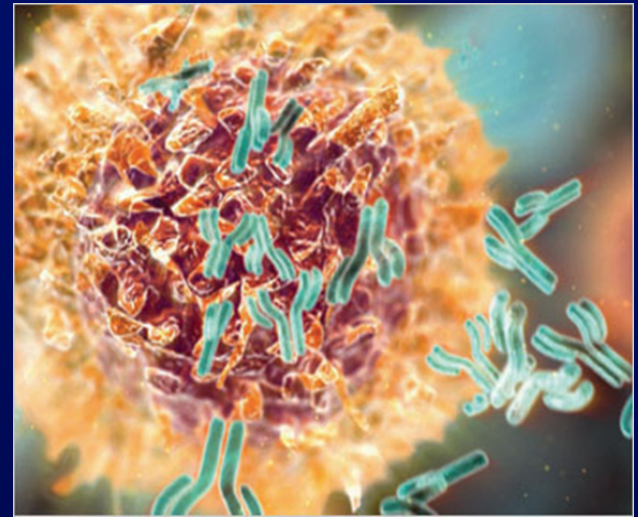
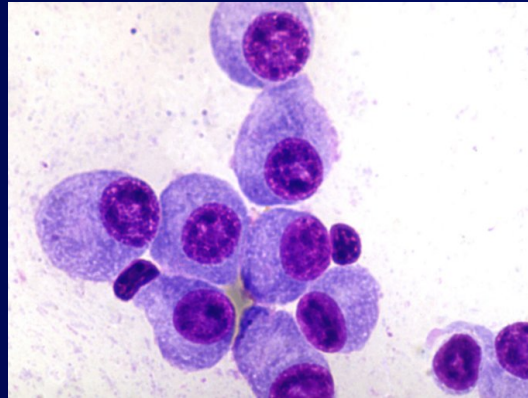
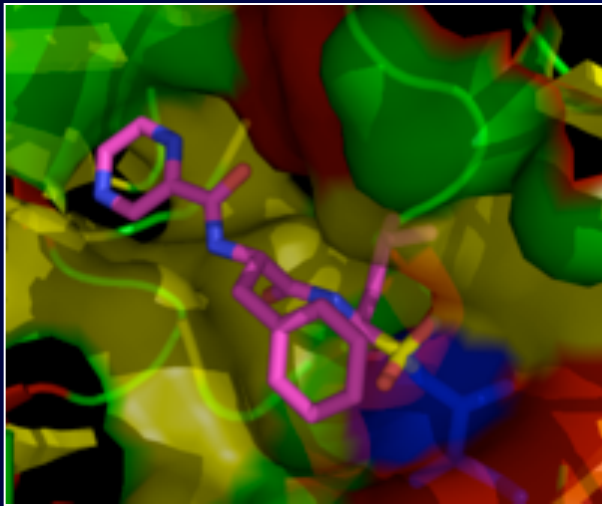
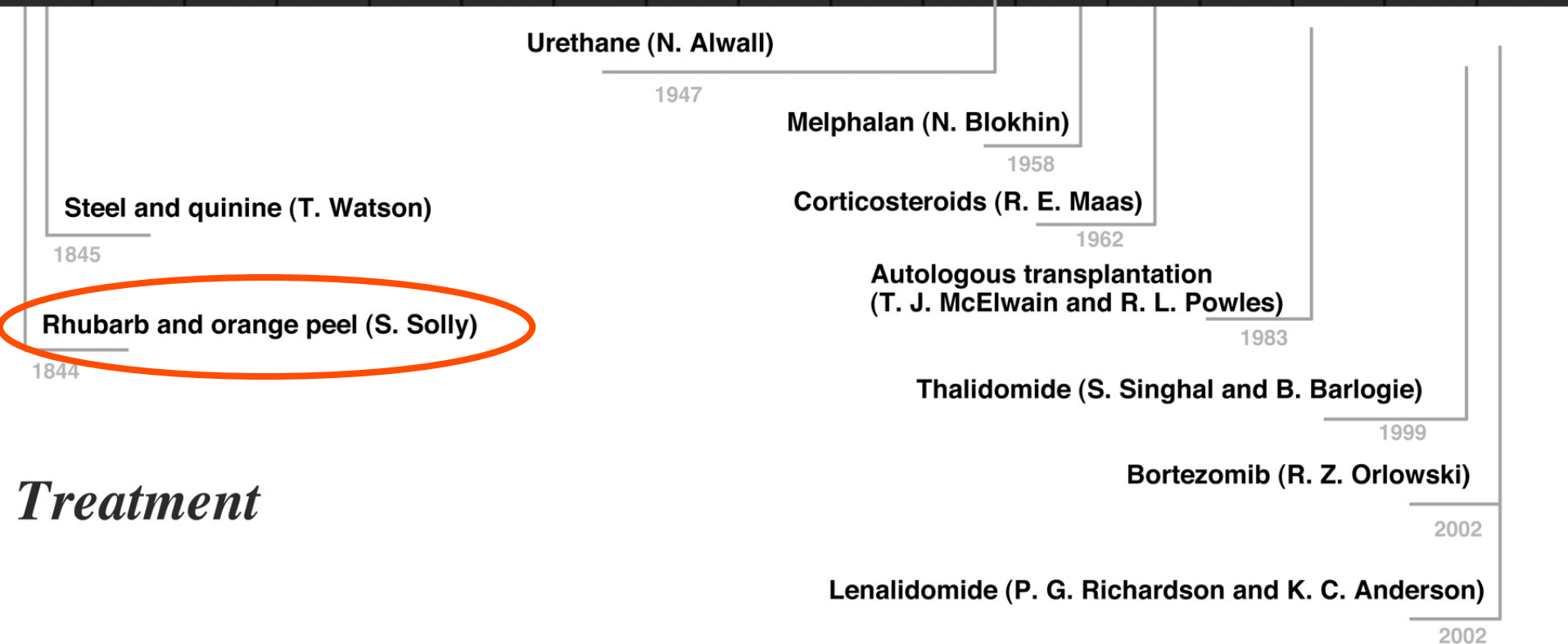
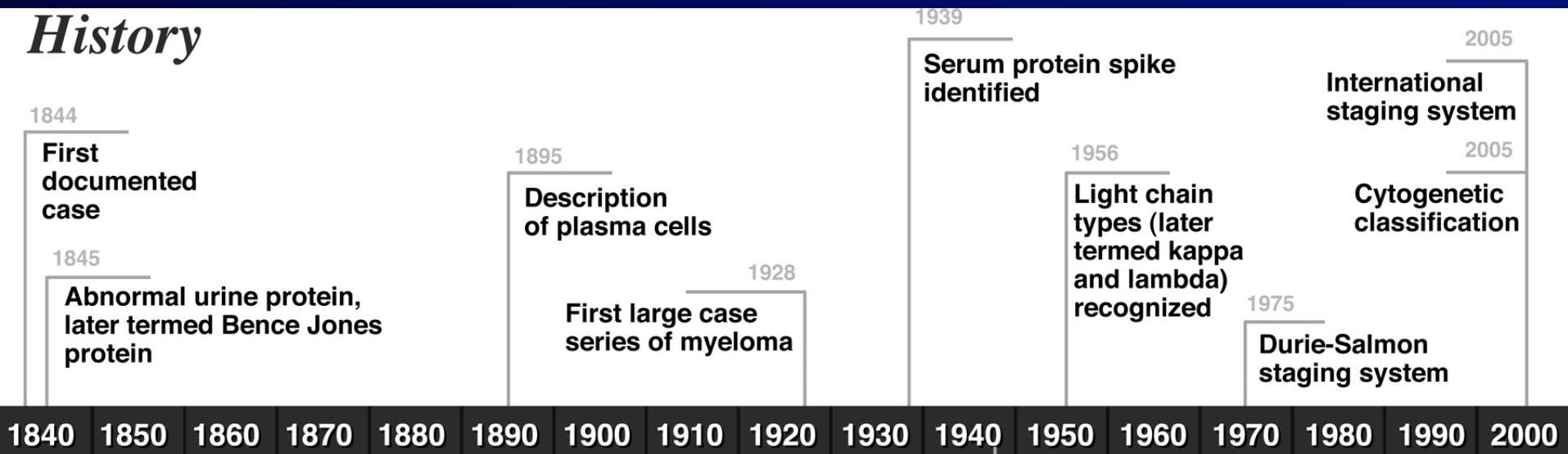


Multipel myeloom: van molecuul tot medicijn



Marie José Kersten
Afdeling Hematologie, AMC

History



Treatment

Multipel myeloom: ziekte van Kahler



Otto Kahler

Sarah Newbury, 1844
Rajkumar & Kyle, Blood
2008

Multipel myeloom

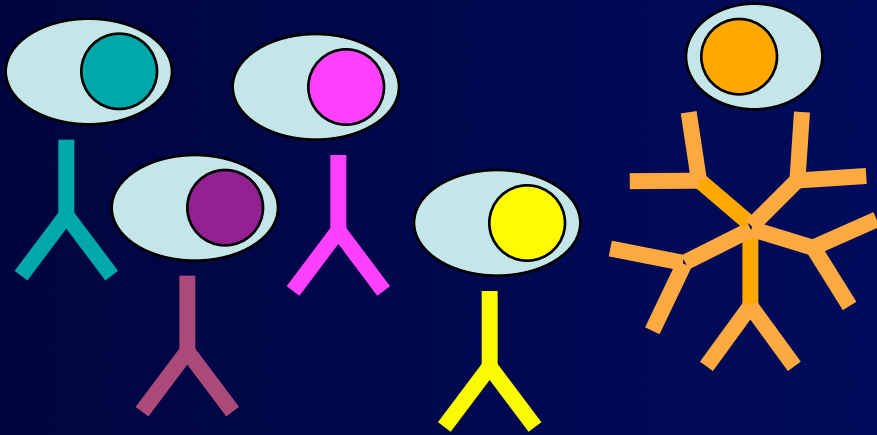
- Inleiding:
 - hoe vaak komt het voor
 - Ziekteverschijnselen
 - Complicaties
- Standaardbehandeling
- Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling

Multiple myeloom: hoe vaak komt het voor?



- NL: 700-800 nieuwe gevallen per jaar
- Mediane leeftijd 66 jaar, 45% >70 jaar

Immuunglobulines/M-proteine



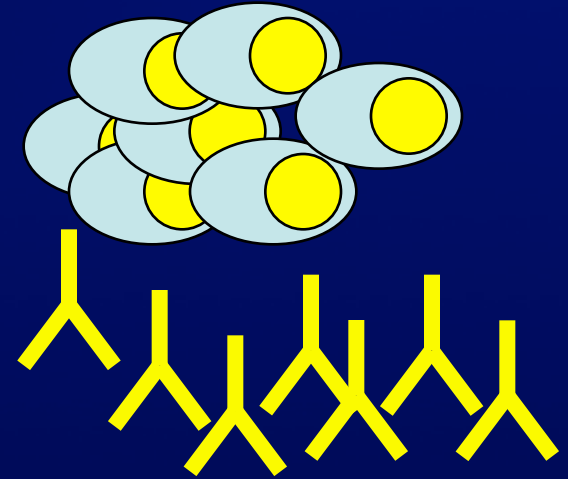
immuunglobulines



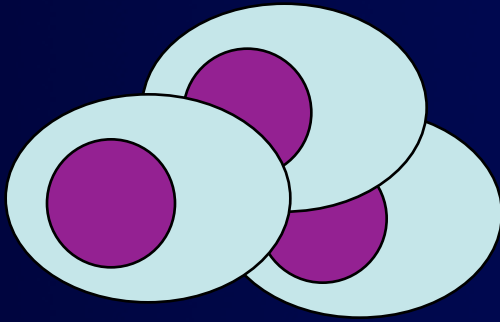
IgA, IgG



IgM,
macroglobuline



M-proteine

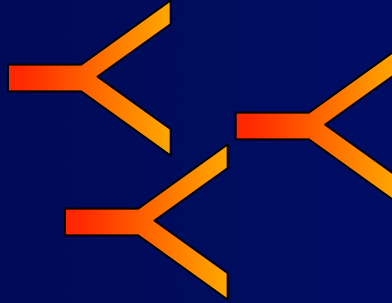


Woekering



BM verdringing

- bloedarmoede
- bloedplaatjes ↓
- afweercellen ↓
- ↓ γ glob. →
- infecties

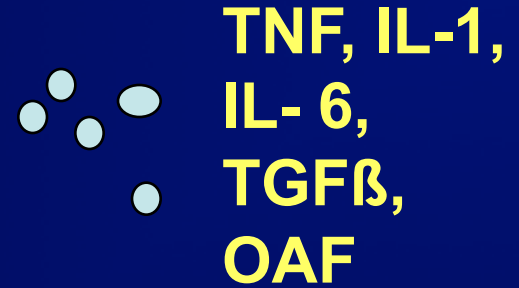


Ig productie



M-proteine

- BSE, eiwit ↑
- Hyperviscositeit
- Nierproblemen
- amyloidose



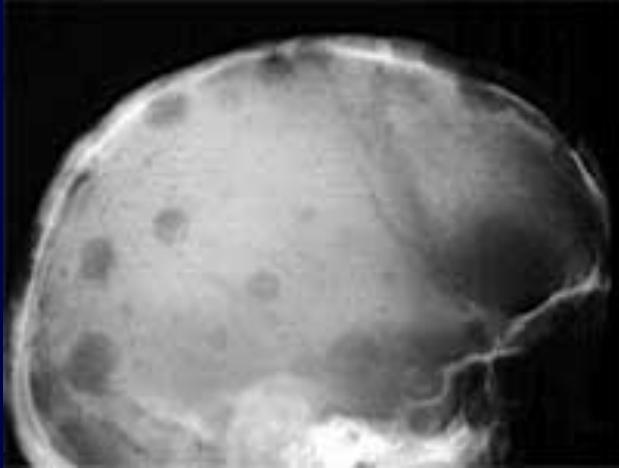
Cytokines



Botziekte

- Bothaarden
- Osteopenie
- Hypercalciemie

Botziekte bij multipel myeloom: bothaarden en osteopenie

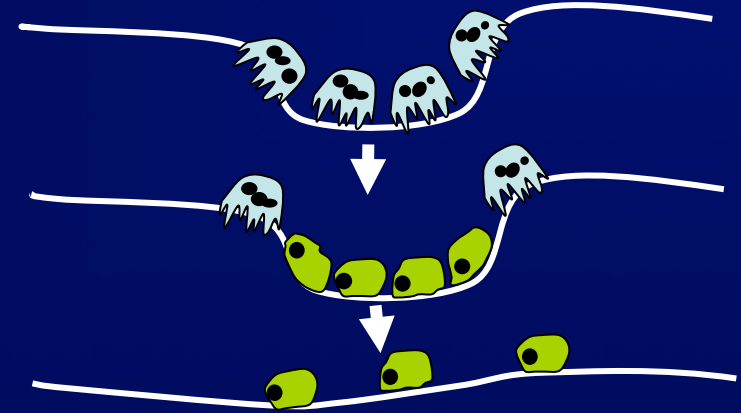
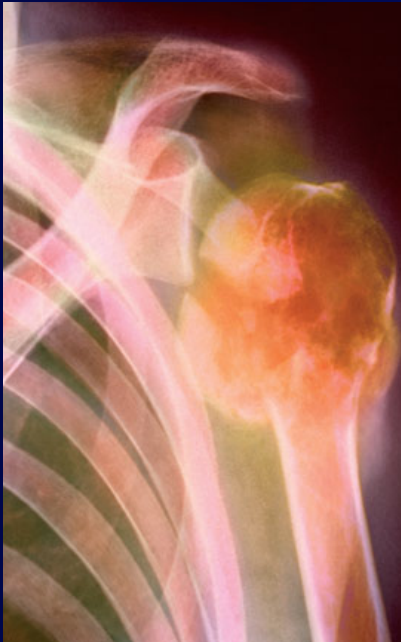


Beeldvorming bij MM

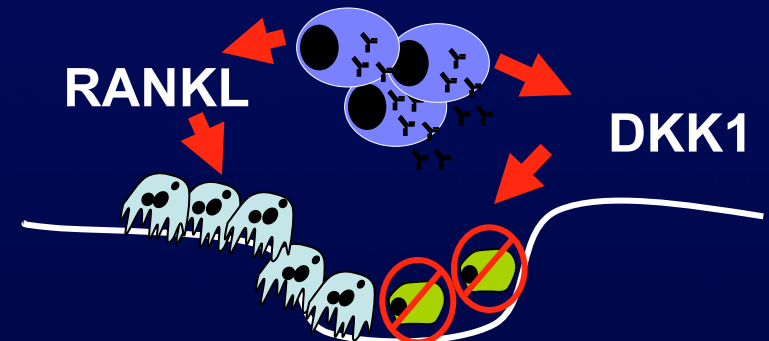
- Standaard = skeletserie (X-foto's)
- Op indicatie MRI
- RoI PET-CT?



Behandeling botziekte bij MM



Normal Coupled Bone Turnover



Myeloma Bone

- Bisfosfonaten
- Evt. radiotherapie
- Orthopedische ingreep
- wervelplastiek
- RANKL-antistof
- DKK1-antistof?

Behandeling MM ≤ 65 jaar

Inductie chemotherapie
3 middelen, bv VCD



stamcelmobilisatie



Hoge dosis melphalan
Autologe
stamceltransplantatie



Onderhouds-
behandeling?



Behandeling MM > 65 jaar

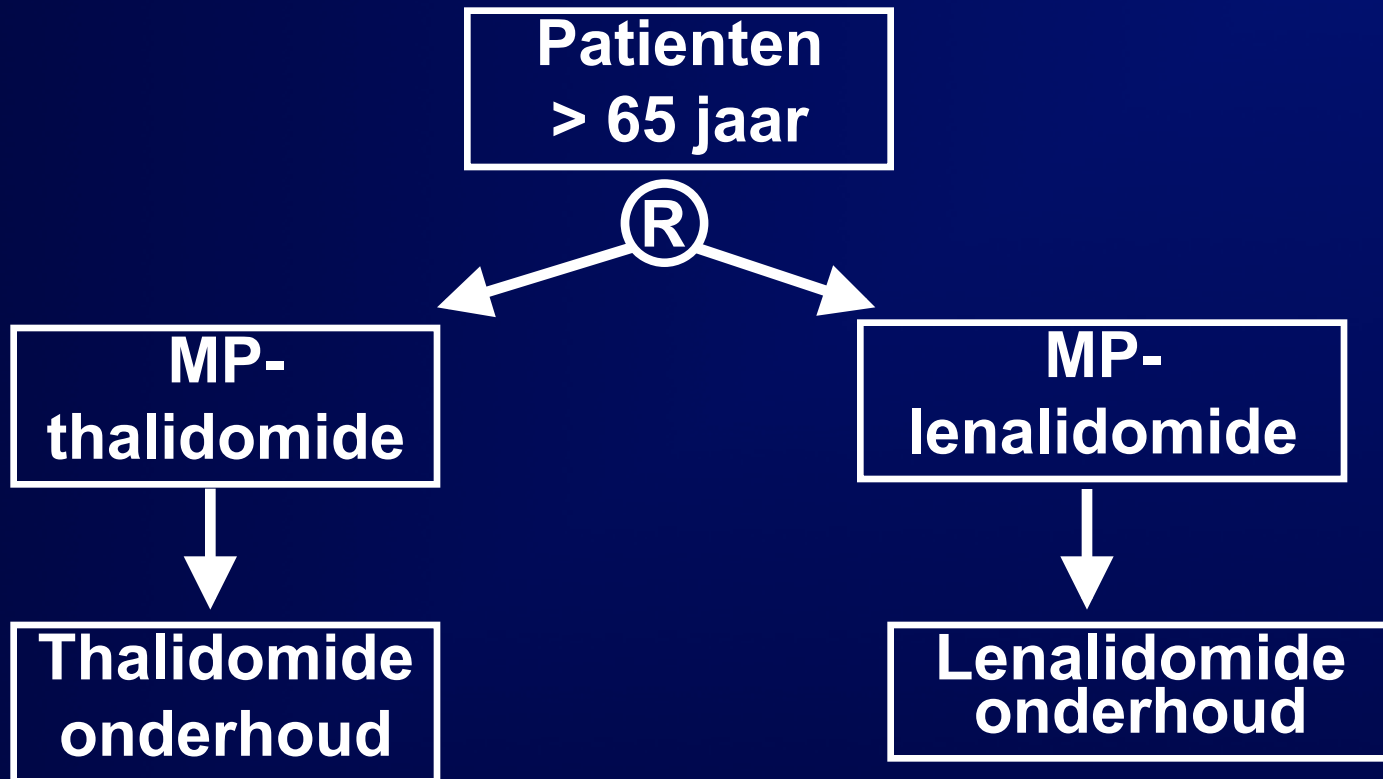


Behandeling MM > 65 jaar

- **Patiënten > 65 jr**
 - melphalan + prednison + thalidomide (MPT) is beter dan MP (o.a. HOVON50 studie)
 - MP + bortezomib (MPV) is beter dan MP
 - Nieuwe studies: MPT versus MP + lenalidomide of MP + bortezomib
 - Andere combinaties nieuwe en oude middelen
- **Onderhoudsbehandeling?** (duur?)
- Meer gerichte behandeling (zowel op effectiviteit als toxiciteit gestuurd)

HOVON87 studie: MP-T vs MP-L

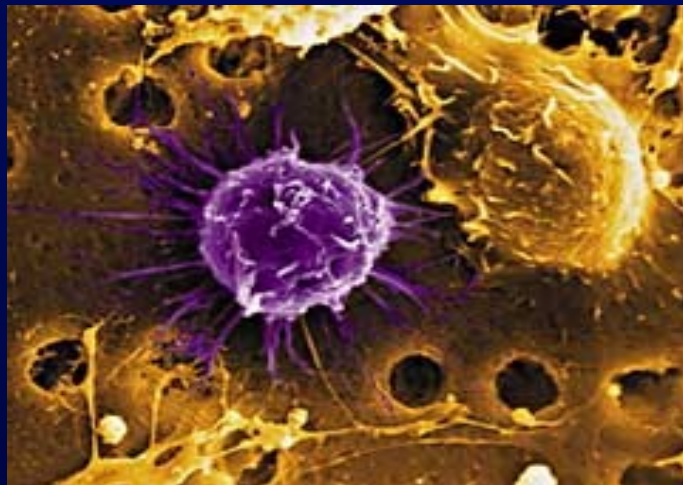
Studiecoördinator: S. Zweegman



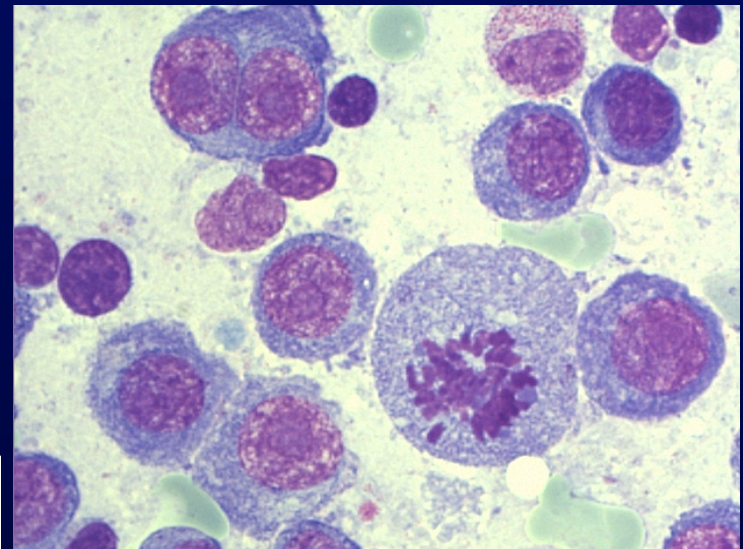
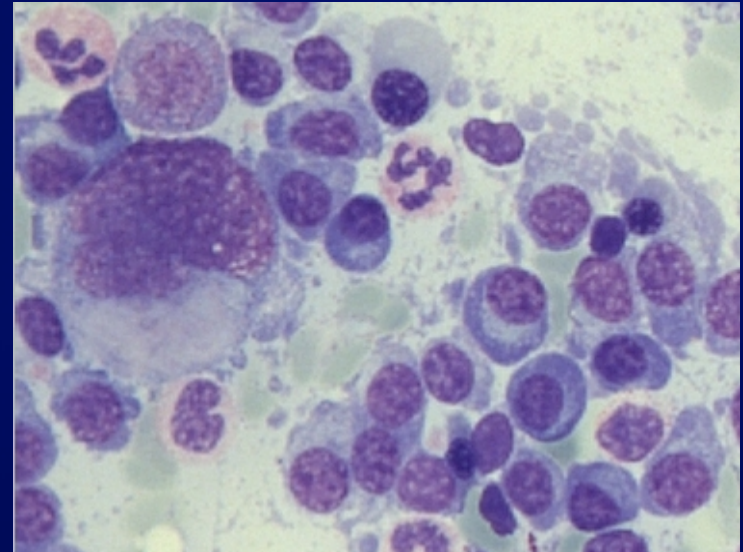
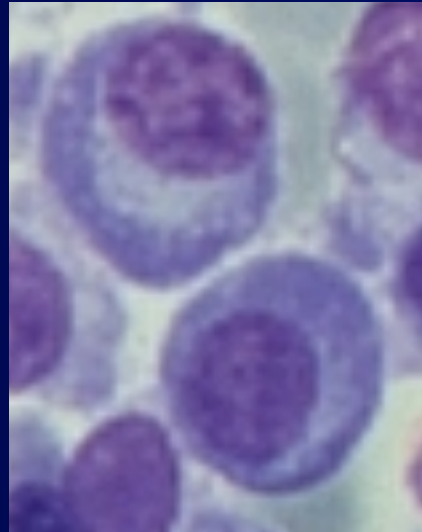
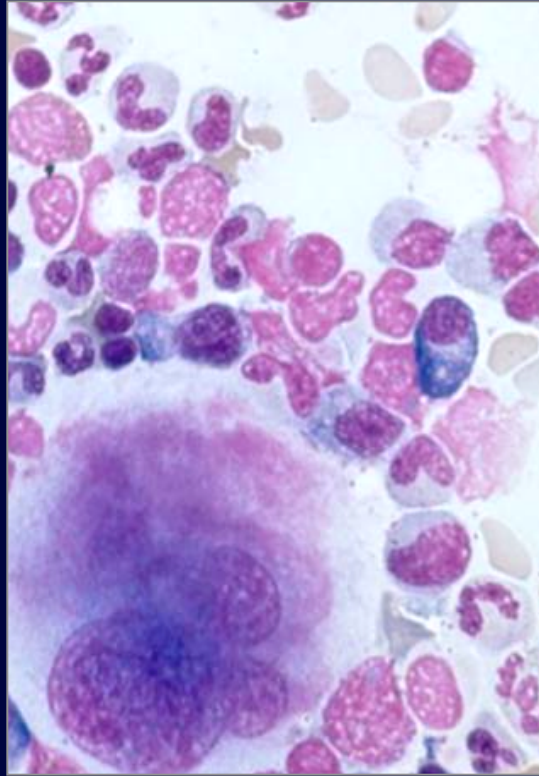
Rol van
PET-CT en
MRI?

Nieuwe behandelingsmogelijkheden: achtergrond

- Beter begrip van wat er in de myeloomcel zelf mis gaat (signalering)
- Interactie van de tumorcel met de omgeving in het beenmerg belangrijk

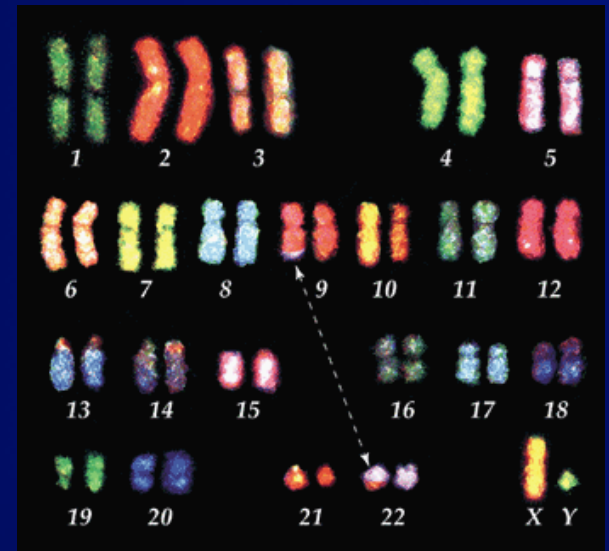
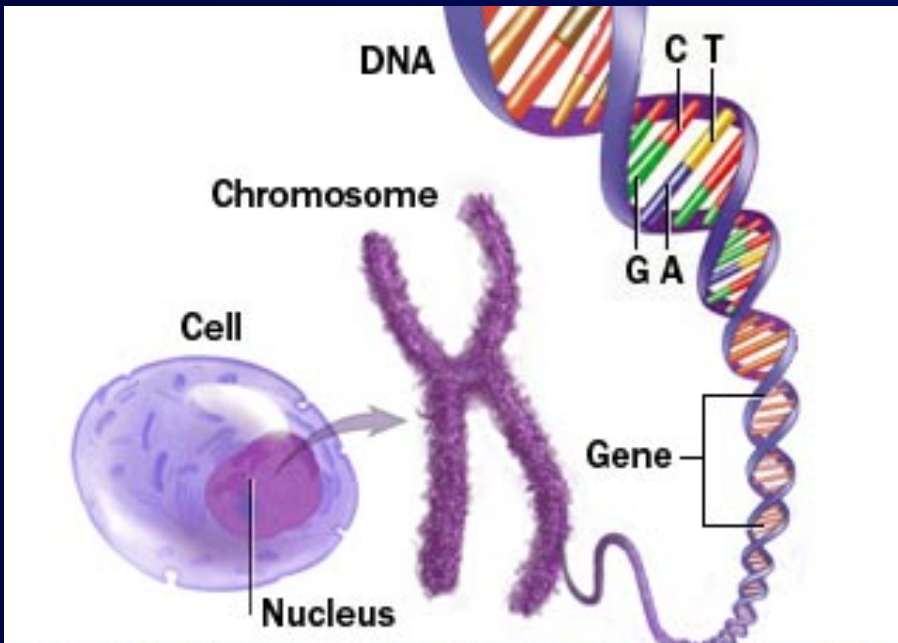


Multiple Myeloma: beenmerg

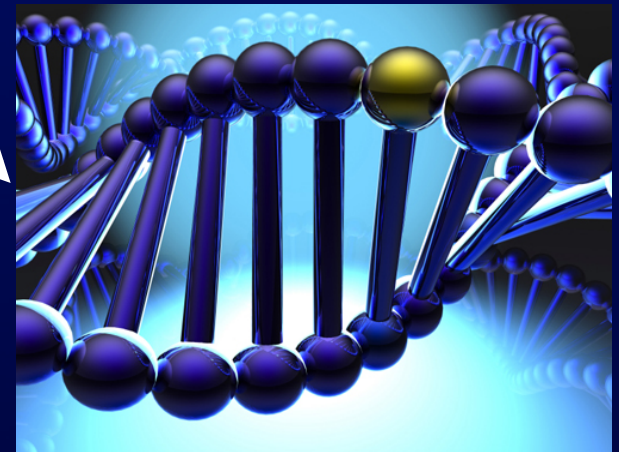


Normaal BM

MM



Cytogenetische afwijking



Moleculaire afwijking 

MM: rol van epigenetica



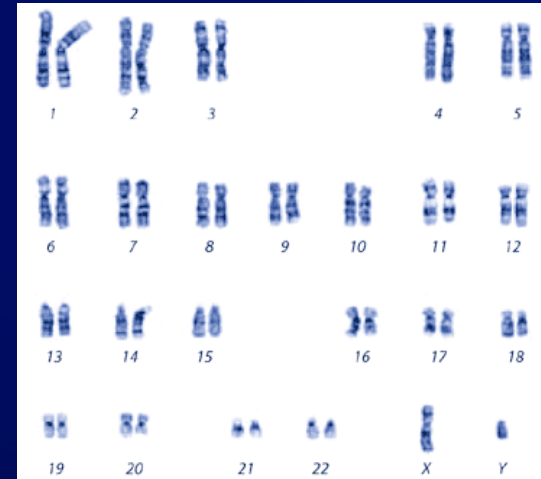
DNA → RNA → eiwit

MM: chromosoomafwijkingen en therapie

Chromosoomafwijkingen: belangrijk voor prognose

- Gunstig: t(11;14),
hyperdiploid
- Ongunstig: o.a. t(4;14),
t(14;16), 17p-, 1q+, 13q-

Ook belangrijk voor
behandeling: nieuwe
middelen: ook werkzaam
*bij veel ongunstige
chromosoomafwijkingen!*

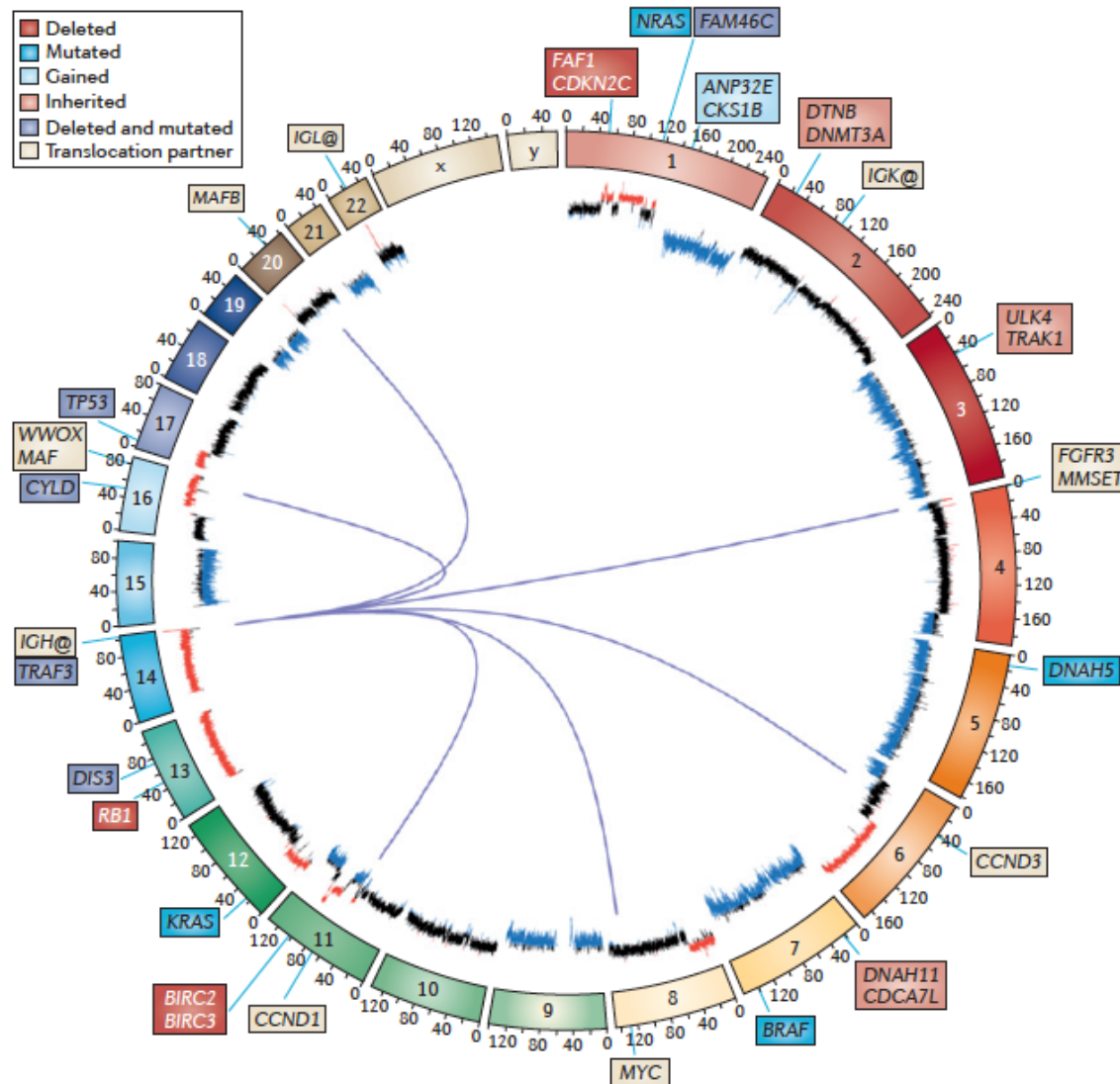


MM: moleculaire diagnostiek



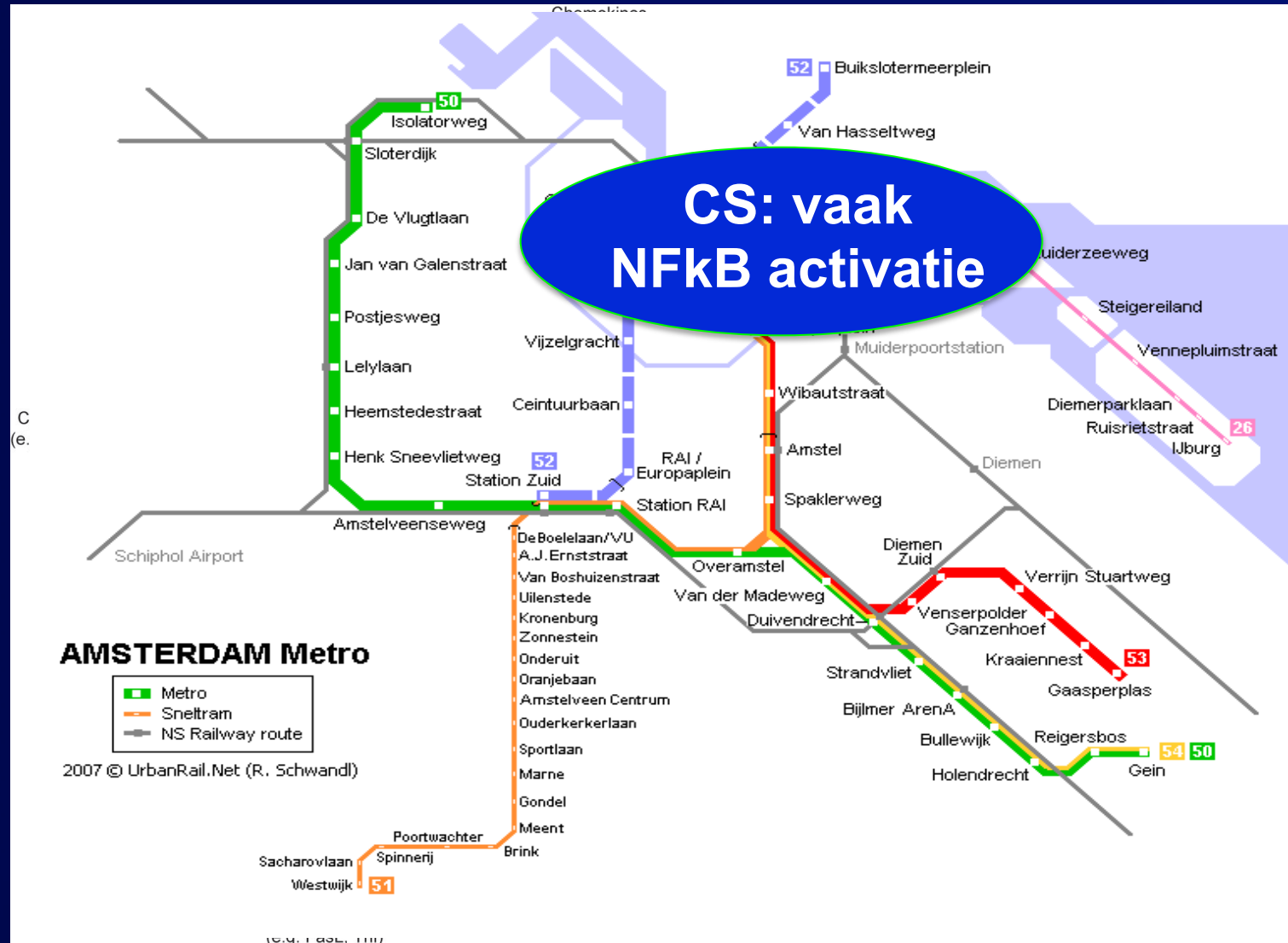
- Aantonen bekende chromosoomafwijkingen
- Opsporen nieuwe risicogroepen/mutaties
- Opsporen nieuwe targets voor therapie

MM: whole genome sequencing

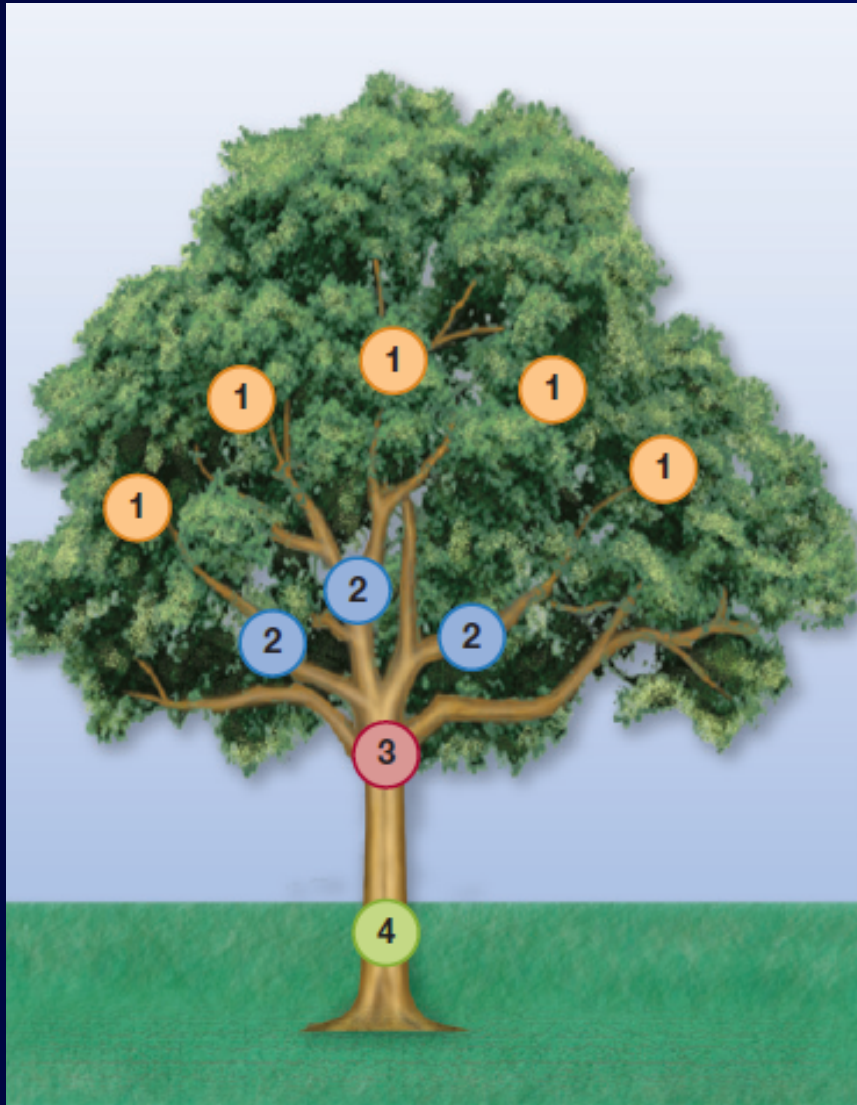


Morgan, Nat
Rev Cancer
2012

MM: Targeted therapy?



Evolutie MM volgens Darwin: “Cut the trunk or cut the branches”?

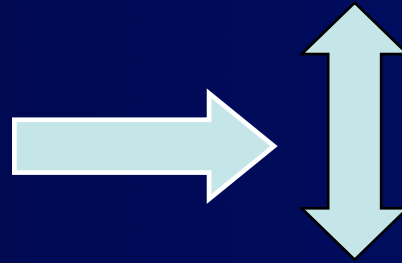


Swanton, CR
2012

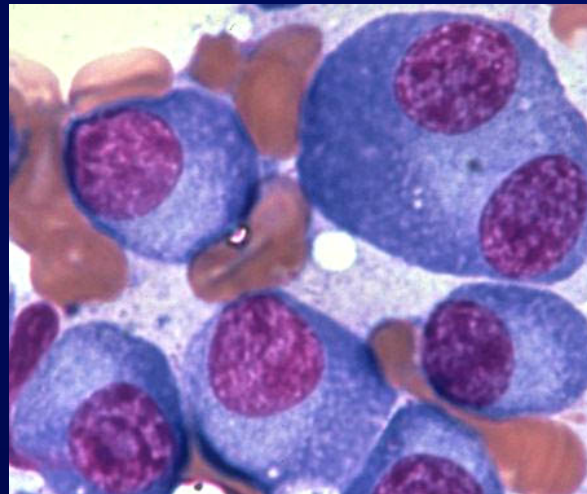
Swanton CR 2012 



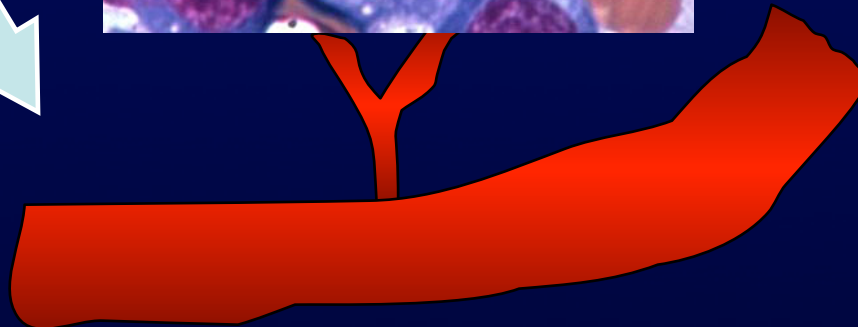
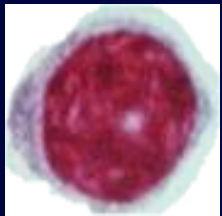
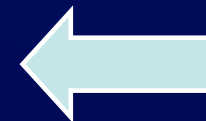
**Bortezomib
Thalidomide
lenalidomide**



**Thalidomide
lenalidomide**



**Chemotherapie
Bortezomib
Steroiden
imids**



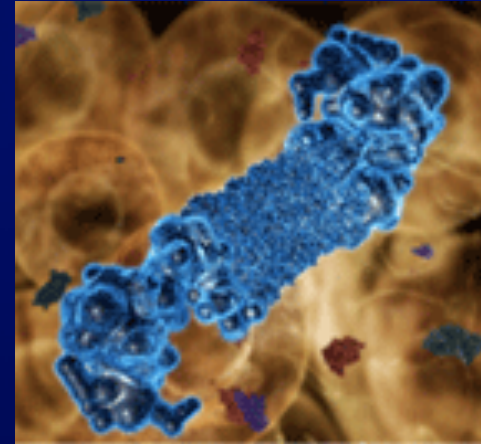
Nieuwe middelen

- **Proteasoomremmers**
 - Proteasoom → eiwitaafbraak
 - Activatie van o.a. NFkB
- **IMiDs: beïnvloeden:**
 - Afweersysteem
 - Cytokines
 - Bloedvatnieuwvorming
 - Eigenschappen tumorcellen
 - Interactie met andere cellen in beenmerg
- Bendamustine (60^{er} jaren!)
- **Antistoffen** (daratumumab, elotuzumab)



Proteasoomremmers

- **Bortezomib/Velcade:**
 - Intraveneus → subcutaan
 - Snel effect
 - Nierinsufficiëntie
 - Ook effect op botziekte?
- **Bijwerkingen:**
 - Beenmerg, bloedplaatjes
 - Neuropathie: dosisaanpassing!!!
 - Diarree
 - Infecties (gordelroos)



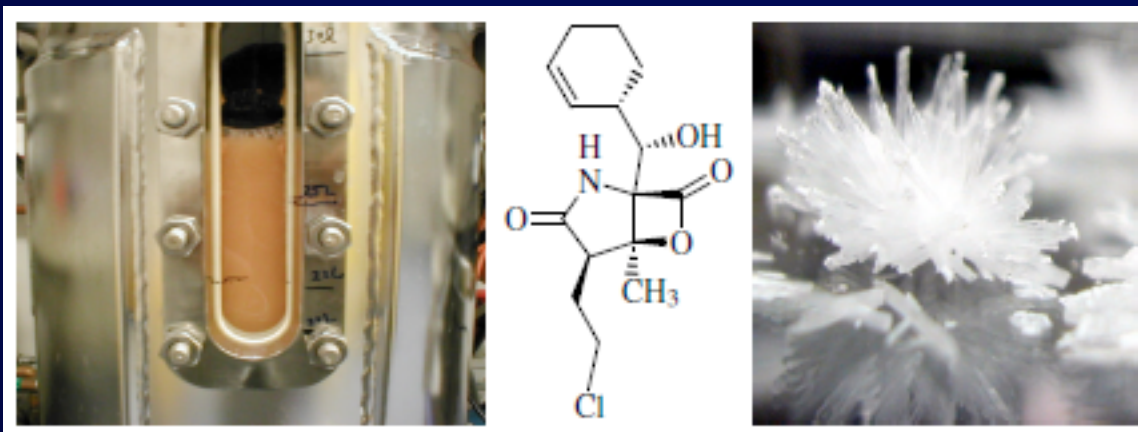
Nieuwe proteasoomremmers

Carfilzomib

- Irreversibele remming proteasoom → effectiever?
- Werkt soms ook als bortezomib-refractair
- Bijna geen neuropathie!

Ixazomib: oraal!

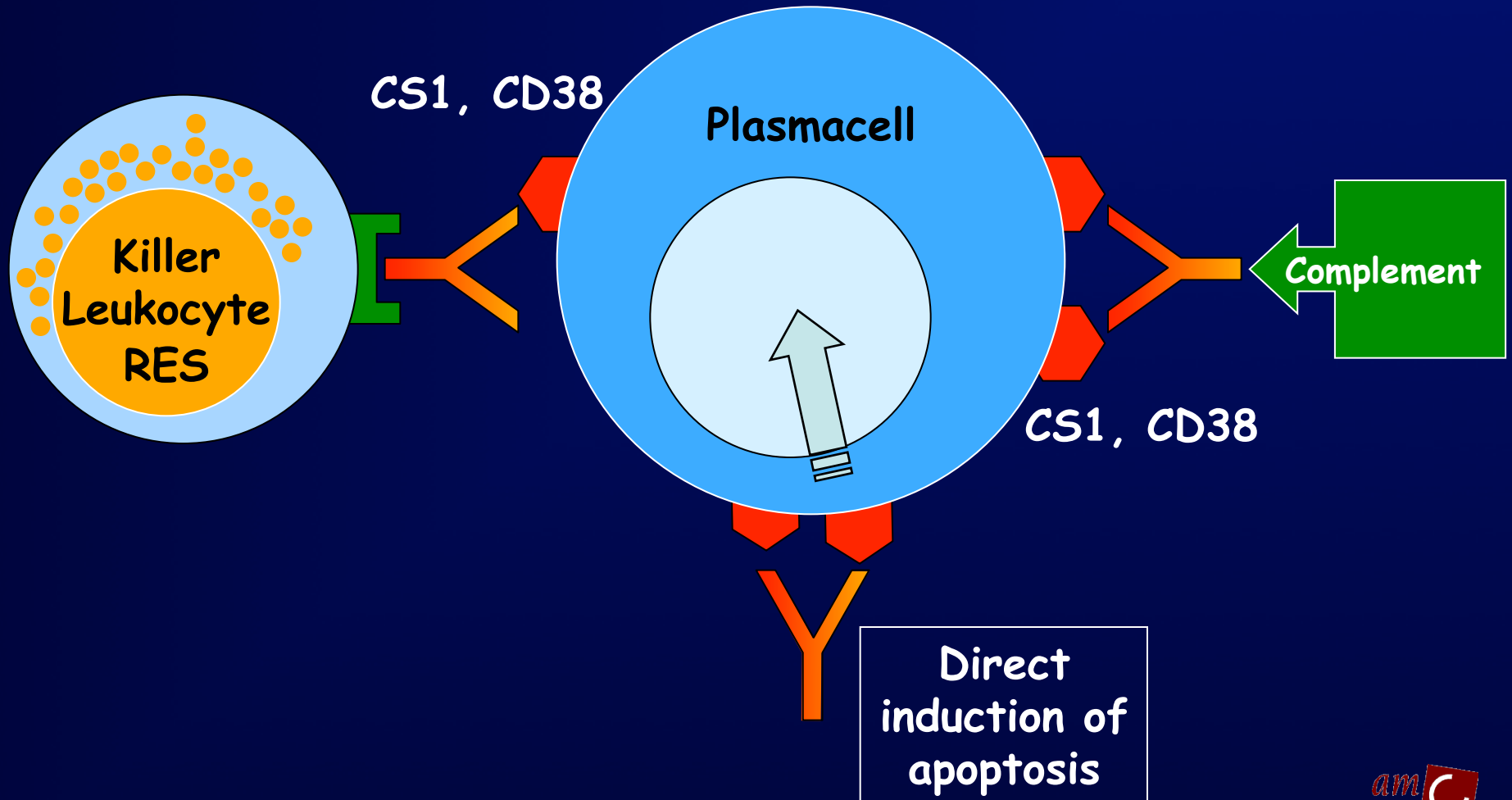
Marizomib: Salinospora



Nieuwe middelen bij MM: imids

- **Thalidomide:**
 - slaapmiddel: → aangeboren afwijkingen
 - Remt vorming nieuwe bloedvaatjes
 - Activeert afweersysteem
 - Bijwerkingen: slaperig, neuropathie, trombose
- **Lenalidomide:**
 - Ontwikkeld als opvolger thalidomide
 - Veel sterker effect op afweersysteem
 - Veel minder bijwerkingen
- **Pomalidomide:**

Immunotherapie: antistoffen



Behandeling MM $\leq$ 65 jaar

Inductie chemotherapie
3 middelen



stamcelmobilisatie



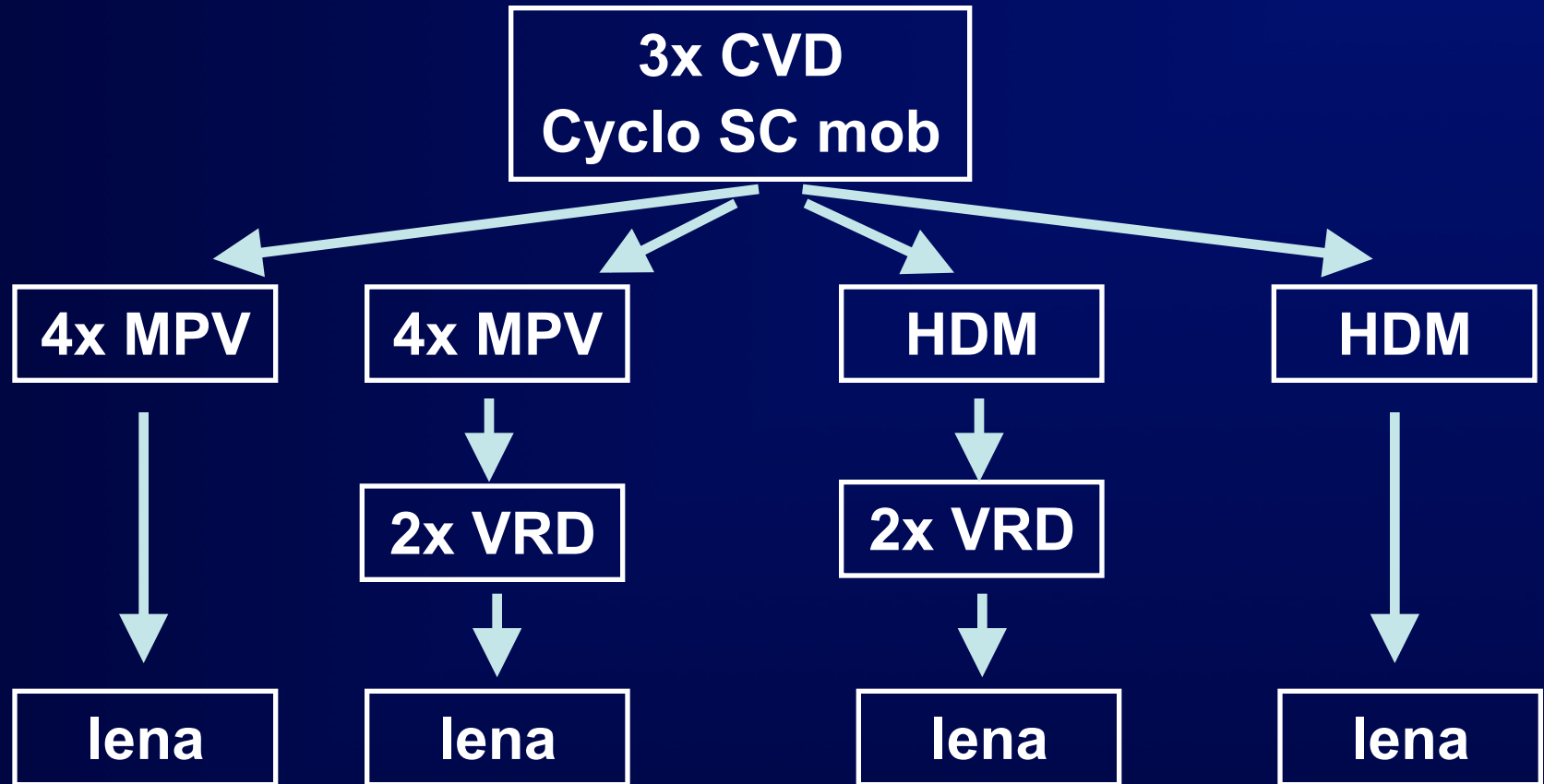
Vraagstelling nieuwe studies:

**Kunnen de nieuwe middelen een
stamceltransplantatie overbodig maken??**

- Tijdens inductie**
- Consolidatie**
- onderhoud**

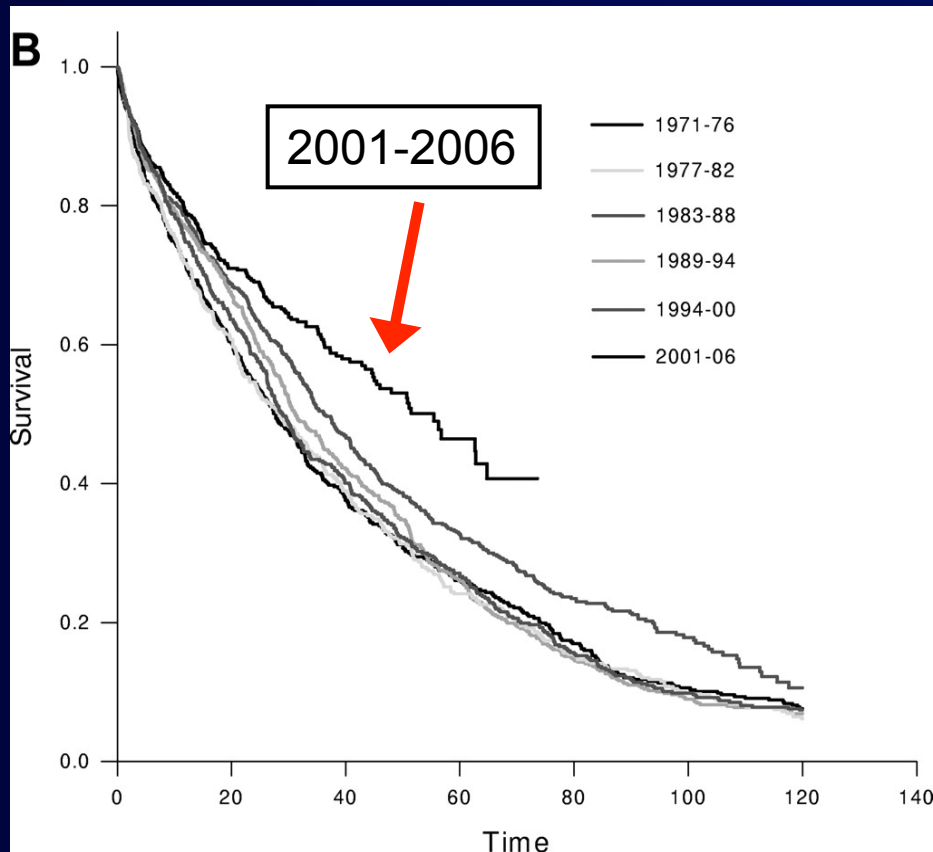
H95: opvolger H65 (EMN studie)

Studiecoördinator: P. Sonneveld



Start 2011

Prognose MM: invloed nieuwe middelen



	Voor 2000	Na 2000
Mediane OS	36	48
Mediane OS <65	39	74
Mediane OS >65	26	33

Uitdagingen voor de toekomst

- **Rol nieuwe middelen**
 - total therapy; wat als je dan de ziekte terug krijgt?
 - Rol transplantatie
- **Effectievere behandelingen**
- **Minder bijwerkingen**
- **Studies enorm belangrijk!!**
 - <65 jaar: 40% in studies
 - >65 jaar: <10%!



Belangrijke organisaties onderzoek MM

- CMWP!
- HOVON myeloomwerkgroep
 - Studies nieuwe middelen
 - richtlijnen
- IMF: International Myeloma Foundation
(www.imf.com)
- EMN: European Myeloma Network