

# WISSEN AKTUELL

Jahrestagung der Schweizerischen, Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Leipzig



## Wissenschaftlicher Fortschritt und neue Behandlungskonzepte

Zur Jahrestagung der Schweizerischen, Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Leipzig trafen fast 6000 Experten aus dem Gebiet der Krebs- und Bluterkrankungen zusammen. Die Tagung, bei der unser Herausgeber Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg die Eröffnungsrede für die Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie hielt, stand unter dem Leitgedanken «Blut ist ein ganz besonderer Saft» aus dem «Faust» von Johann Wolfgang von Goethe. Wissenschaftliche Erkenntnisse auf diesem Gebiet wurden in 650 Beiträgen von Plenumsvorträgen über Expertenseminare und wissenschaftliche Symposien bis hin zu Posterpräsentationen und -Diskussionen ausgetauscht. Der Schwerpunkt des Kongresses unter der Leitung des Kongresspräsidenten Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus, Jena, lag auf der Präzisionsmedizin und der Immuntherapie.

Auf die neuen Herausforderungen, welche heute aufgrund der zahlreichen erfreulichen Entwicklungen bei Diagnose und Behandlung onkologischer Erkrankungen zurückgehen, wies Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, geschäftsführender Vorsitzender der DGHO, Hamburg hin. Heute blicken gewisse Krebspatienten dank neuer Therapiemöglichkeiten auf einen Krankheitsverlauf, der mit einer chronischen Erkrankung vergleichbar ist und auch die Heilungschancen nehmen zu. Dies wirft für die Therapie ganz neue Themen auf, denn bei einem derartigen Verlauf müssen auch die Spätfolgen der Therapie berücksichtigt werden. Eine weitere Herausforderung, die aus der demografischen Entwicklung hervorgeht, stellt die grösser werdende Patientengruppe der älteren Menschen mit einer Krebsdiagnose dar.

Diese Thematik spiegelte sich in den vielen Präsentationen, von denen an dieser Stelle einige Highlights zusammengefasst werden sollen.

### Therapie des refraktären/rezidivierenden Myeloms

Das Multiple Myelom war ein grosses Thema auf dem Jahreskongress der DGHO 2016. Mit den heute vorhandenen Substanzen kann ein Grossteil der Patienten mit einem Multiplen Myelom eine Therapie erhalten und profitiert auch von einer Remission der Erkrankung. Die meisten Patienten, die nach einer Erstlinienbehandlung eine Remission zeigen, müssen weitere Therapielinien in Anspruch nehmen, weil die Erkrankung nach einem gewissen Zeitraum rezidiert oder refraktär wird.

Auf die erfreuliche Tatsache, dass gerade im vergangenen Jahr für die Behandlung des rezidivierenden/refraktären (R/R) Multiplen Myeloms einige neue Substanzen hinzugekommen sind, wies Prof. Dr. med. Christoph Driessen, St. Gallen hin (1). Dabei handelt es sich um Carfilzomib (Kyprolis®), Panobinostat (Farydak®) und Ixazomib (Ninlaro®), die in das Ubiquitin-Proteasom System eingreifen und für die Immuntherapie Elotuzumab (Empliciti®)

und Daratumumab (Darzalex®). Damit ergibt sich für die Rezidivtherapie eine Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten. Diese gilt es in Abhängigkeit von den Patientencharakteristika (fit, nicht fit, gebrechlich) und dem Krankheitsstadium bzw. ob sich die Erkrankung als refraktär darstellt, anzupassen. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte hat der Referent verschiedene Studien vorgestellt, die bei der Entscheidungsfindung für das therapeutische Vorgehen hilfreich sind.

Kurz zusammengefasst heisst dies, dass bei Patienten, die bereits 1–3 Vortherapien erhalten haben, die jedoch noch sensibel auf die Therapie reagieren, ein teilweise deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) erreicht werden kann, wenn zusätzlich zur Basismedikation eines der neuen Medikamente Ixazomib, Carfilzomib, Elotuzumab oder Daratumumab gegeben wird. Auch bei refraktärem Multiplem Myelom, und bei Patienten mit sehr vielen vorausgegangenen Therapielinien, konnte das PFS durch den Einsatz von Daratumumab oder Panobinostat verbessert werden.

### Neuer T-Zell-BCMA bispezifischer Antikörper zur Behandlung des Multiplen Myeloms

Eine attraktive Alternativstrategie beim rezidivierenden/refraktären Multiplen Myelom stellt auch ein neuer immuntherapeutischer Ansatz dar. T-Zell bispezifische Antikörper (TCB), welche sowohl an T-Zellen als auch an Antigene auf der Tumorzelle binden, sind in der Lage, die T-Zell vermittelte Immunantwort zu aktivieren und die Tumorzelle abzutöten.

Dr. med. Anja Seckinger, Heidelberg stellte die Arbeiten der Arbeitsgruppe vor, die als Target für einen solchen Antikörper das B-Cell Maturation Antigen (BCMA) ausgewählt hat, welches auf allen Myelomzellen der 778 Studienpatienten exprimiert wurde, darunter therapiepflichtige unbehandelte und rezidivierte Patienten wie auch solche mit Hochrisikoprofil und hochproliferativem Multiplen Myelom (2). Mithilfe elektronenmikroskopischer Techniken konnte der Nachweis erbracht werden, dass der bispezifische, gegen BCMA gerichtete IgG-basierte Antikörper (EM801) T-Zellen und Myelomzellen in konzentrationsabhängiger Weise koppelt. Die bis zu 7-fach verstärkte Bindung zwischen T- und Myelomzelle gegenüber der Kontrolle führt zu einer stärkeren Aktivierung der T-Zellen und einer erhöhten Expression von CD69, CD25, HLA-DR (D-Related Human Leukocyte Antigen) und CD4+ und CD8+-T-Zellen sowie von Zytokinen und zytolytischen Proteinen. In vitro Experimente mit EM801 haben gezeigt, dass Myelomzellen tatsächlich durch autologe T-Zellen des entsprechenden Patienten in signifikanter Weise abgetötet wurden. Dies war sowohl bei bisher unbehandelten als auch bei Patienten mit einer rezidivierenden/refraktären Erkrankung der Fall. Im Myelom-Tiermodell kam es bei 6 von 9 untersuchten Mäusen zu einer vollständigen Tumorrückbildung. Die Referentin wies darauf hin, dass die Erhöhung der Bindungsstärke durch EM801 in der Lage ist, hemmende Mechanismen der T-Zell-Tumor Interaktion zu überwinden und so zu einer Abtötung der Myelomzellen führt.

Mit EM801 liegt ein First-in-Class Ansatz für die Therapie des Multiplen Myeloms vor, der nun in Phase I / II Studien weiter untersucht werden wird.

### Absetzen von Tyrosinkinaseinhibitoren bei chronisch myeloischer Leukämie

Patienten mit einer chronisch myeloischen Leukämie (CML) haben seit der Einführung von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) eine ähnliche Lebenserwartung wie die übrige Bevölkerung. Bisher wird davon ausgegangen, dass CML-Patienten diese Therapie lebenslang erhalten, um in einer stabilen tiefen molekularen Remission zu bleiben. Es gibt jedoch verschiedene Studien, die zeigen, dass eine behandlungsfreie Remission bei CML möglich ist. In der grössten bisher zu dieser Fragestellung durchgeführten Studie, der EURO-SKI (European Stop TKI) Studie (3) wurde nun untersucht, welcher Patientenanteil nach mindestens 6 Monaten in einer MMR (Major Molecular Remission) verblieb, nachdem die TKI Therapie gestoppt wurde. Weiter sollten prognostische Faktoren definiert werden, die für das Fortbestehen einer MMR sprechen und auch Sicherheitsaspekte wurden untersucht. Die in 11 europäischen Ländern durchgeführte Studie wurde von PD Dr. med. Susanne Saussele, Mannheim vorgestellt.

Eingeschlossen wurden Patienten, welche mindestens 3 Jahre einen TKI erhalten hatten und mindestens ein Jahr in einer tiefen Remission (MR<sup>4</sup>; BCR-ABL < 0.01%, entsprechend internationaler Skala) waren. Von den 772 Patienten hatten 94% in der ersten Linie Imatinib, 4% Nilotinib und 2% Dasatinib erhalten. Der mediane Zeitraum, für welchen die Patienten einen TKI erhielten, lag bei 91 Monaten (36-170 Monate) und die mittlere Dauer der Remission (MR<sup>4</sup>) vor Einstellen der TKI Therapie betrug 56 Monate (12–160 Monate). Das molekulare rückfallfreie Überleben (molecular relapse-free survival) betrug 62% (95% Konfidenzintervall (KI): 58–65%) nach 6 Monaten und 56% (KI: 52–59%) nach 12 Monaten. Bei den Patienten der 167 deutschen Patienten wurde die Sicherheit des Einstellens der TKI Therapie untersucht. 84 Patienten rezidivierten, bei 6 dieser Patienten kam es zu einem Anstieg des BCR-ABL Spiegels von über 1% (1–16%). Dieser Anstieg auf 1% des BCR-ABL Spiegels erfolgte zwischen der Diagnose des Verlustes der MMR und dem neuerlichen Start der TKI Therapie. Auch zu späteren Zeitpunkten wurden Rückfälle beobachtet. Ein Rezidiv kann sich also sehr schnell einstellen, das zeigt, dass Kontrollen engmaschig durchgeführt werden sollten und schnell auf ein Rezidiv reagiert werden muss.

Noch ist das Absetzen einer TKI Therapie als experimentell einzustufen und sollte nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden, unterstrich die Referentin.

▼ Dr. Ines Böhm

#### Quellen:

1. Driessen C et al. Therapie des refraktären/rezidivierten Myeloms. Präsentation an der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie am 16.10.2016 in Leipzig, Abstract 1002
2. Seckinger A et al. Target-Expression, präklinische Aktivität und Wirkmechanismus von EM801, einem neuen First-in-class IgG-basierten BCMA T-Zell bispezifischen Antikörper für die Behandlung des Multiplen Myeloms. Präsentation an der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie am 17.10.2016 in Leipzig, Abstract 82
3. Saussele A et al. Absetzen von Tyrosinkinaseinhibitoren bei chronischer myeloischer Leukämie: Ergebnisse der EURO-SKI Studie. Präsentation an der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie am 17.10.2016 in Leipzig, Abstract 274