

Mergæxli

Einkenni, meðferð og nýjungar í lyfjameðferð

Sigurður Yngvi Kristinsson

Prófessor í blóðsjúkdómum

Háskóli Íslands og Landspítali Háskólasjúkrahús

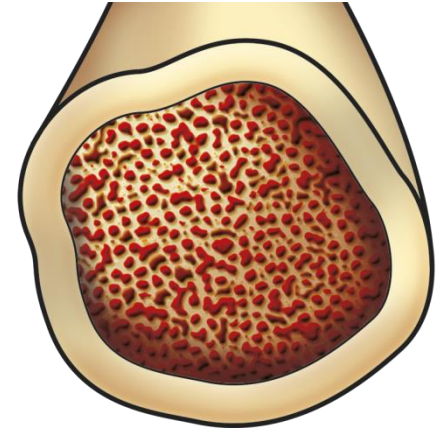
Yfirlit

- Hvað er mergæxli?
- Mergæxli
- Forstig mergæxlis
- Orsakir
- Einkenni
- Meðferð
- Horfur

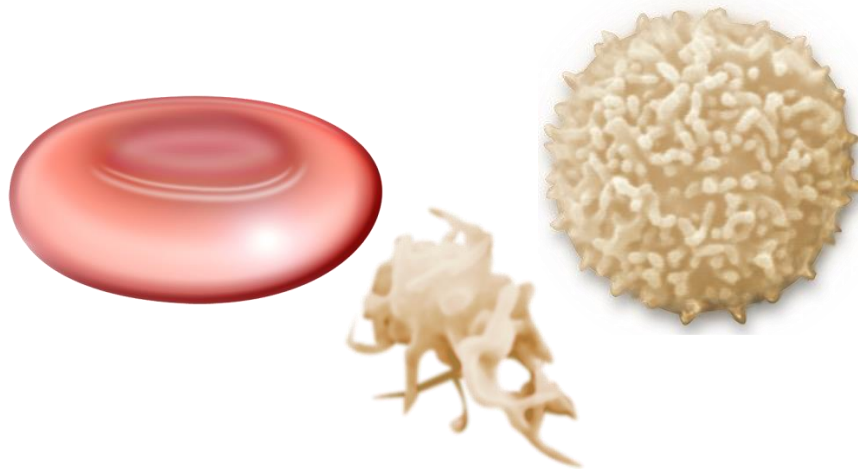
Örstutt um ónæmiskerfið og blóðmyndun

Framleiðsla

- Beinmergur framleiðir stöðugt blóðfrumur
- Blóðfrumur myndast í beinmerg og fluttar til blóðs
- Flókið kerfi sem hefst í stofnfrumum og svo með þroskun blóðfruma
- Þroskaðar (tilbúnar) blóðfrumur fluttar í blóðrásina



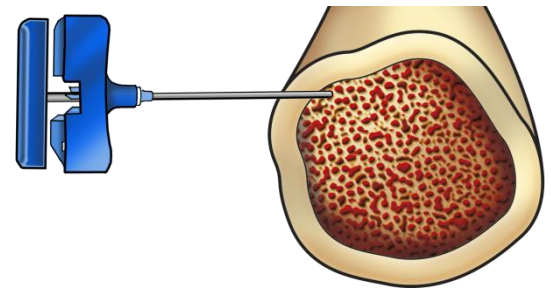
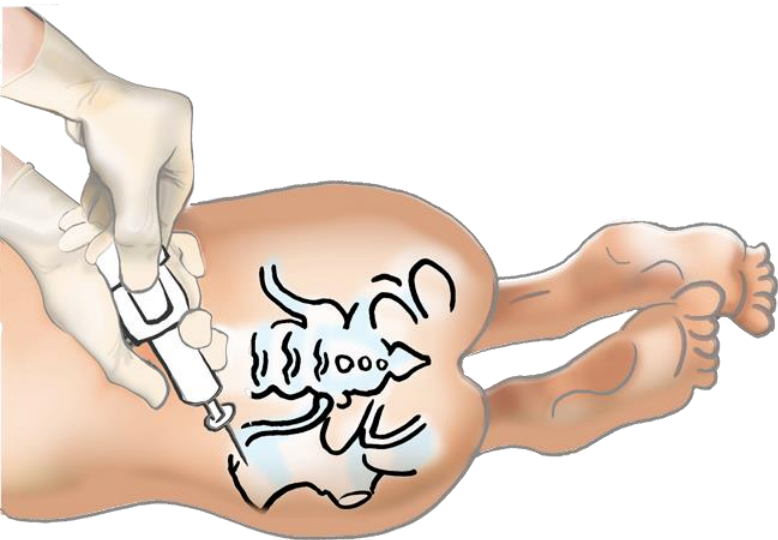
- Rauð blóðkorn flytja súrefni
- Blóðflögur (thrombocytytar) sjá um storknun blóðs
- Hvít blóðkorn sjá um ónæmissvar

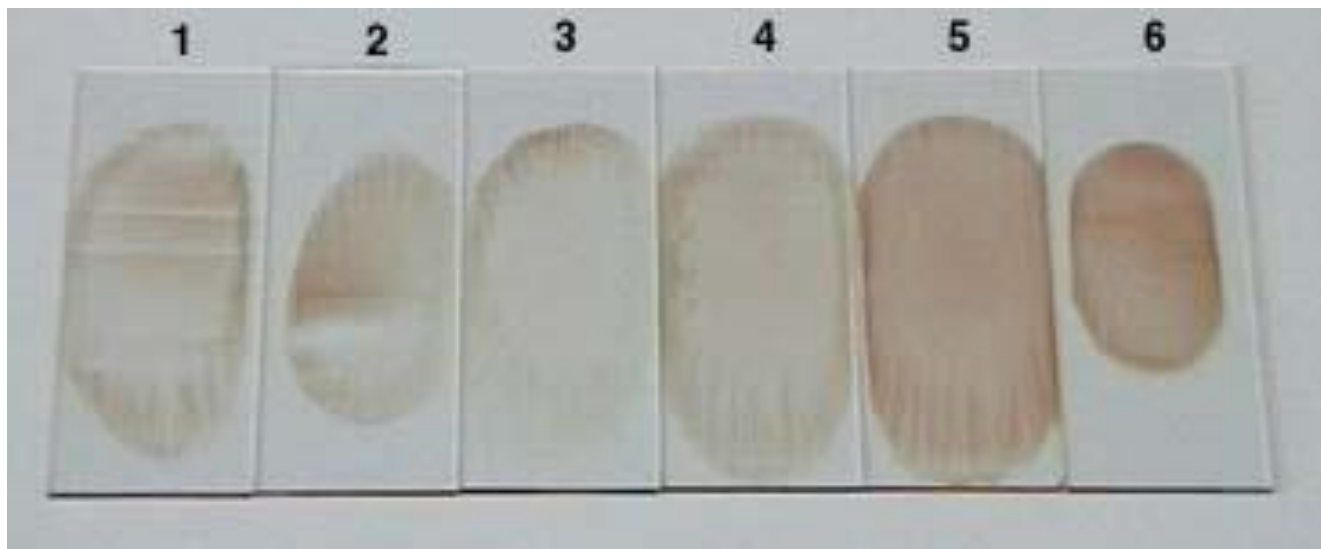


Rautt blóðkorn, blóðflögur og hvít blóðkorn

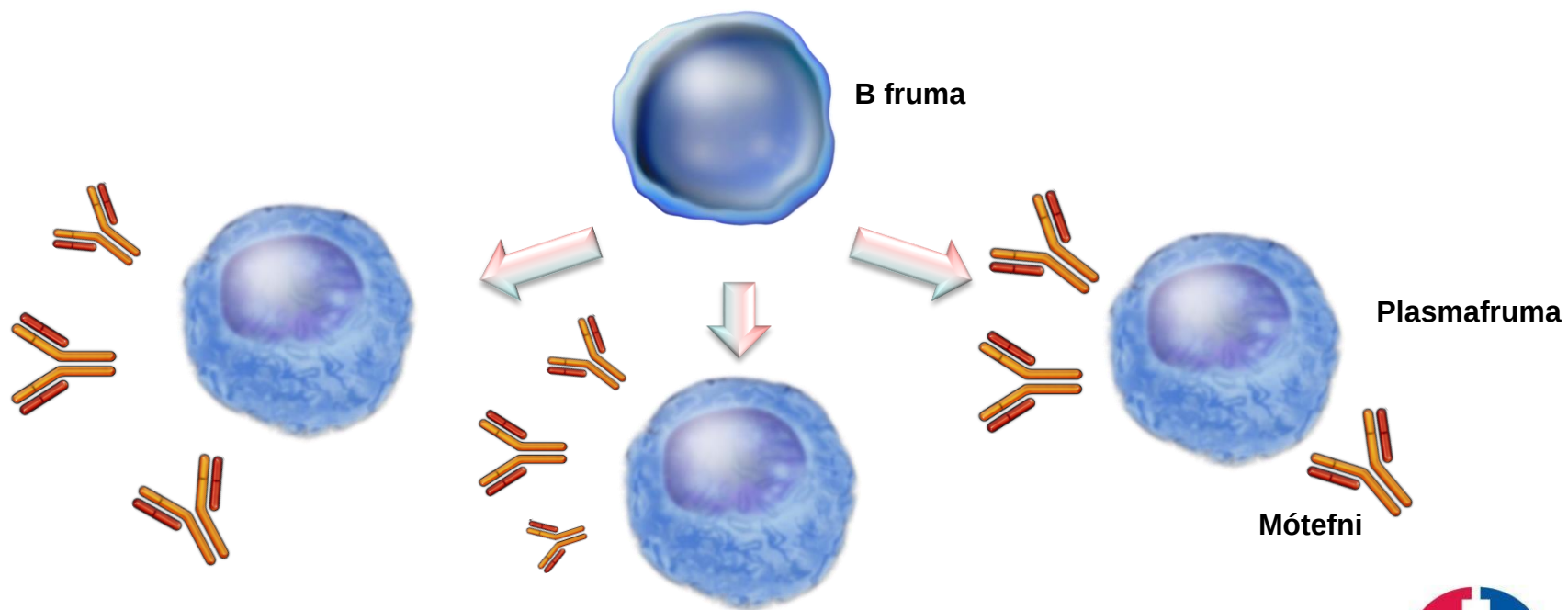
Beinmergur

- Hægt að skoða framleiðslu blóðs í beinmergnum með því að skoða niðurstöðu úr blóðrannsóknnum (rauð blóðkorn, blóðflögur og hvít blóðkorn)
- Nákvæmari upplýsingar er hægt að fá með beinmergsskoðun
 - Vefjasýni ("bíopsía")
 - Sog ("Aspirat")





- B-frumur (eitolfrumur) breytast í plasmafrumur t.d. ef sýking er til staðar
- Plasmafrumur framleiða mótefni sem beint er gegn sýkingunni



- Í mergæxli umbreytast frískar plasmafrumur í illkynja plasmafrumur

Hvað er mergæxli (multiple myeloma)?

- Illkynja æxli í beinmerg vegna fjölgunar á einstofna plasmafrumum sem yfirleitt framleiða einstofna mótefni
- Einkenni vegna
 - Mergbilunar
 - Áhrifa plasmafrumunnar á bein
 - Parapróteinsins (M-próteins)
 - Ónæmisbælingar
 - Plasmafrumuæxla sem valda staðbundnum einkennum

Mergæxli

- 10% af illkynja blóðsjúkdómum
- Tíðni eykst með aldri, meðalaldur 72 ára við greiningu
- Um það bil 25 greinast á ári á Íslandi

Orsakir mergæxlis

- Mjög lítið vitað um orsakir
- Hækkandi aldur
- Algengara í Afríku
- Fjölskyldusaga?

Orsakir mergæxlis

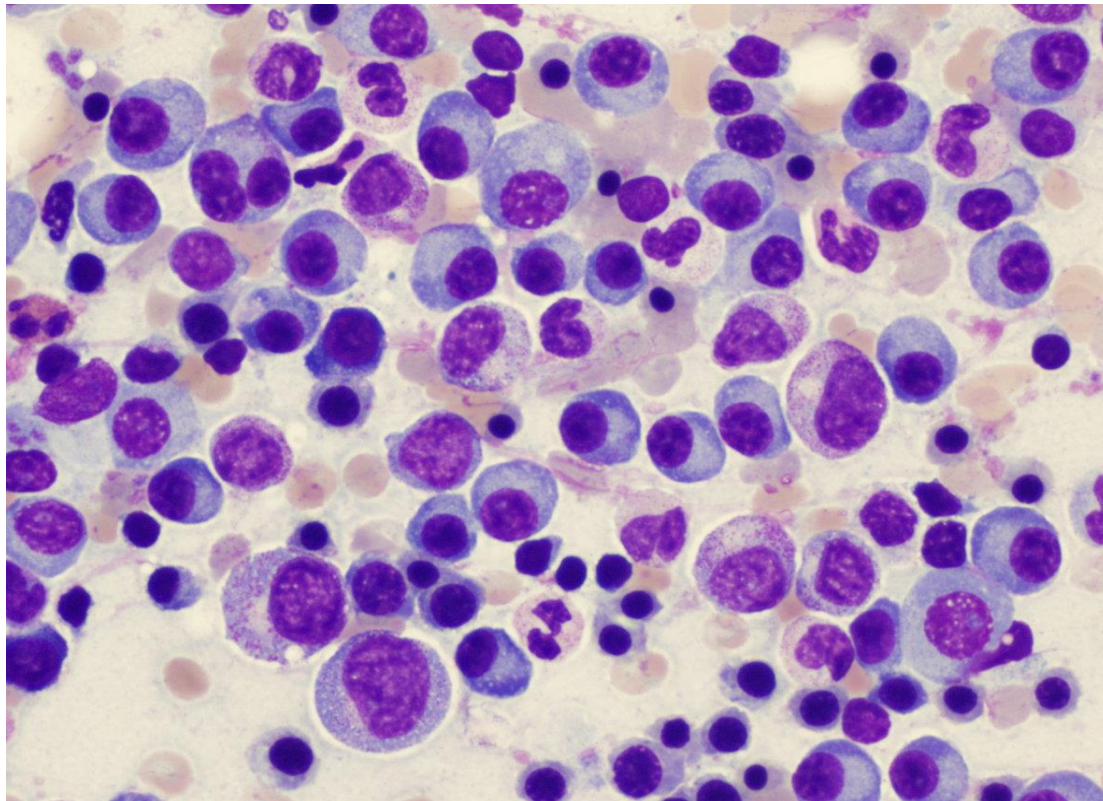
Er mergæxli arfgengur sjúkdómur?

TABLE I – RELATIVE RISK OF HEMATOLOGIC DISORDERS AMONG FIRST-DEGREE RELATIVES OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

	Relatives of multiple myeloma patients (<i>n</i> = 37,838)	Relatives of multiple myeloma controls (<i>n</i> = 151,068)	RR (95%CI) ¹	<i>p</i> -value
Lymphoid disorders				
MGUS	42	79	2.1 (1.5–3.1)	<0.001
Multiple myeloma	94	178	2.1 (1.6–2.9)	<0.001
Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström's macroglobulinemia	10	29	1.4 (0.7–2.8)	0.65
Chronic lymphocytic leukemia	38	130	1.1 (0.8–1.7)	0.25
Non-Hodgkin lymphoma	104	390	1.1 (0.9–1.4)	0.34
Hodgkin lymphoma	28	119	0.9 (0.6–1.4)	0.73
Acute lymphoblastic leukemia	12	23	2.1 (1.0–4.1)	0.02
Myeloid malignancies				
Acute myeloid leukemia/ Myelodysplastic syndrome	27	134	0.8 (0.5–1.2)	0.30
Chronic myeloproliferative disorders	31	113	1.1 (0.7–1.6)	0.65
Chronic myeloid leukemia	6	48	0.5 (0.2–1.2)	0.10

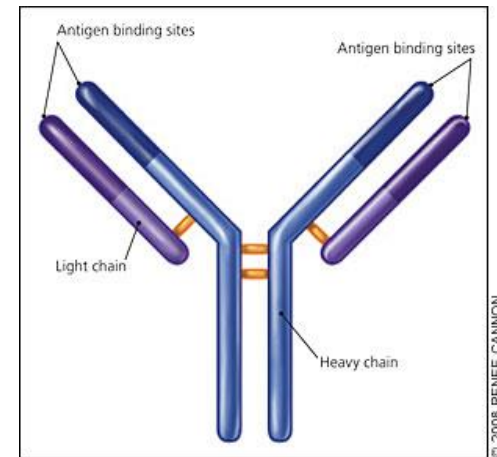
¹All estimates were adjusted for sex of first-degree relative.—Statistically significant RRs are shown in bold.—MGUS, Monoclonal gammopathy of undetermined significance; RR, relative risk; CI, confidence interval; n.s., not significant.

Plasmafrumur

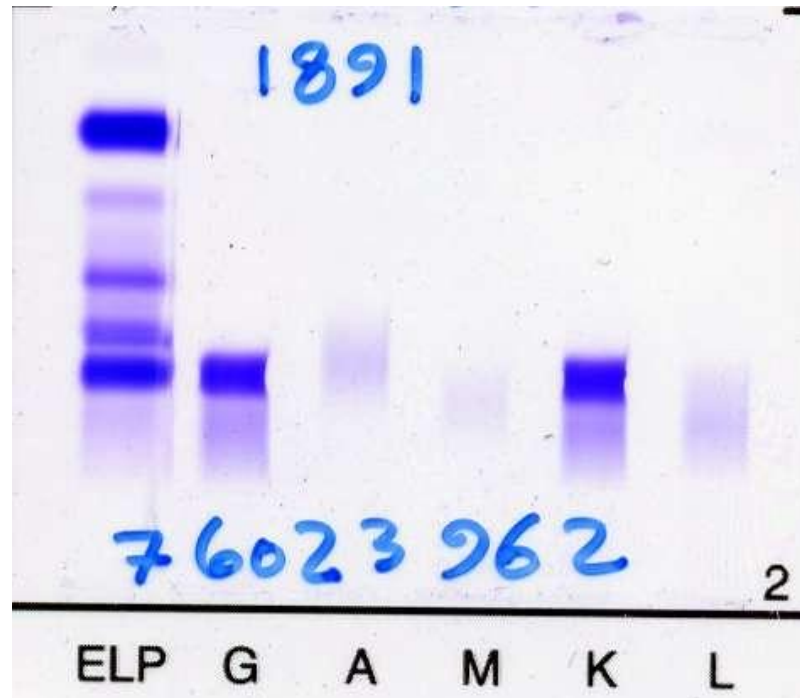
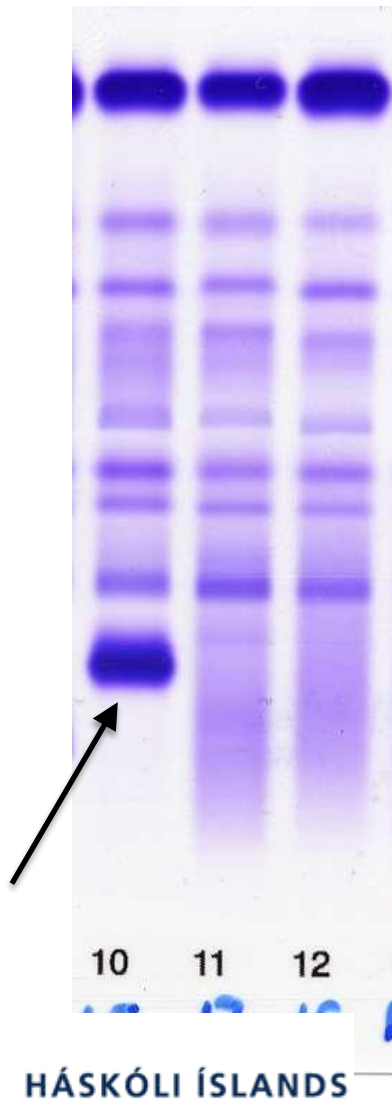


PARAPRÓTEIN = M PRÓTEIN = EINSTOFNA MÓTEFNI

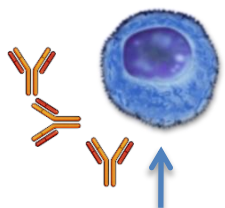
- Einstofna (monoclonal) prótein sem finnst í blóði eða þvagi
 - Svipað og mótefni nema öll alveg eins



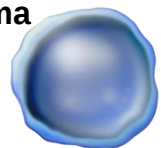
Prótein-rafdráttur



Heilbrigð plasmafruma



B-fruma



Umbreyting



Forstig mergæxlis
(MGUS)



Einkennalaust
mergæxli



Mergæxli

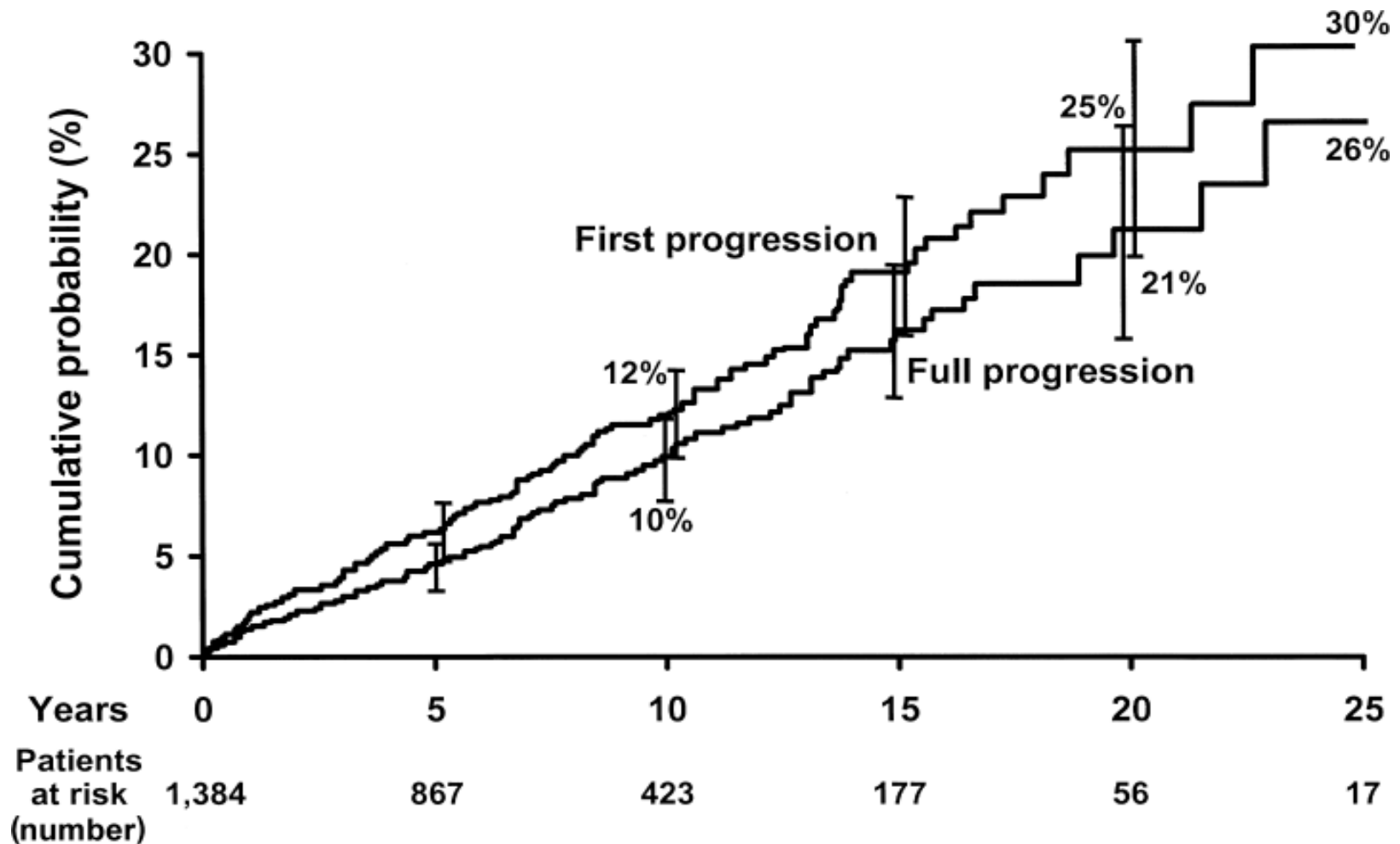
Góðkynja einstofna mótefnahækkun (forstig mergæxlis) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

- Forstig mergæxlis
- Engin merki um illkynja eítílfrumu/plasmafrumu sjúkdóm
- Aukið algengi með hækkandi aldri (5% hjá 40 ára og eldri)
- 1-1,5% áhætta á ári að þróist yfir í mergæxli eða tengda sjúkdóma
- MGUS er alltaf undanfari mergæxlis

Forstig mergæxlis (MGUS)

- Skilgreining
 - Einstofna mótefni í sermi $<30\text{g/l}$
 - $< 10\%$ plasmafrumur í merg
 - Ekki nýrnabilun eða hátt kalk í sermi
 - Engar úrátur í beinum
 - Engin plasmacytoma

NÁTTÚRULEGUR GANGUR



Kyle, 2003

Forstig mergæxlis (MGUS)

- Fylgt eftir án meðferðar

Einkenni mergæxlis

- Mergbilun
- Áhrif plasmafrumunnar á bein
- Paraprótein (M-próteins)
- Ónæmisbæling
- Plasmafrumuæxli sem valda staðbundnum einkennum

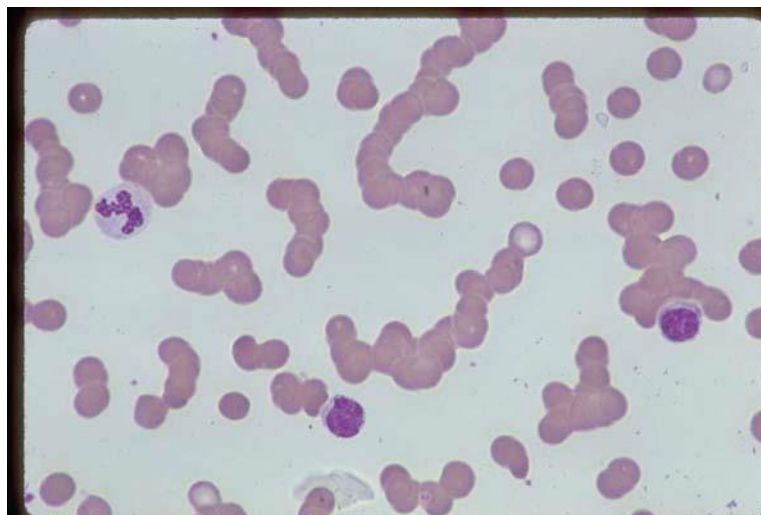
Einkenni mergæxlis

- Blóðleysi
- Verkir
- Nýrnabilun
- Hátt magn kalsíum i blóði
- Sýkingar

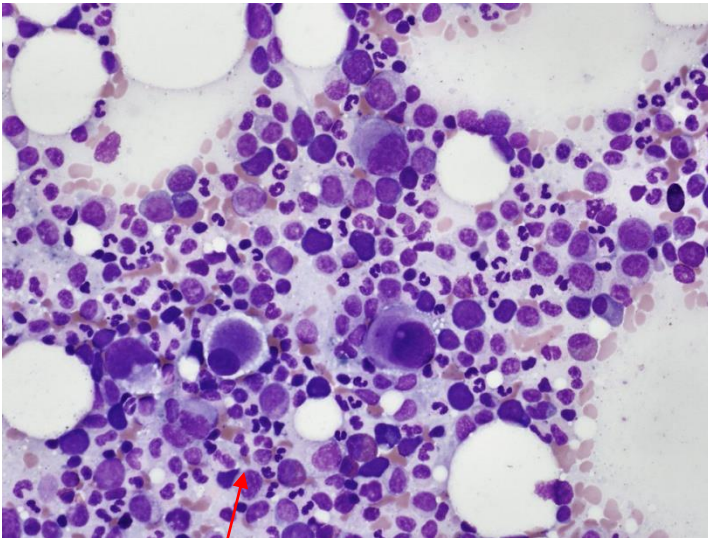
Mergbæling

Vegna íferðar plasmafruma í beinmerg

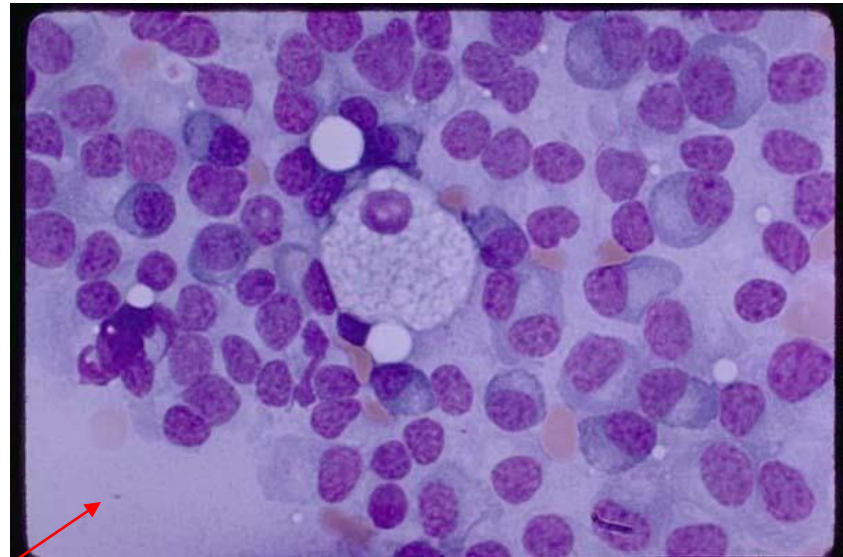
- Blóðleysi
 - Slappleiki
 - Kuldatilfinning
 - Mæði við áreynslu
 - Fölvi
 - Yfirliðatilfinning
- Blóðflögufæð
 - Marblettir
 - Blæðingartilhneiging
- Hvítkornafæð
 - Sýkingar



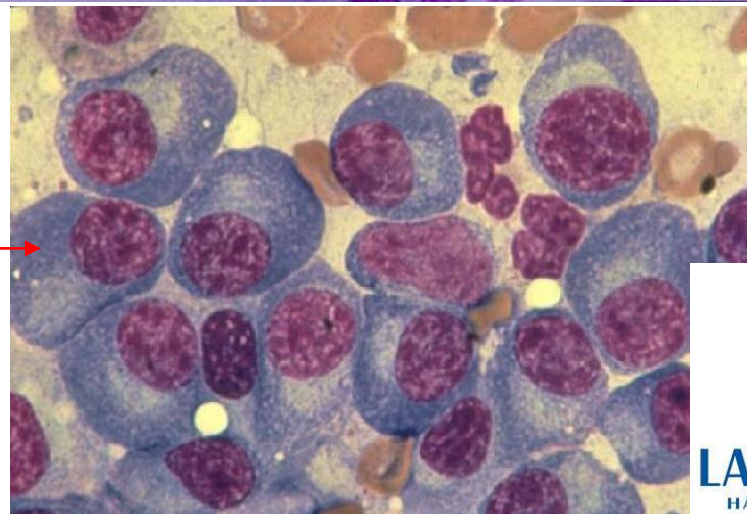
MERGUR



Eðlilegur mergur

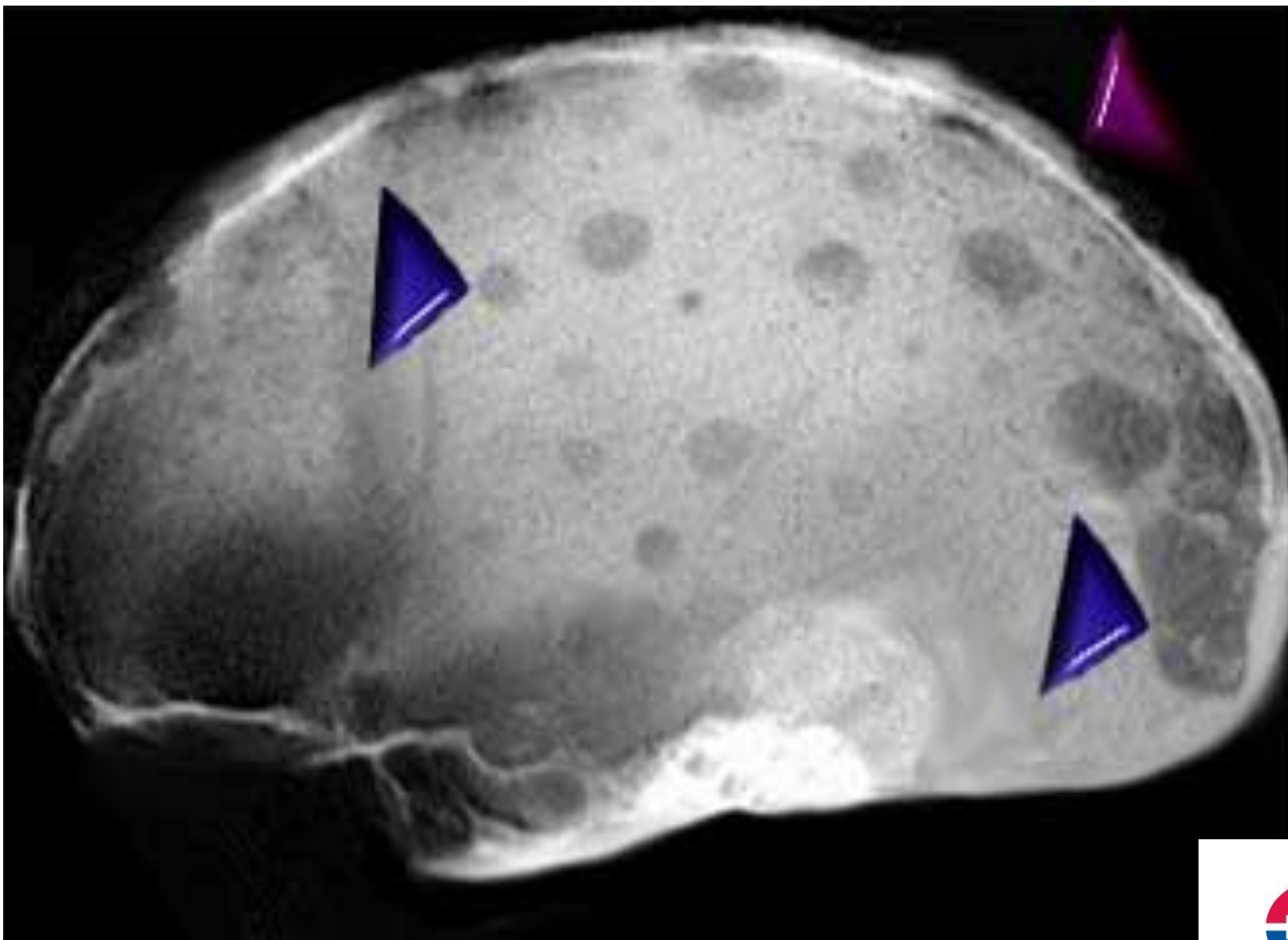


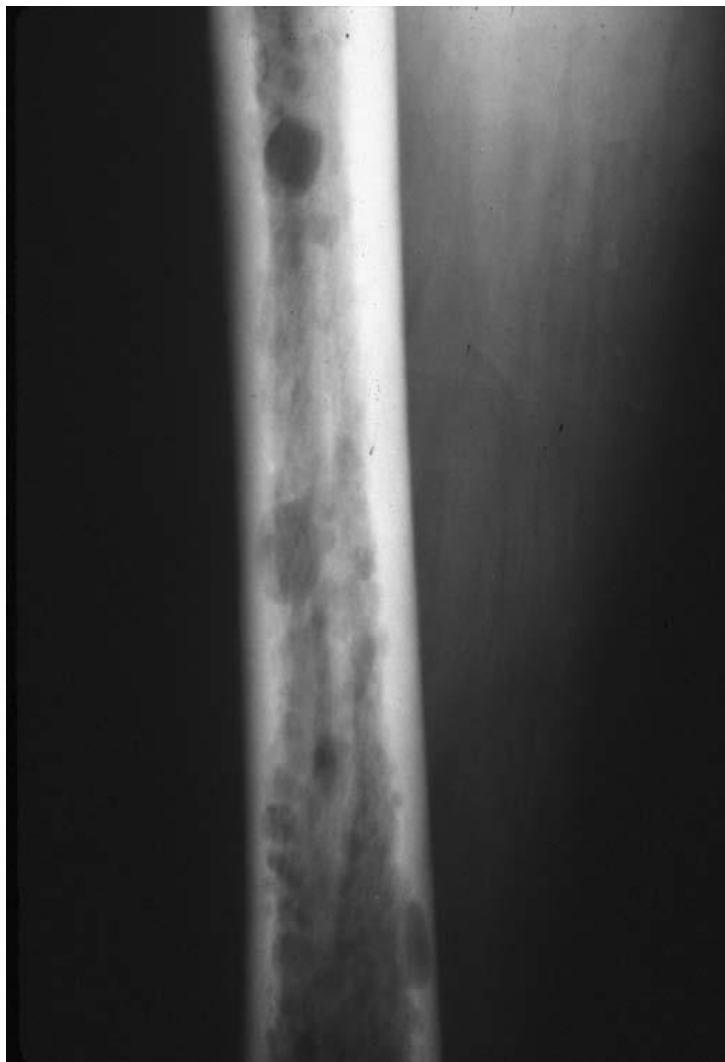
Mergæxli



Verkir

- Vegna beineyðingar af völdum plasmafruma
- Brotahætta
- Mikilvægt að meðhöndla
 - Verkjalyf t.d panodil og morfínskyld lyf
 - Geislameðferð
 - Beinþéttunilyf





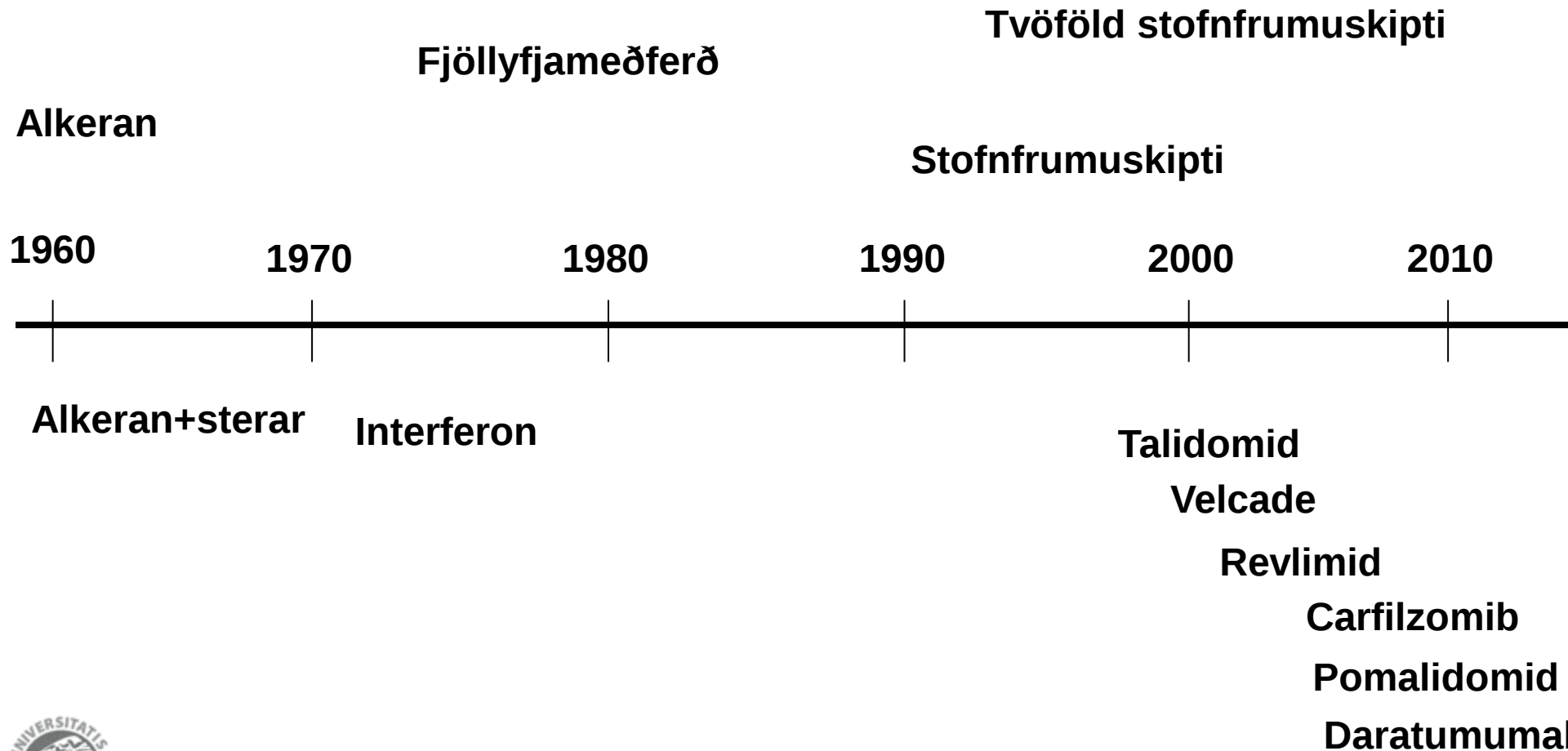
Hækkun kalsíums í blóði

- Vegna áhrifa mergæxlis og beinbreytinga
- Getur valdið:
 - Slappleika
 - Þorstatilfinningu
 - Auknum þvaglátum
 - Hægðatregðu

MEÐFERÐ; BRÁÐAMEÐFERÐ

- Verkjameðferð
- Meðhöndla sýkingar
- Bráðameðferð vegna þrýstings á mænu
- Meðhöndla nýrnabilun
 - Vökvameðferð
- Meðhöndla hátt kalsíum
 - Vökvameðferð
 - Sterar
 - Beinþéttunilyf

Meðferð mergæxla



MERGÆXLI MEÐFERÐ

- Sjúklingar 70 ára og yngri
 - Stefnt að háskammtameðferð með stofnfrumuskiptum
- Sjúklingar 70 ára og eldri
 - Yfirleitt ekki mælt með háskammtameðferð með stofnfrumuskiptum

Háskammta meðferð

Um helmingir af nýgreindum mergæxlis-sjúklingum fara í háskammtameðferð með stofnfrumuskiptum:

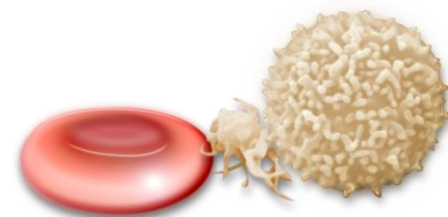
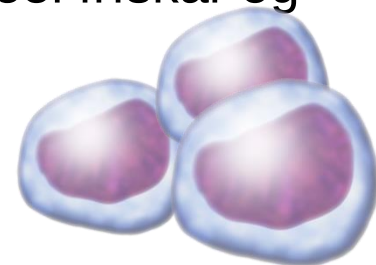
- Gott líkamsástand
- Ekki fleiri undirliggjandi sjúkdómar
- Aldur (ca 70 ára og yngri)

MEÐFERÐ

- Velcade, lenalidomide+ sterar (VRd) er í dag fyrsta meðferð hjá sjúklingum með mergæxli
- Flestir sjúklingar < 70 ára fara í háskammta krabbameinslyfjameðferð með eigin stofnfrumuígræðslu (12-15 sjúkl/ári)
- Beinþéttnimeðferð

Háskammtameðferð

- Byrja á lyfjameðferð til að minnka magn sjúkdóms í beinmerg
- Ná út stofnfrumum
- Háskammta krabbameinslyf gefið sem drepur bæði frískar og sjúkar frumur
- Stofnfrumur gefnar aftur til sjúklings
- Stofnfrumurnar flytjast aftur í beinmerg og byrja að framleiða blóðfrumur



Helstu lyf

- Melfalan (Alkeran)
- Cyklofosfamíð (Sendoxan)
- Velcade
- Revlimid
- Talidomid
- Bendamustín
- Pomalidomide (Imnovid)
- Carfilzomib (Kyprolis)
- Daratumumab
- Ixazomib
- **Teclistamab**

Velcade

- Ekki hefðbundið krabbameinslyf
- Gefið undir húð
- Venjulega einu sinni í viku
- Oft með öðum lyfjum
- Aukaverkanir:
 - Taugaskaði
 - Mikilvægt að láta lækni/hjúkrunarfræðing vita
 - Lækkun á blóðflögum
 - Ristill – taka veirulyf með t.d. Valtrex
 - Ógleði og niðurgangur
 - Þreyta og slappleiki

Revlimide og pomalidomide

- Ekki hefðbundið krabbameinslyf - óskylt Velcade
- Töflumeðferð - gefið einu sinni á dag í 3 vikur og svo vika frí
- Oftast gefið með sterum
- Aukaverkanir:
 - Blóðtappar
 - Gefa fyrirbyggjandi blóðþynningu
 - Mergbæling
 - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
 - Útbrot
 - Meltingafæratruflanir

Talidomide

- Skylt Revlimide
- Veldur fósturskaða
- Töflumeðferð – gefið einu sinni á dag (kvöldin)
- Aukaverkanir:
 - Blóðtappar
 - Gefa fyrirbyggjandi blóðþynningu
 - Taugaskaði
 - Mergbæling
 - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
 - Bjúgmyndun
 - Hægðatregða
 - Útbrot
 - Syfja

Bendamustín

- Framleitt í Austur-Þýskalandi á 7. áratugnum
- Að hluta skylt alkeran
- Gefið í æð 1-2 daga í röð á 4-6 vikna fresti
- Aukaverkanir:
 - Mergbæling
 - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
 - Útbrot
 - Sýkingar
 - Þreyta og slappleiki

Kyprolis (carfilzomib)

- Skýlt Velcade-næsta kynslóð
- Gefið í æð 1-2 daga í röð vikulega til að byrja með
- Aukaverkanir:
 - Mergbæling
 - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
 - Hjartavandamál
 - Mæði
 - Niðurgangur
 - Þreyta og slappleiki

Ixazomib

- Ekki hefðbundið krabbameinslyf
- Svipað og velcade
- Gefið sem tafla
- Venjulega einu sinni í viku
- Oftast með lenalidomide og sterum
- Aukaverkanir:
 - Taugaskaði
 - Mikilvægt að láta lækni/hjúkrunarfræðing vita
 - Lækkun á blóðflögum
 - Ristill – taka veirulyf með t.d. Valtrex
 - Meltingatruflanir
 - Þreyta og slappleiki

Daratumumab

- Ný tegund lyfja í mergæxli
- Einstofna mótefni gegn CD38 á yfirborði plasmafruma
- Nú gefið undir húð einu sinni í viku fyrstu 2 mánuði, svo aðra hverja viku
- Gefið eitt og sér eða með Revlimid eða Velcade í æð 1-2 daga í röð vikulega til að byrja með
- Aukaverkanir:
 - Hætta á ofnæmisviðbrögðum tengt innrennsli
 - Hiti, hósti, útlægur skyntaugakvilli og sýkingar í efri öndunarvegi.
 - Mergbæling
 - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögu
 - Niðurgangur og ógleði
 - Þreyta og slappleiki
 - Vöðvakrampar

Sterar (dexamethason, prednisolon, Deltison)

- Mikið notað með öðrum lyfjum
- Drepur mergæxlisfrumur
- Aukaverkanir:
 - Geðrænar
 - Aukin virkni
 - Stundum manía
 - Þunglyndi
 - Hækkar blóðsykur
 - Þynning á húð
 - Beinþynning

Alkeran

- Krabbameinslyf – notað síðan 1960
- Töflumeðferð
- Oftast gefið með sterum í 3-4 daga á 5 vikna fresti
- Aukaverkanir:
 - Mergbæling
 - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
 - Ógleði og uppköst

Cyklofosfamíð (Sendoxan)

- Svipað lyf og melfalan
- Aukaverkanir:
 - Mergbæling
 - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
 - Ógleði og uppköst
 - Augnvandamál
 - Blóð í þvagi
 - Hárlos

FDA approves teclistamab-cqyv for relapsed or refractory multiple myeloma

[f Share](#)[t Tweet](#)[in LinkedIn](#)[✉ Email](#)[🖨 Print](#)

On October 25, 2022, the Food and Drug Administration granted accelerated approval to teclistamab-cqyv (Tecvayli, Janssen Biotech, Inc.), the first bispecific B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CD3 T-cell engager, for adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody.

Teclistamab-cqyv was evaluated in MajesTEC-1 (NCT03145181; NCT04557098), a single-arm, multi-cohort, open-label, multi-center study. The efficacy population consisted of 110

Content current as of:
10/25/2022

Regulated Product(s)
Drugs

nation |

/
nancies
ons

Accelerated

Molecular targets in MM

- Immunomodulatory drugs
- Proteasome inhibitors
- MM-targeted antibodies
- Antibody drug conjugates
- Bispecific antibodies and Bispecific therapeutic engagers
- Checkpoint inhibitors
- Epigenetic drugs
- CAR-T cells
- CELMoD
- Mutation-targeted therapy
- miRNA and siRNA inhibition
- Vaccines

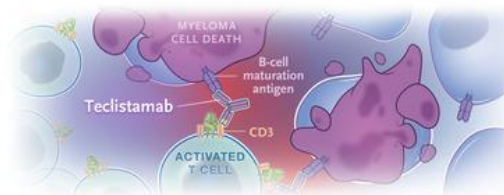
RESEARCH SUMMARY

Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Moreau P et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2203478

CLINICAL PROBLEM

Effective therapies are lacking for relapsed or refractory multiple myeloma after standard treatment with immunomodulatory agents, proteasome inhibitors, and anti-CD38 antibodies. Teclistamab — a bispecific antibody that targets both CD3 expressed on the surface of T cells and B-cell maturation antigen expressed on myeloma cells — showed promising efficacy in a phase 1 dose-defining portion of the study.



CLINICAL TRIAL

Design: A phase 1–2, multinational study assessed the efficacy and safety of teclistamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma after at least three lines of therapy, including triple-class exposure to an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody.

Intervention: 165 adult patients received once-weekly subcutaneous injections of teclistamab at a dose of 1.5 mg per kilogram of body weight after receiving step-up doses of 0.06 mg and 0.3 mg per kilogram. The primary end point was overall response, which was defined as partial response or better according to International Myeloma Working Group criteria.

RESULTS

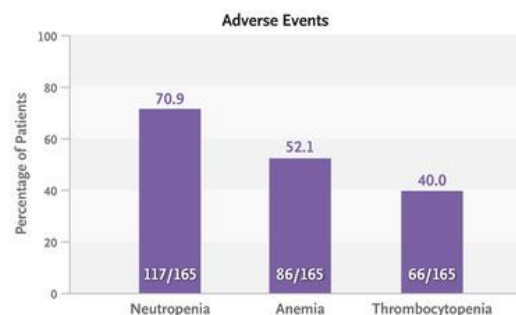
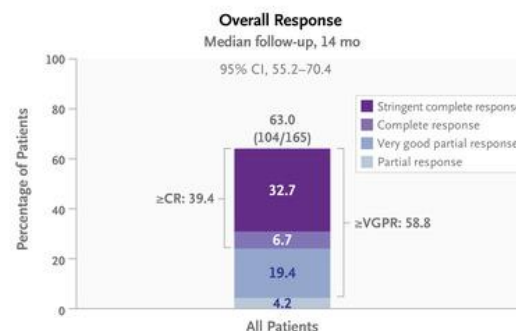
Efficacy: During a median follow-up period of 14 months, responses occurred in nearly two thirds of the patients, and complete responses in more than one third, despite extensive previous treatment. Responses were durable and deepened over time.

Safety: Adverse events occurred in all the patients, most of whom had a grade 3 or 4 event. Cytokine release syndrome (mostly low-grade), neutropenia, anemia, and thrombocytopenia were the most common adverse events, and infections were frequent. More than half the patients skipped a dose because of adverse events.

LIMITATION

- Comparison of teclistamab against other available therapies for relapsed or refractory multiple myeloma is limited to cross-trial comparisons.

Links: [Full Article](#) | [NEJM Quick Take](#) | [Editorial](#)



CONCLUSIONS

In patients with triple-class–exposed relapsed or refractory multiple myeloma, once-weekly subcutaneous teclistamab induced a high rate of lasting response.

Horfur að stórbætast

