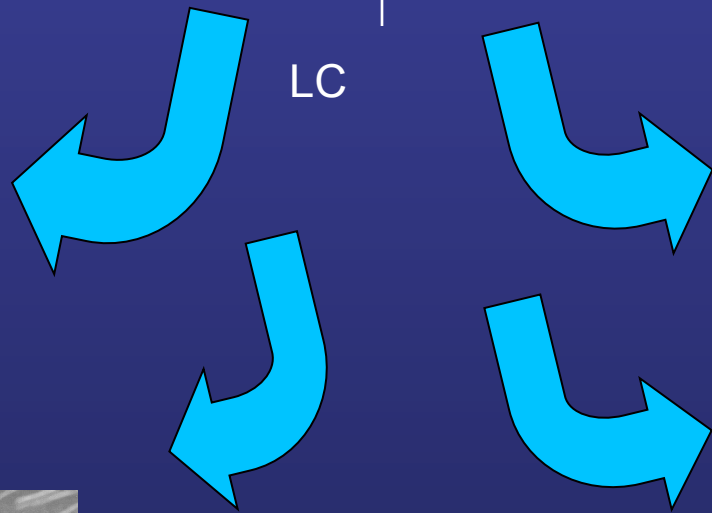
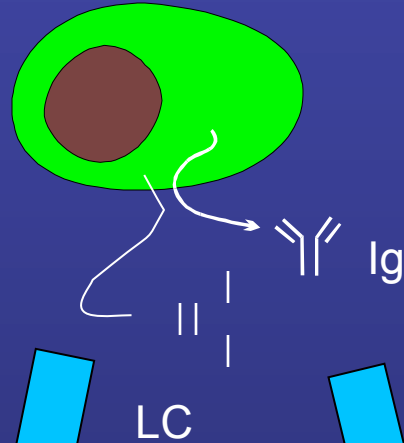
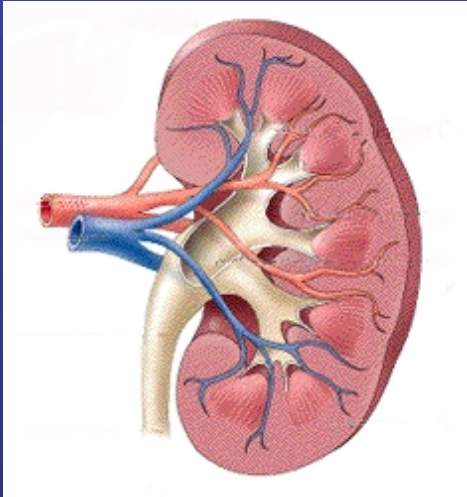
Die Ursprünge des Myeloms



“Acquired genetic events collaborate with initiating events to drive disease progression”

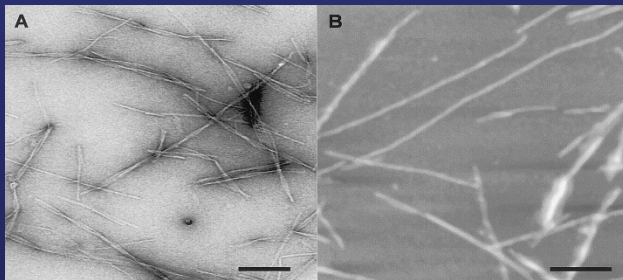
Klonale Plasmazellen

MGUS of renal significance



Neuropathie

AL-Amyloidose



“unlucky protein“
e.g.: Vλ3r, Vλ6a

Autoimmunphänomene

Plasmazell-Erkrankungen

- **MGUS (monoklonale Gammopathie unbekannter Signifikanz)**
- **„Smoldering“ Myelom=**
asymptomatisches Myelom
- **Multiples Myelom**
- **Extramedulläres Plasmozytom**
- **Solitäres Plasmozytom**
- **AL Amyloidose**
- **Plasmazell-Leukämie**

Organdysfunktion als „CRAB“ klassifiziert

C- Kalziumerhöhung ($> 10\text{mg/L}$)

R- Renale Dysfunktion (Kreatinin $> 2\text{mg/dL}$)

A- Anämie (Hämoglobin $< 10\text{g/dL}$)

B- Knochenerkrankung (lytische Läsionen oder Osteoporose)

ZUMINDEST EIN Faktor erforderlich für die Diagnose
SYMPTOMATISCHES MYELOM

SLiM-Kriterien

Das Multiple Myelom ist behandlungspflichtig wenn:

- der prozentuale Anteil der monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark >10 % beträgt und/oder ein klonales Plasmozytom dokumentiert ist
- und
- eine Endorganschädigung (CRAB-Kriterien) oder eine aktive biologische Myelomerkrankung (SLiM) vorliegt

CRAB-Kriterien:

C (= *Calcium elevation*): Kalziumkonzentration im Serum >11 mg/dl oder 0,25 mmol/l über dem Normwert

R (= *Renal impairment*): Niereninsuffizienz (Kreatinin >2 mg/dl oder Creatinin-Clearance < 40 ml/min)

A (= *Anemia*): Anämie (Hämoglobinkonzentration <10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert)

B (= *Bone disease*): Knochenerkrankung (Osteolysen und/oder Osteoporose)

SLiM-Kriterien:

S (= *Sixty percent bone marrow plasma cells*): ≥ 60 % monoklonale Plasmazellen im Knochenmark

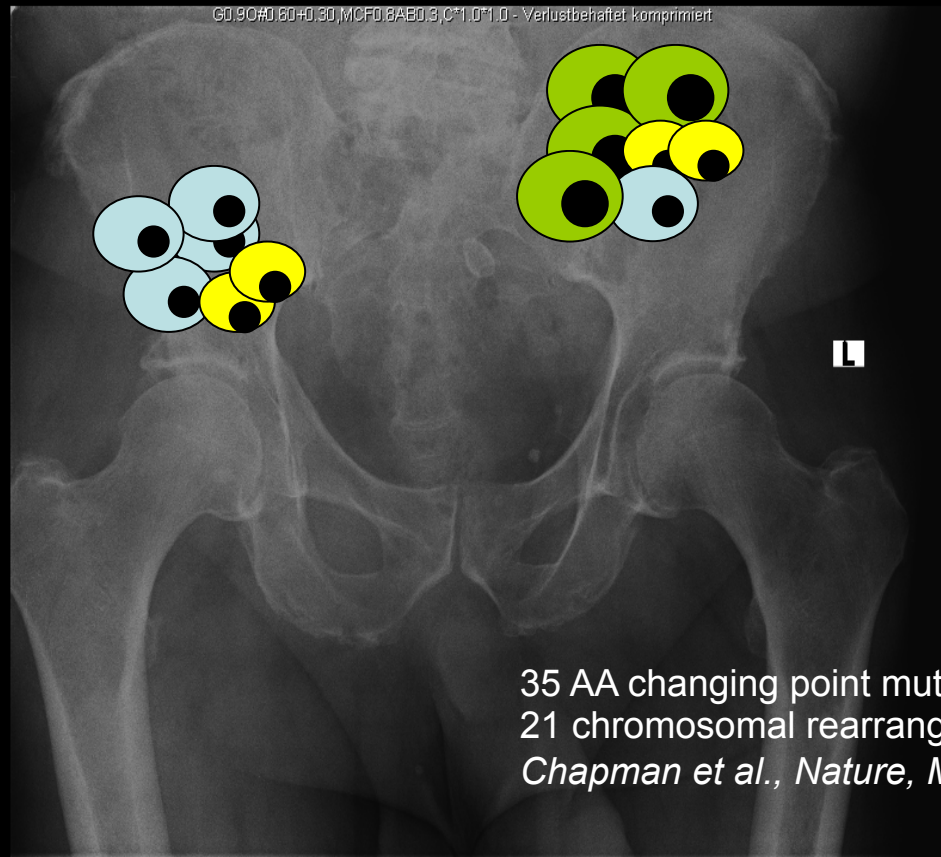
Li (= *Light chain ratio*): ≥ 100 mg/l der betroffenen Leichtkette (kappa oder lambda) und Verhältnis der betroffenen zur nicht betroffenen Leichtkette von ≥ 100 jeweils im Serum

M (= *Magnetic resonance imaging*): >1 fokale Plasmazellansammlung in der Magnetresonanztomographie (MRT)

MM Heterogenität

Tumor cell heterogeneity = intracлонаl (all MM cells share VDJ signature)

Se:1001
Im:1010



HWS ap

C1201
W2881

- Not all mutations occur in the same cell
- Spatial variation in tumor composition
- Expansion and decline of clonal populations over time
- Partial tumor responses to therapy and emergence of drug-resistant cells
- Seeding from subclones (rare or common in the original population)

Chemotherapie: Melphalan, Cyclophosphamid, Bendamustin

Steroide: Dexamethason, Prednisolon

Proteasomhemmer: Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib....

IMiDs: Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid

HDAC-Hemmer: Panobinostat

Antikörper: Daratumumab, Elotuzumab

Isatuximab (Sarclisa®), Belantamab (Blenrep®)

Selinexor (Nexpovio®)

Melflufen

CELMoDs

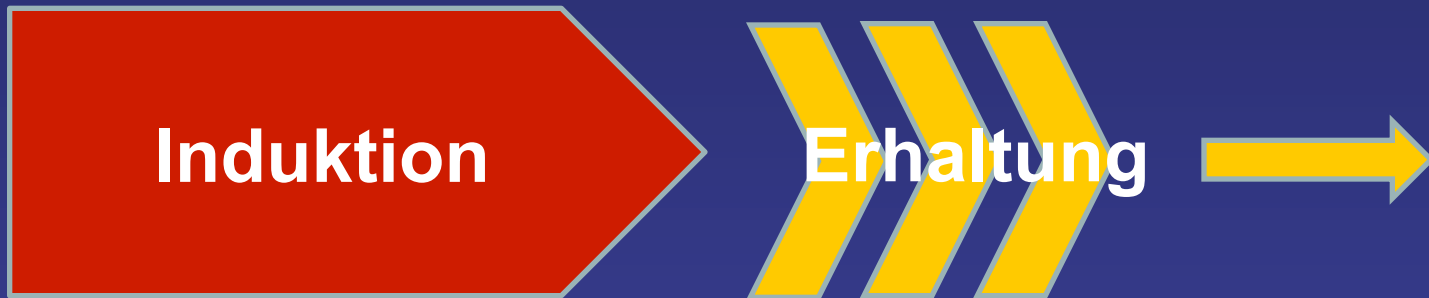
Bispezifische AK

CAR T cells



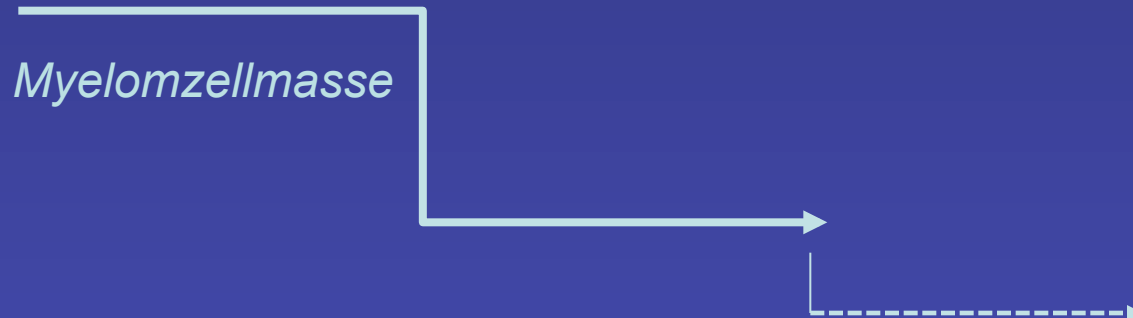
THIS EVENING,
At the City-Tavern, will be Performed, a CONCERT,
for the Benefit of Mr. REHINE.
CONCERT.
FIRST ACT.
Overture by Stamitz
Song, *The Lover's Petition*, Rehine
Solo Violino Philie
Song, *No, 'twas neither Shape nor Feature*, Haiper
Quartet Davaux
Song, *O gentle Maid*, Rehine
Sinfonia Staniz
SECOND ACT.
Sinfonia by Vanhall
Song, *Mary's Dream*, Rehine
Concert Clarinetto Wolf
Hunting Song Haiper
Quartet Kammi
Song, *Ma Cher Amie*, Rehine
Sinfonia Kammel
After the CONCERT a BALL.
Tickets, to admit a Gentleman and Lady, may be had at the City-Tavern, and of Mr. Oswald, at the Coffee House. Price, One Dollar.
The Concert to begin precisely at 7 o Clock.
Philadelphia, Nov. 28.

Erstlinientherapie

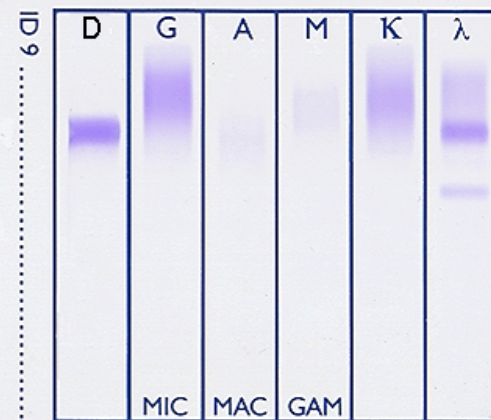
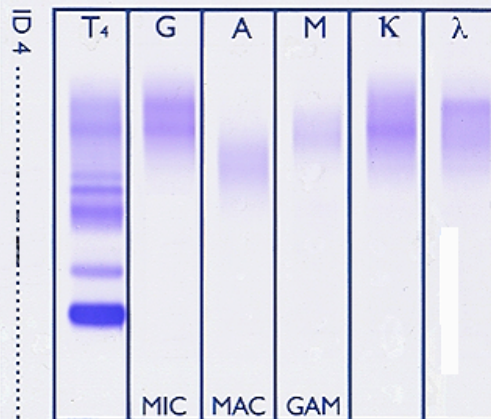
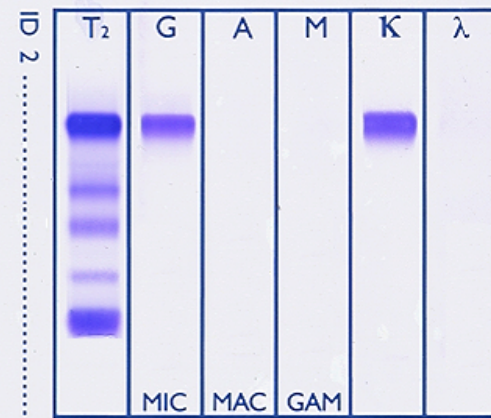
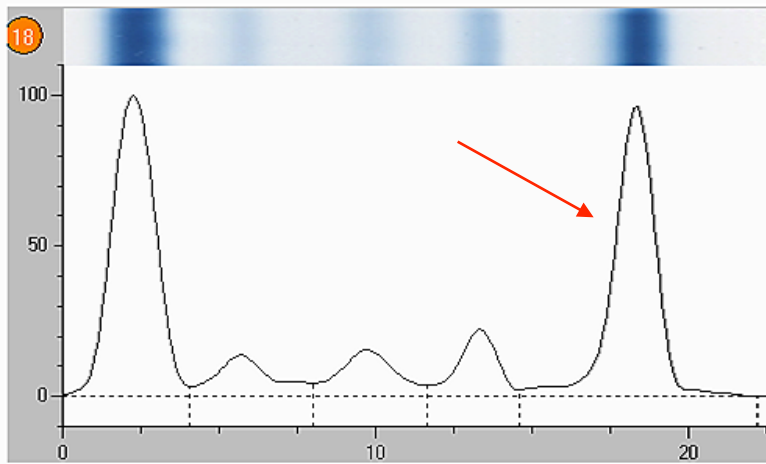


Monate

Jahre



V E R L A U F



Induktionstherapie



Vel/Dex
Rev/Dex
(Thal/Dex)

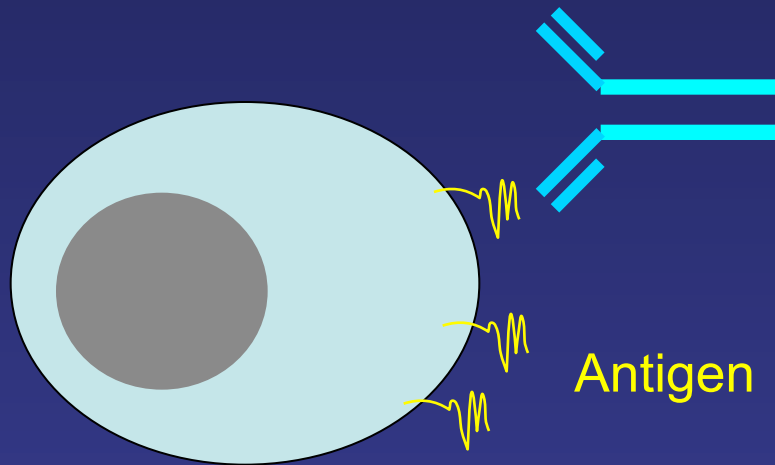
Vel/Rev/Dex
Dara/Rev/Dex



Dara/Vel/Rev/Dex
Dara/Vel/Mel/Pred



ANTIKÖRPER



Dara/Isa/Elo...

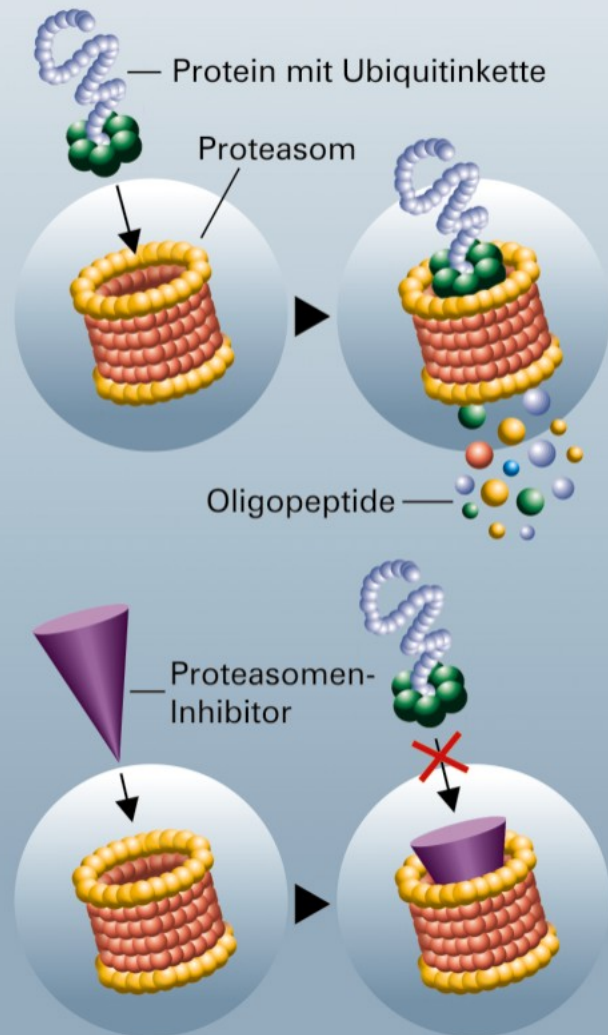
= therapeutischer AK

1. Bindet an Antigen
2. Verursacht Zerstörung der Myelomzelle

Antigen = z.B. CD38, SLAMF7, BCMA

1. Fast immer auf Myelomzellen zu finden
2. Findet sich nicht (oder nur eingeschränkt) auf normalen Zellen

Proteasomen-Inhibition



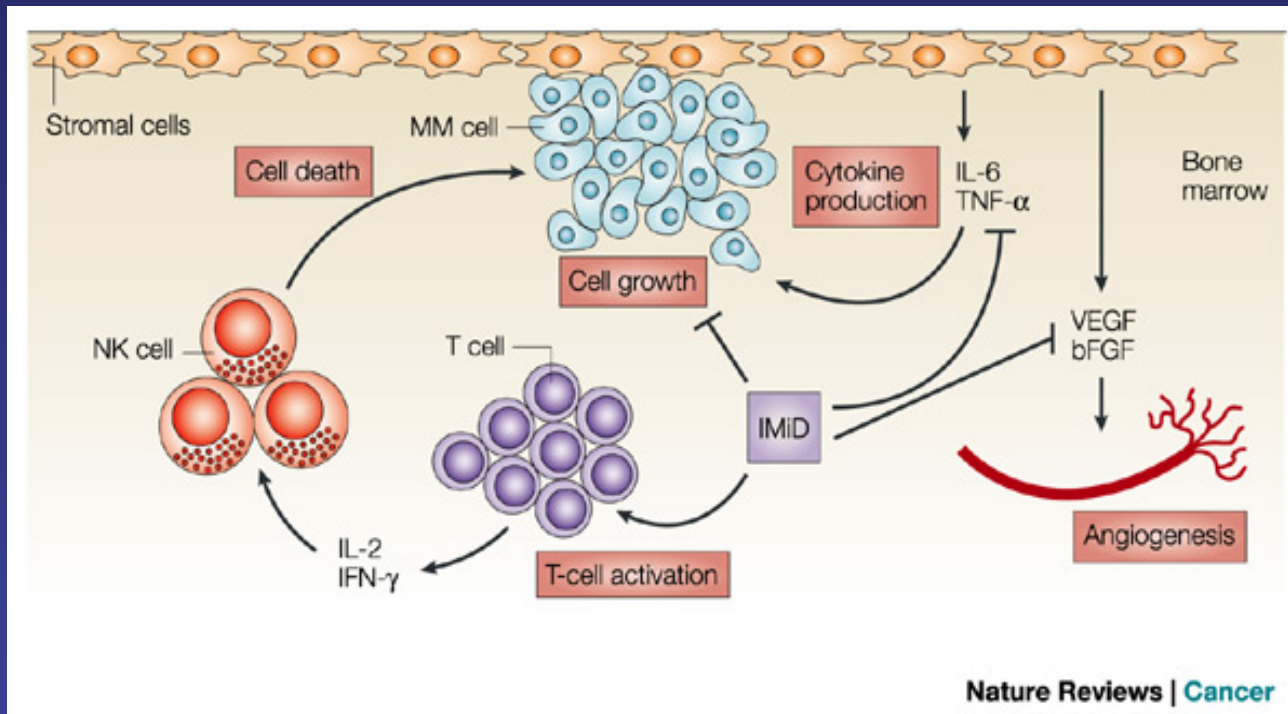
Proteasomhemmer:

Bortezomib (sc)

Carfilzomib (iv)

Ixazomib (oral)

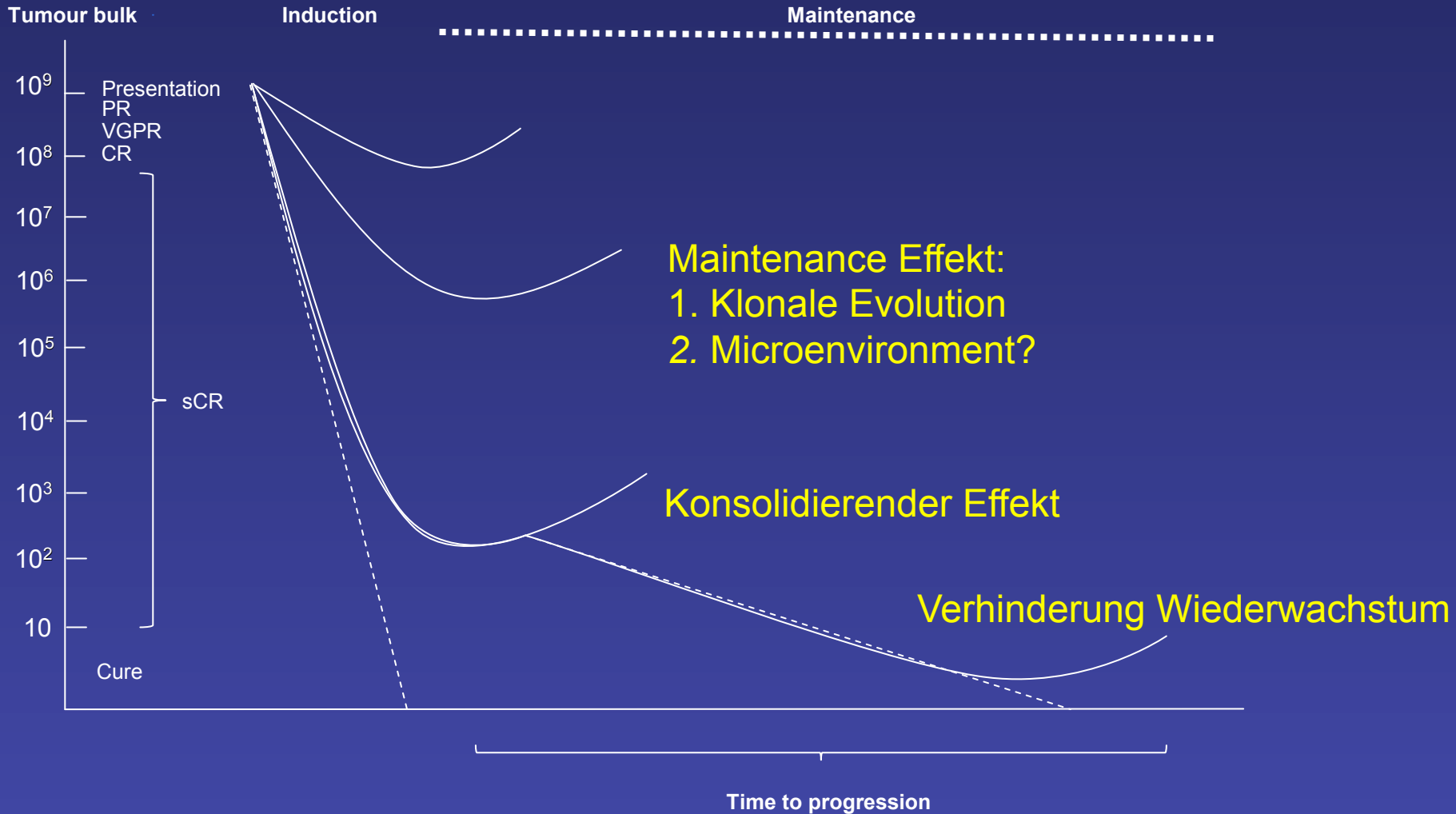
IMiDs – immunomodulatorische Substanzen

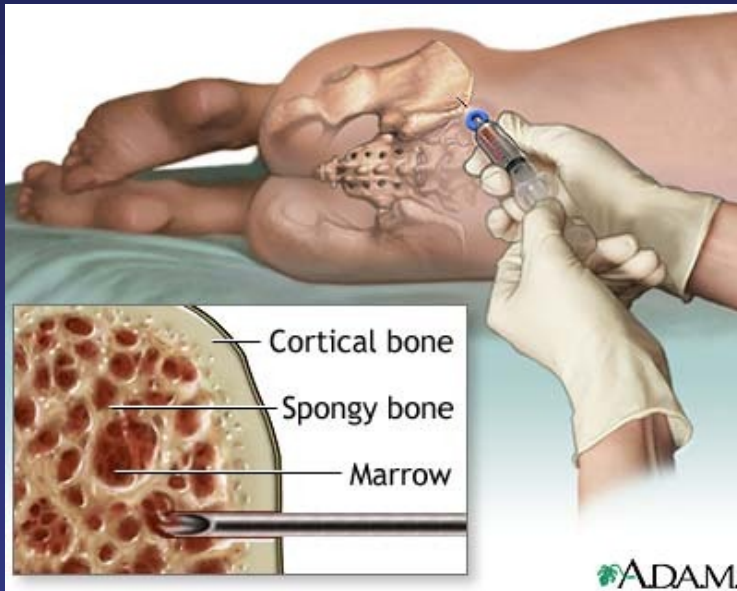


Thalidomid
Lenalidomid
Pomalidomid

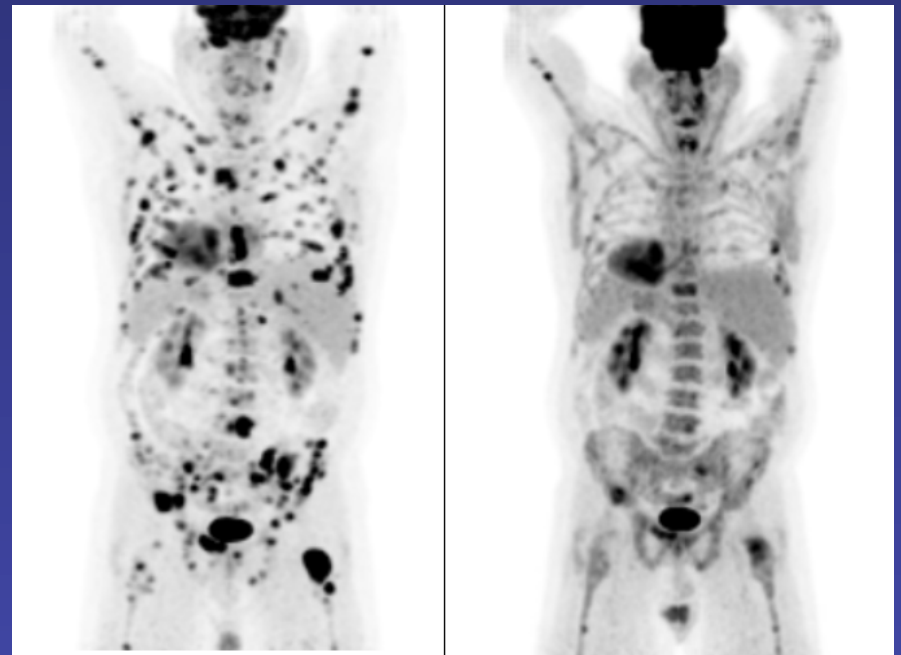
Bartlett et al., 2004

Erhaltungstherapie (Maintenance)

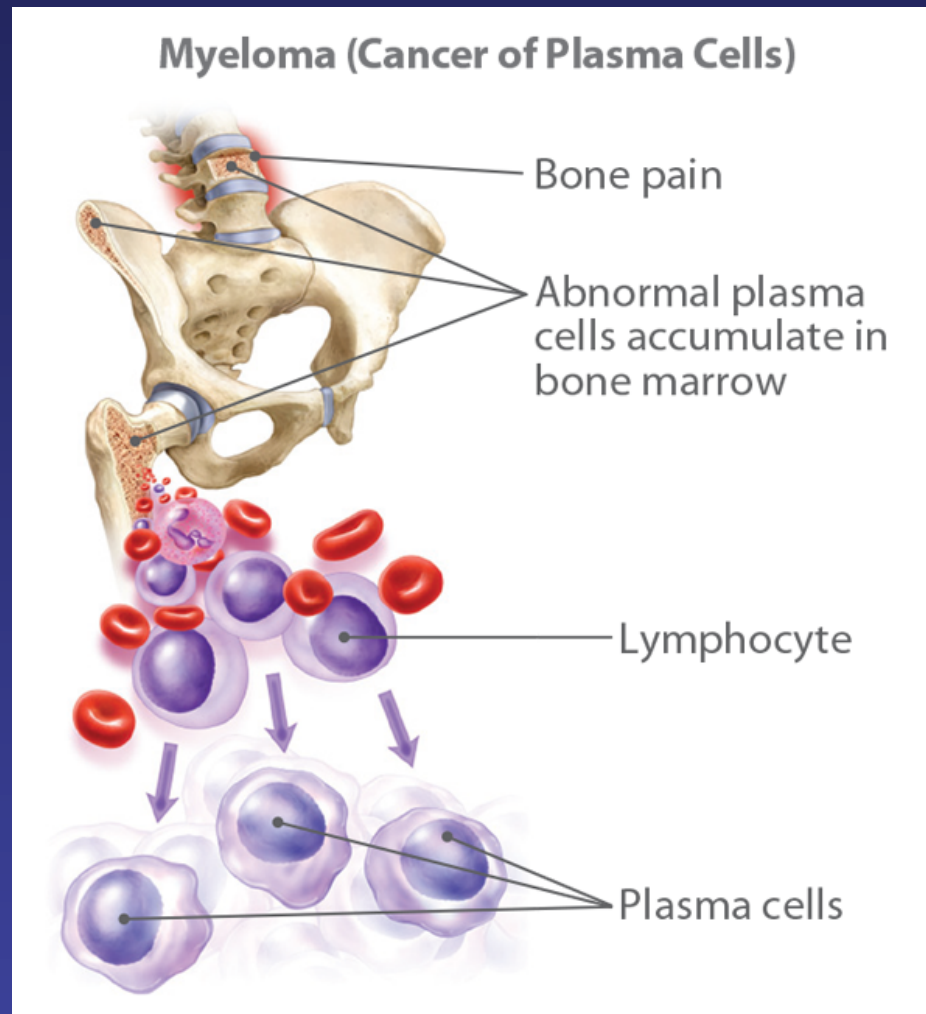




Fokale Läsionen versus diffuse Infiltration
„Patchy“ bone marrow involvement



Giampaolo Talamo, M.D.



MRD negativ = keine Myelomzellen mehr nachweisbar
mit den genauesten Methoden

MRD = minimal residual disease = minimale Resterkrankung

Risiko-adaptierte Therapie?

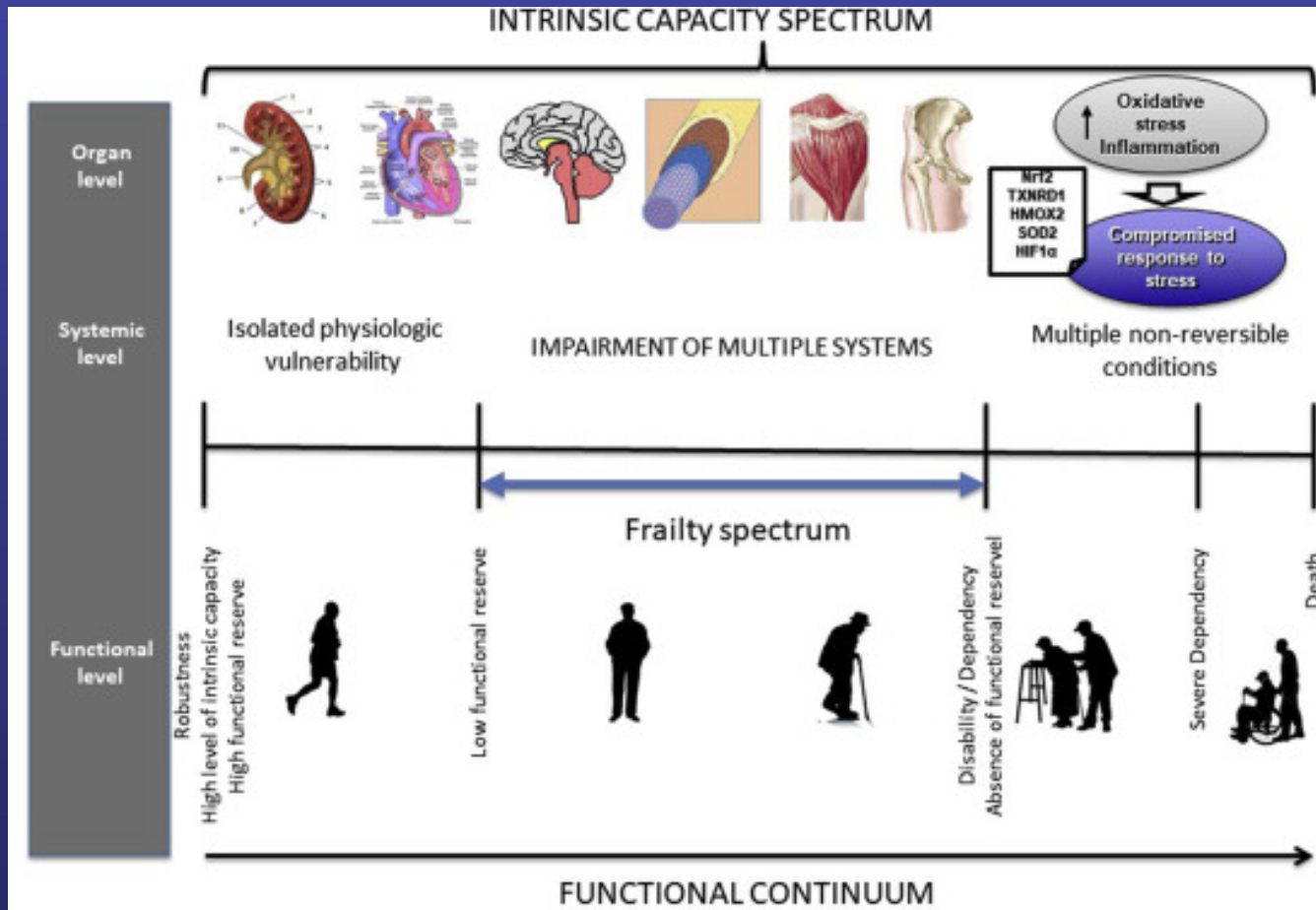


„A clash of philosophies“

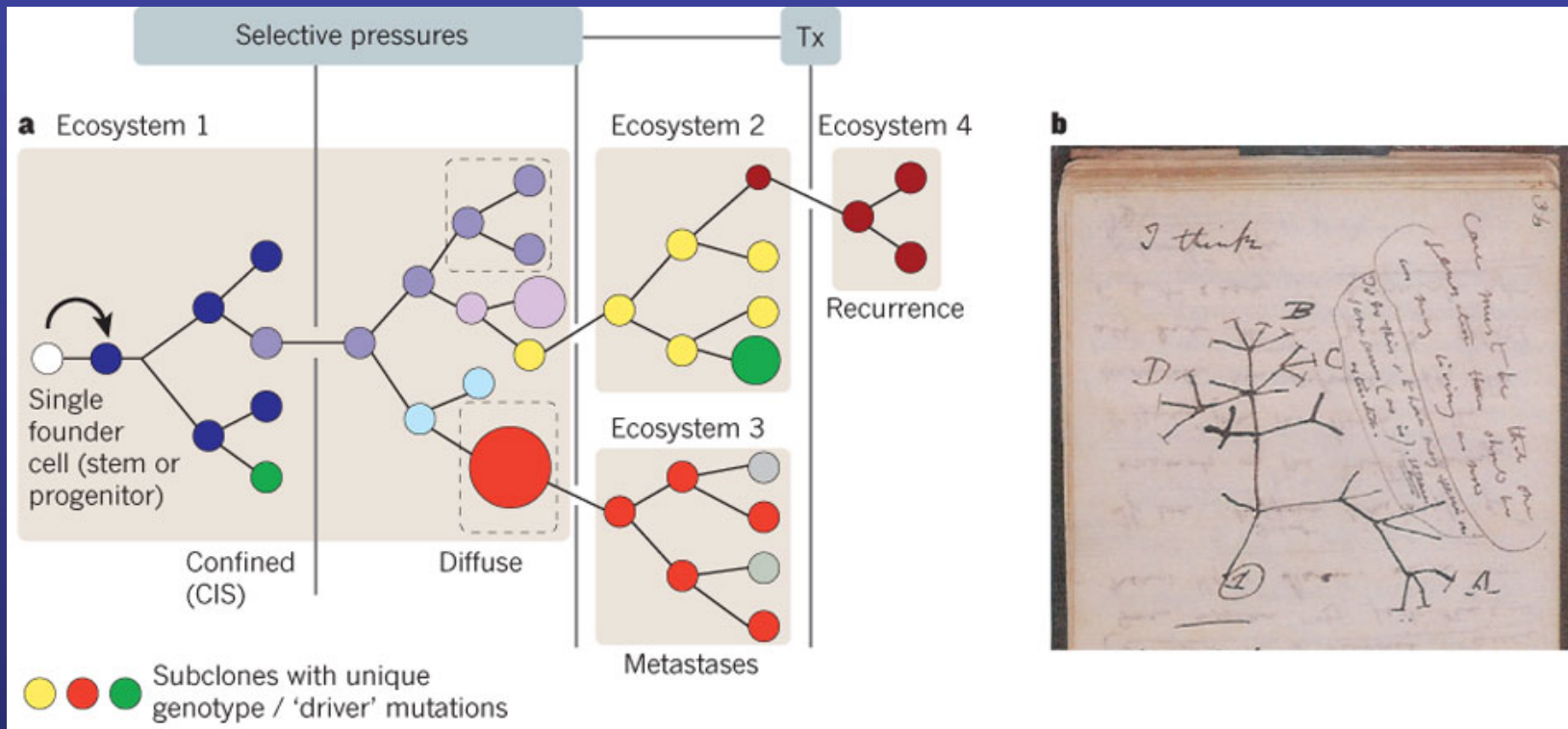
Rajkumar et al., Blood Sept. 2011

- Maximale Therapie für alle?

Die Therapie muss für den Patienten „passen.“



Evolution des Myeloms



Greaves and Maley: „Clonal evolution in cancer“, Nature, Jan. 2012

Danke für die Aufmerksamkeit!