

## Forschungspreis 2024 der Hamburger Krebsgesellschaft e.V.

Laienverständliche kurze Zusammenfassung von  
*Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma*  
(Leypoldt et al., <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.23.01696>)

Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste hämatonkologische Erkrankung mit knapp 7000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland und gilt als unheilbar. Sie betrifft vor allem ältere Menschen und entsteht in bestimmten weißen Blutkörperchen, den Plasmazellen. Diese Zellen befinden sich im Knochenmark und produzieren normalerweise Antikörper, die das Immunsystem unterstützen. Beim multiplen Myelom jedoch vermehren sich krankhafte Plasmazellen unkontrolliert und verdrängen gesunde Zellen im Knochenmark, was Immunschwäche, Knochen- und Organschäden verursachen kann. Bei einem Viertel der Patient:innen liegt ein Hochrisiko-Myelom vor, das durch genetische Veränderungen charakterisiert ist, die zu einer aggressiveren Verlaufsform führen. Diese Hochrisiko- Patient:innen sind aufgrund des aggressiven Krankheitsverlaufes oftmals von klinischen Studien ausgeschlossen und weisen trotz der Fortschritte in der Myelomtherapie in der letzten Jahre noch immer eine deutlich eingeschränkte Prognose im Vergleich zu Standardrisikopatienten auf, sodass neue innovative Therapiekonzepte benötigt werden.

Die akademische multizentrische GMMG-CONCEPT-Studie, deren Studienleiterin Frau Dr. Leypoldt gemeinsam mit Frau Prof. Weisel ist, ist dabei international eine der ersten Studien, die sich isoliert dem Hochrisiko-Myelom widmet und untersuchte die Wirksamkeit einer neuartigen Vierfach-Kombinationsherapie aus den Medikamenten Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-KRd) in einem hinsichtlich Kombination und Dauer intensivierten Therapieschema. Das Ziel dieser Therapie ist es, alle nachweisbaren Krebszellen zu beseitigen (eine Negativität für die sog. Minimale Resterkrankung (MRD) zu erreichen), um die Krankheit effektiv zurückzudrängen und Rückfälle bestmöglich zu vermeiden bzw. hinauszuzögern.

Die Therapie mit Isa-KRd erwies sich in der CONCEPT-Studie dabei als sicher und effektiv und wurde sowohl bei Patient:innen eingesetzt, die jünger als 70 Jahre und fit genug für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation waren, als auch bei älteren und vorerkrankten Patient:innen. Über 80 % der transplantierten und fast 70% der nicht transplantierten Patient:innen erreichten den Zustand der MRD-Negativität. Diese tiefen Remissionen waren dabei langanhaltend, was mit einem im Vergleich zu historischen Daten deutlich verbesserten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben einhergeht: mehr als die Hälfte der Studienteilnehmenden sind sechs Jahre nach Behandlungsbeginn noch ohne Rückfall der Erkrankung am Leben. Der hochsignifikante Prognosevorteil einer tiefen, MRD-negativen Remission konnte gesondert statistisch gezeigt werden. Zum Vergleich lag bis zur Entwicklung solcher Behandlungsansätze, wie sie in der CONCEPT Studie durchgeführt wurden, das mittlere Überleben von Hochrisikopatient:innen bei nur etwa 2-3 Jahren.

Die in der CONCEPT-Studie erzielten Ergebnisse sind von besonders hoher klinischer Relevanz, da sie das Konzept eines breiten Einsatzes von 4-fach Behandlungen (Quadruplets) von Beginn der Therapie an in der ersten Behandlungsphase (Induktion), aber auch nach Erreichen eines tiefen Behandlungsansprechens in der sog. Erhaltungsphase über insgesamt etwas mehr als 3 Jahre Behandlungsdauer als Standard für Patient:innen mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Multiplen Myelom im Kontext weiterer international erzielter Ergebnisse etablieren und somit zur Weiterentwicklung und Verbesserung der Behandlung des Hochrisiko-Myeloms aktiv beigetragen haben. Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen der CONCEPT Studie wurde das Isa-KRd-Regime in die onkologischen NCCN-Behandlungsrichtlinien in den USA für diese Patient:innengruppe aufgenommen und auch in den deutschen Onkopedia-Guidelines empfohlen.