

Inhalt

Kompetenznetz

- MV wählt neuen Vorstand S. 2
- GLA ist neues KML-Mitglied S. 2
- Fördermitglieder und Spenden gestiegen S. 3
- 20 Jahre KML! S. 3
- PTLD-Flyer erschienen S. 4
- KML-Fortbildungsreihe S. 4
- HämatoKolleg S. 7

Studien & Studiengruppen

- ASH-Abstracts S. 8
- BVML aktuell S. 15

Neues aus der Industrie S. 15

Hilfe & Unterstützung

- Junge Erwachsene mit Krebs S. 16

Impressum S. 16

Termine

- 25./26. Januar 2019_ELTVILLE
HämatoKolleg | 1. Retreat
- 22./23. März 2019_FRANKFURT
Hämatologie im Wandel 2019
- 05./06. April 2019_HEIDELBERG
7. Heidelberger Myelom Workshop
- 04.-07. Mai 2019_WIESBADEN
DGIM mit KML-Symposium am 7.5.
- 10. Mai 2019_CHEMNITZ
GMMG-Studententreffen
- 16./17. Mai_ERFURT
GLA-Retreat
- 13.-16. Juni 2019_AMSTERDAM
24. Kongress der European Hematology Association
- 18.-22. Juni 2019_LUGANO
International Conference on Malignant Lymphoma (ICML)
- 29./30. Juni 2019_Kassel
DLH-Patienten-Kongress

Grußwort



Liebe Leserinnen und Leser, liebe Unterstützer des KML, der 34. Newsletter des Lymphom-Kompetenznetzes belegt, wie aktiv und wichtig das KML für Lymphompatienten, Ärzte, Wissenschaftler und die Pharma-Industrie in seiner bald 20-jährigen Tätigkeit geworden ist: Auf dem Jahreskongress der American Society of Hematology (ASH) wurden zahlreiche Studien der KML-Studiengruppen vorgestellt, mit der GLA (German Lymphoma Alliance) wurde eine neue Studiengruppe in das KML aufgenommen und mit dem HämatoKolleg eine neue Fortbildungsinitiative für jüngere Lymphom-Ärzte und -Wissenschaftler unter der Ägide des KML ins Leben gerufen.

Der ASH Kongress – in diesem Jahr in San Diego in Kalifornien abgehalten – ist das wichtigste Ereignis im Jahreskalender der internationalen Hämatologie. Dem Sprecher des KML, Michael Hallek, wurde in diesem Jahr die große Ehre zuteil, die Ham-Wasserman-Lecture halten zu dürfen. Diese Auszeichnung erhalten die wichtigsten nicht-US-amerikanischen Wissenschaftler und Ärzte. In seiner Vorlesung vor mehreren Tausend Zuhörern zeichnete er die CLL-Erforschung und -Therapie der letzten Jahrzehnte nach, auch anhand vieler Beispiele aus der Arbeit der DCLLSG und orientiert am Bauhaus-Prinzip, das Michael Hallek häufig zitierte: klar, einfach, funktional und ästhetisch. Herzlichen Glückwunsch zu dieser Auszeichnung! In den Vortragssitzungen und Posterpräsentationen wurden zahlreiche Arbeiten von Forschern aus KML-Studiengruppen präsentiert (siehe Übersicht im hinteren Heftteil). Bei den aggressiven Lymphomen konnte die DSHNHL die letzte große, von Michael Pfreundschuh konzipierte Studie präsentieren. Die Reduktion der Chemotherapie bei jüngeren Patienten mit geringer Lymphomlast (FLYER Studie) wird einen neuen Standard etablieren, der vor allem eine Reduktion der Therapienebenwirkungen bei erhaltener Therapiewirksamkeit beinhaltet. Auffällig ist, dass mit der PHOENIX Studie eine weitere „große“ Phase-III-Studie bei den diffus-großzelligen Lymphomen ergebnislos blieb, in der neue Substanzen in Kombination mit der Standard-Immunchemotherapie (R-CHOP) bei allen Patienten mit DLBCL überprüft wurde. Den Ausweg aus diesem Dilemma weisen die biologischen Untersuchungen, die u.a. in den Arbeitsgruppen des MMML und des KML durchgeführt wurden. Der individualisierte Einsatz der wichtigen neuen Substanzen, die bei der CLL bereits das „Weltbild“ verändert haben, wird von den Arbeitsgruppen der neugeformierten GLA etabliert werden.

Die German Lymphoma Alliance wurde im März 2017 gegründet und ist aus den „alten“ KML-Studiengruppen GLSG und DSHNHL hervorgegangen. Auf dem 2. Studententreffen der GLA an der Universität Göttingen konnten wir im November 350 Teilnehmer begrüßen, die alle Aspekte nodaler Lymphome, von der Biologie bis zur Therapie, engagiert diskutiert haben. Als Gründungspräsident der GLA freue ich mich, dass wir in kurzer Zeit fast 400 Mitglieder und schon fast 200 Kliniken in der GLA begrüßen durften. Auf der letzten Sitzung des KML-Vorstandes wurde die GLA als neue Gruppierung in das KML aufgenommen. Ganz besonders freue ich mich über das mir entgegengebrachte Vertrauen mit der Wahl in den Vorstand des KML!

Viel Spaß wünsche ich Ihnen beim Lesen des wieder informativen und umfassenden KML-Newsletters!

Lorenz Trümper

Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen

Mitgliederversammlung wählt neuen Vorstand

B. Fath. Am 18.09.2018 trafen sich die ordentlichen Mitglieder des KML zur Jahreshauptversammlung in der Geschäftsstelle in Köln. Zunächst wurden zwei neue ordentliche Mitglieder im KML begrüßt: Peter Borchmann trat als Einzelperson bei und die German Lymphoma Alliance (GLA) als Studiengruppe. Dem Anfang 2018 verstorbenen Gründungs- und langjährigen Vorstandsmitglied Michael Pfreundschuh wurde in einer Schweigeminute gedacht.

Das KML hat insgesamt 57 ordentliche Mitglieder, davon 14 Studiengruppen, eine Personengesamtheit und 42 Einzelmitglieder. Eine aktuelle Mitgliederliste findet sich unter www.lymphome.de.

Turnusgemäß hat die KML-Mitgliederversammlung einen neuen KML-Vorstand gewählt. Dieser setzt sich wie folgt zusammen:

- Prof. Dr. med. Michael Hallek, Uniklinik Köln (Vorsitzender)
- Prof. Dr. med. Lorenz Trümper, Universitätsmedizin Göttingen (Stellvertretender Vorsitzender)
- Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald, Universität Würzburg (Stellvertretender Vorsitzender)
- Prof. Dr. med. Stephan Schmitz, Onkologische Schwerpunktpraxis Köln (Schatzmeister)
- Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich, Universitätsklinikum Münster (Schriftführer)
- Prof. Dr. med. Christian Buske, Universitätsklinikum Ulm (Beisitzer)
- Prof. Dr. med. Martin Dreyling, Klinikum der Universität München (Beisitzer)
- Prof. Dr. med. Andreas Engert, Uniklinik Köln (Beisitzer)

- Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Universitätsklinikum Heidelberg (Beisitzer)

Erstmals haben sich mehr Mitglieder für die Wahl zum Vorstand aufstellen lassen als die Satzung Ämter vorsieht. Daher hat die Mitgliederversammlung beschlossen, übergangsweise folgende Personen als kooptierte Vorstandsmitglieder an der Vorstandsarbeit zu beteiligen:

- Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg
- Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann, Klinikum der Universität München
- Prof. Dr. med. Ralf U. Trappe, Diako-Krankenhaus Bremen

Das KML strebt nun eine Satzungsänderung an, die es der Mitgliederversammlung zukünftig ermöglicht, die Zahl der Vorstandsmitglieder selbst festzulegen.

Wir danken dem bisherigen Vorstand für die ausgezeichnete, vertrauensvolle Zusammenarbeit und freuen uns darauf, neue Herausforderungen gemeinsam mit dem neuen, erweiterten Vorstand anzugehen.

Weitere Informationen:

Dr. Birgit Fath

KML | Geschäftsführung

☎ 0221 478-96003

✉ birgit.fath@uk-koeln.de

German Lymphoma Alliance (GLA) ist neues Mitglied im KML

S. Hellmich. Im September 2018 wurde die „German Lymphoma Alliance (GLA)“ als Studiengruppe in das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. aufgenommen. Die im März 2017 gegründete GLA ist aus der „Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)“ und der „Deutschen Studiengruppe für niedrig-maligne Lymphome (GLSG e.V.)“ hervorgegangen, beide Gruppen gehörten vor gut 20 Jahren zu den Gründungsmitgliedern des Kompetenznetzes Maligne Lymphome. Als Plattform für die translationale und klinische Forschung fokussiert sich die GLA auf die Behandlung verschiedener Non-Hodgkin-Lymphome. Mit dem Beitritt der GLA ins KML werden das Wissen, die Expertise und die klinische Erfahrung zu zahlreichen indolenten und aggressiven nodalen Lymphome weiterhin im KML verankert sein. Organisiert ist die GLA in mehreren Arbeitsgruppen, die von jeweils zwei auf zwei Jahre gewählten Sprechern geleitet werden. In diesen AGs werden eigene sowie von anderen Gruppen und der Industrie vorgeschlagene Studien diskutiert und entworfen. Ebenso unterstützt die GLA die Industrie bei der Erstellung und

Optimierung von Lymphomstudien und bei der Auswahl teilnehmender Prüfzentren. Die Expertise des MMML-Verbundes in der Genomik maligner Lymphome und der Datenanalyse werden in eigenen AGs abgebildet.

Werden Sie Mitglied!

Im KML können Studiengruppen, ähnliche Personengesamtheiten, Institutionen und Einzelpersonen ordentliches Mitglied werden, wenn sie klinische Studien oder wissenschaftliche Projekte im Bereich Lymphome verantwortlich durchführen. Auch Praxisverbände und niedergelassene Onkologen können dem KML als ordentliches Mitglied beitreten, wenn sie an mindestens 10 Studien der KML-Studiengruppen teilnehmen. Alle ordentlichen Mitglieder haben das Recht, im Rahmen der satzungsgemäßen Vorgaben an der Willensbildung im Verein, dessen Tätigkeit und am Erfahrungsaustausch teilzunehmen. Die ordentliche Mitgliedschaft muss schriftlich beim Vorstand des Vereins beantragt werden, ein Leitfaden zur Antragstellung kann von der KML-Website

heruntergeladen werden. Über einen Antrag auf Mitgliedschaft entscheidet der Vorstand mit der Mehrheit von zwei Dritteln seiner Mitglieder. Der Vereinsbeitrag ist gestaffelt und kann der aktuellen Beitragsordnung entnommen werden. Bei Fragen rund um die Mitgliedschaft im KML wenden Sie sich bitte an die KML-Geschäftsstelle.

Weitere Informationen:

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

Zahl der Fördermitglieder im KML und Spendenhöhe weiter gestiegen



T. Nöllgen. Im Jahr 2018 förderten 85 Einzelpersonen und neun Unternehmen das KML im Rahmen einer Fördermitgliedschaft mit einer Gesamtsumme von 27.635€. Weitere 7.235 Euro sind 2017/2018 durch 43 Spenden an das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. zusammen gekommen. Zu den Unternehmen,

die das KML seit 2018 neu mit einem jährlichem Fördermitgliedsbeitrag von 2.500€ unterstützen, gehören die Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA sowie die Hexal AG. Ab dem 01.01.2019 werden sich außerdem die Firmen AstraZeneca GmbH, Janssen-Cilag GmbH und Riemser Pharma GmbH zugunsten des KML im Rahmen einer Fördermitgliedschaft engagieren.

Im Namen des KML-Vorstands danken wir allen Förderern und Spendern für ihre finanzielle und ideelle Unterstützung! Jeder Beitrag trägt dazu bei, dass das KML seine satzungsgemäßen Aufgaben ein wenig besser erfüllen kann, immer ausgerichtet an dem Ziel, die Behandlung, Betreuung und Information für alle Lymphompatienten in Deutschland zu verbessern.

Unterstützen auch Sie die Arbeit des KML mit einer Fördermitgliedschaft ab 25€/Jahr oder spenden Sie einen Betrag ihrer Wahl auf das Konto des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V.

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.
Sparkasse KölnBonn
IBAN DE97 3705 0198 1929 5234 45
Verwendungszweck: Spende + ggf. Ihre Adresse, wenn Spendenquittung gewünscht!

Weitere Informationen:

Thomas Nöllgen
KML | Fundraising & Projektmanagement
☎ 0221 478-96007
☎ 0221 478-96001
✉ thomas.noellgen@uk-koeln.de



Vernetzt forschen.
Gut informiert entscheiden.

S. Hellmich. Im Jahr 2019 feiert das Kompetenznetz Maligne Lymphome sein 20-jähriges Bestehen! Auf Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) wurde das Lymphomnetzwerk 1999 parallel mit anderen Kompetenznetzen in der Medizin gegründet. Einen entsprechenden Förderantrag, der zahlreiche Forschungsprojekte für eine Dauer von zunächst drei Jahren vorsah, hatte Volker Diehl (Deutsche Hodgkin Studiengruppe) gemeinsam mit Wolfgang Hiddemann (Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome), Michael Pfreundschuh und Norbert Schmitz (Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome) erfolgreich eingereicht. Zu den Antragstellern gehörten auch Markus Löffler (Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig) sowie das Referenzpanel für Lymphknotenpathologie bestehend aus A. C. Feller (Lübeck), M. L. Hansmann (Frankfurt), V. Möller (Ulm), H. K. Müller-Hermelink (Würzburg), M. R. Parwaresch (Kiel) und H. Stein (Berlin). Weitere Projektpartner waren Rolf Peter Müller (Klinik für Strahlentherapie, Köln), Stephan Schmitz (Arbeitsgruppe Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxen, Köln), Ronald Walshe (Wirtschaftsmedizin, Köln) und Karl Lauterbach (Gesundheitsökonomie und klinische Epidemiologie, Köln). Insgesamt wurde die Arbeit des

KML über alle drei vorgesehenen Förderphasen (1999-2007) sowie einer zusätzlichen Aufstockung bis 2009 mit rund 14 Millionen Euro unterstützt. Nach 2009 hat das KML seine Arbeit als eingetragener Verein fortgesetzt.

Nach nunmehr 20 Jahren wollen wir gemeinsam auf die Erfolge der im Kompetenznetz aktiven Gruppen zurückblicken. Es wurde ein Jubiläums-Logo entwickelt und es sind Festvorträge im Rahmen der KML-Symposien, ein Fotowettbewerb und weitere Aktionen geplant, um die Öffentlichkeit und medizinische Fachkreise auf die Erfolge der deutschen Lymphomforschung aufmerksam zu machen. Sollten Sie Ideen haben oder Veranstaltungen planen, in deren Rahmen auf das KML-Jubiläum aufmerksam gemacht werden könnte, bitten wir um eine kurze Rückmeldung!

Weitere Informationen:

Silke Hellmich
KML | Information & Kommunikation
☎ 0221 478-96005
☎ 0221 478-96001
✉ silke.hellmich@uk-koeln.de

Informationsblatt zu Posttransplantations-Lymphomen (PTLD) erschienen



S. Hellmich. Als Posttransplantations-Lymphome (PTLD, nach dem englischen Namen Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder) werden Lymphome bezeichnet, die nach Organtransplantationen und der in diesem Zusammenhang notwendigen immunsuppressiven Therapie auftreten können. Das neue Faltblatt informiert über die Ursachen dieser Begleiterkrankung und wie sie erfolgreich zurückgedrängt werden kann. Denn die erfolgreiche Behandlung der PTLD erfordert eine enge Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachrichtungen. Dies

umfasst spezialisierte Transplantationsmediziner, Pathologen und Hämato-Onkologen, die Erfahrung in der Diagnose und Therapie der PTLD besitzen. Der Flyer kann kostenlos in der KML-Geschäftsstelle bestellt werden.

Bestellungen an:

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.
Geschäftsstelle, Uniklinik Köln
50924 Köln

☎ 0221 478-96000

☎ 0221 478-96001

✉ lymphome@uk-koeln.de

Die Herstellung dieses Faltblattes wurde von der Roche Pharma AG finanziell unterstützt. Das Unternehmen hatte keinen Einfluss auf den Inhalt.

KML-Fortbildungen

Evaluation Hodgkin Lymphom & indolente Lymphome

T. Nöllgen. Das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. führt seit mehr als 10 Jahren Fortbildungen für Ärzte und Wissenschaftler zu verschiedenen Lymphomerkkrankungen durch. In den Jahren 2017 und 2018 standen die indolenten Lymphome und erstmalig das Hodgkin Lymphom im Mittelpunkt. Deutschlandweit haben über 600 Ärzte in insgesamt 30 Kliniken und Behandlungszentren teilgenommen.

Referenten der Fortbildungen zum Hodgkin Lymphom waren Boris Böll, Peter Borchmann, Michael Fuchs und Bastian von Tresckow (alle Deutsche Hodgkin Studiengruppe). Unterstützt wurde diese Fortbildungsreihe von der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH. Die Fortbildungen zu den indolenten Lymphomen mit den inhaltlichen Schwerpunkten „Follikuläres Lymphom“, „Mantelzell Lymphom“ und „Morbus Waldenström“ hielten Michael Herold (Erfurt), Georg Heß (Mainz), Wolfgang Hiddemann (München), Christian Buske und Andreas Viardot (beide Ulm). Sponsoren dieser Reihe waren die Gilead Sciences GmbH, Janssen-Cilag GmbH und die Roche Pharma AG. Die Auswahl der Referenten erfolgte durch den KML-Vorstand, die Inhalte der jeweiligen Veranstaltungen sollten ausgewogen und produktneutral erfolgen. Wie bei allen KML-Veranstaltungen üblich, wurden potentielle Interessenkonflikte offengelegt und die Teilnehmer hatten die Möglichkeit, die Qualität und Produktneutralität der besuchten Fortbildungsveranstaltung mittels eines Fragebogens zu bewerten.

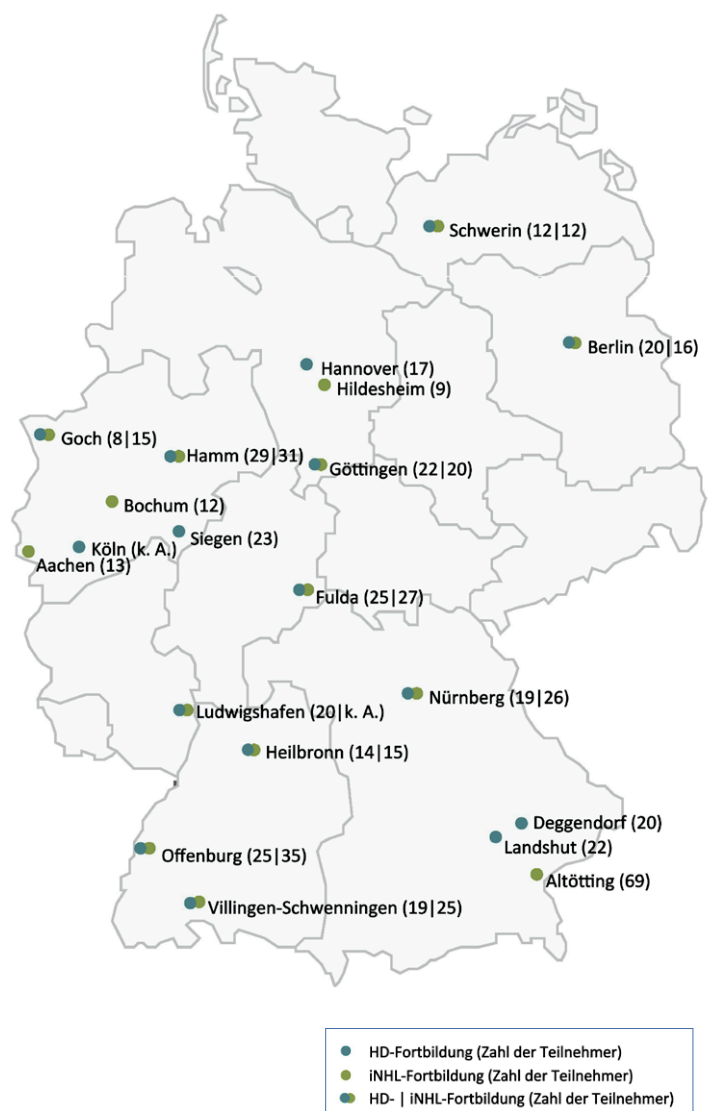


Abb. 1: Verteilung der ausrichtenden Behandlungszentren

Wurde die Produktneutralität gewahrt?

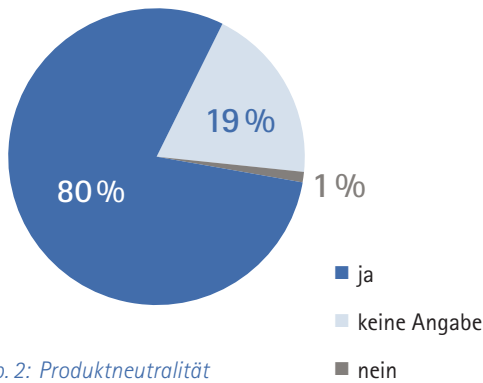


Abb. 2: Produktneutralität

Die Ergebnisse dieser Befragung zeigen, dass 80% (n= 280) der Befragten die Veranstaltungen als produktneutral bewerteten, 1% (n=4) beantwortete diese Frage mit nein und 19% (n=68) machten keine Angabe. Auch die Fragen zur Aktualität der Inhalte oder zur klinischen Relevanz wurden überwiegend positiv bewertet. Sämtliche Evaluierungsergebnisse, eine Übersicht der teilnehmenden Krankenhäuser und weitere Informationen zu KML-Fortbildungsinitiative sind auch im Internet unter www.lymphome nachzulesen.

Aufgrund des Erfolgs der vergangenen Fortbildungsreihe sowie der wachsenden Nachfrage an Fortbildungsveranstaltungen durch ausgewiesene KML-Experten freuen wir uns, unser Angebot im neuen Jahr mit den Themen "Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom", "Multiples Myelom" und "ZNS-Lymphome" fortsetzen zu können.

Bewertung der KML-Fortbildungsreihe „Hodgkin“ durch die Teilnehmer (n=170)

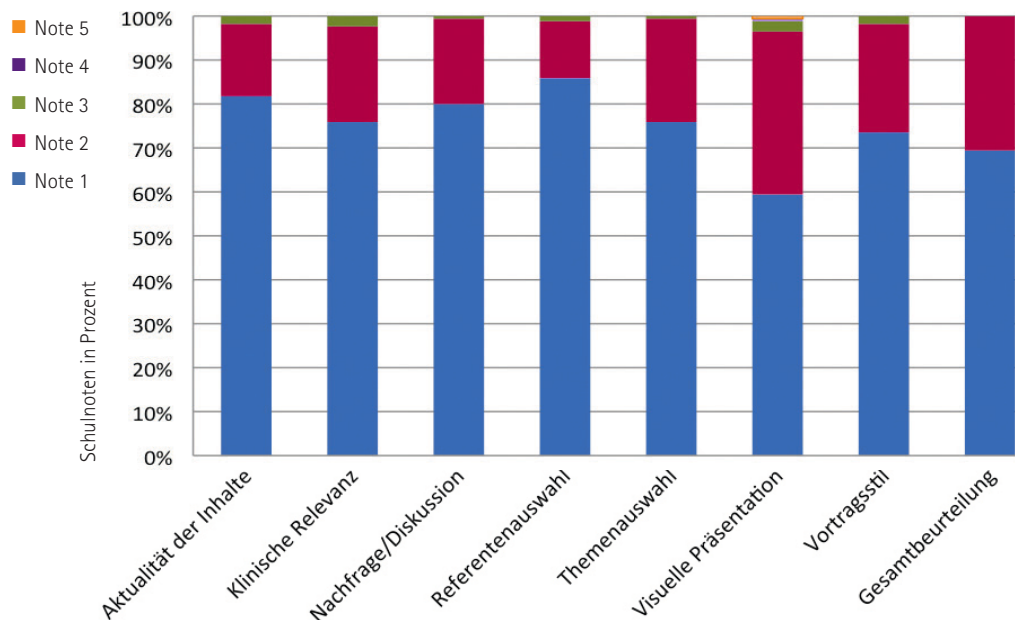


Abb. 3: Bewertung der KML-Fortbildungsreihe „Hodgkin“ durch die Teilnehmer (n=170)

Bewertung der KML-Fortbildungsreihe „iNHL“ durch die Teilnehmer (n=182)

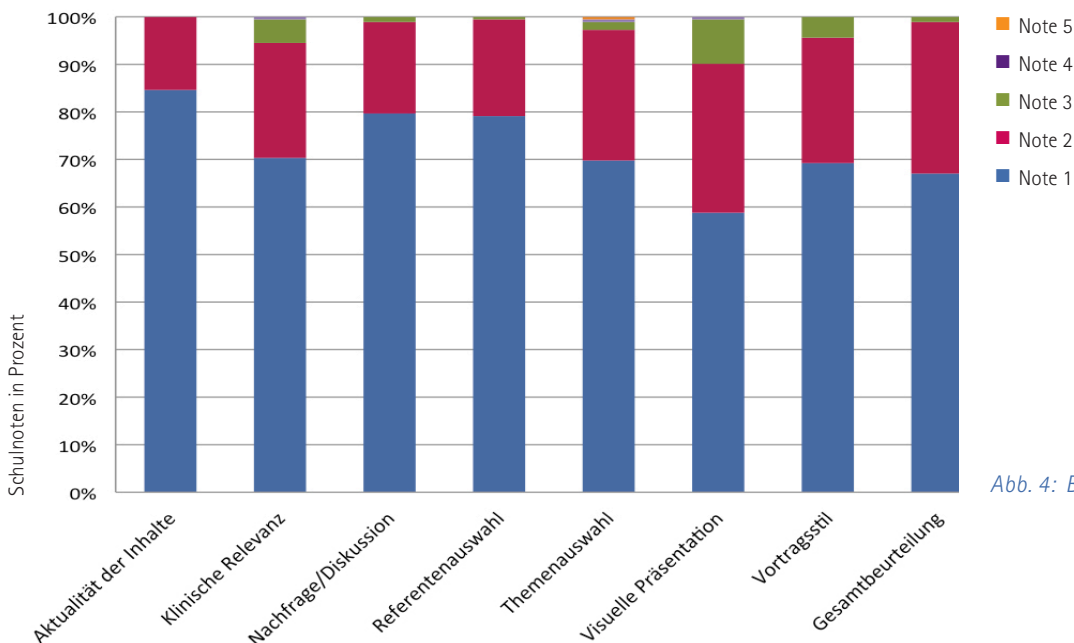


Abb. 4: Bewertung der Reihe iNHL

2019: Start der Fortbildungsreihen „ZNS-Lymphome“, „Multiples Myelom“ und „Diffus großzellige B-Zell-Lymphome“

Insgesamt bietet das KML in den nächsten zwei Jahren 50 Veranstaltungen an, damit möglichst viele Ärzte deutschlandweit die Möglichkeit erhalten, über die neuesten Entwicklungen der Themen "ZNS-Lymphome", "Multiples Myelom" und "Diffus großzellige B-Zell-Lymphome" unterrichtet zu werden. In ihren etwa 45-minütigen Vorträgen berücksichtigen die Referenten dabei vor allem die relevanten Ergebnisse internationaler hämatologischer Kongresse. Im Anschluss bleibt genügend Zeit für Fragen und Falldiskussionen. Krankenhäuser können in der KML-Geschäftsstelle einen Termin zu verschiedenen Themen buchen. Die KML-Mitarbeiter koordinieren die Referentenansprache und stehen den Kliniken bei der Organisation beratend zur Seite. Die Krankenhäuser und Behandlungszentren organisieren nur den Rahmen für die Veranstaltungen, laden Ärzte und niedergelassene Kollegen ein und beantragen die Fortbildungspunkte. Für den Vortrag des Referenten entstehen den Kliniken keine Kosten.

Das erstmalig angebotene Thema ZNS-Lymphome findet mit der mit der finanziellen Unterstützung der Unternehmen AbbVie GmbH und Riemser GmbH statt. Zu den Sponsoren der Reihe zum „DLBCL“ gehören die Celgene GmbH, Gilead Sciences GmbH und Roche Pharma AG. Nach 2015 bieten wir auch wieder eine Vielzahl an Veranstaltungen zum Thema Multiples Myelom an. Diese Reihe wird durch die Unternehmen Amgen GmbH, Celgene GmbH und Janssen-Cilag GmbH unterstützt. Auch zukünftig haben die Firmen keinen Einfluss auf die Inhalte der Veranstaltungen.

Behandlungszentren, die an Fortbildungen im eigenen Haus Interesse haben, können sich ab sofort an die Geschäftsstelle des KML wenden. Dort wird die Terminabsprache mit dem jeweiligen Referenten koordiniert. Weitere Hinweise zur Anmeldung finden Sie auch unter www.lymphome.de.

Weitere Informationen:

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

Terminanfragen & Buchungen:

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

Vorgesehene Referenten

ZNS-Lymphome	Multiples Myelom	DLBCL
P. Borchmann (Köln)	H. Einsele (Würzburg)	G. Held (Kaiserslautern)
G. Illerhaus (Stuttgart)	M. Engelhardt (Freiburg)	G. Lenz (Münster)
B. Kasenda (Basel)	H. Goldschmidt (Heidelberg)	L. Trümper (Göttingen)
E. Schorb (Freiburg)	S. Knop (Würzburg)	
	C. Scheid (Köln)	
	K. Weisel (Tübingen)	

HämatoKolleg: Berufsbegleitendes Fortbildungsprogramm für ambitionierte Ärzte in der Hämatologie



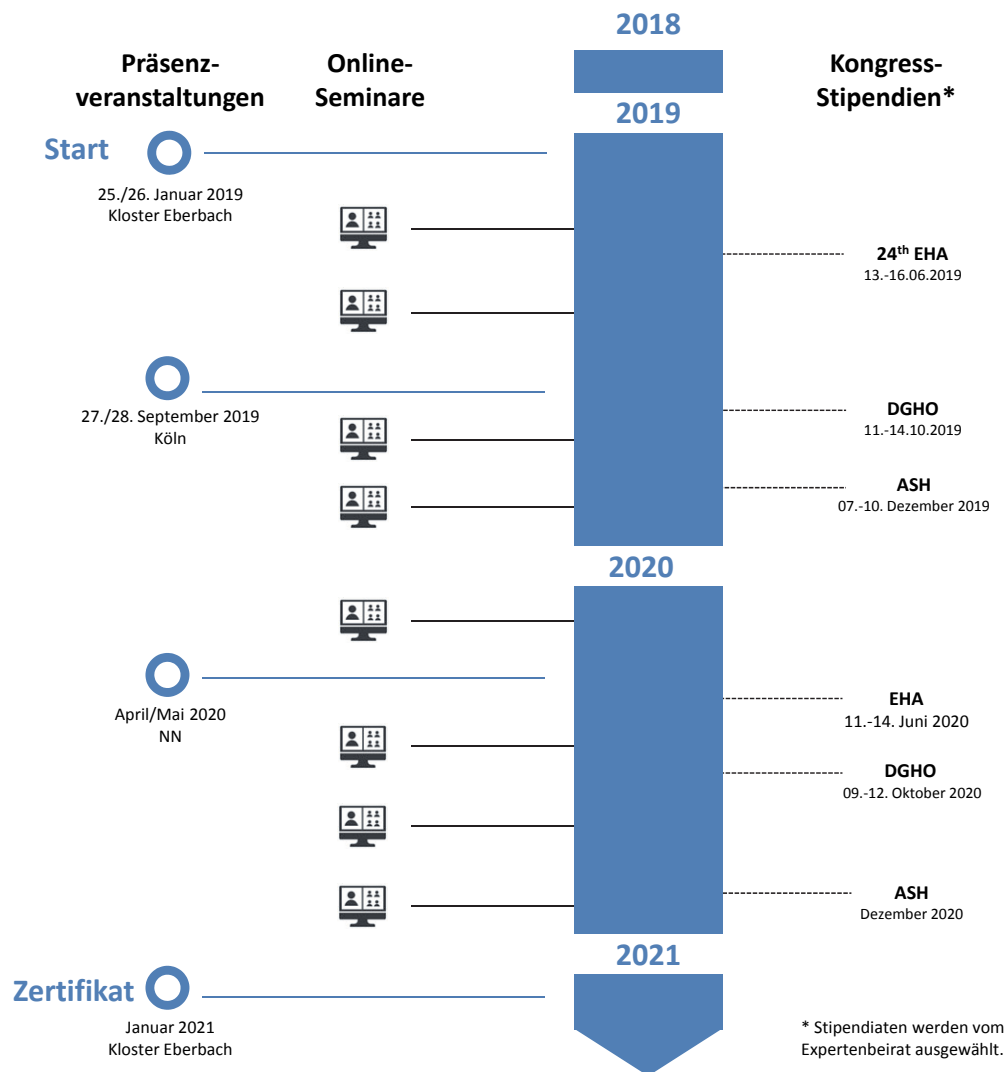
B. Fath, T. Nöllgen, S. Hellmich.

Um engagierte Ärztinnen und Ärzte für klinische Fragestellungen im Kampf gegen Lymphome & Leukämien zu gewinnen und in ihrer akademischen Laufbahn zu unterstützen,

haben das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) und die Janssen-Cilag GmbH mit dem „HämatoKolleg“ ein spezielles Fortbildungsprogramm in der Hämatologie initiiert. Die Auftaktveranstaltung mit ausgewählten Teilnehmerinnen und Teilnehmern findet am 25./26. Januar 2019 in Eltville statt. Den Vorsitz übernehmen Prof. M. Hallek (Köln) und Prof. H. Goldschmidt (Heidelberg).

Das HämatoKolleg sieht ein zweijähriges Curriculum für rund 20 angehende Fachärztinnen und Fachärzte in der Hämatologie vor. Thematisch umfasst das Programm die gesamte Hämatologie, im ersten Retreat geht es zunächst um das Multiple Myelom, Non-Hodgkin-Lymphome und die chronische lymphatische Leukämie (CLL). Neben der fachlichen Fortbildung und der wissenschaftlichen Diskussion neuer Forschungsansätze zur Therapie und Diagnostik stehen auch fachübergreifende Kompetenztrainings auf der Agenda. Zudem bietet das HämatoKolleg Raum für die persönliche Netzworbildung mit führenden Hämatologen und Forschungsgruppen, deutschlandweit und im internationalen Kontext.

HÄMATOKOLLEG AUF EINEN BLICK



Den organisatorischen Rahmen bilden vier Präsenzveranstaltungen, die durch Online-Seminare ergänzt werden. Eine Besonderheit des Curriculums ist, dass die Teilnehmer das Programm aktiv mitgestalten können, indem sie fachliche Themenschwerpunkte mitbestimmen und eigene Parts übernehmen. Außerdem besteht die Möglichkeit zur Teilnahme an ausgewählten nationalen und internationalen wissenschaftlichen Kongressen in der Hämatologie.

Für den ersten Durchgang wurden insgesamt 16 Bewerber von einem Expertenbeirat ausgewählt, vier weitere Plätze können noch besetzt werden. Zielgruppe des HämatoKollegs sind Ärztinnen und Ärzte, die eine hämato-onkologische Facharztausbildung absolviert haben oder sich im letzten Drittel dieser Ausbildung befinden. Erwartet werden weiterhin mehrjährige Erfahrungen in der klinischen Hämatologie sowie eine erkennbare Ausrichtung auf eine akademische Laufbahn.

Die Idee für das HämatoKolleg entstand im Dialog zwischen der Firma und vier KML-Studiengruppen (DCLLSG, DSMM, GLA und GMMG). Das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) hat dann die wissenschaftliche Leitung und Koordinierung dieses Fortbildungsprogramms übernommen und führt es in Kooperation mit Janssen-Cilag, weiteren KML-Studiengruppen und dem Kompetenznetz Leukämien durch.

Bewerbungen für die noch freien Plätze im HämatoKolleg sind online an das KML zu richten und sollten ein Motivationsschreiben (max. 200 Wörter), einen Lebenslauf (max. zwei DIN A4-Seiten), eine Publikationsliste und ein Empfehlungsschreiben des Vorgesetzten umfassen. Einzelheiten können auf der Projektwebsite www.haematokolleg.de nachgelesen werden.

Weitere Informationen:

Dr. Birgit Fath

KML | Geschäftsführung

☎ 0221 478-96003

✉ birgit.fath@uk-koeln.de

🌐 www.haematokolleg.de

Studiengruppen

Beiträge der KML-Studiengruppen beim ASH 2018

Vom 1.–4. Dezember 2018 fand in San Diego (USA) das 60. Jahrestreffen der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) statt. Zahlreiche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der KML-Studiengruppen waren vor Ort und konnten ihre Forschungsergebnisse präsentieren. Eine besondere Auszeichnung erhielt Michael Hallek aufgrund seiner Pionierarbeiten auf dem Gebiet der Chronischen Lymphatischen Leukämie: Er durfte in diesem Jahr die Ham-Wasserman-Lecture halten, eine Vorlesung, die zu Ehren zweier ehemaliger Präsidenten der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (Dr. Thomas Hale Ham, Dr. Louis R. Wasserman) jedes Jahr von einem renommierten, nicht US-Forscher gehalten wird.



M. Hallek während der Ham-Wasserman-Lecture am 1. Dezember 2018.

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Lymphome (DSHNHL) / German Lymphoma Alliance (GLA)

Durch die Behandlung junger Patienten (18–60 Jahre) mit aggressivem B-Zell-Lymphom und günstiger Prognose mit vier Zyklen CHOP und sechs Gaben Rituximab konnten hervorragende Ergebnisse erzielt werden: Ergebnisse der 592 Patienten der FLYER-Studie der DSHNHL/GLA.

V. Pöschel. Sechs Zyklen einer CHOP-ähnlichen Chemotherapie zusammen mit sechs Gaben Rituximab (6x R-CHOP) stellen die Standard-Therapie für junge Patienten mit DLBCL dar. Die Ergebnisse der MInT-Studie haben gezeigt, dass eine Untergruppe der Patienten, welche keinen Risiko-Faktor nach IPI (aalPI = 0) und kein (Einzel- oder Konglomerat-) Lymphombefall mit einem Durchmesser $\geq 7,5$ cm haben, mit einem 3-Jahres-EFS von 89%, einem PFS von 95% und einem OS von 98% eine ausgezeichnete Prognose besitzen. [Pfreundschuh et al., Lancet Oncol 2006; 7: 379–391]. Wir stellten die Hypothese auf, dass vier Zyklen CHOP zusammen mit sechs Gaben Rituximab der Standardbehandlung mit 6x R-CHOP in dieser Population nicht unterlegen sind.

Patienten und Methode: Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren, einem aalPI = 0, ohne Bulkbefall (Bulk definiert als Befall $\geq 7,5$ cm), erhielten in 21-tägigen Intervallen randomisiert entweder 6x R-CHOP oder 4x R-CHOP+2x R. Außer zur prophylaktischen Bestrahlung des kontralateralen Hodens bei testikulärem Lymphombefall war eine Strahlentherapie der Patienten nicht vorgesehen. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) gewählt, definiert durch folgende Ereignisse: Progress, Rezidiv oder Tod. Für den Arm 6x R-CHOP-21 wurde eine 3-Jahres-PFS von 93% angenommen. Es war geplant einen Abfall des PFS von 5,5% zu tolerieren, um die Nichtunterlegenheit der Therapiereduktion auf 4x R-CHOP-21+2x R mit einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (einseitig) zu zeigen.

Ergebnisse: Zwischen 12/2005 und 10/2016 wurden 592 Patienten in die internationale, multizentrische FLYER-Studie eingeschlossen. In der Endauswertung wurden die Daten von 588 Patienten ausgewertet. Von diesen erhielten 295 Patienten 6x R-CHOP und 293 4x R-CHOP+2x R. In Bezug auf die Demografie der Patienten

(Durchschnittsalter: 48 Jahre, 99% aalPI = 0, 1% aalPI = 1, 0,3% Bulkbefall) und der Protokolladhärenz gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. PFS, EFS und OS waren nach 4x R-CHOP+2x R ebenso gut wie nach 6x R-CHOP. Nach einer medianen Beobachtung von 66 Monaten betrug die 3-Jahres-PFS-Rate der Patienten, die 4x R-CHOP+2x R erhielten, 96% im Vergleich zu 94% bei Patienten, die 6x R-CHOP erhielten. Die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls der Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen betrug 0% und schloss somit -5,5% aus, was die Nichtunterlegenheit belegt.

In beiden Behandlungsarmen war das 3-Jahres-EFS identisch (89%). Das 3-Jahres-OS betrug bei den Patienten, die 4x R-CHOP+2x R erhalten hatten, 99% und 98% bei Patienten, die 6x R-CHOP erhalten hatten. In der multivariaten Analyse, angepasst an die Stratifikationsmerkmale (Stadium und E-Befall), betrug die Hazard Ratio des Behandlungsarms 4x R-CHOP+2x R im Vergleich zu 6x R-CHOP für das EFS 1,0 (95% CI: 0,7–1,6; $p = 0,896$), für das PFS 0,9 (95% CI: 0,5–1,6; $p = 0,797$) und für das OS 0,8 (95% CI: 0,4–1,9; $p = 0,671$). Auch in Bezug auf die Rezidivrate gab es zwischen den beiden Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede: 4% (95% CI 2–7%) der Patienten im 4x R-CHOP+2x R-Arm und 5% (95% CI 3–8%) der Patienten im 6x R-CHOP-Arm rezidierten. 33% der Rezidive traten in den ersten zwei Jahren nach Einschluss in die Studie auf, aber auch mit längerem Follow-up wurden Rezidive in beiden Armen beobachtet. Einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gab es hingegen in Bezug auf die Nebenwirkungen. Durch die Reduktion der Chemotherapie auf 4x R-CHOP+2x R konnte eine Reduktion sowohl der hämatologischen als auch der nicht-hämatologischen Toxizität um ungefähr ein Drittel erreicht werden. Insgesamt wurden im Arm 6x R-CHOP 1.295 nicht-hämatologische Nebenwirkungen beobachtet, im Arm 4x R-CHOP+2x R lediglich 835. Dies gilt auch für die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen wie z.B. Parästhesie, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen und Mukositis.

Schlussfolgerung/Fazit: Bei jungen Patienten mit günstiger Prognose ist die Therapie 4x R-CHOP+2x R im Vergleich zur bisherigen Standard-Therapie 6x R-CHOP nicht unterlegen. Somit kann in dieser Patientenpopulation die Chemotherapie reduziert werden, ohne die Prognose zu beeinträchtigen.

Literatur: Poeschel V. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #781.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper112403.html>
Die Studie wurde von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg)

PET-gestützte Behandlung des Hodgkin Lymphoms im frühen Stadium: Endgültige Ergebnisse der internationalen, randomisierten Phase-III-Studie HD16 der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg)

A. Engert. Combined-Modality-Treatment (CMT) mit 2 Zyklen ABVD und 20 Gy Involved Field Bestrahlung (IRFT) ist der Standard für die Behandlung von frühen (early-stage favorable) Hodgkin Lymphomen. In den letzten Jahren wurde durch die Einführung der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) untersucht, ob PET-negative Patienten nach 2 Zyklen ABVD überhaupt eine zusätzliche Strahlentherapie benötigen. Die GHSg untersuchte daher, ob Patienten, die nach 2 Zyklen ABVD PET-negativ waren, auf eine zusätzliche Bestrahlung verzichten können.

Insgesamt wurden in der HD16 Studie 1.150 Patienten eingeschlossen und mit dem Standard bestehend aus 2 Zyklen ABVD und 20 Gy IFRT behandelt. Im experimentellen Arm wurden PET-negative Patienten nicht nachbestrahlt. Von den 1.150 eingeschlossenen Patienten hatten 628 ein negatives PET nach 2 Zyklen ABVD, von denen 328 mit kombinierter Therapie behandelt wurden und 300 mit nur 2 Zyklen ABVD alleine. Das 5-Jahres PFS betrug 93,4% für die mit Combined-Modality-Treatment behandelten Patienten und 86,1% mit 2 Zyklen ABVD alleine. Der Unterschied zwischen den kombiniert behandelten Patienten und denjenigen, die eine ausschließliche Chemotherapie erhalten hatten, betrug 7,3% (95% CI: 1,6%-13,0%) und zeigte einen signifikanten Vorteil für die CMT. Die Hauptursache für die signifikant höhere Anzahl an Ereignissen war im Wesentlichen auf In-Field Rezidive zurückzuführen. Der Unterschied betrug 2,1% für die mit CMT behandelten Patienten und 8,7% für die ausschließlich mit 2 Zyklen ABVD behandelten Patienten ($p=0,0003$). Das 5-Jahres Gesamtüberleben war bisher noch nicht signifikant.

Ein weiterer wichtiger Endpunkt der Studie war der Stellenwert der PET. Hier zeigte sich bei insgesamt 350 PET-negativen und 340 PET-positiven Patienten ein 5-Jahres PFS von 93,2% für die PET-negativen Patienten und 88,1% für die PET-positiven Patienten ($p=0,035$). Bei einem Vergleich der Patienten mit einem Deauville-Score von 1-3 oder einem Deauville-Score von 4 zeigte sich ein eindeutiger Unterschied mit einem 5-Jahres PFS von 93,1% für Deauville-Score 1-3 bzw. 80,1% für einen Deauville-Score von 4 ($p=0,0004$).

Fazit: Die HD16 Studie der GHSg zeigt, dass der Verzicht auf eine Bestrahlung nach 2 Zyklen ABVD zu einem signifikant erhöhten Rezidiv-Risiko führt. PET-Positivität nach 2 Zyklen ABVD stellt einen signifikanten Risikofaktor für dieses Patientenkollektiv dar, wobei insbesondere ein Deauville-Score von 4 einen signifikanten Risikofaktor darstellt.

Literatur: Fuchs, M. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #925.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper114519.html>

B-CAP (Brentuximab Vedotin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Predniso(lo)n) bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom: Ergebnisse einer Phase-II-Intergroup Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg) und der Nordic Lymphoma Group (NLG)

B. Böll. Registerauswertungen zeigen, dass etwa ein Drittel aller Patienten mit einem Hodgkin Lymphom (HL) mit einem Alter von 60 Jahren oder darüber zu der Gruppe der „älteren Patienten“ gehört. Die Prognose dieser Patienten ist aufgrund einer aggressiven Erkrankung und einer drastisch gesteigerten Toxizität der Therapie deutlich schlechter als bei jüngeren Patienten. Die GHSg hat in Zusammenarbeit mit der skandinavischen Nordic Lymphoma Group (NLG) deshalb für ältere Patienten mit geringer Komorbidität (CIRS-G Score ≤ 6) und Erstdiagnose eines HL in fortgeschrittenen Stadien die internationale multicenter Phase-II B-CAP Studie initiiert. Getestet wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit des B-CAP Regimes, in welchem das Vincristin aus dem CHOP-Regime durch das hochwirksame Immunkonjugat Brentuximab Vedotin ersetzt wurde. Die Patienten erhielten 6 Zyklen B-CAP gefolgt von einer Bestrahlung PET-positiver Reste analog der Behandlung jüngerer Patienten in fortgeschrittenen Stadien. Primärer Endpunkt war die CT-basierte Ansprechrate (ORR; CR oder PR) mit einer angenommenen Wirksamkeitsschwelle von mindestens ORR = 60%.

50 Patienten mit einem medianen Alter von 66 Jahren (Range 60-84 Jahre) wurden zwischen November 2015 und September 2017 eingeschlossen. Etwa die Hälfte der Patienten waren Männer (53%), 96% hatten ein Stadium III-IV HL und etwa die Hälfte der Patienten (51%) ein Stadium IVB. Ein Patient verstarb an einer Sepsis; von 48 auswertbaren Patienten sprachen im CT 98% der Patienten an (95% CI: 90,5%-100%) davon 21 Patienten mit einer CR und 26 Patienten mit einer PR. Ein komplettes metabolisches Ansprechen mit negativem PET war bei 31 Patienten feststellbar. Die Durchführbarkeit der Therapie war hervorragend mit einer medianen relativen Dosisintensität von 93% (SD 14,4%). Die Toxizität war insgesamt moderat mit 61% \geq Grad III hämatologischer Toxizität, keiner neurologischer Toxizität $>$ Grad II und keiner \geq Grad IV Toxizität, abgesehen von einem Fall einer letalen Infektion.

Bei noch kurzer medianer Nachbeobachtungszeit von 15 Monaten erlitten 26% der Patienten einen Progress oder ein Rezidiv, dies waren zum weit überwiegenden Teil Patienten mit PET-positiven Residualtumoren. Das Gesamtüberleben nach einem Jahr betrug 92,6% [95% CI: 84,5- 100%] und das progressionsfreie Überleben 73,9% (95%-CI: 61,1-86,6%). Bei Patienten mit komplettem metabolischen Ansprechen (PET-negative CR) betrug das mediane ein-Jahres PFS 92,6% (95% CI: 82,7-100%).

Mit diesen frühen Ergebnissen konnte bei hervorragender Durchführbarkeit und insgesamt guter Verträglichkeit bereits eine Wirksamkeit deutlich über der geforderten ORR von mindestens 60% nachgewiesen werden.

Literatur: Boell, B. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #926.

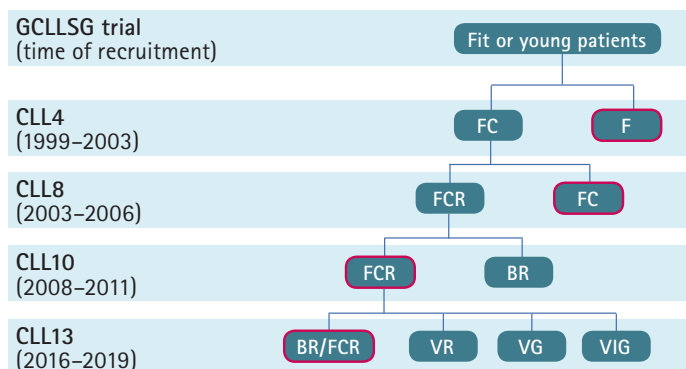
<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper119363.html>

Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)

A. Fink. Die Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG) war beim diesjährigen ASH-Meeting in San Diego mit zwei Vorträgen und mehreren Postern wissenschaftlich gut vertreten. Ein besonderes Highlight für die DCLLSG stellte die Ham-Wasserman-Lecture dar, die in diesem Jahr von Michael Hallek gehalten wurde. Die Ehre, im Rahmen dieser Vorlesung zu sprechen, wird traditionell einem Mediziner oder Forscher außerhalb der USA zuteil, der wesentlich zum Verständnis einer bestimmten Erkrankung beigetragen hat. Unter dem Titel „On the Architecture of Translational Research Designed to Control Chronic Lymphocytic Leukemia“ hat Michael Hallek über die Bedeutung translationaler Forschung zur Krankheitskontrolle der chronischen lymphatischen Leukämie gesprochen. Der Bogen des Vortrages spannte sich von den grundlegenden neuen Erkenntnissen der Krankheitsbiologie über die Erforschung von Risikofaktoren, die helfen, die Prognose eines Patienten abzuschätzen, bis hin zu den großen Fortschritten in der Therapie, die zunächst durch die Kombination von Chemotherapie mit monoklonalen Antikörper und dann auch durch die zielgerichteten Substanzen erreicht werden konnten. Das Manuskript dieser Lesung wird voraussichtlich in der Zeitschrift „Hematology 2018: the ASH Educational Program“ veröffentlicht werden.

Function	Form	Detail	Simplicity	Effectiveness
The creation of an optimal CLL therapy				
<ul style="list-style-type: none"> ■ Short duration (a few weeks) ■ Minimal side effects, even in elderly patients ■ Curative ■ Easy to take (oral) ■ Cost-effective ■ Available to everyone ■ Risk-adapted and tailored by molecular monitoring 				

Optimale CLL-Therapie (c) M. Hallek



Therapiekonzepte der DCLLSG von 1999-2019

Anhaltende Remissionen nach Unterbrechung einer kombinierten Targeted-Therapie bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und einer genetischen Hochrisiko-Läsion (del(17p)/TP53-Mutation)

P. Cramer stellte eine studienübergreifende Analyse des Ansprechens von CLL-Patienten vor, die den ungünstigen Risikofaktor der Deletion des Chromosoms 17 oder eine TP53-Mutation aufwiesen. Insgesamt 51 Patienten mit zuvor unbehandelter oder rezidivierter CLL wurden innerhalb von Phase-II-Protokollen mit bis zu zwei Zyklen Bendamustin-Debulking, einer anschließenden Induktion gefolgt von einer Ibrutinib-Maintenance - kombiniert entweder mit Ofatumumab (CLL2-BIO-Studie) oder mit Obinutuzumab (CLL2 BIG-Studie) oder mit Venetoclax und Obinutuzumab (CLL2-BAG-Studie) - behandelt. Mittels MRD-Monitoring wurde die Therapiedauer der Maintenance gesteuert.

Zwischen Januar 2015 und Oktober 2016 wurden 189 CLL-Patienten in drei DCLLSG-Studien aufgenommen, darunter 51 Patienten mit einer del(17p)- oder einer TP53-Mutation. Die mittlere Beobachtungszeit dieser 51 Patienten betrug 29 Monate (Range 15-39 Monate). Einundzwanzig Patienten wurden mit Ibrutinib und Ofatumumab (IO), 13 mit Ibrutinib und Obinutuzumab (IG) und 17 mit Venetoclax und Obinutuzumab (AG) behandelt. Siebenundzwanzig Patienten erhielten vor der Induktions- und Erhaltungsbehandlung mit den oben genannten Kombinationen ein Debulking mit Bendamustin. Nach 8-monatiger Induktionsbehandlung betrug die Gesamtansprechraten bei IO 81%, bei IG 100% und unter AG 94%. Die entsprechenden MRD-Negativitätsraten ($< 10^{-4}$ durchflusszytometrisch) im peripheren Blut lagen bei 0%, 23% und 82%. Achtundvierzig Patienten setzten die Behandlung in einer Erhaltungsphase fort und bis zum Daten-Cut-off wurde die Therapie bei Vierunddreißig Patienten beendet. Gründe für das Therapieende waren der Erhalt der geplanten acht Zyklen (24 Monate) bei acht Patienten, Progression der CLL bei sieben Patienten, Tod und unerwünschte Ereignisse bei jeweils einem Patienten. Siebzehn Patienten brachen die Behandlung aufgrund der MRD-Negativität gemäß Protokoll ab. Von diesen befinden sich 13 (77%) nach einer mittleren Beobachtungszeit von 16 Monaten (Range 6-23) nach dem Absetzen der Medikation noch in Remission.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit del(17p)-/ TP53-Mutationen ist die mit Venetoclax und Obinutuzumab erreichte Rate an MRD-negativen Remissionen höher als bei der Kombination von Ibrutinib mit Obinutuzumab oder Ofatumumab. Die Krankheitskontrolle scheint dauerhaft bei Patienten zu sein, die eine MRD-negative Remission mit einer dieser Kombinationen erreichen, da dreizehn von siebzehn Patienten nach einer mittleren Beobachtungszeit von mehr als einem Jahr nach Beendigung der Therapie anhaltende Remissionen aufweisen.

Literatur: Cramer, P. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #694.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper113155.html>

Integrierte Proteom- und Phosphoproteom-Analyse deckt neue Angriffspunkte auf und begründet die Wirksamkeit von Ibrutinib bei unmutierter CLL

L. Beckmann stellte die Ergebnisse ihrer Grundlagenforschung zu Ibrutinib im Zusammenhang mit den sehr guten Behandlungserfolgen bei Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status vor. Ihre Arbeit fokussierte auf das Verständnis des globalen (Phospho-)Proteoms von unmutierten (UM-CLL) und mutierten (M-CLL) CLL-Zellen, das bisher nicht untersucht wurde. Dazu wurde eine umfassende Proteom- und Phosphoproteom-Analyse von 14 CLL-Proben mit nicht-mutiertem oder mutiertem IgVH unter Verwendung der quantitativen Massenspektrometrie (MS) durchgeführt. ITRAQ-Labeling und TiO₂-Anreicherung/HILIC-Fraktionierung wurden für diesen Ansatz verwendet.

Insgesamt wurden 9.184 Phosphopeptide identifiziert, die 2.854 Proteinen entsprechen. Gefunden wurde das typische pS : pT : pY-Verhältnis, wobei 89% aller detektierten Phosphopeptide ein phosphoryliertes Serin (pS), 10% ein phosphoryliertes Threonin (pT) und 1% ein phosphoryliertes Tyrosin (pY) in CLL-Proben enthielten. Auffallenderweise zeigten die UM-CLL-Zellen einen höheren basalen Phosphorylierungsgrad als M-CLL-Proben mit einer signifikant höheren Phosphorylierung von 92 von 102 identifizierten Proteinen ($P < 0,05$). Interessanterweise kehrte Ibrutinib dieses Phosphorylierungsmuster vorwiegend in UM-CLL-Proben, nicht jedoch in M-CLL-Proben um und führte zu einer Verschiebung des Verhältnisses zu Phosphotyrosin in UM-CLL (pS : pT : pY [in %] = 30 : 9 : 61), jedoch nicht in M-CLL (pS : pT : pY [in %] = 78 : 7 : 15). Die meisten der identifizierten Phosphopeptide gruppieren sich in Bahnen, die Migration und Motilität sowie das Überleben und den Tod von Zellen regulieren. In Bezug auf den BCR-Weg haben wir bekannte und neuartige p-Stellen identifiziert: Lyn (8 Stellen), PIK3AP1 (5), PLCG2 (5), Syk (4), BLK (4), PIK3R4 (2), LCK (2), BTK (1), PIK3C2B (1), PIK3C3 (1), PIK3CD (1).

In diesem Zusammenhang war MARCKS, ein neuartiges Molekül, Gegenstand des Interesses. Drei verschiedene p-Stellen (S101, T150 und S170) wurden identifiziert, die in M-CLL und UM-CLL differentiell phosphoryliert wurden. Darüber hinaus zeigte der Proteom-Ansatz eindeutige Expressionsniveaus von 38 Proteinen aus 3.466 isolierten Proteinen zwischen den beiden Gruppen (1,5-fache Änderungen; $P < 0,01$), darunter MARCKS. Die Expression von MARCKS war in M-CLL-Proben signifikant höher. Es wurde gezeigt, dass MARCKS, ein PKC-Substrat, eine kritische Rolle bei der Invasivität und Metastasierung verschiedener Krebsarten spielt, aber seine Rolle in der CLL ist unklar. Da MARCKS nicht mit CLL in Verbindung gebracht wurde, haben wir unsere MS-Ergebnisse in einer größeren Gruppe von CLL-Patienten sowohl auf Proteinebene ($n=36$) als auch auf Transkriptionsebene ($n=337$) nachgewiesen. Auffallend ist, dass ein kürzeres PFS von CLL-Patienten ($n=337$), die sich einer Chemoimmuntherapie unterziehen, unabhängig vom Mutationsstatus mit einer niedrigen MARCKS-Expression korreliert. Wir haben ferner die zelluläre Funktion von MARCKS in CLL-Zellen unter Verwendung von CRISPR/Cas9 zur Erzeugung von KO-Zellen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass MARCKS die Migration in Richtung CXCL12 reguliert und dass ein Verlust von MARCKS zu einer deutlich erhöhten Migration führt. Da sich MARCKS vor der AKT an der Plasmamembran befindet, war die Frage, ob seine Expression für die AKT-Signalgebung relevant sein könnte. Das Ergebnis war, dass die AKT-Phosphorylierung (S473) in MARCKS-KO-Zellen signifikant hochreguliert wurde, was darauf hinweist,

dass MARCKS an der AKT-Regulation beteiligt ist. Da MARCKS an der Interaktion zwischen Tumor-Mikroumgebung (TME) beteiligt zu sein scheint, wurde der Einfluss von TME-Stimuli auf die MARCKS-Regulation bestimmt. Interessanterweise wurde MARCKS durch CD40 : CD40L-Wechselwirkung hochreguliert, jedoch nach BCR-Stimulation in M-CLL und UM-CLL phosphoryliert, wie durch Immunoblot nachgewiesen. Außerdem wurde festgestellt, dass Ibrutinib auf MARCKS einwirkt, da die Phosphorylierung bei S170 nach der Behandlung mit Ibrutinib reduziert wurde.

Schlussfolgerung: Zum ersten Mal konnte ein umfassendes Bild des Phosphoproteoms und Proteoms von UM-CLL- und M-CLL-Proben gezeigt werden. Auffallend war der basale signifikant höhere Phosphorylierungsgrad in UM-CLL, der die Empfindlichkeit einer Behandlung mit Ibrutinib aufdeckte. Unsere Ergebnisse zeigen eine relevante Assoziation der MARCKS-Expression mit der CLL-Prognose, gestützt durch den funktionellen Nachweis, dass MARCKS als neuartiger Modulator für AKT-Signale fungiert und die Migration in Richtung CXCL12 steuert. Diese Daten zeigen, dass MARCKS ein neuartiges und relevantes Ziel von Ibrutinib ist, insbesondere im Zusammenhang mit der TME.

Literatur: Beckmann, L. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #583.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper118235.html>

Posterbeiträge der DCLLSG

1. Moritz Fürstenau et al, Obesity Negatively Impacts Outcome in Female Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treated with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR): An Analysis of Three Phase III Studies of the German CLL Study Group (GCLLSG), 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #4429
2. Johannes Bloehdorn et al, MYC Pathway Activation Is Frequently Observed in Treatment-Naive CLL and Defines a Subgroup with Particular Benefit from the Addition of Rituximab to Chemotherapy, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #1866
3. Moritz Fürstenau et al, Residual Abdominal Lymphadenopathy after Intensive Frontline Chemoimmunotherapy Is Associated with Inferior Outcome Regardless of MRD Status in Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #4430
4. Stephan Stilgenbauer et al, Safety and Efficacy of Venetoclax (VEN) in Combination with Bendamustine (B) Plus Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) in Patients (pts) with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results from a Phase Ib Study (GO28440), 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #1859
5. Alexandra da Palma Guerreiro et al: Fc μ r Shapes BCR Signaling in IgM-Positive Leukemia, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #2620

Ibrutinib-Behandlung beim Morbus Waldenström: Follow-up Effektivität und Sicherheit der iNNOVATE-Studie

C. Buske. Rituximab als Monotherapie war vor der Einführung von Ibrutinib einer der am häufigsten verwendeten chemotherapiefreien Ansätze beim Morbus Waldenström. Ein Großteil der Patienten mit Morbus Waldenström weist eine MYD88-L265P-Mutation auf, die den NF-B-Signalweg über die Bruton-Tyrosinkinase aktiviert. In einer Phase-II-Studie hatte eine Monotherapie mit Ibrutinib zu einem hohen und anhaltenden Ansprechen bei vorbehandelten Patienten mit Morbus Waldenström geführt. Die iNNOVATE Studie beinhaltete einen randomisierten Vergleich (Arm A und Arm B) sowie einen Beobachtungsarm (Arm C). Im randomisierten Teil der Studie wurde die Effektivität und Verträglichkeit von Ibrutinib und Rituximab im Vergleich zu Rituximab und Placebo bei 150 Patienten in der Erstlinientherapie oder bei rezidivierter Erkrankung untersucht. Alle Patienten erhielten intravenös 375 mg/m² Rituximab, jeweils einmal wöchentlich in den Wochen 1-4 und 17-20. Zusätzlich erfolgte eine randomisierte Therapie mit Ibrutinib 420 mg/Tag oder Placebo. Nach 30 Monaten lag das PFS unter Ibrutinib/Rituximab bei 79% und unter Placebo/Rituximab bei 41%. Dies bedeutet eine Senkung des relativen Risikos für Progression um fast 80% (HR 0,22; 95-Konfidenzintervall [95%-KI] [0,12-0,39]; p<0,0001). Das PFS wurde durch Ibrutinib im Vergleich zur Rituximab-Monotherapie in allen Subgruppen (therapienaiv, Rezidiv, verschiedene MYD88- und CXCR4-Genotypen) verbessert. Unter Ibrutinib/Rituximab zeigten zudem mit 77% signifikant mehr Patienten eine Major Response (mindestens partielles Ansprechen) als unter Placebo/Rituximab mit 33% (p<0,0001). Einen Effekt auf das Gesamtüberleben gab es nicht (30-Monate-Überleben: 93% unter Ibrutinib/Rituximab; 90% unter Placebo/Rituximab).

In dem nicht-randomisierten Beobachtungsarm wurden 31 Patienten, die auf vorherige Rituximab-Therapie refraktär waren oder innerhalb von 6 Monaten rezidivierten, mit Ibrutinib-Monotherapie behandelt. Das geschätzte 36-Monate-PFS betrug 61%. Die „Major Response Rate“ betrug 77%, das Gesamtansprechen 90%. Das geschätzte 36-Monate-Gesamtüberleben lag bei 84%. Einundsiebzig Prozent der Patienten zeigten eine Verbesserung des Hämoglobin-Spiegels. Die mediane Behandlungsdauer betrug 37 Monate ohne größere Blutungsereignisse oder Vorhofflimmern. Der randomisierte placebokontrollierte Teil der Studie liefert erstmals Daten zur Wirksamkeit von Ibrutinib bei zuvor unbehandelten Patienten und folgt dem Ziel, chemotherapiefreie Behandlungen für Patienten mit Morbus Waldenström zu entwickeln. Rituximab wird durch die Hinzunahme von Ibrutinib offenbar signifikant in seiner Wirkung gesteigert. Umgekehrt legen die Daten nahe, dass auch die Wirkung von Ibrutinib durch Hinzunahme von Rituximab verstärkt wird – zumindest bei Patienten, die weder im MYD88- noch im CXCR4-Gen eine Mutation aufweisen. In der zur Zulassung führenden Phase-II-Studie erzielte Ibrutinib bei 62% der Patienten mit MYD88- und gleichzeitiger CXCR4-Mutation und bei 0% der Patienten ohne Mutationen ein Major Response. In der jetzt vorliegenden Studie induzierte die Kombination Rituximab/Ibrutinib bei allen Genotypen gleich hohe Major-Response-Raten von 64-78%. Dies bedeutet, dass wir mit Ibrutinib/Rituximab eine gut verträgliche, chemofreie Therapie für den Morbus Waldenström zur Verfügung haben, die auch bei ungünstigem Mutationsstatus wirkt.

Der Beobachtungsarm zeigt, dass auch bei Patienten mit Rituximab-Refraktärität Ibrutinib eine sehr wirksame und sichere Therapie darstellt, mit Effektivitätsdaten, die sich nicht von den Daten bei Rituximab-sensitiven Patienten unterscheiden.

Literatur: Buske, C. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #149.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper111178.html>

German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

Salvage-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation und Lenalidomid-Erhaltung versus einer kontinuierlich gegebenenem Lenalidomid/Dexamethason-Therapie bei rezidiviertem Multiplem Myelom: Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen GMMG Phase-III-Studie ReLApSE

J. Schlenzka, M. A. Bärtsch, H. Goldschmidt. Die GMMG Studiengruppe präsentierte auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Hematology (ASH) in zwei Vorträgen Ergebnisse der GMMG-ReLApSE-Studie.

Die randomisierte multizentrische ReLApSE-Studie verglich die Kombination einer Re-Induktion mit Lenalidomid/Dexamethason (Rd), einer Salvage-Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) und einer Lenalidomid-(R-)Erhaltungstherapie (Arm B) mit einer kontinuierlichen Standard-Rd-Therapie (Arm A). Die wichtigsten Einschlusskriterien waren: ein bis drei vorherige Therapielinien, Alter ≤ 75 Jahre, WHO Status ≤ 2 und Zeit bis Progression (TTP1) ≥ 12 Monate im Falle von HDCT/ASCT in der Erstlinientherapie. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), Ansprechraten und Toxizität. Zwischen 2010 und 2016 wurden 282 Patienten randomisiert, von denen 277 die Intention-to-Treat-Population (ITT) bildeten (Arm B/A: n=139/138).

In beiden Armen waren die Patienten hinsichtlich ihres Alters, ISS- und WHO-Status ausgewogen verteilt. Vierundneunzig Prozent der Patienten hatten nur eine vorherige Therapielinie, 94% der Patienten waren in der Erstlinie transplantiert worden. In Arm B hatten mehr Patienten zytogenetische Hoch-Risiko-Aberrationen (HR-CA; 42,9% vs. 31,6%), basierend auf einer höheren Häufigkeit der Translokation t(4; 14) (20,2% vs. 10,1%). Das mediane Follow-up (FU) betrug 36,3 Monate, 183 Events bzgl. PFS und 76 OS-Events traten auf. Die Gesamtansprechraten (≥ PR; ORR) für Arm B und A betrug 77,9% und 74,6% (p=0,57), wobei 49,3% und 47,1% (p=0,81) eine VGPR als beste Response erreichten. Das mediane PFS betrug in der ITT-Population in Arm B 20,7 Monate und in Arm A 18,8 Monate ohne statistisch signifikanten Unterschied (HR 0,87; p=0,34). Das mediane OS wurde in Arm B nicht erreicht (NR) gegenüber 62,7 Monaten in Arm A (HR 0,81; p=0,37). In Arm B erhielten 41 Patienten (29,5%) die geplante HDCT/ASCT nicht. Daher wurden explorative Landmark-(LM-)Analysen vom Zeitpunkt HDCT bzw. dem zeitlich äquivalenten Rd-Zyklus 5 in Arm A durchgeführt (medianes Intervall von der Randomisierung bis HDCT/Rd-Zyklus 5: 117/122 Tage; n=103 [B]/114 [A]). Sie zeigten einen Trend zu überlegenem PFS (23,3 vs. 20,1 Monate; p=0,09) und einen signifi-

fikanten OS-Vorteil in Arm B vs. A (NR vs. 57 Monate; $p=0,046$). Multivariate LM-Analysen zeigten signifikante Assoziationen des HDCT/ASCT-Armes mit überlegenem PFS (HR 0,6; $p=0,01$) und OS (HR 0,39; $p=0,006$). In der ITT-Population wurden für PFS und OS unter Verwendung des o.g. LM zusätzliche explorative Subgruppenanalysen durchgeführt. Hier zeigte sich keine Heterogenität des Behandlungseffekts hinsichtlich Baseline ISS, Alter, Nierenfunktion, Ansprechen auf die Re-Induktion, früherer Therapielinien, Single- vs. Tandem-TPL in der Erstlinie und TTP1. Subgruppeneffekte bzgl. eines Vorteils für PFS und/oder OS durch die frühzeitige HDCT/ASCT im Rezidiv wurden gesehen und favorisieren Patienten mit HDCT/ASCT in der Erstlinie und Patienten mit niedrigem Risiko hinsichtlich LDH, Zytogenetik und R-ISS.

Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 wurden in 83% (Arm B) und 74,5% (Arm A; $p=0,11$) dokumentiert. Grad ≥ 3 Leukopenie/Neutropenie, Thrombopenie und Mukositis wurden signifikant häufiger im Arm B berichtet. Es wurde kein signifikanter Unterschied bei Infektionen Grad ≥ 3 (33,3 vs. 27,6%; $p=0,3$) beobachtet. Elf Patienten starben während der Therapie oder innerhalb von 30 Tagen nach Therapieende (Arm B: 4 vs. Arm A: 7). In der HDCT/ASCT-Phase trat kein Todesfall auf.

Schlussfolgerung: Dies ist die erste randomisierte klinische Studie (RCT), die die Salvage-HDCT/ASCT mit einer kontinuierlichen Therapie neuer Substanzen vergleicht. In der ITT-Population wurde kein signifikanter Unterschied im PFS oder OS festgestellt. Patienten im HDCT/ASCT-Arm hatten jedoch häufiger HR-CA und ca. 30% der Patienten erhielten die geplante HDCT/ASCT nicht. Landmark-Analysen vom Zeitpunkt der HDCT weisen auf ein überlegenes PFS und OS bei den Patienten hin, die tatsächlich die HDCT/ASCT erhalten haben. Insbesondere scheinen Patienten mit günstigen Risikoparametern zu profitieren.

Die Salvage HDCT/ASCT war mit einem erwarteten Anstieg der hämatologischen sowie gastrointestinalen Toxizität verbunden, jedoch ohne therapieassoziierte Mortalität, und war daher bei Patienten bis zum Alter von 75 Jahren in dieser multizentrischen Studie sicher durchführbar.

Literatur: Goldschmidt et al., 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. # 253;

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper111203.html>

Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)

Lenalidomid, Adriamycin und Dexamethason (RAD) versus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRD) bei neu diagnostiziertem Multiplem Myelom (MM) – Post-Induktions-Ansprechen und MRD-Ergebnisse aufgrund von Durchfluss-Zytometrie und NGS bei einer kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie

S. Knop. Die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) stellte in einem Posterbeitrag ergänzende Daten zur Analyse des ersten co-primären Endpunkts der randomisierten Phase-III-Studie DSMM XIV vor. Zwischen 2012 und 2016 wurden 476 Patienten randomisiert. Der co-primäre Endpunkt einer Nicht-Unterlegenheit von RAD in der Induktionstherapie im Vergleich zu VRD

wurde erreicht. Mit beiden Regimen wurde eine Rate an stringenten kompletten Remissionen und kompletten Remissionen von gut 13% gezeigt. Die zeitbezogenen Endpunkte (3-Jahres-PFS) sind noch nicht reif, die entsprechende Analyse wird für das dritte Quartal 2019 erwartet.

Ergänzend zu den Ansprechdaten nach Induktion zeigt die DSMM nun Ergebnisse zur minimalen Resterkrankung: Proben vor Therapiebeginn und nach der Induktionstherapie wurden sowohl Zells als auch DNA-basiert im Zentrallabor in Kiel gemessen. Die Durchführbarkeit der auf Nächstgenerations-Sequenzierung beruhenden Technik NGS, gemessen am Goldstandard "Flow-Zytometrie", betrug gut 95%; der Korrelationskoeffizient 0,61. Interessanterweise waren alle vier bezüglich NGS für die minimale Resterkrankung negativen Patienten mit VRD behandelt worden. Damit wird einerseits gezeigt, dass beide Techniken bei einem großen Anteil der Myelompatienten angewendet werden können, andererseits gewinnt man erste Ergebnisse einer möglicherweise noch um eine Zehnerpotenz besseren Sensitivität der NGS-MRD-Technik.

Literatur: Stuebig, T. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #1979.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper116067.html>

Kombination der Durchfluss-Zytometrie und funktionaler Bildgebung zur Begutachtung der Resterkrankung bei Myelomen

Fehlen eines Milzsignals beim diffusionsgewichteten MRT ist beim Multiplem Myelom mit einer höheren Tumorlast und einer schlechteren Prognose assoziiert

L. Rasche. In zwei Posterbeiträgen konnte gezeigt werden, wie wichtig die Bildgebung beim Multiplem Myelom ist. In einem Beitrag wurde untersucht, ob die funktionelle Bildgebung zusätzliche Informationen zur Minimal-Residual-Disease-(MRD-)Messung liefert. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere in der Rezidiv-Situation bis zu 50% der Patienten mit MRD-negativen Befunden noch vitale Myelom-Läsionen in der Bildgebung aufweisen. Diese Patienten können nicht als MRD-negativ klassifiziert werden. In einem zweiten Beitrag wurde das Signal der Milz in der diffusionsgewichteten MRT bei Patienten mit Multiplem Myelom thematisiert. Es wurde gezeigt, dass aus bislang ungeklärten Gründen eine hohe Tumorlast zur Auslöschung des Milzsignals in der Bildgebung führt. Umgekehrt zeigen viele Patienten nach erfolgreicher Myelom-Behandlung ein wiederkehrendes Milzsignal. Diese Arbeit weist auf eine Beteiligung der Milz beim Multiplem Myelom hin und ist diagnostisch verwertbar.

Literatur: Rasche L. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #3185.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper119249.html>

Rasche L. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #4471.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper119759.html>

M. Kortüm. Die Analyse der klonalen Evolution im Multiplen Myelom war Gegenstand zweier Beiträge zum ASH aus der Arbeitsgruppe. Es konnte gezeigt werden, dass im Verlauf der Erkrankung akquirierte Mutationen Überlebensvorteile für betroffene Subklone darstellen. Ein in der Arbeitsgruppe etabliertes in-vitro-Modell wurde ebenfalls vorgestellt. Mit diesem können Mutationen, die zu einem Proliferationsvorteil führen, untersucht werden.

Literatur: Garcia S. B. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #471.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper118700.html>

Munawar U. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #3189.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper118658.html>

Weiter wurden neue Erkenntnisse hinsichtlich erworbener Resistenzmechanismen auf eingesetzte Myelom-Medikamente vorgestellt. Bei einem Patienten mit isoliertem ZNS-MM-Befall konnte ein Resistenzmechanismus auf eingesetzte BRAF/MEK-Inhibierung identifiziert werden. Weiter konnten mittels neu etablierter Bisulfid-Nächstgenerations-Sequenzierung bislang unbekannte epigenetische Genregulationen innerhalb medikamentenkritischer Gene dargestellt werden.

Literatur: Haertle, L. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #404.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper118944.html>

Da Via, M. C. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #3181.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper117203.html>

Kooperative ZNS-Studiengruppe (KSG-PCNSL)

Ifosfamid- und Carboplatin-basierte Salvage-Therapie (R-DeVIC) bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem primärem ZNS-Lymphom – eine multizentrische retrospektive Analyse

E. Schorb, H.-G. Holl, G. Illerhaus. Das primäre ZNS-Lymphom (PZNSL) ist ein seltenes und aggressives Non-Hodgkin Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS). Eine Chemotherapie basierend auf Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX) ist die Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung. Obwohl bei den meisten Patienten zunächst eine Remission erreicht werden kann, erleiden mindestens ein Drittel der Patienten ein Erkrankungsrezidiv und die therapeutischen Optionen beim rezidivierten/refraktären (r/r) PZNSL sind limitiert. Das Ziel dieser Studie war es, Effektivität und Sicherheit der Kombination aus Rituximab, Ifosfamid, Dexamethason, Carboplatin und Etoposid (sogenanntes R-DeVIC-Protokoll) zu untersuchen.

Methoden: Diese retrospektive Studie beruht auf routinemäßig erhobenen Patientendaten zweier deutscher Zentren (Stuttgart und Freiburg). Einschlusskriterien waren: Durch die lokale Pathologie bestätigtes r/r PZNSL, welches mit mindestens einer Vortherapie behandelt wurde. Das R-DeVIC-Protokoll wurde nach dem folgen-

den Schema verabreicht: Rituximab 375 mg/m²/d (d0), Dexamethason 40 mg/d (d1-3), Etoposid 100 mg/m²/d (d1-3), Ifosfamid 1500 mg/m²/d (d1-3), Carboplatin 300 mg/m²/ (d1) mit Wiederholung alle 21 Tage. Machbarkeits-Endpunkte waren Toxizität, Dosisdichte und therapieassoziierte Todesfälle. Effektivitäts-Endpunkte waren kernspintomographisches Ansprechen, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Patientencharakteristika und Ergebnisse wurden mittels deskriptiver Analysen inklusive Kaplan-Maier-Schätzer beschrieben.

Ergebnisse: Wir identifizierten 19 Patienten mit r/r PZNSL, die zwischen 2010 und 2018 mit dem R-DeVIC-Protokoll behandelt wurden. Alle Patienten hatten zuvor eine HD-MTX-basierte Chemotherapie erhalten (58% (11/19) R-MTX/AraC/Thiotepa, 11% (2/19) R-MTX/AraC und 26% (5/19) R-MTX). Alle bis auf zwei Patienten erhielten R-DeVIC im ersten Progress nach der Erstlinienbehandlung. Bei 52% (10/19) wurde die Behandlung nach dem ersten Zyklus abgebrochen: Bei drei Patienten erfolgte der Abbruch aufgrund schwerer Infektionen oder Nierenschädigungen, bei zwei Patienten aufgrund von Ifosfamid-induzierter Neurotoxizität, bei zwei Patienten aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung. Zwei Patienten hatten nach dem ersten Zyklus bereits eine komplette Remission erreicht und von einem weiteren Patienten wurden die Gründe für den Therapieabbruch nicht dokumentiert. Die anderen Patienten (47%, 9/19) erhielten einen zweiten Therapiezyklus, drei Patienten erhielten einen dritten Therapiezyklus mit R-DeVIC. Die Gesamtansprechrate nach R-DeVIC betrug 79% (15/19): Fünf Patienten erreichten eine komplette und 10 Patienten eine partielle Remission. Drei Patienten (26%) erlitten einen Krankheitsprogress und bei einem Patienten zeigte sich eine stabile Erkrankung.

Das häufigste unerwünschte Ereignis war neutropenes Fieber, welches eine intravenöse antibiotische Behandlung erforderlich machte (21% aller verabreichten Zyklen), gefolgt von neurologischen Störungen, zumeist im Zusammenhang mit Ifosfamid.

Nach einem medianen Follow-Up von 5 Monaten lag das 6-Monats- und 12-Monats-PFS bei 47% (95% CI 24-67) sowie das 6-Monats- und 12-Monats-Gesamtüberleben bei 59% (95% CI 32-78).

Schlussfolgerung: Bei r/r PZNSL ist das R-DeVIC-Protokoll eine verträgliche Therapieoption mit einer Gesamtansprechrate von 79%. Dennoch zeigte sich eine substantielle Toxizität, die bei ca. einem Viertel der Patienten zum Therapieabbruch führte.

Literatur: Holl, H.-G. et al, 60th ASH Annual Meeting, Dec. 1-4, 2018, Abstr. #1705.

<https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper117329.html>

T. Nöllgen. 2018 wurden weitere Studien der KML-Studiengruppen unter sozialmedizinischen Gesichtspunkten für die BVML begutachtet. Das Kompetenz-Centrum Onkologie beim Medizinischen Dienst der Krankenversicherung Nordrhein (MDK Nordrhein) hat die Studienprotokolle CONCEPT und GMMG-HD7 der GMMG, das Protokoll GABe 2016 der GLSG und das DSMM XVII der dsmm für die BVML empfohlen.

Alle für die BVML zugelassenen Studienprotokolle, die aktuell Patienten einschließen, sind unter www.lymphome.de einsehbar. Eine ausführliche Darstellung der Entwicklungen im BVML-Projekt ist im Update des BVML-Controllingberichts nachzulesen.

Weitere Informationen:

Natalie Schreiber Sarmento

KML | Versorgungsmanagement

☎ 0221 478-96008

📠 0221 478-96001

✉ natalie.schreiber-sarmiento@uk-koeln.de

🌐 www.lymphome.de

Neues aus der Industrie

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

Biosimilars in der Onkologie mit steigender Akzeptanz

Gut ein Jahr nach Zulassung haben Rituximab-Biosimilars bereits einen festen Platz in der Therapie der CD20-positiven hämatologischen Malignome eingenommen. Eine Auswertung von 1.140 Patientendaten [Otremba B et al., *Oncol Res Treat* 2018;41(suppl 4):Abstr. P651], die auch auf dem DGHO 2018 präsentiert wurde, zeigt, dass der Versorgungsanteil der Biosimilars zwölf Monate nach Zulassung von initial 12 % auf 50 % angestiegen ist und das Rituximab-Biosimilar in nahezu allen B-Zell-Entitäten zum Einsatz kommt. Die Anwendung in den extrapolierten Indikationen Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) und diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) bestätigen die hohe Akzeptanz von Rituximab-Biosimilars in der Routineanwendung, mit steigender Tendenz. Dies dürfte auch Folge der Stellungnahmen von Fachgesellschaften wie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [Tabernero J et al., *ESMO Open* 2016;1:e0001422] oder der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizi-

nische Onkologie (DGHO) [DGHO-Positionspapier: Biosimilars von monoklonalen Antikörpern in der Medizinischen Onkologie, 3.5.2017] sein, die Biosimilars aus pharmazeutischer Sicht als gleichwertige Alternativen zu Referenzprodukten betrachten, deren Einsatz klinisch noch weiter überwacht werden muss, aber zu wirtschaftlichem Wettbewerb mit dem Potenzial von Kosteneinsparungen führt.

Weitere Informationen:

Hexal AG

☎ 08024 908-0

🌐 www.hexal.de

Polatuzumab Vedotin beim DLBCL

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin transportiert das Spindelgift Monomethylauristatin E in CD79 positive B-Zellen. Aufgrund der positiven Resultate für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL) in der randomisierten Phase-II-Studie, die Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin (B) und Rituximab (R) vs. BR vergleicht [Sehn et al., *ASH* 2017, Abstract 2821], erhielt die Substanz die Status *Breakthrough Therapy* der FDA und *PRIME* der EMA. Aktuelle Nachbeobachtungsergebnisse wurden beim diesjährigen ASH präsentiert [Sehn et al. *ASH* 2018, Abstract 1683]. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die randomisierten DLBCL-Kohorten lag bei 22,3 Monaten. Bei der Patientengruppe, die Polatuzumab Vedotin erhielt, wurde bei einem signifikant höheren Gesamtansprechen (PET-CR, 40 % vs. 18 %, $p=0,026$) ein höheres progressionsfreies- sowie Gesamtüberleben (HR, 0,34; $p<0,0001$ bzw. HR, 0,42, $p=0,0023$)

gegenüber der Vergleichsgruppe beobachtet. Das Gesamtüberleben ist mit 12,4 Monaten (95 % KI: 9,0, NR) signifikant höher als unter alleiniger BR-Therapie (4,7 Monate, 95 % KI: 3,7, 8,3). Infektionen und Zytopenien waren die am häufigsten beobachteten Grad 3-4 Nebenwirkungen. Dies bestätigt das bereits publizierte Sicherheitsprofil der Substanz [Sehn et al. *ASCO* 2018, Abstract 7507; Matasar et al. *EHA* 2017, Abstract S468]. Somit kann sich hieraus eine weitere Therapieoption für nicht-transplantfähige R/R DLBCL-Patienten ergeben.

Weitere Informationen:

Roche Pharma AG

☎ 07624 14-3715

🌐 www.roche.de

Hilfe & Unterstützung

Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs



F. Frodl. Die erste eigene Wohnung, der erste Job, die erste große Liebe und dann die Diagnose Krebs: Junge Frauen und Männer, die mit Anfang Zwanzig oder Mitte Dreißig an Krebs erkranken, erleben nicht nur gesundheitliche, sondern auch soziale und finanzielle Existenznöte. Die Diagnose bedeutet für sie einen gravierenden Einschnitt in die gesamte Lebens- und Zukunftsplanung. Plötzlich sehen sie sich mit besonderen Entscheidungen konfrontiert: Kinderwunsch und Familienplanung oder eine Unterbrechung des Ausbildungsweges.

Jährlich erkranken etwa 15.000 junge Frauen und Männer im Alter von 18 bis 39 Jahren an Krebs. Die häufigsten Krebserkrankungen in dieser Alterskohorte sind unter anderem Brust-, Hodenkrebs sowie Hodgkin-Lymphome. Die durchschnittliche Heilungsrate liegt bei über 80 Prozent.

Die Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs steht den jungen krebserkrankten Menschen in ihrem schweren Alltag zur Seite. Sie entwickelt ihre Projekte in enger Zusammenarbeit mit den jungen Betroffenen und kann dadurch effektive Hilfe leisten. Darunter ist zum Beispiel das mehrfach ausgezeichnete JUNGE KREBSPORTAL. Hier erhalten junge Patienten kostenlose und kompetente Beratung von ehrenamtlich engagierten Fachmedizinerinnen in den Themenbereichen „Sozialrecht“, „Veränderungen im Hormonhaushalt“, „Immundefekte“ oder „Integrative Krebsmedizin“ online, per Telefon oder im persönlichen Gespräch.

Das Projekt „Jung & Krebs – Erste Hilfe – Tipps von Betroffenen“ bietet eine konkrete Unterstützung im Umgang mit der Familie, dem Arbeitgeber oder dem behandelnden Arzt für Patienten, die gerade die Diagnose erhalten haben. Dazu hat die Stiftung ein Faltblatt und Video-Clips mit jungen Betroffenen erstellt.

Die TREFFPUNKTE ermöglichen den jungen Betroffenen Austausch und gemeinsame Aktivitäten mit anderen in ihrer Umgebung. In insgesamt 19 deutschen Städten und Regionen gibt es inzwischen TREFFPUNKTE der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs.

Innerhalb des Projektes „Krebs und Kinderwunsch“ engagiert sich die Stiftung für die Erhaltung ihrer Fruchtbarkeit vor der Krebsbehandlung. Dabei setzt sie sich für eine Kostenübernahme von fruchtbarkeitserhaltenden Maßnahmen bei jungen Krebspatienten durch die Krankenkassen ein. Die Stiftung hat mit jahreslanger politischer und wissenschaftlicher Arbeit eine Gesetzesänderung erkämpft. Mit einem Inkrafttreten des neuen Gesetzes wird nun im ersten Halbjahr 2019 gerechnet.

Ihrem Leitsatz „Krebs erforschen. Zukunft spenden“ entsprechend stellt sie Promotionsstipendien zur Förderung junger Wissenschaftler, die zum Thema "Junge Erwachsene mit Krebs im Alter von 18 bis 39 Jahren" forschen, zur Verfügung.

Die Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs ist im Juli 2014 von der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. gegründet worden. Ihre Arbeit ist als gemeinnützig anerkannt und wird ausschließlich aus Spenden finanziert.

Weitere Informationen/Ansprechpartner:

Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs
Alexanderplatz 1, 10178 Berlin

☎ 030 28 09 30 56 0

✉ info@junge-erwachsene-mit-krebs.de

🌐 www.junge-erwachsene-mit-krebs.de

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 Sarmento

KML | Versorgungsmanagement & Monitoring

☎ 0221 478-96008

✉ natalie.schreiber-sarmento@uk-koeln.de

Thomas Nöllgen

KML | Fundraising & Projektmanagement

☎ 0221 478-96007

✉ thomas.noellgen@uk-koeln.de

Angelika Stadelmann

KML | Sekretariat & Fortbildung

☎ 0221 478-96000

✉ angelika.stadelmann@uk-koeln.de

Helena Bauer, Kristina Bensberg,
Christoph Biernacki, Dr. Eva Schaffner
KML | Monitoring & Dokumentation

☎ 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

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.

