

# Das multiple Myelom im Wandel der Zeit

**Univ. Prof. Dr. Heinz Ludwig**

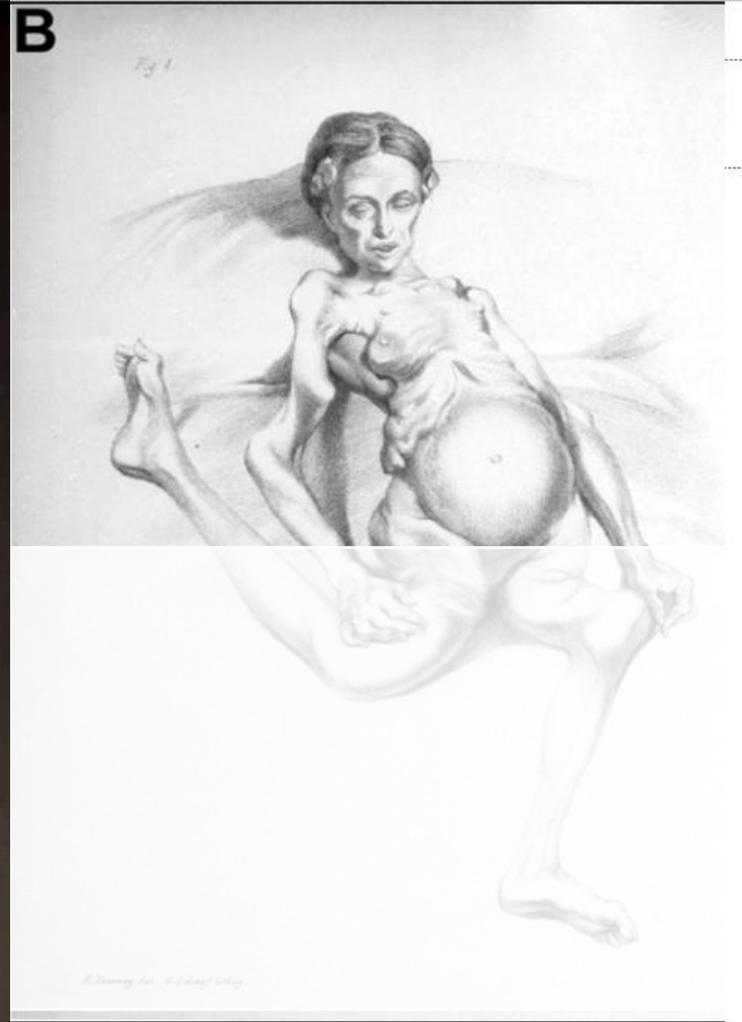
Wilhelminenkrebsforschungsinstitut

c/o I Medizinische Abteilung, Zentrum für Onkologie, Hämatologie mit Ambulanz und

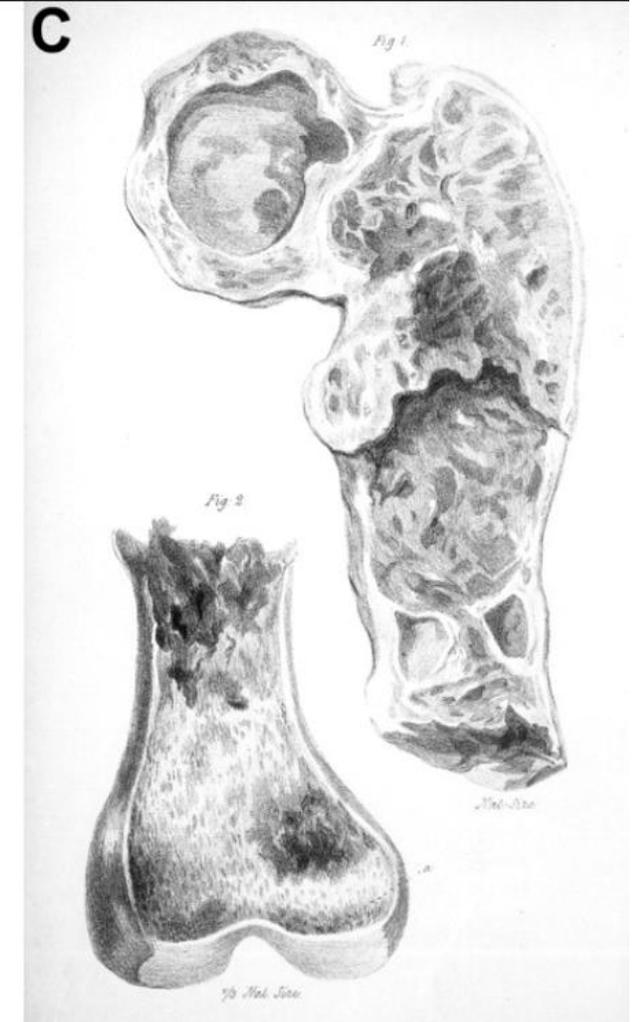
Palliativmedizin, Klinik Ottakring, Wien



Calico Hills, Southern California, USA,  
1200-200 vor Christus



Sarah Newbury, 39 Jahre  
Beschrieben von Samuel Solly 1844 in Med. Chir. Transactions



## Mr. McBean, zweiter gut beschriebener Fall

**Mr McBean, 44 Jahre  
Greißler in London**

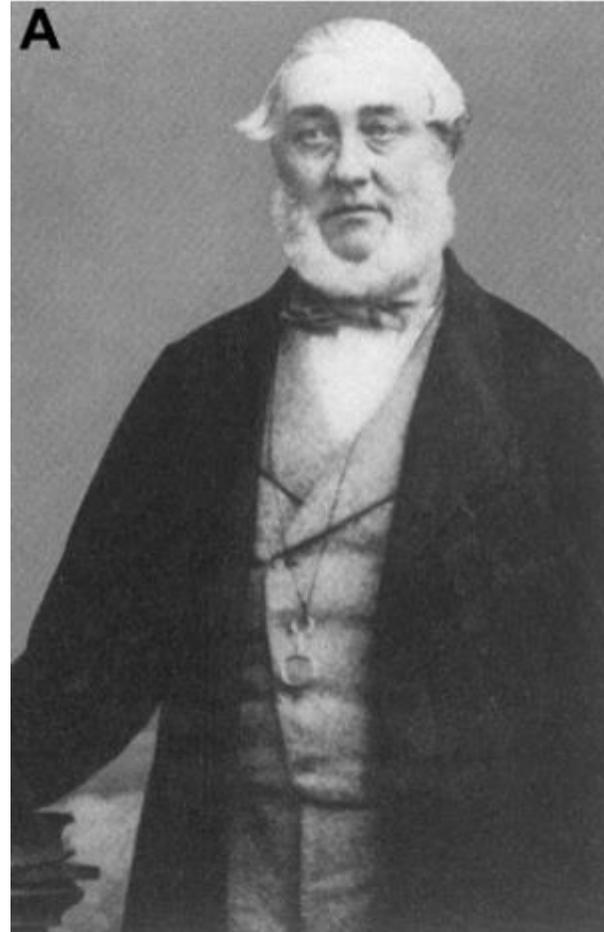
**Knochenschmerzen, Frakturen**

**Häufiges Wasserlassen**

**Trüber Harn**

**Albuminurie, 60 Gramm/Tag**

**Bence Jones schlußfolgerte: Oxyde  
von Protein**



**Plasmazellen, Zeichnung  
Dr. Darlympe**

Prof. Otto Kahler



Dr. Loos,  
Praktischer Arzt in Prag

Heinz.Ludwig©2024

Ganzjährig . . . 8 fl. 50 kr. Halbjährig . . . 4 fl. 25 kr.  
Für Mitglieder des Centralvereins deutscher Aerzte in Böhmen  
ganzjährig 6 fl. 50 kr. mit Postversendung 1 fl.  
Für Studenten der Medicin an der deutschen Karl-Ferdinands-  
Universität ganzjährig mit Zusendung 4 fl. 50 kr.  
Bestellungen auf Exemplare zu symbolischen Preisen, für welche  
der Betrag innerhalb 14 Tagen zu entrichten ist, werden von  
H. Kornfeld, Prag, angenommen.

Prager

# Medicinische Wochenschrift.

Herausgeber:

Prof. Dr. Ad. Schenkl,  
für den Verein deutscher Aerzte in Prag.

Prof. Dr. O. Kahler,  
für den Centralverein deutscher Aerzte in Böhmen.

Schriftleiter: Dr. R. W. Raudnitz, Korngasse 49.

Verlag von Fischer's medicinische Buchhandlung H. Kornfeld, Berlin N.W., Charitéstr. 6.

XIV. Jahrgang.

30. Januar 1889.

Nro. 5.

INHALT: I. Prof. O. Kahler: Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Beobachtung von Albumosurie. (Schluss.) — II. 3. Russischer Aerzte-  
congress in Petersburg. — III. Nachrichten aus Vereinen und Gesellschaften: Verein deutscher Aerzte in Prag. Berliner medicinische Ge-  
sellschaft. — IV. Prag, am 30. Januar 1889. — V. Briefkasten der Schriftleitung. — VI. Anzeigen.

## Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Beobachtung von Albumosurie.

Von Prof. O. Kahler.

(Schluss.)

Das Jahr 1886, während dessen ich den leidenden Collegen häufig sah, verlief in der qualvollsten Weise. Immer wiederkehrende fixe Schmerzen von der grössten Heftigkeit an den verschiedenen Knochen des Rumpfskeletes wechselten mit zunehmend stärker werdenden, neuralgiformen Schmerzen im Gebiete einzelner Extremitätennerven und den Algien ab, störten in dauernder Weise den Schlaf. brachten etwas Ruhe und Erleichterung. Häufig stichialcatarrhe, mitunter hämoptoische Infarcte, jedes einsetzend, ein.

Die Krümmung der Wirbelsäule wurde immer stärker, und nahm von Monat zu Monat kleiner. Es stellte sich ausgesprochene *Difformität des Thorax* ein, das Sternum trat immer stärker heraus, die Rippen erschienen entsprechend winklig geknickt. Die Knochen der Extremitäten hingegen, sowie jene des Schulter- und Beckengürtels blieben frei von Veränderungen.

Im März 1887 wurde eine *langsam wachsende Anschwellung der Leistenrösen*, vornehmlich rechts beobachtet. Die Drüsen waren hart und multipel geschwollen. Schon seit Ende des vorigen Jahres war eine progressiv zunehmende Schwerhörigkeit aufgefallen. Eine weitere auffallende Abnahme des Gehörs beiderseits liess eine genauere Aufnahme des Befundes am Gehörorgan wünschenswerth erscheinen, weshalb Herr Doc. Dr. Habermann beigezogen wurde, dessen am 25 März schriftlich abgegebenes Gutachten ich hier einfüge.

„Angeblich schon seit mehreren Jahren Abnahme des Gehörs, so dass der Patient seine eigenen Schritte, das Knarren seiner Stiefel etc. nicht mehr hört. Doch trat diese Gehörverschlechterung nur zu Zeiten auf, war dann von subjectiven Ohrgeräuschen begleitet.

Seit Ende des vergangenen Jahres stellte sich eine bedeutende Abnahme des Gehörs ein, die subjectiven Geräusche wurden viel stärker und hatten einen metallischen Klang. Seine eigene Stimme hörte der Patient wie aus der Entfernung von mehreren Metern.

Herr Doc. Dr. Habermann sprach sich auf Grund dieses Befundes von Verlust der Hörfähigkeit für hohe Töne dahin aus, dass eine *beiderseitige Labyrinthaffection* vorliege, welche möglicherweise auf einen alten Mittelohr-catarrh zurückgeführt werden könne.

Allmählig wurde nun das Krankheitsbild ein immer schwereres, es traten häufig Anfälle von äusserster Präcordialangst ein, oft mit Störung des Bewusstseins einhergehend, mit lebhaften Hallucinationen verbunden, mitunter in völlige Bewusstlosigkeit übergehend. Im Monate März stellten sich solche Anfälle nahezu täglich ein. Daneben traten nahezu allwöchentlich die heftigsten neuralgischen Schmerzen in verschiedenen Nervengebieten auf, zu deren Beruhigung viel Morphium applicirt werden musste.

Immer wieder von Neuem stellten sich fixe Schmerzen an verschiedenen Knochen des Rumpfskeletes ein, jetzt auch häufiger an den Darmbeinkämmen, Cronion ein.

## Morbus Kahler

Im Laufe durch einige Tage ein deutliches Krachen an rechten 3. Rippe bei Druck sowohl als bei Respirationen. Zu derselben Zeit stellten sich qualende Schmerzen in den Extremitäten ohne objectiv nachweisbare Sensibilitätsstörung ein.

Die Abmagerung erschien im Mai d. J. auf das äusserste vorgeschritten, die Anämie des Patienten jedoch war durchaus keine hochgradige zu nennen.

Die Krümmung der Wirbelsäule wurde bedeutender, der Kopf sank immer tiefer, das zwerghafte Aussehen des Patienten, wenn er das Bett verliess, was, wenn auch nur für kurze Zeit, bis wenige Tage vor seinem Tode regelmässig geschah, wurde immer auffallender.

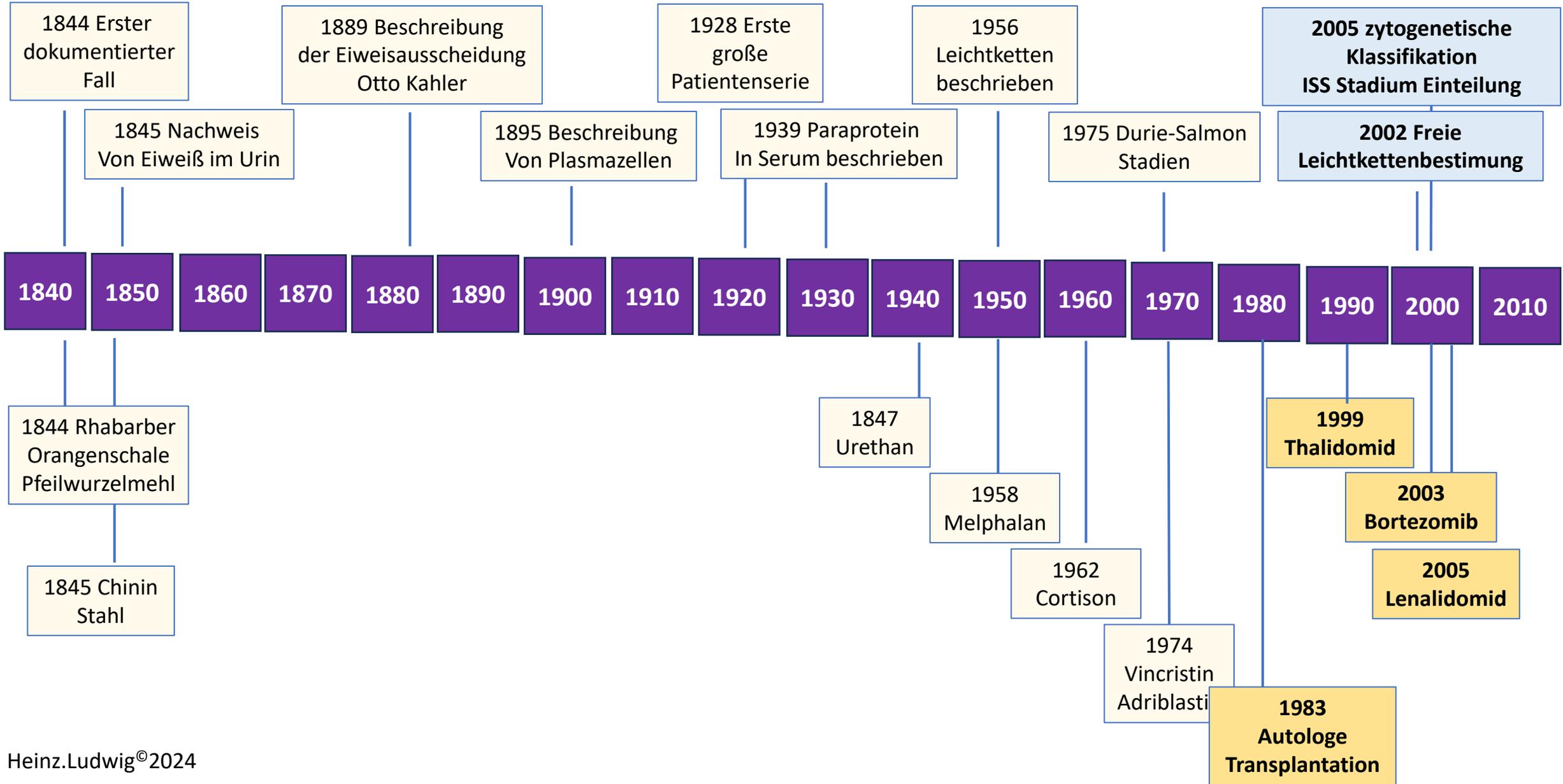
An den Extremitätenknochen aber liess sich, trotz gewissenhaften Nachsuchens, nie etwas Abnormes nachweisen.

In den letzten Lebenswochen wurde dann nach der Schilderung des behandelnden Arztes (ich selbst war zu dieser Zeit abwesend) die Krümmung der Wirbelsäule im oberen Brustabschnitt rasch eine noch stärkere, der Kopf sank nach vorne über, das Kinn kam mit dem Sternum in dauernden Contact. Ausserdem erfuhr der Kopf eine bleibende Drehung mit dem Gesichte nach rechts und an der entsprechenden Stelle der Haut des Kinns entstand ein rasch tiefgreifendes Decubitusgeschwür.

In der letzten Zeit konnte man noch ein Wachsen der Drüsentumoren in inguine und das Auftreten einer barten, unter der Haut der rechten Regio suprapinnata sitzenden Geschwulst beobachten.

Am 26. August 1887 erlöste endlich der Tod den bedauernwerthen Patienten von seinem langen und schweren Leiden.

# Multiples Myelom – am Weg in die Gegenwart



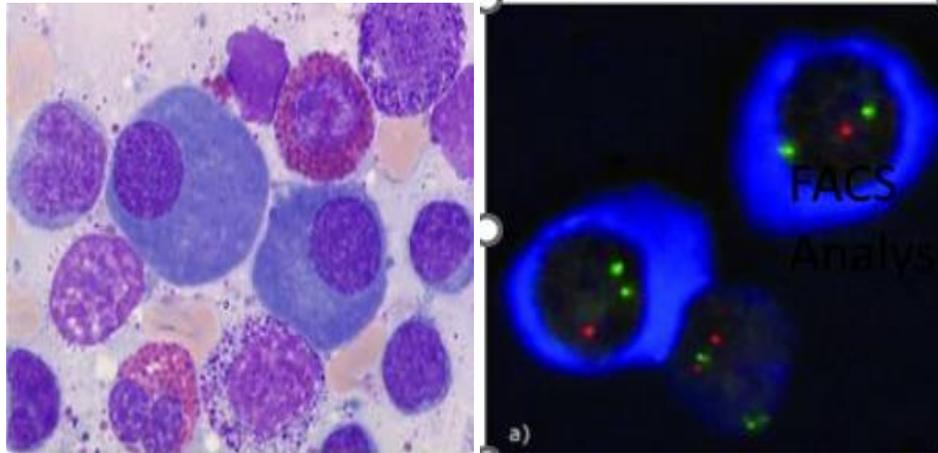
## Die Diagnose basiert auf drei Säulen

Myelomzelle    Paraprotein    Skelettläsionen



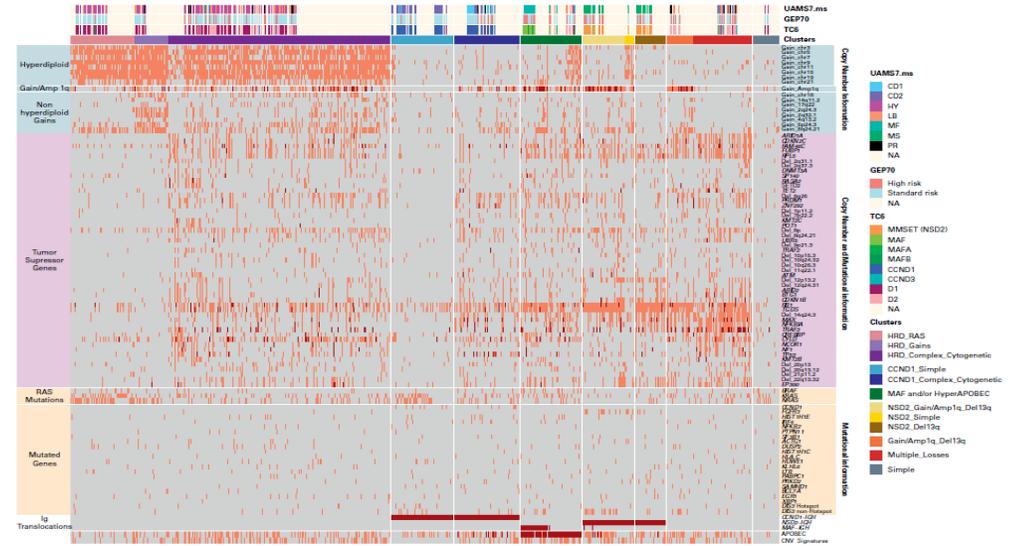
# Myelomzellen: Mikroskop, FISH, FACS ⇒ Genomanalyse

## Paraprotein: Elektrophorese ⇒ Massenspektrometrie



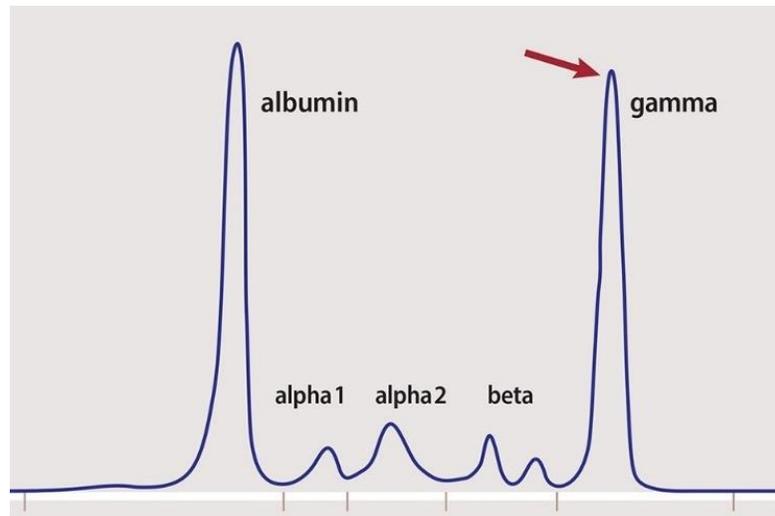
Myelomzellen

FISH Analyse

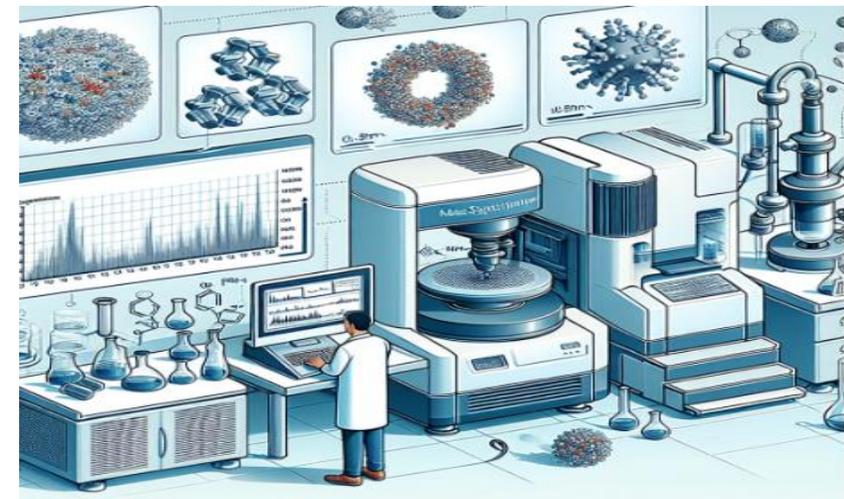


12 genomisch unterschiedliche Myelom Subtypen

Serum-  
Elektro-  
phorese



Massen-  
spektrometrie

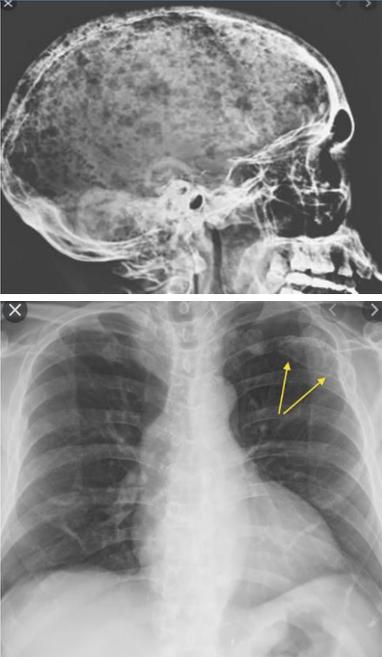


# Bildgebende Diagnostik

## Konventionelles Röntgen

Schädelläsionen und  
Rippenfrakturen

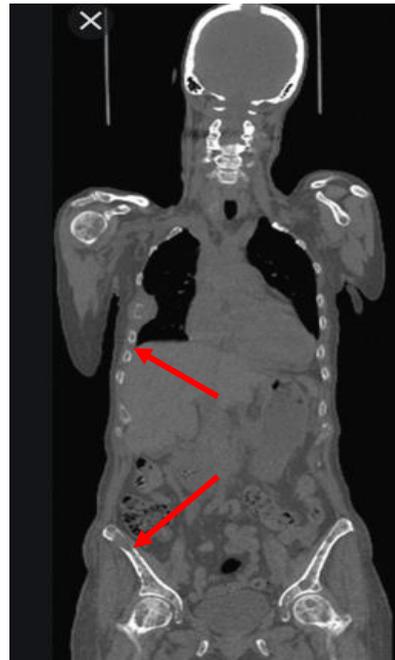
Nachteile  
Insensitiv  
Strahlenbelastung



## Low Dose CT

Nachweis von Osteolysen  
,schnelle Untersuchung'  
Extraskelatale Läsionen

Nachteile  
Diffuse Infiltration wird  
nur ungenügend erfasst



## Ganzkörper MRI

Nachweis von diffusen  
Infiltrationen,  
Extraskelatalen Läsionen

Nachteile  
Zeitaufwendig



## PET/CT

Skelett- und extra-  
skelettalen Läsionen,  
Aktivitätshinweis

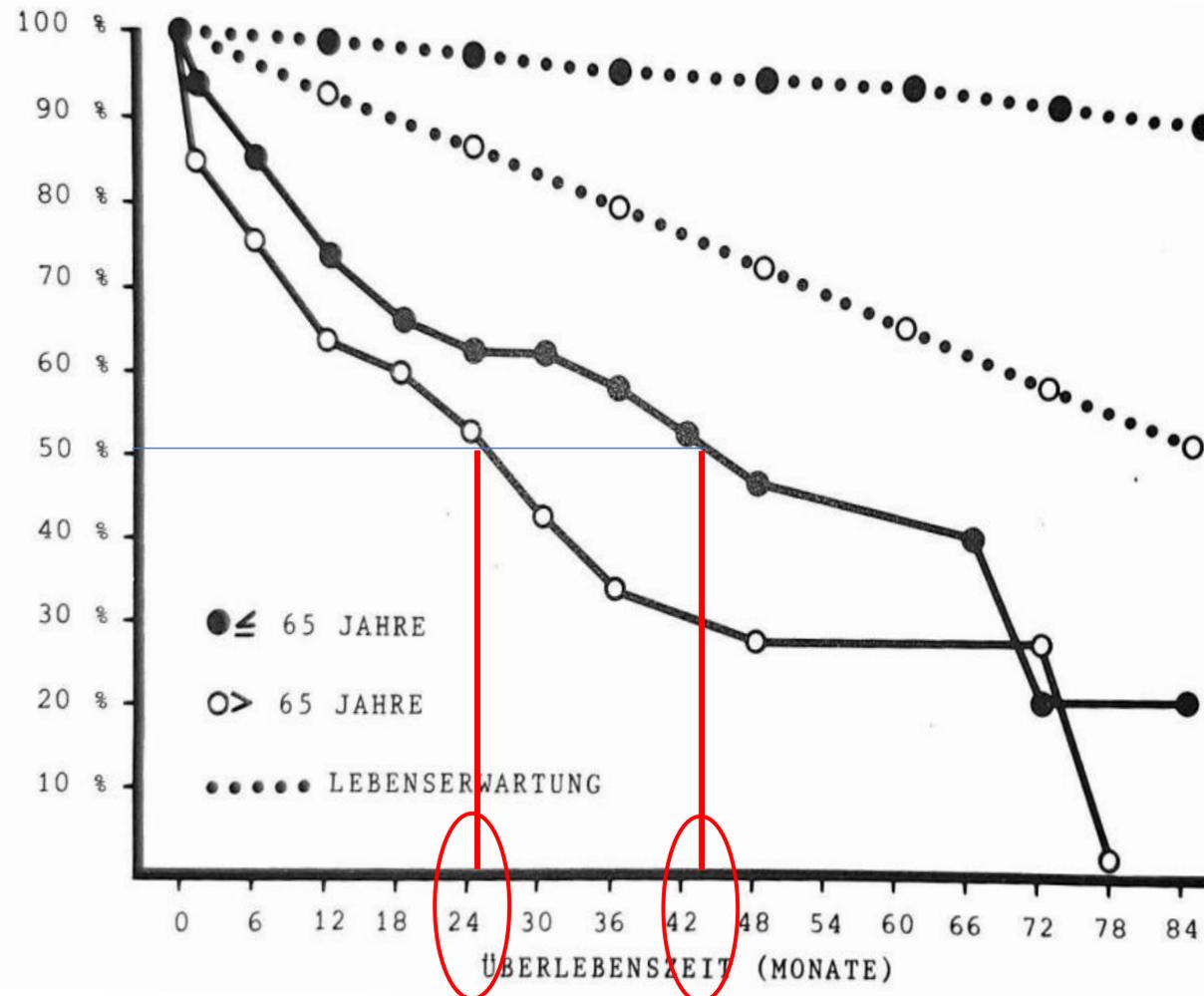
Insensitiv bei diffuser  
Infiltration, Hexokinase-  
mangel, Strahlenbelast.



# Verfügbare Medikamente bis 1980 sowie damaliges Behandlungsergebnisse

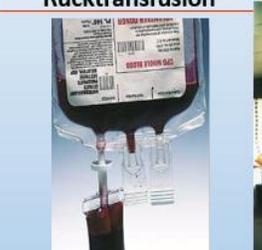
Melphalan, Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin, BCNU, Vinblastin, Prednison, Dexamethason

- Melphalan/Prednison
- Cyclophosphamid/Prednison
- VAD (Vincristin-Adriamycin-Dexamethason)
- BCNU/Prednisolon
- VMCP (Vincristin-Melphalan-Cyclophosphamid-Prednisolon)
- M2 Protokoll (Vincristin-Cyclophosphamid-BCNU-Melphalan-Prednison)



# Errungenschaften zwischen 1982 und 2010

## Autologe Transplantation

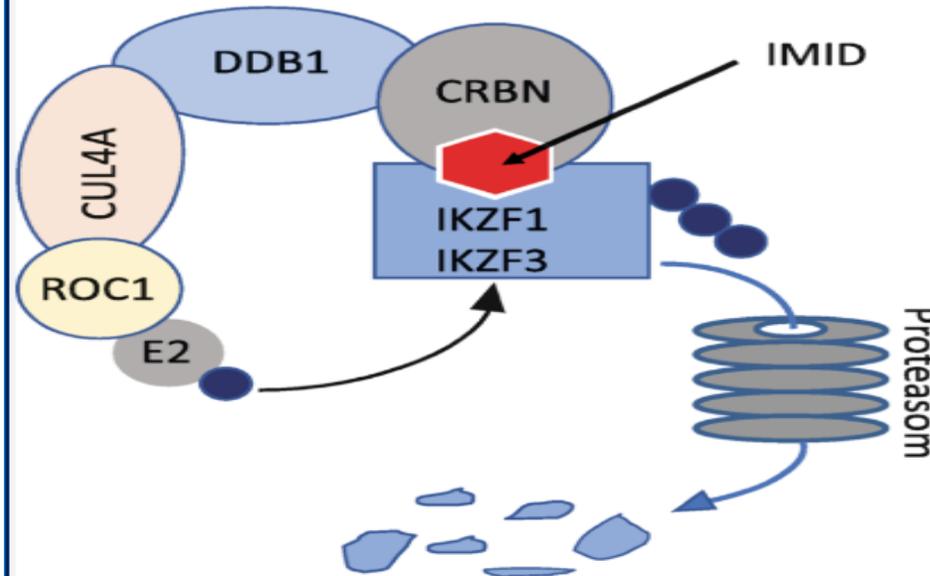
- 1 G-CSF (Wachstumsfaktor für Blutzellen) Tag 1 – 5 oder Chemotherapie gefolgt von G-CSF
- 2 Stammzellensammlung Hochdosischemotherapie
- 3  
- 4  
- 5  

Hohe Ansprechraten  
auch bei hoch-risiko Patienten  
Längeres progressions-freies  
Überleben

## Thalidomid

## Lenalidomid

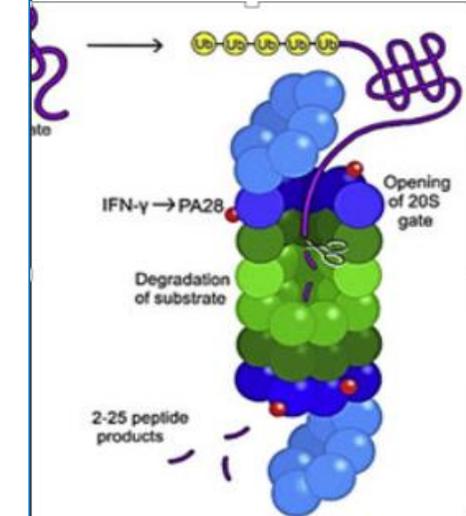
### CRBN E3 Ubiquitin Ligase (CRL4<sup>CRBN</sup>)



Fast gleich wirksam  
wie Lenalidomid,  
allerdings mehr  
Nebenwirkungen

Wirksam und kann  
lange verabreicht  
werden (Erhaltungs-  
behandlung)

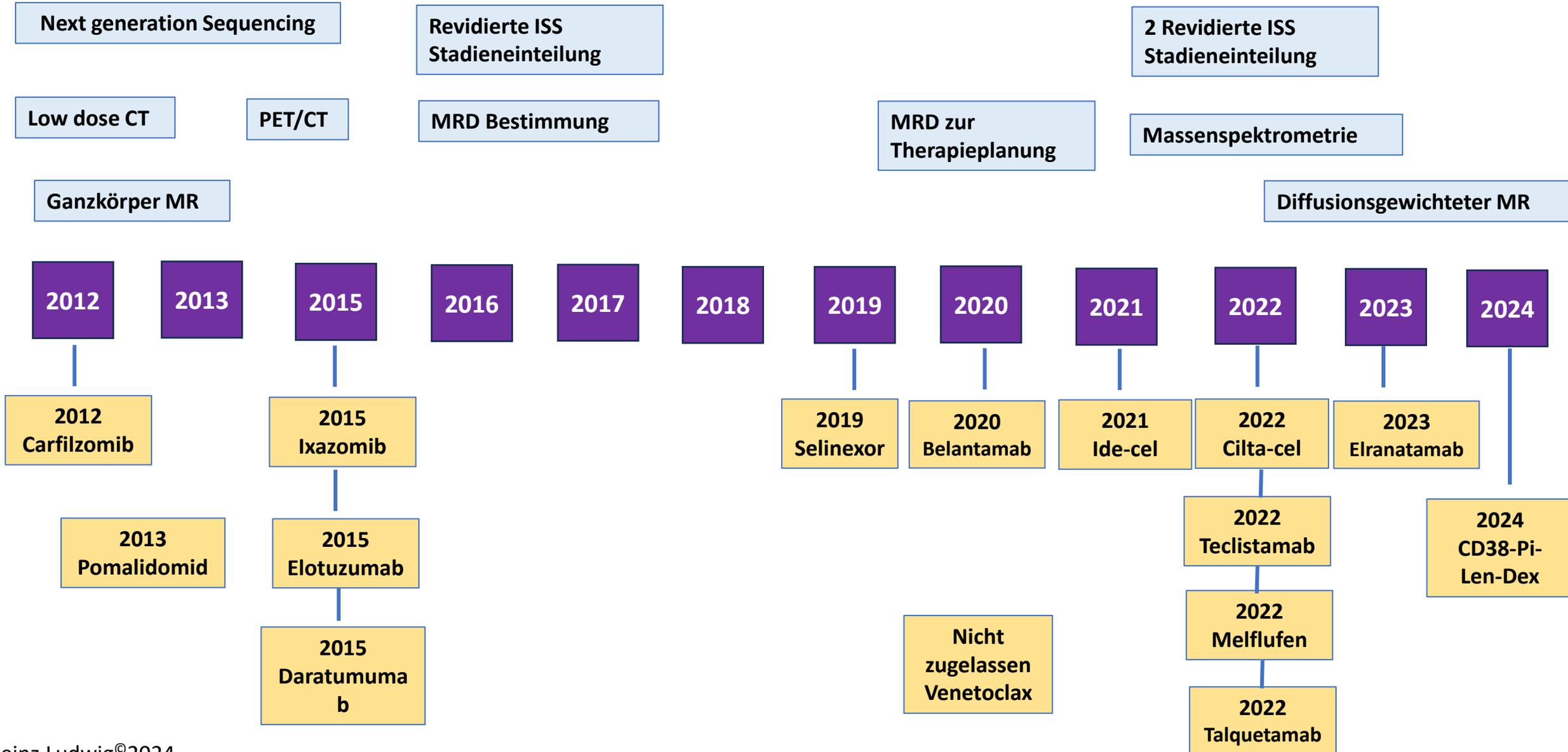
## Bortezomib



Proteasom-Hemmer

Die MM Zelle ist eine  
Eiweißfabrik, die  
dabei entstehenden  
Fehler werden im  
Proteasome abgebaut

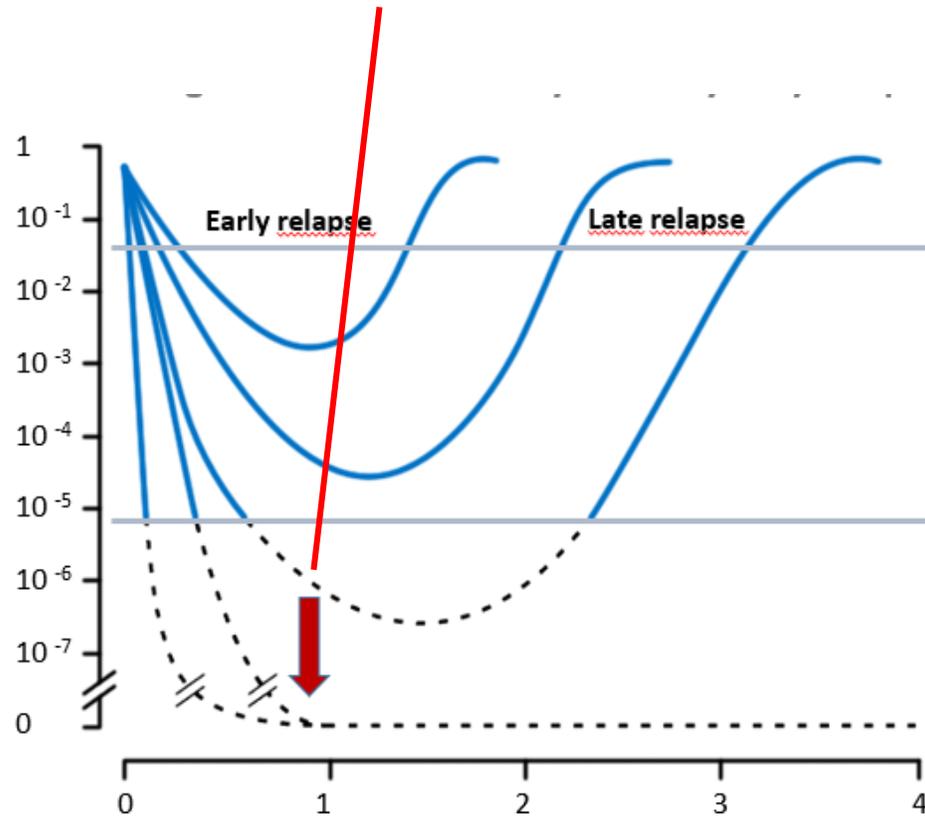
# Multiple Myelom – 2012 bis 2024



# Behandlungsziel heute: Maximale Reduktion der Myelomzellen

MRD neg: Weniger als 1 Myelomzelle 1.000 000 Knochenmarkzellen

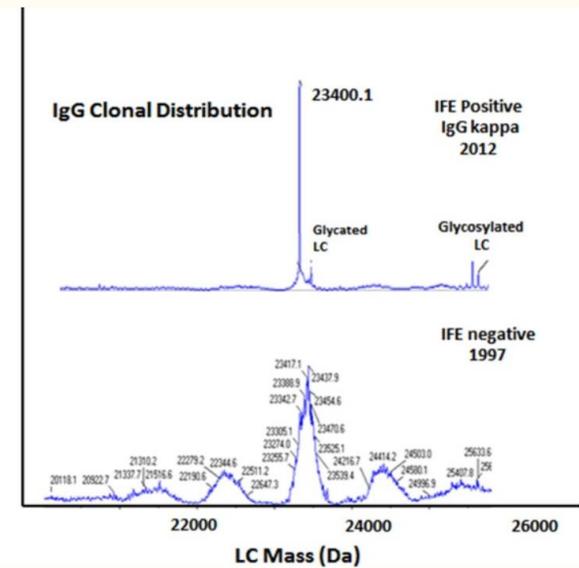
Minimal Disease negative



Verschiedene Test-Methoden

1. NGS  
(Next generation sequencing)
2. NGF  
(Next generation flow)
3. Massenspektrometrie
4. Zirkulierende Plasmazellen
5. Liquid Biopsy

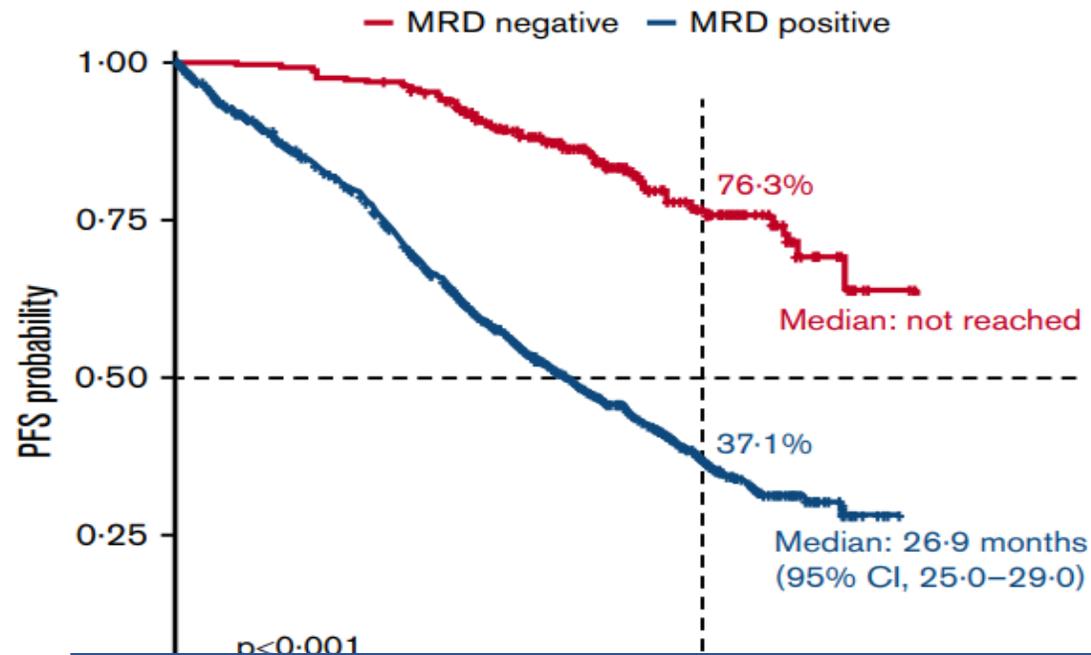
Massenspektrometrie



# MRD Status korreliert mit progressionsfreiem Überleben

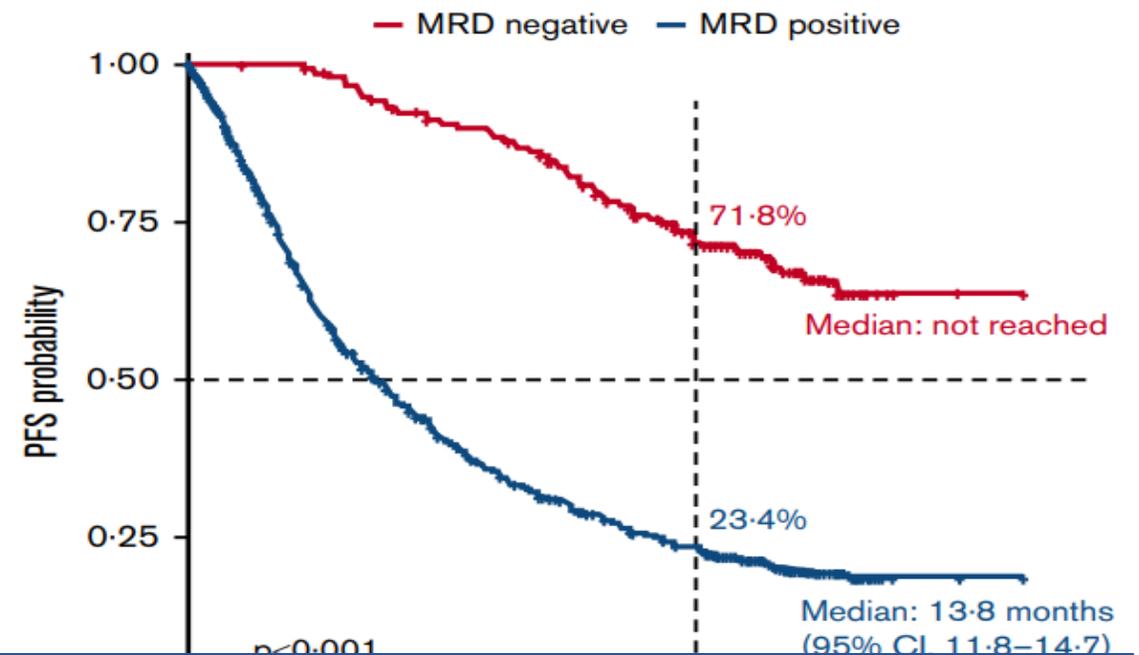
## Meta-analyse mehrerer Studien

Behandlung mit Transplantation  
Jüngere Patienten



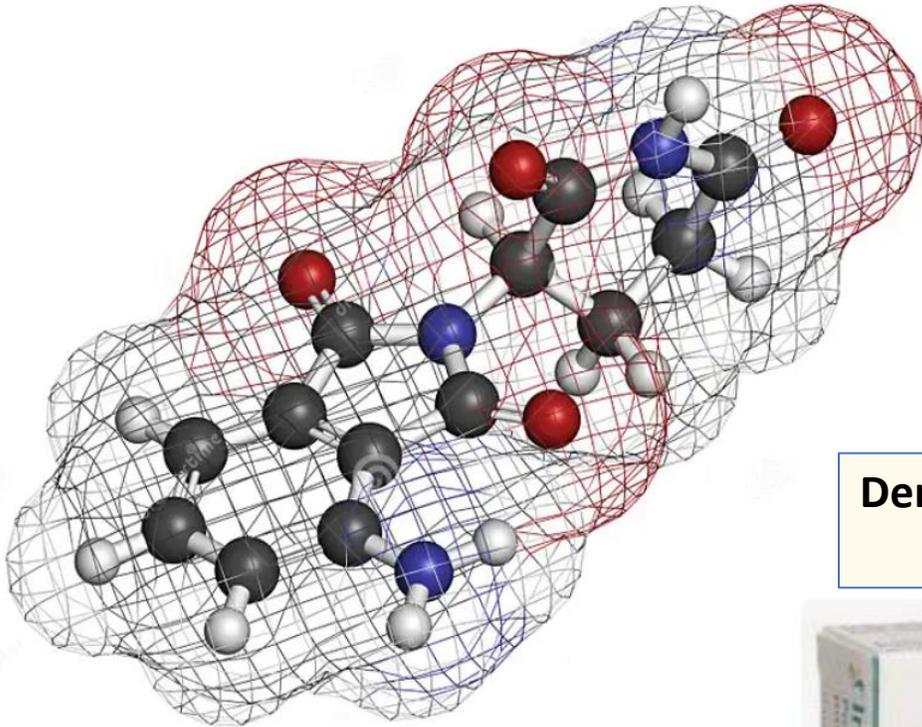
Behandlung ohne Transplantation  
Ältere Patienten

D



Gegenwärtig wird überprüft ob das Ergebnis der MRD Bestimmung für die Frage der Behandlungswahl und Behandlungsdauer herangezogen werden kann

# Pomalidomid



Derzeit das wirksamste  
IMiD

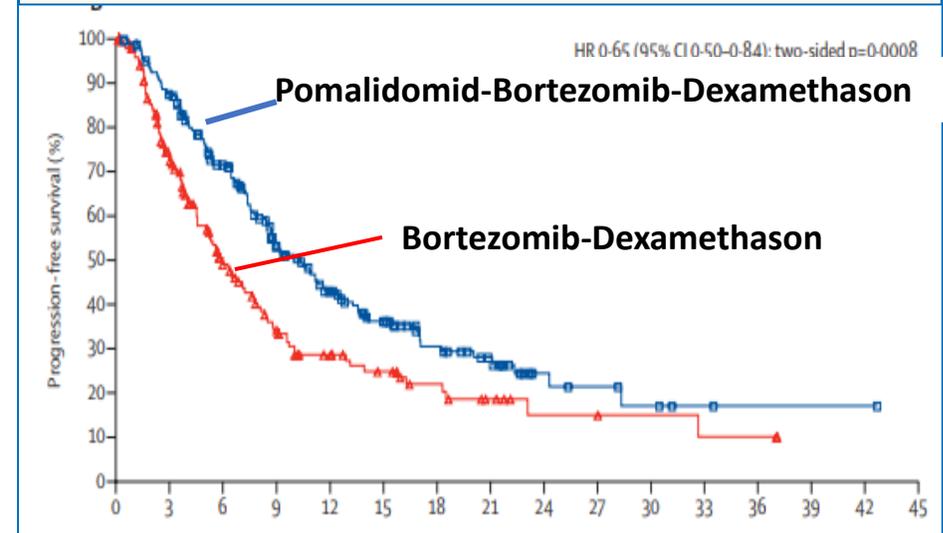
## Neue IMiDs in Entwicklung

- Iberdomid
- Mezigdomid



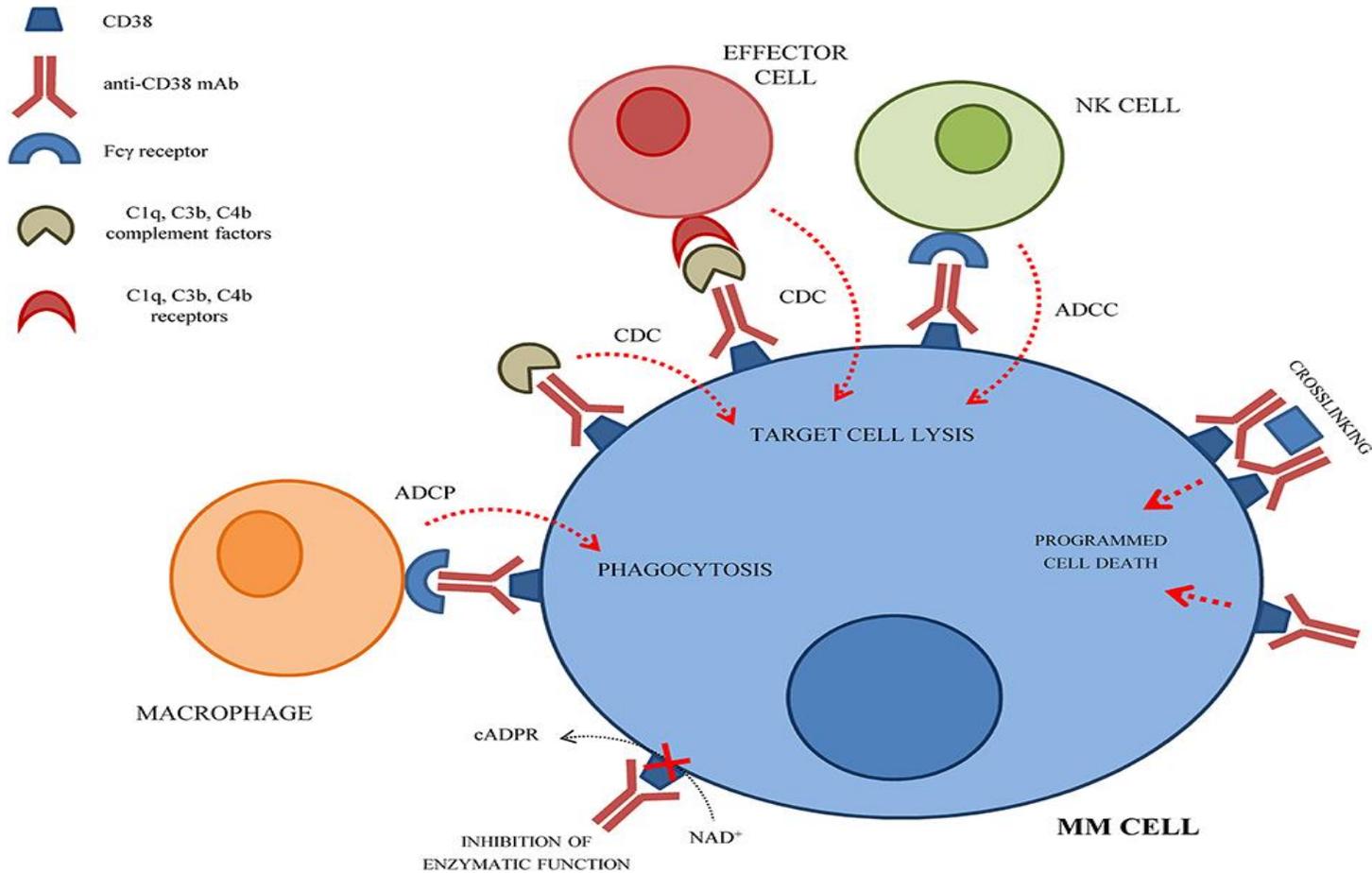
Wirkt auch bei Patienten, die auf  
Lenalidomid nicht mehr ansprechen

Progressions-freies Überleben länger durch  
Kombination von Vd mit Pomalidomid  
9.5 vs. 5.6 Monate



# Neue Behandlungsoption – Monoklonale Antikörper gegen Myelomzellen

## Daratumumab, Isatuximab und Elotuzumab

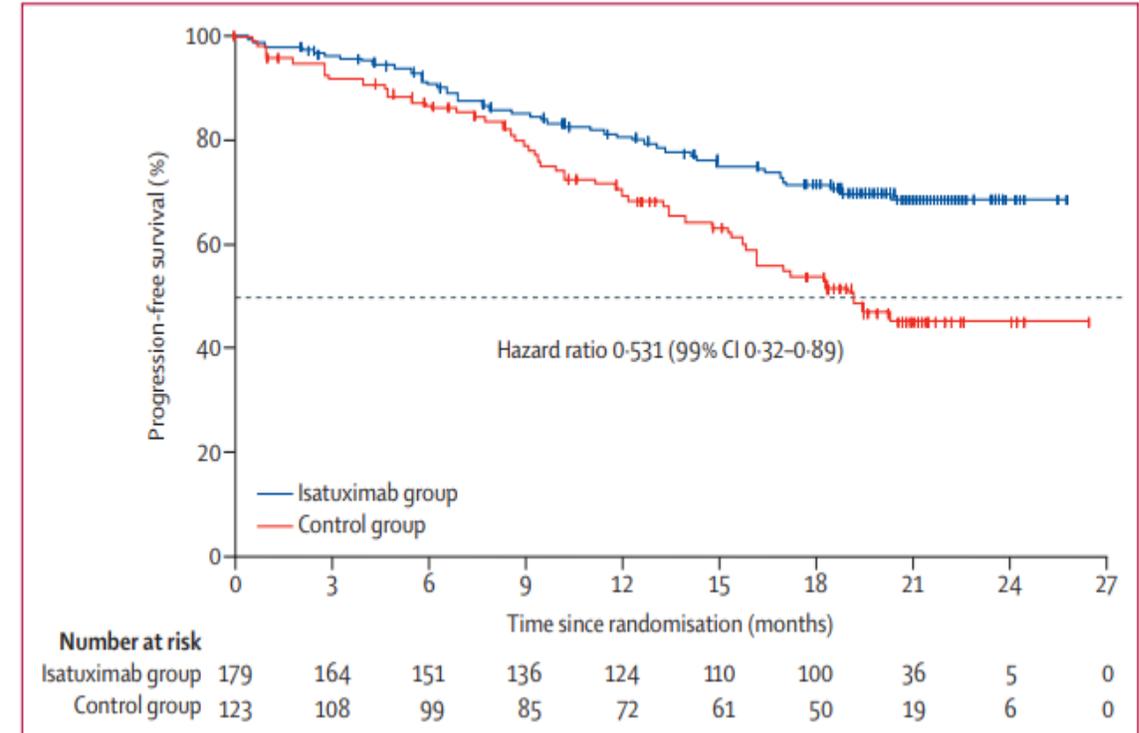
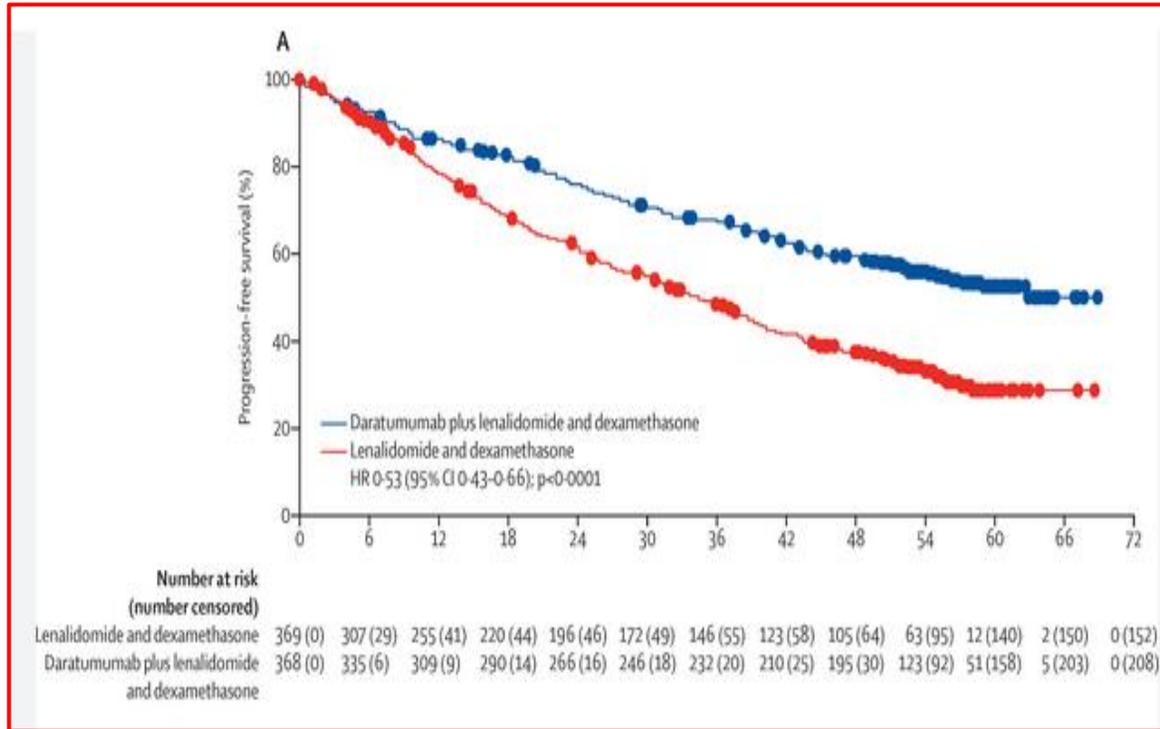


# Behandlung mit/ohne Daratumumab oder mit/ohne Isatuximab

## Progressions-freies Überleben

**Lenalidomid-Dexamethason mit/ohne Daratumumab bei neu diagnostizierten Patienten**

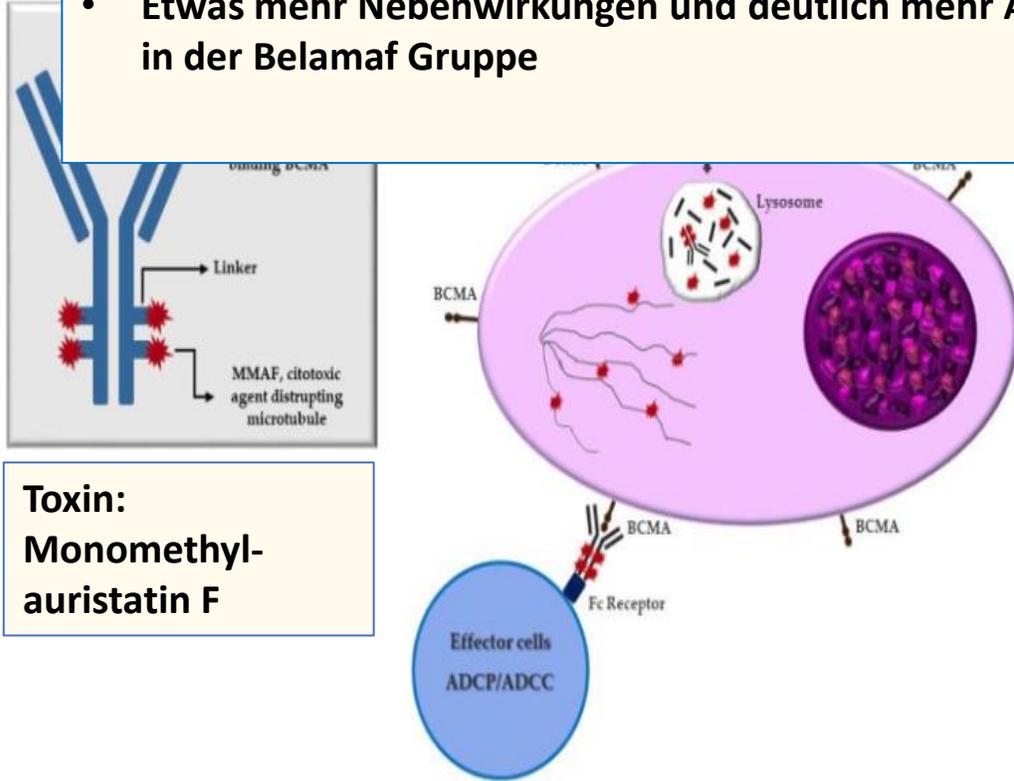
**Carfilzomib-Dexamethason mit/ohne Isatuximab bei vorbehandelten Patienten**



# Belantamab Mafodotin

494 Patienten

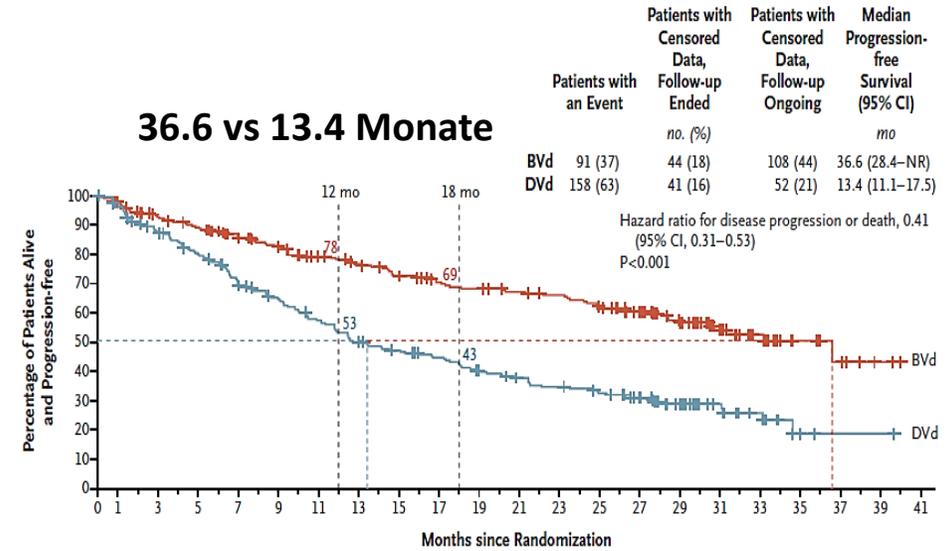
- Belamaf-Velcade-Dex oder Daratumumab-Velcade-Dex
- Komplettes Ansprechen plus MRD-neg: 25% vs. 10%
- Etwas mehr Nebenwirkungen und deutlich mehr Augentoxizität in der Belamaf Gruppe



**Toxin:**  
Monomethyl-auristatin F

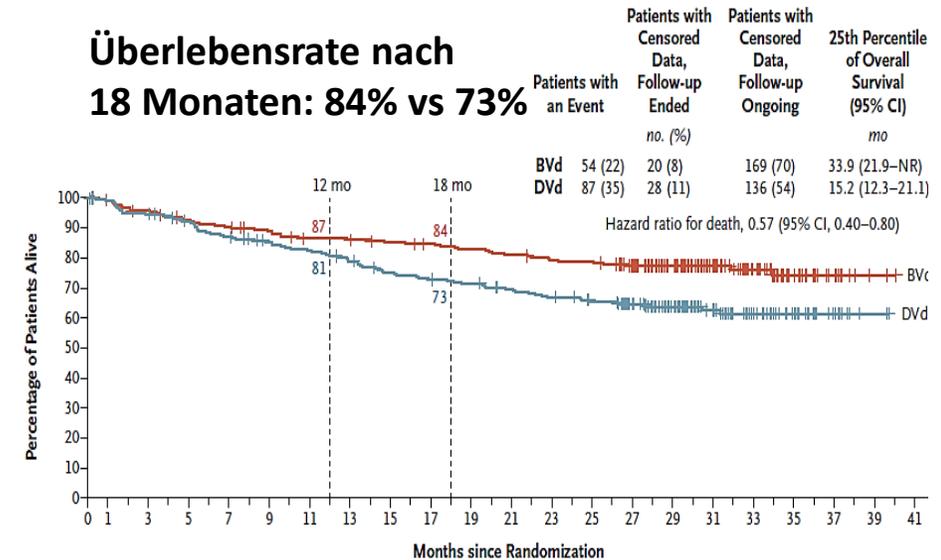
**Wehrmutstropfen**  
**Augentoxizität**

## Pogressions-freies Überleben

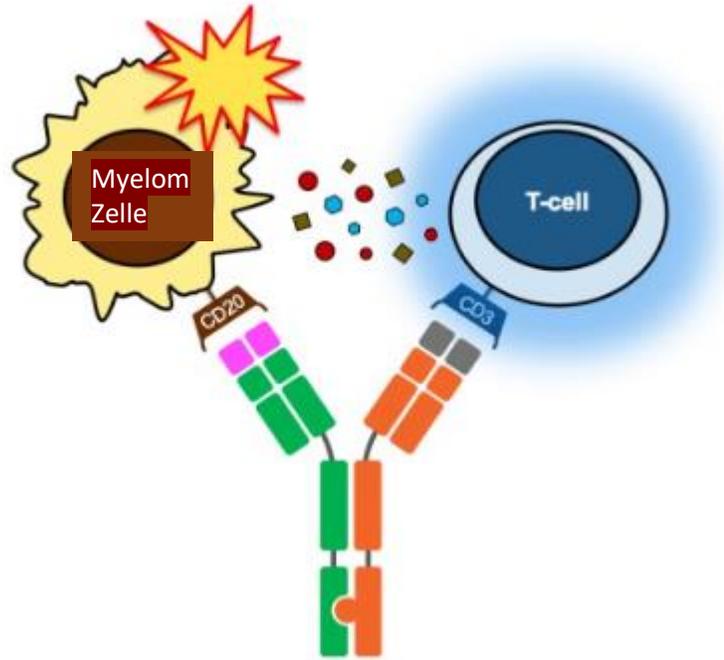


## Gesamtüberleben

**Überlebensrate nach 18 Monaten: 84% vs 73%**



## Bispezifische Antikörper beim multiplen Myelom



Anti-BCMA x anti-CD3

**Hoher Wirkungsgrad bei umfangreich  
vorbehandelten Patienten**

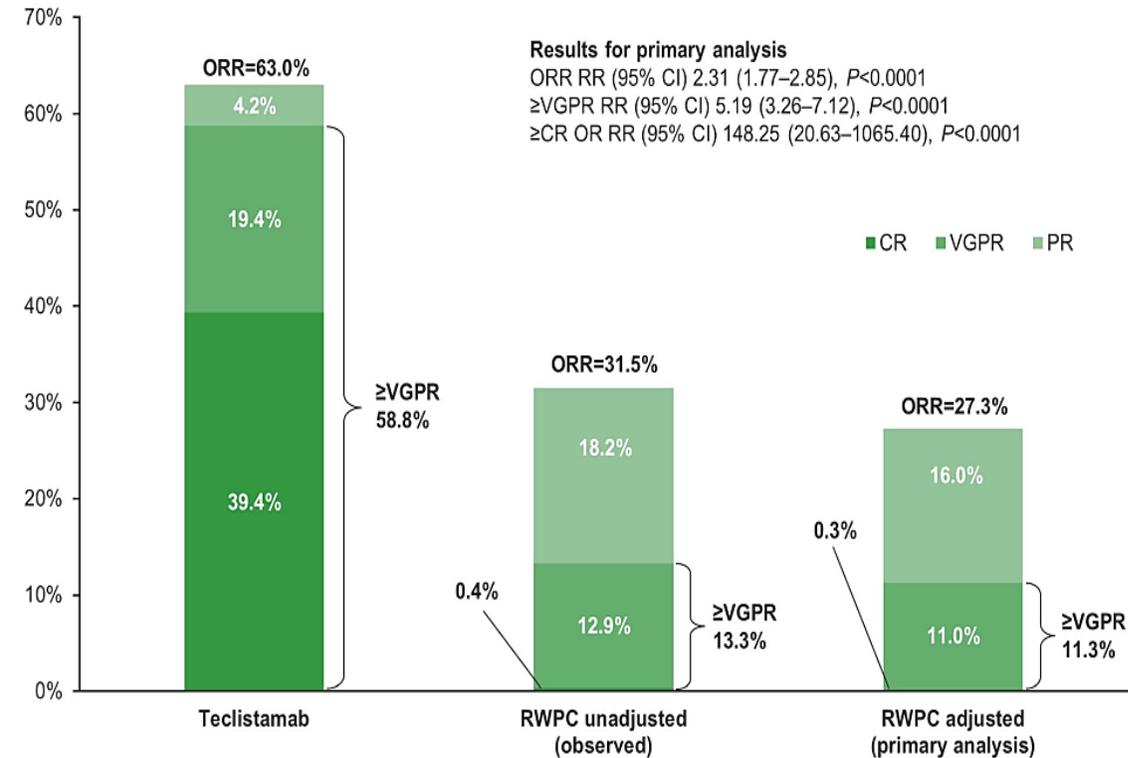
**Ansprechraten: 54-74%**

**Infektionsraten: 34-63%**

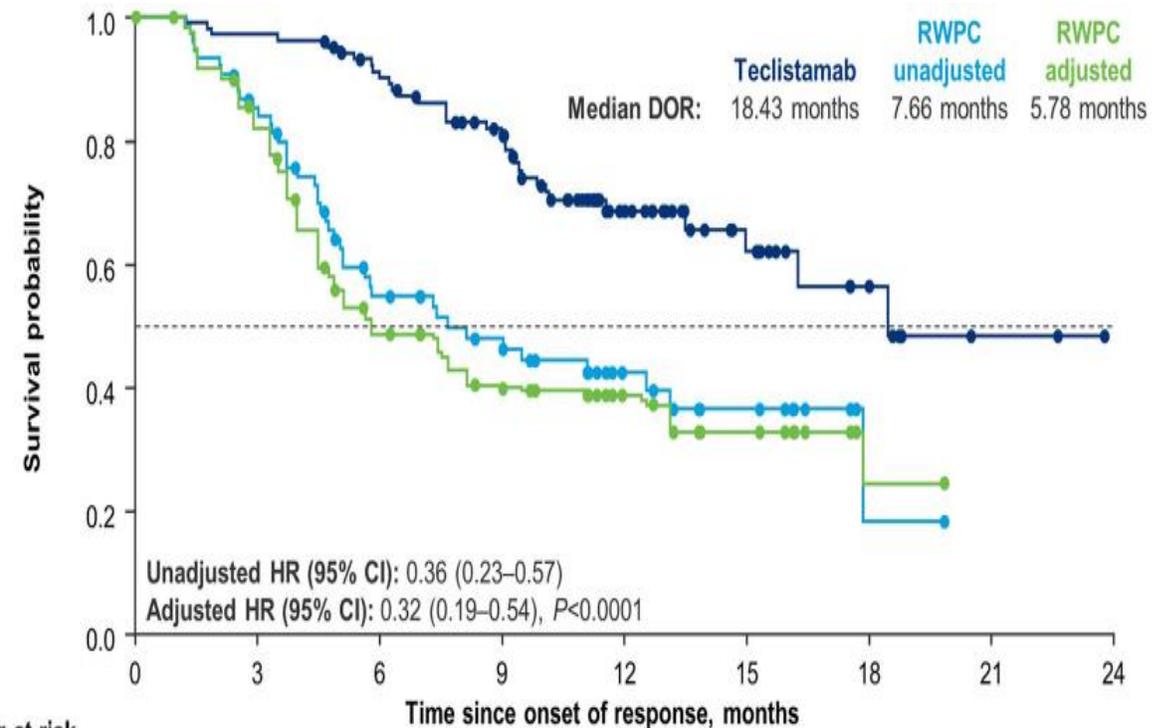
**Grad 3-4 Infektionen: 9-35%**

# Teclistamab im Vergleich zu konventionell behandelten Patienten

## Ansprechrates

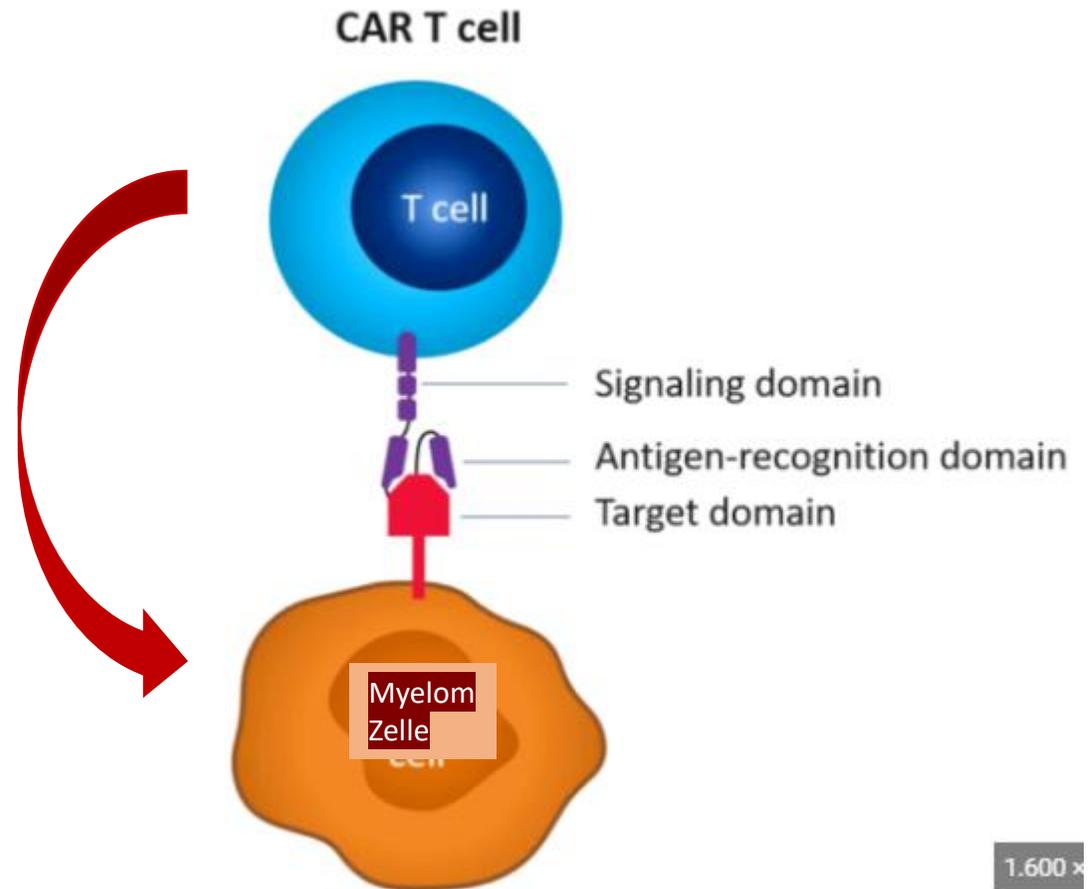


## Progressionsfreies Überleben



Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Teclistamab	104	101	89	74	35	17	7	2	0
RWPC unadjusted	78	62	35	27	15	9	1	0	
RWPC adjusted	68	52	28	21	14	10	1	0	

# CAR-T Zellen - Wirkungsweise



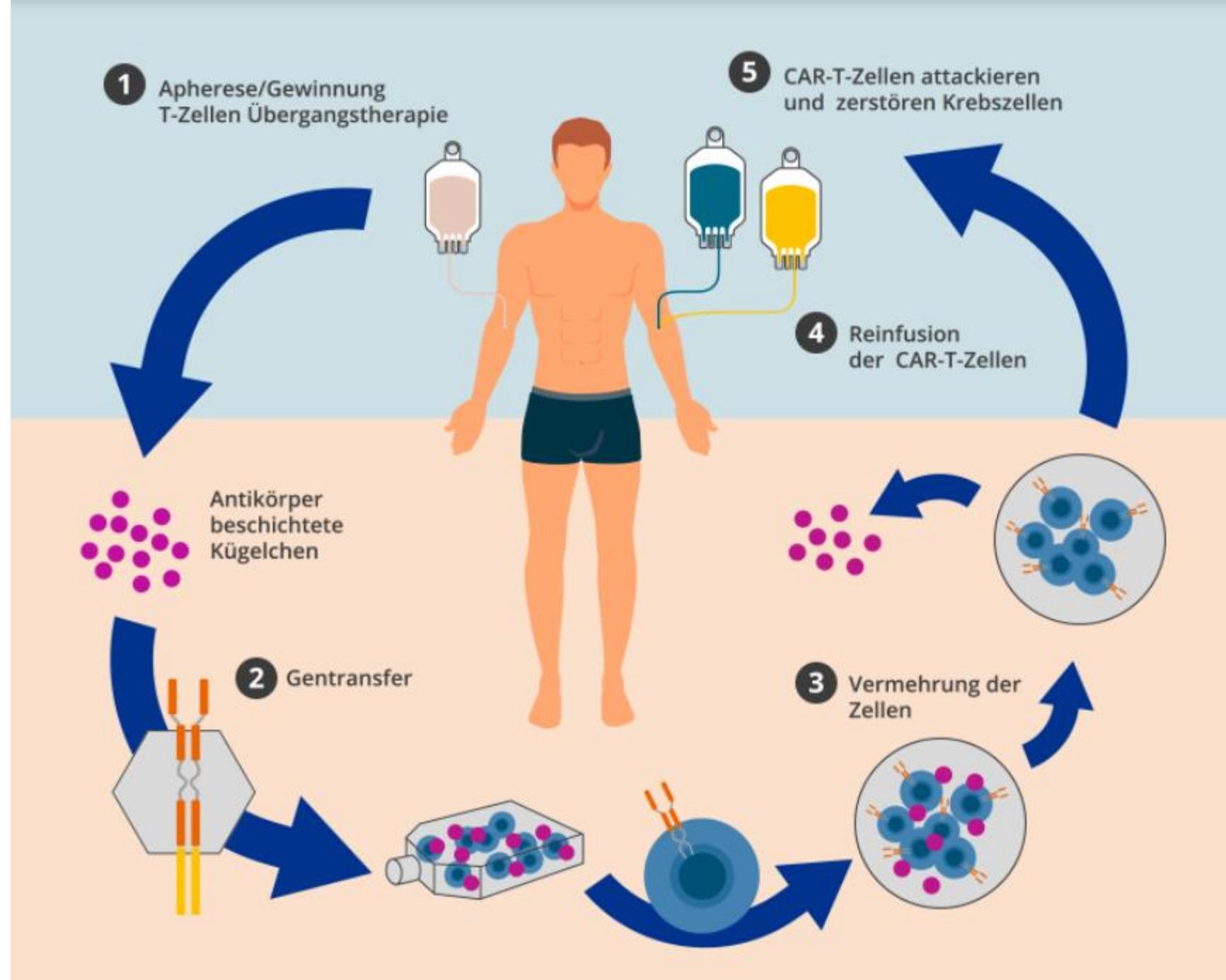
# CAR-T Zellen

Hoher Wirkungsgrad bei umfangreich vorbehandelten Patienten

Ansprechraten: 54-74%

Infektionsraten: 34-63%

Grad 3-4 Infektionen: 9-35%

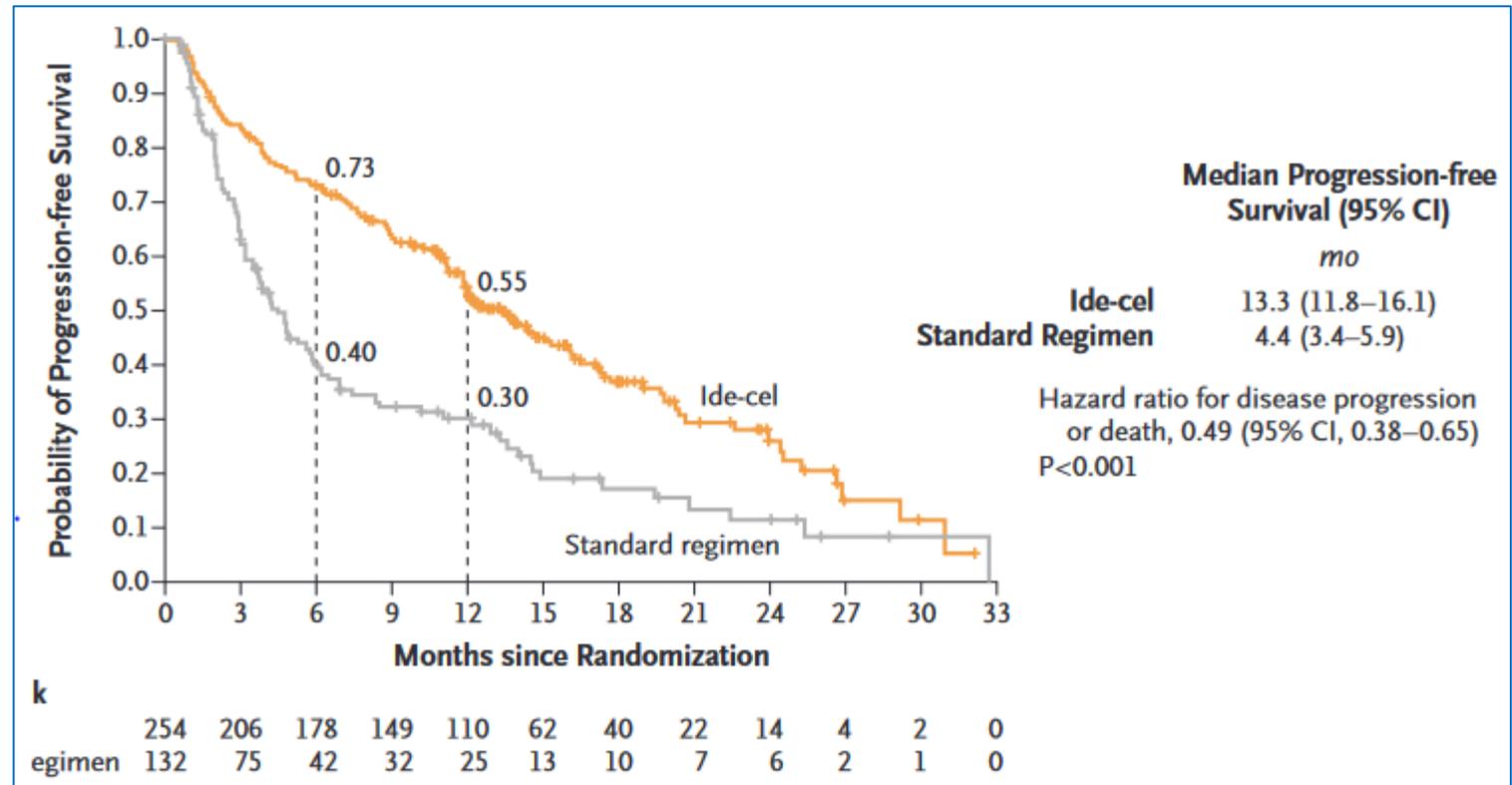


# CAR-T Zell Behandlung ist bei vorbehandelten Patienten konventioneller Therapie überlegen

386 Patienten: 66% refraktär gegenüber 3 Substanzklassen, 95% refraktär gegenüber Daratumumab

Ansprechrate: 71% vs. 42%  
Komplettes Ansprechen: 39% vs. 5%

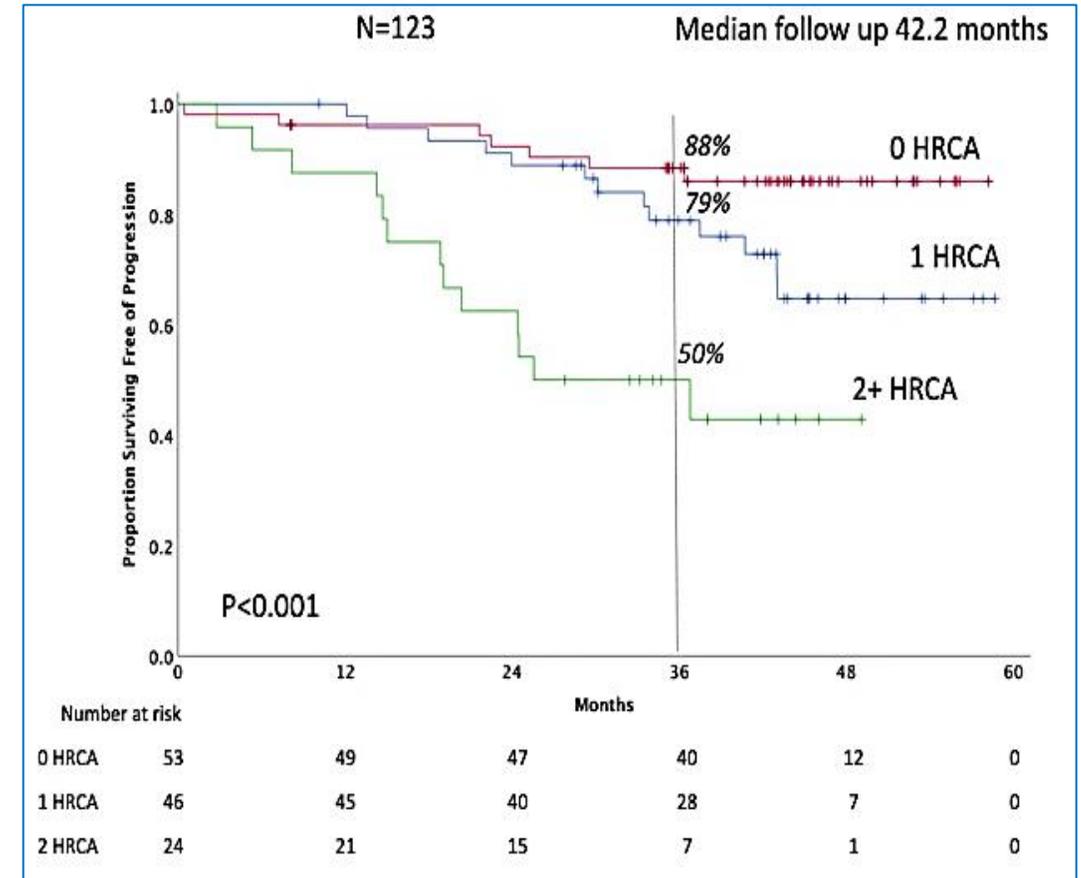
Standard Behandlung: DaraPd, DaraVd, Ird, Kd, EloPd



# Nicht Alles was glänzt wirkt bei jeden Patienten

Risikofaktoren: ungünstige Genetik und klinische Parameter

- **HRCA: hoch Risiko zytogenetische Aberration: 0 vs. 1 vs. 2 oder mehr**
- **Weitere Risikofaktoren**
  - ✓ Rasch progrediente und symptomatische Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt
  - ✓ Extramedulläre Manifestationen
  - ✓ Frühzeitiges Rezidiv
  - ✓ Allgemeine Gebrechlichkeit
  - ✓ Nierenversagen zum Diagnosezeitpunkt
  - ✓ Hypercalzämie, hohe LDH

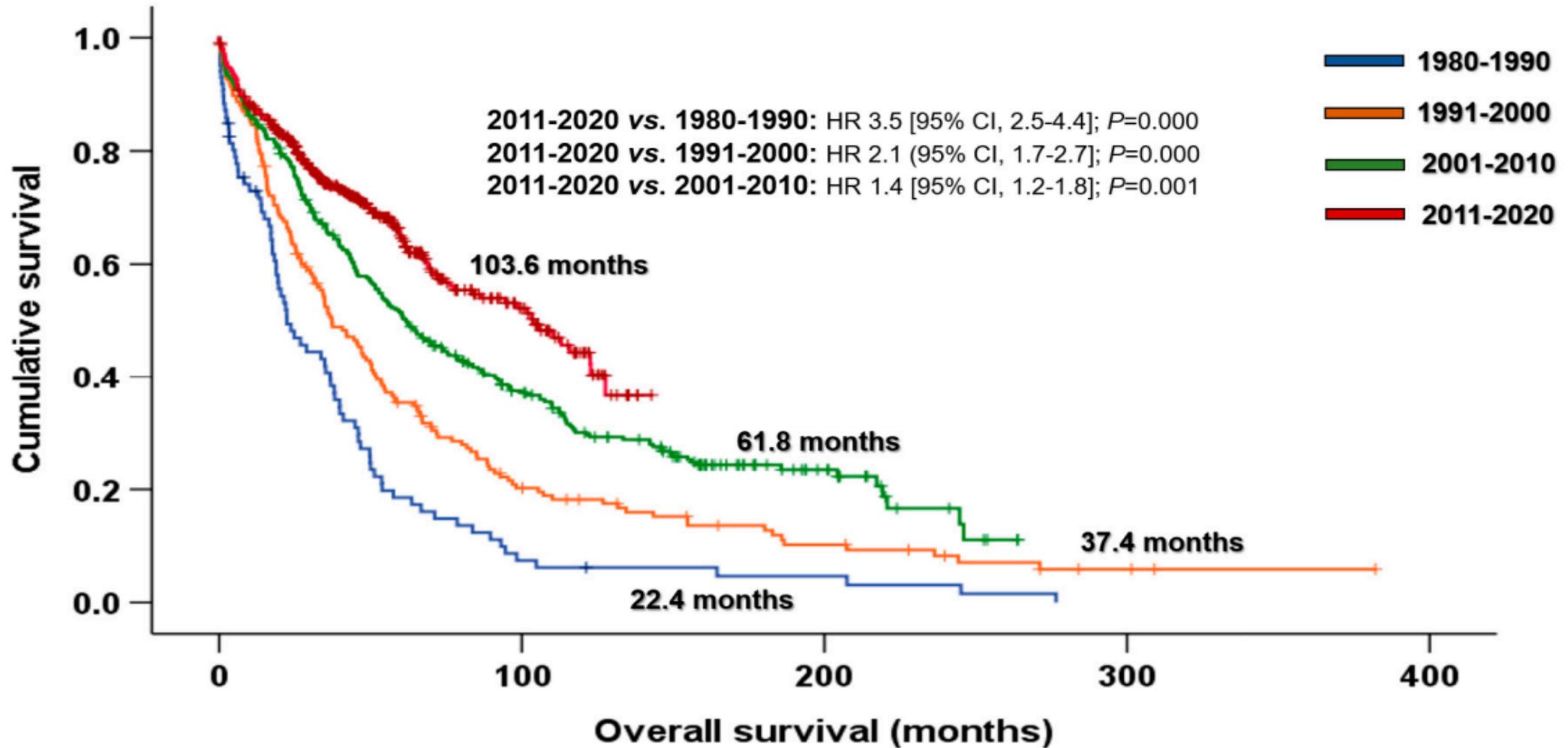


## Myelom Diagnose – gestern und heute?

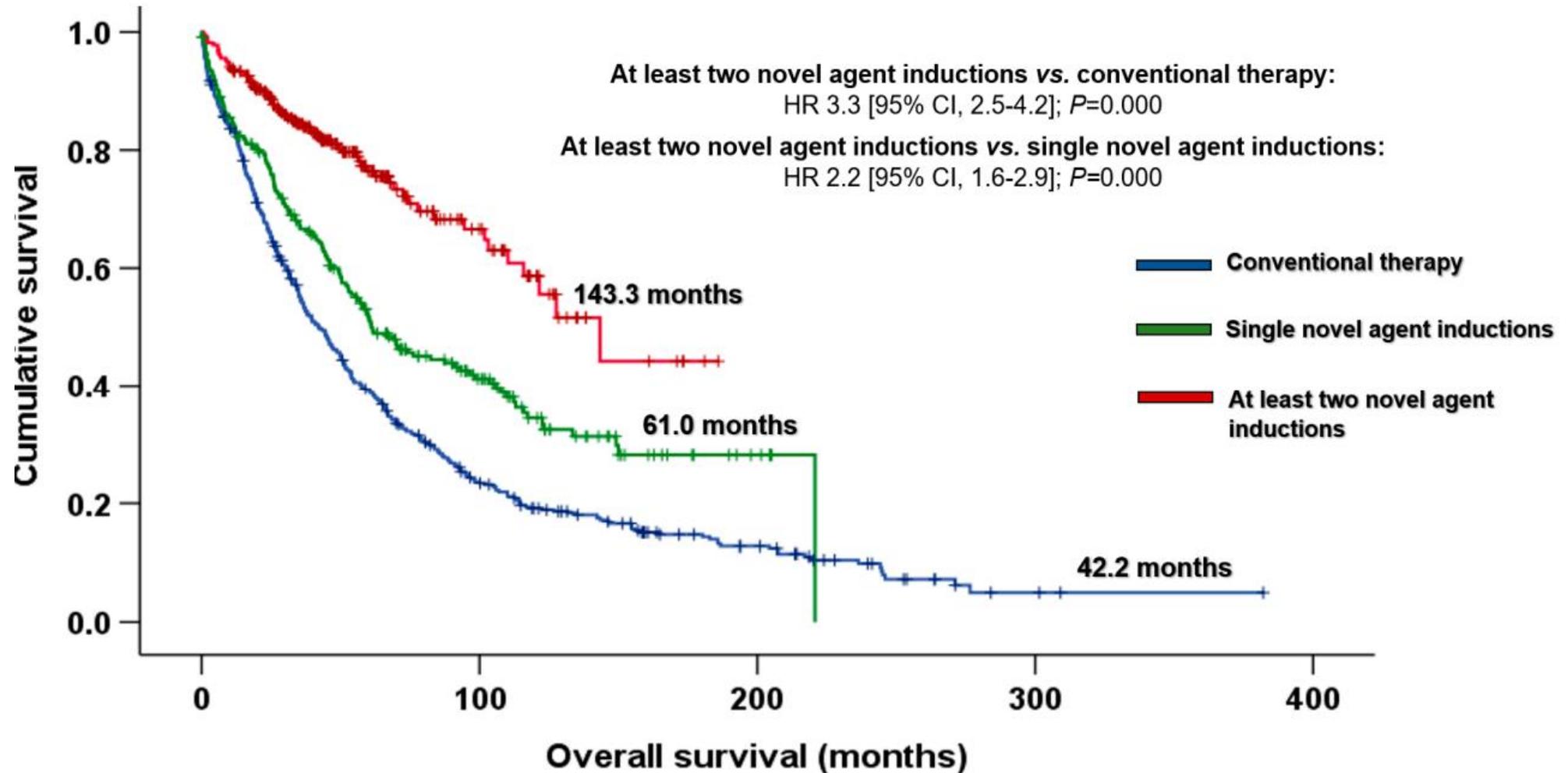
### **Patienten werden heute**

- **Früher diagnostiziert (früheres Krankheitsstadium)**
- **Befinden sich in einem besseren Gesamtzustand**
- **Werden von Myelom Spezialisten behandelt**
- **Haben eine bis vor kurzen ungeahnte Fülle von neuen Behandlungsoptionen**

# Überlebenschancen – gestern und heute?



# Welchen Beitrag leisten die neuen Medikamente?



# Können Patienten mit multiplem Myelom geheilt werden?

**Viele Ärzte behaupten, dass das multiple Myelom unheilbar ist**

```
function b(b){return this.each(function()
this.element=a(b));c.VERSION="3.3.7",c.TRANSIT
get");if(d||(d=b.attr("href"),d=d&&d.replace(/
b",{relatedTarget:b[0]}),g=a.Event("show.bs
this.activate(b.closest("li"),c),this.a
relatedTarget:e[0]}))}}},c.prototype
active").end().find('[data-toggle="tab
setWidth,b.addClass("in")):b.removeC
').attr("aria-expanded",!0),e&&e()}va
length);g.length&&h?g.one("bsTransition
a.fn.tab.Constructor=c,a.fn.tab.noCon
ck.bs.tab.data-api",[data-toggle="ta
return this.each(function(){var d=a(thi
function(b,d){this.options=a.extend({}
n,this)).on("click.bs.affix.data-api"
this.checkPosition());c.VERSION="3.3.7",
e=this.$target.scrollTop(),f=this.$elem
rn null!=c?!(e+this.unpin<=f.top)&&"bett
tj}>a-d&&"bett
```



# CHATGPT

THE REVOLUTIONARY  
CHAT BOT



**In einigen Fällen kann auch eine Heilung erreicht werden, insbesondere wenn die Krankheit in einem frühen Stadium diagnostiziert wird und eine aggressive Behandlung erfolgt**

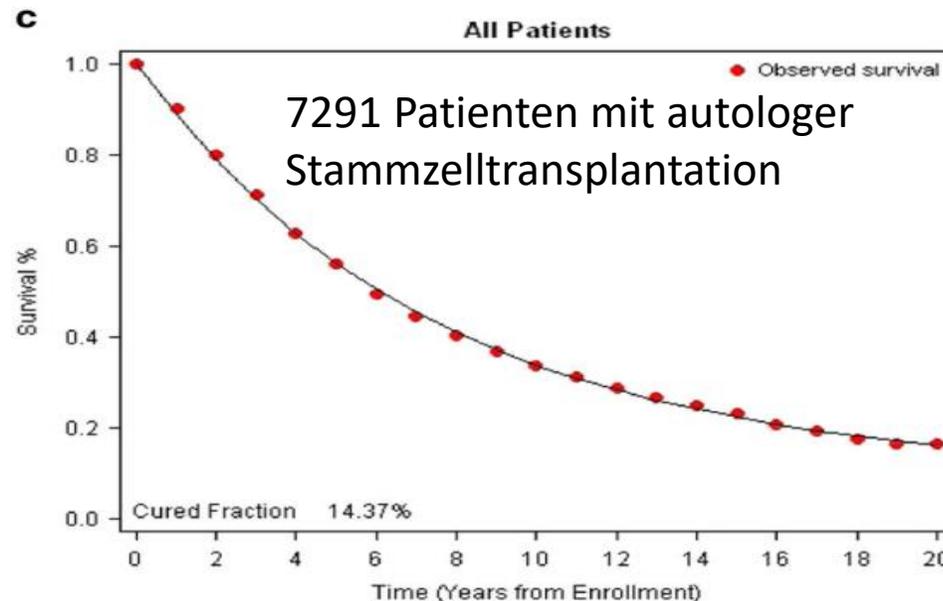
# Können Patienten mit Myelom geheilt werden?



**Yelak Biru, diagnostiziert mit 26 Jahren, autologe Transplantation, Myelom-frei seit 28 Jahren, CEO der Internationalen Myelom Foundation (IMF)**



**Elfi Jirsa, Diagnose 1989 autologe Transplantation, einige Behandlungsepisoden CEO der Myelom-Lymphom Hilfe**



Heilung bei ca 10-15%  
Junge Patienten  
Niedriges  
Krankheitsstadium  
Komplette Remission nach  
ASCT  
Keine zytogenetischen  
Risikofaktoren

# Trotz aller Fortschritte der Medizin- was haben wir noch gelernt?

- Reflektiere was für Dich im Leben wichtig ist, und nimm Dir Zeit dafür
- Eliminiere Dinge aus Deinem Leben, die Du für unwichtig erachtest, die aber Lebenszeit verbrauchen
- Informiere Dich über die Erkrankung und die vielen Möglichkeiten medizinische Probleme zu überwinden
- Bereite Dich für Gespräche mit Deinem Arzt vor
- Suche Dir eine Betreuungsstelle in der Du Dich geborgen fühlst
- Hole Dir, wenn Du Sicherheit haben willst, eine zweite Meinung ein



# 20 Jahre multiples Myelom-Lymphom Selbsthilfe Österreich

**Gemeinschaft und Austausch mit Betroffenen, deren Angehörigen und mit Ärzten fördert Zuversicht und Resilienz und reduziert Sorgen und Ängste**



**Tausend Dank und herzliche Gratulation zum 20 jährigen Bestandsjubiläum**