

**DLH-Geschäftsstelle:**

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228-33 88 9 200

Fax: 0228-33 88 9 222

E-Mail: [info@leukaemie-hilfe.de](mailto:info@leukaemie-hilfe.de)Internet: [www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)**Neuigkeiten beim Multiplen Myelom – Bericht vom ASH 2017 in Atlanta**

Ein Beitrag von Dr. Marc-Andrea Bärtsch, Dr. Joanna Blocka, Dr. Stefanie Huhn, Dr. Nicola Lehnert, Dr. Annemarie Angerer, Dr. Elias Mai, PD Dr. Marc-Steffen Raab, Dr. Sandra Sauer und Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, Kontakt: [annemarie.angerer@med.uni-heidelberg.de](mailto:annemarie.angerer@med.uni-heidelberg.de)

**[Erläuterungen zu Fachbegriffen siehe Textende]**

Die 59. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) vom 9. – 12. Dezember 2017 in Atlanta bot die Möglichkeit, sich über neueste Entwicklungen auf dem Gebiet der Hämatologie zu informieren. Mehr als 25.000 Teilnehmer besuchten den Kongress. Es wurden aktuelle Forschungsergebnisse diskutiert und neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie der Hämatologie erörtert. Das Spektrum beim Multiplen Myelom reichte von aktuellen Studienergebnissen zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation und zu neuen Substanzen bis hin zu verbesserter Diagnostik und molekularen Markern. Neue Ergebnisse und vielversprechende Daten sowohl aus der Grundlagen- als auch der klinischen Forschung wurden vorgestellt. Im Folgenden sind einige Informationen zusammengefasst, die von den Autoren als besonders interessant erachtet wurden.

**Autologe Stammzelltransplantation**

Die Hochdosistherapie gefolgt von der Transplantation autologer blutbildender Stammzellen (ASCT) wurde 30 Jahre nach ihrer Erstbeschreibung erneut ausführlich präsentiert und diskutiert. Die ASCT kann in der Erstlinientherapie einmal oder aber fest geplant als „Tandem-Transplantation“ realisiert werden. Professor Michele Cavo aus Bologna (Italien) präsentierte Daten einer sehr großen europäischen Multicenter-Studie. Insbesondere bei Patienten, welche eine zytogenetische Hochrisikokonstellation haben, führt die Tandem-Transplantation zu einer Verlängerung der Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS) und des Gesamtüberlebens.

Eine Aktualisierung des Vergleichs einer frühzeitigen ASCT und einer Therapie mit neuen Medikamenten wurde ebenfalls von Professor Cavo vorgestellt. In Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen zeigte sich erneut ein Vorteil für eine frühe ASCT hinsichtlich der Zeit ohne

Fortschreiten der Erkrankung (PFS). Für eine fundierte Einschätzung des Gesamtüberlebens ist die Nachbeobachtungszeit in der europäischen Multicenter-Studie jedoch noch zu kurz.

**Zytogenetische Hochrisikomerkmale beim Multiplen Myelom:** bestimmte genetische Veränderungen der Chromosomen in den Myelomzellen gehen mit einem höheren Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf einher [insbesondere del 17p oder t(4;14) oder > 3 Kopien 1q21]; „del“ steht für Deletion (Verlust an Genmaterial), „t“ für Translokation (Verlagerung von Genmaterial), p ist ein kurzer Arm eines Chromosoms, q ein langer Arm.

Frau Professor María-Victoria Mateos aus Salamanca (Spanien) berichtete über die autologe Stammzelltransplantation bei Patienten mit einem Hochrisiko-Smoldering Myeloma [to smolder (engl.) = schwelen, glimmen, glühen]. Durch die Therapie mit neuen Medikamenten plus ASCT kann eine sehr hohe Ansprechrate erzielt werden. Bei der Analyse der Minimalen Resterkrankung (MRD) konnte mit einer Empfindlichkeit von 1 Myelomzelle auf 100.000 nicht-malignen Zellen bei 9 von 10 Patienten kein Signal mehr nachgewiesen werden. Es ist jedoch noch zu früh, auf der Grundlage dieser Ergebnisse die ASCT beim Hochrisiko-Smoldering Myeloma als neuen Standard zu definieren.

**Hochrisikomerkmale beim Smoldering Myeloma**

Eiweißkonzentration im Serum  $\geq 30$  g/l  
Knochenmarkveränderungen im Sinne von kleinen Myelomherden im Knochenmark (im MRT)  
Quotient für den freien Leichtkettentest im Serum außerhalb des Normbereichs (0,3-1,6)

Für die Erhaltungstherapie nach einer ASCT waren zwei Beiträge besonders beachtenswert. Professor Graham Jackson aus Newcastle (UK) stellte in seiner Präsentation überzeugend den

positiven Einfluss einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid in der Myeloma-XI-Studie dar. Die Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS) nach ASCT konnte signifikant verlängert werden. Besonders wichtig war zudem die Erkenntnis, dass auch Hochrisiko-Patienten von dieser Erhaltungstherapie profitieren. Professor Hartmut Goldschmidt (Heidelberg) bestätigte die Einschätzung anhand von Daten aus der GMMG-MM5-Studie. In dieser Studie hat sich zudem gezeigt, dass auch nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid weitergeführt werden sollte (bis zum Fortschreiten der Erkrankung). Wird die Erhaltungstherapie bei Patienten mit CR beendet, treten frühzeitig prognostisch ungünstige Rückfälle auf.

Zusammenfassend wurde der Stellenwert der ASCT in der Therapie des Multiplen Myeloms auf dem ASH 2017 bestätigt. Die ASCT stellt nach wie vor den Standard für unbehandelte, fitte Myelompatienten dar.

### Immuntherapie

Immuntherapien stimulieren auf unterschiedliche Art und Weise die Fähigkeit des menschlichen Abwehrsystems Tumorzellen abzutöten. Beim Multiplen Myelom sind Immunmodulatoren wie Lenalidomid und Pomalidomid seit Jahren fester Therapiebestandteil. Diese Substanzen haben – neben einer Aktivierung von Immunzellen – diverse andere Effekte auf Myelomzellen. Vor Kurzem kamen monoklonale Antikörper hinzu (Daratumumab, Elotuzumab). Nach Bindung der Antikörper werden Myelomzellen vom körpereigenen Immunsystem erkannt und vernichtet.

Auf dem ASH 2017 wurden aktuelle Auswertungen der Studien POLLUX und CASTOR präsentiert. Diese Studien haben zur Zulassung von **Daratumumab** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) bzw. mit Bortezomib/Dexamethason (Vd) bei Myelom-Patienten mit einem Rückfall geführt. Es zeigte sich auch bei längerem Nachbeobachtungszeitraum unverändert eine hoch signifikante Steigerung der Therapieeffektivität bei sehr guter Verträglichkeit durch die Hinzunahme von Daratumumab. Dies unterstreicht den Stellenwert dieser Substanz in der Myelomtherapie. Weiterhin wurden Daten der ALCYONE-Studie zu Daratumumab in Kombination mit Bortezomib/Melphalan/Prednison (VMP) bei neu diagnostizierten, älteren Patienten vorgestellt. Auch in dieser Studie führte die Hinzunahme von Daratumumab zu deutlichen Vorteilen im Vergleich zur alleinigen VMP-Therapie bei ähnlicher Verträglichkeit. Eine Zulassungserweiterung für die Primärtherapie ist beantragt.

Eine Studie mit sehr kleiner Patientenzahl konnte zeigen, dass Daratumumab grundsätzlich an-

statt intravenös (in die Vene) auch subkutan (unter die Haut) verabreicht werden kann. Dadurch kann die Dauer der Gabe verkürzt und die Häufigkeit von Infusionsreaktionen vermindert werden. Bevor eine Zulassung für die subkutane Anwendung beantragt werden kann, müssen diese Ergebnisse allerdings zunächst bestätigt werden. Insbesondere muss an einer größeren Patientengruppe gezeigt werden, dass die Therapieeffektivität vergleichbar ist.

In der ELOQUENT-2 Studie führte der monoklonale Antikörper **Elotuzumab** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zu einer Verbesserung der Dauer der Krankheitskontrolle und des Gesamtüberlebens. Die Nachbeobachtungszeit liegt inzwischen bei mehr als 4 Jahren. In einer kleineren Studie konnte gezeigt werden, dass eine Erhaltungstherapie mit der Kombination Elotuzumab/Lenalidomid nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation gut vertragen wird und bei knapp der Hälfte der Patienten zu einer Verbesserung der Ansprechtiefe führt. Da diese Studie keinen Kontrollarm hatte, kann der zusätzliche Nutzen von Elotuzumab im Vergleich zur bereits zugelassenen Erhaltungstherapie mit alleinigem Lenalidomid nicht beurteilt werden. Erste Ergebnisse der HD6-Studie der German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG), die einen entsprechenden Kontrollarm hat, werden Mitte 2018 vorliegen.

Mit Spannung erwartet worden waren Studienergebnisse mit genetisch veränderten, patienteneigenen Immunzellen, sogenannten T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor (**CAR-T-Zellen**). Bei dieser Behandlung werden T-Zellen nach Entnahme aus dem peripheren Blut des Patienten im Labor mittels eines molekularbiologischen Verfahrens mit einem Gen ausgestattet, welches die T-Zelle befähigt, Myelomzellen zu erkennen und abzutöten. Nach Rückgabe der so veränderten T-Zellen vermehren sich diese im Körper des Patienten und zerstören Myelomzellen. Hervorzuheben ist insbesondere das CAR-T-Zell-Produkt bb2121, das den Oberflächenmarker BCMA auf Myelomzellen erkennt. Diese CAR-T-Zellen werden bereits in einer Phase-II-Studie unter geplanter deutscher Beteiligung mit weltweit 94 Patienten getestet. Phase-I-Daten an wenigen, stark vortherapierten Patienten haben gezeigt, dass diese Therapie sehr effektiv sein kann, auch bei sehr stark vorbehandelten Patienten. Die Ansprechrate lag bei 94% (17/18 Patienten). In kurzer Zeit erreichte der überwiegende Anteil der Patienten ein sehr tiefes Ansprechen. Das Ansprechen hielt nach 9 Monaten bei 70% der Patienten immer noch an. Sollten sich die Daten bestätigen, planen die beteiligten Firmen die Beantragung einer Zulassung bereits

Ende 2018. Zu beachten sind bei dieser Therapieform jedoch mitunter schwerwiegende Nebenwirkungen durch eine Überaktivierung des Immunsystems. Die Therapie erfolgt daher stationär. In wenigen Fällen ist sogar eine künstliche Beatmung und Kreislaufunterstützung notwendig. Unterschiedliche CAR-T-Zell-Produkte werden aktuell von verschiedenen Firmen entwickelt und haben das Potential, die Myelomtherapie in näherer Zukunft nachhaltig zu verändern.

Angesichts der Daten zur CAR-T-Zell-Therapie traten die Ergebnisse zu dem neuen, mit dem Chemotherapeutikum MMAF gekoppelten BCMA-Antikörper **GSK2857916** fast etwas in den Hintergrund. In einer Phase-I-Studie konnte bei wenigen, stark vortherapierten Patienten eine Ansprechrate von 60% (21/35 Patienten) mit einem überdurchschnittlichen Anteil kompletter Remissionen erzielt werden. In den meisten Fällen schien das Ansprechen länger anzuhalten, allerdings ist die Nachbeobachtungszeit noch relativ kurz. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, inwieweit auftretende Nebenwirkungen, teilweise mit vorübergehender Beeinträchtigung des Sehvermögens, die Einsatzmöglichkeiten dieser Therapie einschränken. Vielversprechend erscheinen Kombinationen mit etablierten Substanzen zur weiteren Verbesserung der Ansprechrate, -tiefe, und -dauer.

Diese Erfolge etablierter und neuartiger Formen der Immuntherapie lassen für die nähere Zukunft eine weitere Verbesserung der Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom erwarten.

### **Asymptomatische Plasmazellerkrankungen**

Zur besseren Einschätzung des Risikos für ein Fortschreiten der Erkrankung präsentierten Niamh Keane und ihr Team von der Mayo Klinik (USA) eine Untersuchung zu bestimmten genetischen Veränderungen bei Patienten mit Monoklonaler Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) und Smoldering Myeloma. Sie konnten zeigen, dass chromosomale Veränderungen, die ein bestimmtes Gen betreffen, sogenannte Myc-Translokationen, mit einem deutlich höheren Risiko für einen Übergang eines Smoldering Myeloma in ein symptomatisches Myelom verbunden sind. Im Gegensatz dazu konnten sie bei keinem der untersuchten MGUS-Patienten, die für mindestens 10 Jahre kein Fortschreiten hatten, solche Veränderungen feststellen.

Craig Hofmeister und Kollegen der Ohio State University (USA) stellten erste Ergebnisse der CENTAURUS-Studie vor. In dieser Studie wurden Patienten mit Hochrisiko-Smoldering Myeloma mit Daratumumab in verschiedenen Schemata behandelt. Die präsentierten Daten zeigten zum einen eine gute Verträglichkeit von Daratumumab, zum anderen eine Verzögerung der Zeit

bis zum Fortschreiten der Erkrankung, insbesondere im Studienarm mit längerer Therapiedauer. Im Rahmen der größeren Phase-III-Studie AQUILA wird das Therapiekonzept weiter untersucht. Die AQUILA-Studie ist in Deutschland im Mai geöffnet worden.

### **Minimal Residual Disease**

Auf dem ASH 2017 wurden hochrangige Daten zur Diagnostik der minimalen Resterkrankung (MRD) aus drei großen internationalen klinischen Myelom-Studien vorgestellt. Obwohl sich die verwendeten Methoden zur MRD-Diagnostik sowohl in der angewendeten Technologie (Durchflusszytometrie, Next Generation Sequencing) als auch in der Empfindlichkeit unterschieden, wiesen alle drei Studien nach, dass das Erreichen von MRD-Negativität mit einer verbesserten Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS) verbunden war. Das Erreichen von MRD-Negativität scheint insbesondere für Patienten mit zytogenetischen Hochrisikomerkmale von besonderer Bedeutung zu sein.

Eine retrospektive Untersuchung aus Spanien konnte den Einfluss einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie auf die MRD-Negativität zeigen. Patienten, die nach im Mittel 21 Lenalidomid-Zyklen eine kombinierte MRD-Negativität sowohl in der Durchflusszytometrie als auch im PET-CT erreichten, waren länger ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS nicht erreicht im Vergleich zu 32 Monate). Auch das Gesamtüberleben war tendenziell besser.

### **Vererbbarkeit des Multiplen Myeloms**

Im Rahmen des ASH 2017 fand ein Treffen der Mitglieder der Black Swan Research Initiative (BSRI) statt. Diese Initiative, gegründet von der International Myeloma Foundation (IMF) unter der Leitung von Professor Brian Durie und Susie Novis-Durie, unterstützt innovative Forschungsprojekte mit dem Ziel der Heilung des Multiplen Myeloms. Seit Sommer 2016 wird am Universitätsklinikum Heidelberg ein von der BRSI gefördertes Projekt zur Untersuchung der Vererbbarkeit des Multiplen Myeloms durchgeführt. Es wurden bereits fünfzehn Familien in ein Programm eingeschlossen, in dessen Rahmen eine genetische Untersuchung der erkrankten und gesunden Familienmitglieder erfolgt. Voraussetzung ist das Vorhandensein eines Multiplen Myeloms oder einer Vorstufe (wie z.B. MGUS) bei mindestens zwei blutsverwandten Familienmitgliedern. Weitere Familien sollen eingeschlossen werden. [Interessenten können sich wenden an: Joanna.Blocka@med.uni-heidelberg.de oder Stefanie.Huhn@med.uni-heidelberg.de, Tel. 06221-56-5427/-5278]

Die isländischen Kollegen stellten ein vielversprechendes, ebenfalls durch die BSRI unter-

stütztes Projekt vor: iStopMM (Iceland Screens, Treats, or Prevents Multiple Myeloma). Im Rahmen dieses Projektes werden Blutproben der gesamten isländischen Bevölkerung (140.000 Menschen) über 40 Jahre auf das Vorliegen einer Monoklonalen Gammopathie, d.h. eines Multiplen Myeloms oder einer Vorstufe, untersucht. In 2017 wurden bereits 80.000 Isländer gescreent. Das Ziel der Studie ist die Beantwortung folgender Fragen:

- Verbessert das Screening das Überleben der Patienten mit Monoklonaler Gammopathie?
- Was sind die optimalen Kontroll- und Behandlungsstrategien?
- Welchen Einfluss hat eine frühere im Vergleich zu einer späteren Behandlung?
- Wie ist die Lebensqualität, insbesondere hinsichtlich des Wissens, dass eine Monoklonale Gammopathie vorliegt?

Geplant ist des Weiteren eine genetische Untersuchung der isländischen Familien, um Rückschlüsse auf die Vererbbarkeit des Multiplen Myeloms ziehen zu können.

**ASCT:** Autologe Stammzelltransplantation

**Anämie:** Mangel an rotem Blutfarbstoff (Hämoglobin)

**Autologe Stammzelltransplantation:**

Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosistherapie

**CR:** komplette Remission

**Chromosom:** Träger des Erbgutes

**Deletion:** Verlust an Genmaterial

**GMMG:** German Speaking Myeloma Multicenter Group

**Immunmodulatoren:** Medikamente, die das Immunsystem beeinflussen

**Konditionierung:** Vorbereitung eines Patienten auf die Stammzelltransplantation in Form einer hochdosierten oder dosisreduzierten Chemotherapie und ggf. Ganzkörperbestrahlung.

**Lymphozyten:** bestimmte weiße Blutkörperchen; unterschieden werden B- und T-Lymphozyten

**MGUS:** Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz

**Monoklonaler Antikörper:** Von monoklonalen Antikörpern spricht man, wenn diese von den Abkömmlingen einer einzelnen Plasmazelle gebildet werden und völlig identisch sind.

**MRD:** Minimal Residual Disease, minimale Resterkrankung

**NGS:** Next Generation Sequencing; bestimmte Verfahren zur Sequenzierung der DNA. Damit wird die Reihenfolge der DNA-Bausteine abgelesen.

**PFS:** Progression Free Survival; Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung

**Remission:** Ansprechen auf die Therapie

**Retrospektiv:** In einer retrospektiven Untersuchung wird bereits vorhandenes Datenmaterial ausgewertet.

**Rezeptor:** Empfänger auf der Zelloberfläche, über den Signale an den Zellkern weitergeleitet werden

**Rezidiert:** Adjektiv zu Rezidiv = Rückfall

**Signifikant:** bedeutsam, wesentlich, klinisch beweisend. Ist das Ergebnis einer Studie signifikant, so bedeutet dies, dass dieses Ergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht rein zufallsbedingt ist.

**Smoldering Myeloma:** [to smolder (engl.) = schwelen, glimmen, glühen]: Myelom mit schleichendem Verlauf

**Subkutan:** unter die Haut

**Tandem-Transplantation:** geplante zweimalige Durchführung einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation im Abstand von einigen Wochen oder Monaten

**Translokation:** Umlagerung von Chromosomenabschnitten

**T-Zellen:** andere Bezeichnung für T-Lymphozyten; siehe auch Lymphozyten