

Newsletter

38
12/2020

Grußwort



Prof. Dr. Michael Hallek (Köln)

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Leserinnen und Leser,

„Das zurückliegende Jahr war ein besonderes!“ - Wenn Sie diesen Newsletter in Händen halten, bestimmt seit gut einem Jahr das inzwischen gar nicht mehr so neuartige Sars-COV2-Virus unser Leben. Wer hätte sich vor einem Jahr nur ansatzweise vorstellen können, dass dieses zunächst nur lokal auftretende Infektionsgeschehen den Alltag der Menschen in all seinen Facetten weltweit verändern würde?

Inhalt

Kompetenznetz

- KML-Mitgliederversammlung S. 2
- Virtuelle Studientreffen S. 2
- KML-Fortbildungen S. 3
- Videoberichte vom ASH 2020 S. 4
- Broschüre CAR-T-Zell-Lymphome S. 5

Studien & Studiengruppen

- Einleger: Studententabelle
- ASH-Abstracts der KML-Gruppen S. 6
- Neues zu T-Zell-Lymphomen S. 12

Hilfe & Unterstützung

- Was essen bei Krebs S. 14

Termine & Impressum

S. 16

Mit der enorm schnellen Entwicklung, Prüfung und Zulassung mehrerer Impfstoffe besteht die Hoffnung, dass wir im Laufe dieses Jahres wieder etwas Normalität zurückgewinnen. Voraussetzung dafür ist, dass wir die Infektionen durch die konsequente Einhaltung der Kontaktbeschränkungen und Hygienebestimmungen deutlich reduzieren und zugleich genügend Menschen auf der ganzen Welt gegen dieses Corona-Virus geimpft werden können.

Aktuell erreichen das KML vermehrt Anfragen von Lymphom-Patientinnen und Patienten zu Corona-Impfungen. Wir verweisen hier auf die sehr guten Publikationen des Robert-Koch-Instituts (rki), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und auf das Portal gesundheitsinformation.de des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Individuelle Fragen sollten Patienten mit ihren behandelnden Onkologen besprechen. Bei Fragen im Zusammenhang mit Lymphomerkran- kungen stehen auch die KML-Studiengruppen für Beratungen zur Verfügung. Hinweise zu diesen Institutionen finden Sie auf der Startseite unseres Informationsportals www.lymphome.de.

Die Arbeit der KML-Studiengruppen und der KML-Geschäftsstelle konnte unter veränderten Bedingungen fortgesetzt werden: Weiterhin werden Patientinnen und Patienten in Lymphomstudien behandelt und eine Reihe neuer Studien konnte initiiert werden oder steht kurz vor dem Start. Einen Überblick über alle aktiv rekrutierenden oder geplanten Lymphomstudien der KML-Studiengruppen finden Sie als Einleger in der Heftmitte.

Der für die Durchführung von Studien wichtige Austausch der Studiengruppen mit den teilnehmenden Behandlungszentren – in der Regel finden 1 bis 2 Studiengruppentreffen pro Jahr statt – wurde größtenteils virtuell durchgeführt. Die KML-Geschäftsstelle konnte einige Gruppen hierbei unterstützen. Auch in der ersten Hälfte dieses Jahres müssen die meisten Meetings ebenso wie die KML-Fortbildungen noch virtuell stattfinden. Bitte sprechen Sie das KML an, wenn Sie eine virtuelle Fortbildung buchen möchten oder Unterstützung oder Beratung wünschen.

Unsere Berichte von internationalen Kongressen werden Sie auch 2021 über die wichtigsten wissenschaftlichen Ergebnisse aus der Lymphomforschung



Kompetenznetz
Maligne Lymphome e.V.
Sparkasse KölnBonn
DE97 3705 0198 1929 5234 45

informieren. Geplant sind Videoberichte von der internationalen Lymphomkonferenz, die alle zwei Jahre in Lugano stattfindet, wie auch Berichte vom EHA 2021. Höhepunkt ist jedes Jahr das Meeting der Amerikanischen Hämatologischen Gesellschaft (ASH). In diesem Heft finden Sie sowohl die Abstracts, die die KML-Studiengruppen beim zurückliegenden 62. ASH 2020 VIRTUAL beigetragen haben sowie einen Artikel zu den ASH-Videoberichten, in denen auch die Ergebnisse internationaler Wissenschaftler dargestellt werden.

Bericht von der KML-Mitgliederversammlung

B. Fath. Auch 2020 trafen sich die Mitglieder des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. (KML) zur Jahreshauptversammlung – wegen der strengen Kontaktbeschränkungen in der Corona-Pandemie per Video-Konferenz. Da keine formellen Beschlussfassungen auf der Tagesordnung standen, war dies problemlos möglich. Rund die Hälfte der ordentlichen Mitglieder sowie Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats waren der Einladung nachgekommen und nahmen an der Konferenz teil.

Ende 2020 hatte das KML 59 ordentliche Mitglieder, davon 46 Einzelmitglieder und 13 Studiengruppen/Verbände. Als neue ordentliche Mitglieder wurden im Jahr 2020 Stefan Habringer (Charité Universitätsmedizin Berlin), Kai Hübel (Uniklinik Köln), Felicitas Lammer (Charité Universitätsmedizin Berlin), Katja Weisel (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) und die AG ZNS Lymphome Charité (Charité Universitätsmedizin Berlin) aufgenommen. Seit Anfang 2021 ist zudem Marco Herling (Uniklinikum Leipzig) ordentliches Mitglied im KML. 107 Fördermitglieder, davon 94 Einzelpersonen und 13 Unternehmen, unterstützen die Arbeit des KML finanziell und ideell.

Virtuelle Studientreffen der KML-Studiengruppen

S. Hellmich. Aus der Notwendigkeit, kurzfristig virtuelle Symposien und Fortbildungen durchführen zu müssen, konnte die KML-Geschäftsstelle ihre Kompetenzen in der Organisation von Online-Veranstaltungen ausbauen. Das KML unterstützte die beiden Myelom-Studiengruppen GMMG und DSMM sowie die Kooperative ZNS-Studiengruppe bei der Durchführung ihrer Studientreffentreffen. Die Leistungen der KML-Geschäftsstelle umfassen:

Ich wünsche Ihnen eine angenehme Lektüre und uns allen, dass wir gut durch diese Zeit kommen!

Mit freundlichen Grüßen
Michael Hallek

Direktor der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln, Leiter der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG), Vorstandsvorsitzender des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V.

Die in 2020 realisierten und die noch über die Jahresgrenze hinaus weitergeführten Projekte der KML-Geschäftsstelle in den Bereichen Information & Kommunikation, Fundraising & Projektmanagement, Besondere Versorgung und Studienunterstützung wurden vorgestellt sowie die für 2021 geplanten Projekte erläutert und diskutiert. Für viele der Projekte, insbesondere aus dem Bereich Information & Kommunikation, mussten in 2020 kurzfristig neue Formate gefunden werden, als keine persönlichen Zusammenkünfte mehr erlaubt waren. Dadurch war es möglich, alle geplanten Projekte trotz der durch die Corona-Pandemie bedingten Einschränkungen zu realisieren.

Allen an der Umsetzung beteiligten Personen und den Unterstützern und Förderern der Projekte dankt das KML sehr herzlich. Ohne Spenden, Förderbeiträge und finanzielle Unterstützung der Industrie wäre die Realisierung dieser Projekte nicht möglich.

Weitere Informationen:

Dr. Birgit Fath
KML | Geschäftsführung
T 0172 2634319
birgit.fath@lymphome.de



- Checkliste zur Aufwandsabschätzung
- Aufsetzen eines GoTo-Webinars oder vergleichbar
- Umfangreiche Beratung zu Durchführung & Ablauf
- Bereitstellung eines Anmelde-links für Teilnehmer
- Regelmäßige Anmeldestatistik für Veranstalter
- Bereitstellen einer Hintergrundpräsentation
- Detaillierter Ablauf- & Moderationsplan
- Regie und Fragemanagement während der Veranstaltung
- Aufzeichnung, Videobearbeitung und Auslieferung im mp4-Format
- Abschließender Teilnehmerbericht als Exceltabelle
- Einbindung von Sponsorenhinweisen und Gegenleistungen
- Evaluation der Online-Veranstaltung

KML-Fortbildungsreihe bis zum 31.12.2021 verlängert!

T. Nöllgen. In Absprache mit den Sponsoren können die für 2019/2020 geplanten KML-Fortbildungsreihen zu den Themen Multiples Myelom, DLBCL, ZNS-Lymphome und CAR-T-Zell-Therapien im Jahr 2021 fortgesetzt werden.

Auch in nächster Zeit unterstützt das KML Kliniken & Behandlungszentren kostenlos bei der Umsetzung virtueller Formate, sofern Präsenzveranstaltungen weiterhin nicht möglich sind. Wenn Sie Interesse haben, KML-Fortbildungen entweder online oder im eigenen Haus als Präsenzveranstaltung zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen, wenden Sie sich bitte an die Geschäftsstelle des KML. Dort wird die Terminabsprache mit den Referent*innen koordiniert. Es stehen für alle Themen noch freie Termine zur Verfügung. Hinweise zur Anmeldung als auch zu den geplanten Terminen finden Sie unter: www.lymphome.de

Wir danken allen Beteiligten der Fortbildungsreihen (Sponsoren, Referent*innen, durchführende Zentren) für Ihren Einsatz, Veranstaltungen virtuell zu ermöglichen.

Auch 2021 wird die Geschäftsstelle die Studiengruppen mit diesem Service unterstützen und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur Durchführung von Therapiestudien im Bereich der Lymphome.

Weitere Informationen:

Silke Hellmich
KML | Information & Kommunikation
T 0221 478-96005
silke.hellmich@lymphome.de

Thomas Nöllgen
KML | Fundraising & Projektmanagement
T 0221 478-96007
thomas.noellgen@lymphome.de

Weitere Informationen:

Angelika Stadelmann
KML | Sekretariat & Fortbildung
T 0221 478-96000
info@lymphome.de

Thomas Nöllgen
KML | Fundraising & Projektmanagement
T 0221 478-96007
thomas.noellgen@lymphome.de

VERLÄNGERT
BIS 2021 & JETZT
AUCH ONLINE



KML-Videoberichte vom ASH 2020 VIRTUELL



S. Hellmich. Vom 5. bis 8. Dezember 2020 fand das 62. Treffen der *American Society of Hematology (ASH)* als virtueller Online-Kongress statt. Experten der KML-Studiengruppen berichteten in der Reihe **LymphomKompetenz KOMPAKT** mit Video-Berichten von relevanten Studienergebnissen und neuen Entwicklungen im Bereich der Lymphomforschung. Im Mittelpunkt standen aktuelle Forschungsergebnisse und neue Standards der klinischen Versorgung von Patienten mit lymphatischen Neoplasien.

Die KML-Videoberichte wurden am **9. Dezember 2020 LIVE** gesendet und im Kölner KML-Studio diskutiert. Moderiert wurde die Veranstaltung vom KML-Vorsitzenden Michael Hallek (Uniklinik Köln), der in einem kurzen Beitrag auch das Thema Impfungen gegen COVID-19 aufgriff. Die rund 200 Zuschauer der insgesamt 2-stündigen LIVE-Veranstaltung konnten über den Chat Fragen an die Experten richten.

Auf der KML-Website <https://lymphome.de/ash2020> finden Sie den Video-Mitschnitt der LIVE-Sendung sowie die verschiedenen Einzelvorträge samt deren Begleitpräsentationen.

Weitere Informationen:

Silke Hellmich
KML | Information & Kommunikation
T 0221 478-96005
silke.hellmich@lymphome.de

Thomas Nöllgen
KML | Fundraising & Projektmanagement
T 0221 478-96007
thomas.noellgen@lymphome.de

	Moderation Michael Hallek (Köln)		indolente NHL Martin Dreyling (München)		Hodgkin Lymphom Peter Borchmann (Köln)
	Multiples Myelom Katja Weisel (Hamburg)		aggressive NHL Björn Chapuy (Göttingen)		CLL Barbara Eichhorst (Köln)

Das KML dankt den Firmen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, AstraZeneca GmbH, Celgene GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG und Janssen-Cilag GmbH für die Unterstützung bei diesem Projekt. Die Firmen haben keinen Einfluss auf die Auswahl und Darstellung der Inhalte. Die Höhe der Zuwendungen wird auf der KML-Website im Bereich Projektunterstützung ausgewiesen.

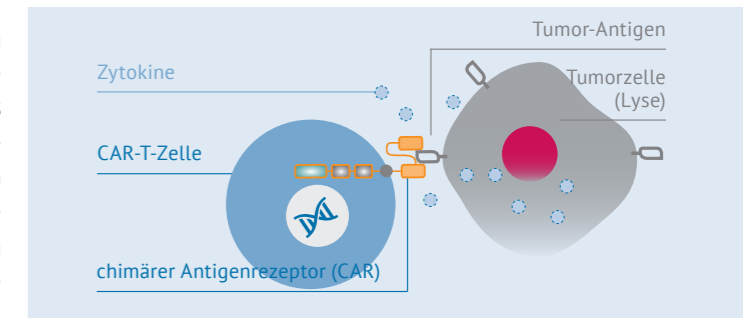
Neue Broschüre zur CAR-T-Zell-Therapie erschienen



S. Hellmich. Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine neue Behandlungsmethode, die 2018 in Europa erstmals für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Lymphomen und B-Zell-Leukämien zugelassen wurde.

Im Zentrum dieses Verfahrens stehen körpereigene Immunzellen – sogenannte T-Zellen. Diese werden aus dem Blut der erkrankten Person entnommen und anschließend in einem Speziallabor gentechnisch aufbereitet. Die veränderten, nun als CAR-T-Zellen bezeichneten Immunzellen werden über die Vene in den Körper zurückgegeben. Sie sind in der Lage, bestimmte Lymphomzellen zu erkennen und abzutöten. Das Verfahren ist recht aufwendig, kann aber bei bestimmten Lymphomen, die auf eine Chemo- oder Strahlentherapie nicht ansprechen, komplette und dauerhafte Krankheitsrückbildungen (Remissionen) bewirken.

Das Kompetenznetz Maligne Lymphome hat im Oktober 2020 für Patientinnen und Patienten mit Lymphomen (einschließlich der CLL und dem Multiplen Myelom) eine Informationsbroschüre zu diesem innovativen Therapieverfahren herausgegeben. Auf 24 Seiten werden die Wirkprinzipien, der Ablauf und mögliche Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Therapie beschrieben.



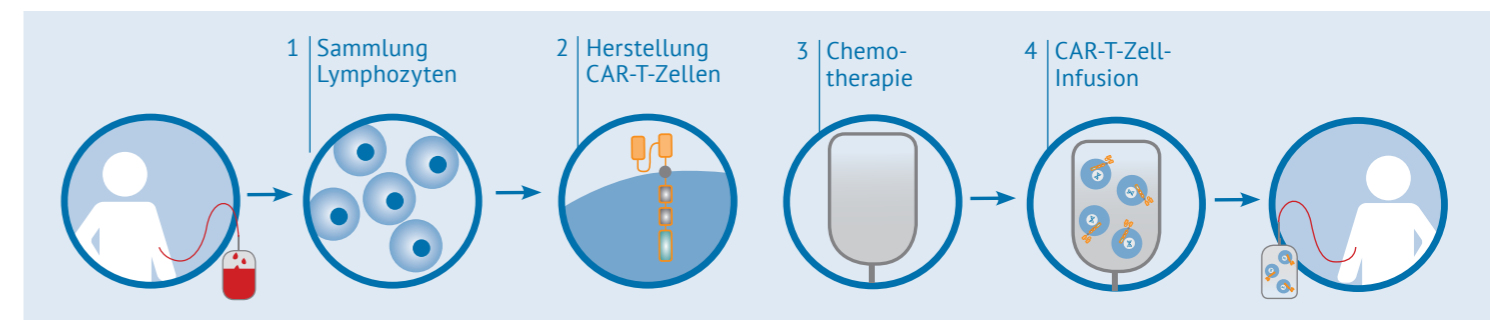
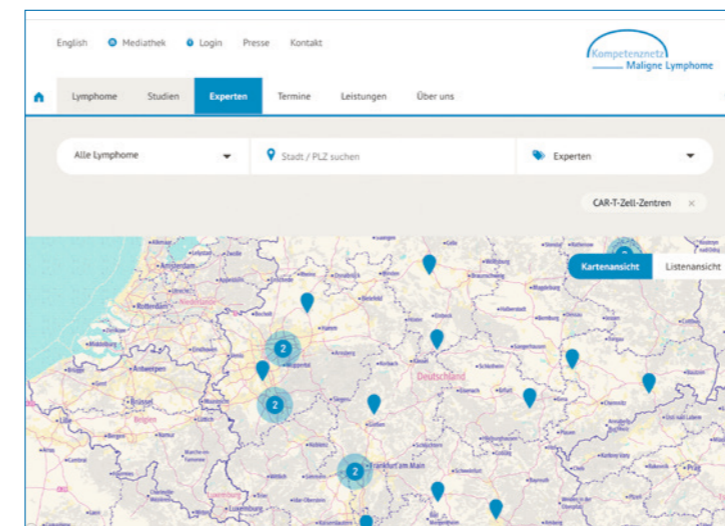
Eine aktuelle Liste der CAR-T-Zell-Zentren ist auf der KML-Website unter **Expertensuche** verfügbar. In der **Mediathek** kann die Broschüre auch im PDF-Format heruntergeladen und über das **Online-Bestellformular** angefordert werden. Die Broschüre wird kostenlos an Interessierte und Behandlungszentren abgegeben. Autor der Information ist Peter Borchmann (Uniklinik Köln).

Bestellungen an:

Kompetenznetz Maligne Lymphome
T 0221 478-96000
F 0221 478-96001
info@lymphome.de

Weitere Informationen:

Silke Hellmich
KML | Information & Kommunikation
T 0221 478-96005
silke.hellmich@lymphome.de



Die Firma Gilead Sciences GmbH hat die Herstellung der Broschüre finanziell unterstützt. Das Unternehmen hatte keinen Einfluss auf den Inhalt.

#ASH20: Beiträge der KML-Studiengruppen beim ASH 2020

Die 62. Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ASH) fand vom 5.-8. Dezember 2020 als virtuelles Meeting statt. Auf den folgenden Seiten erfahren Sie, welche Ergebnisse die KML-Lymphomstudiengruppen beim ASH-Meeting vorgestellt haben. Weitere Erkenntnisse, die auf dem ASH zu verschiedenen Lymphomen vorgestellt und diskutiert wurden, finden Sie auch in den KML-Videoberichten (siehe dazu den Artikel auf S. 4): <https://lymphome.de/ash2020/>

Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)

A. Fink. Die DCLLSG war bei der jährlichen Konferenz des ASH, die in diesem Jahr vom 5.-8. Dezember 2020 pandemiebedingt als virtuelle Konferenz stattfand, mit insgesamt sechs Beiträgen vertreten. Othman Al-Sawaf präsentierte als Vortrag die Auswertung zu MRD-Wachstumsraten mit Daten der CLL14-Studie, deren *Update* mit reiferen Daten in Lancet Oncology 2020 publiziert wurde.

Klonale Dynamik nach Venetoclax-Obinutuzumab-Therapie: Neue Erkenntnisse aus der randomisierten Phase-III-CLL14-Studie

Hintergrund: Die Messung der minimalen Resterkrankung (MRD) ist ein etabliertes und sensitives Prognoseinstrument, um die Ansprechtiefe während und nach der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zu beurteilen und die Krankheitsdynamik nach der Behandlung zu verstehen. Das Erfassen dieser Kinetik ist von entscheidender Bedeutung, um zu verstehen, bei welcher Patientengruppe das Risiko eines Rückfalls trotz anfänglichem MRD-Ansprechen besteht. Zu diesem Zweck wurde die Analyse der klonalen Wachstumsmuster bei Patienten durchgeführt, die im Rahmen der CLL14-Studie behandelt wurden.

Methoden: Insgesamt wurden 432 Patienten mit zuvor unbehandelter CLL und klinisch relevanten Begleiterkrankungen randomisiert, die insgesamt 12 Zyklen (à 28 Tage) Chlorambucil oder Venetoclax (216 Patienten pro Arm) in den ersten 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab erhielten. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), die MRD war ein sekundärer Endpunkt. MRD wurde mittels ASO-PCR und, wie hier berichtet, mittels *Next-Generation Sequencing (NGS)* (Adaptive clonoSEQ Assay, Cut-off: 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6}) analysiert. Die Quantifizierungsgrenze des clonoSEQ Assays liegt unter 10^{-6} . Proben aus peripherem Blut (PB) werden alle 3 bis 6 Monate bis 9 Jahre nach dem letzten aufgenommenen Patienten entnommen; für diese Analyse wurde die längste MRD-Folgeprobe ab dem 24. Monat nach Abschluss der Behandlung entnommen.

Es wurde ein patientenspezifisches klonales Wachstumsratenmodell erstellt: Das MRD-Niveau zum Zeitpunkt t ist definiert

als $MRD(t) = \lambda_0 \times 10^{\mu t}$, wobei λ_0 die Basis-MRD (d.h. MRD am Ende der Behandlung (EoT)) und μ der Wachstumsraten-Parameter ist. Für den Zeitraum vom MRD-Status λ_0 bis zum neuen MRD-Zustand λ_1 wurde t_{change} angenommen $(1/\mu) \times \log_{10}(\lambda_1/\lambda_0)$. Für jeden Patienten wurde ein exponentielles Regressionsmodell zur Schätzung der jeweiligen λ_0 und μ angepasst, mit dessen Hilfe die Verdoppelungszeit der MRD-Klone der Patienten berechnet wurde. Die Daten werden in Bezug auf die zu behandelnde Patientenpopulation angegeben; die p-Werte haben nur explorativen Charakter. Für die Modellierung wurden nur Patienten mit mindestens zwei MRD-Beurteilungen nach Ende der Behandlung und ohne Progress der CLL einbezogen.

Ergebnisse: Zwei Monate nach Abschluss der Behandlung (Follow-Up-Monat 3) hatten 40% (7%) der Patienten im Ven-Obi-Arm (Clb-Obi-Arm) uMRD-Werte $<10^{-6}$, 26% (13%) $\geq 10^{-6}$ und $<10^{-5}$, 8% (14%) $\geq 10^{-5}$ und $<10^{-4}$, 5% (21%) $\geq 10^{-4}$ und $<10^{-2}$ und 3% (26%) $\geq 10^{-2}$. (Abbildung A).

Die meisten Patienten (56%) mit nicht nachweisbaren MRD (uMRD)-Werten nach Ende der Behandlung hatten bereits im Zyklus 7, d.h. nach Abschluss der Ven-Obi-Therapie, uMRD-Werte. Bei 25% der mit Ven-Obi behandelten Patienten vertiefte sich das Ansprechen auf die MRD nach Fortsetzung von 6 Zyklen der Venetoclax-Monotherapie (Abbildung B).

In einer PFS-Landmark-Analyse nach EoT hatten Patienten im Ven-Obi-Arm mit MRD-Konzentrationen $\leq 10^{-5}$ eine 2-Jahres-PFS nach EoT von ca. 93%, während Patienten mit nachweisbarer MRD $> 10^{-2}$ eine 2-Jahres-PFS von ca. 37% aufwiesen (Abbildung D).

Die patientenspezifischen klonalen Wachstumsraten wurden für 123 Patienten im Ven-Obi-Arm und 143 Patienten im Clb-Obi-Arm geschätzt (Abbildung C). Bemerkenswert ist, dass bei 38 Patienten im Ven-Obi-Arm und 4 Patienten im Clb-Obi-Arm die MRD-Ergebnisse unterhalb der Assay-Quantifizierungsgrenze (LOQ) lagen, was auf das tiefste Ansprechen über die Sensitivität des Assays hinaus hinweist. Diese Patienten wurden nicht eingeschlossen, da die Wachstumsrate bei diesen Patienten mit sehr tiefem Ansprechen nicht genau bestimmt werden konnte.

Die durchschnittliche klonale Wachstumsrate im Ven-Obi-Arm ($n=123$) betrug $\mu = 0,0034$ (95% KI: 0,0030-0,0038), was einer MRD-Verdoppelungszeit von ca. 89 Tagen (95% KI: 79-102) und einer Zunahme der MRD-Klongröße um 1 mit log10-Skala innerhalb von ca. 296 Tagen (95% KI: 263-337) entspricht (Abbildung E). Für Patienten im Clb-Obi-Arm ($n=143$) betrug μ 0,0042 (95% KI: 0,0038-0,0047), was einer Verdoppelungszeit von ca. 71 Tagen (95% KI: 65-79) und einer Zunahme der MRD-Klongröße um 1 mit log10-Skala innerhalb von ca. 237 Tagen (95% KI: 215-263) entspricht. Die durchschnittliche Wachstumsrate war im Ven-Obi-Arm niedriger als im Clb-Obi-Arm ($p=0,0057$).

Analysen der Wachstumsratenmuster innerhalb verschiedener biologischer und klinischer Risikogruppen sowie genetischer Untergruppen werden derzeit durchgeführt und auf der Tagung vorgestellt.

Schlussfolgerungen: Diese Analyse zeigt, dass individuelle klonale Wachstumsraten verwendet werden können, um die MRD-Verdoppelungszeit nach einer Behandlung mit fester Dauer zu schätzen. Das klonale Wachstum war nach Ven-Obi geringer als nach Clb-Obi, was auf eine wirksamere MRD-Eradikation und klonale Wachstumsmodulation mit Ven-Obi hin-

weist. Bei einer beträchtlichen Untergruppe der mit Ven-Obi behandelten Patienten war während der Beobachtung kein klonales Wachstum zu beobachten, was auf tiefste Remissionen hinweist.

Literatur: O. Al-Sawaf et al. Clonal Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Therapy: Novel Insights from the Randomized, Phase 3 CLL14 Trial, 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #127

Posterbeiträge der DCLLSG

O. Al-Sawaf et al. Characteristics and Outcome of Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia and Partial Response to Venetoclax-Obinutuzumab, 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #1310

O. Al-Sawaf et al. Severe Infections in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with (Immuno-)Chemotherapy: A Pooled Analysis of GCLLSG Trials, 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #1313

P. Cramer et al. Bendamustine Followed By Obinutuzumab and Idelalisib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia

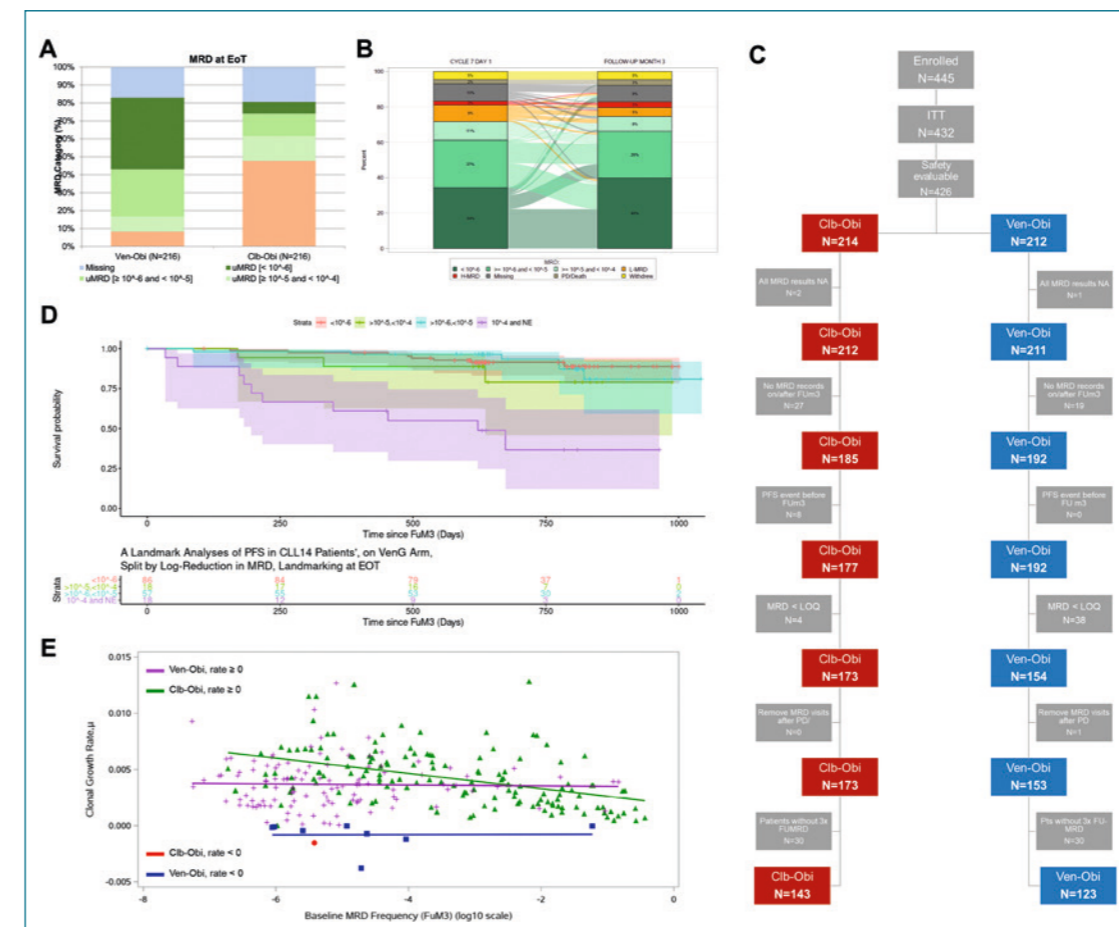


Abbildung 1: Klonale Dynamik nach Venetoclax-Obinutuzumab-Therapie

(CLL): CLL2-BCG Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG), 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #1316

J. Bloehdorn et al. Multiplatform Profiling Characterizes Functional Networks in Genomically Stable and Instable Chronic Lymphocytic Leukemia, 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #2208

I. Halmer et al. A Novel BCL2-Driven Compound Mutant Mouse Model for In Vivo Research on BH3 Mimetics 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #2232

German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

Sicherheits- und vorläufige Wirksamkeitsergebnisse der Phase-II-Studie GMMG-BIRMA zur Untersuchung der Effektivität einer BRAF/MEK-Inhibition bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom (RRMM) und Nachweis der aktivierenden BRAF-V600E-Mutation

M. Raab, B. Handrick, H. Goldschmidt. Marc-Steffen Raab stellte auf der 62. Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) die Ergebnisse der Interimsanalyse (Sicherheit, Verträglichkeit sowie Wirksamkeit) der Phase-II-Studie GMMG-BIRMA vor. Die Therapie von RRMM-Patienten stellt weiterhin eine große Herausforderung dar, da das klinische Ansprechen häufig in Remissionstiefe und Dauer begrenzt ist. Die GMMG-BIRMA-Studie verfolgt eine innovative, personalisierte Behandlungsstrategie und richtet sich gezielt an RRMM-Patienten mit einer BRAF-V600E- oder BRAF-V600K-Mutation. Aktivierende Mutationen finden sich bei 2-4 % der neu diagnostizierten MM-Patienten und bei bis zu 8 % der RRMM. Einige Fallbeispiele konnten die klinische Effektivität der Inhibition dieses zellulären Signalweges beim MM zeigen. Das Hauptziel dieser Studie ist es, die therapeutische Wirksamkeit und Toxizität einer kombinierten BRAF/MEK-Inhibition mit LGX818 (Encorafenib) und MEK162 (Binimetinib) bei RRMM-Patienten und betreffendem Mutationsprofil zu analysieren.

Als primärer Endpunkt der BIRMA-Studie wurde die Gesamtansprechrate (*overall response rate, ORR*), definiert als bestes Therapieansprechen innerhalb eines Jahres, festgelegt. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassen das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival, PFS*) sowie Sicherheitsprofil (Toxizitätsdaten). Die Sicherheitsanalyse umfasste alle Unerwünschten Ereignisse (UE), wo-

bei die des Schweregrades 1/2 nur weiter bewertet wurden, wenn der Prüfer einen Bezug zur Prüfmedikation herstellen konnte.

Es war geplant, insgesamt 15 RRMM-Patienten mit ≥ 2 Vortherapielinien, die mindestens eine Substanz aus der Klasse der Immunmodulatoren (IMiD) und der Klasse der Proteasom-inhibitoren (PI) enthielten, in die multizentrische, open-label Phase-II-Studie einzuschließen. Haupteinschlusskriterium war der Nachweis einer aktivierenden Mutation im BRAF-Gen (V600E/K), ermittelt mithilfe zweier separater Verfahren: mutationsspezifische Immunhistochemie (IHC) und *Next-Generation Sequencing (NGS)* bei mehr als 50 % der MM-Zellen. Ausschlusskriterien beinhalteten die Plasmazell-Leukämie, Beteiligung des ZNS, eingeschränkte Pumpfunktion des Herzens oder eine Krankheitsanamnese retinalen Venenverschlusses. Encorafenib (450 mg) wurde 1x täglich p.o. appliziert und Binimetinib (45 mg) 2x täglich (p.o.). Die Einstufung des Therapieansprechens erfolgte auf der Grundlage der Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) 2016. Es erfolgten explorative zytogenetische Analysen (iFISH), weiterführende genomische Analysen (WGS, RNA-seq) sowie Phospho-IHC im Rahmen des wissenschaftlichen Programms der Studie.

Es wurden 12 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese Interimsanalyse beruht auf dem Stand von Juli 2020: Die Sicherheitsdaten von 12 Patienten sowie die klinischen Response-Raten von 11 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt für die Interimsanalyse verfügbar. Sechs Patienten hatten ein IgG-bildendes Myelom, 2 Patienten ein IgA-bildendes Myelom und 4 Patienten ein Bence-Jones-Myelom. Die Patienten hatten im Median 5 Vortherapien erhalten (Spanne: 2-14) und sind alle schon an einer Behandlung mit einem IMiD und PI gescheitert, sowie zusätzlich an einer Behandlung mit Carfilzomib (8 Patienten), Pomalidomid (4 Patienten) und/oder einem anti-CD38-Antikörper (6 Patienten).

Die Studie konnte vorzeitig den primären Endpunkt mit weniger Patienten als erwartet erreichen. Die ORR war 82 % (die Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt bei 56,4 %, $p < 0,0001$). Neun von 11 Patienten erreichten eine partielle Remission (PR, 82 %) oder besser, 6/11 Patienten konnten zumindest eine sehr gute partielle Remission (VGPR, 55 %) und 3 Patienten eine (fast) komplette Remission (nCR/CR, 27 %) erreichen. Das klinische Ansprechen trat sehr schnell auf: Bei 8/11 Patienten konnte \geq PR schon nach nur 1 Zyklus nachgewiesen werden. Die PFS-Daten werden zu einem späteren Zeitpunkt noch detailliert analysiert: Es kann aber schon vorsichtig berichtet werden, dass die Dauer des Ansprechens bei einigen Patienten 1 Jahr überschreitet.

Unerwünschte Ereignisse aller Schweregrade traten in 9/12 Fällen auf. Hierunter fallen verschwommenes Sehen, Makula-ödeme, Krämpfe, Arthralgie, Diarrhö, Exanthem und eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Unerwünschte Ereignisse des Grades 3/4, die bei mehr als einem Patienten vorkamen waren Anämie (3 Patienten), arterielle Hypertonie (3 Patienten) und Thrombozytopenie (2 Patienten). Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SAEs) sind bei 2 Patienten bekannt: Pneumonie bei beiden Patienten und Zahnextraktion bei 1 Patient (nicht in Relation zur Medikation). Todesfälle sind während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung nicht aufgetreten.

Vorläufige Ergebnisse der Biomarker-Analysen zeigen potentielle Resistenzmechanismen auf: neue RAS-Mutationen und Amplifikation des BRAF-Lokus zum Zeitpunkt des Progresses unter Therapie. Die Auswertung der Phospho-IHC-Daten (pharmakodynamische Marker) weist auf eine Inhibition des BRAF/MEK-Signalweges an Tag 28 des Zyklus 1 hin und eine Reaktivierung des Signalweges zum Zeitpunkt des Progresses.

Zusammengefasst zeigen die Daten, dass RRMM-Patienten mit einer aktivierenden Mutation im BRAF-Gen (V600E/K) von einer Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und einem MEK-Inhibitor profitieren können: Binimetinib und Encorafenib induzieren schnelles und tiefes Therapieansprechen bei der Mehrheit der Patienten. Es wurden keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken im Vergleich zu vorherigen Berichten zu der Anwendung dieser Arzneistoffe bei anderen Erkrankungen festgestellt.

Literatur: M.-S. Raab et al. Safety and Preliminary Efficacy Results from a Phase II Study Evaluating Combined BRAF and MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (rrMM) Patients with Activating BRAF V600E Mutations: the GMMG-BIRMA Trial, 62st ASH Annual Meeting, Dec.5-8, 2020, Abstr. #294.

German Lymphoma Alliance e.V. (GLA)

Aggressive Lymphome

Phase-I-Studie mit MB-CART2019.1, einem neuartigen Tandem-CAR gegen CD20 und CD19 bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

B. Friedrichs. Auf der letzten Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) im Dezember 2020 hat

Peter Borchmann die Daten aus der Phase-I-Studie mit *MB-CART2019.1, a Novel CD20 and CD19 Targeting Tandem Chimeric Antigen Receptor, in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma* vorgestellt. In dieser Studie wurde ein neuer Tandem-CAR untersucht, der sowohl eine Bindungsstelle für CD20 als auch für CD19 aufweist. Diese Dosisfindungsstudie umfasste insgesamt 12 ältere Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom (9), transformiertem follikulärem Lymphom (2) sowie einen Patienten mit Mantelzell-Lymphom. Abschließend wurde für diese Kohorte mit älteren, vorbehandelten Patienten nur eine DLT und kein schweres (grade ≥ 3) Cytokin-Release-Syndrom (CRS) oder Neurotoxizität berichtet.

Es wurde eine anhaltende Expansion der Tandem-CAR-T-Zellen beobachtet, was bei allen 6 Patienten, die mit der Zieldosis behandelt wurden, zu einem Ansprechen (6/6) führte. Bei allen 5 Patienten, die eine CR erreichten, war diese anhaltend im bisherigen Beobachtungszeitraum. Aufgrund des positiven Risiko-Nutzen-Verhältnisses ist eine weitere Evaluation des MB-CART2019.1 mit einer Dosis von 2,5 x 10⁶/kg KG einer klinischen Phase-II und Phase-III für Patienten mit rezidiviertem DLBCL in Planung.

Literatur: P. Borchmann et al. MB-CART2019.1, a Novel CD20 and CD19 Targeting Tandem Chimeric Antigen Receptor, in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #404

Polatuzumab Vedotin bei rezidiviertem und refraktärem (r/r) großzelligem B-Zell-Lymphom (LBCL): Relapsed and Refractory (r/r) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Real-World Daten des deutschen Arzneimittel-Härtefallprogramms

Als Postervortrag konnte Nora Liebers vom Universitätsklinikum Heidelberg die retrospektive Auswertung mit dem Titel *Polatuzumab vedotin in relapsed and refractory (r/r) large B-cell lymphoma (LBCL): Real-world data of the German national compassionate use program (CUP)* vorstellen. Im Rahmen dieser GLA-Initiative wurden 105 Patienten mit refraktären oder rezidivierten aggressiven Lymphomen und einer Behandlung im Rahmen des Härtefallprogramms mit Polatuzumab vedotin (Pola) retrospektiv ausgewertet. In der Kohorte von 54 Patienten, die Pola in palliativer Intention erhielten, lag das Gesamtansprechen bei 48 % und die Rate an kompletten Remissionen bei 14,8 %. Das 6-Monats-progressionsfreie Überleben betrug 27,7 % und das 6-Monats-Gesamtüberleben 49,6 %. In der Kohorte von 41 Patienten, die Pola als Bridging-Therapie zur CAR-T-Zell-Therapie erhielten, konnten 51 % der Patienten die intendierte CAR-T-Zell-Therapie im Anschluss an die Pola-Behandlung erhalten. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug 78 %.

Literatur: N. Liebers et al. Polatumab Vedotin in Relapsed and Refractory (r/r) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Real-World Data of the German National Compassionate Use Program (CUP), 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #1206

Indolente Lymphome

C. Buske. Bei Patienten mit Morbus Waldenström ist häufig die Frage, welcher Stellenwert der zeitlich begrenzten klassischen Rituximab-Chemotherapie bzw. der zeitlich unbegrenzten Therapie mit Ibrutinib zukommt. Auf dem ASH 2020 konnten wir in zwei Vorträgen jeweils die Effektivität und Verträglichkeit beider Ansätze bei Patienten mit Morbus Waldenström vorstellen.

Fünf-Jahres-Follow-up von Ibrutinib plus Rituximab gegen Placebo plus Rituximab bei Waldenström-Makroglobulinämie: Finale Analyse aus der randomisierten Phase-III-iNNOVATE-Studie

In der ersten Studie, der sogenannten iNNOVATE-Studie in Kooperation mit dem Europäischen Konsortium für den Morbus Waldenström (ECWM), wurden sowohl therapienaive als auch rezidierte/refraktäre Patienten (n=150) mit Morbus Waldenström in einer internationalen Phase-III-Studie prospektiv randomisiert entweder mit Ibrutinib/Rituximab oder Placebo/Rituximab-Arm behandelt. Mit einer nunmehr 5-jährigen Nachbeobachtungszeit konnten die Daten eine signifikante Überlegenheit des Ibrutinib-Arms nachweisen: Dabei war für den primären Endpunkt, dem PFS, nach über 60 Monaten Follow-up der Median noch nicht erreicht im Gegensatz zu einem 54-Monate PFS von 25 % (p<0,0001; HR = 0,250) für den Placebo/Rituximab-Arm. Dabei wirkte die Ibrutinib/Rituximab-Therapie unabhängig vom Mutationsstatus des MYD88- und des CXCR4-Gens und damit im historischen Vergleich deutlich besser als eine Ibrutinib-Monotherapie bei Patienten mit CXCR4-Mutation oder bei Patienten mit Wildtyp MYD88- und CXCR4. Auch nach der langen Beobachtungszeit war die Therapie gut verträglich – insgesamt 11 % der Patienten stoppten die Ibrutinib-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen nach einem medianen Follow-up von 50 Monaten.

Literatur: C. Buske et al. Five-Year Follow-Up of Ibrutinib Plus Rituximab Vs Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase 3 iNNOVATE Study, 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #336

Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Rituximab und Cyclophosphamid (B-DRC) als Erstlinientherapie der Waldenström-Makroglobulinämie: Ergebnisse einer prospektiv randomisierten multizentrischen europäischen Phase-II-Studie

Die zweite vorgestellte Studie verfolgte dagegen das Konzept der zeitlich begrenzten Rituximab-Chemotherapie: In dieser europäischen Studie des Europäischen Konsortiums für den Morbus Waldenström (ECWM) wurden insgesamt 202 Patienten prospektiv randomisiert entweder mit der milden Immunchemotherapie DRC (Dexamethason, Rituximab, Cyclophosphamid) oder mit Bortezomib-DRC über 6 Zyklen (28d Zyklen; Bortezomib subkutan) behandelt. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Armen hinsichtlich Ansprechen oder PFS, allerdings einen Trend zu tieferen Remissionen und schnellerem Ansprechen für den Bortezomib-Arm. Beide Arme waren jedoch hocheffektiv mit einem Ansprechen von 87 bzw. 91 % für den DRC- bzw. den Bortezomib-DRC Arm und tiefen Remissionen (CR und VGPR) von 19,6 % bzw. 32,7 % für die jeweiligen Therapiearme (Best Response). Das 2-Jahres PFS betrug 73 % für DRC und 81 % für Bortezomib-DRC. Die Verträglichkeit war exzellent mit insgesamt 16 schweren Nebenwirkungen (SAEs) bei 202 Patienten und geringer Neurotoxizität in dem Bortezomib-Arm (2 % Grad 3 Neurotoxizität; keine Grad 4 Neurotoxizität; Grad 1-2 17,6 %).

Literatur: C. Buske et al., Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First – Line Treatment of Waldenström's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial, 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #337

Fazit: Damit zeigen die Studien, dass Ibrutinib/Rituximab eine gut verträgliche Therapie beim Waldenström darstellt und insbesondere bei Patienten mit CXCR4-Mutation in Betracht gezogen werden sollte. Sie zeigen aber auch, dass in der Erstlinie die klassische Rituximab/Chemotherapie DRC mit oder ohne Bortezomib als zeitlich begrenzte Therapie hocheffektiv ist und zu sehr wenigen schweren Nebenwirkungen führt.

Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg)

M. Fuchs. Die GHSg war auf der diesjährigen Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) mit drei Postervorträgen vertreten.

Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab und AVD bei Patienten mit frühem ungünstigen Hodgkin Lymphom: Erweitertes Follow-up aus der GHSg Phase-II-Studie NIVAHL

Paul Bröckelmann stellte die Follow-up-Auswertung der NIVAHL-Studie vor. Im Rahmen der Studie wurden die Patienten entweder mit 4 Zyklen Nivo-AVD (Arm A) oder sequentiell mit 4x Nivo, 2x Nivo-AVD und 2x AVD (Arm B) behandelt. Alle Patienten erhielten eine konsolidierende Radiotherapie mit 30 Gy in IS-Technik. Die 2-Jahres-Schätzer für das progressionsfreie Überleben liegen bei 100 bzw. 98 %, das Gesamtüberleben für beide Arme bei 100 %. Alle 7 Patienten, bei denen nach Ende der Therapie eine partielle Remission vorlag, entwickelten ohne weitere Therapie eine komplette Remission. Die häufigsten nach Ende der Therapie berichteten Toxizitäten waren Fatigue (21 %), Hypothyreose (17 %), Erkrankungen des Respirationstraktes (16 %), Leukopenie (14 %) und Erkrankungen des Nervensystems (14 %). Die sehr gute Krankheitskontrolle konnte damit für beide Arme auch in der Follow-up-Analyse bestätigt werden.

Literatur: Paul J. Bröckelmann et al. Efficacy and Safety of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Extended Follow-up from the GHSg Phase II Nivahl, 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #1153

Prognostischer Einfluss von PET nach 2 Zyklen eskalierendem BEACOPP plus 2 Zyklen ABVD auf das progressionsfreie Überleben bei frühem ungünstigen Hodgkin Lymphom im Rahmen der GHSg Phase-III-Studie HD17

Michael Fuchs stellte eine Analyse zur Bedeutung der PET nach Ende der Chemotherapie im der HD17-Studie vor. Die HD17-Studie hatte gezeigt, dass Patienten mit negativer PET (definiert als ein Deauville-Score [DS] von 1 oder 2) nach Ende der Chemotherapie keine zusätzliche Bestrahlung benötigen. In der vorliegenden Analyse sollte der prognostische Wert der PET hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei Patienten, die eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie erhielten, untersucht werden. Patienten mit einer positiven PET (DS 3 oder 4) hatten ein erhöhtes Risiko für ein PFS-Ereignis (Hazard-Ratio 3,03). Dieser Effekt zeigte sich mit einer Hazard-Ratio von 10,19 deutlich verstärkt, wenn nur die Patienten mit DS 4 als PET-positiv betrachtet wurden, was ca. 9 % aller Patienten betraf. Patienten mit DS 3 hatten hingegen ein mit DS 1 oder 2 vergleichbares PFS. Zusammenfassend sollte daher bei intermediären Stadien nach 2+2-Therapie ein DS von 1-3 als negativ gewertet werden und nur Patienten mit DS 4 eine zusätzliche Bestrahlung in IS-Technik erhalten.

Literatur: Michael Fuchs et al. Prognostic Impact of PET after 2 Cycles of Escalated Beacopp Plus 2 Cycles of ABVD on Progression

Free Survival in Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma within the Phase 3 GHSg HD17 Trial, 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #2065

AFM13 bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom: Endauswertung einer offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie

Stephanie Sasse stellte die Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit dem bispezifischen Antikörper AFM13 (CD30/CD16A) bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom vor. Insgesamt wurden 25 Patienten mit verschiedenen Applikationsregimen behandelt (Arm A: 1,5 mg/kg AFM13 3x/Woche für 8 Wochen; Arm B: 1,5 mg/kg AFM13 3x/Woche für 2 Wochen gefolgt von 1 Infusion mit 7,0 mg/kg/Woche für 6 Wochen, Arm C: 1 mg/kg Loading-Dosis und 6 mg/kg als kontinuierliche Infusion für 8 Wochen). 24/25 eingeschlossenen Patienten waren auswertbar. Im Median hatten die Patienten zuvor 3 Linien Salvage-Therapie (range 1-11) erhalten. Die objektive Ansprechrage lag bei 16,6 % mit 1x CR, 3x PR und 6x SD. Bei 14 Patienten zeigte sich ein Progress der Erkrankung. Der Schätzer für das 12-Monats-PFS lag bei 12,6 %, der Schätzer für das 12-Monats-OS lag bei 62 %. Die Therapie war insgesamt gut verträglich, nur 2/25 Patienten zeigten eine serious adverse reaction (1x Grad II, 1x Grad IV, beides infusionsassoziierte Nebenwirkungen). Trotz der guten Verträglichkeit und der Wirksamkeit in dieser stark vorbehandelten Patientengruppe musste die Studie wegen schlechter Rekrutierung aufgrund mangelnder Akzeptanz der eingesetzten Verabreichungsregime vorzeitig beendet werden.

Literatur: Stephanie Sasse et al. AFM13 in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of an Open-Label, Randomized, Multicenter Phase II Trial, 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #2079

Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)

Posterbeiträge der DSMM

E. Garcia-Guerrero et al. ATRA Augments BCMA Expression on Myeloma Cells and Enhances Recognition By BCMA-CAR T-Cells, 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #2311

M. S. Topp et al. Outcome of BCMA Bite (AMG420) Therapy in Relapse and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients, 62nd ASH Annual Meeting, Dec. 5-8, 2020, Abstr. #3223

Neues aus dem Bereich T-Zell-Lymphome

T. Weber, M. Herling. Die peripheren T-Zell-Lymphome (PTCL) stellen eine biologisch heterogene Gruppe von oft mit einer schlechten Prognose assoziierten, häufig aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen dar (1). Sie umfassen in den westlichen Ländern vor allem die nicht näher spezifizierten peripheren T-Zell-Lymphome (PTCL-NOS), die anaplastisch-großzelligen Lymphome (ALCL) mit den Subtypen ALK-positiv bzw. negativ sowie die angioimmunoblastischen Lymphome (AITL). Genomische Charakterisierungen identifizierten innerhalb dieser Kategorien neue biologische und klinisch-prognostische Subgruppen. Die aktuelle WHO-Klassifikation benennt zudem neue, teils vorläufige Entitäten innerhalb der nodalen, aber auch unter den extranodalen, den primär kutanen sowie den primär leukämischen T-Zell-Neoplasien (2).

Bis vor kurzem bestand die Erstlinientherapie bei den nodalen PTCL unabhängig vom histologischen Subtyp aus einer CHOP-basierten Polychemotherapie, die abhängig vom histologischen Subtyp bei 30-70% der Patienten zu kompletten Remissionen und zu Langzeitüberlebensraten von 30-70% führten. Aufgrund von Daten aus Phase-II-Studien und retrospektiven Analysen wird bei Patienten unter 60 Jahren CHOP mit Etoposid ergänzt (3). Für Patienten mit partieller oder kompletter Remission nach der Induktion wurden für die Hochdosistherapie mit autologer SZT 5-Jahres-Überlebensraten bei PTCL-NOS und AITL von über 50% und bei ALCL (ALK-negativ) von 70% beschrieben (4). In den letzten beiden Jahren sind beachtenswerte prospektive Studien zur Erstlinientherapie der PTCL veröffentlicht worden.

Die **Echelon-2-Studie** (Phase-III) zeigte bei PTCL mit einer CD30-Expression von mehr als 10% ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben von Brentuximab-vedotin-CHP (BV-CHP) im Vergleich zu CHOP (5). Aufgrund des Studiendesigns bestand die Studienpopulation zu über 75% aus Patienten mit ALCL (31% ALK-positiv mit IPI ≥ 2 und 69% ALK-negativ). ALCL zeigen eine homogen hohe CD30-Expression. In den Subgruppenanalysen für die PTCL-NOS und AITL, welche in der Regel eine niedrige und häufig B-Zell-assoziierte CD30-Expression zeigen, konnte dieser positive Effekt nicht reproduziert werden (kleine Fallzahlen). Diese Daten führten zur Zulassung von Brentuximab-vedotin für alle CD30-positiven nodalen PTCL durch die FDA. In Europa ist die Zulassung auf ALCL (ALK-positiv oder negativ) beschränkt. Auf dem ASH-Meeting 2020 wurden zudem die 5-Jahresdaten der Studie vorgestellt (6). In der Gesamtkohorte und der Kohorte der ALCL konnte eine Verstärkung des Überlebensvorteils von BV-CHP gezeigt werden. Sie zeigte sich in einer relativen Risikoreduktion von 30% im PFS und von 20% im Gesamtüberleben im Vergleich zu CHOP. Daten zum Vergleich mit dem deutschen CHOEP-Stan-

dard für fitte Patienten liegen nicht vor. Vorläufige Daten zu BV-CHEP zeigen dessen gute Verträglichkeit und hohe Effektivität (7). Unbeantwortet bleibt der Vorteil von BV-CHP bei Patienten mit ALK-positiven ALCL mit IPI < 2 . Ob der Einschluss von BV in die Erstlinientherapie die Rolle der primär konsolidierenden autologen SZT beeinflusst, ist ebenfalls noch offen (8).

Berichtet wurde auch über die Wiederbehandlung mit Brentuximab-vedotin nach BV-CHP (9). Von den 59 Patienten mit einem Rezidiv nach BV-CHP erhielten 23 eine Brentuximab-vedotin-basierte Therapie (Monotherapie n=19, Kombinationstherapie n=4). Davon hatten 17 Patienten ein ALCL, 6 ein AITL oder PTCL-NOS. Die mediane Zeit bis zur Wiederbehandlung betrug 12,3 Monate. Das Gesamtansprechen lag bei 87% mit 61% kompletten Remissionen ohne Unterschiede zwischen den Subentitäten. Insgesamt bestätigen diese Daten vorherige Analysen (10), dass eine Wiederbehandlung mit Brentuximab-vedotin für diese Patienten eine effektive Therapieoption darstellt.

In einer weiteren Phase-III-Studie, dem **Ro-CHOP-Trial**, wurde geprüft, ob die Hinzunahme des Histondeacetylaseinhibitors Romidepsin zum CHOP das Überleben von Patienten mit PTCL in der Erstlinientherapie verbessert (11). HDAC-Inhibitoren wie Romidepsin haben in der Monotherapie bei rezidivierten oder refraktären Erkrankungen moderate Gesamtansprechraten von ca. 30%, wobei sich bei einigen Patienten ein sehr langes Ansprechen zeigte. Zudem wird ein Synergismus oder zumindest additiver Effekt in Kombination mit vielen Chemotherapeutika beschrieben. Vordaten zeigten ein akzeptables Sicherheitsprofil der Kombination (12). Die Ro-CHOP-Studie schloss 18- bis 80-jährige Patienten mit oben genannten Entitäten sowie wenigen extranodalen Formen ein und verglich in einem randomisierten Phase-III-Konzept Romidepsin plus CHOP vs. CHOP in der Erstlinientherapie. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Insgesamt wurden 211 Patienten in den Ro-CHOP-Arm und 210 Patienten in den CHOP Arm eingeschlossen. Das mediane PFS lag im Ro-CHOP-Arm bei 11,6 Monaten und im CHOP-Arm bei 8,9 Monaten und unterschied sich statistisch nicht signifikant. Dieses Ergebnis wiederholte sich in allen Subgruppenanalysen. Auch die Gesamtansprechraten (Ro-CHOP 63% vs. CHOP 61%) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Bezüglich der Sicherheit zeigten sich deutlich mehr therapieassoziierte Nebenwirkungen im Ro-CHOP-Arm als im CHOP-Arm (42% vs. 29%). Dabei standen vor allem Zytopenien im Vordergrund. Das spiegelt sich in einer höheren Rate an CHOP-Modifikationen im Ro-CHOP-Arm wieder (CHOP-Reduktion: Ro-CHOP 26%, CHOP 15%; CHOP-Pause: Ro-CHOP 36% vs. CHOP 20%). Die Studie

verfehlte ihren primären Endpunkt und wird den therapeutischen Standard nicht ändern, wozu die in der Kombinationstherapie eingeschränkte CHOP-Gabe beigetragen haben könnte. Molekulare Analysen zur Untersuchung des Effektes von Romidepsin in bestimmten Subgruppen stehen aus.

Etwa ein Drittel der Patienten mit nodalen PTCL sind refraktär auf die Primärtherapie. Diese Patienten früh zu erkennen und einer Salvagetherapie zuzuführen, könnte helfen, ihr Überleben zu verbessern. Die **PETAL-6-Studie** untersuchte die Wertigkeit des PET-CT zur Identifikation dieser Patienten anhand der darin eingeschlossenen PTCL (13). Ein hohes initiales Tumor Metabolic Volume (TMTV) und ein positives PET-CT nach 2 Zyklen Chemotherapie waren mit einem hohen Risiko einer Erkrankungsprogression und einem ungünstigen Überleben assoziiert. Die Kombination beider Faktoren identifizierte eine Gruppe von 22% der Patienten, die innerhalb eines Jahres einen Progress erlitten oder starben. Auf Basis dieser Daten sind neue Untersuchungen geplant, die diese Patienten zum Beispiel zelltherapeutischen Salvagetherapie-Konzepten zuführen.

Bemerkenswert sind darüber hinaus die Daten der **Phase-III-Studie DSHNHL 2006-1B/ACT-2** (14). In dieser Analyse von Alemtuzumab plus CHOP versus CHOP an 116 Patienten (61-80 Jahre) konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für die Antikörper-Chemotherapie konstatiert werden, wobei einer höheren Response-Rate dieser Kombination deren höhere Toxizität bei den älteren Patienten entgegenstand.

Die kürzlich veröffentlichten Daten der **Phase-III-Studie AATT**, welche die primär konsolidierende autologe SZT gegen die allogene SZT in der Erstlinie von 18 bis 60-jährigen Patienten mit nodalen PTCL (ausgeschlossen AKL-positive ALCL) verglich, zeigten keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Armen (15). Ein offenbar relevanter graft-versus-lymphoma-Effekt der allogenen SZT wurde hier sehr wahrscheinlich durch ihre höhere Transplant-assoziierte Mortalität neutralisiert. Somit bleibt CHO(E)P gefolgt von einer autologen SZT die bevorzugte Erstlinienstrategie für dazu geeignete Patienten. Die allogene SZT sollte dem Einsatz im Rezidiv vorbehalten bleiben. Diese Studie deutet auch auf das Problem der hohen Rate an Patienten hin, die unter der CHO(E)P-basierten Primärtherapie die Transplantation nicht erreichen.

Bei den primär kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) ist die **Phase-III-Studie MAVORIC** (16) erwähnenswert, welche zur Zulassung des CCR4-Antikörpers Mogamulizumab in den Indikationen Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom, die mindestens eine systemische Vorbehandlung erhalten haben, geführt hat. Der

Vergleichsarm war Vorinostat, welches in der EU keinen Zulassungsstatus besitzt. Das Gutachten des GBA bescheinigte dem Antikörper Mogamulizumab lediglich einen leichten Vorteil hinsichtlich einiger spezifischer Scores im Bereich der Lebensqualität.

Bei den primär leukämischen Formen rekrutiert weiterhin aktiv das prospektive Register der DCLLSG Patienten mit T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) und mit T-large granular lymphocyte leukemia (T-LGL). In der T-PLL ist eine 12-wöchige Induktion mit intravenösem Alemtuzumab weiterhin Standard. Das Medikament ist weiterhin niederschwellig über ein *Named-Patient*-Programm verfügbar. Die prospektive **Studie M18-803** (Phase-II-Design für die Ibrutinib/Venetoclax-Kombination bei T-PLL-Patienten, die unter Alemtuzumab rezidivierten oder refraktär waren) befindet sich aktuell in der Zwischenauswertung.

Literatur

- 1 Armitage J, Am J Hematol 2017;92:706
- 2 Serdlow S, WHO-Class. 2017; IARC 978-92-832-4494
- 3 Ellin F, Blood 2014;124:1570; Nickelsen M, Ann Oncol JAHR;31:1970
- 4 Anderson J R, Ann Oncol 1998;9:717; d'Amore F, Ann Oncol 2015;26 suppl_5:108
- 5 Horwitz S M, Lancet 2019;19:393:229
- 6 Horwitz S M, ASH 2020; Abstr. #1150
- 7 Herrera A F, Blood 2019;134 suppl_1:4023
- 8 Savage K J, Blood 2019;134 suppl_1:464
- 9 Horwitz S M, Blood 2020;136 suppl_1:3
- 10 Bartlett N L, JHO 2014;7:24
- 11 Bachy E, ASH 2020; Abstr. #39
- 12 Dupuis J, Lancet Hematol 2015;2:e160
- 13 Schmitz C, Hematol Oncol 2020;38,3:244
- 14 Wulf G G, Leukemia 2021;35:143
- 15 Schmitz N; Blood 2020; in press: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008825>
- 16 Kim Y H, Lancet Oncol 2018;19(9):1192

Weitere Informationen:

Dr. Thomas Weber
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
Universitätsklinikum Halle
T 0345 557-3080
thomas.weber@uk-halle.de

PD Dr. Marco Herling
Klinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie
Universitätsklinikum Leipzig
T 034197 13846
marco.herling@medizin.uni-leipzig.de



Bei einer Krebserkrankung kann Ernährung der Freund an deiner Seite sein



WAS-ESSEN-BEI-KREBS.DE: Fundierte Informationen und praktische Tipps zur Ernährung bei Krebs

Was soll ich während einer Krebserkrankung essen? Was braucht mein Körper im Moment? Was kann Ernährung leisten und was nicht? Was esse ich bei bestimmten Beschwerden? Warum ist Mangelernährung so gefährlich? Was kann ich dagegen tun? Wie finde ich vertrauenswürdige Informationen? Warum ist die Information, die ich finde, so widersprüchlich?

A. Blumers. Zum Thema Ernährung bei Krebs gibt es unzählige Fragen, aber es ist nicht immer einfach, auch seriöse und praxistaugliche Antworten zu finden. Deshalb haben Betroffene und Experten den gemeinnützigen Verein **Eat What You Need e.V.** gegründet und in Kooperation mit dem Comprehensive Cancer Center (Krebszentrum) der Ludwig-Maximilians-Universität München am Klinikum Großhadern (CCC LMU) den digitalen Ernährungsbegleiter was-essen-bei-krebs.de ins Leben gerufen.

www.was-essen-bei-krebs.de Alles zum Thema Ernährung bei Krebs an einem Ort. Fundiert. Aktuell. Praxisnah.

Verständliche Erklärungen, konkrete Empfehlungen und Rezepte helfen, die Ernährung bei Krebs individuell passend zu gestalten.

In Deutschland haben aktuell leider nur die wenigsten Patienten Zugang zu individueller Ernährungsberatung. Auch praxistaugliche, wissenschaftlich fundierte, aber einfach verständliche Informationsangebote fehlen meistens. In der Konsequenz greifen viele Patienten auf unseriöse und oft

gefährliche "Krebsdiäten" im Internet zurück und die Verunsicherung in Ernährungsfragen ist groß. Diese Erfahrung hat auch die Online-Expertin Anne Blumers als Angehörige eines Krebspatienten gemacht – und daraufhin den Verein Eat What You Need e.V. gegründet: „Als Betroffener wünscht man sich klare Aussagen und deutliche Vorgaben. So landet man sehr schnell bei den „Krebsdiäten“ oder anderen Wundermitteln im Internet. Die haben es einfach: Sie sagen genau, das darfst du, das darfst du nicht. Und als Beweis reichen ein paar Anekdoten von wundersamen Heilungen. Wenn man verzweifelt ist, ist das sehr attraktiv. Wissenschaftlich fundierte Empfehlungen haben es da viel schwerer. Sie sind oft eher unkonkret, werden weniger gut präsentiert oder sind für Laien unverständlich. Das wollen wir durch was-essen-bei-krebs.de ändern. Denn jenseits von falschen Versprechungen kann man mit Ernährung in jeder Phase der Erkrankung sehr viel erreichen. Allerdings nicht über eine universelle Diät, sondern dadurch, dass Patientinnen und Patienten das essen, was ihr Körper in der individuellen Situation gerade braucht.“

Das Hauptziel von Ernährung bei Krebs ist, den Körper mit ausreichend Energie und Nährstoffen zu versorgen und Beschwerden zu lindern. So wird gefährliche Mangelernährung verhindert oder vermindert, Therapien sind erfolgreicher und müssen weniger oft abgebrochen werden, das Immunsystem kann besser arbeiten, Patienten leiden weniger an Nebenwirkungen, haben mehr Energie und eine höhere Lebensqualität und verbringen weniger Zeit im Krankenhaus.

Um dieses Ziel zu erreichen, verbindet was-essen-bei-krebs.de auf einzigartige Weise wissenschaftlich fundierte Informationen mit digitalen Werkzeugen und praktischen Hilfestellungen zur konkreten Umsetzung im Patientenalltag. „Wir wollten einen Platz schaffen, an dem Patienten und Angehörige Informationen finden, die einerseits wissenschaftlich belegt sind, andererseits aber so aufgearbeitet sind, dass man sie auch einfach verstehen und sofort anwenden kann,“ sagt Sandra Neubauer, die Vollzeit an was-essen-bei-krebs.de arbeitet und viel Erfahrung im Bereich e-Learning und digitale Wissensvermittlung mitbringt.

Im Sommer 2018 ist der digitale Ernährungsbegleiter online gegangen und mit mehreren hundert Besuchern pro Tag inzwischen eine etablierte Anlaufstelle zum Thema Ernährung bei Krebs. Das Angebot konzentriert sich hauptsächlich auf Patienten während einer Therapie. „Den meisten Patienten ist nicht klar, dass die Ernährung in der Prävention und Nachsorge sich sehr stark von der Ernährung während der Therapie unterscheidet. Das ist einer der Gründe, warum in Deutschland je nach Art der Tumorerkrankung bis zu 80% der Patien-



© Zoonar GmbH / Alamy Stock Foto

ten an Mangelernährung leidet,“ beschreibt Nicole Erickson, Koordinatorin des Teams für Ernährung, die was-essen-bei-krebs.de am CCC LMU unterstützen, die prekäre Situation: „Deshalb wollen wir mit was-essen-bei-krebs.de aufklären und Wissen vermitteln, aber auch gleich eine Brücke zwischen Theorie und Praxis schlagen.“

Was-essen-bei-krebs.de nimmt Betroffene an die Hand und erleichtert ihnen den Einstieg in eine bedarfsgerechte Ernährung. Welche Rolle bei einer therapiebegleitenden Ernährung das Gewicht spielt und warum Mangelernährung eine oder vermutlich sogar die gefährlichste Folgeerkrankung bei Krebs ist, wird genauso beleuchtet, wie die Frage, warum sich die Ernährung unter Therapie stark von einer präventiven Ernährung unterscheidet. Mit einem Selbsttest können Patienten ihre aktuelle Ernährungssituation bestimmen und erhalten dann angepasste Empfehlungen zur Stabilisierung ihres Körpergewichts und zur Linderung von Beschwerden, wie zum Beispiel Appetitlosigkeit, Verdauungsprobleme, Geschmacksveränderungen oder Entzündungen im Mund. Zu allen Empfehlungen gibt es Praxishilfen wie Einkaufslisten und leicht zu kochende Rezepte. Im Bereich „Fragen und Antworten“ kommen ständig neue Artikel zu häufigen Ernährungsfragen sowie Interviews mit Experten hinzu. „Die meisten Texte, die auf was-essen-bei-krebs.de zu finden sind, sind mehrfach zwischen den Ernährungsexperten und dem Team aus professionellen Wissensvermittlern und Betroffenen hin- und hergegangen. Der Fokus liegt dabei immer auf den Patientinnen und Patienten! Wir wollen alle Fragen optimal beantworten, die Texte sollen möglichst einfach verständlich und leicht zu lesen sein und dennoch sofort praktische Hilfestellungen bieten“, erklärt Carina Eckhardt. Sie ist im Team zuständig für die Erarbeitung komplexer, wissenschaftlicher Themengebiete, die durch Ihre praktischen Erfahrungen durch die tägliche Betreuung von Patienten ergänzt werden.

Schwierige Themen werden mit Hilfe von Erklärvideos verständlicher dargestellt. „Manche komplexen Zusammenhänge kann man in Videos besser rüberbringen. In unserem ersten Erklärvideo gehen wir der Frage nach, warum man bei einer

Krebserkrankung kein Gewicht verlieren sollte. Es hat uns einige Zeit gekostet, um dafür den richtigen Stil und die richtige Erzählweise zu finden. Aber auf das Ergebnis sind wir jetzt sehr stolz und die Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten sind auch sehr gut. Wir wollen zukünftig noch mehr Erklärvideos produzieren, wenn wir Finanzmittel dafür erhalten,“ sagt Sandra Neubauer von Eat What You Need e.V.

Im Sommer 2020 wurde das Angebot um eine individuelle Ernährungsfernbegleitung erweitert. Patienten können auf Anfrage eine therapiebegleitende Ernährungsberatung über Videokonferenz oder Telefon durch eine der onkologisch ausgebildeten Fachkräfte erhalten. Das gesamte Angebot des digitalen Ernährungsbegleiters ist kostenfrei zugänglich. Dem Team ist es wichtig, unabhängig zu bleiben. Der digitale Ernährungsbegleiter wird deshalb ausschließlich durch öffentliche Fördergelder, die Unterstützung durch Stiftungen und Spenden finanziert. Der Verein freut sich über jede Spende, die es ermöglicht, die Arbeit weiterzuführen.

eat what you need e.v.
Allianz für bedarfsgerechte Ernährung bei Krebs



Weitere Informationen:
Eat What You Need e.V. – was-essen-bei-krebs.de
Goethestraße 28/1
72076 Tübingen
info@was-essen-bei-krebs.de
www.was-essen-bei-krebs.de

Termine

- 02. + 09. Mär 2021** | ISHL Educational der GHSG | VIRTUELL
- 03. – 06. Mär 2021** | 2nd European Myeloma Network Meeting | VIRTUELL
- 14. – 17. Mär 2021** | 47th EBMT Annual Meeting | VIRTUELL
- 14. Mär 2021** | GMMG-Symposium beim 2. EBMT Annual Meeting | (8:30 – 10:00 Uhr) VIRTUELL
- 26. Mär 2021** | Außerordentliche GLA-Mitgliederversammlung | VIRTUELL
- 16. – 17. Apr 2021** | 8. Heidelberger Myelom Workshop | VIRTUELL
- 16. – 18. Apr 2021** | ESH 3rd How to Diagnose and Treat, Multiple Myeloma | VIRTUELL
- 17. – 20. Apr 2021** | Kongress der DGIM | VIRTUELL
- 30. Apr – 01. Mai 2021** | XIIth International Workshop of the German CLL Study Group & 33. Arbeitstreffen der DCLLSG | VIRTUELL
- 07. Mai 2021** | GMMG Frühjahrs Studientreffen | VIRTUELL
- 07. – 08. Mai 2021** | Immune and Cellular Therapies in Multiple Myeloma Workshop | BOSTON (USA)
- 04. – 08. Jun 2021** | ASCO Annual Meeting 2021 | VIRTUELL
- 05. – 06. Jun 2021** | 24. DLH-Patienten-Kongress | BERLIN
- 09. – 17. Jun 2021** | EHA 2021 Virtual Congress | VIRTUELL
- 15. – 19. Jun 2021** | 16th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) | VIRTUELL
- 08. – 11. Sep 2021** | 18th International Myeloma Workshop | WIEN
- 24. Sep 2021** | GMMG Herbst Studientreffen | HEIDELBERG
- 24. – 25. Sep 2021** | Myelomtage Heidelberg | HEIDELBERG
- 24. – 25. Sep 2021** | Hämatologie im Wandel | FRANKFURT
- 01. – 04. Okt 2021** | DGHO Jahrestagung | BERLIN
- 23. Okt 2021** | Krebs-Informationstag 2021 | MÜNCHEN
- 10. – 13. Nov 2021** | GLA Studientreffen 2021 | LEIPZIG
- 22. – 24. Okt 2022** | International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL) | KÖLN

Weitere Termine unter www.lymphome.de

Dieser Newsletter wurde unterstützt von:



A Sandoz Brand



Wir danken den genannten Firmen für die finanzielle Unterstützung dieses Newsletters. Sie haben keinen Einfluss auf den Inhalt.

Impressum

Herausgeber & Copyright

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML)
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek
Gleueler Str. 176-178, 50935 Köln
T 0221 478-96000 | F 0221 478-96001
info@lymphome.de
www.lymphome.de

Vereinsregister

Amtsgericht Köln
Registernummer: 14929
Steuernummer: 223/5911/1660
USt-IdNr. DE 326 443 496

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.

Ihre Ansprechpartner im KML

Dr. Birgit Fath

KML | Geschäftsführung
T 0221 478-96003
birgit.fath@lymphome.de

Silke Hellmich

KML | Information & Kommunikation
T 0221 478-96005
silke.hellmich@lymphome.de

Thomas Nöllgen

KML | Fundraising & Projektmanagement
T 0221 478-96007
thomas.noellgen@lymphome.de

Natalie Schreiber Sarmento

KML | Versorgungsmanagement
T 0221 478-96008
natalie.schreiber-sarmento@lymphome.de

Angelika Stadelmann

KML | Fortbildung & Sekretariat
T 0221 478-96000
angelika.stadelmann@lymphome.de