

Neuigkeiten vom Kongress der amerikanischen, hämatologischen Gesellschaft, ASH, vom 08. bis 12. Dezember 2017 in Atlanta.

Überblick

Wie in den Vorjahren gab es wieder mehrere Hundert Myelom-Beiträge u.a. zur Grundlagenforschung und frühen Medikamentenentwicklung. Einen großen Raum nahmen auch sogenannte „updates“ von bekannten Studien ein. Hierbei schaut man, ob die (guten) Ergebnisse beim Einsatz einer Substanz, sich auch bestätigen, wenn man die behandelten Patienten länger nachbeobachtet, oder ob der Nutzen nur ein kurzes „Strohfeuer“ ist. Insgesamt kann man sagen, dass sich die sehr guten Daten zu den neu zugelassenen Substanzen bestätigten. Überwiegend wurden Daten zu den Studien mit Carfilzomib und Daratumumab präsentiert.

Was gab es nun Neues, was für uns aktuell wichtig ist?

Daratumumab in der Erstbehandlung

Zuerst war eine Studie aus Spanien von Fr. Prof. M.V. Mateos spannend, die zeigte, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP (Velcade, Melphalan, Prednison) die krankheitsfreie Zeit verlängert, ohne besondere zusätzliche Nebenwirkungen. Seit einigen Jahren sind ja nun schon VMP oder die Kombination Revlimid und Dexamethason in Deutschland zugelassen für ältere Patienten, die für eine Hochdosis nicht geeignet sind. Dies wäre nun die erste Therapie, die eine weitere Verbesserung für diese älteren Patienten bringt. Problem ist einerseits, dass Daratumumab, insbesondere am Anfang, etwas umständlich zu verabreichen ist, aber auch, dass diese Kombination heute noch nicht zugelassen ist. Ich gehe davon aus, dass dies aber in Kürze geschehen wird. Für die Zwischenzeit ist (u.a. in unserer Klinik) eine Studie in zeitnaher Planung, in der die Patienten diese Therapie schon vor Zulassung erhalten können.

Optimierung der Hochdosistherapie

Für die jüngeren Patienten gab es mehrere spannende Daten. Zum einen von Prof. M. Cavo, der eine europäische Studie präsentierte, die nochmal die Frage aufwarf, ob eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation reicht, oder ob eine zweite solche Behandlung das Überleben verlängert. Tatsächlich zeigte sich, dass durch die Doppeltransplantation das Überleben verlängert wurde. Schaut man etwas genauer in die Daten, sieht es so aus, dass insbesondere Patienten mit einer Hochrisiko-Genetik profitieren würden. Wir ziehen aktuell aus diesen Daten die Konsequenz, dass wir bei Patienten mit ungünstiger Genetik (Deletion 17, Translokation t(4;14) oder t(14;16)) eine unmittelbare zweite Hochdosis-Melphalan-Behandlung anstreben.

Desweiteren präsentierte Prof. H. Goldschmidt aus Heidelberg für unsere Studiengruppe, die GMMG, eine Analyse, wie lange man eine Erhaltungstherapie nach Hochdosis-Behandlung durchführen sollte. Seit einigen Monaten ist ja bei jüngeren Patienten, die neu erkrankt sind, nach Hochdosis-Therapie mit Stammzelltransplantation, eine Erhaltungstherapie mit Revlimid zugelassen - bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Wir stellten uns nun die Frage, ob man zumindest bei Patienten, die eine komplette Remission der Erkrankung erreicht haben, diese Erhaltungstherapie absetzen kann. Wir verglichen „Stopp bei Erreichen einer

Neuigkeiten vom Kongress der amerikanischen, hämatologischen Gesellschaft, ASH, vom 08. bis 12. Dezember 2017 in Atlanta.

CR“ oder „Dauerbehandlung für 2 Jahre“. Es zeigte sich, etwas überraschend, dass selbst die Patienten mit bestem Ansprechen, noch von einer Weiterbehandlung mit Revlimid profitieren.

Dann gab es noch zwei ganz große Themen, die uns im Moment noch nicht in größerem Umfang betreffen, aber über die schon viel gesprochen wird:

CAR-T-Zellen

Als erstes ging es um die sogenannten CAR-T-Zellen. Hierbei werden dem Patienten Zellen seines Immunsystems entnommen (sog. T-Zellen) und diese gegen Plasmazellen des Patienten bei einer Herstellerfirma „scharf“ gemacht. Das klappt hervorragend. In der Studie von Prof. J. Berdeja hatten die Patienten im Schnitt 7 Vortherapien. Dennoch konnte durch die CAR-T-Zellen bei 56% der Betroffenen eine komplette Remission erreicht werden. Nach 9 Monaten waren noch 71% ohne Rückfall am Leben. Leider muss ich etwas Wasser in den Wein gießen. Zum einen gab es eine ganze Reihe Studien mit jeweils sehr wenigen Patienten, und vielen unterschiedlichen Arten von CAR-T-Zellen. In größeren (und damit wissenschaftlich aussagekräftigeren) Studien könnten die Ergebnisse noch anders aussehen. Zum zweiten ist diese Behandlung noch (sehr) gefährlich und einige der Patienten mussten auf der Intensivstation behandelt werden. Desweiteren gab es auch nach der Behandlung Rückfälle. Ob, und wenn wie viele der Patienten durch diese Behandlung geheilt werden können, ist noch unklar. Ganz nebenbei ist die Therapie mit 500.000 Euro und mehr, sehr teuer. Dennoch, die Therapie ist sehr spannend, und wir erwarten gespannt die kommenden Daten.

MRD

Ein Thema ist mir persönlich noch sehr wichtig: viele der Beiträge drehten sich um MRD (minimale Resterkrankung). Mit unseren herkömmlichen Methoden ist das beste Therapie-Ergebnis eine komplette Remission. Die erreicht man, indem etwa mindestens 99% der Plasmazellen des Patienten durch die Therapie abgetötet werden. Bei Therapiebeginn befinden sich aber viele Millionen von Plasmazellen im Körper. Mit der MRD kann man nun sehen, ob z.B. unter 100.000 oder 1.000.000 Knochenmarkzellen noch eine einzige Plasmazelle ist. Das ist eine sehr viel genauere Bestimmung der verbliebenen Tumorzellen als bisher. Immer wieder zeigten die Daten, dass je weniger Tumorzellen verblieben sind, das Überleben besser ist.

ABER!!! Spontan würde man nun sagen, dass man damit die Therapie steuern kann, um so lange zu behandeln, bis „alles“ weg ist. Nur, auch bei dieser Bestimmung können Tausende von Zellen im Körper verbleiben, ohne dass man sie sieht. Ganz banal: auch wenn in dem Blutröhrchen, das ich zur Untersuchung abnehme, keine Plasmazellen mehr sind, könnte im nächsten Röhrchen noch eine sein. Und so weiter und so fort. Auch wenn ich im gesamten Knochenmark keine Plasmazelle mehr habe, könnte es welche außerhalb des Knochenmarkes geben, die ich nicht sehe, wenn ich „nur“ das Knochenmark untersuche. Noch schlimmer: die Konsequenzen für die Therapie, die ich aus dem Untersuchungsergebnis ziehe, sind gar nicht so banal, wie man im ersten Moment denkt.

Es stimmt, dass je weniger Plasmazellen vorliegen, umso besser ist das Überleben. Das ist aber relativ banal. Weniger Tumor ist besser, als mehr Tumor. Eine MRD-Negativität kann auch bedeuten, dass die spezielle Myelom-Erkrankung des Patienten besonders gut auf

Neuigkeiten vom Kongress der amerikanischen, hämatologischen Gesellschaft, ASH, vom 08. bis 12. Dezember 2017 in Atlanta.

Therapie anspricht. Natürlich wäre dann die ganze Erkrankung auch weniger gefährlich. Bedeutet das nun, dass man bei positiver MRD (also noch nachweisbaren Plasmazellen) weiterbehandeln soll? Mit was? Selbe Therapie oder Therapiewechsel? Das weiß noch niemand. Wie o.g. kann der fortbestehende Nachweis von Plasmazellen nach einer Therapie auch bedeuten, dass die Erkrankung resistent gegen Therapie ist. An diesem biologischen Zustand würde sich auch durch fortgesetzte Therapie nichts ändern.

Oder bedeutet MRD-Negativität (kein Nachweis von Plasmazellen), dass man die Therapie stoppen kann? Wir haben oben gerade gesehen, dass man bei der Revlimid-Erhaltungstherapie auch bei den Patienten weiterbehandeln sollte, die das beste Ansprechen haben.

Fragen über Fragen... Allerdings ist der erste Schritt schon getan. Wir haben viel bessere Methoden zu erkennen, wie weit die Erkrankung angesprochen hat. Nun müssen die Studien folgen, die klären, was man mit den Ergebnissen macht. Einem Patienten, der zunächst glücklich über seine komplette Remission ist zu sagen, dass er aber immer noch MRD positiv ist – ohne ihm eine Lösung anzubieten, ist meiner persönlichen Meinung nach unfair.

Alles in Allem sind wir wieder einige wichtige Schritte weitergekommen. Gerade auch für die älteren Patienten. Aber es bleibt auch noch einiges für die Zukunft zu tun.