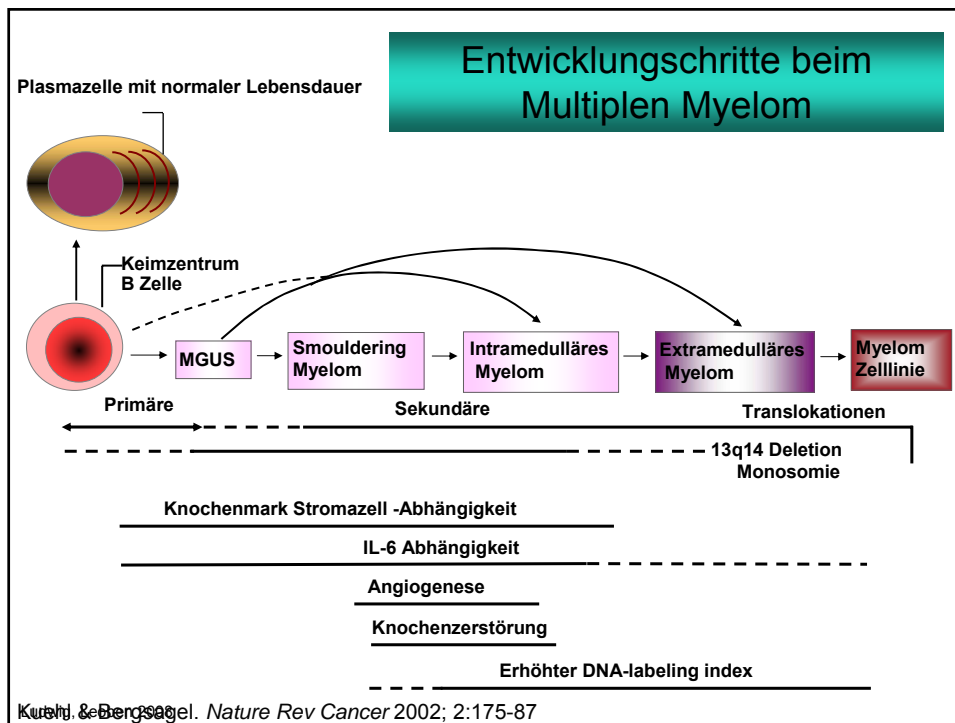


# Neues aus der Forschung, Klinische Studien, Ausblick

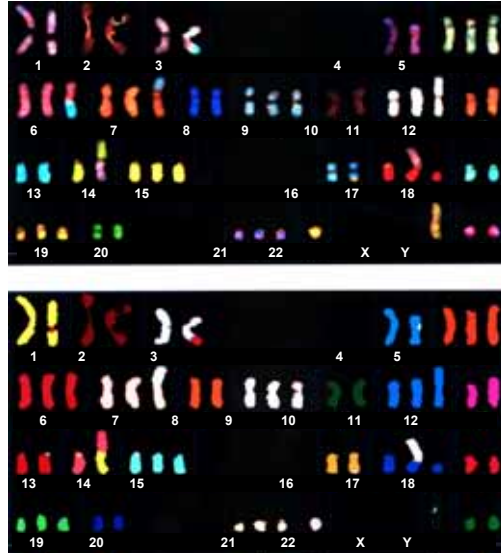


Univ. Prof. Dr. Heinz Ludwig  
I. Medizinische Abteilung, Zentrum für  
Onkologie und Hämatologie,  
Wilhelminenspital

Ludwig, Leoben 2008

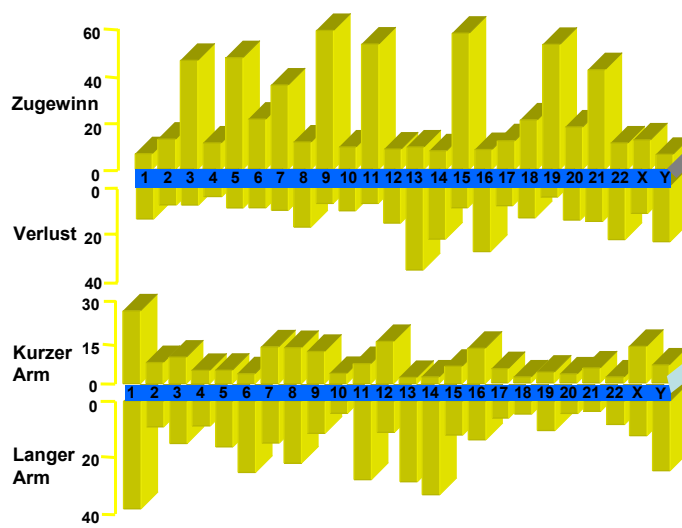


## Veränderungen an den Chromosomen



Ludwig, Leoben 2008

## Zugewinn oder Verlust von Erbmasse an allen Chromosomen

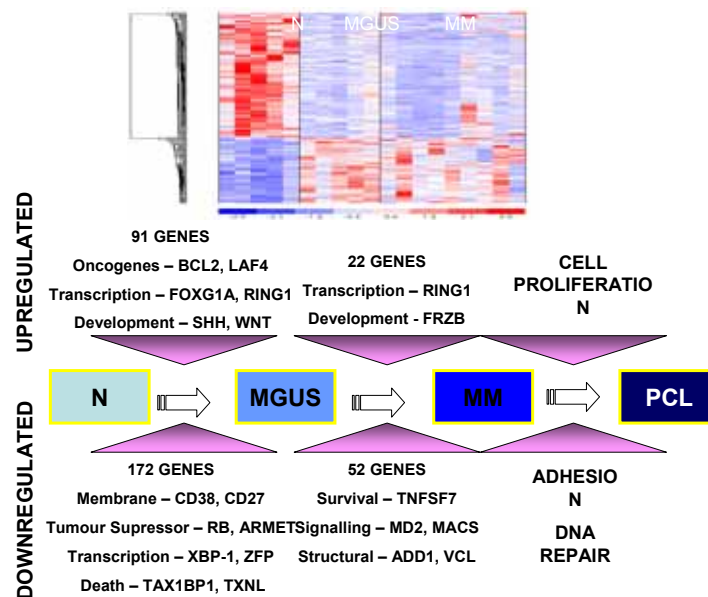


Ludwig, Leoben 2008

- Alle Chromosomen betroffen
- Aber nur einige hundert Gene für biologisches Verhalten von Myelomzellen verantwortlich

Ludwig, Leoben 2008

## Molekulare Pathogenese beim multiplen Myelom



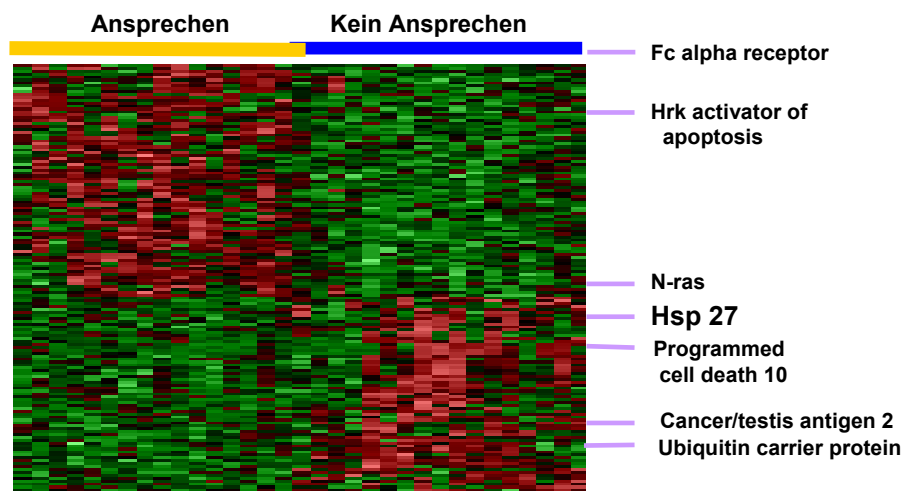
Ludwig, Leoben 2008

Spezifische Genexpressionsmuster korrelieren mit

- Ausprägung der Erkrankung
- Empfindlichkeit gegenüber Therapie

Ludwig, Leoben 2008

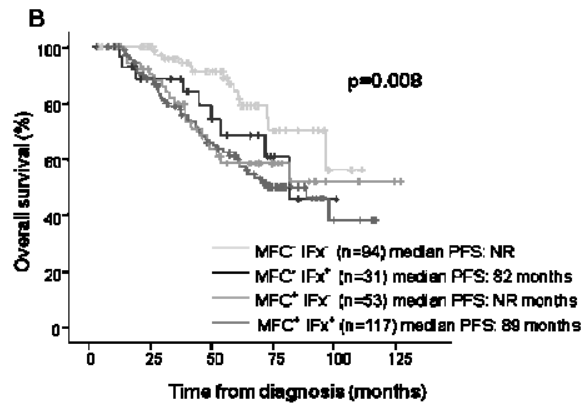
Veränderungen in der Anzahl der Gene lässt auf Empfindlichkeit gegenüber Bortezomib schließen



Ludwig, Leoben 2008

## Bedeutung der Qualität der Kompletten Remission

MFC-Multiparameter Flow Zytometrie, IF-Immunoifixation



Ludwig, Leoben 2008

Paiva B et al., Blood 2008

## Verbesserung der Qualität der Remission Studie von Ladetto

- Ziel: Molekulare Remission
- Patienten: Keine Vortherapie mit Bortezomib und Thalidomid
- CR oder VGPR nach Stammzelltransplantation
- Molekularer Marker vorhanden
- Therapie für die Verbesserung des Ansprechens: Velcade-Thalidomid-Dexamethason (VTD)

Ludwig, Leoben 2008

## Konsolidierungstherapie mit Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD)

Behandlung	Patienten Zahl	Molekulare Remission (PCR-Negativ)
Nach ASCT	40	2 (5%); 1 transient
Nach 2 Zyklen VTD	33	5 (15%); 1 transient
Nach 4 Zyklen VTD	29	6 (21%); echte molekulare Remission

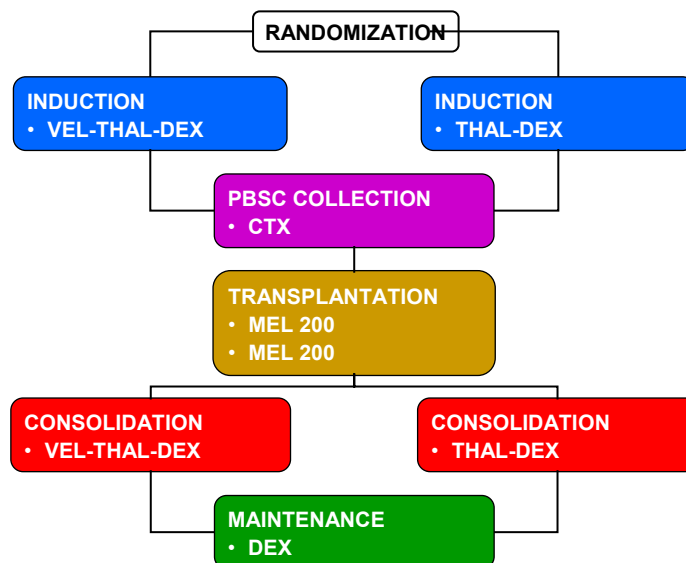
### Verbesserung des Ansprechens

11 VGPR → CR  
 3 VGPR → nCR  
 4 nCR → CR  
 1 PR → PD

Ludwig, Leoben 2008

Ladetto *et al*, Abstract 530, ASH 2007

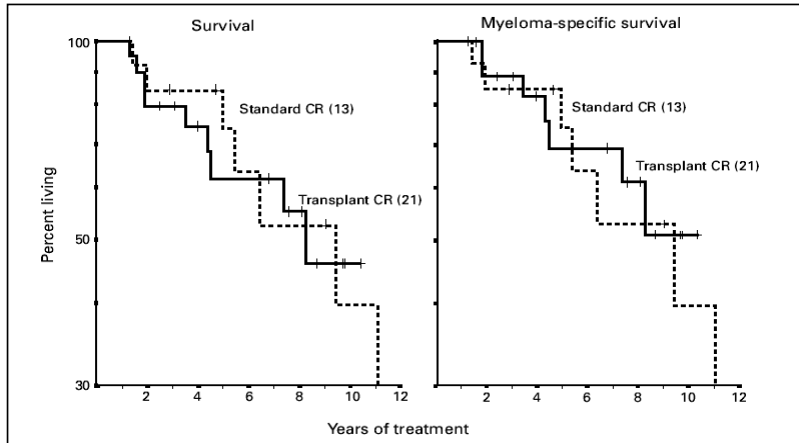
## Konsolidierung der Ergebnisse der Doppeltransplantation mit entweder VTD oder TD



Ludwig, Leoben 2008

Cavo *et al*. ASH 2007 (Abstract

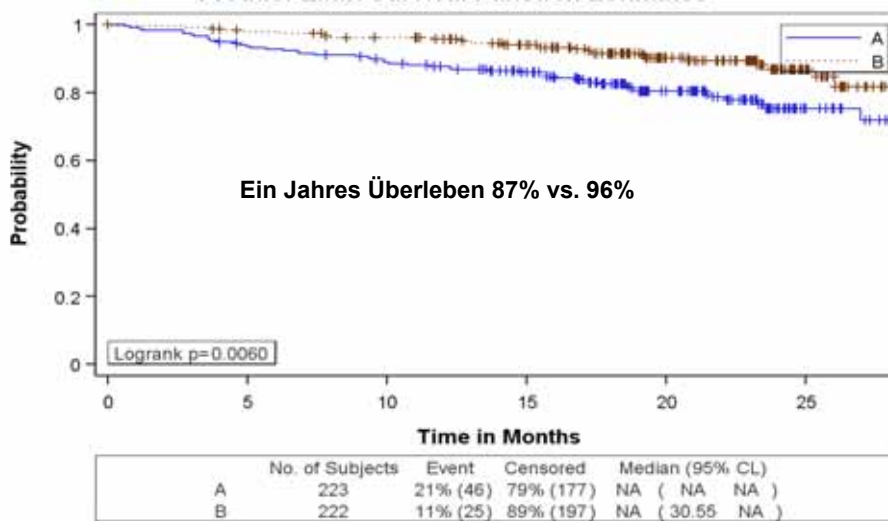
## Bedeutung CR nach Standard- und Hochdosistherapie (Überleben)



Ludwig, Leoben 2008

Alexanian et al 2001

## Lenalidomid/hoch dosiertes Dex vs. Lenalidomide/niedrig dosiertes Dex beim MM



Ludwig, Leoben 2008

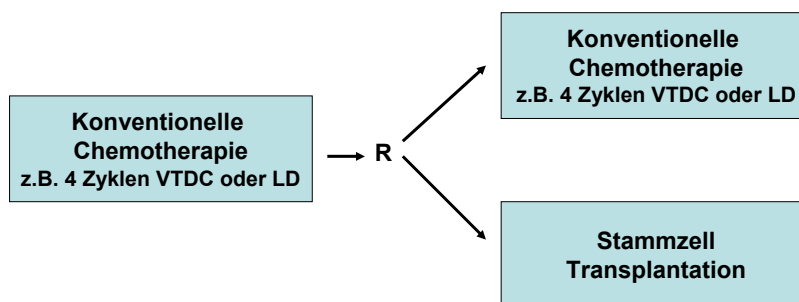
Rajkumar SV, et al. J Clin Oncol. 2007;25:18S [abstract LBA8025]  
Rajkumar SV, et al. Blood. 2007;110 [abstract 74]

## Vergleichbare Überlebensrate mit und ohne Stammzelltransplantation

Überleben nach 2 Jahren	Revlimid	
	Hochdosiertes Dexamethason	Niedrig dosiertes Dexamethason
<b>Nach 4 Zyklen Induktionstherapie bzw. nach 4 Zyklen und Stammzelltransplantation</b>		
Stammzelltransplantation	94%	92%
Keine Stammzelltransplantation	72%	69%
<b>Nach <math>\geq 8</math> Zyklen Induktionstherapie bzw. nach 4 Zyklen und Transplantation</b>		
Stammzelltransplantation		93%
Keine Stammzelltransplantation		88%

Ludwig, Leoben 2008

## Führt die Stammzelltherapie im Vergleich zur Konventionellen Behandlung zu einem Überlebensvorteil?



Ludwig, Leoben 2008

## Laufende oder geplante Studien in Österreich

### Erstlinientherapie unter 65 Jahre

*Induktion:* **VTDC oder VTD**

*Konsolidierung:* **biolog rand. konventionelle CH oder Transplantation**

*Induktion:* **Lenalidomid-Dex**

*Konsolidierung:* **RMP oder Transplantation**

*Erhaltungstherapie:* **Lenalidomid oder Placebo**

### Erstlinientherapie über 65 Jahre

*Induktion:* **MP oder MP-Lenalidomid**

*Erhaltungstherapie:* **Lenalidomid oder Placebo**

Ludwig, Leoben 2008

## Laufende oder geplante Studien in Österreich

### Zweitlinientherapie

**Tanespimicin-Bortezomib-Dexamethason oder Bortezomib-Dexamethason**

**Bendamustin-Bortezomib-Dexamethason**

### Nach Transplantation

**Bortezomib-Dexamethason oder Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason**

### Niereninsuffizienz

**Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethason**

**Lenalidomid-Dex**

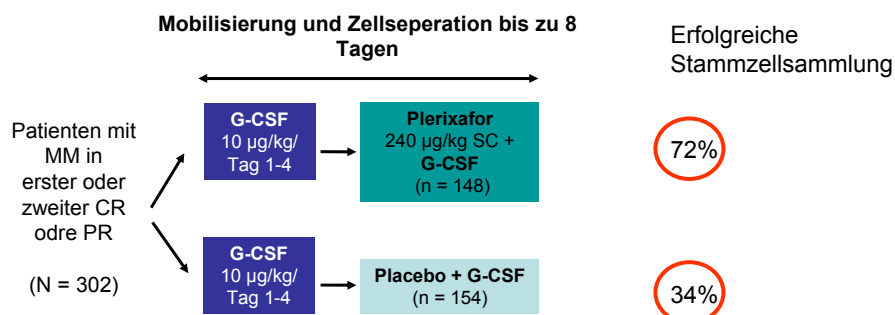
Ludwig, Leoben 2008

## Verbesserung der Ausbeute beim Sammeln von Stammzellen

- Nicht bei allen Patienten können genügend Stammzellen gesammelt werden
- Diesen Patienten kann keine Transplantation angeboten werden
- Neues Medikament (Plerixafor, AMD 3100) löst die Anbindung der Stammzellen an das Knochenmarkstroma
- Dadurch werden mehr Stammzellen vom Knochenmark ins Blut freigesetzt

Ludwig, Leoben 2008

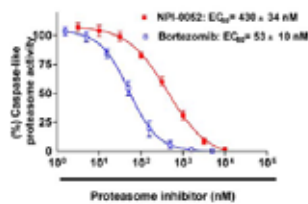
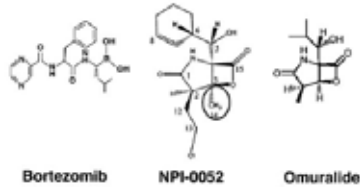
## AMD3100 (Plerixafor) + G-CSF führt zu einer höheren Ausbeute an Stammzellen



\*Apheresis x 4 (or until  $6 \times 10^6$  CD34+ cells/kg collected).

DiPersio J, et al. ASH 2007. Abstract 445.  
Ludwig, Leoben 2008

## Neue orale Proteasom Inhibitoren



NPI-0052 and PR-171 sind selektiver und wirksamer im Vergleich zu Velcade

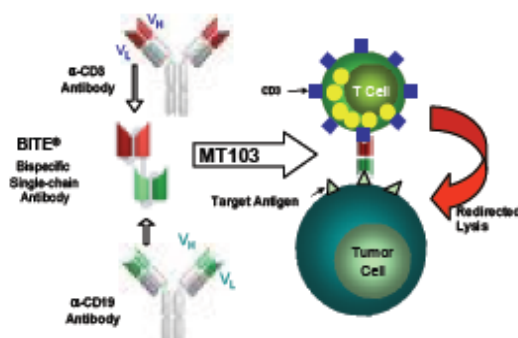
Führt zur irreversibler Hemmung

Wirkt auch bei Patienten, deren Myelom auf Velcade, Corticoide und Thalidomid resistent ist

Hemmt mehrere Proteasen des Proteasoms (postglutamyl-, tryptic-, und chymotrypsin)

Ludwig, Leoben 2008

## Blinatumomab, ein bispezifischer Antikörper gegen CD3 und CD19

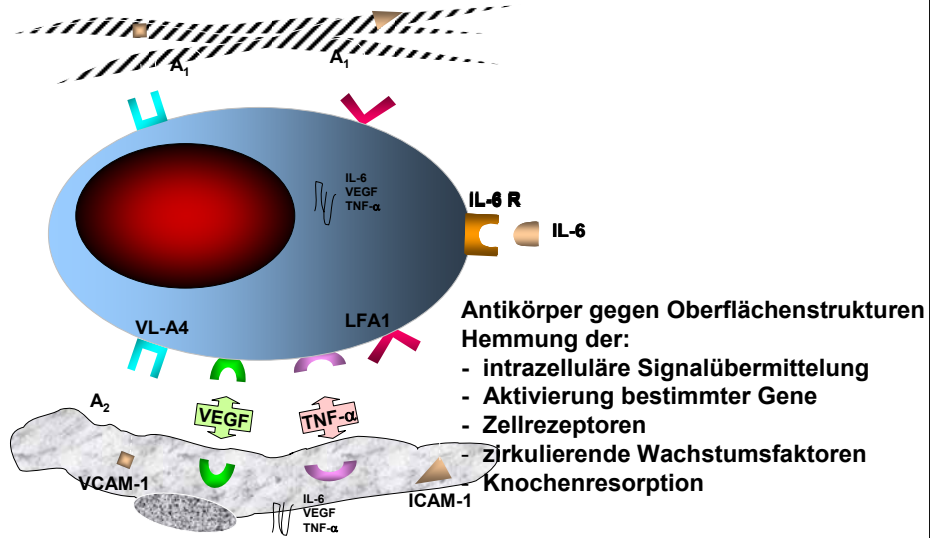


**Bispezifischer Antikörper**

- CD3
- CD19
- Mantelzelllymphom
- Follikuläres NHL
- Chronisch lymphatische
- Leukämie

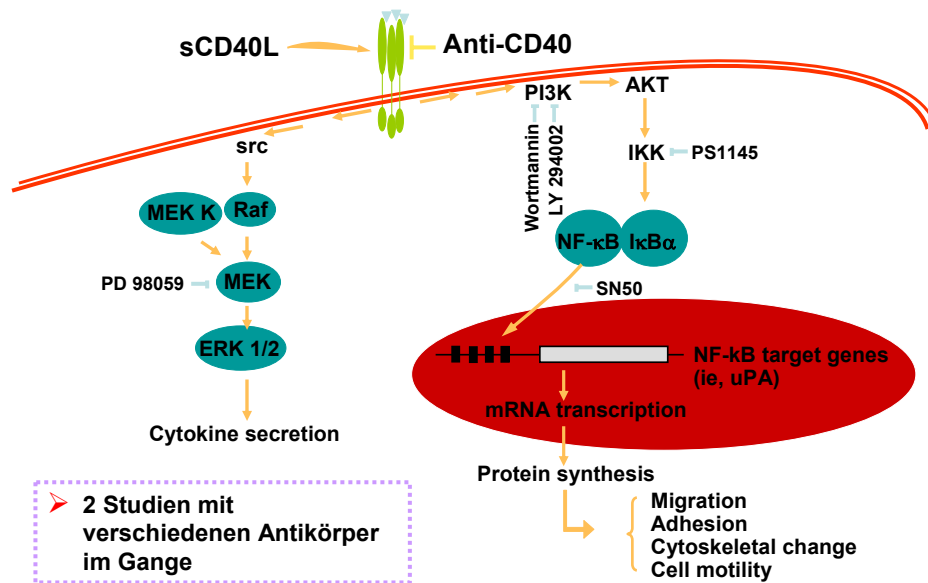
Ludwig, Leoben 2008

## Neue Therapieansätze



Ludwig, Leoben 2008

## Hemmung der Aktivierung des CD40 Rezeptors



➤ 2 Studien mit verschiedenen Antikörper im Gange

Ludwig, Leoben 2008

## Ausblick

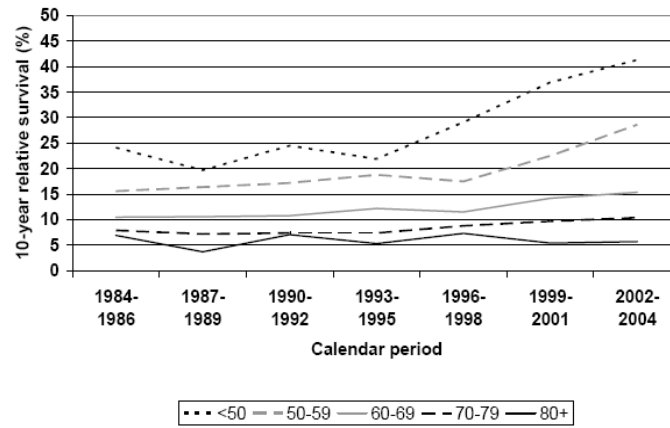
- Besseres Verständnis der Veränderungen beim Myelom
- Unterscheidung verschieden Subtypen: Myelom ist nicht gleich Myelom
- Individualisierung der Behandlung
- Abkehr von Transplantation und konventionellen Zytostatika
- Entwicklung/Verbesserung von Immuntherapie  
Spezifischer Hemmstoffe
- Langzeitremission-Heilung

Ludwig, Leoben 2008

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Ludwig, Leoben 2008

## Verlängerung der 10 Jahresüberlebensrate im Laufe verschiedener Beobachtungszeiträume



Ludwig, Leoben 2008