

ASH 2025

Größtes Forum für die hämatoonkologische Welt

Das 67. Jahrestreffen der American Society of Hematology (ASH) fand vom 06. bis 09. Dezember 2025 unter Leitung von Kongresspräsidentin Prof. Dr. Belinda R. Avalos in Orlando (FL)/USA statt. Möglich war auch wieder eine virtuelle Kongressteilnahme. Die Jahrestagung der ASH ist mit über 20.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern die weltweit bedeutendste und größte Fortbildungsveranstaltung, um sich über wegweisende Forschungsergebnisse, klinische Studien und neueste Behandlungsansätze bei hämatologischen Erkrankungen zu informieren.

Ein großer Teil der Präsentationen konzentriert sich auf Neoplasien des blutbildenden Systems wie akute oder chronische Leukämien, maligne Lymphome und das Multiple Myelom (MM). Darüber hinaus bietet der Kongress traditionell auch ein breites Forum für die Vorstellung von Forschungsergebnissen zu benignen Bluterkrankungen wie etwa Eisenmangelanämie, Gerinnungsstörungen oder Hämoglobinopathien. Der ASH-Kongress 2025 hat erneut eindrücklich gezeigt, mit welchem enormen Tempo die onkologische Forschung in den letzten Jahren Fortschritte macht, und dies insbesondere auch beim MM, einer der häufigsten hämatologischen Neoplasien.

- Zu den beim Kongress vorgestellten Highlights zählen erste Ergebnisse der inMMMyCAR-Studie zur Behandlung mit KLN-1010, einer In-vivo-CAR (chimärer Antigenrezeptor)-T-Zelltherapie, Daten der Studien DREAMM-7 und DREAMM-8 zur Behandlung des rezidierten / refraktären MM (RRMM) mit Belantamab-Mafodotin-basierten Kombinationen sowie der MajesTEC-3-Studie mit Teclistamab und Daratumumab.
- Interessante neue Daten gab es auch zu Leukämien wie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) oder der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) sowie zu Lymphomen wie dem diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Multipl. Myelom

Funktionelle Heilung kommt in den Blick

Als Late-breaking-Abstract vorgestellt wurden Daten der Phase-III-Studie MajesTEC-3, in der sich unter der Kombination als Teclistamab und Daratumumab bei Erkrankten mit RRMM eine beeindruckende und zugleich anhaltende Wirksamkeit zeigte [1].

Patientinnen und Patienten mit RRMM, die eine Kombination aus Teclistamab, einem bispezifischen monoklonalen Antikörper, und Daratumumab, einem gegen CD38-gerichteten monoklonalen Antikörper, erhielten, hatten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von fast drei Jahren eine um 83% höhere Wahrscheinlichkeit, ohne Krankheitsprogression zu überleben, als diejenigen, die Standard-Zweitlinientherapien erhielten (DPd oder DVd; HR 0,17; 95%-KI 0,12–0,23; $p < 0,0001$). In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit RRMM, die eine bis maximal drei Vortherapien erhalten hatten [1].

„Wir waren von den Wirksamkeitsdaten überrascht, da wir einen so großen Nutzen nicht erwartet hatten“, sagte die leitende Studienautorin Prof. Dr.

María-Victoria Mateos von der Universität Salamanca/Spanien. „Dies sind die besten Daten, die wir beim RRMM je gesehen haben“.

Die Plateaubildung beim PFS nach neun Monate lege zudem das Potenzial der Therapie für eine funktionelle Heilung nahe, so die Hämatologin.

» WEITERFÜHRENDER HINWEIS

- [1] Mateos MV et al. Phase 3 randomized study of teclistamab plus daratumumab versus investigator's choice of daratumumab and dexamethasone with either pomalidomide or Bortezomib (DPd/DVd) in patients (Pts) with relapsed refractory multiple myeloma (RRMM): Results of majestec-3. Blood 2025; 146 (Suppl 2): LBA-6. doi.org/10.1182/blood-2025-LBA-6

Chronische lymphatische Leukämie

Pirtobrutinib ab der ersten Therapielinie

Für die Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit CLL sind heute zahlreiche zielgerichtete Therapien zugelassen. Neue Daten wurden beim ASH für den nicht-kovalenten Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) Pirtobrutinib präsentiert. In der randomisierten, offenen BRUIN-CLL-314-Studie wurde erstmals die Wirksamkeit von Pirtobrutinib bei 662 therapie- und BTKi-naiven Patientinnen und Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) Head-to-Head mit dem bisherigen Behandlungsstandard Ibrutinib verglichen [1].

Der primäre Studienendpunkt der Nichtunterlegenheit in der Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) gegenüber Ibrutinib wurde erreicht. Zudem zeigte sich im Pirtobrutinib-Arm eine numerisch höhere ORR als im Ibrutinib-Arm (87,0%; 95%-Konfidenzintervall [KI] 82,90–90,44 versus 78,5%; 95%-KI 73,73–82,85; $p < 0,0001$). Beobachtet werden konnte der ORR-Vorteil in allen Patientensubgruppen, auch bei Betroffenen mit Hochrisikomerkmale wie einer Deletion im Chromosom 17p, einem komplexen Karyotyp und/oder einem unmutierten IGHV (variable Segmente der Immunglobulin-Schwerketten)-Status.

Trend zur Überlegenheit beim PFS

Zudem konnte unter Pirtobrutinib ein Trend zur Überlegenheit beim progressionsfreien Überleben (PFS) in der Intention-to-Treat (ITT)-Population verzeichnet werden (Hazard Ratio [HR] 0,57; 95%-KI 0,39–0,83). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) ließ sich dagegen kein relevanter Unterschied in den Behandlungsräumen feststellen (HR 0,96; 95%-KI 0,55–1,69). Gegenüber vorherigen Studien mit Pirtobrutinib zeigten sich keine zusätzlichen Sicherheitssignale, das Nebenwirkungsprofil war konsistent mit den Beobachtungen aus bisherigen Studien. Im Vergleich zu Ibrutinib traten viele unerwünschte Ereignisse (UE) unter Pirtobrutinib seltener auf, einschließlich Vor-

hofflimmern (2,4% versus 12,6%) und Hypertonie (10,6% versus 18,2%) [1].

Der Chemoimmuntherapie überlegen

Weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib wurden im Rahmen der Late-breaking-Abstract-Session vorgestellt. In der prospektiven randomisierten Phase-III-Studie BRUIN CLL-313 reduzierte der BTKi das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit CLL/SLL nach einem medianen Follow-up von 28,1 Monaten gegenüber der Chemoimmuntherapie mit Bendamustin plus Rituximab (BR) signifikant um 80% (HR 0,20; 95%-KI 0,11–0,37; $p < 0,0001$). Das Nebenwirkungsprofil war konsistent mit den bisher beobachteten Ergebnissen aus anderen Studien [2]. „Damit konnten wir nachweisen, dass Pirtobrutinib sowohl hinsichtlich seiner Wirksamkeit als auch seiner Verträglichkeit ein ausgezeichnetes Medikament ist“, kommentierte der leitende Studienautor Prof. Dr. Wojciech Jurczak vom Nationalen Forschungsinstitut für Onkologie in Krakau/Polen.

» WEITERFÜHRENDE HINWEISE

- [1] Woyach JA et al. Pirtobrutinib Versus Ibrutinib in Treatment-Naïve and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. J Clin Oncol 2025; Online ahead of print. doi.org/10.1200/JCO-25-02477

- [2] Jurczak W et al. Pirtobrutinib vs bendamustine plus rituximab (BR) in patients with CLL/SLL: First results from a randomized phase III study examining a non-covalent BTK inhibitor in untreated patients. Blood 2025; 146 (Suppl 2): LBA-3. doi.org/10.1182/blood-2025-LBA-3

Multiples Myelom

Erste Daten zur In-vivo-CAR-T-Zelltherapie KLN-1010

Vorläufige Ergebnisse von den ersten vier Patientinnen und Patienten, die in der Phase-I-Studie inMMycAR mit KLN-1010 behandelt wurden, zeigen eine vielversprechende klinische Aktivität der Therapie bei zugleich beherrschbarer Toxizität.

Beim MM wurden in den vergangenen Jahren mit immuntherapeutischen Behandlungsansätzen bemerkenswerte Behandlungserfolge erzielt, insbesondere mit solchen Therapien, die sich gegen das auf der Oberfläche der Myelomzellen im Übermaß exprimierte B-Cell Maturated Antigen (BCMA) richten. Adressiert werden kann BCMA u. a. mit CAR-T-Zell-Therapien.

Bislang müssen für eine CAR-T-Zelltherapie zunächst T-Zellen aus dem Blut der Erkrankten entnommen, im Labor gentechnisch umprogrammiert und anschließend daran der Patientin oder dem Patienten zurückinfundiert werden.

CAR-T-Zellen direkt im Körper produzieren

Anders ist dies bei der neuen In-vivo-CAR-T-Zelltherapie mit KLN-1010. Der modifizierte lentivirale Vektor, der das gegen BCMA gerichtet CAR-Konstrukt enthält, wird den am MM Erkrankten einmalig injiziert und stattet die körpereigenen T-Zellen im

Organismus selbst mit dem CAR-Rezeptor aus. Nach Expansion und Ausdifferenzierung können die T-Zellen die Tumorzellen erkennen und zerstören. Die Aufnahme des Vektors in die Zellen erfolgt spezifisch über ein an der Virusoberfläche angebrachtes Einzelkettenfragment gegen den T-Zell-Rezeptor CD3, wodurch die T-Zell-Modifikation zielgerichtet ausgelöst wird.

Der große Vorteil der In-vivo-CAR-T-Zelltherapie liegt darin, dass keine Leukapherese und keine Ex-vivo-Expansion der T-Zellen erforderlich ist. Auch eine lymphodepletierende Konditionierung vor Therapiebeginn ist nicht erforderlich, was die Logistik vereinfacht und die Therapiekosten reduziert.

Beeindruckendes Ansprechen

In die Phase-I-Studie inMMYCAR konnten Patientinnen und Patienten mit RRMM im guten Allgemeinzustand eingeschlossen werden, die mindestens drei Vortherapien erhalten hatten, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulierenden Wirkstoff (IMiD) und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper [1]. Die vier Studienteilnehmenden, über die im Rahmen des ASH 2025 berichtet wurde, wiesen eine Hochrisiko-Zytogenetik auf, hatten drei bis vier vorherige Therapielinien erhalten und waren therapienaiv gegenüber BCMA-gerichteten Therapien.

Alle vier Patientinnen und Patienten erreichten innerhalb von einem Monat MRD (Minimal residual disease)-Negativität bei schneller Suppression der Leichtketten. Außerdem erreichten alle im ersten Monat eine partielle Remission (PR) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), die sich im Laufe der Zeit vertiefte; das beste Er-

gebnis war eine Komplettremission im fünften Monat nach der In-vivo-CAR-T-Zelltherapie. Bislang trat in keinem Fall eine Krankheitsprogression auf.

Dabei erwies sich das Nebenwirkungsprofil von KLN-1010 als günstig, es trat lediglich in einem Fall ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) vom Grad 1/2 ohne auf. Schwere Neurotoxizitäten oder relevante Hämatotoxizitäten wurden nicht registriert [1]. Auch wenn diese Daten vorläufig sind, so können die Studienergebnisse, die berechtigterweise in

Multiples Myelom

Duale CAR-T-Zelltherapie bei neu diagnostizierter Erkrankung

GC012F/AZD0120 ist eine autologe CAR-T-Zelltherapie, die sowohl auf das BCMA als auch auf CD19 abzielt und beim RRMM zu tiefen, anhaltenden Remissionen geführt hat. Nun gibt es erste Daten zum Einsatz beim neu diagnostizierten MM (NDMM).

Konkret untersucht wurde die duale CAR-T-Zelltherapie bei Patientinnen und Patienten mit NDMM in zwei Phase-I-Studien bei transplantationsfähigen Hochrisikopatienten und solchen, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren [1]. Indem sie zusätzlich CD19 adressiert, verfolgt die duale CAR-T-Zelltherapie das Ziel, auch Myelom-Progenitorzellen zu eliminieren, die für Rezidive verantwortlich gemacht werden.

Vielversprechende Daten

Die insgesamt 30 Studienteilnehmenden erhielten zunächst eine Induktionstherapie mit zwei Zyklen RVd (Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason). GC012F/AZD0120 wurde im Anschluss daran in vier Dosisstufen nach einer lymphodepletierenden, dreitägigen Standardtherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid gegeben. Möglich war

der Late-Breaking-Abstract-Session vorgestellt wurden, als wegweisend für die Therapie des RRMM angesehen werden.

» WEITERFÜHRENDER HINWEIS

- [1] Harrison S et al. Minimal residual disease (MRD)-negative outcomes following a novel, in vivo gene therapy generating anti-B-cell maturation antigen (BCMA) chimeric antigen receptor (CAR)-T cells in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Preliminary results from inMMYCAR, the first-in-human phase 1 study of KLN-1010. Blood 2025; 146 (Suppl 2): LBA-1. doi.org/10.1182/blood-2025-LBA-1

eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach Wahl der Behandelnden.

Die Ansprechrates war nach einem medianen Follow-up von 36,5 Monaten mit 100% sehr überzeugend (100% ≥ sehr gute partielle Remission [VGPR]; 97% stringente CR [sCR]). Die MRD-Negativitätsrate lag nach einem Monat bei 100%, bei 83% hielt die MRD-Negativität über ≥12 Monate an. Das 12-Monats-PFS lag bei 96,7%, nach 36 Monaten wurde eine Rate von 89% registriert, mit Ausbildung eines Plateaus. Das gute PFS übertrug sich in eine 36-Monats-OS-Rate von 89,2%, das mediane OS und PFS war zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht.

Hinsichtlich der Sicherheit zeigte sich kein vermehrte Auftreten schwerwiegender neurotoxischer Ereignisse, die registrierten Zytopenien entsprachen

dem bekannten Nebenwirkungsprofil von CAR-T-Zelltherapien. Die Daten zeigen, dass es auch bei der schon erfolgreichen CAR-T-Zelltherapie Fortschritte gibt – auch in der Erstlinientherapie des MM.

DLBCL

Odronextamab: Ersatz für Rituximab?

Eine Monotherapie mit Odronextamab hat sich beim rezidierten oder refraktären (r/r) DLBCL als überzeugend wirksam erwiesen. Die Phase-III-Studie OLYMPIA-3 prüft jetzt, ob der bispezifische Antikörper in der Erstlinientherapie Rituximab ersetzen könnte.

Beim neu diagnostizierten DLBCL ist die Chemoimmuntherapie mit R-CHOP (Rituximab plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) seit vielen Jahren ein Therapiestandard. Nachdem sich der bispezifische CD20xCD3-Antikörper Odronextamab (Odro) beim r/r DLBCL als äußerst wirksam erwiesen hat, soll die OLYMPIA-3-Studie jetzt R-CHOP mit der Kombination Odro-CHOP auch in der Erstlinientherapie vergleichen [1].

Teil 1: Dosisesskalationsphase

In Orlando wurden erste Daten aus der Dosisesskalationsphase 1A der Studie vorgestellt. Darin hatten 22 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL jeweils sechs dreiwöchige Zyklen Odro-CHOP in zu Beginn steigenden Dosen einschleichend erhalten. Als Enddosierungen wurden Fixdosen von 80 mg und 160 mg erreicht und entsprechend in der Auswertung verglichen. Primärer Endpunkt der Studienphase 1A waren dosislimitierende Toxizitäten und die Sicherheit, sekundäre Endpunkte Ansprechraten und die Dauer des Ansprechens (DoR).

Akzeptables Sicherheitsprofil

Nach median neun Monaten Follow-up für die niedrigere und 4,5 Monaten für die höhere Dosisstufe wurde

» WEITERFÜHRENDER HINWEIS

- [1] Du J et al. A dual targeting BCMA and CD19 fastcar-t (GC012F/AZD0120) as first-line therapy for newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2025; 146 (Suppl 1): 258. doi.org/10.1182/blood-2025-258

ein akzeptables Sicherheitsprofil ohne dosislimitierende Toxizitäten registriert, Tumorlyse-Syndrome oder immunvermittelte neurologische Toxizitäten traten nicht auf.

- Unter der niedrigeren Fixdosis gab es 77,8% Remissionen, davon waren 66,7% CR, und unter der höheren Fixdosis erzielten alle Patienten eine CR. Die DoR war bei 20 auswertbaren Behandelten in beiden Dosisstufen noch nicht erreicht. Sobald eine Woche nach Beginn der CHOP-Chemotherapie die erste Dosis Odronextamab gegeben wurde, verschwanden die B-Zellen vollständig.
- „Die Daten deuten darauf hin, dass Rituximab offenbar nicht benötigt wird, um sehr tiefe Remissionen zu erzielen“, kommentierte Studienhauptauteur Dr. Jean-Marie Michot vom Institut de Cancérologie Gustave Roussy. Die Dosisoptimierungsphase der Studie werde nun mit der höheren Fixdosis fortgesetzt.

» WEITERFÜHRENDER HINWEIS

- [1] Michot JM et al. Odronextamab plus chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): First Results from part 1 of the Phase 3 Olympia-3 study. Blood 2025; 146 (Suppl 1): 65. doi.org/10.1182/blood-2025-65

Smouldering Multiple Myelom (SMM)

Präventiver Ansatz mit Daratumumab

Mit Daratumumab ist eine Therapie verfügbar, mit der die Entwicklung eines symptomatischen MM im Vergleich zum aktiven Monitoring deutlich verzögert werden kann. Eine neue Subgruppenanalyse der Zulassungsstudie unterstreicht den Nutzen des frühen Einsatzes dieser innovativen Myelom-Therapie.

Seit Kurzem kann Daratumumab bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-SMM eingesetzt werden, einer Plasmazellerkrankung, die ein hohes Progressionsrisiko zum symptomatischen MM aufweist. Relevant für die Zulassung in dieser Indikation waren die Daten der Phase-III-Studie AQUILA [1]. Darin ergab sich gegenüber einer aktiven Überwachung des SMM unter der Daratumumab-Monotherapie ein signifikanter Vorteil im PFS: Das Risiko für einen Krankheitsprogress oder das Versterben reduzierte sich um 51% (HR 0,49; 95%-KI 0,36–0,67; p<0,001). Die 5-Jahres-OS-Rate betrug unter der Daratumumab-Monotherapie 93,0% und unter dem Watch-and-Wait-Konzept 86,9% [1].

Die Progressionsverzögerung funktioniert

Im Rahmen des ASH wurde nun eine Subgruppenanalyse der Zulassungsstudie präsentiert, in der u. a. das PFS nach dem Alter der Erkrankten ausgewertet wurde [2]. Dabei zeigten sich zwischen jüngeren (<65 Jahre) und älteren (≥65 Jahre) Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-SMM keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit.

Der PFS-Vorteil konnte in allen IMWG-Risikogruppen beobachtet werden,

wobei der Gewinn für die Hochrisikogruppe am größten war: Hier lag die PFS-Rate im Daratumumab-Arm um das 1,6-Fache über der des Watch-and-Wait-Arms (62,8% versus 37,5%; HR 0,36). Dieser Vorteil von Daratumumab gegenüber der aktiven Überwachung blieb über die Zeit stabil erhalten, mit 5-Jahres-PFS-Raten von 78,2% gegenüber 71,6%, 56,2% gegenüber 42,9% und 60,4% gegenüber 23,6% in den IMWG-Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko [2].

Das Sicherheitsprofil war hinsichtlich therapiebezogener unerwünschter Ereignisse zwischen den Altersgruppen vergleichbar und unter Daratumumab ähnlich wie unter dem Watch-and-Wait-Konzept [2].

» WEITERFÜHRENDE HINWEISE

- [1] Dimopoulos MA et al. Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2025; 392: 1777-1788. doi.org/10.1056/NEJMoa2409029
- [2] Voorhees P et al. Daratumumab monotherapy versus active monitoring in patients with high-risk smoldering multiple myeloma: Aquila outcomes based on mayo 2018/IMWG 2020 risk stratification, IMWG 2020 plus cytogenetic criteria, and age. *Blood* 2025; 146 (Supl 1): 372. doi.org/10.1182/blood-2025-372

Impressum

Herausgeber und Verlag
IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH
Niederlassung: Aspastraße 24, 59394 Nordkirchen
Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 92280
Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg
E-Mail: onko@iww.de

Redaktion
Dr. rer. nat. Silke Wedekind (Schriftleiterin)
Dr. phil. Stephan Voß (Chefredakteur, verantwortlich)

Hinweis
Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugsweise nur nach schriftlicher Zustimmung des Verlags erlaubt. Der Inhalt dieses Informationsdienstes ist nach bestem Wissen und Kenntnisstand erstellt worden. Die Komplexität und der ständige Wandel der behandelten Themen machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Der Nutzer ist nicht von seiner Verpflichtung entbunden, seine Therapieentscheidungen und Verordnungen in eigener Verantwortung zu treffen.



Osteoprotektion

Den Knochen zuverlässig stärken

Eine Therapie mit osteoprotektiven Medikamenten ist bei Patientinnen und Patienten mit MM bei Knochenbeteiligung sowie während einer Glukokortikoid-haltigen Therapie indiziert, um skelettbezogene Ereignisse (SREs) zu verzögern oder zu verhindern. Neben Bisphosphonaten kann dafür Denosumab oder eines seiner Biosimilars eingesetzt werden.

Das MM ist eine maligne Tumorerkrankung der Plasmazellen, die monoklonale Immunglobuline produzieren und in das angrenzende Knochengewebe eindringen. In der Regel akkumulieren die Myelomzellen im Knochenmark, wo sie die normale Hämatopoese verdrängen und letztendlich zu typischen Knochendefekten führen. Am häufigsten finden sich Osteolysen im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule, der Rippen, der Oberschenkel-, Oberarm- und Schädelknochen.

Diese ossären Manifestationen ziehen klinisch bedeutsame Komplikationen wie pathologische Frakturen, Bedarf für Bestrahlung oder chirurgischen Maßnahmen am Knochen, ein spinales Kompressionssyndrom oder eine Hyperkalzämie nach sich. Die zusammenfassend als SREs bezeichneten Komplikationen führen zu Schmerzen und vermindern die Lebensqualität der Erkrankten oft erheblich.

Therapie mit antiresorptiven Substanzen

Der Knochenabbau entsteht durch gestörte Zytokinsignale zwischen malignen Plasmazellen, Stromazellen des Knochenmarks sowie Osteoblasten und Osteoklasten. Die gesteigerte Produktion von RANKL (Receptor Activator of NF-Kappa-Beta-Ligand) durch die malignen Plasmazellen und Stromazellen des Knochenmarks in Verbindung mit der Suppression von löslichem Osteoprotegrin führt zu einer erhöhten,

durch Osteoklasten vermittelten Knochenresorption.

Die Leitlinien empfehlen daher bei Knochenbeteiligung und während einer Glukokortikoid-haltigen Therapie, also bei Patientinnen und Patienten mit MM und mindestens einer Osteolyse, eine Therapie mit Bisphosphonaten oder RANKL-Inhibitoren. Ziel der Maßnahme ist es, SREs zu verhindern oder ihr Auftreten zumindest zu verzögern [1-3]. Da es unter einer Therapie mit den genannten antiresorptiven Substanzen zu einer Hypokalzämie kommen kann, sollte bei ihrem Einsatz Kalzium und Vitamin D3 substituiert werden.

Für den RANKL-Inhibitor Denosumab konnte nachgewiesen werden, dass er dem Bisphosphonat Zoledronat hinsichtlich der Zeit bis zur ersten ossären Komplikation bei MM-Betroffenen nicht unterlegen ist, zugleich aber weniger renale Komplikationen hervorruft. Das relative Risiko für das Auftreten des ersten SREs war unter Denosumab im Vergleich zu Zoledronat um 16% geringer (median 20,6 versus 16,3 Monate; $p=0,0007$ für Nicht-Unterlegenheit) [4]. Eine aktuell beim ASH vorgestellte Analyse hat ergänzend nachgewiesen, dass Denosumab auch bei Menschen mit MM und schwerer Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m²) wirksam ist und sicher angewendet werden kann, sofern Maßnahmen zur Prävention der Hypokalzämie getroffen werden [5].

Denosumab-Biosimilars mit belegter Äquivalenz

Zur SRE-Prävention wird Denosumab in der Dosierung von 120 mg alle vier Wochen als einzelne subkutane Injektion eingesetzt. Seit Kurzem stehen mehrere Biosimilars des RANKL-Inhibitors zur Verfügung, die für sämtliche Anwendungsgebiete des Originalpräparats Xgeva® zugelassen wurden. Für das Biosimilar Wyost® wurde die Äquivalenz mit dem Referenzmedikament hinsichtlich Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Sicherheit in den seitens den Zulassungsbehörden geforderten Phase-I- und Phase-III-Studien belegt [6, 7].

» WEITERFÜHRENDE HINWEISE

- [1] Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom. iww.de/s14971. Letzter Zugriff: 13.01.26
- [2] S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. iww.de/s14972. Letzter Zugriff: 13.01.2026
- 3. Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. iww.de/s14974. Letzter Zugriff: 13.01.26
- [4] Hageman K et al. The role of denosumab for prevention of skeletal-related complications in multiple myeloma. *Ann Pharmacother* 2013; 47:1069-1074. doi.org/10.1345/aph.1R776
- [5] Terpos E et al. Final analysis of the evaluation of safety and efficacy of denosumab in patients with multiple myeloma and severe renal impairment: An IMWG bone subcommittee study. *Blood* 2025; 146 (Suppl 1): 1038. doi.org/10.1182/blood-2025-1038
- [6] Vogg B et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of proposed denosumab biosimilar and reference denosumab in healthy male subjects. *J Clin Oncol* 2023; 41 (Suppl 16): Abstract e14500. doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e14500
- [7] Jeka S et al. Equivalence trial of proposed denosumab biosimilar GP2411 and reference denosumab in postmenopausal osteoporosis: the ROSALIA study. *J Bone Miner Res* 2024; 39(3): 202-210. doi.org/10.1093/jbmr/zjae016

Akute lymphatische Leukämie

Die Erstlinientherapie optimieren

In der EVOLVE-Studie erhielten Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL), die nach der Konsolidierung MRD-Negativität zeigten, eine Therapie mit Blinatumomab. In einigen Fällen wurde so eine vollständige molekulare Remission erreicht.

Die Behandlungsergebnisse bei jüngeren Patienten mit Ph+ ALL haben sich durch den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und Stammzelltransplantation verbessert, aber der optimale Erstlinien-TKI, die Rolle von Chemotherapie und Antikörpertherapien sowie der Wert der Stammzelltransplantation werden nach wie vor diskutiert.

Ziel der Phase-II-Studie GMALL (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia)-EVOLVE ist es daher, die Erstlinientherapie zu optimieren, um das Überleben der Erkrankten zu verbessern. Dafür werden verschiedene Erstlinientherapien in der Induktionsphase überprüft und danach eine Behandlung ohne allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) gegenüber der Standardtherapie auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit hin bewertet [1].

Stratifizierung nach molekularem Ansprechen

Als Poster beim ASH präsentiert wurden die ersten Ergebnisse von 65 Patientinnen und Patienten <65 Jahre. Diese hatten zunächst Imatinib oder Ponatinib erhalten. Nach der Konsolidierung wurden zwei Strategien verglichen: Erkrankte mit vollständiger molekularer Remission (MoICR) erhielten randomisiert entweder abwechselnd Blinatumomab und Chemotherapie oder unmittelbar eine alloSZT. Erkrankte, die nicht oder nur unzureichend angesprochen hatten, erhielten Blinatumomab und anschließend die alloSZT.

Nach der ersten Konsolidierung zeigten alle Behandelten ein vollständiges zytologisches Ansprechen (100%), und es wurde eine MoICR-Rate von nahezu 50% erzielt. Die Gabe von Blinatumomab veränderte hauptsächlich das molekulare Ansprechen/die Konversion zur MoICR bei Patientinnen und Patienten mit MRD und in geringerem Maß bei denjenigen mit nachgewiesenem BCR-ABL-Fusionsgen. Die Studie soll zukünftig u. a. Daten zur Beantwortung der Frage liefern, ob die Frontline-Gabe von Ponatinib Vorteile bringt.

» WEITERFÜHRENDER HINWEIS

- [1] Lang F et al. First promising results in younger adult patients (<65 yrs) with newly diagnosed ph/BCR::ABL positive ALL treated within the randomized GMALL evolve trial. *Blood* 2025; 146 (Suppl 1): 3342. doi.org/10.1182/blood-2025-3342

onko-news.de

Besuchen Sie uns auch online!

Unter onko-news.de finden Sie alle hier vorgestellten Inhalte auch digital. Ihr Vorteil: die direkte Verlinkung zu Studien, Abstracts und Leitlinien.

Sie haben Fragen zur Berichterstattung oder Themenwünsche? **Schreiben Sie uns!** Wir freuen uns auf Ihre Anregungen und Ihr Feedback. Senden Sie einfach eine Mail an onko@iww.de.

Weitere Informationen zum ASH 2025 inklusive aller verfügbaren Abstracts finden Sie unter hematology.org/meetings/annual-meeting