

Inhalt

Kompetenznetz

- Nachruf M. Pfreundschuh S. 2
- Mitgliedschaft im KML S. 3
- Videoberichte vom EHA S. 4
- Datenschutz im KML S. 4
- Aktuelle Lymphomstudien S. 5
- CAR-T-Zell-Therapie S. 9

Studien & Studiengruppen

- Fortschritte beim M. Waldenström S. 12
- Aus IVML wird BVML S. 13
- Krebspreis für H. Goldschmidt S. 14

Neues aus der Industrie S. 15

Hilfe & Unterstützung

- NHL-Selbsthilfe in NRW S. 16

Impressum S. 16

Termine

- 08. September 2018_ESSEN
NHL-Symposium für Patienten & Angehörige
- 21.-23. September 2018_HEIDELBERG
Myelomtage mit GMMG-Studientreffen
& Patiententag
- 21./22. September 2018_KÖLN
Int. DCLLSG-Workshop & Studientreffen
- 22. September 2018_MÜNCHEN
Krebs-Informationstag für Patienten &
Angehörige
- 28. Sept.-02. Okt. 2018_WIEN
DGHO-Jahrestagung mit KML-Symposium
am 02.10.2018
- 19./20. Oktober_FELDAFING
Myelom-Workshop Starnberger See &
DSMM-Studientreffen
- 27.-29. Oktober 2018_KÖLN
Int. Hodgkin-Symposium (ISHL)
- 08.-10. November 2018_GÖTTINGEN
Studientreffen der GLA
- 01.-04. Dezember 2018_SAN DIEGO (USA)
ASH Annual Meeting

Grußwort



Liebe Leserinnen und Leser,

mit diesem 33. KML-Newsletter erhalten Sie wieder einen aktuellen Überblick über die wichtigsten Entwicklungen in der Lymphomforschung.

In der Mitte des Heftes finden Sie eine herausnehmbare Übersicht mit den aktuell rekrutierenden Lymphomstudien. Dieser können Sie entnehmen, welche Therapieoptimierungen die KML-Lymphomstudiengruppen derzeit erproben und erkrankten Patienten im Rahmen einer Studienbehandlung zur Verfügung stellen.

Weiterführende Informationen zu diesen Studien und Listen der daran teilnehmenden Behandlungszentren finden Sie im KML-Lymphomstudienregister unter www.lymphome.de.

Besonders hinweisen möchte ich auf den Artikel zur CAR-T-Zell-Therapie: Diese erste gentechnisch hergestellte Therapie zeigt einen bedeutsamen Effekt in der Behandlung von Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen, die auf konventionelle Chemoimmuntherapien nicht ansprachen oder später Rezidive entwickelten. An den beiden internationalen Studien, die letztlich zu einer Zulassung in den USA führten, haben auch Patienten in Deutschland teilgenommen, unter anderem in Köln und in Würzburg. In Deutschland rechnen wir ebenfalls mit einer Zulassung dieser Produkte. Weitere Studien werden zeigen, inwiefern diese neue Technologie auch auf andere Lymphomentitäten anwendbar sein wird.

Die CAR-T-Zell-Therapie war auch Thema beim diesjährigen Europäischen Hämatologenkongress EHA in Stockholm. Wieder hatte das KML sechs Experten gebeten, den aktuellen Stand der Diskussion zur CLL, zum Multiplen Myelom, zum Hodgkin Lymphom, den indolenten und aggressiven Lymphomen und zur CAR-T-Zell-Therapie in kurzen Videoberichten zusammenzufassen. Die KML-Videoberichte und ein Bewertungsbogen sind über die Projektwebsite www.lymphome.de/eha2018 abrufbar.

Ich freue mich über die diesjährige Auszeichnung von Hartmut Goldschmidt mit dem Deutschen Krebspreis für seine bedeutsame Forschungsarbeit zum Multiplen Myelom sowie über die Aufnahme neuer wissenschaftlicher Mitglieder in unseren Forschungsverbund. Leider beklagen wir aber auch den Verlust eines Gründungs- und langjährigen Vorstandsmitglieds des Kompetenznetzes Maligne Lymphome: Im März 2018 starb Michael Pfreundschuh im Alter von 68 Jahren. Der Direktor der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums in Homburg/Saar und Leiter der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) galt als herausragender Arzt und international anerkannter Krebsforscher. Michael Pfreundschuh war Träger des Bundesverdienstkreuzes und hat über viele Jahre die Arbeit des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. (KML) maßgeblich mitgestaltet und geprägt. Unser Mitgefühl gilt seiner Familie, Freunden und Kollegen.

Mit freundlichen Grüßen

Hermann Einsele

Direktor der Medizinischen Klinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Leiter der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (dsmm)

Nachruf Prof. Dr. med. Michael Pfreundschuh



*Prof. Dr. med. Michael Pfreundschuh
anlässlich der Verleihung des Bundesverdienstkreuzes am 6. November 2016
Foto: Becker & Bredel*

Professor Michael Pfreundschuh schied am 5. März 2018 in Homburg/Saar aus dem Leben, wenige Wochen nach seinem 68. Geburtstag und wenige Wochen vor Übergabe der Klinikleitung an den Universitätskliniken des Saarlandes an seinen gewählten Nachfolger, Professor Stephan Stilgenbauer.

Michael Pfreundschuh wurde 1949 in Rheinsheim in Nordbaden geboren und studierte nach dem Abitur Medizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Dort war er unter anderem mit J. Ditfurth im Sohoko (Sozialistisches Hochschulkollektiv) aktiv und wurde 1975 auch in Heidelberg promoviert. Seine lebenslange Beschäftigung mit der Tumorimmunologie begann während seines Fellowships am Memorial Sloan Kettering Institute und dem Ludwig Cancer Research Institute in New York bei Lloyd J. Old. Ab 1979 arbeitete er an der Medizinischen Poliklinik in Heidelberg bei Professor Werner Hunstein, die zu dieser Zeit eine der kreativsten und vielfältigsten Hämatologischen Kliniken in Deutschland war. Nach dem Abschluss der Facharztausbildung in Heidelberg wechselte Michael Pfreundschuh 1982 in die Arbeitsgruppe von Volker Diehl an die Medizinische Hochschule Hannover. Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe betreute er als Sekretär in Hannover und Köln, bevor er 1991 als Direktor der Klinik für Innere Medizin I nach Homburg/Saar wechselte.

Zwei Schwerpunkte seines wissenschaftlichen Lebenswerkes sind besonders hervorzuheben: die Tumorimmunologie mit der Erfindung des SEREX- sowie des BAR-Konzeptes und die Entwicklung und Durchführung innovativer, großer und praxisverändernder klinischer Studien bei Lymphomen. Das SEREX-Verfahren wurde 1995 von Michael Pfreundschuh und seinem Schüler Ugur Sahin als molekularbiologisches Verfahren zur Identifikation von Tumorantigenen beschrieben (Sahin et al., PNAS 92, 1995). Mit SEREX sind

weltweit von zahlreichen Arbeitsgruppen bis jetzt mehr als 2.000 tumorspezifische und -assoziierte Antigene identifiziert worden, mit dem Ziel, diese als Targets für eine individualisierte Immuntherapie zu nutzen. Zahlreiche klinische Studien, und nicht zuletzt auch innovative TumortheraPIeunternehmen, sind aus dieser Idee entwickelt worden.

Die Konzeption von großen Phase-III-Studien, vor allem aber ihre konsequente Durchführung, die Motivation und Beratung von Prüfärzten wie auch die Interpretation, Präsentation und Publikation waren Michael Pfreundschus große Leidenschaft. Durchaus kontrovers, und in der wissenschaftlichen Diskussion auf Kongressen pointiert und immer kritisch, hat er die Entwicklung bei den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen im Rahmen der 1992 von ihm gemeinsam mit Markus Löffler, Norbert Schmitz und mir gegründeten Studiengruppe DSHNHL (Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Lymphome) entscheidend vorangetrieben und dabei internationales Renommee für die klinische Forschung in Deutschland erworben. Das dosisdichte CHOP, die Etablierung von Rituximab bei jüngeren Patienten und die konsequente Biomaterialanalyse in den klinischen Studien der DSHNHL sind sein Verdienst. Die Integration der DSHNHL gemeinsam mit der GLSG (Deutsche Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome) in die neu gegründete German Lymphoma Alliance GLA hat er aktiv unterstützt. Die GLA fühlt sich der Fortführung seines Lebenswerkes verpflichtet.

Patientenbetreuung, aktive Laborforschung und klinische Studien mit internationaler Anerkennung ließen seinen Leidenschaften, dem Sport und der Familie, wenig Zeit. Seiner Familie – seiner Mutter, seiner Ehefrau und den drei Söhnen – gilt unser Mitgefühl.

Im Rahmen des diesjährigen GLA Studientreffens wird am Freitag, dem 9. November 2018, ein Wissenschaftliches Symposium zu seinen Ehren unter dem Vorsitz von Prof. Volker Diehl an der Georg-August-Universität zu Göttingen stattfinden.

Mai 2018

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Direktor der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Universitätsmedizin Göttingen),
Präsident der German Lymphoma Alliance GLA

Mitgliedschaft im KML

B. Fath, T. Nöllgen. Im vergangenen Jahr sind Priv.-Doz. Dr. med. Barbara Eichhorst und Professor Dr. med. Peter Borchmann dem Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. als neue ordentliche Mitglieder beigetreten. Barbara Eichhorst ist Oberärztin an der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln und seit 2005 Sekretär der Deutschen CLL Studiengruppe. Als ausgewiesene Expertin für die chronische lymphatische Leukämie (CLL) führt sie Therapieoptimierungsstudien zu Chemoimmuntherapien zur Behandlung der CLL durch. Weitere Forschungsschwerpunkte sind die Richter-Transformation und Untersuchungen zur gesundheitsassoziierten Lebensqualität von Patienten mit CLL. Peter Borchmann ist ebenfalls Oberarzt an der Klinik I für Innere Medizin des Universitätsklinikums Köln und leitet dort den klinischen Schwerpunkt maligne Lymphome. Er vertritt die Klinik in den nationalen akademischen Studiengruppen (GLA, DSHNHL, GLSG) und ist außerdem Co-Chairman der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSg). Beide Wissenschaftler und Ärzte haben die Arbeit des KML in der Vergangenheit bereits als Referenten bei Fortbildungsveranstaltungen, Kongresssymposien, Videobereichten sowie als Autoren unseres Newsletters unterstützt. Das Kompetenznetz heißt Barbara Eichhorst und Peter Borchmann als ordentliche Mitglieder herzlich willkommen!



Wenn auch Sie als Arzt und Wissenschaftlicher eigenverantwortlich klinische Studien oder wissenschaftliche Projekte in der Lymphomforschung durchführen und an einer Zusammenarbeit zur besseren Versorgung

von Lymphompatienten interessiert sind, können Sie die ordentliche Mitgliedschaft im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. beantragen. Der Leitfaden zur Antragstellung ist auf der Website www.lymphome.de hinterlegt. Wer die Arbeit des KML vor allem ideell und finanziell unterstützen möchte, kann dem KML als Fördermitglied beitreten. Erfreulicherweise ist die Zahl der Fördermitglieder in den letzten Monaten weiter gestiegen. Neben vielen Einzelpersonen unterstützen neuerdings auch die Firmen Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Hexal AG und MSD Sharp & Dohme GmbH das KML als fördernde Mitglieder. Die Beiträge der Fördermitglieder leisten ebenso wie die Spenden einen

wichtigen Beitrag in der Realisierung vieler satzungsgemäßer Ziele. Fördermitglieder haben keine Mitwirkungsrechte im Verein und daher auch keinen inhaltlichen Einfluss auf die wissenschaftliche oder politische Arbeit des Kompetenznetzes. Sie werden aber – sofern sie das wünschen – namentlich auf der KML-Internetseite genannt.

Das KML möchte sich an dieser Stelle bei allen Fördermitgliedern und Spendern recht herzlich bedanken! Helfen auch Sie mit und unterstützen Sie die Arbeit des KML durch Ihre Mitgliedschaft oder Spende. Einzelpersonen (z.B. Patienten, Angehörige und Ärzte) können ab einem Mitgliedsbeitrag von 25 Euro/Jahr KML-Fördermitglied werden. Der Mitgliedsbeitrag für Vereine, Verbände, Kliniken und andere Institutionen beträgt mindestens 100€/Jahr, der Beitrag von Unternehmen liegt bei 2.500€/Jahr. Die Mitgliedschaft kann formlos beantragt und jederzeit beendet werden. Antragsformulare finden Sie auch unter www.lymphome.de.

Wenn Sie die Arbeit des KML mit einer Spende unterstützen wollen, überweisen Sie bitte einen Betrag Ihrer Wahl auf das Konto des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. bei der Sparkasse KölnBonn.

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.

IBAN DE97 3705 0198 1929 5234 45

Verwendungszweck: Spende, ggf. Anlass + Name

Das KML ist berechtigt, für Spenden und Mitgliedsbeiträge Zuwendungsbestätigungen nach amtlich vorgeschriebenem Vordruck (§ 50 Abs. 1 EStDV) auszustellen. Die Ausstellung einer amtlichen Spendenquittung ist erst ab einer Spendenhöhe von 200,01 Euro erforderlich. Auf Wunsch stellt das KML aber auch Spendenquittungen für darunter liegende Beträge aus. Bitte geben Sie in diesem Fall bei Ihrer Überweisung Ihre Adresse an.

Weitere Informationen:

Dr. Birgit Fath

KML | Geschäftsführung

☎ 0221 478-96003

✉ birgit.fath@uk-koeln.de

Thomas Nöllgen

KML | Fundraising & Projektmanagement

☎ 0221 478-96007

✉ thomas.noellgen@uk-koeln.de



LymphomKompetenz KOMPAKT: Neues vom EHA 2018



S. Hellmich, T. Nöllgen. Vom 14. bis 17. Juni 2018 trafen sich rund 11.000 Ärzte und Wissenschaftler aus Europa und fünf weiteren Kontinenten zum 23. Kongress der European Hematology Association (EHA) in Stockholm. Diskutiert wurden aktuelle Forschungsergebnisse und neue Standards der Versorgung von Patienten mit Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. In der Reihe »LymphomKompetenz KOMPAKT« informiert das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) mit einem Grußwort und sechs kurzen Videobeiträgen ausgewiesener Experten über die wichtigsten Updates zu Lymphomerkrankungen und neuen Therapieverfahren.

KML-Videoberichte sind jetzt online!

Alle Videos, Folien und ein Fragebogen zur Bewertung dieses Projektes sind unter www.lymphome.de/eha2018 verfügbar.



Zur Projektwebsite gelangen Sie auch mit dem oben abgebildeten QR-Code. QR-Code-Scanner können über den App-Stores bzw. bei Google-Play heruntergeladen werden. Folgende Themen erwarten Sie:

Begrüßung & Einführung | Prof. Dr. Michael Hallek (Köln)
Hodgkin Lymphom | Prof. Dr. Dr. Andreas Engert (Köln)
Multiples Myelom | Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt (Heidelberg)
Indolente Lymphome | Prof. Dr. Martin Dreyling (München)
Chronische lymphatische Leukämie (CLL) | PDDr. Barbara Eichhorst (Köln)
Aggressive Lymphome | Prof. Dr. Bertram Glaß (Berlin-Buch)
CAR-T-Zell-Therapien | Prof. Dr. Peter Borchmann (Köln)



Mit den Videoberichten im Rahmen der Informationsreihe »LymphomKompetenz KOMPAKT« will das KML einen sinnvollen Beitrag zum horizontalen und vertikalen Wissenstransfer leisten und vor allem Ärzte darin unterstützen, ihre Patienten auf dem aktuellen Stand der Forschung zu behandeln. Weitere Berichterstattungen von internationalen Kongressen im nächsten Jahr werden aktuell geplant.

Das KML dankt der European Hematology Association (EHA) für die Kooperation und den Firmen Celgene, Hexal, Janssen-Cilag, Roche und Takeda für die Unterstützung bei diesem Projekt. Die Firmen hatten keinen Einfluss auf die Auswahl und Darstellung der Inhalte.

Folgen Sie uns für aktuelle Informationen auch auf Twitter: [@kml_lymphome](https://twitter.com/kml_lymphome)

Weitere Informationen & Ansprechpartner:

Silke Hellmich
KML | Information & Kommunikation
☎ 0221 478-96005
✉ silke.hellmich@uk-koeln.de

Thomas Nöllgen
KML | Fundraising & Projektmanagement
☎ 0221 478-96007
✉ thomas.noellgen@uk-koeln.de

Der Schutz Ihrer Daten ist uns wichtig!

Der Schutz persönlicher Daten ist dem KML schon immer ein wichtiges Anliegen gewesen – unabhängig davon, ob es Mitglieder, Newsletter- und Infomail-Empfänger, Broschürenbesteller, Webseitenbesucher oder medizinisch Ratsuchende betrifft. Die am 25. Mai 2018 in Kraft getretene EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) haben wir zum Anlass genommen, das KML-Datenschutzkonzept zu überarbeiten. Die aktualisierte Datenschutzerklärung ist auf der KML-Website www.lymphome.de hinterlegt und informiert unter anderem über die Verarbeitung von personenbezogenen Daten beim Besuch der KML-Website.

Darüber hinaus haben wir alle Empfänger unserer KML-Infomails um ihre Einwilligung zur Speicherung und Verarbeitung ihrer Daten für die elektronische Zusendung von Informationen gebeten, sofern uns hierfür noch keine Zustimmung vorlag. Der positive Rücklauf war enorm, so dass wir weiterhin rund 2.000 Personen regelmäßig über aktuelle Nachrichten zum Thema Lymphome per E-Mail informieren dürfen. Wenn Sie ebenfalls in diesen Info-Verteiler aufgenommen werden möchten, schicken Sie uns bitte mit dem Betreff „Infomail abonnieren“ eine kurze E-Mail an lymphome@uk-koeln.de. Sie können diesem E-Mail-Abonnement jederzeit widersprechen.

Ansprechpartner im KML: Thomas Nöllgen, ☎ 0221 478-96007, ✉ thomas.noellgen@uk-koeln.de

Aktuelle Lymphomstudien 2018 – rekrutierende und geplante Studien der KML-Studiengruppen

Studie	Gruppe	Status	BVML	Voraussetzungen	Studienkonzept
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)					
CLL12	DCLLSG	aktiv	ja	asymptomatische Patienten im Stadium Binet A, keine Vorbehandlung	Primärtherapie; Wirkung und Sicherheit von Ibrutinib vs. Placebo
CLL2-BCG	DCLLSG	aktiv	ja	Patienten mit rez./refr. CLL und 17p-del oder TP53-Mutation oder für Patienten, für die Ibrutinib keine Option ist	Rezidivtherapie; optionales Debulking mit bis zu zwei Zyklen Bendamustin, Induktion mit Idelalisib + Obinutuzumab, gefolgt von Erhaltung mit Idelalisib + Obinutuzumab
DCLLSG Register	DCLLSG	aktiv	ja	alle Patienten mit CLL, B-PLL, T-PLL, SLL, T/NK-LGL, HCL und Richter-Transformation	Nicht-interventionelle Beobachtungsstudie
CLL13	DCLLSG	aktiv	ja	unbehandelte, behandlungsbedürftige, körperlich fitte Patienten ohne del(17p) oder TP53-Mutation	Primärtherapie; Standard Chemoimmuntherapie (FCR/BR) vs. Rituximab + Venetoclax (Rve) vs. Obinutuzumab + Venetoclax (Gve) vs. Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVE)
CLL2-GIVE	DCLLSG	aktiv	ja	unbehandelte, behandlungsbedürftige Patienten mit CLL und 17p-del oder TP53-Mutation	Primärtherapie; Ibrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab
CLLR-Umbrella 1	DCLLSG	aktiv	nein	vorbehandelte Patienten mit CLL	Rezidivtherapie; Tirabrutinib + Idelalisib + Obinutuzumab
CLLR-Umbrella 2	DCLLSG	aktiv	nein	vorbehandelte Patienten mit CLL	Rezidivtherapie; Tirabrutinib + Entospletinib + Obinutuzumab
Eine Vielzahl an derzeit geplanten Studien zur CLL und zur Richter Transformation werden beim DCLLSG-Studientreffen vorgestellt. Bitte wenden Sie sich bei Interesse an die DCLLSG-Studienzentrale.					
Hodgkin Lymphom (HL)					
HD21	GHSg	aktiv	ja	18-60 J., Stad. IIB mit Risikofakt. a, b; III und IV	Primärtherapie; PET-2-gesteuert 4-6x BrECADD oder PET-2-gesteuert 4-6x BEACOPPesk + 30 Gy Bestrahlung auf PET-positive Resttumore
B-CAP	GHSg	aktiv	ja	ab 60 J., B-CAP Arm: Stad. IIB mit Risikofakt. a, b; III und IV. B-Arm: alle Stad.	Primärtherapie; B-CAP Arm (geschlossen): 6x B-CAP + 30 Gy Bestrahlung auf PET-positive Resttumore. BV-mono-Arm: Bis zu 16x Monotherapie mit Brentuximab Vedotin
GHSg-AFM13	GHSg	aktiv	nein	ab 18 J., alle Stadien, rezidiert nach Brentuximab Vedotin und Nivolumab	Rezidivtherapie mit AFM13 über 8 Wochen: Arm A (geschlossen) 3x/Woche 1,5mg/kg; Arm B (geschlossen): 1.-2. Woche 3x/W 1,5mg/kg, 3.-8. Woche 1x/W 7 mg/kg; Arm C (offen): 6 Wochen 1mg/kg Loading Dose + 6mg/kg kontinuierliche Infusion für 5 Tage
IRENO	GHSg	aktiv	ja	ab 18 J., alle Stadien, NPLHL, rezidiert	Rezidivtherapie des NPLHL mit bis zu 20 Zyklen Ibrutinib 560mg/d in kontinuierlichen 21-Tage-Zyklen
NIVAHL	GHSg	aktiv	ja	18-60 J., Stad. IA, IB, IIA mit Risikofakt. a-d oder Stad. IIB mit Risikofakt. c, d	Primärtherapie; 4x NivoAVD + 30Gy IS-RT oder 4x Nivolumab + 2x NivoAVD + 2x AVD + 30Gy IS-RT
Euronet PHL-C2	GPOH-HD	aktiv	ja	unter 18 J., alle Stadien	Primärtherapie; Therapielinie-1 (frühe Stad. ohne Risikofakt.): 2x OEPA, abhängig von PET: 1x COPDAC-28 + keine Therapie oder IF-RT 20 Gy. TL-2 und TL-3: 2x OEPA; Konsolidierung mit COPDAC-28 oder DECOPDAC-21; abhängig von PET: IF-RT mit 20-30 Gy (ggf. Boost) oder keine weitere Therapie
Multiples Myelom (MM)					
DSMM XV	DSMM	aktiv	?	ab 18 J., zwei Vortherapielinien, vorbehandelt mit Lenalidomid und Bortezomib	Rezidivtherapie; Pomalidomid, Ixazomib, niedrig dos. Dexamethason; ggf. Hinzunahme von niedrig dosiertem Cyclophosphamid
DSMM XVII	DSMM	aktiv	?	18-70 J., keine Vortherapien, autolog transplantierbar	Primärtherapie; Elotuzumab mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (E-KRd) vs. KRd vor u. nach autol. SZT mit nachfolgender Erhaltungstherapie mit Elotuzumab + Lenalidomid vs. Lenalidomid-Monotherapie
GMMG-HD6	GMMG	aktiv	ja	18-70 J., therapiebedürftig	Primärtherapie; Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason (VRD) +/- Elotuzumab, Hochdosistherapie mit ASZT, VRD-Konsolidierung +/- Elotuzumab, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid +/- Elotuzumab
BIRMA	GMMG	aktiv	nein	rezidiv. oder rez.-refraktäres MM ab 2. Progress	Rezidivtherapie; Kombination der Kinase-Inhibitoren LGX818 und MEK162 für Patienten mit BRAF-V600 Mutation

Studie	Gruppe	Status	BVML	Voraussetzungen	Studienkonzept
DANTE	GMMG	aktiv	ja	rezidivierendes oder refraktäres Multiples Myelom und hochgradige Nierenfunktions-einschränkung (einschließlich Hämodialyse)	Rezidivtherapie; 8 Zyklen Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason gefolgt von einer Daratumumab-Erhaltung
CONCEPT	GMMG	aktiv	?	Hochrisiko-Patienten, transplantierbar und nicht transplantierbar	Primärtherapie; Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason (I-KRd) in Induktion und Konsolidierung gefolgt von einer Erhaltung mit Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomid (I-KR)
GMMG-HD7	GMMG	eingereicht (2018)	?	18-70 J., therapiebedürftig	Primärtherapie; Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason (VRd) +/- Isatuximab, Hochdosistherapie mit ASZT, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid +/- Isatuximab
Germain (OSHO6#85)	OSHO	aktiv	ja	alle Stadien, Patienten, die nicht für eine HD-Therapie und SZT geeignet sind	Melphalan, Prednisolon + Bortezomib (VMP) als Induktions-Chemotherapie + Lenalidomid-Erhaltung vs. VMP ohne Erhaltung
Aggressive B-Zell Lymphome / Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)					
DSHNHL 2009-1 OPTI-MAL>60	GLA/DSHNHL	aktiv	ja	61-80 J., Stad. I-IV, alle IPI	Primärtherapie; Günstige Prognose: abhängig von PET im def. Restaging: 4x R-CHOP/CHLIP-14 + 4x R oder 6x R-CHOP/CHLIP-14 + 2x R + Bestrahlung. Weniger günstige Prognose: 6x R-CHOP/CHLIP-14 + 2x R oder 6x CHOP/CHLIP-14 + 12x R (OPTI-R-Schema); abhängig vom PET im definitiven Restaging: Bestrahlung; unabhängig von der Prognose: Bestimmung der therapeutischen Wertigkeit unter anderem der Vitamin-D-Substitution und der circulating tumor DNA (ctDNA)
DSHNHL 2015-1 NIVEAU	GLA/DSHNHL	aktiv	ja	1. Rezidiv/Progress, aggressive B- und T-NHL, nicht geeignet für HD-Therapie	Rezidivtherapie; (R)-GemOx vs. (R)-GemOx + Nivolumab
Charly	GLA/GLSG	aktiv	nein	ab 2. Rezidiv (Transformation)	Rezidivtherapie; haploidente allogene Transplantation
R-CHOEP-brut	GLA/DSHNHL	geplant (2018)	?	18-60 J., junge Hochrisiko-Patienten (aalPI 2-3) mit DLBCL	Primärtherapie; Ibrutinib + R-CHOEP-14 (8 Zyklen), einarmige Phase-II-Studie
Peripheres T-Zell-Lymphom (PTZL)					
DSHNHL 2015-1 NIVEAU	GLA/DSHNHL	aktiv	ja	1. Rezidiv/Progress, aggressive B- und T-NHL, nicht geeignet für HD-Therapie	Rezidivtherapie; (R)-GemOx vs. (R)-GemOx + Nivolumab
Charly	GLA/GLSG	aktiv	nein	ab 2. Rezidiv (Transformation)	Rezidivtherapie; haploidente allogene Transplantation
Follikuläres Lymphom (FL)					
GAZAI	GLA/GLSG	aktiv	nein	Patienten mit lokalisiertem FL I/II	Primärtherapie; 2x 2 Gy, 7x Obinutuzumab; bei Ausbleiben einer CR weitere 36 Gy
GABe2016	GLA/GLSG	aktiv	?	Patienten mit fortgeschr. FL im höheren Lebensalter oder mit Komorbiditäten, z.B. Einschränkungen von Organfunktionen ("medically non-fit"), schlechtem Allgemeinzustand	Primärtherapie: 6x Obinutuzumab vs. 6x Obinutuzumab + 4x Bendamustin; danach 4x Obinutuzumab in beiden Armen (Phase III)
ReBeL	GLA/GLSG	aktiv	ja	1.-3. Rezidiv	Rezidivtherapie; 6x Rituximab-Lenalidomid +/- Bendamustin (Phase II)
Charly	GLA/GLSG	aktiv	nein	ab 2. Rezidiv (Transformation)	Rezidivtherapie; haploidente allogene Transplantation
SAKK 35/15	GLA/GLSG	aktiv	nein	Patienten mit fortgeschrittenem FL Grad 1, 2, 3a	Primärtherapie; Obinutuzumab/Venetoclax (6 Zyklen), 2 Jahre Obinutuzumab-Erhaltung
Marginalzonen Lymphom (MZL)					
MZoL 2015	MZoL-Register	aktiv	nein	alle Marginalzonen-Lymphome, alle Stadien	nicht-interventionelles prospektives Register zur Häufigkeit, Verbreitung und Behandlung bei MZoL
OLYMP-1	GLA	geplant (2018)	?	alle therapiebedürftigen Marginalzonen-Lymphome, die auf eine lokale Therapie nicht angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	Primärtherapie: Obinutuzumab Monotherapie, einarmige Phase-II-Studie

Studie	Gruppe	Status	BVML	Voraussetzungen	Studienkonzept
COUP-1	GLA	geplant (2018)	?	alle therapiebedürftigen Marginalzonen-Lymphome, die auf eine lokale Therapie nicht angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind oder rezidiert sind	Primär- und Rezidivtherapie; Rituximab/Copanlisib, einarmige Phase-II-Studie
POLE-1	GLA	geplant (2019)	?	alle therapiebedürftigen Marginalzonen-Lymphome, die auf eine lokale Therapie nicht angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind oder rezidiert sind	Primär- und Rezidivtherapie; Rituximab/Pembrolizumab, einarmige Phase-II-Studie
Mantelzell Lymphom (MCL)					
MCL R2 elderly	GLA/EMCLN	aktiv	ja	nicht vorbehandelt, ≥ 65 J. oder 60-65 J., für HD-Therapie nicht geeignet	Primärtherapie; 8x R-CHOP vs. 6x R-CHOP/R-HAD; bei CR/PR: Rituximab-Erhaltung vs. Rituximab-/Lenalidomid-Erhaltung (Phase III)
TRIANGLE (MCL younger II)	GLA/EMCLN	aktiv	ja	bis 65 J., keine Vorbehandlung	Primärtherapie; 6x R-CHOP/R-DHAP + HD-Konsolidierung vs. 6x R-CHOP/R-DHAP + Ibrutinib + HD-Konsolidierung + Ibrutinib-Erhaltung vs. 6x R-CHOP/R-DHAP + Ibrutinib + Ibrutinib-Erhaltung (Phase III)
Charly	GLA/GLSG	aktiv	nein	ab 2. Rezidiv (Transformation)	Rezidivtherapie; haploidente allogene Transplantation
Morbus Waldenström (WM)					
ECWM-1	GLA/ECWM	aktiv	ja	keine Vorbehandlung, therapiebedürftig	Primärtherapie; Rituximab s.c. + orales Cyclophosphamid + orales Dexamethason (DRC) vs. Bortezomib s.c. + DRC
ECWM-2	GLA/ECWM	geplant (2018)	?	keine Vorbehandlung, therapiebedürftig	Primärtherapie; Ibrutinib + Rituximab s.c. + Bortezomib s.c.
Lymphome nach Transplantationen (PTLD)					
PTLD-2	GLA/DPTLDSG	aktiv	ja	über 18 J., CD20-positiv, ECOG 0, 1, 2	Primärtherapie; 4x Rituximab s.c. (Rsc), danach abhängig vom Ansprechen, IPI und transplantiertem Organ: 4x Rsc oder 4x Rsc-CHOP-21 + G-CSF oder 6x Rsc plus alternierend CHOP oder DHA0x + G-CSF
PTLD Register D-2006-2012	GLA/DPTLDSG	aktiv	ja	alle Patienten mit PTLD	nicht-intervenierende Beobachtungsstudie zur Behandlungspraxis der PTLD im klinischen Alltag
Lymphome des zentralen Nervensystems (ZNS-Lymphome)					
MATRIX	KSG-PCNSL	aktiv	nein	primäres ZNS-Lymphom, 18-65 J. mit ECOG PS 0-3 oder 66-70 J. mit ECOG PS 0-2	Primärtherapie; Arm A: 4x MATRIX (MTX/Ara-C/Thiotepa + Rituximab) danach 2x DeVIC (Dexamethason/Etoposid/Ifofamid/Carboplatin); Arm B: 4x MATRIX (MTX/Ara-C/Thiotepa + Rituximab) danach HD-Therapie mit BCNU/Thiotepa + ASZT
MARTA	KSG-PCNSL	aktiv	nein	Primäres ZNS-Lymphom > 65 J. mit ECOG PS ≤ 2 für MATRIX/IELSG43-Studie nicht geeignet	2x MTX/Ara-C + Rituximab, danach HD-Therapie mit Busulfan/Thiotepa + Rituximab + ASZT

Studiengruppen im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.

DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe (KÖLN)
GHSg	Deutsche Hodgkin Studiengruppe (KÖLN)
GPOH-HD	Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie & Hämatologie (GIESSEN)
DSMM	Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (WÜRZBURG)
GMMG	German Speaking Myeloma Multicenter Group (HEIDELBERG)
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (HOMBURG/GÖTTINGEN)
GLSG	Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (MÜNCHEN)

EMCLN	Europäisches Mantelzell-Lymphom Netzwerk (MÜNCHEN)
ECWM	Europäisches Konsortium für Morbus Waldenström (ULM)
DPTLDSG	Deutsche Studiengruppe Posttransplantationslymphome e.V. (BREMEN)
KSG-PCNSL	Kooperative Studiengruppe ZNS-Lymphome (STUTTGART)
OSHO	Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie e.V. (LEIPZIG/ERFURT)

Die Adressen sind unter www.lymphome.de gelistet oder können telefonisch erfragt werden unter Tel.: 0221 478-96000

Weitere Abkürzungen

17p-del	Bezeichnet eine Mutation des Chromosoms 17, bei dem ein Stück fehlt
AFM13	Antikörperkonstrukt gegen die Oberflächeneiweiße CD30 und CD16A
AlloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AVD	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Adriamycin (= Doxorubicin), Vinblastin und Dacarbazin
B-CAP	Cyclophosphamid, Adriamycin (Doxorubicin) und Prednison
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (Carmustin), chemotherapeutischer Wirkstoff
BEACOP-Pesk	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison
BR	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Bendamustin und Rituximab
BRAF-V600	Bezeichnet eine Mutation auf dem BRAF-Gen
BrECADD	Chemoimmuntherapie mit den Wirkstoffen Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dexamethason und Dacarbazin
Bulk	Vorliegen großer Tumormassen
CHLIP	CHOP-Chemotherapie mit liposomalem Vincristin anstelle des herkömmlichen Vincristins
CHOEP	CHOP-Chemotherapie ergänzt um den Wirkstoff Etoposid
CHOP	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
COPDAC	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Vincristin, Prednison und Dacarbazin
CR/PR	Komplette (engl. = complete) Remission / Partielle Remission
DECOPDAC	COPDAC-Chemotherapie ergänzt um die Wirkstoffe
DeVIC	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Dexamethason, Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin
DHAP	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Dexamethason, hochdosiertem Ara-C (Cytarabin) und Cisplatin
DHOx	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Dexamethason, hochdosiertem Cytarabin und Oxaliplatin
DRC	Therapie mit den Wirkstoffen
ECOG	Skala von 0 bis 5 zur Bestimmung des körperlichen Aktivitätsstatus von Patienten
FCR	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab
G-CSF	Wachstumsfaktoren
GemOx	Therapie mit den Wirkstoffen Gemcitabin + Oxaliplatin
GIVe	Therapie mit den Wirkstoffen Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax
GLA	German Lymphoma Alliance e.V.

Gve	Therapie mit den Wirkstoffen Obinutuzumab + Venetoclax
GVHD	Graft-versus-Host-Disease (= Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
Gy	Gray = Maßeinheit, mit der die Energiedosis einer Bestrahlung gemessen wird
HD-Therapie	Hochdosistherapie
IF-RT	Positronenemissionstomographie, bildgebendes Verfahren zur Diagnostik oder Therapiekontrolle.
I-KR	Therapie mit den Wirkstoffen Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomid
I-KRd	Therapie mit den Wirkstoffen Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason
IPI	Internationaler Prognostischer Index zur Einteilung von Risikogruppen
BVML	Besondere Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen – qualitätsgesicherte Versorgung für gesetzlich versicherte Patienten der AOK Rheinland/Hamburg, HKK, DAK, TK, Barmer, HEK und KKH
LGX818	RAF-Inhibitor, der auch unter dem Namen Encorafenib bekannt ist
MATRix	Chemoimmuntherapie mit den Wirkstoffen MTX, Ara-C, Thiotepa und Rituximab
MEK162	MEK-Inhibitor, der auch unter dem Namen Binimetinib bekannt ist
MTX/Ara-C	Therapie mit den Wirkstoffen Methotrexat + Cytarabin
NivoAVD	Therapie mit dem Wirkstoff Nivolumab kombiniert mit einer Chemotherapie bestehend aus Adriamycin (= Doxorubicin), Vinblastin und Dacarbazin
NLPHL	Nodulär lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom
OEPA	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Vincristin, Etoposid, Prednison und Doxorubicin
PET	Positronenemissionstomographie, bildgebendes Verfahren zur Diagnostik oder Therapiekontrolle.
PIOL	primäres intraokuläres Lymphom (Lymphom im Auge)
R	Rituximab (= therapeutischer Antikörper), der häufig in Kombination mit einer Chemotherapie (= Chemoimmuntherapie) oder als Erhaltungstherapie gegeben wird
R-HAD	Chemoimmuntherapie mit den Wirkstoffen Rituximab, hochdosiertem Ara-C und Dexamethason
Rsc	Rituximab SC (= subkutan, unter die Haut)
RVe	Therapie mit den Wirkstoffen Rituximab + Venetoclax
s.c.	Subkutan (= unter die Haut)
TL	Therapielinie
TP53-Mutation	Bezeichnet eine zusätzliche Mutation des Chromosoms 17 und zwar am Gen TP53
VMP	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Bortezomib, Melphalan und Prednisolon
VRD	Chemotherapie mit den Wirkstoffen Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason

CAR-T-Zell-Therapie: erste gentechnisch hergestellte Therapie bei malignen Lymphomen

Grundlagen der CAR-T-Zell-Therapie

P. Borchmann. Was bedeutet CAR-T-Zell-Therapie und warum sorgt dieses neue Therapieprinzip für so viel Aufregung? Die Idee hinter diesem neuen Ansatz besteht darin, dass körpereigene Abwehrzellen – sogenannte T-Zellen – gentechnisch verändert werden, so dass sie Krebszellen erkennen und töten können.

T-Zellen werden im Thymus auf Ihre Aufgabe vorbereitet, daher der Name T-Zellen. Die Beseitigung von Krankheitserregern ist die natürliche Aufgabe von bestimmten T-Zellen, nämlich den CD8-positiven T-Zellen. Zwar können sie auch Krebszellen töten, dies funktioniert jedoch bei Patienten mit einer aktiven Krebserkrankung entweder gar nicht oder zumindest nicht ausreichend. Der Grund dafür ist, dass T-Zellen ohne eine Antigenrepräsentation über den MHC-Komplex keine malignen Zellen erkennen und angreifen können. Ein wichtiger und häufig beobachteter Mechanismus des malignen Wachstums ist daher der Verlust der MHC-Expression. Dies führt dazu, dass die krebserzeugenden Zellen von den körpereigenen T-Zellen nicht als „fremd“ erkannt und folgerichtig auch nicht angegriffen werden.

CAR-T-Zellen bestehen aus mehreren Domänen (= Komponenten) (s. Abb. 1). Blau dargestellt ist die Antigenbindungsstelle, die in der Regel aus einkettigen variablen Fragmenten (scFv) eines Antikörpers abgeleitet ist. Diese Domäne erlaubt es den transduzierten T-Zellen, die Tumorzelle mit hoher Spezifität zu erkennen. Die scFv werden über eine „hinge domain“, gefolgt von einer transmembranären Domäne, mit der intrazellulären „signaling domain“ verlinkt. Diese Domäne ist entscheidend für die Aktivierung, Expansion (= Vermehrung) und Persistenz (= Fortbestehen) von T-Zellen.

Um CAR-T-Zellen herstellen zu können, müssen dem Patienten zunächst T-Zellen entnommen werden (= Leukapherese). Diese Zellen werden dann in einem Labor bearbeitet (= Selektion, meist autologe/virale Transfektion, Expansion). Zuletzt erfolgt die Rückgabe der gentechnisch veränderten CAR-T-Zellen als Infusion in den Körper des Patienten. Der Produktionsprozess dauert etwa 14 Tage, wobei die Dauer zwischen Leukapherese und

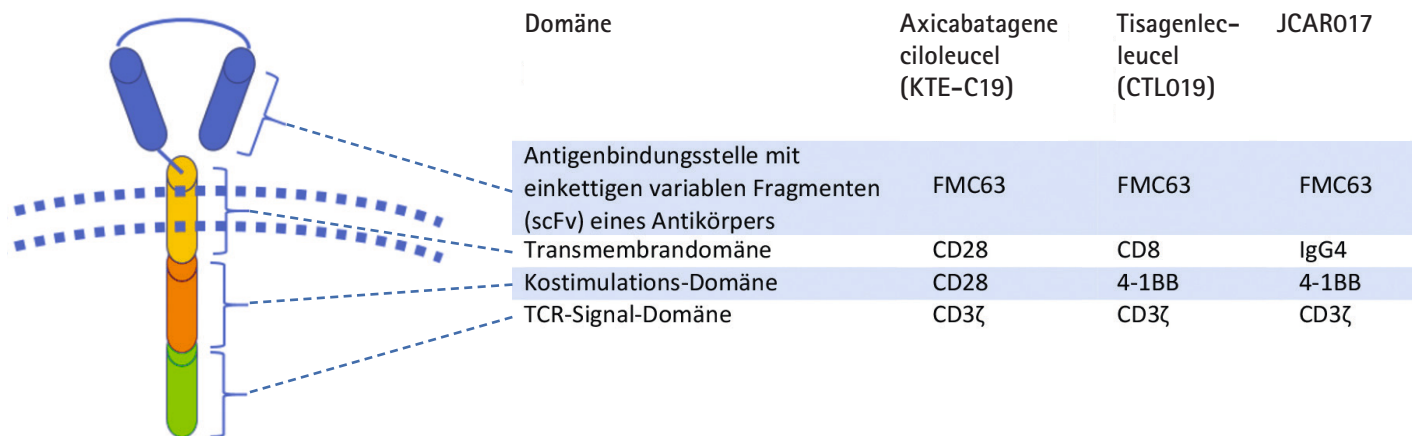


Abb. 1: Modellhafte Darstellung einer CAR-T-Zelle

Chimäre Antigenrezeptor T-Zellen (CAR-T-Zellen) wurden entwickelt, um sowohl die Immuntoleranz des T-Zell-Repertoires als auch die MHC-Restriktion zu umgehen.¹ Da das Erkennen fremder Zellen über den sogenannten T-Zell-Rezeptor erfolgt, wird bei der CAR-T-Zell-Therapie dieser Rezeptor gentechnisch so verändert, dass er bösartige Zellen erkennen kann, obwohl sie körpereigene Zellen sind. Dazu fügt man dem Rezeptor Teile eines Antikörpers hinzu, so dass diese eine bestimmte Oberflächenstruktur, bei Lymphomen und Leukämien das CD19-Antigen, als Ziel erkennen können. Außerdem wird das Angriffs-Signal innerhalb der T-Zelle verstärkt. Dieser neue Rezeptor ist eine künstliche Mischung aus dem körpereigenen T-Zell-Rezeptor und einem im Labor hergestellten Antikörper (zum Beispiel gegen CD19). In Analogie zu den Mischwesen in der griechischen Mythologie, den sogenannten Chimären, wird dieser neue Rezeptor „Chimärer Antigen Rezeptor (CAR)“ genannt.

Retransfusion hiervon erheblich abweichen kann. Dies hängt wesentlich davon ab, ob die Zellen vor oder/und nach dem Produktionsprozess kryokonserviert (= Aufbewahrung durch Einfrieren in flüssigem Stickstoff) oder frisch verarbeitet werden. Sobald die CAR-T-Zellen dann CD19-positive Zellen im Körper erkennen, werden sie aktiviert, sie vermehren sich und greifen die CD19-positiven Zellen an.

Die zugelassenen CAR-Konstrukte werden als "second generation" CARs bezeichnet, was sich auf die Signalisierungsdomänen bezieht. Im Gegensatz zur ersten Generation von CAR-Konstrukten, die nur CD3 als intrazelluläre Signalisierungsdomäne enthielt, wurde CARs der zweiten Generation eine kostimulatorische Domäne hinzugefügt. Für die in dieser kurzen Übersicht diskutierten Konstrukte wird diese entweder von CD28 oder 4-1BB

abgeleitet (s. Abb. 1). Mit der Einführung dieser kostimulatorischen Domänen konnte die Expansion und Persistenz und damit die Wirksamkeit von CAR-T-Zellen erheblich verbessert werden.

Wirksamkeit der CAR-T-Zellen bei Lymphomen

Erste Erfahrungen von anti-CD19 CAR-T-Zellen wurden bei Kindern mit akutem Blutkrebs (akute lymphatische Leukämie, ALL) gemacht, deren Erkrankung auf konventionelle Maßnahmen nicht angesprochen hatte und die deshalb akut und lebensbedrohlich krank waren. In dieser Indikation gab es auch 2017 die erste Zulassung für ein CAR-T-Zell-Produkt. Die weitere Entwicklung von CAR-T-Zellen hat sich dann auf erwachsene Patienten mit malignen B-Zell-Lymphomen fokussiert, die nach kombinierter R-Chemotherapie rezidivierten oder refraktär waren (r/r) und eine sehr schlechte Prognose hatten.² Dies gilt insbesondere für r/r diffuse große B-Zell-Lymphome (DLBCL) und andere aggressivere B-NHL-Subtypen. Das progressionsfreie 3-Jahres-Überleben (PFS) liegt für transplantierbare Patienten heute bei etwa 20%, wobei die Mehrheit der betroffenen Patienten nicht transplantierbar ist und ein noch schlechteres PFS hat.^{3,4} Für diese Patienten gibt es derzeit keinen Therapiestandard, so dass die CAR-T-Zell-Therapie aufgrund von Ergebnissen aus relativ kleinen Studien zur Zulassung kommen konnte. Aktuell sind in den USA zwei Produkte durch die zuständige Behörde (FDA) zugelassen.

Axicabtagene ciloleucel ist ein Konstrukt, das CD28 als kostimulatorische Domäne verwendet. Es wurde von der FDA im Oktober 2017 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r großzelligem B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, einschließlich DLBCL (NOS), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom, „high-grade“ B-Zell-Lymphom und transformiertem follikulären NHL zugelassen. Grundlage hierfür waren Ergebnisse der einarmigen, multizentrischen ZUMA-1 Studie, in die 111 Patienten eingeschlossen wurden.^{5,6} Patienten erhielten eine Infusion von Axicabtagene ciloleucel in einer Zieldosis von 2×10^6 anti-CD19 CAR-T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht, nachdem sie ein 3-tägiges Konditionierungsschema von niedrig dosiertem Cyclophosphamid (500 mg/m²/d) und Fludarabin (30 mg/m²/d) erhalten hatten. Das Zellprodukt wurde erfolgreich für 110 Patienten (99%) hergestellt und 101 Patienten (91%) verabreicht, wobei die turnover-Zeit mit einem Median von 17 Tagen relativ kurz war („fresh-to-fresh“). Die objektive Gesamtansprechrates (ORR) lag bei 82%, die Rate kompletter Remissionen bei 54%. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,4 Monaten zeigten 42% der Patienten weiterhin ein Ansprechen. Partielle Remissionen gingen mit einem kurzen medianen PFS einer (median 2,1 Monate). Die Gesamtüberlebensrate betrug nach 18 Monaten 52%. Ansprechen wurde unabhängig von allen bekannten Risikofaktoren beobachtet.

Eine weitere zulassungsrelevante Phase-II-Studie (JULIET) wurde mit Tisagenlecleucel, der bei der ALL des Kindes ersten zugelassenen CAR-T-Zell-Therapie, durchgeführt.⁷ Dieses Konstrukt verwendet 4-1BB (CD137) als co-stimulatorische Domäne.⁸ Die internationale multizentrische JULIET-Studie wurde im Dezember 2017 auf dem Kongress der American Society of Hematology (ASH) mit 147 Patienten vorgestellt, von denen 99 infundiert und 88 auswertbar waren.⁹ 90% der Patienten wurden zwischen 30 und 96 Tagen nach Studieneinschluss mit einer Zieldosis von $1-5 \times 10^8$ Zellen infundiert. Diese relativ lange turnover Zeit erklärt sich durch das Studiendesign und die sehr begrenzte Ver-

fügbare von Produktions-Slots, wobei für dieses Produkt eine „frozen-to-frozen“-Strategie gewählt worden war. Die ORR lag bei 53% (CR, 40%), 38% (CR, 32%) nach 3 Monaten und 37% (CR, 30%) nach 6 Monaten. Das Produkt wurde von der FDA für r/r DLBCL nach zwei vorherigen Behandlungslinien im Mai 2018 zugelassen. Im Rahmen der klinischen Studie wurde bei einigen Patienten eine Produktionszeit von mehr als 100 Tagen erreicht, so dass ein konventionelles Bridging erforderlich war. Im kommerziellen Bereich sollte die Lieferzeit jedoch auf weniger als vier Wochen verkürzt werden, was eine Behandlung der meisten Patienten ohne Bridging ermöglichen würde. In Deutschland sind diese Produkte aktuell (06/2018) noch nicht verfügbar, es wird jedoch damit gerechnet, dass sie noch im dritten Quartal 2018 zugelassen werden.

Schließlich ist noch ein drittes Konstrukt in der gleichen Indikation mit dem Namen JCAR017 zu erwähnen. Das Konstrukt ähnelt Tisagenlecleucel in Bezug auf die Bindungs- und Co-Stimulationsdomäne. Das Endprodukt unterscheidet sich jedoch unter anderem in einem vordefinierten CD4:CD8-Verhältnis von 1 und einer fixen Zieldosis von 108 Zellen. Vorläufige Ergebnisse einer laufenden Studie (TRANSCEND) zeigten eine 3-Monats-ORR von 74% (14/19) und eine 3-Monats-CR-Rate von 68% (13/19).¹⁰ Dieses Produkt wird aktuell noch in laufenden klinischen Studien geprüft, so dass es etwas später in der Regelversorgung ankommen wird, falls die entsprechenden Studien die vorläufigen sehr guten Ergebnisse bestätigen können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die anti-CD19 CAR-T-Zelltherapie der zweiten Generation eine sehr hohe Wirksamkeit mit verschiedenen Konstrukten, Produktionstechnologien und Zelldosen bewiesen hat. Die beiden zugelassenen Produkte sind in der Lage, bei diesen schwerkranken Patienten in mehr als einem Drittel der Fälle eine komplette Remission (das bedeutet, dass nach der Therapie keine Krankheit mehr nachweisbar ist) zu erreichen. Komplette Remissionen haben das Potential, längere Zeit zu halten und vielleicht sogar die Patienten zu heilen. Die Beobachtungszeit aus diesen Studien ist jedoch noch zu kurz um von Heilung sprechen zu können. Etablierte Basis-Risikofaktoren (wie zum Beispiel der „International Prognostic Index“, die „cell of origin“ oder „double hit“-Lymphom) sind bisher nicht prädiktiv für das Ansprechen auf diese neue adoptive T-Zell-Therapie. Eine Selektion von Patienten für diese Therapie ist daher nicht sinnvoll möglich. Auch ist ein Vergleich der Produkte nicht sinnvoll, da die Studien zu unterschiedlich und die Zahl der behandelten Patienten zu klein sind. Zusammenfassend jedoch ist die kurzfristige Wirksamkeit dieses neuen Therapieprinzips sicher besser als alle bisher bekannten Ansätze, was die Voraussetzung dafür ist, dass sie auch langfristig erfolgreich sein kann.

Sicherheit der CAR-T-Zell-Therapie bei malignen Lymphomen

Das Nebenwirkungsspektrum bei dieser neuen Therapieform ist eng mit den gewünschten Effekten verknüpft. Nach der Transfusion der CAR-T-Zellen erkennen diese die Tumorzellen, binden an sie, werden aktiviert und beginnen mit der Attacke. Diese wird von der Ausschüttung von Botenstoffen („Zytokinen“) begleitet, wie es auch der Fall ist, wenn normale T-Zellen beispielsweise Infektionserreger attackieren. Als Folge dieser massiven Zytokinausschüttung (auch CRS genannt, von „cytokine release syndrome“) entwickeln die Patienten teilweise sehr hohes Fieber und andere Symptome, die dem Bilde einer schweren Infektion ent-

sprechen, wie zum Beispiel eine Katecholamin-pflichtige Hypotonie (= Blutdruckabfall) oder eine beatmungspflichtige Hypoxämie (= Sauerstoffmangel im Blut) sowie Multiorganversagen. Viele Patienten müssen in dieser Phase, die wenige Tage nach der Transfusion beginnt und etwa eine Woche andauert, intensiv überwacht und mit Medikamenten unterstützt werden. Mit Axicabtagene Ciloleucel, das CD28 als co-stimulatorische Domäne verwendet, wurden tödliche Ergebnisse beschrieben (hämophagozytäre Lymphohistiozytose, Herzstillstand während CRS).⁶ In der JULIET-Studie (Tisagenlecleucel) wurde bisher keine behandlungsbedingte Todesursachen beschrieben.⁹ Die Häufigkeit von CRS ab Grad 3 sollte zwischen den verschiedenen Studien mit Vorsicht verglichen werden, da unterschiedliche Klassifikationssysteme verwendet wurden. Wichtig ist, dass ein schweres CRS in der Regel durch die Blockade des IL-6-Pathways mit dem anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab kontrolliert werden kann.

Eine weitere anti-CD19 CAR-T-Zell-spezifische Nebenwirkung, deren Entstehung noch nicht ganz verstanden ist, kann das zentrale Nervensystem betreffen. Es kommt bei manchen Patienten zu einer Enzephalopathie mit Hirnödemen (= Entzündung und Schwellung des Gehirns). Zu den ersten klinischen Anzeichen dieser Funktionsstörung des Gehirns gehören Wortfindungsschwierigkeiten, Aufmerksamkeits- oder Rechenfehler und Schwierigkeiten bei der Ausführung komplexer Befehle (z.B. Handschrift). Diese Veränderungen sind bei den bisher behandelten Patienten nach Rückgang der Entzündung vollkommen rückläufig gewesen. Es ist allerdings von der akuten lymphatischen Leukämie bekannt, dass die Entzündung im Gehirn sehr schwer und sogar in Einzelfällen tödlich verlaufen kann. Im Gegensatz zum CRS reagieren neurologische Ereignisse (NE) nicht auf Tocilizumab und erfordern den Einsatz von hochdosierten Kortikosteroiden. Insgesamt ist sicherzustellen, dass Krankenhäuser, die diese Therapeutika verabreichen, speziell zertifiziert sind und vor Ort sofortigen Zugang zu Tocilizumab haben. Darüber hinaus müssen verschreibende Ärzte im Management von CRS und NE geschult werden.

Perspektiven der CAR-T-Zell-Therapie

Die bisherigen Ergebnisse mit anti-CD19 CAR-T-Zellen versprechen, relevante Auswirkungen auf das Überleben von Patienten mit r/r aggressiven B-Zell Lymphomen von Kindern und jungen Erwachsenen mit refraktärer ALL zu haben. Wir sollten uns jedoch darüber im Klaren sein, dass die Beobachtungszeit der Studien beim B-NHL zu kurz ist, um von Heilung sprechen zu dürfen. Ein längeres Follow-up der veröffentlichten Phase-II-Daten ist für eindeutige Schlussfolgerungen erforderlich. Nichtsdestotrotz ist die kurzfristige Wirksamkeit sicher viel besser als die der bisher verfügbaren konventionellen Maßnahmen. CAR-T-Zell-Therapie ist auch deshalb eine sehr bedeutende Entwicklung, weil hiermit zum ersten Mal ein gentechnisch modifiziertes Therapeutikum in der Onkologie den Weg bis in die Klinik geschafft hat. Es laufen bereits Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit der oben genannten - und anderer - Konstrukte für weitere CD19-exprimierende Lymphom-Subtypen wie das Mantelzell-Lymphom, das follikuläre Lymphom oder die ALL des Erwachsenen. Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen werden auch andere Zielstrukturen bereits evaluiert, wobei hier besonders BCMA („B-cell maturation antigen“) beim refraktären Multiplen Myelom mit herausragenden Ansprechraten erwähnt werden soll. Die Möglichkeiten der

Modifikation (sowohl für das Target, als auch für die aktivierenden Domänen) sind so vielfältig, dass wir mit großer Wahrscheinlichkeit eine breite Entwicklung verschiedener Konstrukte von verschiedenen Anbietern in der Klinik sehen werden.

Literatur

1. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR-T-cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018; 359(6382): 1361-5. *brilliant review of CAR-T-cell therapy from one of the pioneers in the field.
2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130(16): 1800-8.
3. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(5): 544-51.
4. Hagberg H, Gisselbrecht C. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol*. 2006; 17 Suppl 4: iv31-2.
5. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR-T-cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther*. 2017; 25(1): 285-95.
6. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR-T-cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2531-44. *Pivotal study of the first CAR-T-cell therapy approved for the treatment of R/R aggressive B-NHL
7. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 439-48. *the first pivotal study of CAR-T-cell therapy.
8. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017; 377(26): 2545-54.
9. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Primary Analysis of Juliet: A Global, Pivotal, Phase 2 Trial of CTL019 in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2017; 130(Suppl 1): 577.
10. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. High Durable CR Rates in Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B-NHL Treated with the CD19-Directed CAR-T-cell Product JCAR017 (TRANSCEND NHL 001): Defined Composition Allows for Dose-Finding and Definition of Pivotal Cohort. *Blood*. 2017; 130(Suppl 1): 581.
11. Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giralto SA. Building a CAR Garage: Preparing for the Delivery of Commercial CAR-T-cell Products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018. *Description of requirements for the implementation of CAR-T-cell therapy and potential and actual costs from a leading center and well-known experts.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Peter Borchmann

Klinik I für Innere Medizin

Uniklinik Köln

✉ peter.borchmann@uk-koeln.de

Studiengruppen

Effektivität unabhängig von genetischen Risikofaktoren: Europäisches Konsortium (ECWM) entwickelt neue chemotherapiefreie Therapieoption beim Morbus Waldenström

C. Buske. Im Verständnis der Biologie und in der Behandlung des Morbus Waldenström sind in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt worden. So ist der BTK-Inhibitor Ibrutinib die derzeit effektivste Einzelsubstanz beim Morbus Waldenström und für die Behandlung von Patienten mit einem Rezidiv als auch für die Erstbehandlung von Patienten zugelassen, wenn diese nicht mit einer Immunochemotherapie behandelt werden können. Allerdings wirkt Ibrutinib abhängig vom Genotyp, der beim Morbus Waldenström durch den Mutationsstatus der Gene MYD88 und CXCR4 definiert wird. So erreichen Patienten unter Ibrutinib bei mutiertem MYD88 und unmutiertem CXCR4 (Genotyp MYD88mut/CXCR4WT) in 90% der Fälle mindestens eine partielle Remission (sog. „major response“). Bei dem zweifach mutierten Genotyp MYD88mut/CXCR4mut beträgt die „major response“-Rate dagegen nur 60 %, bei dem zweifach unmutierten Genotyp MYD88WT/CXCR4WT liegt sie bei 0%. Weiterhin fehlten bislang Daten aus prospektiven Studien über die Effektivität von Ibrutinib in der Erstlinientherapie des Morbus Waldenström.

In der jetzt publizierten und vom Europäischen Konsortium für Morbus Waldenström (ECWM) koordinierten Studie wurden 150 nicht-vorbehandelte oder rezidierte therapiebedürftige Patienten in einer prospektiv randomisierten internationalen Phase-III-Studie entweder mit Ibrutinib/Rituximab oder Placebo/Ritu-

ximab behandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Dabei verlängerte Rituximab/Ibrutinib das PFS signifikant gegenüber dem Placebo/Rituximab-Arm (PFS nach 30 Monaten 82 % versus 28%; HR 0.2., $p > 0.001$) (Abb.1).

Dieser signifikante Unterschied zeigte sich sowohl bei bislang unbehandelten Patienten als auch bei rezidierten Patienten. In Subgruppenanalysen war die Verlängerung des PFS nach Kombinationstherapie gegenüber Rituximab alleine unabhängig vom Alter, dem Geschlecht, der Höhe des IgM oder dem Risikoscore. Auch das Ansprechen auf die Therapie war unter Rituximab/Ibrutinib im Vergleich zu Rituximab/Placebo signifikant besser mit einem Gesamtansprechen von 92% versus 47% und einer „major response“ von 72% versus 32%. Interessanterweise waren sowohl das Ansprechen als auch das PFS relativ unabhängig vom Genotyp. So betrug die Rate an „major responses“ in dem Rituximab/Ibrutinib Arm 78%, 73% und 63% in den drei oben beschriebenen Genotypen MYD88mut/CXCR4WT, MYD88mut/CXCR4mut und MYD88WT/CXCR4WT (Abb.2).

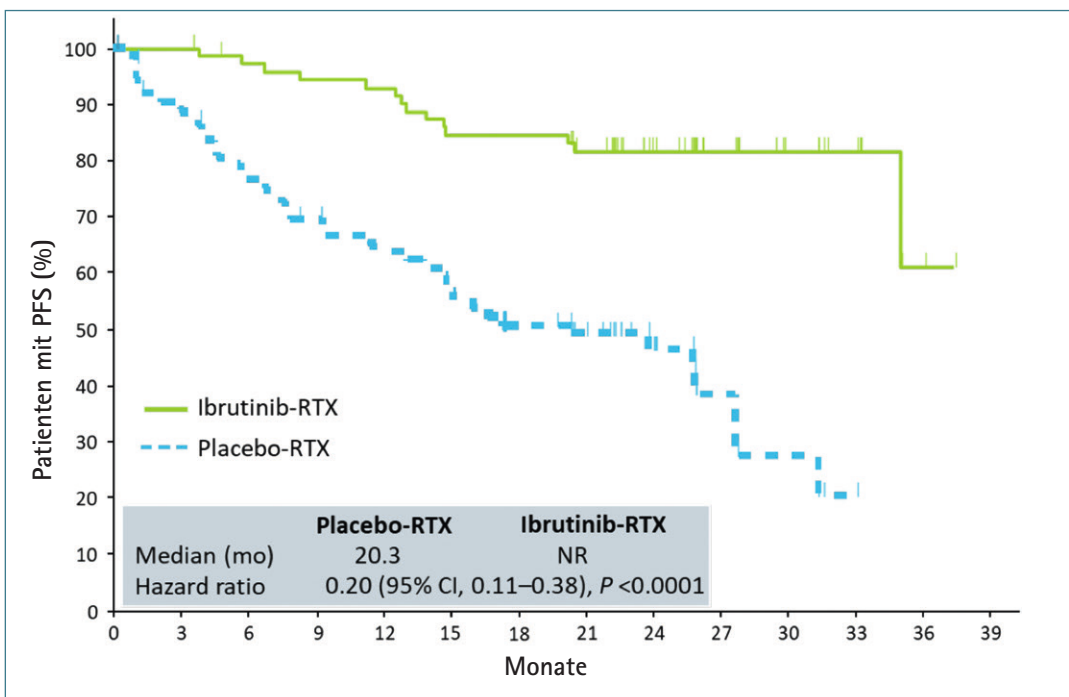


Abbildung 1:
Progressionsfreies Überleben

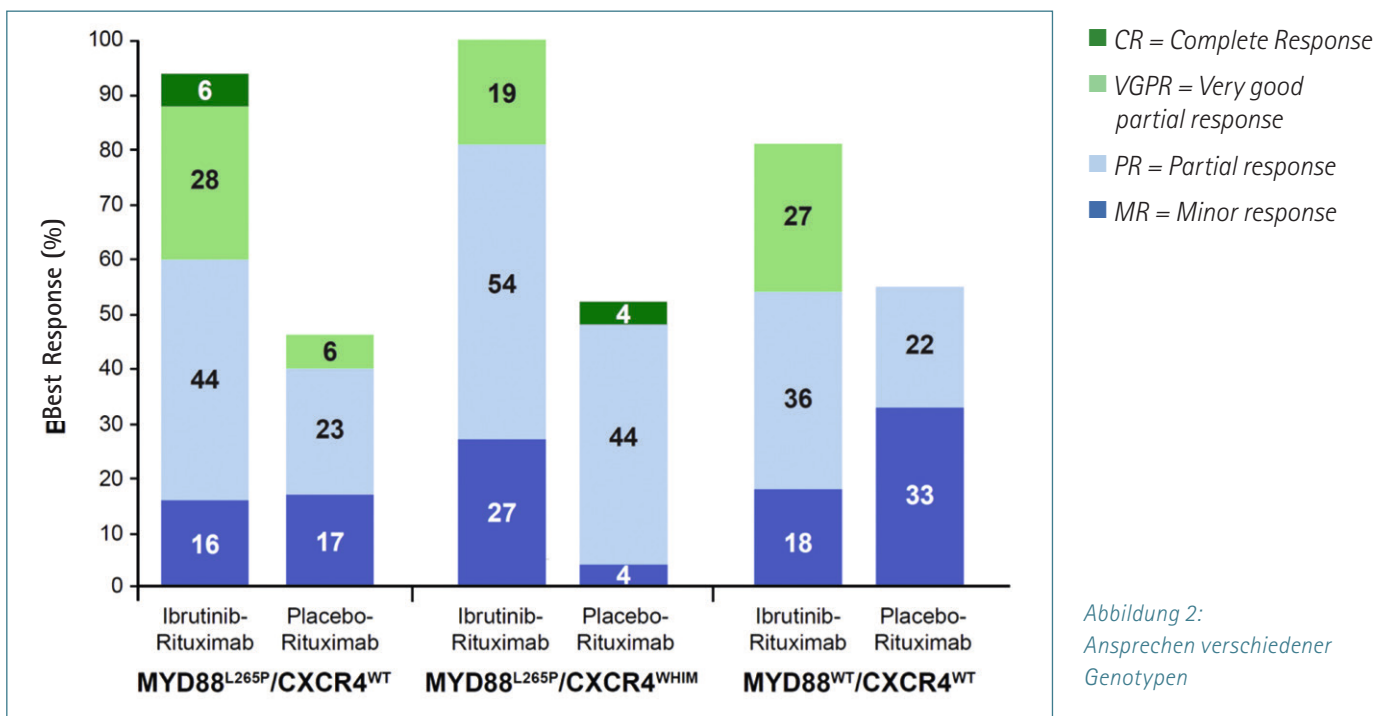


Abbildung 2:
Ansprechen verschiedener
Genotypen

Die Kombination aus Ibrutinib und Rituximab zeigte keine höheren Toxizitäten im Vergleich zur zuvor beschriebenen Ibrutinib-Monotherapie (Treon et al., NEJM 2015). Im Vergleich zum Rituximab-Kontrollarm reduzierte Rituximab/Ibrutinib signifikant den sog. „IgM Flare“, ein Anstieg der IgM-Serumkonzentration nach der Therapie mit Rituximab, von 47% auf 8% der behandelten Patienten. Auch wurden die infusionsbedingten Reaktionen ab Grad 3 durch Rituximab deutlich reduziert (von 16 % auf 1 %). Zusammengefasst etabliert die Studie damit eine neue chemotherapiefreie Therapieoption beim Morbus Waldenström, die unabhängig von bekannten Risikofaktoren und insbesondere unabhängig vom Genotyp eine hohe Aktivität zeigt.

Literatur:

Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, Mahe B, Herbaux C, Tam C, Orsucci L, Palomba ML, Matous JV, Shustik C, Kastritis E, Treon SP, Li J, Salman Z, Graef T, Buske C on behalf of the iNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2018 Jun 21;378(25):2399-2410.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. med. Christian Buske,
Koordinator des Europäischen Konsortium des Morbus Waldenströms (ECWM), German Lymphoma Alliance e.V.
CCC Ulm, Universitätsklinikum Ulm

☎ 0731 50065-801

✉ christian.buske@uni-ulm.de

Aus IVML wird BVML: Neue Teilnahmedokumente sind online!

N. Schreiber. Für das seit 10 Jahren laufende Versorgungsprojekt „Integrierte Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen“ (IVML) haben sich durch die Ende Mai in Kraft getretene europäische Datenschutz-Grundverordnung (EU-DSGVO) Änderungen an den Teilnahmedokumenten ergeben. Im Rahmen dieser Anpassungen wurde das Projekt auf mit dem § 140a des Sozialgesetzbuchs V (SGB V) außerdem in „Besondere Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen“ (BVML) umbenannt. Die

Umbenennung erfolgte mit dem Inkrafttreten des GKV-Versorgungsstärkungsgesetzes am 23. Juli 2015, durch welches mehrere im SGB V geregelten Formen selektiver Versorgungsverträge als „Besondere Versorgung“ zusammengefasst wurden. Das Leistungsspektrum hat sich durch die Umbenennung von IVML auf BVML sowohl für Patienten als auch für die Behandlungszentren nicht geändert.

Neue Teilnahmedokumente

Der Vertrag sowie die zugehörigen Anlagen wurden im Sinne der EU-DSGVO aktualisiert. Hierbei wurde insbesondere die Teilnahmeerklärung für Patienten (Anlage 1 des Vertrages) überarbeitet. Für Patienten wird nun deutlich dargestellt, was mit ihren Daten nach Einwilligung in die Teilnahme an der BVML geschieht und wozu die Daten benötigt werden. Zudem werden die Teilnahmebedingungen sowie die Inhalte des Projektes klarer erläutert. Die Patienten werden auch über die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten innerhalb der BVML informiert, z.B. über die Behandlung als Studienpatient innerhalb eines KML-Studienprotokolls, als Nicht-Studienpatient analog des Standardarms eines Studienprotokolls oder über die Möglichkeit einer individuellen Therapieabsprache zwischen dem behandelnden Arzt und einem Experten der für die jeweilige Lymphomentität zuständigen Studiengruppe. Weiterhin können Patienten folgender Krankenkassen an diesem Projekt teilnehmen:

- AOK Rheinland/Hamburg
- Barmer
- Deutsche Angestellten-Krankenkasse (DAK)
- Techniker Krankenkasse (TK)
- KKH – Kaufmännische Krankenkasse
- Hanseatische Krankenkasse (HEK)
- Handelskrankenkasse (hkk)

Der zwischen den teilnehmenden Projektpartnern abgestimmte Vertrag befindet sich aktuell im Unterschriftenlauf. Nach Einholung aller Unterschriften wird der Vertrag unter www.lymphome.de/bvml zur Verfügung gestellt. Alle an der BVML teilnehmenden Behandlungszentren haben bereits die neue Teilnahmeerklärung zugeschickt bekommen. Diese kann auch von der KML-Website heruntergeladen werden. Die alte Teilnahmeerklärung hat ihre Gültigkeit verloren und wird seit dem 25.5.2018 von den Krankenkassen nicht mehr entgegengenommen. Für Fragen können sich Patienten, teilnehmende Behandlungszentren sowie an der Teilnahme interessierte Ärzte an das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. wenden.

Weitere Informationen:

Natalie Schreiber (M.A.)

KML | Versorgungsmanagement & Monitoring

☎ 0221 478-96000

📠 0221 478-96001

✉ lymphome@uk-koeln.de | bvml@uk-koeln.de

🌐 www.lymphome.de/bvml

Hartmut Goldschmidt erhält den Deutschen Krebspreis für klinische Forschung



Foto:
Universitätsklinikum
Heidelberg

Am 22. Februar 2018 wurde Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Heidelberg) von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) mit dem Deutschen Krebspreis für klinische Forschung ausgezeichnet. Der Preis zählt zu den renommiertesten Auszeichnungen für Krebsforscher in Deutschland. Hartmut Goldschmidt ist Arzt und Forscher am Universitätsklinikum Heidelberg und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg und seit vielen Jahren Mitglied im Kompetenznetz Maligne Lymphome. Als Leiter der GMMG-Studiengruppe engagiert er sich seit über 25 Jahren für die Erforschung und Therapieoptimierung des Multiplen Myeloms und konnte durch die Etablierung moderner Therapien mit neuen Wirkstoffen dazu beitragen, dass die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit multiplem Myelom verdoppelt werden konnte. Herzlichen Glückwunsch zu dieser Auszeichnung!

Internationaler CLL-Workshop

21 - 22 September 2018 - Flora Cologne

XIth International Workshop
of the German CLL Study Group



Am 21. & 22. September 2018 ist die Deutsche CLL Studiengruppe zum 11. Mal Gastgeber des Internationalen CLL-Workshops. Das Treffen bringt Ärzte und Wissenschaftler aus der ganzen Welt zusammen, um zukünftige Strategien zum Management der chronischen lymphatischen Leukämie zu diskutieren und junge Wissenschaftler an dieses Forschungsfeld heranzuführen.

Alle Informationen zum Programm und zur Anmeldung sind auf der Veranstaltungs-Website nachzulesen:
<https://www.dcllsg2018.de/>

Internationales Hodgkin Symposium



Vom 27.-29. Oktober 2018 findet zum 11. Mal das Internationale Hodgkin Symposium in Köln statt. Im Mittelpunkt der Diskussion stehen präklinische und klinische Aspekte der Immuntherapie beim Hodgkin Lymphom. Erwartet werden rund 1.000 internationale Teilnehmer.

Alle Informationen zum Programm und zur Anmeldung finden Sie unter: <https://www.hodgkinsymposium.org>

Neues aus der Industrie

Die Texte in dieser Rubrik sind Firmendarstellungen und stellen keine Therapieempfehlungen des KML dar.

Biosimilars in der Onkologie

Biologika haben die Therapie vieler Krankheiten revolutioniert, da sie Prozesse im Körper zielgerichtet beeinflussen können. Zu den komplexesten Biologika zählen monoklonale Antikörper (mAk), in deren Substanzklasse zunehmend Biosimilars verfügbar sind. Da Biologika und damit auch Biosimilars in lebenden Zellen biotechnologisch hergestellt werden, besteht eine natürliche Variabilität dieser Wirkstoffe. Da selbst verschiedene Chargen des Referenzpräparats nicht identisch sind, kann auch ein Biosimilar nie völlig identisch zum Referenzpräparat sein und man spricht von Similarität [Lyman GH et al. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):2036-2044]. Dass Biosimilars ein gleichwertiges Sicherheits- und Wirksamkeits-Profil wie das Referenzpräparat haben, wird in vergleichenden klinischen Studien nachgewiesen.

So wurden in die Studie zu Hexals Rituximab-Biosimilar 629 Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenen folliculärem Lymphom eingeschlossen. Das primäre Studienziel, Vergleichbarkeit des Gesamtansprechens, wurde mit 87,1% in der Biosimilar-Gruppe und 87,5% in der Referenz-Gruppe erreicht. Dieses Ergebnis zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Biosimilar und Referenzpräparat [Jurczak W et al. Lancet Haematol. 2017, Aug;4(8):e350-e361].

Weitere Informationen:

Hexal AG

☎ 08024 908-0

🌐 www.hexal.de

CLL11-Studie: Überlebensvorteil durch Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil

Obinutuzumab (G) ist seit 2014 in Kombination mit Chlorambucil (Clb) als Erstlinien-Therapie für CLL-Patienten mit Komorbiditäten zugelassen. Basis ist die CLL11-Studie der DCLLSG. Die CLL11 war die erste Studie, in der Obinutuzumab (G) plus Clb im Direktvergleich mit Rituximab (R)-Clb getestet wurde. In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit einem CIRS über 6 und/oder einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min. Jetzt zeigt die finale Analyse der CLL11 nach knapp 60 Monaten Beobachtungsdauer einen signifikanten Überlebensvorteil von G-Clb gegenüber R-Clb (nicht erreicht vs. 73,1 Monaten; HR 0,76) (Goede et al., EHA 2018). Auch bei dem weiteren Endpunkt PFS wird der Vorteil deutlich: 28,9 vs. 15,7 Monate; HR 0,49. In der Zeit bis zur nächsten antileukämischen Behandlung (56,4 vs. 34,9 Monaten; HR 0,58) bestätigte sich die Überlegenheit von G-Clb gegenüber R-Clb. Untermauert werden

die Wirksamkeitsdaten durch die zehnfach höhere MRD-Negativitätsrate (minimale Resterkrankung) mit dreimal mehr Komplettremissionen unter G-Clb in der CLL11-Studie (Goede et al., 2014). Diese Ergebnisse übersetzen sich in klinische Relevanz. CLL-Patienten mit Co-Morbiditäten bekommen unter der Erstlinien-Therapie mit G-Clb im Median 4,5 Jahre mehr Zeit ohne neue antileukämische Therapien und einen klinisch relevanten Überlebensvorteil.

Weitere Informationen:

Roche Pharma AG

☎ 07624 14-3715

🌐 www.roche.de

Hilfe & Unterstützung

Selbsthilfe bei hämatologischen Krebserkrankungen in Nordrhein-Westfalen

M. Wienand. Die Selbsthilfe hat vor allem in den letzten beiden Jahrzehnten stark an Bedeutung gewonnen. In Nordrhein-Westfalen gibt es inzwischen zahlreiche lokale Selbsthilfegruppen. Allein in den beiden überregionalen Verbänden, der Leukämie- und Lymphomhilfe e.V. (LLH) und der Non-Hodgkin-Lymphome Hilfe e.V. (NHL-Hilfe) haben sich 17 lokale Gruppen zusammengeschlossen. Durch die inhaltlich und personell enge Zusammenarbeit dieser beiden Verbände soll sichergestellt werden, dass neue patientenrelevante Informationen z.B. der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) oder der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in den lokalen Gruppen ankommen.

In diesen Gruppen treffen sich Patienten regelmäßig und tauschen ihre Erfahrungen aus über den praktischen Umgang mit der Krankheit und ihren Folgen, z.B. zu Nebenwirkungen, bei Fragen zur Nachsorge, Tipps und Anschriften zu sozialen Hilfsmöglichkeiten oder zum Einholen einer Zweitmeinung. Auch kann es Neuerkrankten Mut machen, Betroffenen zu begegnen, die nach ihrer lebensbedrohenden Erkrankung wieder beschwerdefrei leben. Die gemeinsamen Gespräche führen oft zu einem besseren Verständnis der Erkrankung. Zudem gibt es bei uns gut verständliche Patientenbroschüren und auch Hinweise auf geeignete Internetseiten können weiterhelfen.

Eine besonders gern angenommene Möglichkeit sich zu informieren bietet seit 20 Jahren der Patiententag der NHL-Hilfe. In diesem Jahr ist am 8. September die Universitätsklinik Essen der Gastgeber. In etlichen Vorträgen sprechen Ärzte und andere Fachreferenten auf ehrenamtlicher Basis über Diagnose- und Behandlungsoptionen. Patienten und andere Interessierte erhalten aktuelle Informationen und haben Gelegenheit, ihre persönlichen Fragen zu stellen.



Non-Hodgkin-Lymphome Hilfe e.V.
Selbsthilfeorganisation Nordrhein-Westfalen

Symposium Non-Hodgkin-Lymphome für Patienten, Angehörige, Ärzte und Interessierte



Veranstaltungsort: Deichmann Auditorium Universitätsklinikum Essen
Virchowstr. 163a, 45147 Essen

Themen:
Komplementärmedizin, Bildgebende Verfahren, Neue Therapieansätze (Immuntherapie), Neues aus der Stammzelltransplantation, Reha, Sport und Nachsorge (Block), CLL (Chronische Lymphatische Leukämie) Diffus großzelliges B- Zell Lymphom, Follikuläre und andere indolente Lymphome, Mantelzelllymphome, Plasmozytom/Multiples Myelom und Psychoonkologie.

Am 08. September 2018

Die Veranstaltung wird unterstützt
von der **Leukämie- und Lymphomhilfe e.V. LLH**
Selbsthilfeverband NRW
und den Krankenkassen: Barmar GEK, BKK, Knappschaft, KKH Allianz, AOK
Landwirtschaftl. Krankenkasse, RKI und GfK,
sowie von:
DKMS Stiftung Leben Spenden, Roche, Takeda, Aktion Mensch, Bristol-Myers Squibb, abbvie
Gilead, Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung NRW (ARGE), Novartis,
MSD, Fresenius, Mundipharma, Hexal-Sandoz, Novartis, Janssen

Non-Hodgkin-Lymphome Hilfe e.V.
Dr. Manfred Wienand, Schneppruth 85, 51469 Bergisch Gladbach
Telefon: 0 22 61 / 98 77 114 und 0 22 61 / 41 951
E-Mail: nhl-hilfe@web.de, Internet: www.nhl-hilfe.eu

Weitere Informationen/Ansprechpartner:

Michael Enders
Leukämie- und Lymphomhilfe e.V.
Selbsthilfeverband NRW
☎ 02261 41951
✉ regionallh@t-online.de
🌐 www.lh-nrw.de

Dr. Manfred Wienand
Non Hodgkin-Lymphome Hilfe e.V.
Selbsthilfeorganisation in NRW
☎ 02202 59522
✉ nhl-hilfe@web.de
🌐 www.nhl-hilfe.eu

KML Geschäftsstelle

Dr. Birgit Fath
KML | Geschäftsführung & Monitoring
☎ 0221 478-96003
✉ birgit.fath@uk-koeln.de

Silke Hellmich
KML | Information & Kommunikation
☎ 0221 478-96005
✉ silke.hellmich@uk-koeln.de

Natalie Schreiber
KML | Versorgungsmanagement & Monitoring
☎ 0221 478-96008
✉ natalie.schreiber@uk-koeln.de

Thomas Nöllgen
KML | Fundraising & Projektmanagement
☎ 0221 478-96007
✉ lymphome@uk-koeln.de

Angelika Stadelmann
KML | Fortbildung & Sekretariat
☎ 0221 478-96000
✉ angelika.stadelmann@uk-koeln.de

Helena Bauer, Kristina Bensberg-Bäumer,
Christoph Biernacki, Dr. Eva Schaffner
KML | Monitoring & Studiendokumentation
☎ 0221 478-96000
✉ lymphome@uk-koeln.de

Impressum

Herausgeber & Copyright
Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML)
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek
Uniklinik Köln | D-50924 Köln
☎ 0221 478-96000 | ☎ 0221 478-96001
✉ lymphome@uk-koeln.de
🌐 www.lymphome.de

Redaktion & Lektorat
Silke Hellmich (SH) Köln,
Thomas Nöllgen (TN) Köln,
Dr. Birgit Fath (BF) Köln
Natalie Schreiber (Na)

Der Newsletter erscheint halbjährlich und kann kostenlos beim KML angefordert werden. Die Inhalte namentlich gekennzeichnete Beiträge liegen in der Verantwortung der jeweiligen Autoren.

Wir danken den genannten Firmen für die finanzielle Unterstützung dieses Newsletters.

