

Stichwortartiger Bericht von der **DGHO-Jahrestagung 2019**

Ein Beitrag von Reinhard Busch

Die Jahrestagung der deutschsprachigen Fachgesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie ist einer der wichtigsten Kongresse für das Fachgebiet im deutschsprachigen Raum.

Der Kongress versammelt nationale und internationale Experten aus Wissenschaft und Medizin, um neue Ansätze in der Diagnostik und Therapie von Blut- und Krebserkrankungen vorzustellen. Ca. 6200 Teilnehmer folgten über 4 Tage den über 1200 parallel ablaufenden Präsentationen.

Nachfolgend eine stark zusammengefasste Auswahl der Myelom-bezogenen Vorträge. Die Wiedergabe der Aussagen ist subjektiv. Sollten detaillierte Informationen gewünscht sein, können diese beim Unterzeichner nachgefragt werden. Außerdem sind - leider nicht alle- Vortrags-PDF's unter <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/> downloadbar.

Glossar:

ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, spez. mAb`s mit Zyt
BCMA	B-Zellen-Reifungs-Antigen, ein Zielmolekül für z.B. CAR T-Zellen
Benda, Ben	Bendamustin, ein aus der seinerzeitigen DDR
BiTE`s	Bi-spezifische T-Zellen Engagers/bi-spezifische Antikörper
BM, KM	Knochenmark
Bor, V	Bortezomib (Velcade) ein PI
Bus	Busulfan, ein Zytostatikum
CAR T-Zellen	Chimeric Antigen Receptor auf gentechnologisch veränderten T-Zellen
Car, K	Carfilzomib (Kyprolis), ein PI
CRAB-Kriterien	Hyperkalzämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A), Knochenläsionen (B)
mCR, sCR, CR	molekulare-, stringente-, komplette Remission
Cy	Cyclophosphamide, ein Zytostatikum mit alkylierender Wirkung
Dara, D	Daratumumab (Darzalex) ein CD38 mAb
Dex, d	Dexametason (Fortecortin)
Dox	Doxorubicin, ein Zytostatikum
EDM	Extrameduläre Erkrankung
Elo, E	Elotuzumab (Empliciti) ein mAK auf CD319, SLAMF7
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Zulassungsbehörde in den USA
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, Ermittlg. Chromosomenveränderungen
FLC κ oder λ	Freie Leichtketten der Typen κ oder λ
HD	Hoch-Dosis-Chemotherapie zur SZT
HDAC	Histon-Deacetylase-Inhibitor
HRI, Hochrisiko	DNA-Defekte (FISH): t(4;16), t(14;20) u/o del(17p), +1q21, t(14/16)
I, Ixa	Ixazomib (Ninlaro) ein PI

IMiDs	Immunmodulatoren (Thalidomid, Len, Pom)
IMWG	International Myeloma Working Group
Iri, Intermediäres R.	FISH t(4;14), del 13q, Plasma-Cell-Labeling-Index > 3%
Isa	Isatuximab (baldige Zulassung) ein CD38 mAK
KM	Knochenmark
Len, R	Lenalidomid (Revlimid) ein IMiD
Liquid Biopsy, LB	Analyse zirkulierender Tumorzellen und zellfreie DNA im peripheren Blut
M	Alkeran (Melphalan) ein Zytostatikum
mAb, Ab	monoklonaler Antikörper
Mel	Melflufen, ein Zytostatikum
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
mOS	medianes OS, zentraler Wert der Folge von Ausfallszahlen
mPFS	medianes PFS, zentraler Wert der Folge von Ausfallszahlen
MRD neg.	< 1 MM-Zelle auf entweder 10 ⁵ oder 10 ⁶ Plasmazellen
MRD	Minimale Resterkrankung,
mSMART	Risikomodelle anhand genetischer Faktoren, (Mayo-Klinik Rochester, USA)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network in USA
NDMM	Neu diagnostizierte MM-Pt`s
NW	Nebenwirkungen
ORR	Gesamte Ansprechrate
ORR	Wahrscheinlichkeit Gesamtansprechrate
OS	Wahrscheinlichkeit Gesamtüberleben
PAD	Bortezomib-Doxorubicin (Adriamycin)-Dex, ältere Induktionstherapie
Pana, F	Panabinstat (Farydak) ein HDAC
PB	Peripheres Blut
Pembro	Pembrolizumab, ein Immun-Checkpoint-Inhibitor (PD-1)
PFS	progressionsfreies Überleben
PFS	Wahrscheinlichkeit Progressionsfreie Zeit
Ph	Studien-Phase
PIs	Proteasom-Inhibitoren (V, K, Ixa)
PNP	Periphere Neuropathie
Pom, P	Pomalidomid (Imnovid, Pomalyst) ein IMiD
Pre	Corticosteroid (Prednisolon), ähnlich Dexamethason
Pt`s	Patienten
PZ	Plasmazellen
QoL	Lebensqualität
R/R	Rezidiv/Refraktär
SD	Stabile Erkrankung
Sel	Selinexor, ein XPO-Inhibitor
SlimCRAB Kriterien	CRAB-Erweiterung: 60%ige Infiltration, Leichtketten-Ratio, MRI-Läsion
SMM	Smoldering Myelom
SRE	Skelett bezogene Ereignisse
SRI, Standardrisiko	Alle anderen Gendefekte einschließlich Hyperdiploide, t(11;14), t(6;14)
SZT	Stammzellentransplantation
T	Thalidomide, ein IMiD
TNE, TE	Nicht transplantierbar; Transplantierbar
VAD	Vincristine-Doxorubicin-Dex, ältere Induktionstherapie
VCD	Velcade-Cy-Dex, ältere Induktionstherapie
Ven	Venetoclax, ein Bcl-2-Inhibitor
VTD	Velcade-Thalidomid-Dex, ältere Induktionstherapie

Wahrsch. Wahrscheinlichkeit
Zyt Zytostatika/Alkylanzien/ (M, Ben, Bus, Cy)

Haftungsausschuss:

Der Autor übernimmt keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen. Haftungsansprüche gegen den Autor, welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern seitens des Autors kein nachweislich vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt.

Alle Angebote sind freibleibend und unverbindlich. Der Autor behält es sich ausdrücklich vor, Teile der Seiten oder das gesamte Angebot ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.

1

➤ **Best of the Year 2019 – Myelom u.a.;**

Markus G. MANZ, Uni und-CCC-Zürich

- Weitere Signalweghemmer (z.B. gegen Flt3 Mutationen) zeigen bei der AML Erfolge.
- **Ven** in Kombination bei CLL erfolgreich.
- CD38 Antikörper (**mAb**) in der **ersten Linie für TNE**: [MAIA]-Studie **DRd** vs Rd (737 Pt`s): 30-Mo PFS: 70%. NW: Neutropenie u. Pneumonie
- **Dara in subkutaner** Gabe wird in 2020 in die Klinik kommen.
- Bereits 2016: [POLUX]-Studie **DRd** vs Rd, Ø 1 (1-11) Vortherapien, CR: 18%; MRD 10⁻⁴: 31% [CASTOR]-Studie **DVd** vs Vd, Ø 2 (1-10) Vortherapien: CR u. sCR: 20%; MRD 10⁻⁴: 18%
- Anti-CD19 CAR T-Zellen sind bei Non Hodgkin-Lymphom (MM ist auch ein NHL) bereits im klinischen Alltag. Allerdings haben nur 30-40% der Pt`s ein PFS von 2 Jahren. **Die nächste Generation kommt.**
- **BCMA-Rezeptor** existiert nur auf Plasmazellen und ist daher ideales Ziel für **CAR T-Zellen**. [CRB-401 (bb2121)]-Studie: 33 Pt`s mit bis zu 7 Vortherapien, mORR: 85%, CR:45%, mPFS: nur 12 Mo

2

➤ **Versorgungsrealität in Schwerpunktpraxen 2012 – 2018 (o. MGUS, SMM, etc.);**

Reinhard WEIDE, Institut für Versorgungsforschung in der Onkologie, Koblenz

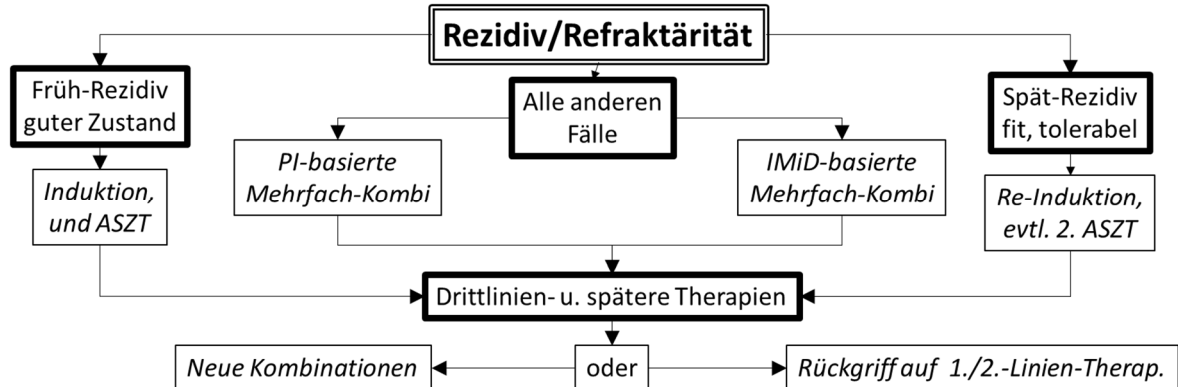
Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

- Retrospektive **Analyse von 911 Pt`s**, (Behandlung 2010-18 in Schwerpunktpraxen, nicht nur Studien) Ø 69 J (25-92), 82% ECOG 0-1, 77% Diagnose 2010-2018, 31% Zufallsbefunde, 71% Stadium II,III
- **Therapien**: 57% ≥ 2 Linien, 31% SZT, 1. Linien-Therapie: 73% mit Bor in Kombi, in der 2.- und 3.- Linie dominiert Len in Kombi (37,3 bzw 38,6 %).
- **Medianes Gesamtüberleben: 98,7 Monate**. Die jüngste Altersgruppe (≤ 60) überlebte median 138,5 Monate, die älteste (≥ 76) 52,6 Monate.

➤ **Current Treatment Options in Relapsed/Refractory Myeloma;** [Expertenseminar]
 Marc-Steffen RAAB, Uni-Klinikum-Heidelberg

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

- Dz. Medikamentenbox: **IMiDs** (Thal, Len, Pom); **PI`s** (Bor, Car, Ixa); **HDAC** (Pan); **mAb** (Dara, Elo); **Chemotherapeutika** (Cyclophosphamide, Alkeran)



- **Abwägungen:** Patientensituation – vorherige Therapien – klinische Beurteilung – Verträglichkeit
- **Pomalidomid Pvd** zeigt im Vgl. zu Vd für Len-refraktäre Pt`s ein signifikant besseres PFS.
- **Carfilzomib: KRd** statt Rd für junge und fitte Pt`s, mit geringem Herzsrisiko, etwas stärkere NW: Neutropenie, Thrombozytopenie u. Anämie, PNP ca. 17% (bei V ca. 30%)
Kd vs Vd zeigt bei nahezu allen Subgruppen und bei PNP deutlich bessere Ergebnisse für K.
Kd wöchentlich mit höherer Dosis bringt mehr und bessere Remissionen, sowie längeres PSF.
- **Ixazomib: IRd** ist in einigen Subgruppen nicht signifikant besser als Rd. Auch nicht als KRd. Aber für Hochrisiko-Pt`s und mit vielen Vortherapien zeigt sich ein signifikant besseres PFS.
- **Daratumumab:** Aktuell einer der stärksten Wirkstoffe. In fast allen Linien zugelassen.
DRd zeigt bei älteren und Pt mit Standard-Risiko ein besseres PFS als Rd. Leider mit stärkeren NW.
DVd zeigt im Vgl. mit Vd in der 2. Line deutlich bessere Ergebnisse als später. Keine größeren Unterschiede zw. älteren und jüngeren Pt`s. Generell stärkere NW, insbesondere PNP.
- **Isatuximab:**(Zulassung 2020)
IsaPd verdoppelt das PSF im Vgl. zu Pd, insbesondere bei Refraktärität gegenüber R und V, verursacht aber Infusionsreaktionen ähnlich Dara.
- **Elotuzumab: ERd** hat für nahezu alle Subgruppen ein signifikant besseres PFS als Rd. Insbesondere in späteren Linien und bei Refraktärität auf R und V bestehen deutliche Vorteile für ERd.
EPd ist eine sehr wirksame Kombination und hat im Vergleich zu Pd doppelte Ansprechrate und doppelte PFS, auch bei älteren Pt`s.

➤ **Management von jüngeren Patienten mit neu diagnostiziertem MM (TE);**
 Hermann EINSELE, Uni-Klinikum Würzburg

1. Indikation für die Therapieeinleitung

- CRAB-Kriterien oder mehr als zwei bakt. Infektionen/Jahr oder Amyloidose oder Hyperviskosität.
- Die SLIM-Kriterien ($\geq 60\%$ PZ im KM oder FLC-Verhältnis ≥ 100 oder > 1 fokale Läsion (MRI))
- Pt`s mit SMM sollen nach den SLIM-Kriterien sofort behandelt werden.

Demgegenüber siehe Vortrag Prof. Heinz LUDWIG

2. Neue Substanzen versus autologe Stammzellentransplantation (SZT)

- Bei Pt < 70/75 J. ohne Ko-Morbidität ist die Auto-SZT die Therapie der Wahl.
Bei jungen Pt`s haben neue Substanzen eine begrenzte Wirkung auf die Tumorstammzellen.
- Akquise neuer Mutationen/chromosomaler Veränderungen unter langer Therapie (zB. del 17p)
- Fünf Studien mit > 3.000 Pt`s zeigen Vorteile von HD+SZT (mPFS: 43 Mo versus 34 Mo.)
In der HD wird Mel ergänzt um Bus. Bessere Wirkung, leichte Verringerung der Toxizität.
- Pt`s mit CR nach Auto-SZT erreichen nach 15-20 Jahren ein PFS- und OS-Plateau mit 30% Wahrsch.
- Die Induktionstherapie, PI/IMiD-basiert, als 3-er Kombi (**VTd, VRd, KTd, KRd**) ist Standard!!
Eine **KRd**-Induktion bringt zB. mit 40%er Wahrsch. eine CR.
- Induktions-Studien: [DSMM XVII, 576 TN: **E-KRd**] [HD7: **Isa-RVd**] [CASSIOPEIA: **Dara-VTD**: ≥CR 39%]
Damit wird nach autologer SZT ein 10J-OS-Plateau 50%(!!) erwartet.
- Bei HRI-MM und < CR nach der 1. SZT ergibt eine Tandem-SZT ein mPFS von 47 Mo.

3. Wie können die Ergebnisse der ASZT weiter verbessert werden?

- Bei Standardrisiko bestehen zur Effizienz der Konsolidierung unterschiedliche Studienergebnisse.
- Verbesserung durch Erhaltungstherapie mit Len hat bei SRI und HRI ein mOS-Plus von 2,5 Jahren
- Bei Hochrisiko-MM in Studien: Konsolidierung mit neuen, zell-basierten Immuntherapeutika (CAR T-Zellen auf CD19, BCMA und andere Zielmoleküle wie CD38, CD19, CD138 ...).
- Neue Entwicklungen zur Erhaltung sind: **I-mono, Len+Elo, Len+Dara, Len+Isa, KR+Isa** [CONCEPT],

5

➤ Management von älteren Patienten mit neu diagnostiziertem MM (TNE);

Katja C. Weisel, Uni-Klinikum Hamburg

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

1. Antikörper in der ersten oder in der 2. Linie?

- „Werkzeuge“ für die **Erstbehandlung**: EMA-Zulassungen: **Rd** (mit starken Infektionen) und **Dara-VMPre**: US-Studie 700 TNE-Pt`s: ORR: 91% ≥CR: 43%, 27 Mo-PFS: mit 60% Wahrsch. keine EMA-Zul.: **VCd** (sehr verbreitet), **VRd**: mPFS: 43Mo, mOS: 75 Mo, (US-Standard)
- **Dara-Rd** [MAIA-Studie] ORR: 93%, ≥CR: 48%, 30 Mo-PFS: mit 71%, 33 Mo-OS: mit 80% Wahrsch. **Dara-Rd** Standard bei NDMM u. TNE. MRD 10⁻⁵: 24%, Diese erreichen 36 Mo-PFS mit 95% Wahrsch.
- Für die **Erstlinie** in Folge zu erwarten: **ERd, Dara-VRd, IRd, Isa-VRd** [HD7] oder **Isa-KRd**.

2. Wie behandeln wir unfitte Patienten?

- Grundsätzlich haben fitte Patienten ein besseres Outcome (PFS und OS). Nicht zuletzt durch eine bessere Therapiekonsistenz (Bewältigung der Therapien)
- Patienten, die keine Drei- oder 4-fachkombination tolerieren, sollten mit **Rd** behandelt werden.
- Infektiöse Komplikationen sind die häufigste Nebenwirkung und sollten konsequent therapiert und vorgebeugt werden

3. Wie lange fragen wir uns das?

- Die Daten der Studien zu **Elo-Rd** und **I-Rd** werden in Kürze erwartet.
- Neuentwicklungen, insbesondere die Quadruplet-Therapie am Horizont (**Isa-VRd** u. **Dara-VRd**)

➤ Primärtherapie: Stratifikation und Monitoring;

Hartmut GOLDSCHMIDT, Uni-Klinikum Heidelberg

- „Heilungsrate“ gemäß NDMM-IMW Projekt mit 7.290 Pt`s nach 20 Jahren: 14,4%
- Das Rüstzeug gegen das MM umfasst neben den bekannten zugelassenen **IMiDs, PI`s, mAb`s**, folgende, in Studien befindliche Zielstrukturen:
 - >> **neue PI`s**, >>**neue IMiDs**, >> **Signal- und Transportweg-Hemmer PD 1/PDL 1, Kinase-Hemmer**,
 - >> **Bispezifische mAb`s (BiTE`s)**, >> **konjugierte mAb`s**, >>**CAR T-Zellen**, >> **Alkylatoren**.
- Das PFS ist bei max. einer fokalen Läsion dramatisch länger als wenn mehrere Läsionen vorliegen!
- Auch bis zu 70-jährige erreichen dieselben Erfolge mit SZT wie jüngere Pt`s (mOS ca. 60 Mo). Daher Kosten-Erstattung einer SZT bis zum 70sten LJ. Zwischen 70-75-jährige werden beobachtet. Das Lebensalter allein ist aber nicht entscheidend! Frailty führt zu doppelt so hohen Abbrüchen. Die OS-Wahrscheinlichkeit liegt nach 36 Mo bei 85% (Fit) und bei 60% (Frail).
- Die Fitness der Pt`s ist hinsichtlich Wirkstoff und Dosis klinisch gründlich zu untersuchen.
- **Dosisanpassung** bei prädisponierten Pt`s mit starken NW ist sinnvoll (insb. bei älteren Pt`s):
 - >> **Dex: 40 auf 10 mg/Wo**; >>**Len: 25 auf 10 mg/Tg**; >>**Bor: 1,3 auf 0,7 mg/m² Wo, sc**
- [HD4] **del 17p- HRI**: Therapie mit **Bor/Dox/Dex** 40Mo-PFS: 35%, 40Mo-OS: 75%
- [CONCEPT-Studie] für **HRI-Pt`s** mit durchgängig **Isa-KRd** wurde gestartet.
- Die Beurteilung der MRD wird zu einem wichtigen Entscheidungskriterium. Eine MRD neg (10^{-6}) bedeutet oft eine Verdoppelung der PFS und ermöglicht auch eine Therapieunterbrechung.
- Die Korrelation zwischen Tumorzellen im KM und zirkulierend im PB (**Liquide Biopsy**) ist dz. noch nicht zuverlässig genug. Die Verfahren der Sequenzierung werden aber laufend verbessert. Zur Verlaufskontrolle: klassische Biopsie (Beckenkamm) + ein Ganzkörper-MRT erforderlich!

➤ Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms;

Christoph DRIESSEN, Kantonsspital St. Gallen

1. Ausgangssituation klinisch und biologisch

- Mit jeder Therapielinie Reduktion der Kohorte um ca. 30%, des Ansprechens, der Dauer der SD und der therapiefreien Zeit. MM-Pt`s rezidivieren in der Regel [IFM/DFCI 2009] 50% nach 48Mo!
- Über den Verlauf des MM entwickeln sich zusätzlich zu den primären DNA-Defekten weitere Abweichungen (**BRAF, NRAS, KRAS, MYC-transl., MAF, MAFB**, etc.) und weitere DNA-Defekte.
- Ein Beispiel zeigt wie durch die Behandlungen über die Jahre verschiedene Clone verschwinden, während andere vermehrt auftreten.

2. Therapie-Indikatoren

- Unmittelbare Therapieindikatoren (klinisches Rezidiv):
 - > Neue Weichteiltum. oder Knochenläs.; > Größenzunahme bestehender Tum./Läsionen ($\geq 50\%$);
 - > Hypercalz. ($> 2,875$ mmol/L); >Hb-Abfall (≥ 2 mg/L, auf ≤ 10 g/L); Anstieg Kreatinin ($\geq 1,5$ mg/dL);
- Relative Indikation (Biochemisches Rezidiv):
 - > Verdoppelung des M-Protein innerhalb von 2 Monaten (≥ 5 g/L); In zwei konsekutiven Messungen von: Anstieg Serum M-Protein >10 g/L oder Anstieg Urin M-Protein $> 0,5$ g/24h oder Anstieg der involvierten Leichtkette um 25% bzw. 200mg/L

- Generelle Entscheidungsfaktoren:
 - > PFS von weniger als 12-18 Mo ergibt eine schlechtere Prognose;
 - > Late Relaps: mPFS: 100 Mo,
 - > Aggressivität des MM;
 - > Therapietoleranz des Pt;
 - > Pt-Präferenz;
 - > Sofort-Therapiebeginn bei HRI/aggressives MM;
 - > Überwachung möglich bei SRi und Ausschluss von Knochen-Läsionen.

3. Therapieprinzipien

- > Erneute SZT wenn zuvor mind. 18 Mo PFS
- > Triplets mit 2 nicht refraktäre Substanzen
- > Klassenwechsel bei Progress ohne therapiefreies Intervall
- > Behandlung bis zur max. Response, Ziel MRD neg.
- > Nach Erreichen eines Plateaus Erhaltungstherapie mit reduzierter Intensität

4. Nicht Lenalidomid-refraktär

- Gemäß Studien: **KRd**, mPFS: 26 Mo [ARPIRE]; **DaraRd**, mPFS: 45 Mo [POLLUX]; **EloRd**, mPFS: 20 Mo [ELOQUENT-2]; **IRd**, mPFS :21 Mo, [TOURMALINE-MM1]; **EloPomDex** mPFS: 10 Mo, mOS: >30 Mo [ELOQUENT-3];

5. Lenalidomid-refraktär

- Gemäß Zulassungsstudien:
 - KDex**, mPFS: 8,6 Mo [ENDEAVOR]; **DaraVd**, mPFS: 18 Mo [CASTOR];
 - PanVd** mPFS: 19 Mo; [PANORAMA-1]; **PomVd** mPFS: 11 Mo [OPTIMISM];
 - IsaPomDex**, mPFS: 12 Mo, 12-Mo OS: 72% Wahrsch. [ICARIA]; **VCyd**
- Phase 1b/2-Studien:
 - CyLenPre** mPFS: 13 Mo; **DaraPomDex**, mPFS: 9 Mo, mOS 18 Mo-Plateau [EQUULEUS];
 - DaraKDex** mPFS: 14 Mo; Weitere Kombis: **KPomDex; VCyd; PomDex; EloVd;**

6. Rezidiert, doppelt-refraktär (Len, Bor)

- FDA-Zulassung: > **SelinexorDex; SelinexorBorDex** [BOSTON]
- Phase III-Studien: > **PomDex; PanBorDex;** weitere Entwicklungen auf Basis **K/Pom/Dara/Isa**
- Phase II-Studien: > **DaraDex;** > **PomCyDex**, mPFS: 34 Mo, 48-Mo OS 65% [IFM/DFCI]; > **PembroPomDex; CarPomDex; DaraPomDex;**

Zusammenfassend existieren zahlreiche Rezidivtherapien zwischen denen keine direkten Vergleiche vorliegen und wozu unterschiedliche Auffassungen bestehen!

8

➤ Chancen im Zeitalter von Big Data, künstlicher Inteligenz, App`s und Chatbots?; *Friedrich OVERKAMP, Hamburg*

Die Entwicklung des „**Digital Healthcare**“ hat folgende Dimensionen

- m(obile) Health: Behandlungsoptimierung mit SmartWatches & Mobile Apps uam.
- e(lectronic) Health: Hospital Information System, Electronic Patient File uam.
- Big Data: Optimierung der Behandlung mit dem Wissen aus nationalen und intern. Datenbanken.
- Digital Media: Disease Awareness Portals, Patient Communities, Communication Channels uam.
- Sensors & Wearables: Body-In-Sensors & Microchips Disease-Prevention und Verlaufskontrolle
- Virtual Reality

Zukunft mit **künstlicher Intelligenz (KI)**:

- Anamnese bis zum Diagnose-Vorschlag
 - Pathologie, zB. Bilderkennung bei Mikrometastasen Mammakarzinom
 - Radiologie, Bilderkennung in Röntgen- und CT-Aufnahmen
- Voraussetzungen sind:
- KI-Modelle müssen extern validiert sein
 - Direkter Vergleich der KI- mit den Arzt-Befunden im gleichen Datensatz obligat!
- Die Technik des „Deep Learning“ bringt eine Sensitivität und Spezifität besser als bei Ärzten.
- www.onkowissen.de Leider nur für den Fachkreis zugänglich;
- www.onkopedia.com/de Teilweise allgemein zugänglich;
- www.cankado.com/de Analyse und Symptom-Tracking zur Verbesserung der Lebensqualität, der Patientensicherheit und des Behandlungsergebnisses. Leider nur über den Fachkreis zugänglich.

9

➤ **Zwischen Hoffen und Bangen - Was bewegt die Patienten im Rezidiv?;**

Monika ENGELHARDT, Uniklinikum-Freiburg

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

Was bewegt die Patienten

- > Das onkologische Team, > Behandlungswirkung, > Nebenwirkungen, > Familiäres Team,
- > Finanz-Probleme, > Soziale-, emotionale-, Kognitive- Rolle, > Physikalische Funktionsfähigkeit

Trend des relativen 5-Jahres-OS in den letzten 20 Jahren:

- Diagnose < 65 LJ: von weniger als 40% auf mehr als 60%
- Diagnose zw. 65 und 74 LJ: von 30% auf 50%
- Diagnose ≥ 75 LJ: von 20% auf 35%

Behandlungstrends in Jahren 2013 bis 2017:

- 1.-Linie: (ohne Hochdosis-Chemo) Konventionelle Zytostatika (M, Benda, Cy, Dox, etc.) durch vermehrten Einsatz von PI's und IMiDs ersetzt. Bei einer 78%igen Verwendung von Bor!
 - 2.-Linie: Vermehrter Einsatz von PI's, IMiDs, und Kombinationen, sowie Wirkstoffe der 2.-Generation (K, Pom, Elo, Dara, Pan, etc.). Immer noch wird zu über 40 % Bor eingesetzt.
 - 3.-Linie: Auf einer 43 %igen Bor-Basis haben die Wirkstoffe der 2.-Generation den Len-Einsatz deutlich reduziert. Die konvent. Zytostatika wurden wie in Line 1 u. 2 stark zurückgedrängt.
- Quality of Life (QoL) (bei 150 TN mit median 66 LJ und 3,7 J seit Diagnose) Einschränkungen durch:
- Fatigue (59%); Knochenschmerzen (51%); Schlaflosigkeit (36%); herabgesetzte Empfindlichkeit der Haut/Kribbeln (33%); Muskelkrämpfe (31%); Verdauungsprobleme/Verstopfung (28%); Periphere Ödeme (26%); etc.
- Durch ein refraktäres/rezidivierendes MM haben sich **Erscheinungen** wie:
Energieniveau, tägliche Aktivitäten, Müdigkeit, QoL, Konzentrationsniveau, Selbstständigkeit, Depressionen und Angstgefühle, uam. um mehr als 50% verschlechtert.
Schwäche und Gebrechlichkeit nehmen im Vergleich mit dem normalen Alterungsprozess stark zu.
 - Die **längeren mPFS** ergeben sich lt. Studien durch die Behandlung mit:
KRd (26 Mo, + bessere QoL)[ASPIRE]; **EloRDex** (19 Mo, +. b. QoL) [ELOQUENT-2];
IR/Dex (21 Mo) [TOURMALINE-MM1];

- **Körperliche Aktivität** (gem. WHO: > 150 Min/Wo Ausdauertraining mittl. Intensität und 2x/ Wo Krafttraining), bewirken:
 - > sehr deutlich weniger **Fatigue**, > merklich bessere **Verträglichkeit**, > deutlich weniger **Zusatzmedikationsbedarf**, > deutlich geringere **Dauer der stationären KKH-Aufenthalte!**
 - > Auch das **PFS und das OS verbessern sich eklatant** (Studie mit jeweils 53Pt **mit/ohne** sportlicher Betätigung). (**mPFS: 116 Mo gegenüber 37 Mo**) (**mOS: noch nicht erreicht gegenüber 104 Mo**)

10

➤ Die Qual der Wahl – Gibt es einen Therapiekompass im Rezidiv?;

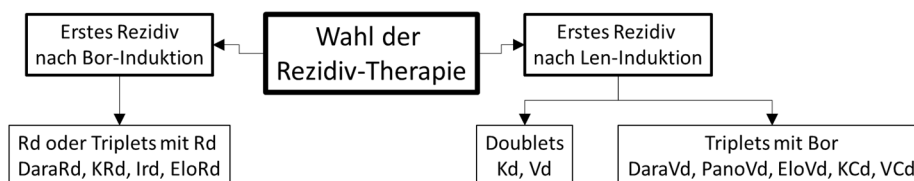
Katja C. WEISEL, Uni-Klinikum Hamburg

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

Therapie des Multiplen Myelom 2019 – Herausforderungen:

1. In der Regel wird eine kontinuierliche Behandlungsstrategie verfolgt
“Multiple Myeloma – **not a sprint, but a marathon**”
2. **Hochaktive 3er- und 4er-Kombinationen** bereits in den ganz frühen Therapielinien.

TNE Heute: Rd, VRd, VMPre, D-VMPre ;	In Zukunft: DRd, ERd, D-VRd, IRd, Isa-VRd
TE Heute: Induktion: VTd, VRd, VCd;	In Zukunft: KRd, D-VRd, D-KRd, D-VTd, Isa-VRd
Konsolidierung:	In Zukunft: D-VTd, KRd, IRd, VRd, D-KRd
Erhaltung: R,	In Zukunft: Ixa, Dara



In vielen Studien erzielten die **Triplets deutlich bessere ORR mit CR, sowie bessere PFS und OS.** Daher sollten im Rezidiv Kombinationstherapien ein Standard sein!

3. Die **Population refraktärer Patienten wächst kontinuierlich** an. Therapieresistenz ist eine wichtige und frühe Überlegung in der klinischen Praxis
 - Zunehmend **Len-refraktäre** Pt`s. Dz. Behandlung mit PI`s. Trotz guter ORR wenig PFS. Zukünftig: Simultan (intrazellulär: PI`s, Zyt, HDAC, Sel, Ven, Pom) PLUS (extraz.: mAb`s, BiTEs, CAR-T)
 - Car und Pom sind die wichtigsten Substanzen in der Behandlung refraktärer Pt`s und überwinden **Bortezomib- und Lenalidomid-Refraktärität**
 - Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab ist ein erwarteter neuer Therapiestandard
 - Weitere Neuentwicklungen sind am Horizont!

11

➤ Hype oder Hope - Immuntherapie?;

Hermann EINSELE, Uni-Klinikum Würzburg

- Problem: Geringe Beständigkeit der **CAR-T** Zellen, schwache T Zellen.
- **BiTE`s** (bi-spezifische Antikörper) sind einfacher, kleiner, besitzen symmetrisches oder asymmetrisches (natürliches) Format und es gibt viele Konstruktionsmöglichkeiten.
- **BiTE`s** funktionieren mit zwei Antigen-bindenden Regionen (Richtung Tumorzelle und Richtung T-Zelle) wie eine „Büroklammer“: Durch die räumliche Nähe erkennt die T-Zelle die Tumorzelle.

- Eine MM Pilotstudie mit Blinatumomab gegen CD3 und CD19 (seit 2015 für die ALL zugelassen) war nicht wirklich erfolgreich. CD19 ist nicht, bzw. nur gering auf MM-Zellen exprimiert.
- **AMG 420** (MM-BiTE auf CD3 x BCMA der ersten Generation): Pilotstudie (10 Pt`s): ORR von 70% und MRD-negativ CRs von 50%. Die geringe Halbwertszeit von Stunden wurde mit AMG 701 auf 7 Tage erhöht. Die unerwünschten Ereignisse (Zytokin-Freisetzungssyndrom, Lungenentzündungen, Port-Infektionen und PNP) treten in den ersten 72 Stunden auf und gehen dann rasch zurück
- Dz. forschen ca. 7 namhafte Firmen an MM-gerichteten BiTE`s (überwiegend CD3 x BCMA, CD38) in Phase 1 Studien. Es heißt also noch einige Zeit durchzuhalten.
- In Würzburg wird an verschiedenen BiTE`s (hämatologische und solide Tumore) gearbeitet. MM-BiTE (BCMA) seit 8/2015. Ebenso wird zur besseren Zielgenauigkeit an „**Hemibody**“ **Lösungen** (zwei Antigen bindenden Regionen Richtung Tumorzelle und eine Richtung T-Zelle) gearbeitet

12

➤ **Monoklonale Gammopathie mit klinischer Relevanz und Amyloidose;**
Stefan KNOP, Uni-Klinikum Würzburg

- Nicht nur MGUS (... unklare Signifikanz), sondern mittlerweile eine breite Palette von MG **mit** klinischer Signifikanz.
- Dabei sind **Niere** (MGRS) und **Nerven** (AL) wichtige Zielorgane/-gewebe.
- MGRS hat ein breites histopathologisches Spektrum und erfordert daher eine Biopsieindikation
- Durch zahlreiche Mechanismen des monoklonalen Ig treten Endorganschäden auf.
- Für die Therapiewahl ist die Art des Klons ausschlaggebend.

13

➤ **Supportivtherapien;**
Christof SCHEID, Uni-Klinikum Köln

Anfang der 90er lebten nach 2 Jahren nur mehr ca. 1,5% der Pt`s; heute sind es noch 95%!

Ziele der Supportivtherapie:

1. Reduktion der Frühmortalität (**Infektionen**), zB. mit antibiotischer Prophylaxe;
 - Dex-Dosis: GMMG-HD4-Studie (Bor/Dox/**Dex 40mg** Tag: 1-4, 9-12, 17-20)
 - GMMG-MM5-Studie (Bor/Dox/**Dex 20mg** Tag: 1-4, 9-12, 17-20)
 - >> Nicht-Hämatologische Infektionen: 27,1% (HD4) zu 9,9% (MM5) entspricht minus 64%!!! <<
 - 9.7.2019: DGHO-Warnhinweis betreffend **Fluorchinolone**. Vorsicht bei Einnahme mit Kortison.
 - **mAb** erhöhen das Infektionsrisiko (Cassiopeia-Studie mit Dara)
2. Reduktion der Therapie-assoziierte Morbidität, zB. durch **Zoster** (VZV)-Prophylaxe;
 - Bis zu 25% ist durch die **Len-Behandlung** eine VZV-Reaktivierung möglich, auch Jahre danach.
 - Studie mit Pt`s mit autologer SZT und VZV-Impfung ergab eine Reduktion der Zoster-Fälle um 70%.
3. Reduktion der Krankheits-assoziierten Morbidität, zB. durch Verhinderung von Knochenabbau.
 - Zoledronat (**Zometa**) kann die Skelettkomplikationen (SRE) gegenüber Clodronat im 3-Jahresvergleich um 20% geringer halten (27%<>35%) [MRC IX – Studie]
 - Eine 2-Jahres-Studie (2x 911 Pt`s) zeigt **nur einen minimalen Unterschied** in der kumulativen Inzidenz der SRE-Rate zwischen einer **4-wö. und einer 12-wö.** Verabreichung von Zomata.
 - 4- <> 12-wö: **erhöhtes Kreatinin:** 19,9%<>15,5% und **Kieferosteonekrosen (BONJ):** 1% vs. 2%
 - [JAMA "Journal of American Medical Association" 2017; 317(1): 48-58

- Eine prospektive randomisierte Studie (2x850 Pt`s) zw. **Zoledronat** (Zol) und **Denosumab** (Deno) (beide 4-wöchig) über 3 Jahre aus 2018 zeigt **keinen Unterschied in der Zeit bis zum ersten SRE**. Wohl aber bei **BONJ** (Zol 2,8% <> Deno 4,1%) und bei Infusionsreakt. (Zol 8,7% <> Deno 5,4%) [Raje et al, LANCET Oncologie 2018] [Raje NS., Terpos E., Willenbacher W., et al IMW 2017]

14

➤ **Allogene Transplantation;**

Nicolaus KRÖGER; Uni-Klinik Hamburg-Eppendorf

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

- EBMT (Europ. Society for Blood and Marrow Transplant) survey autologous SCT 2017
23.945 autologe und 17.155 allogene Transplantationen (ca. 90% hämatologisch).
MM-Transplantationen (2015-17): Allogen zw. 496 und 339, Autolog zw. 8.227 und 8.657
- **Allogene** SZT bei multiplem Myelom ist ein potenzielles Heilmittel. Günstiges Regime mit Bus/Cy. Allerdings liegt die Mortalitätsrate auch nach 2000 noch bei 6-30%. Auch bei Auto-SZT ca. 4%.
- EBMT-Analyse (1.477 Pt`s mit Auto/Allo first line) (nach 2004) zeigt **nach 10 Jahren ein PFS von 35%**.
- Ausgewählte Myelompatienten (**hohes Risiko**, d 17p, t(4;14)) profitieren frühzeitig von einer **Auto-Allo-Tandem-Transplantation**. Nach 5 Jahren: PFS 32% und OS 65% [Gagelmann et al., for CMWP]
- EBMT Daten (n>70.000): **Rezidiv nach 10 Jahren:** Upfront single Allo: **51%**; Auto-Allo: **57%**;
Upfront single Auto: **80%**
- Heilungswirkung einer Allo-Transplantation bei Rückfall nach Auto-Transplant muss erst in prospektiven Studien herausgefunden werden. Z.B. geplante GBA-Studie
- Neue intensive, aber „toxizitätsreduzierte“ Therapien werden derzeit untersucht, einschließlich neuer Wirkstoffe.
- Das Erreichen einer **molekularen Remission** induziert eine langfristige Freiheit von Krankheit und evtl. Heilung. Mit einer Lymphozyten-Infusion vom Spender wird dieses Ziel leichter erreicht.
- Konsolidierungs- und Erhaltungstherapien sollten einbezogen werden um mCR zu erreichen.

15

➤ **Sollen wir das „frühe“ SLIM CRAB – Myelom behandeln? - Pro;**

Wolfgang WILLENBACHER; Uni-Innsbruck

- **CRAB-Kriterien:** Endorganschäden durch Hyperkalzämie, an Nieren, durch Anämie, an Knochen,
- **SLIM-Kriterien:** Klonale PZ >10%, FLC-Ratio >100, WB-MRI (diffusionsgewicht. MRI) > 1 Läsion
- Es besteht ein **80%iges Risiko**, dass SMM innerhalb von 24 Mo zu einem MM transformiert.
- Molekulare Evolution des MM: Beim 1. Rezidiv bestehen an verschiedenen Stellen in unterschiedlicher Konzentration bereits **26 Mutationen/25 Pt`s** [Weinhold et al. Blood 2016]
- **QuiRedex-Studie Phase III mit HRI-SMM** [Lancet 2016;17:1127-36] zeigt unter Behandlung mit Len/Dex nach 90 Mo ein PFS von ca. 57% und ein OS von ca. 75%.
Unter reiner Beobachtung: ca. 10% bzw. 60%. Ähnliche Zahlen auch bei neueren Studien.
- **Schlussfolgerungen:**
 - Therapie bei geringerer Tumormasse, besserer Biologie, fitten und jüngeren Pt`s
 - Vermeidung von katastrophalen **Erstmanifestationen**
 - Erhaltung der **Therapiefähigkeit** und der **QoL**
 - Erhebliche **PFS-Vorteile** in Studien mit Rd, R, Rd-El

- **OS-Vorteil wahrscheinlich** und kuratives Potential bei jungen Standardrisiko-Pt's
- Lt. Intern. Myeloma Working Group ist die Behandlung **Standard**
- **Offene Diskussion:**
 - Die SMM-Hoch-Risikofaktoren sind nicht ausreichend definiert
 - Die Behandlung kann neue Klone hervorbringen
 - Die Dauer der notwendigen Behandlung ist noch nicht definiert.

16

➤ **Sollen wir das „frühe“ SLIM CRAB – Myelom behandeln? - Contra;**

Heinz LUDWIG; Wilhelminen Krebsforschungsinstitut

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

- Die Die Slim CRAB Richtlinien basieren auf falschen Annahmen daher sind sie falsch!
- Lt **Mayo-Klinik (1973-2004)**: MGUS führen in 40% der Fälle unerwartet und mit Endorganschäden zum MM. Jedoch unter folgenden Bedingungen: kein MRI eingesetzt, **schlechtes Follow-Up-Management**
- Andere Studien (> **60% KM-PZ**) binnen 2 Jahren: Mayo-Studie: **95%**; Griechische Studie: **62%**; US-Studie **41%**. [Rajkumar V, et al. NEJM 2011. Kastritis E, et al. Leukemia. 2013;27:947 953 . Wu V et al., Blood Advances 2018] Ähnlich auf Basis **FLC-Ratio >100** oder **≥ 1 fokale Läsion**: „Transformation rate after 2 years varies between 34% 95%“

PRO	CONTRA
1. Vermeidung schwerwiegender Komplikationen	Kein Problem bei regelmäßigem, adäquatem 3 mo-Follow-Up
2. Bessere Therapietoleranz weil jünger	Heute werden Patienten bis 75 Jahre transplantiert
3. Geringere genetische Komplexität und Therapieresistenz:	Mutationsrate bei Patienten unter Len-Erhaltungstherapie nicht höher als bei unbehandelten Pt's (Myeloma XI-Studie)
4. Größere Chance tiefe Remissionen zu erreichen:	Wichtigsten Risikofaktoren für OS sind Genexpression, Mutationsrate, Zytogenetik, LDH; jedoch <u>nicht</u> Tumormasse
5. Die QuiRedex Studie zeigt einen Vorteil für eine vorzeitige Therapie:	Die Studie stützt jene, die ohne genügend Evidenz eine Hypothese zur Tatsache erklären.

- **Kritische Punkte der QuiRedex Studie:**
 - Keine moderne Bildgebung
 - FLC wurden nicht zur Follow Up Kontrollen herangezogen
 - Studienendpunkt in Kontrollgruppe (Nachweis von CRAB Kriterien) verunmöglicht zeitgerechte Therapieeinleitung
 - Keine einheitliche Therapie in der Kontrollgruppe
 - Ergebnisse basieren auf nur 59 bzw. 62 Patienten

Derzeitig keine überzeugende Evidenz für Überlebensgewinn durch frühe Therapieeinleitung beim HRI SMM
- **Internationale Expertenmeinungen:** [1) Rosinol L et al., Br J Heamatol 2003; 2) Bhutani M et al., ASCO Ed Book, 2015; 3) KumarS Blood Advances 2018; 4) Kapoor and Rajkumar, Blood Cancer 2019].
 - 1) Patients with SMM can be safely observed for long periods of time
 - 2) Currently, few data are available to support the use of biomarker guided treatment
 - 3) There exists no evidence to suggest that early intervention in SMM, even when limited to patients at highest risk of progression to active MM, leads to improved overall survival
 - 4) The role of early intervention in patients with high risk SMM is unclear.

- **Schlussfolgerungen:**
 - Prädiktoren für die Progression von Pt's mit Slim CRAB zum positiven MM sind ungeeignet.
 - Aufgrund der unpräzisen Prädiktion ist eine Überbehandlung unausweichlich
 - Bisher liegt keine einzige randomisierte Studie bei SLIM CRAB positiven Patienten vor, geschweige denn eine Studie, die einen Überlebensvorteil nachweist
 - Eine sofortige Therapieeinleitung bei allen Patienten die SlimCRAB Kriterien erfüllen, steht im Gegensatz zu den Prinzipien einer Evidenz basierten Medizin

17

➤ Integrative Onkologie – eine Gratwanderung (?);

Jutta HÜBNER; Uni-Klinikum Jena

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

- Komplementäre und Alternative Medizin (KAM):
 - Holistische Systeme: TCM, Ayurveda, Homöopathie
 - Mind-Body-Medizin: Meditation, Gebet, Kunst-, Musiktherapie
 - Biologisch basierte Therapien: Heilkräuter, Vitamine, Spurenelemente, andere Nahrungsergänzungsmittel, Diäten
 - Manipulative und körperorientierte Verfahren: Massage, Chirotherapie, Osteopathie, Wärme/Kälte, Wickel und Auflagen, Lymphdrainage
 - Energietherapien: Reiki, TherapeuticTouch, Qigong
- Warum gehen Patienten zum Arzt für KAM:
 - „... weil sie sich mehr Zeit nehmen“
 - „Ich habe die Wirksamkeit bereits erfahren“
 - „... weil ich Angst vor den Methoden der Schulmedizin habe“
- Was kann ich selber tun? >> Bewegung und Ernährung ist evidenzbasiert
- Wer kümmert sich um die NW? >> Nahrungsergänzungsmittel, alles was >1€/Tg ist Mumpitz
- Risiken:
 - Fall Mammakarzinom: **Antioxidantien** unter Therapie nicht sinnvoll
 - Fall Hodgkin Lymphom: **Mistelinjektionen** führen zu falsch positivem PET
 - Fall Checkpoint-Inhibitoren plus Mistelgabe: Kein Unterschied in den NW, aber zu wenige TN
 - Fall **Homöopathie**: Vorsicht vor Geschäftemachern
 - Fall **Selen**: Vorsicht, sowohl zu viel als auch zu wenig kann schaden.
 - Fall **Vitamin D**: Derzeit laufen viele Studien. Ergebnisse demnächst.
- Aufrichtigkeit und **Wahrhaftigkeit** in der Arzt-Pt-Kommunikation; Signifikant häufigere Nutzung von KAM bei Patienten, die mit Informationen zur Krankheit unzufrieden sind.
- Krankheitswahrnehmung, **Selbstwirksamkeit** und Kontrollüberzeugung korrelieren mit KAM-Nutzung;
- **Prüfungen vor dem KAM-Einsatz:**
 - Gibt es eine Hypothese zur Wirkung und ist diese „solide“?
 - Gibt es Daten zum Nutzen? Wie gut ist diese Evidenz?
 - Gibt es Daten zum Schaden? Studiendaten? Experimentelle Daten?
 - Im Zweifelsfall: **Pro Sicherheit!**

18

➤ **Genetische und klinische Risikofaktoren;**

Mascha BINDER; Halle (Saale)

- IMWG Cytogenetic Consensus Criteria:
 - **HRI-FISH:** t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p), gain(1q), Karyotype del(13), GEP-HRI-Signatur
 - **SRI-FISH:** Alle anderen, inkl. t(11;14), t(6;14)
- Bei del(17) ist das Outcome auch abhängig von einer **mono- oder biallelen** (von 2 Seiten vererbten) Genveränderung (**TP53-Inaktivierung**). Die MMRF CoMMpass Studie mit 1150 Pt`s zeigt mPFS=755 Tg und mOS=880 Tage bei **biallelem TP53-Verlust**, gegenüber 1.130 Tg bzw. >2.000 Tage bei normaler Funktion. Nicht jeder Pt mit TP53-Inaktivierung ist gleich. Ähnliches gilt für t(4;14) oder 1q gains.

19

➤ **Hochrisiko Myelom, Rolle neuer Therapien;**

Florian BASSERMANN; Uni-Klinikum München

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

- Mayo Klinik 2006-2010 nach 6 Jahren: HRI-OS 35% und Sri-OS 65% Wahrsch.
- IMWG-Empfehlungen: **PI`s oder mAb in Kombi mit Rd** reduzieren deutlich den neg. Effekt. Ebenso kann eine Tandem-**Transplantation (Auto/Allo)** einen positiven Einfluss haben
- **Erhaltung** mit **Len** bzw. in Kombi mit **Elo, Dara oder Isa, sowie mit I** bringt Erfolge.
- Das Erreichen von MRD-neg. verlängert das PFS. Dieses soll mit **4-fach-Kombis** erreicht werden.
- Phase 2 Studie mit dem hochselektiven und potenten **BCL-2 Inhibitor Ven plus K/Dex** zeigt für **HRI**-Pt`s ein ORR von 83% mit einem CR von 33% und für **SRI** ein ORR von 76% mit \geq CR von 38%
- CAR-T Cells, BiTE`s und Antibody Conjugate auf BCMA werden **weitere Fortschritte erwartet**.
- Mit „Myeloma-Developing Regimes Using Genomics“ (**MyDRUG**) tun sich völlig neue Wege auf

20

➤ **Management klinischer HRI-Situationen: Extramedulläre Erkrankung (EMD), Plasmazelleukämie, ZNS (Zentrales Nervensystem) Befall;**

Martin GRAMATZKI; Uni-Klinikum Schleswig-Holstein

- **Ca. 10-15% der Pt`s** entwickeln eine EMD, Anteil steigend.
 - mOS von Knochen- zu Weichteil-bezogener EMD: 12 Mo zu 5 Mo
 - Horizon Ph II Studie mit 44 EDM-Pt`s mit **Melflufen zeigt leichte Erfolge**.
 - Durch **Dara-Behandlung steigt die Inzidenz** (40% versus 11%).
- Die Beteiligung des ZNS verkürzt das OS dramatisch (mOS: < 1 Jahr)
- Kriterien für eine **Plasmazell-Leukämie (PCL):** >20% PZ im PB > abs. 2.000 PZ/mm³
- **Charakteristik** von Pt`s mit PCL: > EDM, > Zytopenie, > Hyperkalzämie, > Nieren-Insuffizienz, > erhöhtes LDH, > hohes β_2 Mikroglobulin, > typischer Weise Ig-Schwerketten involviert, t(11;14), > hoher Anteil von del(17p), t(14;16), t(4;14)
- **mOS** bis 2005 nur 5 Mo. Derzeit VCD, VRD, KCD: mOS: 10 bis 35 Mo., einzelne bis zu 10 J. **KRD-Dara plus Auto-/Auto-SZT** (IMF-Studie 2018) ist im Gange
- Besondere Erfolge sind mit **VenVD-Dara**, bzw. mit dem Einsatz der **BiTE`s** zu erwarten!

➤ **Mechan. Stimulation des Knochens verursacht molekulare Veränderungen der Extrazellulärmatrix und hat Einfluss auf die Dissemination der MM-Zellen;**

Franziska JUNDT; Uni-Klinikum Würzburg

- Der **Knochenstoffwechsel** ist ein besonders komplexes Zusammenspiel von Osteoklasten, Osteoblasten, MM-Zellen ua. Letztere hemmen die Osteoblasten und aktivieren die Osteoklasten
- Ein Mausmodell hat gezeigt, dass zykl. Druckbelastung des Schienbeines (10N, 216 Zyklen/Tg, mit 4 Hz, 5 Tage/Wo über 3 Wo die Ausbreitung der MM-Zellen vergleichsweise drastisch verringert.
- Bei der zykl. Druckbelastung beim Menschen wurde mittels RNA-Sequenz-Analyse herausgefunden, dass **gewisse Gene** (Collagen, Fibronectin, Matrilin, Tenascin, Hyaluronan, etc.) **hochreguliert** und **andere runterreguliert** und dieserart ein gewisser Ausgleich des MM-Einflusses erzielt wurde.
- In einer **Vorstudie mit 15 MGUS/SMM-Pt`s** (47-73 Jahre) wurden innerhalb von 6 Mo (30-45 Min, 2x/Wo, auf einer Vibroplatte bei 16-30 Hz) folgende Daten gemessen:

- DKK1 (-Erhöhung hemmt die Osteoblasten):	Von 55,1 >> 43,8 (pmol/L)	^ minus 20%
- APL (Unterstützt die Osteoklasten):	Von 79,0 >> 67,0 (U/L)	^ minus 15%
- P1NP (korreliert mit skelettalen Metastasen):	Von 45,5 >> 41,2 (µg/L)	^ minus 10%
- Femurhals T-Score (Soll >-1):	Von -0,8 >> -0,6	^ plus 20%
- Eine Studie mit 110 MM-Pt`s wurde gestartet.

22 Nicht besucht. Siehe Vortragsfolien.

➤ **Innovative Therapiekonzepte im MM: Neue Optionen;**

Monika ENGELHARDT; Uni Freiburg

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

- Die **Rezidivtherapie-Entscheidungen** sind herausfordernd, weil einbezogen werden muss: vorausgehende Therapien, Reaktionen darauf, MM-Biologie, Pt-Fitness, Pt-Vorlieben und NW.
- Die neuen **mAb`s** in Kombi mit PI`s und/oder IMiD`s erweitern die Behandlungsmöglichkeiten. Mit exzellenter Verträglichkeit. (Siehe auch in den Regularien der ESMO, NCCN, EMN und IMWG).
- **Abnahme der Rem.-Dauer** und der Reaktionstiefe mit jeder Therapielinie (PNP, starker Verlust an KM-Reserve, Mangel an Blutzellen, mang. Belastbarkeit): 1. Rezidiv: Ø13 Mo, 2. Rezidiv: Ø5-7 Mo
- Behandlungsmöglichkeiten und -Ergebnisse siehe Vortrag von Christoph DRIESSEN.
- **Hauptsächliche Nebenwirkungen:**
 - Elo: Infusionsreaktionen, Infektionen
 - Dara: Infusionsreaktionen, Neutropenie, Infektionen
 - Isa: Infusionsreaktionen, Neutropenie, Infektionen
 - Pom: Infektionen, Thromboembolie
 - Len: Infektionen, Thromboembolie
 - Car: Herzprobleme
 - Bor: PNP
 - I: Gastrointestinal, Übelkeit
 - Pan: Gastrointestinal, Übelkeit, Fatigue
 - Cy, Mel, Ben: Hämatologische Toxizität, Immunsuppression, Infektionen

- **Überblick Immuntherapie-Optionen:**
 - **Breite Immunmodulierende Effekte (IME):** IMiDs
 - **mAb** (Ziel Immun- und/oder Tumorzellen, mit IME): CD38, SLAMF7, mAb-Konjugate, PD-1/PD-L1
 - **BiTE`s** (Ziel I- und MM-Zellen): Bispez.-T-Zellen- oder - Natürliche Killer-Zellen (NK)-Engagers
 - **Impfungen** (die Aktivität des I-Systems antreiben): Zell-basierte-, Peptide-basierte Impfungen
 - **Spez. behandelte Zellen** (aktivierte I-Zellen): CAR-T-Zellen, adoptive NK-Zellen, Allo-SZT

23

➤ **Neue Daten zur Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern - Aktuelle Studienkonzepte;**

Katja C. WEISEL; Uni-Klinikum Hamburg

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

- **Geschichte CD38 mAb:** F&E 1990-2008; First in Human: Dara 2008; Isa 2010; MOR202v 2011
- Hochaktive 3er- und 4er-Kombi mit **CD38 mAb** bereits in den ganz frühen Therapielinien.
Werte aus den laufenden Studien

HEUTE

- **TNE**
VMPre, D-VMPre
Rd, VRd,

- **TE - Induktion**
VTd, VRd, VCd;

- **TE - Konsolidierung:**

- **TE - Erhaltung:**
R

ZUKUNFT

- [POLLUX, Ph III] **D-Rd** (mPFS 45 Mo., MRD(10⁻⁵) 30%)
- [MAIA, Ph III] **D-Rd** in der Erstlinie
- [CASTOR, Ph III] **D-Vd** (mPFS 17 Mo., MRD(10⁻⁵) 14%)
- [CEPHEUS] **D-VRd** (ab 2019);
- [CONCEPT Ph III] **Isa-KRd** (für HRI-Pt`s 12 Zykl.)
- [IMROZ] **Isa-VRd** (ab 2018)
- [ELOQUENT-1] **E-Rd**,
- [C16014] **IRd**,
- [CASSIOPEIA, Ph III] **D-VTd** (30 Mo-PFS: 85%, -OS: 96%),
- [GRIFFIN, Ph II] **D-VRd** (ORR 94%, ≥CR 6%),
- [ENDURANCE, Ph III] **KRd** (18 Zy-MRD-neg 71-90%;)
(HRI-Pt`s: 80-100%),
- [CONCEPT, Ph III] **Isa-KRd** (für HRI-Pt`s 6 Zykl.)
- [HD7, Ph III] **Isa-VRd** (ab 2019-02)
- [HD6] **E-VRd**
- [DSMM XVII, Ph III] **E-KRd**
D-KRd, ,
- [GRIFFIN, Ph II] **D-VRd** (ORR 100%, ≥CR 63%),
- [CONCEPT, Ph III] **Isa-KRd** (für HRI-Pt`s 4 Zykl.)
D-VTd, KRd, IxaRd, VRd,
- [GRIFFIN, Ph II] **D-R** (13 Mo-ORR 100%, ≥CR 94%),
- [CONCEPT, Ph III] **Isa-KR** (für HRI-Pt`s)
- [CASSIOPEIA, Ph III] **Dara** (Ergebnisse demnächst);
- [HD7, Ph III] **Isa-VRd** (ab 2019-02)
- [OPTIMUM, Ph III] **Ixa-R** †

- **RR/MM beyond CD38:** [KarMMa-3, Ph III] **BCMA-CAR-T Cell bb2121**
 [AMG420/710, Ph I] **BiTE AMG 420/710**
 [DREAMM-6, Ph II] **BCMA-ADC**
 [CC-220-MM001, Ph I/II] **Iberdomide bzw. CC220**
 [OCEAN, Ph III] **MelDexPom**
 [MMRF **MyDrug**, Ph I/II] **“Investigational Agent”+IPomDex**
- RB-Recherché (CT-Gov)** [BELLINI, Ph III] **VenBorDex** gestoppt wegen Todesfälle
 [CANOVA, Ph III] **VenPomDex** (t(11;14) Erg.: 07/2022)

24

➤ **Anti-CD38-mAb eine erfolgreiche Therapieoption bei Pt`s mit RR/MM;**

Igor Wolfgang BLAU; Charite, Berlin

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

1. **mAb`s gegen CD38** sind fester Bestandteil der MM-Therapie im Rezidiv und bei Refraktärität
 - CD38 wird auf Myelomzellen in hohem Maße und allgegenwärtig exprimiert. Allerdings auch auf vielen anderen Zellen. Daher NW bei Immunantworten, Stoffwechsel, Oxytocin-Produktion, etc.
 - CD38 Therapeutika sind: **Dara; Isa; In klinischer Testung: MOR202; TAK-079, -573, -169;**
2. **Daratumumab** in Kombinationen ist hochwirksam
 - Dara hat immunvermittelnde, direkte anti-Tumor- und Immunmodulations-Effekte.
 - Allerdings als Monotherapie bei stark vorbehandelten (5 Linien) Pt`s mäßig wirksam [SIRIUS]. Erst in Kombi mit V, R und d [POLLUX und CASTOR] erfolgreich: mPFS 45 bis über 50 Mo. Zum Vergl.: IRd: 21 Mo [TOURMALINE]; E-Rd: 19 Mo [ELOQUENT-2]; Isa-Pd: 11,5 Mo [ICARIA]
3. **Isatuximab/Pomalidomid**, Wirksamkeit insb. nach IMiD-Vortherapien und -Refraktärität [ICARIA] ORR: 60%; Medianes PFS 11,5 Mo; 12Mo-OS 72%; NW: Neutropenie, Thrombozytop.
4. **Elotuzumab/Pomalidomide**, Wirksamkeit bei Len- und PI-Refraktärität wird erwartet [ELOQUENT-3, Ph II] mPFS: 10,3 Mo; 18-Mo PFS: 34%; 18-Mo OS: 68%
5. **MOR202 und TAK-CD38 mAb** in klinischer Testung

25

➤ **The BCMA CAR T Cell Therapie (bb2121) Outcomes from Phase 1 support Phase 3 [KarMMa] versus Standard Triplet Rgimes;**

Hermann EINSELE; Uni-Klinikum Würzburg

- **Konstruktionsdesign:** (innen > außen): T-Zell-Aktivator, Co-Stimulator, Linker, Tumor-Bindung.
- **Randbedingungen und Ablauf** der Therapie siehe Homepage unter Rückblick: „NEUES ZUR CAR-T ZELLEN THERAPIE AUS DER MEDUNI/AKH WIEN vom Mai 2018“
- **Charakteristik der [CRB 401] Ph1 Studie:** TN:21; 37-74 Jahre; 1-16 Jahre nach Diagnose; mittlere Fitness; alle mit STZ; 60-80% refraktär auf Bor, Car, Len, Pom, Bor/Len; 43% auf Dara.
 - Verabreichung verschiedener Dosen von 50 bis 800x10⁶ Zellen
 - Schwere NW (Grad 3-4): 6% CRS; 3% reversible neurologische Toxizität; 85% Neutropenie (mediane Erholung 1,5 Wo); 45% Anämie; 45% Thrombozytopenie (2,5 Wo); 6% Infektionen.
- **Ergebniszahlen:** 90% ORR; 30% ORR bei EDM; 45% ORR bei HRI, 50% CR und sCR; 80% MRD neg; 12 Mo mPFS; >>>Start der Ph3 [KarMMa] –Studie.
- **Charakteristik der [KarMMa] Ph3 Studie:** 150 Pt`s; 2-4 Vorlinien inkl. Dara; Dauer bis 2024

26

➤ **Die Rolle des metabolischen Faktors Sirtuin 3 im KM-Stroma bei MM;**

Olga BLAU, Charitè Uni-Med Berlin

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

- **Sirtuine** (multifunktionaler Enzyme) beschleunigen als Katalysatoren chemische Reaktionen. Als KM-Stromazellen (Stütz- und Ernährungsfunktion) in der mitochondrialen Membran. Senken die Produktion reaktiver Sauerstoffklassen, Folge: Alterung und Karzinogenese.
- Das **mitochondrialen Membranpotential** wird stark beeinflusst. Dazu ist Zell-Zell-Kontakt zwischen KM-Stromazellen und den Myelomzellen erforderlich.
- **mAb`s gegen CD38** verändern signifikant die SIRT3-Expression, während mAb gegen SLAMF7 alleine ohne signifikanten Einfluss bleibt (in vitro)

27

➤ **Wahl der effektivsten Therapie in der Erstlinie oder aufsparen für das Rezidiv?**

Ein Debatten-Vortrag;

Martin KORTÜM, Uni-Klinik Würzburg

1. Die Vielzahl der Behandlungsoptionen macht die Wahl zur **Herausforderung (27 Kombis)**
Der **Anstieg** der Tumorzellen erfolgt beim MM meist **exponentiell**, dh. bei MRD neg. dauert es.
2. **Kriterien für die Wahl in der Erstlinie.** Das Behandlungsschema hilft nur teilweise:
 - **SZT-Kandidat:** ja/nein
 - **Wenn TE:** Induktionstherapie (4 versch. Triplets oder 3 versch. Doublets)
 - **Nach SZT:** Konsolidierung (4 versch. Triplets), Erhaltung (3 versch. Therapien) oder Keine
 - **TNE:** Je nach Gebrechlichkeit, Begleiterkrankungen oder Behinderungen sind Triplets-, Doublets- oder Mono-Therapien aus 15 Kombis möglich
 - Das Therapieziel muss an die **Lebenswirklichkeit des Patienten** angepasst werden. Bei jungen, organegesunden Patienten Vermeidung von Resistenzentwicklungen und Langzeitkontrolle
3. **Verfolgung der Biologie des Myeloms** durch:
FISH, Genexpression Profilierung, Translokations-Klassen, Gen-Mapping, Analyse miRNA, NGS dabei sind bisher **12 zytogenetische Untergruppen** mit eigenständigem Risikoprofil klassifiziert.
 - **Die klonale Evolution wird wesentlich durch die Therapie beeinflusst!**
Jede komplette Remission bewirkt danach eine Verzweigung des Mutations-Clusters!

28

➤ **Wahl der effektivsten Therapie in der Erstlinie oder aufsparen für das Rezidiv?**

Ein Debatten-Vortrag;

Igor Wolfgang BLAU; Charite, Berlin

1. **Die Primärtherapie muss maximal effektiv sein.** Mind. 4-fach Kombinationen
[CASSIOPEIA] Induktion und Konsolidierung mit D-VTd vs. VTd:
ORR 93% vs. 90%; ≥CR 39% vs. 26%; 30-Mo PFS 85% vs. 70%
[FORTE] KRd+SZT vs. Kcd+SZT nach Konsolidierung MRD neg.: 58% vs. 41%. Ähnlich 20x KRd 54%

2. Verwendung von **Kombinationen von Substanzen unterschiedlicher Klassen** (bis 4-fach Kombi!)
Alte Triplets ergänzt durch einen **mAb**: Dara [ALCYONE], Elo [DSMM XVII], Isa [HD 7] u [CONCEPT])
3. **AST und Tandem** mit Melphalan dz. und auch in den nächsten 5 Jahren ein wichtiges Element
2018: Vgl AST vs. Tandem AST nach 10J: mPFS 37,7 vs. 46,6 Mo; 10-Jahres OS 42% vs. 55% Warsch.
4. **Erstlinientherapie soll alle therapiewirksamen Substanzklassen enthalten.**

29

➤ **Falldiskussionen: Herausforderungen der Erstlinientherapie;**

Markus MUNDER; Uni-Klinik Mainz

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

- **Parameter der Therapieentscheidung:**
 - Krankheit / Risikomerkmale: Zytogenetik; Aggressive Krankheitsdynamik; etc.
 - Patient: Alter und Gebrechlichkeit; Komorbiditäten: Niere? PNP? Thrombosen; Wünsche; Lebensumstände; Compliance; etc.
 - Therapie: Toxizitäten; Begrenzung vs. Dauertherapie; lfr. Planung; Applikation: i.v. / s.c / p.o.
- **Meta-Analyse (20 Studien per 2018):** zeigt DaraVMPre bzw. VMTPre mit bester Wirkung im Vgl.
 - Per 2017: [VISTA] VMPre: mPFS: 22 Mo, mOS: 56 Mo; [FIRST] Rd kont.: mPFS: 26 Mo, mOS: 59 Mo
 - Per 2017: [SWOG S0777] VRd: mPFS: 43 Mo; mOS: 75 Mo
 - Per 2018: [ALCYONE] Dara-VMPre: 24 Mo-PFS: 62% (Plateau); MRDneg.: 22%, diese 24 Mo-PFS: 75%
- **Erstlinien-Optionen:**

TE:	VCd+SZT+R;	>>>>	Dara-VTDex
TNE:	V(C)d	>>>>	Dara-VMPre
	VRd	>>>>	Dara-Rd
	Rd	>>>>	Elo-Rd; I-Rd

30

➤ **Falldiskussionen: Rezidivtherapie, ... und was kommt danach?;**

Britta BSEMER; Uni-Klinik Tübingen

Siehe auch: <https://www.professionalabstracts.com/dgho2019/slides/>

- Optionen 1. Rezidiv: Rd, Dara-Dex, Dara-Vd, Dara-Rd, Kd, KRd, Elo-Rd, PomVd, IRd
Datenlage per 2017: Triplets vor Doublets, bestes Triple: [POLLUX] **Dara-Rd**: mPFS: 45 Mo
Hochrisiko: 1.[POLLUX] **Dara-Rd**: mPFS: 27 Mo; 2.[ASPIRE] **KRd**: mPFS: 23 Mo
3.[TOURMALINE] **IRd**: mPFS: 21 Mo
- Einflussfaktoren: Vortherapie und Dauer des Ansprechens auf Vortherapie, symptomatisches vs asymptomatisches Rezidiv, Extramedullärer Befall, Zytogenetik
- Fall mit **Dara-Vd**: Infusionszeit (>>sc), Infusionsreaktion (>> entsprechende Prämedikation); Blutgruppentest /Antikörpersuchtest vorab (>> positiver indirekter Antiglobulintest bis zu 6 Monate nach Daratumumab), Response-Bewertung (endogenes M-Protein vs Antikörper), HBV-Status (Hepatitis-Reaktivierung)
- Fall mit **Carfilzomib** Kardiotoxizität (>>Echokardiographie!), Nephrotoxizität, Phlebitis/“Venentoxizität“ (>>zentraler Zugang/Port), Umstellung auf 1x wöchentliche Gabe analog [ARROW]-Studie