

# NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe April 2025

**Liebe Mitglieder des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe,**

nach den erfolgreichen GMMG-Präsentationen auf dem ASH 2024 und den hochwertigen Publikationen der GMMG-Studiengruppe werden wir uns im Jahre 2025 auf die weiteren Auswertungen in den laufenden Studien konzentrieren. Hierzu sind intensive Gespräche mit dem KKS Heidelberg und den Studienleitungen von GMMG-CONCEPT, GMMG-DADA und GMMG-HD7 – GMMG-HD10 erfolgt. Wir sind mit den Studienzentren in direktem Kontakt, um das große Arbeitsvolumen erfolgreich umzusetzen. Wir danken jetzt schon für Ihre tatkräftige Unterstützung.

Wir können mit Stolz auf diese großen Aktivitäten und Erfolge blicken. Hervorheben möchte ich das Rekrutierungsende von GMMG-HD8/DSMM-XIX. In dieser Studie hat die Doppelbelastung durch das Medizinproduktegesetz (MPDG) und Arzneimittelgesetz (AMG) die Studienarbeit maximal erschwert. Ein besonderer Dank gilt den GMMG-Zentren.

Die MRD-Bestimmung im Knochenmark hat an Bedeutung sehr zugenommen. Frau Qian Shi publiziert für das i2TEAMM Daten von verschiedenen Studien im Journal of Clinical Oncology (JCO). Ola Landgren und Mitarbeiter haben ebenfalls MRD-Studiendaten zusammengeführt und in Blood publiziert. Die GMMG-Studiengruppe beteiligte sich an der Auswertung mit den GMMG-MM5-MRD-Studiendaten und konnte dadurch in beiden Konsortien einen erfolgreichen Beitrag leisten. Insgesamt basierten die Metaanalysen auf 42 klinischen Studien und 21.006 Patienten. Konkret lautete die Frage, ob die vorgelegten Daten die Verwendung von MRD als intermediären klinischen Endpunkt für eine beschleunigte Arzneimittelzulassung beim Multiplen Myelom rechtfertigen. Nach Präsentation und ausführlicher Diskussion der Ergebnisse mit der amerikanischen Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC), stimmte diese mit 12 Ja-Stimmen und keiner Gegenstimme für die Verwendung von MRD als Zwischenendpunkt zur Unterstützung einer beschleunigten Zulassung. Gespräche mit der FDA und EMA zur Bedeutung der MRD sind ebenfalls weit fortgeschritten und wir erwarten in wenigen Wochen deren Stellungnahme.

Die Vorbereitungen für unser Studientreffen in Hamburg sind intensiv. Den beiden Hamburger Teams von Frau Prof. Katja Weisel und Herrn Dr. Hans Salwender schon jetzt ein großes Danke für die Vorbereitungsaktivitäten. Am Donnerstag vor dem GMMG Frühjahrs-Studientreffen werden wir uns im erweiterten Vorstand des Vereins GMMG e.V. über Zukunft und Ziele der GMMG austauschen.

Ich freue mich sehr auf diese Diskussionen und das kommende Jahr und bin sicher, dass wir gemeinsam die Studienlandschaft für das Multiple Myelom weiterhin sehr bereichern können und unsere innovativen Beiträge mithelfen, die Prognose der Myelompatienten zu verbessern.

Mit freundlichen Grüßen

Hartmut Goldschmidt

# NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe April 2025

## GMMG-Studientreffen in Hamburg

Wir möchten Sie herzlich zum GMMG Frühjahrs-Studientreffen am Freitag, den **9. Mai 2025** in Hamburg einladen. Aus jedem Prüfzentrum sollte mindestens ein Prüfer bzw. ein ärztliches Mitglied der Prüfgruppe teilnehmen. Ganz besonders möchten wir die neu hinzugekommenen GMMG-Zentren sowie die Studienassistentinnen und -assistenten zu der Teilnahme am Studientreffen animieren.

**Vorstandssitzungen: Asklepios Klinik Altona, Paul-Ehrlich-Str. 1, 22763 Hamburg-Altona statt.**

08:15 – 09:00 Uhr gesetzlicher Vorstand (geschlossene Sitzung)

09:15 – 10:20 Uhr erweiterter Vorstand (geschlossene Sitzung)

**Study Nurse / Studientreffen: Uniklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg.**

09:00 – 10:45 Uhr Study Nurse Forum

11:00 – 16:00 Uhr Studientreffen Hauptteil

## Programm - Hauptteil

11:00 – 11:05 Uhr Begrüßung

11:05 – 11:15 Uhr GMMG-HD7 (Follow-Up)

11:15 – 11:25 Uhr GMMG-HD8/DSMM XIX

11:25 – 11:35 Uhr GMMG-HD9/DSMM XVIII

11:35 – 11:45 Uhr GMMG-HD10/DSMM XX

11:45 – 12:00 Uhr Aktuelle GMMG-Publikationen

*12:00 – 13:00 Uhr Mittagspause*

13:10 – 13:20 Uhr GMMG-CONCEPT

13:20 – 13:30 Uhr GMMG-DADA

13:30 – 13:50 Uhr Ausblick auf die nächsten Studien

13:50 – 14:10 Uhr Bildungsprojekte in Myelomstudien

*14:10 – 14:40 Uhr Kaffeepause*

14:40 – 15:00 Uhr Key Note Lecture

15:00 – 15:10 Uhr Biobanking in der GMMG

15:10 – 15:20 Uhr KKS Schulung

15:20 – 15:35 Uhr GMMG e.V.

15:35 – 15:50 Uhr Zusammenfassung/ Verabschiedung

# NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe April 2025

Wir bitten um **Anmeldung über das Online-Anmeldeformular** bis zum 02.05.2025.

Der Link zum Anmeldeformular/Registrierung und zusätzlichen Informationen wie:

- Lageplan Hamburg UKE
- Infoblatt Reisekostenerstattung\_2025
- Rechnungsvorlage Reisekostenerstattung
- vorläufiges Programm Study-Nurse-Forum

finden Sie hier: <https://gmmg.info/events/studientreffen-fruehjahr-2025/>

**Wir freuen uns bereits heute darauf Sie in Hamburg begrüßen zu dürfen.**

## **GMMG-DADA-Studie**

Bis zum Rekrutierungsende am 30.6.2024 konnten 67 Patienten in die Studie eingeschlossen werden und diese haben nun die ersten 8 Zyklen mit Dara-VCD abgeschlossen.

Mit Hochdruck wird derzeit die Auswertung des primären Endpunkts, Ansprechen nach 8 Zyklen, vorbereitet. Dank der guten Einsendedisziplin liegen von den allermeisten Patienten auch Ergebnisse der Knochenmarkpunktion zu diesem Zeitpunkt vor. Anhand dieser Daten wird das Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien festgelegt und mit den Response-Beurteilungen der Prüfbüros abgeglichen. Bei diskrepanter Einschätzung werden wir mit Unterstützung des Monitoring-Teams mit den Zentren Kontakt aufnehmen und eine Klärung der Befunde versuchen.

Von besonderem Interesse ist auch die Analyse der MRD-Negativität. Hier ist festzustellen, dass von der Mehrheit der Patienten auswertbare MRD-Ergebnisse vorliegen. Dies spricht für die gute Qualität der Punktionen in den Prüfbüros und eine optimal aufgestellte zentrale Diagnostik in Heidelberg. Aus vielen anderen Studien mit Antikörper-haltigen Quadruplets ergaben sich MRD-Negativitäts-Raten von 40- 50%, so z.B. am Ende der Induktion mit Isatuximab-VRD in der GMMG-HD7-Studie oder nach Monat 12 mit Daratumumab-VRD in der CEPHEUS Studie.

Wir hoffen, bis zum nächsten Studientreffen berichten zu können, wie sich die Kombination aus Daratumumab und VCD hier im Vergleich positioniert.

Ihre Studienleitung der DaDa-Studie aus Köln

# NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe April 2025

## GMMG-CONCEPT-Studie

Von den insgesamt 246 in die CONCEPT-Studie eingeschlossenen Hochrisiko-Patienten sind aktuell noch 59 unter Therapie. Alle noch aktiven Patienten befinden sich in der Erhaltungstherapie, zudem läuft das Follow-up der anderen Patienten. Für die nun anstehende Auswertung der gesamten Kohorte der CONCEPT-Studie wird Ihre Unterstützung benötigt:

Bitte aktualisieren Sie alle erhobenen Daten bis zum Cut-off-Datum 01.12.2024 im eCRF und beantworten gestellte Queries bis Ostern 2025.

Weiterhin steht die Auswertung der patient-reported outcomes zur Lebensqualität für dieses Jahr an. Die Ergebnisse dieser Auswertungen sollen auf Kongressen in der zweiten Jahreshälfte 2025 vorgestellt werden.

Ihre Mitarbeit ist essenziell für den Erfolg der CONCEPT-Studie. Vielen Dank für Ihren Einsatz, wir freuen uns auf die weitere Zusammenarbeit!

## GMMG-HD7-Studie

Die Laufzeit der GMMG-HD7-Studie musste verlängert werden. Erfreulicherweise ist aufgrund der sehr guten Therapie die Rate der progression-free survival (PFS) - Ereignisse in beiden Therapiearmen niedriger als erwartet. Es ist von großer Bedeutung, dass auch nach dem Therapieende die Patienten sorgfältig nachbeobachtet werden.

Durch die Addition des monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers Isatuximab zu RVD wurde bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom die MRD (Minimal Residual Disease) Negativität im Knochenmark nach 18 Wochen Induktion signifikant erhöht. Erfreulicherweise konnten diese Response-Ergebnisse bzw. das tiefere Ansprechen früh in der Therapie der Erkrankung sich auch in längere Phasen von krankheitsfreien Zeiten (PFS) übersetzen lassen. Im Vergleich zu RVD führte die Therapie von RVD in Kombination mit Isatuximab nach einem medianen Follow-up von 47 Monaten unabhängig von der Erhaltungstherapie zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen 30%igen Reduktion von Krankheitsprogression oder Tod. Gegenwärtig werden die PFS-Ereignisse zeitnah bewertet.

Die kontinuierliche gemeinsame Arbeit von Ihnen und uns in der GMMG-HD7-Studie hat zu einem bemerkenswerten Erfolg geführt. Pressemitteilungen zum Vortrag auf dem ASH-Kongress in San Diego am 9. Dezember 2024 und zur Publikation im JCO sind im Newsletter abgebildet.

# NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe April 2025

## GMMG-HD8/DSMM XIX-Studie

Die seit April 2023 erfolgreich rekrutierende GMMG-HD8/DSMM-XIX-Studie hat ihr Rekrutierungsziel am 26.02.2025 erreicht. In Zusammenarbeit mit den Studiengruppen DSMM und AGMT konnten 514 Patienten an 81 Prüfzentren in ganz Deutschland und Österreich in die Studie eingeschlossen werden. Dafür möchten wir den Prüfzentren und allen Beteiligten einen großen Dank für diese besondere Leistung aussprechen.

Zudem wurden die Daten der Zwischenanalyse für die ersten 142 Patienten, welche die Induktionstherapie erfolgreich abgeschlossen haben, ausgewertet. Ziel der Zwischenanalyse war es, die Wirksamkeit gemäß den Standard-IMWG-Ansprechkriterien, einschließlich der Best Overall Response (BOR), die mindestens als Partial Response (PR) oder besser nach den Induktionszyklen 2 oder 3 definiert ist, und das Sicherheitsprofil der Induktionstherapie zu untersuchen. Das Data Safety Monitoring Board (DSMB) hat im Februar 2025 die Sicherheitsdaten zur GMMG-HD8/DSMM-XIX-Studie positiv bewertet, mit der Empfehlung, dass die Studie ohne Änderungen fortgeführt werden kann.

Aktuell arbeiten wir intensiv an der Vorbereitung des bevorstehenden Datencleanings für den finalen Datenbankschluss, der für Q2 2026 geplant ist. Die ersten 281 Patienten (Stand 26.03.2025) haben inzwischen das reguläre Studienende nach HDM/ASCT erreicht. Davon konnten bereits 149 Patienten mit der GMMG-HD9/DSMM-XVIII-Studie, die als direktes Anschlusskonzept eine innovative Erhaltungstherapie anbietet, fortfahren.

## GMMG-HD9/DSMM XVIII-Studie

Die GMMG-HD9/DSMM XVIII-Studie soll für insgesamt 411 transplantationsfähige Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom den Zugang zu einer innovativen Erhaltungstherapie im Anschluss an die GMMG-HD8/DSMM XIX-Studie ermöglichen. Hierbei werden die Substanzen Iberdomid (Cereblon-E3-Ligase-Modulator (CELMoD)) und Isatuximab (monoklonaler anti-CD38 Antikörper) eingesetzt. Ziel der Studie ist die Überlegenheitsprüfung der Kombinationstherapie aus Isatuximab und Iberdomid gegenüber der Monotherapie mit Iberdomid allein. Der primäre Endpunkt ist die MRD-Negativität, analysiert mit Durchflusszytometrie mit einer Sensitivität von  $2 \cdot 10^{-6}$ , nach zwei Jahren Erhaltungstherapie. Iberdomid als Cereblon-E3-Ligase-Modulator wirkt nach einem ähnlichen Mechanismus wie das Medikament Lenalidomid, bisherige Studienergebnisse deuten aber auf eine bessere Verträglichkeit und Wirksamkeit hin.

Studienstart sowie die Rekrutierung des ersten Patienten konnten am 5. April 2024 erfolgen. Zum aktuellen Zeitpunkt (Stand 25.03.2025) wurden 147 Patienten in die GMMG-HD9/DSMM-XVIII-Studie eingeschlossen, womit 36 % des Rekrutierungsziels von 411 Patienten erreicht sind. Insgesamt wurden bisher 54 Zentren in Deutschland und 2 Zentren in Österreich aktiviert. In 47 dieser Zentren werden bereits Patienten rekrutiert. In beiden Ländern werden weitere Zentren folgen.

Nachdem die ersten 80 Patienten (40 Patienten je Studienarm) sechs Zyklen der Erhaltungstherapie erfolgreich abgeschlossen haben, wird eine Interim Safety Analyse erfolgen. Diese ist Mitte/ Ende des Jahres 2025 geplant.

# NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe April 2025

## GMMG-HD10/DSMM XX-Studie

Bei der GMMG-HD10/DSMM-XX-Studie, die im Dezember 2022 gestartet ist, handelt es sich um eine gemeinsame Phase 2-Studie der GMMG mit der DSMM.

Das bisherige Ziel, die Sicherheit und Verträglichkeit von bispezifischen Antikörpern in der Erstlinientherapie zu bestimmen, wird nach Teclistamab aktuell nun für Talquetamab, einem zweiten bi-spezifischen Antikörper fortgeführt. Talquetamab bindet zum einen an den CD3-Rezeptorkomplex auf der Oberfläche von T-Zellen, und zum anderen an das Protein GPRC5D auf der Oberfläche von Myelomzellen.

In den aktuellen Behandlungsarmen werden Kombinationen wie Tal-DRd in der Induktion und Tec-Dara oder Tal-Dara in der Erhaltung untersucht. In einem weiteren Arm wird die Kombination Tec + Tal an Stelle einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation getestet. Die Rekrutierung für diese Arme läuft seit Mitte Juni 2024 und wird mit dem Einschluss von insgesamt 51 Patienten voraussichtlich im April 2025 abgeschlossen sein.

Erste Daten aus der Teclistamab Induktionstherapie mit insgesamt 50 Patienten in den Behandlungsarmen Tec-DRd/Tec-D und Tec-DVRd/Tec-D zeigen hervorragendes Ansprechen. Ein Manuskript zur Publikation der Daten ist in Planung.

## Events 2025

- |                        |  |
|------------------------|--|
| 10. – 12. April 2025   | 6 <sup>th</sup> European Myeloma Networking Meeting (EMNM)<br>Athen, Griechenland              |
| 10. – 13. April 2025   | The 18 <sup>th</sup> International Workshop on Myeloma (iwMyeloma) 2025<br>Miami, Florida, USA |
| 25. – 26. April 2025   | International Myeloma Society (IMS) - Educational Workshop<br>Marrakesch, Marokko              |
| 25. – 26. April 2025   | 10 <sup>th</sup> Heidelberg Myeloma Workshop<br>Heidelberg                                     |
| 9. Mai 2025            | GMMG-Frühjahrs-Studientreffen<br>Hamburg   |
| 15. – 18. Mai 2025     | 11th World Congress on Controversies in MM (COMy)<br>Paris, Frankreich                         |
| 30. Mai – 3. Juni 2025 | American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting<br>Chicago, Illinois, USA          |

# NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe April 2025

10. – 11. Juni 2025	International Myeloma Working Group (IMWG) Summit Mailand, Italien
12. – 15. Juni 2025	European Hematology Association (EHA) Annual Meeting Mailand, Italien
18. – 21. September 2025	International Myeloma Society (IMS) 22 <sup>nd</sup> Annual Meeting and Exposition Toronto, Kanada
26. September 2025	GMMG-Herbst-Studientreffen Heidelberg
26. – 27. September 2025	Heidelberger Myelomtage Myelomzentrum Heidelberg
17. – 21. Oktober 2025	European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2025 Berlin
24. – 27. Oktober 2025	Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie/Onkologie (DGHO) Köln, Confex / Congress-Centrum Kölnmesse
8. – 9. November 2025	17 <sup>th</sup> European Myeloma Network (EMN) Forum Baveno, Italien
6. – 9. Dezember 2025	67 <sup>th</sup> ASH Annual Meeting Orlando, Florida, USA

# NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe April 2025

## GMMG Publikationen und Kongressbeiträge im Jahr 2025

**Maura F**, Kaddoura M, Poos AM, Baughn LB, Ziccheddu B, Bärtsch MA, Cirrincione A, Maclachlan K, Chojnacka M, Diamond B, Papadimitriou M, Blaney P, John L, Reichert P, Huhn S, Gagler D, Zhang Y, Dogan A, Lesokhin AM, Davies F, Goldschmidt H, Fenk R, Weisel KC, Mai EK, Korde N, Morgan GJ, Rajkumar SV, Kumar S, Usmani S, Landgren O, Raab MS, Weinhold N. **Temporal Genomic Dynamics Shape Clinical Trajectory in Multiple Myeloma.** bioRxiv [Preprint]. 2024 Sep 4:2024.08.30.610457. (accepted by Nature Genetics – 19 Mar 25)

**Diamond B**, Chahar D, Jain MD, Poos AM, Durante M, Ziccheddu B, Kaddoura M, Papadimitriou M, Maclachlan K, Jelinek T, Davies F, Figura NB, Morgan G, Mai E, Weisel KC, Fenk R, Raab MS, Usmani S, Landgren O, Locke FL, Goldschmidt H, Schatz JH, Weinhold N, Maura F. **Mutagenic impact and evolutionary influence of radiotherapy in hematologic malignancies.** bioRxiv [Preprint]. 2024 Nov 18:2024.11.15.623836.

**Mai EK**, Bertsch U, Pozek E, Fenk R, Besemer B, Hanoun C, Schroers R, von Metzler I, Hänel M, Mann C, Leyboldt LB, Heilmeier B, Huhn S, Vogel SK, Hundemer M, Scheid C, Blau IW, Luntz S, Weinhold N, Tichy D, Holderried TAW, Trautmann-Grill K, Gezer D, Klaiber-Hakimi M, Müller M, Shumilov E, Knauf W, Michel CS, Geer T, Riesenberger H, Lutz C, Raab MS, Benner A, Hoffmann M, Weisel KC, Salwender HJ, Goldschmidt H; German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) HD7 Investigators; German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) HD7 **Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial.** J Clin Oncol. 2024 Dec Online ahead of print

**Baertsch MA**, Schlenzka J, Hielscher T, Raab MS, Sauer S, Merz M, Mai EK, Müller-Tidow C, Luntz S, Jauch A, Brossart P, Goerner M, Klein S, Glass B, Reimer P, Graeven U, Fenk R, Haenel M, von Metzler I, Lindemann HW, Scheid C, Blau IW, Salwender HJ, Noppeney R, Besemer B, Weisel KC, Goldschmidt H. **Salvage Autologous Transplant in Relapsed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-Up of the Phase 3 GMMG ReLapsE Trial.** Blood. 2025 Jan 14 Online ahead of print.

## Pressemitteilungen

25. Februar 2025

Pressemitteilung des Uniklinikums Heidelberg (Newsroom)

Quelle: Newsroom UKHD

<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/newsroom/knochenmarkkrebs-multiples-myelom-immuntherapie-vor-stammzelltransplantation-verzoegert-wiederauftreten-der-krankheit/>

KNOCHENMARKKKREBS MULTIPLES MYELOM: IMMUNTHERAPIE VOR STAMMZELLTRANSPLANTATION VERZÖGERT WIEDERAUFTRETEN DER KRANKHEIT

Die Ergebnisse aus einer Phase-3-Studie mit 662 Patientinnen und Patienten aus 67 Kliniken unter Leitung des Universitätsklinikums Heidelberg und der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg weisen darauf hin, dass ein neuer immuntherapeutischer Ansatz die Krankheit

# NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe April 2025

**länger unter Kontrolle hält. Die Daten sind aktuell im *Journal of Clinical Oncology* veröffentlicht. Die Studie läuft bereits seit mehreren Jahren und wird auch weiter fortgesetzt.**

Die zusätzliche Gabe eines monoklonalen Antikörpers kann die Wirkung einer etablierten Dreifach-Medikamentenkombination zur Erstbehandlung des Multiplen Myeloms signifikant verbessern. Das zeigt eine groß angelegte Studie unter Leitung von Professor Dr. Hartmut Goldschmidt vom Myelomzentrum der Medizinischen Klinik V am Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD), der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg (MFHD) und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, an der sich 67 deutsche Kliniken und Praxen beteiligten.

Insgesamt nahmen 662 Patientinnen und Patienten, die neu an dieser bösartigen Erkrankung des blutbildenden Knochenmarks erkrankt waren, an der Studie teil. Alle Patienten erhielten die medikamentöse Standardbehandlung mit dem Ziel, die Myelomerkkrankung im Vorfeld einer Stammzelltransplantation weitestmöglich zurückzudrängen. Dieses Zurückdrängen zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie führt in der Regel zu längeren Phasen krankheitsfreier Zeit. Die Hälfte der Studienteilnehmer erhielt nach zufälliger Zuteilung zusätzlich den hochwirksamen monoklonalen Antikörper Isatuximab, der gegen das „Myelomzell-Protein CD38“ gerichtet ist. Die erste Analyse nach 18 Wochen Behandlungsdauer hatte gezeigt, dass bei rund 50 Prozent der Patienten, die zusätzlich mit Isatuximab behandelt worden waren, keine Krebszellen mehr mittels hoch-sensitiver Methoden im Knochenmark nachweisbar waren. In der Kontrollgruppe mit Standardtherapie war dies nur bei rund 36 Prozent der Patientinnen und Patienten der Fall gewesen. Nebenwirkungen und daraus folgende Behandlungsabbrüche traten in beiden Gruppen in vergleichbarer Schwere und Häufigkeit auf ([siehe Pressemitteilung vom November 2022](#)).

Positiver Effekt auch nach Stammzelltransplantation noch messbar

„Das waren äußerst ermutigende Ergebnisse. Mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers können wir bei einem beträchtlichen Teil unserer Patienten die Startbedingungen und damit auch die Erfolgsaussichten für die folgende Stammzelltherapie signifikant verbessern“, sagt Professor Hartmut Goldschmidt. „Nun wollten wir natürlich wissen, ob dieser positive Effekt auch nach der Stammzelltransplantation erhalten bleibt und ob sich dies in eine verlängerte krankheitsfreie Zeit übersetzt.“

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie wurden daher auch nach der anschließenden Stammzelltransplantation fortlaufend beobachtet und behandelt. Dabei zeigte sich, dass der Vorteil durch den zusätzlich verabreichten Antikörper vor der Stammzelltransplantation erhalten blieb, berichtet der Erstautor der aktuellen Publikation, Privatdozent Dr. Elias Mai. „Bei rund 66 Prozent der transplantierten Patienten, die vorher den Antikörper erhalten hatten, waren auch nach der Transplantation keine Krebszellen mehr nachweisbar. Besonders erfreulich war, dass das bessere Ansprechen früh in der Therapie sich auch in eine verlängerte krankheitsfreie Zeit übersetzte. Die Therapie mit dem Antikörper führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen 30%-igen Reduktion des Risikos für eine Krankheitsprogression oder Tod. Nach drei Jahren war bei 83% der mit Isatuximab behandelten Patientinnen und Patienten der Krebs nicht fortgeschritten. Bei der Vergleichsgruppe ohne Antikörper zeigten nach 3 Jahren 75% der Teilnehmenden kein Fortschreiten der Erkrankung.“

Ziel: Krebs möglichst lange zurückdrängen

Das Multiple Myelom ist ein Krebs des Immunsystems. Die sogenannten B-Zellen, die für die Produktion von Antikörpern gegen Erreger oder entartete Zellen zuständig sind, vermehren sich übermäßig und überschwemmen das Blut mit Eiweißen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Wahrscheinlichkeit zu,

# NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe April 2025

daran zu erkranken. „Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung steigt die Anzahl unserer Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom kontinuierlich“, berichtet Elias Mai. „Leider ist die Krankheit oft nicht heilbar. Unser Ziel ist es daher, den Krebs anhaltend zurückzudrängen und den Betroffenen so eine möglichst lange symptomfreie Überlebenszeit zu verschaffen.“ Dazu forschen das Team des Heidelberger Myelomzentrums und die seit 1996 aktive Studiengruppe "German-speaking Myeloma Multicenter Group" (GMMG) an der stetigen Weiterentwicklung der Therapien und konnte bereits zahlreiche Erfolge verzeichnen.

„Die Ergebnisse unserer aktuellen Studie werden in den Antrag auf Zulassung bei den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden einfließen“, sagt Professor Hartmut Goldschmidt. „Damit hat unsere Studie einen wichtigen Einfluss auf die Therapie von Patientinnen und Patienten.“

Der in der GMMG-HD7 Studie verwendete Antikörper Isatuximab bindet an das Protein CD38, das auf der Oberfläche von Plasmazellen exprimiert wird und insbesondere von den bösartigen Zellen beim Multiplem Myelom verstärkt gebildet wird. Damit markiert er die Krebszellen für den Angriff des Immunsystems, schädigt die Krebszellen selbst und leitet zudem deren Selbstzerstörungsmechanismus ein. Die Studie wurde von Sanofi, dem Hersteller des Antikörpers und Bristol-Myers-Squibb finanziell gefördert.

Das **Heidelberger Myelomzentrum** (Sektion Multiples Myelom der Medizinischen Klinik V des UKHD und GMMG-Studiengruppe des UKHD) – langjährig gefördert von der Dietmar-Hopp-Stiftung – ist weltweit eines der größten Therapiezentren dieser Art. Hier werden mehr als 1.400 Patientinnen und Patienten pro Jahr aus ganz Deutschland und dem Ausland untersucht und überwiegend in Studien behandelt. So profitieren die Betroffenen frühzeitig von neuen Medikamenten oder modernen immuntherapeutischen Verfahren.

Heidelberg, 7. Februar 2025

Pressemitteilung des Uniklinikums Heidelberg (Newsroom)

Quelle: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/newsroom/multiples-myelom-brechen-krebszellen-aus-dem-knochenmark-aus-entsteht-gefaehrliche-vielfalt/>

## MULTIPLES MYELOM: BRECHEN KREBSZELLEN AUS DEM KNOCHENMARK AUS, ENTSTEHT GEFÄHRLICHE VIELFALT

**Ein Forschungsteam der Medizinischen Fakultät Heidelberg, des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) und des Max Delbrück Center hat neue Details zur Ausbreitung des unheilbaren Knochenmarkkrebsses „Multiples Myelom“ im Körper entdeckt: Wenn die Krebszellen aus dem Knochen ausbrechen und sich außerhalb des Knochenmarks vermehren, entsteht eine große Vielfalt von Tumorzellen, begleitet von einer deutlich veränderten Immunreaktion. Die Erkenntnisse, jetzt online im Fachjournal „Science Immunology“ erschienen, könnten wichtig für die Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie sein.**

Der unheilbare Knochenmarkkrebs „Multiples Myelom“ entwickelt sich oft über Jahrzehnte unbemerkt im Knochenmark. Im fortgeschrittenen Stadium bilden sich Herde, die den Knochen zerstören und in andere Körperbereiche streuen können. Was in diesen Herden geschieht, wenn die Myelomzellen den Knochen erstmals durchbrechen, hat ein interdisziplinäres Team des Myelomzentrums des

# NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V. und der GMMG-Studiengruppe April 2025

Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD), der Universität Heidelberg, des DKFZ, des BIH und des Max Delbrück Center zusammen mit weiteren nationalen und internationalen Partnern genauer untersucht. Die Forschenden entdeckten, dass die Tumorzellen beim Verlassen des Knochenmarks eine dramatische Vielfalt entwickeln, die sich auch auf die Immunzellen in den Krebsherden auswirkt. Die neuen Erkenntnisse könnten zu einer präziseren Diagnostik und Therapie beitragen.

Verlassen die Tumorzellen das Knochenmark und auch den Knochen, finden sie sich in einer völlig anderen Umgebung mit anderen Umweltbedingungen wieder. „Das wirkt offenbar wie ein Evolutionsschub für die Tumorzellen. Die Vielfalt, die dabei entsteht, könnte den Zellen helfen, sich an das Überleben außerhalb des Knochens anzupassen und die Ausbreitung auf andere Körperregionen zu ermöglichen“, sagt Privatdozent Dr. Niels Weinhold, Leiter der Translationalen Myelom-Forschung an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie des UKHD und der Medizinischen Fakultät Heidelberg.

Mithilfe innovativer Technik untersuchte das Team zudem erstmals, wie das Immunsystem auf diesen „Ausbruch“ der Krebszellen aus dem Knochen reagiert. Sie entdeckten deutliche Veränderungen in Art und Anzahl der Immunzellen im Bereich der Krebsherde. Zum Beispiel wiesen bestimmte Immunzellen, sogenannte T-Zellen, in den Herden außerhalb des Knochens sehr unterschiedliche Rezeptoren und Oberflächenmoleküle auf – eine mögliche Anpassung an die neu entstandene Heterogenität der Tumorzellen. „Es scheint eine Art Co-Evolution zwischen Tumor- und Immunzellen stattzufinden, bei der beide Seiten jeweils auf die Veränderungen der anderen Seite reagieren“, sagt Professor Dr. Simon Haas, Berlin Institute of Health in der Charité (BIH), Max Delbrück Center und Precision Healthcare University Research Institute (PHURI) der Queen Mary University London. „Diese Interaktion zwischen Immunsystem und Krebs könnte dessen Bekämpfung sowohl fördern als auch behindern. Welche Faktoren dabei eine positive oder negative Rolle spielen, untersuchen wir derzeit.“

Das untersuchte Gewebematerial stammte aus verschiedenen Myelom-Herden, die neudiagnostizierten Patientinnen und Patienten entweder mittels bildgebungsgeführter Biopsien oder während Operationen an bruchgefährdeten oder bereits gebrochenen Knochen entnommen wurde. Zum Einsatz kamen moderne Einzelzellanalysen und räumliche Multi-Omics-Techniken. Mit Hilfe dieser Methoden lassen sich gleichzeitig verschiedene Eigenschaften tausender einzelner Zellen im Gewebe und unter Berücksichtigung ihrer genauen Position im Gewebe untersuchen.

Die Ergebnisse könnten künftig die Diagnostik und Therapie des Myeloms beeinflussen: Aktuell werden die Proben zur Diagnostik meist aus dem Beckenkamm der Patientinnen und Patienten entnommen. Nachdem die Studie nun jedoch gezeigt hat, dass sich Krebs- und Immunzellen in Knochendurchbrüchen erheblich von denen im Beckenkamm unterscheiden, könnten sich diese Stellen besser für die Probenentnahme eignen und so eine präzisere Bewertung der Erkrankung sowie eine mögliche Anpassung der Therapie erlauben.

Erstautorinnen und -autoren des Fachartikels sind Dr. Alexandra Poos, Dr. Raphael Lutz und Dr. Lukas John, Forschende der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und des DKFZ, sowie Dr. Llorenç Solé Boldo, Wissenschaftler an Max Delbrück Center, BIH und PHURI.

## Literatur:

Alexandra Poos, Raphael Lutz, Lukas John, Llorenç Solé Boldo et al. (2025): „Bone marrow breakout lesions act as key sites for tumor-immune cell diversification in multiple myeloma“. Science Immunology, DOI: 10.1126/sciimmunol.adp6667

**Kontakt**

Priv.-Doz. Dr. Niels Weinhold

Leiter Translationale Myelom-Forschung/Klinik für Hämatologie, Onkologie&Rheumatologie am UKHD  
Clinical Cooperation Unit Molecular Hematology/Oncology des DKFZ und UKHD  
Medizinische Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg

E-Mail: [niels.weinhold@med.uni-heidelberg.de](mailto:niels.weinhold@med.uni-heidelberg.de)

Prof. Dr. Simon Haas

Berlin Institute of Health in der Charité (BIH)

Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) des Max Delbrück Center for Molecular Medicine  
in the Helmholtz Association

Precision Healthcare University Research Institute (PHURI) der Queen Mary University of London

E-Mail: [simon.haas@bih-charite.de](mailto:simon.haas@bih-charite.de)

NEWSLETTER des Vereins GMMG e.V.  
und der GMMG-Studiengruppe  
April 2025

Vielen Dank für die Unterstützung des Vereins GMMG e.V. durch die  
Gold- und Silber-Fördermitglieder!

Gold:

	
	
	

Silber:

	
	