



MyelomaToday

Herausgegeben von der International Myeloma Foundation

IMF präsentiert die Höhepunkte der ASH 2016

SEITE 2



Jeder der 687 Abstracts, die spezifisch das Myelom betrafen und im Rahmen von Vorträgen oder Postersessions der ASH vorgestellt wurden, hat zu einer Erweiterung des Myelom-Wissensfundus beigetragen.

Außerdem in dieser Ausgabe:

- „Fortschritte bei der Behandlung des multiplen Myeloms: Expertenausblicke auf die Übertragung von klinischen Daten in die Praxis“

SEITE 7

- 2. Internationaler IMF-EuroFlow-Workshop

SEITE 8

Höhepunkte der Tagung 2016 der American Society of Hematology

Von Debbie Birns
Medizinische Journalistin der IMF

Zur 58. jährlichen Tagung der American Society of Hematology (ASH, Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie) kamen mehr als 20.000 Teilnehmer aus der ganzen Welt zusammen, um sich über die neuesten Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Bluterkrankungen auszutauschen. Die diesjährige Konferenz fand vom 3.-6. Dezember in San Diego (Kalifornien) statt. Von den 5000 angenommenen Abstracts wurden 687 in spezifisch das Myelom betreffenden Vorträgen und Postersessions vorgestellt. Jeder dieser Abstracts hat zu einer Erweiterung des Myelom-Wissensfundus beigetragen.

Die ASH Tagung des vergangenen Jahrs folgte auf die präzedenzlose Zulassung von drei neuen Medikamenten (Darzalex®, Ninlaro® und Empliciti®) durch die US Food and Drug Administration (FDA, US-amerikanische Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit), zwei davon sind die ersten monoklonalen Antikörper beim multiplen Myelom. Die aus der diesjährigen Tagung hervorgegangenen Daten unterstreichen den Wert dieser neu zugelassenen Medikamente bei unterschiedlichen Erkrankungsformen und legen vielversprechende Ergebnisse mit anderen neuen Wirkstoffen nahe. Die Teilnehmer gewannen wichtige Erkenntnisse über die autologe Transplantation, lernten Neues über die optimalen diagnoseunterstützenden Tests und die Beobachtung des Ansprechens und vertieften sich in die Ergebnisse von Immunphänotypisierung und genetische Untersuchungen als Mittel zum besseren Verständnis der jeweils besten Therapien für die unterschiedlichen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs.

Die Nummern der Abstracts sind für die weitere Lektüre in Klammern angegeben. Gehen Sie dazu auf ash.confex.com/ash/2016/webprogram und geben Sie die Nummer des Abstracts ein, der Ihr Interesse geweckt hat.

Krankheitsbiologie

Der rote Faden, der sich durch diese Studien zieht, ist der Hinweis darauf, dass Auftreten und Muster von Genmutationen beim Myelom weitaus komplexer sind, als zuvor angenommen wurde. Ein Großteil dieser genomischen Komplexität kann bereits im schwelenden Stadium festgestellt werden.

- Die großangelegte internationale Studie zur Sequenzierung vollständiger Genome (WGS, Whole-genome sequencing) des Myeloms brachte die hohe Prävalenz von Gen-Rearrangements im schwelenden Stadium und bei Myelom-Diagnose ans Licht – und zwar als „wesentlich komplexere genomische Landschaft, als ursprünglich angenommen“ (#236). Eine deutsche Studie über die Entwicklung vom asymptomatischen zum symptomatischen

Myelom schlussfolgerte, dass „die Progression, im Gegensatz zur gängigen Annahme, bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten nicht vom Ausdruck neu erworbener klonaler Alterationen befeuert wird“, sondern vielmehr „durch Faktoren vorhergesagt werden kann, die bereits im Vorfeld vorhanden sind“ (#235). Eine auf der Next-Generation Sequenzierung (NGS) beruhende Studie des Entwicklungsmusters des Myeloms im Verlauf der Behandlung von 620 Patienten ergab ebenfalls das Vorliegen von „mehreren weiterentwickelten Klontypen bei einem beachtlichen Anteil von diagnostischen MM-Proben“ (#238).

- Zwei Studien (#237 und 373) bestätigten, dass es sich bei dem schwelenden Myelom um eine heterogene Entität handelt, bei der einige Patienten näher an einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS, Monoclonal gammopathy of undetermined significance), andere näher am Myelom sind.
- Die Untersuchung der Immunexpression von Myelomzellen anhand der Durchflusszytometrie ist ein wirksames und vielseitiges Instrument, wie vier Abstracts zeigen:
 - BSRI® Next Generation Flow (NGF) wurde zur Identifizierung von Patienten mit einem MDS-ähnlichen [myelodysplastisches Syndrom, häufig ein Vorläufer der akuten myeloischen Leukämie] Phänotyp eingesetzt, der mit dem Risiko einer behandlungsbezogenen hämatologischen Toxizität und einer schlechteren Überlebensrate verbunden ist (#375).
 - Ein nach der autologen Stammzellentransplantation durchgeführtes NGF ergab, dass bei MRD-positiven Patienten weniger zirkulierende NK-Zellen (natürliche Killerzellen) vorliegen und zeigte damit, dass das Immunsystem dieser Patienten nach wie vor beeinträchtigt ist (#378).
 - Die Immunphänotypisierung von Plasmazellen anhand der Durchflusszytometrie wurde zur Identifizierung von schwelendem Hochrisiko-Myelom (HRSMM, High-risk smoldering Myeloma) eingesetzt und gleichzeitig möglicherweise eine effektive, allgemein anerkannte Methode zur Identifizierung von Patienten mit HRSMM gefunden (#4451).
 - In einer Studie der Mayo Klinik wurde die Durchflusszytometrie zur Charakterisierung der polyklonalen (normalen, nicht monoklonalen) Plasmazellen von Patienten mit rezidiertem Myelom eingesetzt (#1194). Bei 5 % oder mehr normalen Plasmazellen – was auf ein robusteres Immunsystem hinweist – bestand ein besseres Gesamtüberleben (OS, Overall survival).
- Fünf Abstracts (#2055, 2075, 2077, 3262 und 4446) befassen sich mit dem Vorliegen von Fettgewebe im Knochenmark und zirkulierenden Blut von Patienten mit MGUS und Myelom und

untermauern damit Forschungsarbeiten, die Adipositas mit dem Myelom in Verbindung bringen.

- Das DKK-1 Gen, das mit der durch das Myelom ausgelösten Knochenkrankung in Zusammenhang gebracht wird, ist Gegenstand von zwei Abstracts; in einem wird gezeigt, dass das Vorliegen von DKK-1 im Knochenmark von Patienten mit schwelendem Myelom einen Progress-Risikofaktor darstellt (#4452), in dem anderen, dass ein starker DKK-1-Ausdruck in per Biopsie entnommenen Proben von vorbehandeltem Knochenmark bei Patienten mit schwelendem, zum symptomatischen Myelom progredientem Myelom mit einem guten Ansprechen auf Velcade® verbunden ist (#3270).
- Eine französische Studie über die infektiösen Erreger, die in den monoklonalen Immunglobulinen von Patienten mit MGUS und Myelom gefunden wurden, fand heraus, dass das Epstein-Barr-Virus, das Hepatitis-C-Virus, *h. pylori*, das Herpes Simplex-1 Virus, das Varicella-Zoster-Virus und das Zytomegalievirus an der Pathogenese von MGUS und Myelom beteiligt sein könnten.

Tests und bildgebende Untersuchungen

Die **Beurteilung von minimalen Resterkrankungen (MRD, Minimal Residual Disease)**, ihre Bedeutung und die verschiedenen Möglichkeiten einer MRD-Beurteilung waren auch in diesem Jahr ein wichtiges Thema bei ASH.

- Eine europäische Multizenter-Studie verglich den Einsatz von NGF, Next-Generation-Sequenzierung (NGS) und PET-CT bei der

Beurteilung des MRD-Status von 100 Patienten, die zu mindestens 90 % auf die Behandlung angesprochen hatten (#377). Dabei stellte sich Folgendes heraus:

- Fast die Hälfte aller Patienten, die wegen eines neu diagnostizierten Myeloms behandelt wurden und eine Remission erreicht haben, wurden per NGS als MRD-positiv getestet.
- Der Anteil der MRD-negativen Patienten war während und nach der Erhaltungstherapie am höchsten; die MRD-Negativität nahm also mit der Behandlung zu.
- Rezidierte/refraktäre Patienten können nicht-sekretorische fokale Läsionen aufweisen, ohne dass im Knochenmarkaspirat (das für NGS und NGF verwendet wird) ein Anzeichen für Myelom vorläge. Die PET-CT ist daher für die Erkennung und Überwachung ihrer Erkrankung entscheidend.
- Eine spanische Studie über eine vereinfachte NGS-Methode zur Beurteilung des MRD-Status ergab, dass das Nichterreichen von MRD einen von anderen klinischen und biologischen Variablen – einschließlich dem Vorliegen oder Fehlen einer Hochrisiko-Zytogenetik – unabhängigen Risikofaktor darstellt (#3283).
- Eine Multizenter-Studie über MRD-Untersuchungen anhand von NGS ergab, dass Patienten mit einer Hochrisiko-Erkrankung (HR), die nach der ersten autologen Stammzellentransplantation (ASCT, Autologous Stem Cell Transplant) keine MRD-Negativität erreichen, eine schlechte Prognose haben, wogegen Patienten mit Standardrisiko, die nach einer ASCT keine MRD erreichen,



Mitglieder der IMF International Myeloma Working Group haben an zahlreichen Veranstaltungen teilgenommen

1. Dr. Brian G.M. Durie und Dr. S. Vincent Rajkumar
2. IMF Satelliten-Symposium
3. Dr. Phillipe Moreau
4. Dr. Rafat Abonour und Dr. Jesús F. San-Miguel
5. Dr. María-Victoria Mateos



tendenziell weiter auf die Behandlung ansprechen (#2064). Bei Standardrisiko-Patienten erlaubt die MRD-Untersuchung nur während der Erhaltungstherapie eine aussagekräftige Prognose. Wie die spanische Studie ergab auch diese Studie, dass die molekulare Untersuchung alleine nicht ausreicht, um restliche Myelomzellen in fokalen Läsionen zu erkennen und der Einsatz von PET-CT oder MRT erforderlich ist.

„Flüssigbiopsie“

- Eine Reihe von Studien befasste sich mit im peripheren Blut zirkulierenden Myelom-/Plasmazellen (#800, 801, 996), zirkulierender Myelomzellen-DNA (#3280 und 4430) und/oder zirkulierender Myelomzellen-RNA (#3286) als „nicht-invasive Biomarker zur therapeutischen Überwachung“ von Myelom-Patienten. Solche Analysen von Tumorzellen und ihres Genmaterials im Blut werden unter dem Überbegriff „Flüssigbiopsie“ zusammengefasst und werden eines Tages vermutlich die Knochenmarkbiopsie ersetzen.

FISH-Test:

- Die Grenzen des FISH-Tests (Fluorescence *in situ* hybridization) veranlasst Forscher, nach besseren Möglichkeiten zur Beurteilung von zytogenetischen Anomalien zu suchen. Eine am Translational Genomics Research Institute (TGen, Institut für translationale Krebsgenomik) durchgeführte Studie greift auf NGS-Tests zur Erkennung von genetischen Anomalien innerhalb und außerhalb des Einsatzgebiets der FISH-Analysen zurück (#374). Mit dieser neuen Methode konnten 30 Translokationen identifiziert werden, die mit FISH nicht erkannt wurden. Eine weitere Studie ergab, dass die kombinierte genetische und Genexpressionsanalyse die beste Identifizierung von Patienten mit Ultra-Hochrisiko-Erkrankung erbringt (#4407).
- Eine deutsche Studie mit FISH-Analyse bei Diagnose und Rezidiv nach ASCT ergab, dass die Zahl der Hochrisiko-Patienten nach einem Rezidiv deutlich höher war, als bei der Diagnose (#4415). Die neuen zytogenetischen Anomalien waren ein Verlust von 17p und ein Erwerb von 1q21; keiner der rezidivierenden Patienten entwickelte Anomalien an t(4;14), t(11;14) oder t(14;16). Bei Patienten mit t(11;14) bei der Baseline-Untersuchung bestand eine höhere Wahrscheinlichkeit des Auftretens von zytogenetischen Hochrisiko-Anomalien bei einem Rezidiv.

Freelite®-Assay

- Patienten mit einem Leichtketten- oder hyposekretorischem Myelom, bei denen mit 24-Stunden-Urin eine Urin-Protein-Elektrophorese (UPEP) oder eine Urin-Immundefixations-Elektrophorese (IFE) zur Beurteilung des monoklonalen Proteins durchgeführt wird, sollten wissen, dass in einer französischen (#376) und einer japanischen (#2074) Studie festgestellt wurde, dass Freelite- bzw. FLC-Analysen (Free light chain Assay) des Serums eine höhere Sensitivität und bessere Konkordanz mit klinischen Resultaten aufweisen, als Analysen mit UPEP oder IFE.
- Eine Studie mit einer Patientenuntergruppe, die an der großen

IFM-RVD-Studie 2009 mit/ohne Transplantat teilgenommen hatte, zeigte, dass eine sehr geringe Inzidenz für ein „Escape“ von freien Leichtketten besteht – dieser Begriff wird für Patienten verwendet, die bei Diagnose keine freien Leichtketten aufweisen, diese aber bei Rezidiv produzieren (#4428). Die Studienautoren schließen daraus, dass die geringe Häufigkeit eines Leichtketten-Escapes ein Hinweis dafür ist, dass die systematische FLC-Überwachung bei Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose keine Leichtketten festgestellt werden, nicht notwendig ist.

Hevylite®-Assay

- Eine französische Studie mit Serumproben von 509 Patienten, die zuvor in der IFM-Studie 2009 behandelt worden waren, zeigte, dass bei Patienten mit schlechtem oder außergewöhnlichem Ansprechen auf die Therapie eine gute Konkordanz zwischen dem Hevylite- bzw. HLC-Test (Analyse der schweren/leichten Ketten) und den Standard-Ansprechanalysen besteht (#3245). Bei Patienten mit VGPR (very good partial response, sehr gutes teilweises Ansprechen mit einem Rückgang des monoklonalen Proteins um 90 % oder mehr) wies die HLC-Analyse jedoch eine bessere Korrelation mit dem Ergebnis auf, als die Tests, die gemäß der aktuellen Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG, Internationale Arbeitsgruppe Myelom) zur Beurteilung des Ansprechens heranzuziehen sind. Ein anormales HLC-Ergebnis nach der Konsolidierungstherapie wies ebenfalls eine höhere Konkordanz mit MRD-Positivität auf.
- Wie eine japanische Studie zeigte, ist für Patienten mit IgA-Myelom, nicht aber Ig-Myelom, eine anormale Ration von schweren/leichten Ketten ein starker Prädiktor für ein kürzeres Überleben (#3254).
- Eine kleine, im Vereinigten Königreich durchgeführte Studie befasste sich anhand von HLC und FLC mit der Wiederherstellung der Immunglobuline nach der Transplantation und fand heraus, dass die Normalisierung der HLC- und FLC-Ratios mit der per Multiparameter-Durchflusszytometrie festgestellten MRD-Negativität übereinstimmt (#4633).
- Im Rahmen einer spanischen Studie wurden 309 gelagerte Serumproben von Patienten mit MGUS mittels HLC-Analyse auf die Immunsuppression des normalen schweren und leichten Kettenpaars zur MGUS Risikostratifizierung getestet (#4454). Das Ergebnis zeigt, dass die Suppression des normalen schweren und leichten Kettenpaars um mehr als 50 % auf eine Progression von MGUS zum Myelom hinweist.

Hämodialyse

- Eine randomisierte französische Studie zum Vergleich von zwei Dialysemethoden bei 94 Patienten mit akutem Nierenschaden durch MCN (Myeloma cast nephropathy, Myelomniere) zeigte eindeutig, dass bei MCN-Patienten, die mit Velcade behandelt werden, die High Cut-Off bzw. HCO-Dialyse eine höhere Erholungsrate erzielt, als die standardmäßige High-Flux-Hämodialyse (#978).

PET-CT

- In Italien wurde die Verwendung von PET-CT zur Diagnose und Überwachung des Myeloms ausgiebig erforscht. Die Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung von PET-CT zur Diagnose nach vier Zyklen Induktionstherapie und vor der Erhaltungstherapie einer Patientenuntergruppe, die an einer großangelegten spanisch-niederländischen Behandlungsstudie (#992) teilnahm, bestätigten PET-CT ungeachtet der erhaltenen Behandlung als zuverlässigen Prädiktor des Ausgangs bei neu diagnostizierten, für eine Transplantation in Frage kommende Myelom-Patienten. Die Normalisierung des PET-CT vor der Erhaltungstherapie war mit einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS, Progression-free survival) und des Gesamtüberlebens (OS, Overall survival) verbunden. PET-CT ist zur Beurteilung und Überwachung der Therapieantwort das bevorzugte bildgebende Verfahren.

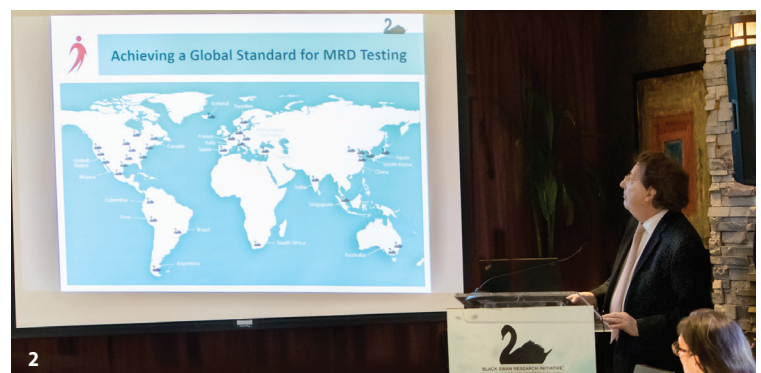
Niedrig dosiertes Ganzkörper-CT (WBLDCT, Whole-body low-dose CT)

- Eine IMWG Studie über den Vergleich von Sensitivität und prognostischer Bedeutung des WBLDCT und einer gängigen Skelett-Röntgenuntersuchung zur Erkennung von Knochenschädigungen bei Erkrankungen durch monoklonale Plasmazellen hat ergeben, dass WBLDCT deutlich mehr Orte mit zerstörtem Knochengewebe zeigt als konventionelle Röntgenaufnahmen, besonders im Bereich des Darmbeins, der Brust- und der Lendenwirbelsäule und der Rippen (#4468). Über 20 % der Patienten, die laut konventioneller Röntgenuntersuchung ein asymptomatisches Myelom haben, haben laut WBLDCT eine symptomatische Erkrankung, die behandelt werden muss. Diese Studie bildet die Grundlage für eine baldige

IMWG-Konsenserklärung über WBLDCT als neuen Standard zur Erkennung von osteolytischen Läsionen bei Myelom.

Ergebnisse des Arzneimittelstudien

- Eine IMWG Studie über die Pathogenese von Patienten, die weder auf Immunmodulatoren noch auf Proteasom-Inhibitoren ansprechen, kommt zu dem Schluss, dass die Behandlungsergebnisse dieser Patienten eine zunehmende Wirkstoffresistenz und ein abnehmendes Ansprechen auf sequentielle Therapien zeigen (#4414). Diese Studie liefert den Grund, warum die Erforschung von neuen Therapien für rezidierte Erkrankungen fortgeführt werden muss.
- Der vielleicht wichtigste Beitrag zur Entwicklung von neuen Myelom-Medikamenten stammt aus einer kleinen Schweizer Studie über das Anti-HIV-Medikament Nelfinavir in Kombination mit Velcade und Dexamethasone für Patienten mit fortgeschrittenem, PI-refraktärem Myelom (#487). Die bei den 34 behandelten Patienten erzielten Ergebnisse waren erstaunlich: Die Gesamtansprechrate (Rückgang des monoklonalen Proteins um 50 % oder mehr) betrug 65 %; bei Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Anomalien sogar überraschende 77%; und 61% bei Patienten, die zuvor fünf oder mehr Therapien erhalten hatten. Es besteht ein eindeutiger Bedarf an einer breiteren konfirmatorischen Studie dieser neuen Kombination.
- Venetoclax wurde an Patienten mit rezidiertem/refraktärem Myelom getestet, und zwar sowohl als Monotherapie (#488) als auch in Kombination mit Velcade und Dexamethasone (#975). Auf die Monotherapie sprachen am häufigsten Patienten mit der Genmutation t(11;14) und einer hohen Expressionsrate der Proteinfamilie BCL-2 an. Die Ansprechrate in dieser Gruppe betrug 40 %, die Gesamtansprechrate aller Patienten belief sich



1. IMWG Konferenzreihe: Drs. Brian G.M. Durie, Joseph R. Mikhael und Sagar Lonial
2. Vorstellung der Black Swan Research Initiative® von Dr. Durie
3. Forscher der Black Swan Research Initiative

auf 21 %. Die Ergebnisse der Phase-I-Kombinationsstudie mit Velcade und Dexamethasone waren mit einer Gesamtansprechrate von 68 % (44 von 65 Patienten) und einer VGPR-Rate (Rückgang des monoklonalen Proteins um mindestens 90 %) von 40 % deutlich besser. Bei Patienten mit oder ohne t(11;14) Anomalie war in dieser Kombinationsstudie kein Unterschied in Bezug auf das Ansprechen festzustellen. Bei 99 % der Patienten wurde über Nebenwirkungen berichtet, am häufigsten Durchfall, niedrige Thrombozytenzahl, Verstopfung, Übelkeit, Schlaflosigkeit und periphere Neuropathie.

- Der Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab hatte für das Myelom bei der letztjährigen ASH-Tagung einen bemerkenswerten ersten Auftritt und ist Gegenstand einer in diesem Jahr vorgestellten Folgestudie (#490). Der PD-1 hemmende monoklonale Antikörper wurde bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung mit Pomalyst und Dexamethasone kombiniert. Die in einem durchschnittlichen Abstand von 10 Monaten durchgeführten Folgeuntersuchungen ergaben eine Gesamtansprechrate von 56 %, bei doppelt refraktären Patienten belief sich auf 55 %. Zwar waren keine Infusions-Reaktionen zu verzeichnen, es traten aber hämatologische Toxizitäten und autoimmun vermittelte Nebenwirkungen ein.
- Selinexor war als erstes einer neuen Klasse von Medikamenten, die den Export von Tumorsuppressor-Genen aus dem Zellkern verhindern, in diesem Jahr Gegenstand von vier Abstracts. Die beiden wichtigsten waren die STORM Studie über Selinexor und Dexamethasone bei vier- und fünffach refraktären Patienten (fünffach-refraktär auf Velcade, Revlimid, Pomalyst, Kyprolis und Darzalex) (#491) und die STOMP Studie über Selinexor in Kombination mit Velcade und Dexamethasone (#977).
 - Selinexor + Dexamethasone induzierten bei 21 % der fünffach-refraktären Patienten zumindest eine Teilantwort (ein Rückgang des monoklonalen Proteins um 50 % oder mehr), die Ansprechrate mit klinischem Nutzen belief sich auf 33 % (Ansprechen mit einem Rückgang der monoklonalen Proteine um mindestens 25 % oder mehr). Die Gesamtansprechrate belief sich bei Patienten mit genetischen Hochrisiko-Anomalien auf 35 %. Die Nebenwirkungen waren nicht ausgeprägt und umfassten eine niedrige Thrombozytenzahl, Müdigkeit, Übelkeit und Gewichtsverlust.
 - Selinexor + Velcade + Dexamethasone wurden als Teil der STORM Studie, in deren Rahmen Selinexor in Kombination mit gängigen Therapien untersucht wurde, an refraktären Patienten getestet. 27 der 33 Patienten dieses Studienarms wiesen eine Hochrisiko-Zytogenetik auf. Die Gesamtansprechrate auf Selinexor + Velcade + Dexamethasone betrug einschließlich bei auf vorherige Therapien mit Proteasom-Inhibitoren, Velcade oder Kyprolis refraktären Patienten 77 %. Die Gesamtansprechrate bei nicht auf Proteasom-Inhibitoren refraktären Patienten betrug 100 %.
- Bei einer Studie mit 30-minütiger subkutaner Gabe von Darzalex anstelle einer langen intravenösen Infusion wurde eine Dosis

von 1800 mg ermittelt und verglichen mit der IV-Infusion die Sicherheit, Wirksamkeit und Gleichwertigkeit bestätigt (#1149).

- Die Ergebnisse einer kleinen Studie mit erstmaliger Anwendung am Menschen von chimären Antigen-Rezeptor T-Zellen (CAR T-cells) zum Targeting des Antigens der B-Zellen-Reifung (BCMA), wurden mit Spannung erwartet (#1147). Die vorgestellten Daten stammen von 9 Patienten, von welchen 8 schwere, vom Zytokin-Freisetzungssyndrom verursachte Nebenwirkungen hatten, aber überlebten. Ein Patient erreichte und bewahrt weiterhin ein stringentes komplettes Ansprechen. Weitere Studien werden zu einem besseren Verständnis und Management der immun-vermittelten Nebenwirkungen dieser bahnbrechenden Therapie beitragen.
- Eine laufende Studie mit Empliciti + Revlimid + Dexamethasone zur Behandlung von Patienten mit schwelendem Hochrisiko-Myelom (HRSMM, High-risk smoldering Myeloma) beurteilt die Wirkung von Immuntherapie im frühen Krankheitsstadium, wenn das Immunsystem des Patienten noch relativ intakt ist (#976). Die Daten der 47 ersten Patienten wurden präsentiert und bislang sind bei gut verträglicher Therapie exzellente Ergebnisse zu verzeichnen. Bei keinem Patienten fand während oder nach der Protokoll-Therapie ein Progress zum aktiven Myelom statt, zur Beurteilung des progressionsfreien Überlebens sind aber längerfristige Folgeuntersuchungen nötig.

Transplantation

In den letzten Jahren stellte die Wirksamkeit von neuen Therapien den Sinn einer autologen Transplantation in Frage. Neue, durch verschiedene Abstracts der diesjährigen ASH-Tagung gestützte Daten haben die Rolle gefestigt, die eine Transplantation, gefolgt von einer Revlimid (Lenalidomid) Erhaltungstherapie, als Standardbehandlung für geeignete Patienten spielt, und befassen sich mit dem Bedarf einer Konsolidierungstherapie nach der Transplantation und der Rolle der Tandemtransplantation.

- Die aufsehenerregendste Myelom-Neuigkeiten bei der diesjährigen ASH-Tagung waren einem Abstract zu entnehmen, das erst wenige Tage vor Beginn der Tagung veröffentlicht wurde. Die 3-armige Langzeit-Studie (#LBA-1) verglich als größte US-amerikanische Transplantationsstudie bei Myelom die (1) einzelne autologe Transplantation mit der (2) autologen Tandemtransplantation und der (3) autologen Transplantation, gefolgt von vier Zyklen Revlimid + Velcade + Dexamethason (RVD) Konsolidierungstherapie. Patienten in allen drei Studienarmen erhielten bis zur Progression eine Erhaltungstherapie mit Revlimid. Die Ergebnisse dieser Studie waren erstaunlich: in keinem Studienarm bestand bei der Folgeuntersuchung nach 38 Monaten ein statistischer Unterschied zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben. Durch die Randomisierung der Studienteilnehmer war eine gleichmäßige Verteilung der Hochrisiko- und Spätstadium-Patienten in jedem Studienarm gesichert und derzeit wird analysiert, wie es diesen Patienten erging. Studienleiter Dr. Ed Stadtmauer schreibt die

(Fortsetzung auf der nächsten Seite 9)

Fortschritte bei der Behandlung des multiplen Myeloms: Expertenausblicke auf die Übertragung von klinischen Daten in die Praxis

Die 58. ASH Jahrestagung beginnt freitags mit dem IMF Satelliten-Symposium

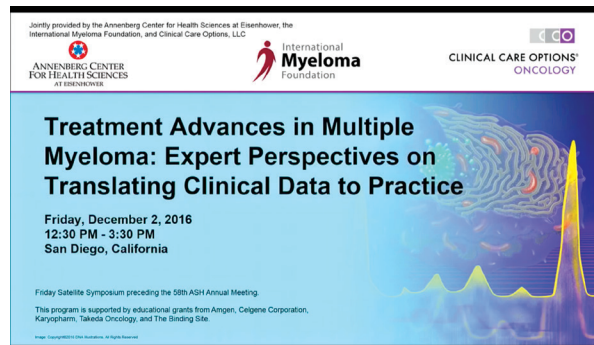
Das IMF Satelliten-Symposium „Fortschritte bei der Behandlung des multiplen Myeloms: Expertenausblicke auf die Übertragung von klinischen Daten in die Praxis“ fand am 2. Dezember im Vorfeld der 58. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH, Amerikanische Gesellschaft für Hämatologie) statt. Zu den Teilnehmern des Symposiums zählten die weltweit führenden Myelom-Experten Drs. Brian G.M. Durie, S. Vincent Rajkumar, Shaji Kumar, Bruno Paiva, Jesús F. San-Miguel und Phillipe Moreau.

Das spannungsreiche Programm umfasste interaktive Fallstudien-Besprechungen durch die renommierten Myelom-Experten, die die neuen Daten aus verschiedenen Perspektiven beleuchteten, Änderungen der Leitlinien sowie Empfehlungen für das Patienten-Management, das Auswirkungen auf die Therapieentscheidungen haben kann, mit denen

Kliniker bei der Myelombehandlung konfrontiert sind. Die Themen in der Übersicht:

- Die Myelom-Diagnose: Wann sollte die Behandlung eingeleitet werden?
- Sollten wir in der klinischen Praxis eine dem Risiko angepasste Therapie einsetzen?
- Wie sollten wir in der klinischen Praxis mit der Erhaltungstherapie umgehen?
- Wie wählt man das beste Behandlungsschema bei einer rezidierten/refraktären Erkrankung?
- Wo stehen wir heute und wohin führt der Weg bei der Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom?

Das IMF Satelliten-Symposium wurde im Livestream übertragen; das Video und die begleitenden Slides können auf der IMF Website myeloma.org/videos/ASH-Satellite-Symposium-2016 angesehen werden. **MT**



2. Internationaler IMF-EuroFlow-Workshop

*„Bei MRD-Untersuchungen lautet die Devise
'anwenden, nicht anpassen'.“*

– IMF Vorstandsvorsitzender Dr. Brian G.M. Durie

Die International Myeloma Foundation und das EuroFlow Consortium waren vom 10.-11. Oktober 2016 Gastgeber des zweiten jährlichen Myelom-MRD-Konsortiums. Der im spanischen Salamanca abgehaltene Workshop bot ein Forum für die Aktualisierung und die Besprechung der jüngsten Fortschritte bei der Überwachung einer minimalen Resterkrankung (MRD, Minimal residual disease) bei Myelom. Bei der Tagung stand spezifisch das innovative Next Generation Flow-Verfahren (NGF) im Mittelpunkt, das aus der Zusammenarbeit im Rahmen der Black Swan Research Initiative[®] hervorging.

Die Tagung begann mit der Begrüßung der 124 Teilnehmer in der alten Stadt im Nordwesten Spaniens durch den IMF Vorstandsvorsitzenden Dr. Brian Durie und Dr. Alberto Orfao von der Universität Salamanca. Mit mehr als 50 Einrichtungen aus 25 Ländern war es eine Veranstaltung von globaler Dimension.



Der NGF-Test wird in Laboren auf der ganzen Welt eingeführt

Die Rolle der MRD bei der Myelom-Behandlung

Dr. María-Victoria Mateos (Universität Salamanca) steckte in der ersten Konferenz mit einer Übersicht aller neuen Myelom-Therapien, die potenziell ein Erreichen der MRD-Negativität ermöglichen, den Rahmen ab. Während dieser Sitzung betonte Dr. Brian Durie die zentrale Rolle einer präzisen MRD-Untersuchung, die zur Überwachung geringer Erkrankungsanzeichen unerlässlich ist. Dr. Bruno Paiva griff diesen Punkt ebenfalls auf und verwies darauf, dass die MRD-Negativität ein Endpunkt ist, um für Myelompatienten das beste Ergebnis zu erzielen.

Wie funktioniert Next Generation Flow?

Der zentrale Teil des zweitägigen Workshops war Dr. Alberto Orfao Präsentation „Next Generation Flow für hochsensitive MRD-Überwachung bei multiplem Myelom: ein Update.“ Wie Dr. Orfao erklärt, konnte der ideale, zur Erkennung eines Myeloms nötige Antikörper-„Cocktail“ in den vergangenen drei Jahren bestimmt werden. Im Rahmen dieser Forschungsarbeit wurde deutlich, dass es sich bei der 8-Farben (Antikörper) 2-Reagenzglas-Methode um ein sehr robustes Verfahren zur Erkennung von Myelom handelt, das dafür ausgelegt ist, die gängige, weniger sensitive Methode zu ersetzen.

Seit dem Durchflusszytometrie-Workshop 2014 sind Fragen zu diesen Antikörpern und dem Potenzial der NGF-Methode aufgekommen. In den vergangenen zwei Jahren haben die Testzentren eine standardisierte, reproduzierbare und bemerkenswert sensitive Methode entdeckt. Noch sind aber viele Fragen offen. Der Schwerpunkt liegt nun auf dem Wie der Anpassung der Methode unter Einsatz eines neuen, multidimensionalen Softwareprogramms, das automatisch die Myelomzellen in Knochenmark- und/oder Blutproben auswählt.

Ein leistungsstarkes automatisiertes Computerprogramm

Nicht wenige Teilnehmer mussten regelrecht nach Luft schnappen, als Georgian Grigore das Forschungsteams Salamanca vorführte, wie einfach dieses automatisierte Computerprogramm für NGF ist. Es erstellt einen vollständigen Ausdruck, der die Zahl

der vorhandenen Myelomzellen mit einem Sensitivitätsgrad von 10^{-5} oder 10^{-6} darstellt – anders ausgedrückt eine Myelomzelle unter einer Million Zellen. Die Teilnehmer nahmen anschließend an praxisnahen Übungen zu den Antikörper-Methoden und der Computer-Software teil, die ebenfalls in angeregte Diskussion und die Bildung von Arbeitsgruppen mündeten.

Vorteile von NGF bei der Myelom-Untersuchung

Was also macht diese NGF-Methode so wertvoll? Zunächst einmal ist sie sensitiv und robust. Beeindruckende Korrelationen von Dauer der Remission und Überleben der Myelompatienten validierten die Standardisierung dieser NGF-Methode. Mit einem bestätigten negativen Wert trat bei der ursprünglichen Studienpopulation innerhalb der letzten zwei Jahre kein Rezidiv auf.

Darüber hinaus ist die NGF-Methode umfassend verfügbar und kosteneffizient – selbst in sehr geschäftigen Laboren, die jetzt Zugang zum neuen Softwareprogramm haben. Mit der Untersuchung des Blutes (zusätzlich zum Knochenmark) und der Immunüberwachung stehen dieser neuen Methode der Durchflusszytometrie spannende Einsatzmöglichkeiten in Aussicht.

Der Wert von Diagnose und Prognose

Die Blutuntersuchung anhand der NGF-Methode enthüllt zwei wichtige Aspekte des Myeloms: die Biologie in den frühen MGUS- und SMM-Stadien, und die Biologie am Rezidivpunkt. Sowohl bei MGUS als auch SMM können die Myelomzellen im Blut erkannt werden. Die Anzahl und die Art der Zellen werden sich als wichtige Diagnose- und Prognosefaktoren erweisen.

Bei einem Rezidiv können beispielsweise während des Übergangs vom MRD-negativen zum MRD-positiven Status Myelomzellen im Blut gemessen werden. Obgleich es noch nicht möglich ist, ausschließlich eine Blutuntersuchung heranzuziehen, könnte der Bedarf an Knochenmarkuntersuchungen dadurch zurückgehen.

Mit NGF findet eine Rationalisierung der Untersuchungsmethoden statt, aber nicht nur: auch für die Immunüberwachung erweist sich diese Methode als vorteilhaft. Wie Dr. Orfao erklärte, kann der Immunstatus eines Patienten mit der NGF-Methode als MRD-negativ

oder MRD-positiv bestimmt werden. Es ist bekannt, dass bei MRD-negativen Patienten eine gute Wiederherstellung der Immunfunktion stattfinden kann – aber auch MRD-positive Patienten können günstige Immunmerkmale aufweisen. Einem Teil der Patienten kann es über viele Jahre sehr gut gehen.

Das globale Potenzial und die nächsten Schritte

NGF ist eine exzellente, zugleich sensitive und robuste Testmethode, die allgemeine Begeisterung im Hinblick auf ihrer Einführung ausgelöst hat. Die Zukunft hält noch viele weitere Forschungsfelder für NGF bereit und es ist gut möglich, dass die Patienten in den USA und auf der ganzen Welt leichten Zugang zu ihr erhalten werden.

Die IMF spricht den Forscherteams in Salamanca und Pamplona, die hart für diese Lösung gearbeitet haben, ihren Dank aus. Unser Dank gilt ebenfalls dem IMF-Team und Prof. Jesús San Miguel, einem der Gründer der Black Swan Research Initiative®. **MT**

HÖHEPUNKTE ASH 2016 – FORTSETZUNG VON SEITE 6

Studienergebnisse der kontinuierlichen Erhaltungstherapie mit Revlimid in jedem Studienarm zu. Für Patienten ist es eine gute Nachricht, dass eine einzige autologe Transplantation zusammen mit einer Revlimid Erhaltungstherapie so wirksam ist, wie eine intensive Therapie, die teurer ist und mehr Nebenwirkungen hat.

- Eine europäische, nach Patientenrisikostatus strukturierte Studie, die bei neu diagnostizierten Myelompatienten die autologe Einzel- mit der Tandemtransplantation verglich, zeigte in Bezug auf das progressionsfreie Überleben deutlich den Nutzen einer Tandemtransplantation bei Patienten mit Hochrisiko- und Spätstadium-Myelom (#991). Bei einer Folgeuntersuchung nach 27 Monaten konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei den Patienten in den Einzel- und den Tandemtransplantationssegmenten kein Unterschied festgestellt werden. Die Folgeuntersuchungen laufen weiter.
- Eine Studie über die Erstanwendung von Kyprolis (Carfilzomib) + Revlimid + Dexamethasone (KRD) Induktion vor einer ASCT und eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie mit KRD nach einer ASCT bei 76 neu diagnostizierten Myelompatienten ergab nach der Konsolidierung ein stringentes vollständiges Ansprechen (sCR, stringent complete response rate) von 69 % (#675). Im Anschluss an 10 zusätzliche Zyklen von KRD-Erhaltungstherapie belief sich die sCR-Rate auf 82 %. Sowohl bei Hochrisiko- als auch Standardrisiko-Patienten wurden außerdem hohe MRD-Negativitätsraten festgestellt.
- Drei Abstracts waren Daten zu entnehmen, die die Sicherheit und den Nutzen der Rettungstransplantation bei rezidivierter Krankheit unterstreichen (#2269, 4626, 4630); drei weitere Abstracts heben die Sicherheit und Wirksamkeit von autologen Transplantationen bei älteren Patienten hervor (#516, 678 und 3453). Vielleicht

werden diese Studien Medicare in den USA und die europäischen Krankenversicherungen dazu ermutigen, die Kosten für Rettungstransplantationen bei älteren Patienten zu übernehmen.

- Zwei Präsentationen lieferten den Nachweis, dass bei Myelompatienten mit Niereninsuffizienz eine Stammzellentransplantation sicher durchgeführt werden kann und bei einem signifikanten Anteil durch die Behandlung die Nierenfunktion wieder hergestellt wird (#994 und 4642). Eine Stammzellentransplantation sollte Patienten mit einer Funktionsbeeinträchtigung der Nieren nicht vorenthalten werden.

Plasmazellerkrankungen in Verbindung mit dem Myelom

- Die Plasmazellen-Leukämie kann die Primärdiagnose oder eine Spätfolge des Myeloms sein. Abstracts aus Korea (#4445) und Griechenland (#4490) berichten von der Einleitung neuartiger Therapien und ASCT zur Vermeidung einer frühzeitigen Mortalität und der Verbesserung des Gesamtüberlebens bei der primären Plasmazellen-Leukämie.
- Patienten mit AL-Amyloidose bekommen mit den Ergebnissen von verschiedenen Studien über neue Amyloid-Behandlungen neue Hoffnung. Erstmals waren bei der diesjährigen ASH-Tagung so viele positive Amyloid-Studien eingegangen, dass der Amyloidose eine eigene Vortragsrunde gewidmet wurde.
 - Der neue monoklonale Antikörper 11-1F4 konnte bei Patienten mit Amyloid-Ablagerung in den Nieren und im Herz frühzeitige und nachhaltige Organantworten induzieren (#643). Diese neue Behandlung war nicht nur wirksam, sie wurde auch gut vertragen.

- Auch NEOD001, ein weiterer monoklonaler Antikörper, wirkt vielversprechend (#644 und 647). In monatlicher IV-Infusion verabreicht wurde NEOD001 gut vertragen und erwies sich bei 53 % der Herzpatienten und 63 % der Nierenpatienten, die in einem vorausgehenden Versuch als geeignet für eine Organantwort befunden wurden, als wirksam. Bei keinem der Patienten in der Studie wurde eine Progression beobachtet. Es laufen weitere Studien mit diesem neuen Antikörper.
- Ein Erstanwendungsversuch mit Kyprolis bei zuvor behandelten AL Amyloidosen (#645) erwies sich auch bei für Proteasom-Inhibitoren refraktären Patienten als wirksam. Es wurde jedoch auf die Häufigkeit der Toxizität für Herz, Lungen und Nieren dieser geschwächten Population hingewiesen, die eine sorgfältige Überwachung und eine geeignete Reduzierung der Dosis erfordert.
- Die Zugabe von Velcade zur alten Standard-Kombinationstherapie Melphalan + Dexamethasone ergab ein häufigeres und intensiveres Ansprechen als die ältere Therapie und verhinderte das Fortschreiten der Herzstörung. Dieser Versuch zeigte, dass Velcade + Melphalan + Dexamethasone der neue Behandlungsstandard bei AL Amyloidosen ist (#646).
- Eine kleine Studie (12 Patienten) über Darzalex bei ausgiebig vorbehandelten AL Amyloidosen des Herzens zeigte, dass der monoklonale Antikörper sowohl bei Amyloid als auch Myelom wirkt (#4525). Darzalex induzierte ein rasches, signifikantes Ansprechen und ebnet somit den Weg für breiter angelegte Studien mit diesem wirksamen Therapeutikum.

Verschiedenes

ASH stellt uns Jahr für Jahr einige Leckerbissen vor, die keiner spezifischen Kategorie zuzuordnen sind – so auch in diesem Jahr:

- Die Mayo Klinik dehnte eine zuvor kleine Studie aus, die die Beziehung zwischen dem zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendeten Betablocker Propanolol und dem verbesserten Überleben von Myelompatienten untersucht. Mit dieser nun umfassenderen Studie (#3306) konnte bestätigt werden, dass Myelompatienten, die Betablocker einnehmen, verglichen

mit Myelompatienten, die andere Arten von Herzmedikamenten oder keine einnahmen, einem geringeren Risiko ausgesetzt sind, an Myelom zu sterben und auch insgesamt eine geringere Mortalität aufweisen.

- Eine andere Mayo-Studie wies nach, dass Blutsverwandte ersten Grades von Patienten mit multiplem Myelom ein erhöhtes Risiko für MGUS aufweisen (#4425); dies untermauert den der Bösartigkeit der Erkrankung zugrundeliegenden Einfluss von Umwelt- und/oder genetischen Faktoren.
- Basierend auf den Angaben für die FDA-Zulassung von Kyprolis als Second-Line-Therapie, sind die meisten Patienten, wenn sie Kyprolis erhalten, refraktär oder intolerant gegenüber Velcade. Eine rückblickende Studie untersuchte das Ansprechen auf die Proteasom-Inhibitor-Therapie in den beiden folgenden Sequenzen: Velcade gefolgt von Kyprolis, oder Kyprolis gefolgt von Velcade (#4522). Die Ansprechraten waren in beiden Gruppen ähnlich, wobei Velcade in der Rettungsauslegung nicht nur eine höhere Ansprechrates, sondern auch ein intensiveres Ansprechen bewirkte.
- Patienten, die mit Hautausschlägen durch Revlimid zu kämpfen haben, können aufatmen: wie eine japanische Studie zeigte, wird bei Patienten, die während der Behandlung mit Revlimid Ausschläge haben, ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben festgestellt (#4532).
- Eine isländische Studie untersuchte die Auswirkungen der Ernährungsgewohnheiten in jungen Jahren, im mittleren Lebensalter und zur Studien-Baseline auf das Risiko von MGUS (#3257). Die Forscher stellten fest, dass die Befolgung der „traditionellen, alten isländischen Ernährung“ mit gesalzenem/geräuchertem Fleisch und Fisch, Blut- und Leberwurst, Roggenbrot, Milch, Hafer und Kartoffeln mit einem sinkenden Risiko für MGUS im späteren Leben in Verbindung steht, wobei der üppige Konsum von Fleisch und Milch und ein geringer Verzehr von Fisch in späteren Lebensjahren mit dem Risiko in Verbindung gebracht wird, einem Progress von MGUS zum Myelom oder anderen lymphoproliferativen Erkrankungen ausgesetzt zu sein. Wenn Sie MGUS haben, sollten Sie schleunigst das Steakhaus verlassen und Zuflucht in einer Sushibar suchen! **MT**

Bitte senden Sie eine Anfrage an subscriptions@myeloma.org, wenn Sie zukünftige Ausgaben dieses Newsletters erhalten möchten.