

Aktuelle Therapiestrategien bei Patienten mit multiple Myelom



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

Hematology-Oncology Wilhelmspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

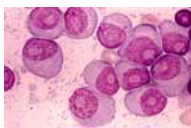
Wer benötigt eine Behandlung?

- **Patienten mit aktiver Erkrankung**
 - Komplikationen durch Skelettbefall
 - Zunehmende Verschlechterung der Nierenfunktion (myelom-bedingt)
 - Anstieg des Calciumspiegels im Blut
 - Abfall des Hämoglobins
- **Keine Behandlung**
 - MGUS
 - Asymptomatisches Myelom (mouldering myeloma)

Hematology-Oncology Wilhelmspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Was soll durch die Behandlung erreicht werden?



Bei Therapiebeginn
 0.3×10^{12} bis 10^{13} Myelomzellen
Entspricht 0.3 – 10 kg

- Elimination möglichst aller Myelomzellen
- Normalisierung myelom-bedingter Beschwerden
 - Schmerzen
 - Müdigkeit
 - Infektionsanfälligkeit
- Verbesserung von
 - Blutbildung
 - Nierenfunktion
- Stärkung des Skelettsystems
- Verlängerung
 - Zeit ohne Krankheitsprogression
 - Gesamtüberleben

Hematology-Oncology Wilhelmspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

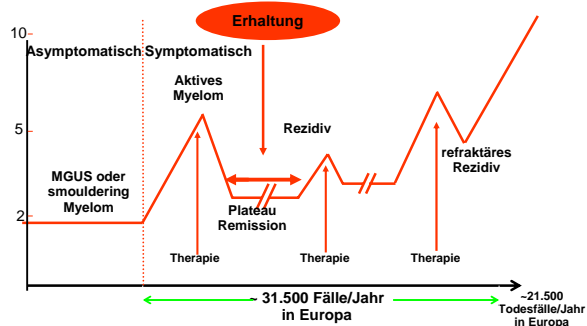
Wovon hängt die Wahl der Behandlung für einen individuellen Patienten ab?

Patienten-spezifische Faktoren	Tumor-spezifische Faktoren
➤ Alter	➤ Stadium
➤ Allgemeinzustand	➤ Zytogenetik
➤ Organfunktion	➤ Wachstumsgeschwindigkeit
➤ Begleiterkrankungen	➤ Medikamentenresistenz
➤ Präferenzen	➤ Immunglobulin Isotype (IgA)
➤ Emotionales Wohlbefinden	➤ Verhältnis: normale/klonale Plasmazellen
➤ Sozioökonomische Faktoren	

Hematology-Oncology Wilhelmspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

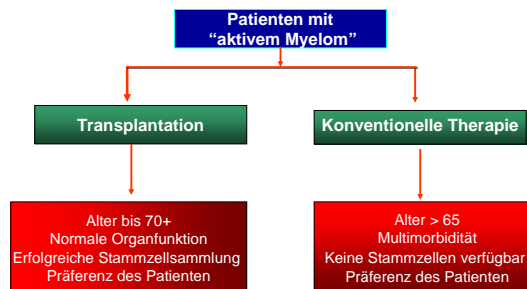
Krankheitsverlauf beim multiplen Myelom



Hematology-Oncology Wilhelmspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Therapiealgorithmus



Hematology-Oncology Wilhelmspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Standardvorgehen und Therapieziele

Ziele

- Hohe CR-Rate
- Schnelles Ansprechen
- Geringe Nebenwirkungen

Induktionstherapie (3-4 Zyklen)

↓
ASZT
(Mel-200, 1-2 x)

Offene Fragen:

Konsolidierung?

Erhaltungstherapie?

Optionen nach ASZT

- Wait & See
- Tandemtransplantation bei < VGPR
- Konsolidierung
- Erhaltungstherapie

Derzeit kein etablierter Behandlungsstandard

Ziele von Konsolidierung und Erhaltungstherapie

Konsolidierung

Verbesserung der
Ansprechqualität

- durch zeitlich begrenzte Therapie

Erhaltungstherapie

Verlängerung der Dauer des
Ansprechens, PFS, OS

- durch länger anhaltende Therapie

Behandlung von Patienten mit Rezidiv oder primär resistenter Erkrankung

- Welche Alternativen bestehen?
 - Wiederholung der Erstlinientherapie
 - Wahl eines Zweitlinienprotokolls
- Welche Faktoren beeinflussen die Therapiewahl?

Grundlagen für die Therapiewahl

Komponenten der Erstlinientherapie

- Alkylantien
- Dexamethason
- Thalidomid/Lenalidomid
- Bortezomib

Wirksamkeit der Erstlinientherapie

- Qualität des Ansprechens
- Zeitfaktoren
 - Zeit bis zur Remission
 - Dauer der Remission
 - Therapie-freies Intervall

Charakteristika des Rezidivs

- Aggressives vs. nicht-aggressives Rezidiv

Situation des Patienten

- Alter, Allgemeinzustand
- Knochenmarkreserve
- Nierenfunktion
- Präexistente Neuropathie
- Nähe zum Behandlungszentrum
- Diabetiker, ja/nein

Beispiele für Therapiewahl

	Nicht empfehlenswert	Empfehlenswert
Patienten Charakteristika		
Neuropathie	Thalidomid, Bortezomib	Lenalidomid
Diabetes	Hochdosiertes Dexamethason	Prednison, zB täglich selbe Dosis
Entfernt vom Behandlungszentrum	Bortezomib	Orale Therapie, MPT, Lenalidomid
Hohes Alter	Volle Dosierung	Dosisreduktion
Tumor Charakteristika		
Zytopenetische Risikofaktoren	Thalidomid	Bortezomib (Lenalidomid)
Aggressives Rezidiv	MP (T)	Bortezomib-basiert Lenalidomid-basierte Therapie

Schlussfolgerung

- **Prinzipielle Entscheidung: autologe Transplantation vs. Konventionelle Therapie**
- **Sorgfältige Selektion der individuellen Therapie insbesondere nach Erstlinientherapie**
 - Patienten-Charakteristika
 - Myelom-Charakteristika
- **Teilnahme an klinischen Studien**

Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Hematology-Oncology Wilhelminenspital High quality care is our determination



Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Lymphom

- **Lymphknotenschwellung**
 - häufig am Hals sowie in den Achselhöhlen (weniger häufig in Leistenbeuge)
 - bei einem Drittel keine Lymphknotenschwellung
- **Selten obere Einfluss-Stauung**



Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Symptome

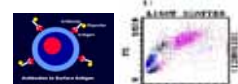
- Oft ‚nur‘ Lymphknotenschwellung
- Manchmal auch Milzvergrößerung
- Leistungsverlust, Müdigkeit bei etwa 20-60%
- Schwitzen, typischerweise Nachtschweiß
- Juckreiz
- Selten Gewichtsverlust, ganz selten Alkoholschmerz

Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Diagnostische Abklärung

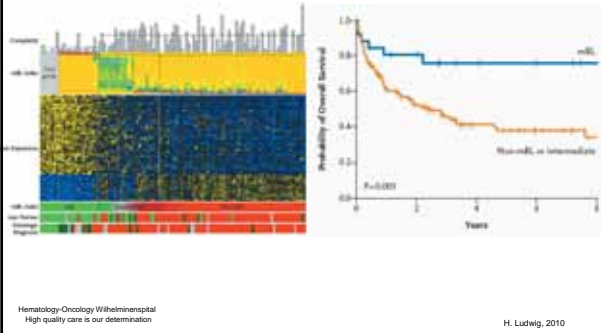
- Gewebeprobe
- Computertomographie
- PET Scan (PET/CT)
- Immunphänotypisierung
- Genetische Analysen



Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Molekulare Signaturen führen zu einer genaueren Unterscheidung von genetischen Subtypen



WHO Einteilung

- Morbus Hodgkin (Hodgkin Erkrankung)
- B-Zell Non-Hodgkin Lymphome
 - Niedrig maligne Lymphome
 - Hoch maligne Lymphome
- T-Zell Non-Hodkin Lymphome: seltener

Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination
H. Ludwig, 2010

B-Zell-Lymphome

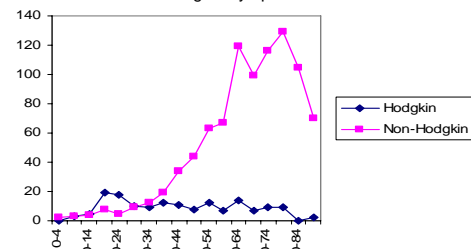
T-Zell-Lymphome

B-Zell-Lymphome		T-Zell-Lymphome	
Niedrig-maligne	Hoch-maligne	Niedrig-maligne	Hoch-maligne
1. Follikuläres Lymphom Grad I-II	1. Follikuläres Lymphom Grad III	1. Peripheres T-NHL*	1. Anaplastisches T-NHL*
2. Chronisch lymphatische B-Zell-Leukämie	2. Diffuses großzelliges B-NHL*	2. Chronische lymphatische T-Zell-Leukämie	2. Lymphoplastisches T-NHL*
4. Lymphoplasmazytoides Lymphom	3. Burkitt-Lymphom	3. Mycosis fungoides	3. Immunoblastisches T-NHL*
5. Marginalzonen-Lymphom		4. Sezary Syndrom	
6. Haarzell-Leukämie		5. Angioimmunoblastisches T-NHL*	
7. Plasmozytom - Multiples Myelom		6. NK-Zell-Leukämie (natural killer cell)	
8. Mantelzell-Lymphom			
9. Maltom			

Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination
H. Ludwig, 2010

Altersverteilung in Österreich

Neuerkrankungen 2004
M. Hodgkin: 155
Non Hodgkin Lymphom: 908



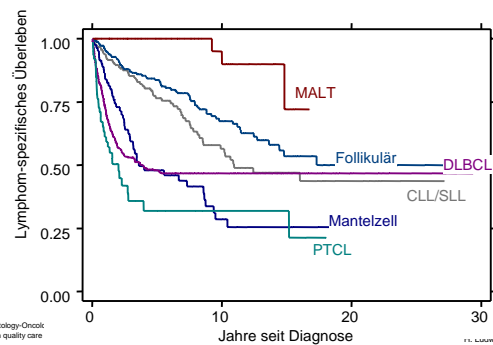
Hematology-Onco
High quality care is our determination
H. Ludwig, 2010

Behandlungsziel

- Heilung
 - Diffus großzelliges B-Zelllymphom
 - Burkitt Lymphom
 - Bestimmte Lymphome im Stadium I/II
 - M. Hodgkin
- Lebensverlängerung
 - Alle anderen

Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination
H. Ludwig, 2010

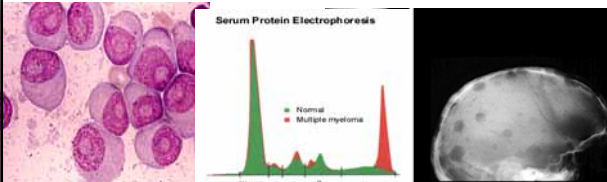
Überlebenszeit bei verschiedenen Lymphom-Entitäten



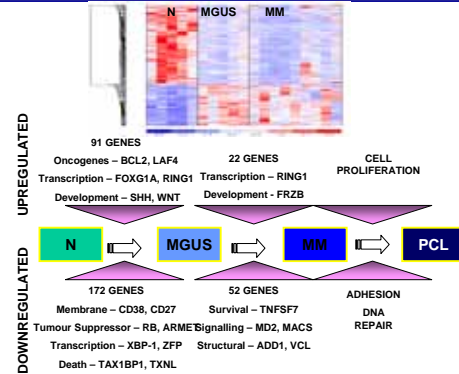
Hematology-Onco
High quality care
H. Ludwig, 2010

Multiplies Myelom

- > 'Bösartig' veränderte Plasmazellen (Myelomzellen)
- > Bildung von 'abnormen' Eiweißkörper (Paraprotein oder M-Komponente)
- > Charakteristische Knochenläsionen (oft wie ausgestanzt erscheinende Destruktionen)



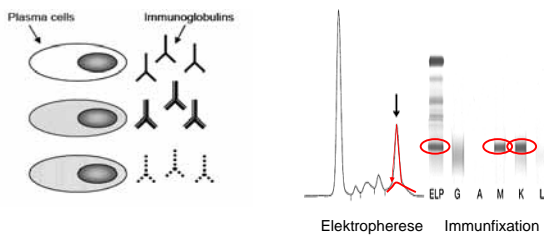
Molekulare Pathogenese beim multiplen Myelom



Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

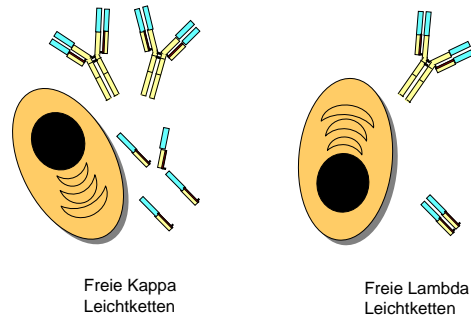
Myelomzellen produzieren (Para)Proteine



Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Myelomzellen bilden bei 15-20% der Patienten nur "freie Leichtketten"



Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Komplikationen durch Paraproteine

1. Nierenschädigung
2. Amyloidose

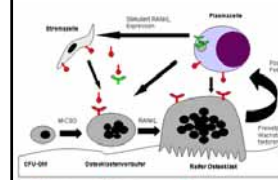


3. Blutungsneigung
4. 'Dickes Blut'

Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Myelomzellen führen zur Aktivierung von Zellen, die den Knochen abbauen (Osteoklasten)



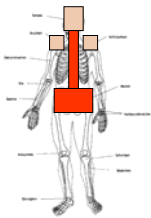
- Abnahme der Knochendichte (Osteoporose)
- Knochendefekten (Osteolysen)
- Knochenbrüchen
- Freisetzung von

Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Myelom-bedingte Skelettschäden

- Besonders häufig
- Häufig



Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

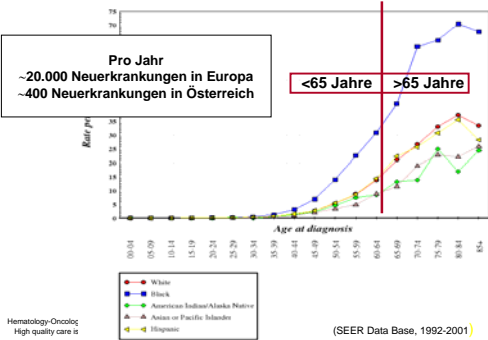
Häufige Symptome, die zur Diagnose führen

- Schmerzen, oft wandernd
- Müdigkeit, Schwäche
- Infektionen und Fieber
- Nierenschädigung bis zum Nierenversagen
- Knochenbrüche
- Kompression von Rückenmark oder anderen Nervenstrukturen
- Zu viel Eiweiß, welches zum Auftreten von Beschwerden führt

Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Alter zum Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung



Hematology-Oncology
High quality care is

H. Ludwig, 2010

Wer benötigt eine Therapie?

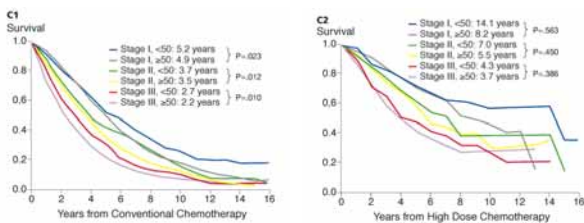
- Bei myelom-bedingten Schmerzen
- Knochenläsionen
- Blutarmut (Anämie)
- Nierenfunktionseinschränkung
- Hypercalzämie
- Drohenden Komplikationen

Beim nicht-aktiven Myelom ist eine Therapie nicht erforderlich

Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010

Überlebenszeit beim multiplen Myelom Konventionelle und Hochdosis-Therapie



Hematology-Oncology Wilhelminenspital
High quality care is our determination

H. Ludwig, 2010