

Geduld und Fortschritte bei der Suche nach einer Heilung

15. April 2021

Eine Heilung des Myeloms zu erreichen, ist das, was sich jeder Patient wünscht, und es ist das ultimative Ziel aller Myelom-Forscher. Im Jahr 2012 gründete der IMF die [Black Swan Research Initiative](#) (BSRI) mit dem alleinigen Ziel, nach einem Heilmittel zu suchen. Es wurden große Fortschritte erzielt, aber es braucht Zeit, um zu wissen, ob auf lange Sicht hervorragende, tiefe Remissionen aufrechterhalten werden.

Die zentrale Rolle der MRD-Tests (minimale Resterkrankung)

Ein erster Schritt für das BSRI-Team bestand darin, zuverlässige, empfindliche Methoden zur Beurteilung niedriger Myelomwerte nach sehr erfolgreicher Behandlung zu etablieren. Das ursprüngliche Ziel war einen "kein MRD festgestellt"-Status zu erreichen. Das bedeutet, dass bei einer Höhe von null von einer Millionen gezählten Zellen im Knochenmark, nachdem ein Patient die aktuell besten Therapien bekommen hat, kein Myelom nachgewiesen werden kann. Eine Sequenzierungsmethode zum Testen (Sequenzierung der nächsten Generation) wurde verfügbar, und eine durchflusszytometrische Methode (Durchfluss der nächsten Generation) wurde von einem Team spanischer Forscher an der Universität von Salamanca entwickelt. Beide ermöglichten die [Dokumentation dieses tiefen Reaktionsniveaus](#), von dem bekannt ist, dass es zu sehr guten Remissionen und einem verbesserten Überleben bei Myelompatienten führt.

Durchführung von Heilungsstudien

Gleichzeitig mit der Verfeinerung der Tests wurden klinische Studien gestartet, um Patienten mit einer frühen Erkrankung eine entscheidende Behandlung zu ermöglichen: Patienten mit einem schwelenden multiplen Myelom mit hohem Risiko (HR SMM). Dr. María-Victoria Mateos und ihre Kollegen an der Universität von Salamanca in Spanien führten die [CESAR-Studie](#) durch, in der 90 HR-SMM-Patienten eine Kombination aus Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) sowie eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) erhielten. Diese

Studie verlief sehr erfolgreich und jetzt, vier Jahre später, befindet sich die Mehrheit der Patienten immer noch im Status "kein MRD festgestellt".

Darüber hinaus wird in den USA eine ähnliche Studie, [die ASCENT-Studie](#), mit Dr. Shaji Kumar und mir als Hauptforscher durchgeführt. Die Therapie in dieser Studie für HR-SMM-Patienten besteht aus KRd + Daratumumab (+/- ASCT) und [die Patientenrekrutierung ist noch nicht abgeschlossen](#). Die Ergebnisse waren wie bei der CESAR-Studie hervorragend.

Das Bedürfnis nach Geduld

Werden Patienten in diesen Studien behandelt? Der nächste Schritt in dieser Forschung besteht darin, genauer nach Hinweisen auf ein Myelom zu suchen, das irgendwo im Körper verbleibt. Unter Verwendung der Ganzkörper-PET / CT-Untersuchung wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten in diesen Studien, bei denen niedrige MRD-Werte erreicht wurden, ein Myelom in Weichgeweben außerhalb des Knochenmarks festgestellt, das für MRD-Testauswertungen verwendet wurde. Das führte zu intensiven Forschungen für noch empfindlichere MRD-Tests in Blutproben, die unabhängig von der Lage des Myeloms positiv waren.

Derzeit werden große Fortschritte erzielt, und mit einer neuen Bluttest-Methodik kann eine Empfindlichkeit von null von hundert Millionen erreicht werden. Darüber hinaus wurden sehr empfindliche Tests für die Myelomproteinspiegel im Blut unter Verwendung eines neuen [massenspektrometrischen Ansatzes](#) durchgeführt. Erneut wurden einige Patienten mit einem "kein MRD festgestellt"-Status im Knochenmark mit dieser Massenspektrometrie-Technik positiv getestet. Da diese Patienten in Remission bleiben, wird nur die Zeit zeigen, was mit der kontinuierlichen Nachsorge bis zu fünf Jahren und darüber hinaus passieren wird.

Neue Forschung untersucht die Resistenzmechanismen

Heute befindet sich etwa die Hälfte der Patienten in beiden Studien in Remission, und diese Patienten sind mit jeder uns zur Verfügung stehenden Methode negativ getestet. Der Fokus hat sich nun auf diejenigen Patienten gerichtet, bei denen nur noch sehr geringe Myelomwerte vorhanden sind. Warum wurden diese Myelomzellen durch eine ansonsten erfolgreiche Behandlung nicht beseitigt? Und warum sind diese Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung immer noch in Remission?

Wir lernen immer mehr über die genetischen und molekularen Mechanismen der Resistenz gegen aktuelle Therapien. In einigen Fällen werden Gene aktiviert ([Chromatinaktivierung](#)) und ermöglichen das Überleben von Myelomzellen. Myelomzellen lösen auch [Immunreaktionen](#) aus, um eine Beseitigung durch die normale Immunantwort zu verhindern. Viele Zellen sind an diesem Prozess beteiligt. Dazu gehören T-Zellen, die "erschöpft" werden können - daher der Vorteil der Verabreichung von manipulierten, aktiven T-Zellen, CAR-T-Zellen, um die Beseitigung von Myelomzellen zu unterstützen.

Andere Zellen wie [Monozyten oder Makrophagen](#) (normalerweise Scavenger-Zellen, die Krebszellen oder andere Arten von beschädigten Zellen oder Geweben beseitigen) sind beteiligt. Sie werden so umprogrammiert, dass sie keine Myelomzellen abtöten können, sondern Chemikalien produzieren, die das Wachstum des Myeloms erhöhen! Die Lösung dieses Problems wird wichtig sein.

Außerdem werden Zellen, die als "natürliche Killerzellen" bezeichnet werden, erschöpft. Eine erneute Verbesserung ihrer Anti-Myelom-Eigenschaften kann ebenfalls hilfreich sein. Mitglieder des BSRI-Teams und andere Forscher untersuchen all diese verschiedenen Aspekte der Mikroumgebung, um mögliche Lösungen zu bewerten.

Das Fazit

Bei etwa der Hälfte der Patienten in Heilungsstudien wurden große Fortschritte bei der Erreichung lang anhaltender, tiefer Remissionen erzielt. Es ist eine bleibende Herausforderung zu dokumentieren, dass sich irgendwo keine Resterkrankung versteckt. Daher sind Geduld und eine längere Nachbeobachtung erforderlich.

Bei Patienten mit geringen Myelomwerten lernen wir, wie diese Zellen möglicherweise beseitigt werden können - entweder direkt durch Behandlung gegen die Myelomzellen und/oder durch Anpassung der Anti-Myelom-Immunantwort, um die Resterkrankung entweder zu kontrollieren oder zu beseitigen.

In der Zwischenzeit können allen Myelompatienten neue Therapiekombinationen angeboten werden, die bei einer Mehrheit Patienten tiefe Reaktionen und bei immer mehr Patienten wirklich lang anhaltende Remissionen erzielen können. Selbst Patienten mit Hochrisikokrankheiten

können bessere Ergebnisse erzielen, wenn das Reaktionsniveau "kein MRD festgestellt" erreicht wird.

Die gute Nachricht ist, dass der Black Swan-Ansatz des IMF allen Patienten Optimismus bringt.