Kompetenznetz Maligne Lymphome

Vernetzt forschen.
Gut informiert entscheiden.

Newsletter 40

01/2022

Grußwort



Prof. Dr. Martin Dreyling

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Leserinnen und Leser,

vor genau zwei Jahren wurden die ersten Wellen von COVID-Fällen aus Heinsberg und Ischgl berichtet. Seitdem haben wir uns an ganz neue Lebenssituationen gewöhnt, die sich die meisten von uns vorher nicht hätten vorstellen können: Ein Lockdown für uns alle, Quarantäne für Kontaktpersonen, der inzwischen alltägliche Mundschutz, eine Impfstoffentwicklung in Rekordzeit und trotzdem eine kaum vorausgesehene Impfskepsis. Aktuell sind erneut viele von uns in der Versorgung von COVID-Patient*innen aktiv, entwickeln Impfstrategien für hämatologische Patient*innen oder versuchen einfach, „den Laden am Laufen zu halten“. Dafür an dieser Stelle: HERZLICHEN DANK AN SIE ALLE!

Inhalt

Kompetenznetz
- KML-Mitgliederversammlung S. 2
- DLBCL-Broschüre S. 3
- HämatoKolleg S. 3
- Videoberichte vom ASH 2021 S. 4

Studien & Studiengruppen
- Studientabelle zum Einlegen
- ASH-Abstracts der KML-Gruppen S. 5

Personen. Preise. Publikationen.
- Buntes aus der Lymphomforschung S. 16

Neue Wirkstoffe & Arzneimittel
- CAR-T-Zell-Therapie mit Idecabtagen-Vicleucel S. 17

Hilfe & Unterstützung
- Lebensqualität verbessern S. 18

Termine & Impressum S. 20

Jede Spende hilft

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

Inzwischen ist die GLA (damit haben wir zumindest phonetisch den alten Namen der französischen Lymphom-Studiengruppe adoptiert ;-) erwachsener geworden: Unsere Webseite ist voll funktionell, ebenfalls gut eingespielt ist die Studienbewertung über das Studienportal (es wurden über 40 Studien evaluiert und interessierte Studienzentren vermittelt) und ein Krankheits-übergreifendes Lymphomregister ist am Start. Für uns alle war es ein tiefes Aufatmen, dass unser Jahrestreffen im letzten September wieder „vor Ort“ in Leipzig stattgefunden hat, nur unsere Preisträger für klinische (Pfreundschuh-Award) und molekularbiologische Arbeiten waren überwiegend virtuell dabei.

Umso wichtiger, dass wir auf die Unterstützung des KML als Öffentlichkeits-Plattform aller Lymphom-Studiengruppen zählen können! Das Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML) hat viele der Patientenanfragen koordiniert und Kolleg*innen einbezogen. Mit großem Einsatz ist es gelungen, die tägliche Versorgung unserer Patient*innen zu sichern und klinische Studien unter zunehmend herausfordernden Rahmenbedingungen weiterzuführen. Auch beim Fortbildungsformat mussten wir umdenken. Es wurden Weiterbildungs-Formate auf verschiedenen Videoplattformen umgesetzt, wodurch auch das erste HämatoKolleg im letzten Jahr erfolgreich abgeschlossen werden konnte (Seite 3). Viele talentierte junge Hämatolog*innen diskutierten mit erfahrenen Mentor*innen und noch viel wichtiger war das aktive Netzwerken. Dieses vielversprechende Format sollte in Zukunft weitergeführt und hoffentlich wieder „vor Ort“ stattfinden können.

Zeitnah berichten wir Ihnen auch wieder von internationalen Kongressen, entweder anhand der aktuellen ASH-Abstracts der deutschen Studiengruppen (Seite 5) oder – als multimedialer Crash-Kurs – im Überblick kommentiert durch die Vertreter*innen nationaler Studiengruppen (Seite 4). Dabei wurden ganz aktuell neue Standards für die Erstlinien- und Rezidivtherapie speziell des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms etabliert. Ein Highlight auf dem ASH war sicherlich auch der Vortrag von Florian Scherer aus Freiburg über die Liquordiagnostik von primären ZNS-Lymphomen (Seite 5) in der Plenary Session!

Die aktuelle Studientabelle unserer Studiengruppen, die Ihnen einen prägnanten Überblick der aktuell rekrutierenden Studien gibt, rundet diesen Newsletter wieder ab.

Gemeinsam haben wir die Herausforderungen der letzten zwei Jahre gemeistert und im Interesse unserer Patient*innen weiter an den Therapiestandards der verschiedenen lymphatischen Erkrankungen gearbeitet. Für diese gemeinsame Anstrengung steht das Kompetenznetz Maligne Lymphome und wir freuen uns, diesen Kurs trotz „stürmischer See“ mit Ihnen weiter verfolgen zu dürfen.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Martin Dreyling
Vorstandsmitglied im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.
President der German Lymphoma Alliance e.V. (GLA)

Bericht von der KML-Mitgliederversammlung am 1. Dezember 2021

S. Hellmich. B. Fath. Aufgrund der Corona-Pandemie fand die Jahreshauptversammlung des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. (KML) im vergangenen Jahr wieder als Online-Meeting statt. Eingeladen waren 62 ordentliche Mitglieder, davon 13 Studiengruppen/Verbände und 49 Einzelmitglieder, Personengesamtheiten oder Institutionen. Neu aufgenommen wurden 2021: Thomas Barth (Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Ulm) und Marco Herling (Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie, Universitätsklinikum Leipzig). Darüber hinaus unterstützen 114 Fördermitglieder, davon 97 Einzelpersonen, Praxen und Organisationen sowie 16 Unternehmen das KML ideell. Die Fördermitglieder haben kein Stimmrecht im KML.

Im ersten Teil des Meetings stellte das Team der KML-Geschäftsstelle die 2021 durchgeführten Projekte dar. Die Geschäftsführung präsentierte den Finanzbericht sowie das Ergebnis der Kassenprüfung, woraufhin der Vorstand ohne Gegenstimmen und Enthaltungen durch die Mitglieder entlastet wurde. German Ott wurde von der Mitgliederversammlung erneut als Kassenprüfer bestätigt.

Ein wichtiger Tagesordnungspunkt war die Abstimmung des KML über die Gründung einer GmbH zur Durchführung, Unterstützung und Optimierung von klinischen Studien sowie zur Förderung des Wissenstransfers im Bereich der Hämatologie und anderen medizinischen Fachrichtungen. Die anwesenden Mitglieder stimmten ohne Gegenstimmen und Enthaltungen einstimmig für die Gründung der „KARO – KML Academic Research Organisation GmbH“. Gesellschafter dieser GmbH werden das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (24.999 Anteile) sowie Michael Hallek (1 Anteil) sein.

Auf Antrag des Vorstands wurden die Wahl des KML-Vorstands sowie die Berufung des wissenschaftlichen Beirats bis zur nächsten Mitgliederversammlung in Präsenz im Jahr 2022 vertagt. Abschließend wurde die KML-Beitragsordnung in einer geänderten Fassung verabschiedet. Hintergrund ist, dass die Beitragsordnung eine Staffelung der Jahresbeiträge der Studiengruppen nach jährlichem Patienteneinschluss in klinischen Studien vorsah und die getroffene Zuordnung der Studiengruppen zu den Beitragskategorien als nicht mehr zutreffend empfunden wurde. Eine Arbeitsgruppe aus M. Hallek, H. Goldschmidt und L. Trümper hatte eine Staffelung nach relativer Größe der Studiengruppen in Abstimmung zwischen Vorstand und betroffenen Studiengruppen vorgeschlagen. Die neue, im Rahmen der KML-Mitgliederversammlung verabschiedete Beitragsordnung ist auf der KML-Website zu finden. Die Beschlussvorlagen und das Protokoll der KML-Mitgliederversammlung stehen ordentlichen Mitgliedern sowie Fördermitgliedern im Mitgliederbereich der KML-Website zur Einsicht zur Verfügung.

Weitere Informationen:

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

Bitte unterstützen Sie das KML als Fördermitglied oder durch eine Spende!

Im Jahr 2021 gingen beim KML 54 Einzelspenden in einer Gesamthöhe von 7.311,00 Euro ein. Herzlichen Dank allen Spender*innen, sowie allen Fördermitgliedern, die die Arbeit des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. durch ihre Zuwendungen unterstützen. Spender*innen und Fördermitglieder tragen durch ihre finanzielle Unterstützung dazu bei, dass das KML seine Projekte fortsetzen bzw. ausweiten kann.

Ein Online-Spendenformular sowie Informationen zur Fördermitgliedschaft finden Sie auf der KML-Website unter: https://lymphome.de/spenden
Alternativ können Sie auch Ihre Spende auf das KML-Konto bei der Sparkasse KölnBonn überweisen:

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.
Sparkasse KölnBonn
DE97 3705 0198 1929 5234 45
Verwendungszweck: Spende & Ihre Adresse, wenn Spendenquittung erwünscht!

Jede Spende hilft

Aktualisierte Fassung: Broschüre zum "Diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)"



S. Hellmich Das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. hat seine Broschüre zum diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) vollständig überarbeitet. Die Patienteninformation beschreibt die Entstehung dieser lymphatischen Erkrankung ausführlich und erläutert, welche Untersuchungen für eine exakte Diagnose erforderlich sind und wie sich dieses Lymphom behandeln lässt.

Die Broschüre wurde durch Prof. Dr. med. Björn Chapuy überarbeitet, der durch seine wissenschaftliche Arbeit auf diese Erkrankung spezialisiert ist. Ein PDF der DLBCL-Information steht in der Mediathek unter https://lymphome.de zum Download zur Verfügung. Das gedruckte Heft wird kostenlos an Ärzt*innen sowie an Patient*innen abgegeben. Bestellungen sind möglich über das Online-Formular **https://lymphome.de/bestellungen**, per Mail an **info@lymphome.de** oder telefonisch unter 0221 478-96000.

Weitere Informationen:

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

HämatoKolleg: 18 Teilnehmer*innen erhalten Abschlusszertifikate

S. Hellmich, T. Nöllgen. Die Teilnehmer*innen des Fortbildungsprogramms "HämatoKolleg" haben im Anschluss an das vierte und letzte Retreat ihre Abschlusszertifikate erhalten. Die Abschlussveranstaltung, die nach eineinhalb Jahren erstmals wieder in Präsenz stattfinden konnte, widmete sich den Themen MDS, MPN und CML. Besonders spannend waren auch die Podiumsdiskussion zum Thema "Kommunikation mit Vorgesetzten und Karrierewege" sowie die Keynote Lecture des *Patient Advocate* Jan Geissler zum Thema "Die Rolle der Patientenvertretung und der Patientenbeteiligung in der Forschung". Insgesamt 18 Teilnehmer*innen haben das HämatoKolleg erfolgreich durchlaufen und sich in insgesamt vier Retreats und acht Webinaren mit führenden Lymphom- und Leukämieexperten zu vielfältigen Themen der Forschung und Patientenversorgung austauschen können. Insbesondere die Arbeit in Kleingruppen (Workshops, Deep Dives) ließ Raum für sehr intensive Diskussionen.

Das HämatoKolleg ist ein berufsbegleitendes Qualifizierungsprogramm für Fachärzt*innen in der Hämatologie und wurde auf Initiative von Janssen-Cilag GmbH gemeinsam mit vier deutschen Studiengruppen – der DCLLSG, DSMM, GLA und GMMG – ins Leben gerufen. Das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) hatte die wissenschaftliche Leitung und Koordinierung dieses Formats übernommen und führte dieses in Kooperation mit Janssen-Cilag GmbH durch. Dabei standen sowohl die fachliche Weiterbildung, der Fokus auf aktuelle wissenschaftliche Fragestellungen als auch fachübergreifende Trainings im Vordergrund. Außerdem unterstützt das HämatoKolleg den Austausch und die Netzwerkbildung mit führenden Hämatolog*innen und Forschungsgruppen – deutschlandweit und im internationalen Kontext.

Dieses interdisziplinäre Qualifizierungsprogramm für Nachwuchswissenschaftler*innen wird voraussichtlich 2022 mit neuen Teilnehmer*innen fortgesetzt.

Weitere Informationen:

Thomas Nöllgen
KML | Fundraising & Projektmanagment
T 0221 478-96007
thomas.noellgen@lymphome.de
https://haematokolleg.de

KML-Kongressberichte vom ASH2021 in neuem Videoportal online

S. Hellmich. Das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) hat für seine Informationsreihe „LymphomKompetenz KOMPAKT“ ein neues Videoportal eingerichtet. Unter **https://lymphome.de/kongressberichte** informieren KML-Expert*innen sowohl Angehörige medizischer Fachkreise als auch an Lymphomen erkrankte Menschen und ihre Angehörigen unmittelbar im Anschluss an internationale Kongresse über die aktuell diskutierten Entwicklungen im Bereich der Lymphomforschung. Mitte Dezember 2021 wurden dann im neuen Portal auch die aktuellen Lymphom-News vom 63. Treffen der American Society of Hematology (ASH) veröffentlicht.

Dieser weltweit wichtigste Kongress zu hämatologischen Erkrankungen fand vom 11. bis 14. Dezember 2021 in Atlanta & virtuell als hybride Veranstaltung statt. In der Reihe LymphomKompetenz KOMPAKT stellten neun ausgewiesene Lymphom-Expert*innen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. (KML) ihre wichtigsten Highlights zu verschiedenen Lymphom-Erkrankungen in kompakten Videoberichten vor. Im Mittelpunkt der Kongressberichte stehen aktuelle Forschungsergebnisse und neue Standards der klinischen Versorgung von Patient*innen mit lymphatischen Neoplasien. Alle Beiträge finden Sie im neuen Videoportal des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. unter: **https://lymphome.de/ash2021**



Grußwort
M. Hallek, Köln

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)
B. Eichhorst, Köln

Morbus Waldenström (WM) & Marginalzonen-Lymphom (MZL)
C. Buske, Ulm

Follikuläres Lymphom (FL)
M. Dreyling, München

Mantelzell-Lymphom (MCL)
C. Pott, Kiel

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)
P. Borchmann, Köln

Hodgkin Lymphom (HL)
B. v. Tresckow, Essen

Multiples Myelom (MM)
K. Weisel, Hamburg

Seltene Lymphome
K. Hübel, Köln

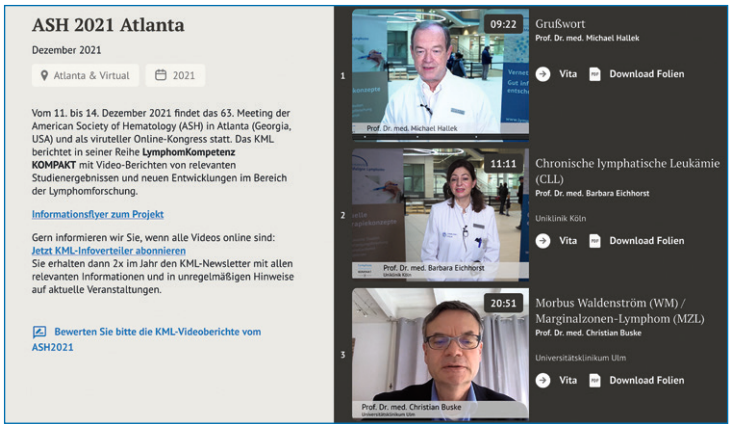
Sie haben Fragen an unsere Experten?
Schreiben Sie an: **konsiliardienst@lymphome.de**
Gern leiten wir Ihre Fragen weiter.

Das KML dankt den Firmen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Hexal AG, Janssen-Cilag GmbH für die finanzielle Unterstützung der ASH-Videoberichte. Die Firmen hatten keinen Einfluss auf die Auswahl und Darstellung der Inhalte.

Weitere Informationen:

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

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



ASH 2021 Atlanta: Beiträge der KML-Studiengruppen beim ASH 2021

Die 63. Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ASH) fand vom 11. bis 14. Dezember 2021 sowohl in Atlanta als auch als virtuelles Meeting statt. Auf den folgenden Seiten erfahren Sie, welche Studienergebnisse 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/ash2021

Kooperative Studiengruppe ZNS-Lymphome (KSGZNL)

E. Schorb, F. Scherer. Die Kooperative Studiengruppe ZNS-Lymphome war bei der jährlichen Konferenz des ASH, die in diesem Jahr vom 11.-14.12.2021 in Atlanta, USA, stattfand, mit einem Vortrag in der Plenary Session vertreten. Florian Scherer präsentierte dort die Ergebnisse eines translationalen Forschungsprojekts, das die Rolle zirkulierender Tumor-DNA als nichtinvasiver Biomarker bei Patient*innen mit ZNS-Lymphom untersucht.

Die Rolle zirkulierender Tumor-DNA als diagnostischer und prognostischer Biomarker bei Patient*innen mit ZNS-Lymphom

Hintergrund: Das klinische Outcome von Patient*innen mit Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNSL) ist heterogen. Die zur Verfügung stehenden klinischen Tools sind weitgehend ungeeignet, Patient*innen mit hohem Risiko für ein Therapieversagen zu identifizieren. Zudem erfordert die Diagnose eines ZNSL invasive neurochirurgische Eingriffe, die mit Risiken verbunden sind und bei älteren Patient*innen und solchen mit schweren Vorerkrankungen oft nicht durchgeführt werden können. Zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA), die im Blutplasma oder anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden kann, hat großes Potenzial als Biomarker bei systemischen aggressiven Lymphomen gezeigt. Studien wiesen jedoch darauf hin, dass die ctDNA-Detektionsraten bei ZNSL-Patient*innen sehr niedrig sind. Daher haben wir eine ultrasensitive targeted capture High-throughput sequencing-Methode für ZNSL-Patient*innen optimiert, um damit die Rolle der ctDNA für das MRD-Monitoring, zur Voraussage des klinischen Verlaufs und zur nichtinvasiven Diagnose zu evaluieren.

Methoden: Wir haben 85 Tumorbiopsien, 131 Plasmaproben und 62 Liquorproben von 92 ZNSL-Patient*innen und 44 Patient*innen mit anderen Hirntumor-Entitäten mit den Cancer Personalized Profiling by Deep Sequencing-(CAPP-Seq-) und Phased Variant Enrichment and Detection Sequencing-Technologien (Kurtz et al, Nat Biotech 2021) untersucht, welche 794 verschiedene Genregionen abdecken. Die ctDNA wurde zu verschiedenen Zeitpunkten vor und während der Therapie untersucht und mit radiologischen und klinischen Parametern assoziiert. Darüber hinaus haben wir auf Grundlage von Tumor-Mutationsmustern und in einem Trainings-Validierungsverfahren einen neuartigen machine learning-Klassifikations-Algorithmus entwickelt, der nichtinvasiv anhand von ctDNA-Mutationen im Liquor und Plasma eine Identifikation von ZNSL in Abgrenzung zu anderen ZNS-Tumoren erlaubt.

Ergebnisse: Wir haben in 100% der Tumorbiopsien genetische Aberrationen mit einem Median von 262 Mutationen pro Patient*in identifizieren können (n=63). Die ctDNA konnte in 78% der prätherapeutischen Plasmaproben und 100% der Liquor-Proben detektiert werden, wobei die ctDNA-Konzentrationen zwischen 0,0004 und 5,94% Allelfrequenz (AF, Median 0,01%) im Plasma und 0,0049 und 50,47% AF (Median 0,62%) im Liquor lagen. Im Vergleich zu den ctDNA-Konzentrationen bei Patient*innen mit systemischem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom waren die ctDNA-Level im Plasma von ZNSL-Patient*innen im Median mehr als 200-fach niedriger. Wir beobachteten eine signifikante Korrelation der ctDNA-Menge im Blutplasma mit dem mittels MRT gemessenen radiologischen Gesamttumorvolumen (TRTV), aber keine Assoziation mit einer gleichzeitigen Steroidbehandlung oder klinischen Risiko-Scores. Patient*innen mit positiver prätherapeutischer ctDNA zeigten ein signifikant ungünstigeres progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) als solche mit negativer ctDNA. Insbesondere konnten Patient*innen durch die Kombination von ctDNA und TRTV als Biomarker in Risikogruppen mit besonders günstiger oder schlechter Prognose eingeteilt werden. Darüber hinaus war die ctDNA-Positivität während einer kurativen Induktionstherapie signifikant mit dem klinischen Outcome (PFS und OS) assoziiert. Daneben haben wir nach dem Training unseres machine learning-Algorithmus diesen an einer Validierungskohorte von 207 Proben von Patient*innen mit ZNSL und Nicht-ZNSL angewandt. Der Algorithmus konnte 57% der Liquor-Proben und 21% der Plasma-Proben als ZNSL richtig diagnostizieren (Sensitivität 100%), bei einer Spezifität und einem positiv-prädiktiven Wert von 100%.

Schlussfolgerungen: Wir konnten ctDNA als nichtinvasiven Biomarker bei Patient*innen mit ZNSL etablieren, indem wir die ctDNA-Detektionsraten mit Hilfe unserer ultrasensitiven

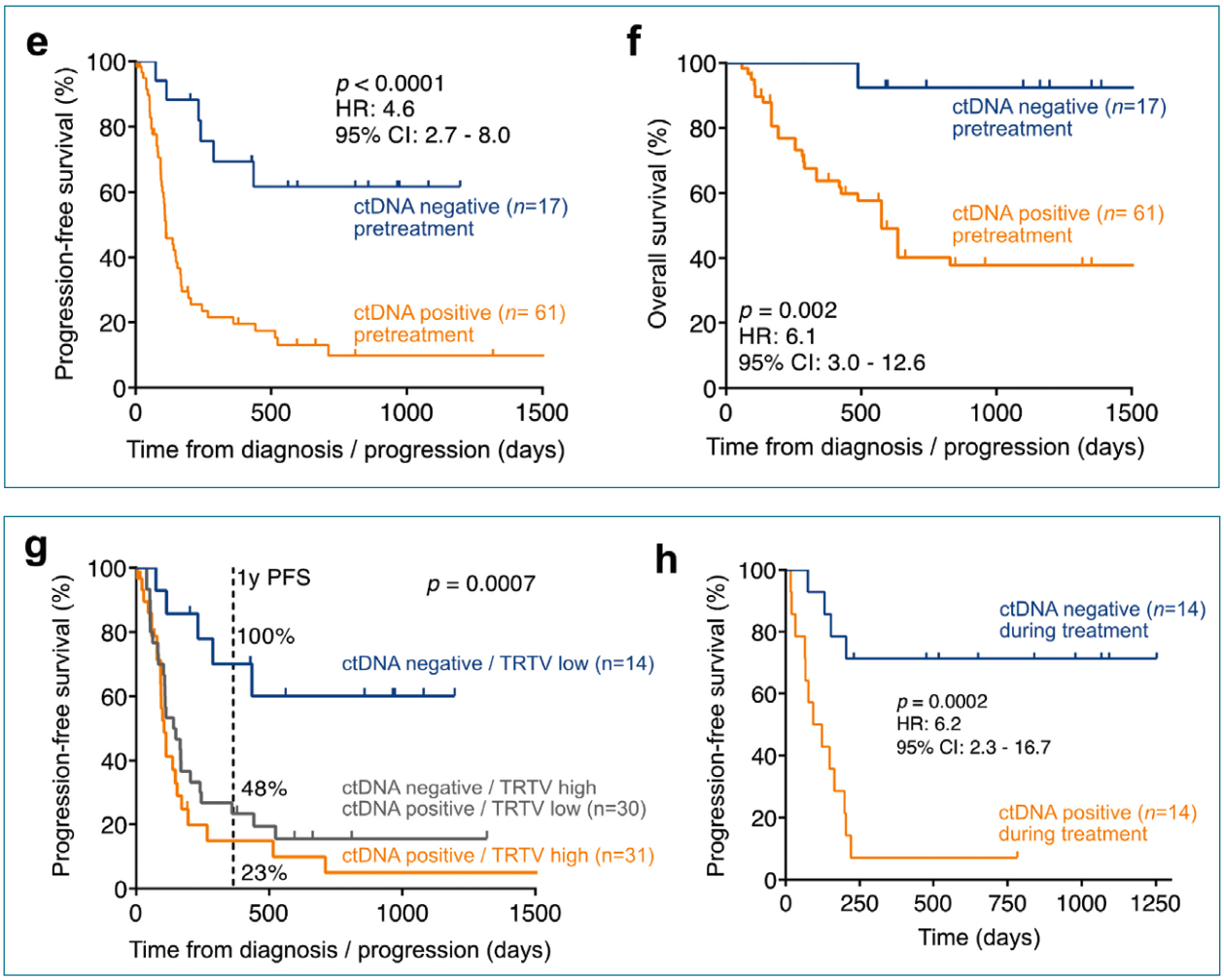


Abbildung 1: (e, f) Kaplan-Meier Analyse des PFS (e) und OS (f) von Patienten mit ctDNA-positiven und ctDNA–negativen prätherapeutischen Blutplasmaproben (g) Kaplan-Meier Analyse des PFS für die Kombination von ctDNA Konzentration und TRVT (h) Kaplan-Meier Analyse des PFS von Patienten mit ctDNA-positiven und ctDNA–negativen peritherapeutischen Blutplasmaproben

HTS-Methode deutlich verbessern konnten. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass ctDNA die Tumorlast genau widerspiegeln und als klinisch nutzbarer Biomarker zur Risikostratifizierung und Voraussage des Outcomes genutzt werden kann. Mit der Entwicklung unseres Klassifikations-Algorithmus konnten wir zeigen, dass eine nichtinvasive Diagnose von ZNSL möglich ist und potenziell bei einem Teil der Patient*innen auf eine invasive Operation verzichtet werden kann.

Literatur: J. A. Mutter et al. Profiling of Circulating Tumor DNA for Noninvasive Disease Detection, Risk Stratification, and MRD Monitoring in Patients with CNS Lymphoma. 63rd ASH Annual Meeting, Dec. 11-14, 2021, Abstract #6, https://doi.org/10.1182/blood-2021-149644



Pressekonferenz beim ASH-Meeting 2021
2. von links: Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Universitätsklinikum Heidelberg

German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

E. K. Mai, B. Handrick, H. Goldschmidt. Die GMMG präsentierte bei der 63. ASH-Jahrestagung in Atlanta in Vorträgen die Daten von zwei großen, multizentrischen Phase-III-Studien (GMMG HD6/HD7) zur Untersuchung der Wirksamkeit von antikörperbasierten Vierfach-Erstlinientherapien bei Patienten mit neudiagnostiziertem Multiplen Myelom, die sich für eine Hochdosistherapie eignen (TE-NDMM). Ein großes Highlight für die GMMG war es, dass Hartmut Goldschmidt als LKP eingeladen worden war, die wichtigsten Erkenntnisse der Daten der HD7-Studie bei der offiziellen Pressekonferenz „Advances in Immunotherapy" im Georgia World Congress Center zu präsentieren.

Die Hinzunahme von Isatuximab zu einer Induktionstherapie mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason in der Erstlinientherapie von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die sich für eine autologe Stammzelltransplantation eignen: Die Phase-III-Studie GMMG HD7

Die GMMG-HD7-Studie ist die erste Phase-III-Studie, die MRD-Negativität, d.h. Nichtnachweisbarkeit einer „minimal residual disease" im Knochenmark, als primären Endpunkt nach der Induktionstherapie bei transplantierbaren Patienten mit neudiagnostiziertem Multiplen Myelom (TE-NDMM) untersucht hat. Zusätzlich wurde die Effektivität der Ergänzung des Standard-Regimes (Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (RVd)) um den CD38-Antikörper Isatuximab analysiert. Isatuximab, das beim Multiplen Myelom in Kombination mit weiteren Wirkstoffen derzeit nur im bei refraktärem/rezidivierten Myelom zugelassen ist, bindet an ein spezifisches Epitop auf den Myelomzellen und aktiviert dabei mehrere Immuneffektormechanismen, die die Apoptose von malignen Myelomzellen induzieren.

Insgesamt wurden 662 TE-NDMM Patienten in die HD7-Studie eingeschlossen, die Intention-to-treat-Population umfasste 660 Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei 58 Jahren (Spanne: 26-70 Jahre). Die Patienten-Charakteristika und Krankheitsmerkmale zwischen beiden Behandlungsarmen (Isa-RVd vs. RVd) waren zu Studienbeginn ausgeglichen.

Zu einem vorzeitigen Studienende während der Induktionstherapie kam es bei weniger Patienten im Isa-RVd-Arm (n=18, 5,4%) im Vergleich zum RVd-Arm (n=35, 10,6%) (p=0,02). Bei ungefähr 2% in beiden Armen war die Ursache für ein vorzeitiges Studienende ein unerwünschtes Ereignis (adverse event, AE). Die MRD-Negativitätsraten im Knochenmark nach der Induktionstherapie (18 Wochen) betrugen 35,6% (RVd) vs. 50,1% (Isa-RVd) (odds ratio [OR]=1,83, 95% confidence interval [95% CI]: 1,34-2,51, p<0,001). Die GMMG-HD7-Studie ist nach unserem Kenntnisstand die erste Phase-III-Studie, in der eine signifikante Verbesserung der MRD-Negativitätsrate nach der Induktion durch Zugabe eines CD38-Antikörpers zu RVd nachgewiesen werden konnte. Auch in allen vordefinierten Subgruppen zeigte sich ein Vorteil für die Patienten im Isa-RVd-Arm im Vergleich zum Standardarm. Darüber hinaus konnten Patienten, die mit Isatuximab behandelt wurden, signifikant häufiger eine very good partial response (VGPR) oder besser (≥ VGPR) erreichen als Patienten im Standardarm: 60,5% (RVd) vs. 77,3% (Isa-RVd) (p<0,001). Die Progressive-Disease (PD)–Raten lagen zum ausgewerteten Zeitpunkt bei 4,0% (RVd) vs. 1,5 % (Isa-RVd).

Sicherheit und Verträglichkeit: Es wurden keine zusätzlichen Sicherheitssignale im Vergleich zu anderen Isatuximab-Studien bekannt. Die Auswertung der Toxizitätsdaten während der Induktionstherapie ergab, dass bei 61,3% (RVd) vs. 63,6% (Isa-RVd) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (adverse event, AE) aufgetreten ist (AE ≥ Grad 3, p=0,57). Die Zahl der Todesfälle (insgesamt 8) ist in der RVd-Gruppe höher als in der Isa-RVd Gruppe (insgesamt 4). Die Zugabe von Isatuximab hatte keinen Einfluss auf die RVd-Dosisintensität.

Die Studie ist weiterhin aktiv. Wie der Verlauf der Response-Raten sich nach den weiteren Therapieabschnitten (Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation, Erhaltungstherapie mit Lenalidomid +/- Isatuximab) entwickelt und ob sich ein Unterschied im progressionsfreien Überleben zeigen wird, bleibt abzuwarten.

Literatur: H. Goldschmidt et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib and dexamethasone as induction therapy for newly-diagnosed, transplant-eligible multiple myeloma patients: the phase III GMMG-HD7 trial, 63st ASH Annual Meeting, Dec. 11-14, 2021, Abstr. #463. https://doi.org/10.1182/blood-2021-145097

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason sowie Hochdosistherapie und Autologe Transplantation bei Patienten mit neu-diagnostiziertem Multiplen Myelom: Ergebnisse der randomisierten Phase-III GMMG HD6-Studie

Hartmut Goldschmidt präsentierte die Ergebnisse der Hauptauswertung der GMMG-HD6-Studie in einem Vortrag beim ASH am 12.12.2021. Die HD6-Studie untersucht die Wirksamkeit des Antikörpers Elotuzumab in der RVd-Induktionstherapie und RVd-Konsolidierung sowie in der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid im Rahmen eines Hochdosiskonzeptes. Der Antikörper Elotuzumab richtet sich spezifisch gegen ein Epitop des Glykoproteins SLAMF7, das von Myelomzellen überexprimiert wird.

Insgesamt wurden 564 Patienten in die randomisierte Studie eingeschlossen. Die auswertbare Intention-to-treat (ITT) und Safety-Population beinhaltete 559 und 555 Patienten. Weitere Details zum Studiendesign mit 4 Studienarmen finden Sie auf der Homepage der GMMG (https://gmmg.info/hd6-studie/). Die Patientenzahlen sowie Baseline-Charakteristika waren ausgeglichen zwischen den Studienarmen. Das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren (Spanne: 27-70 Jahre). Mindestens eine HDT/ASCT wurde bei 495 Patienten (88,6%) durchgeführt, während 116 Patienten (20,8%) eine Tandemtransplantation erhielten. Mit einer Konsolidierung bzw. Erhaltungstherapie wurde bei 469 (83,9%) bzw. 454 (81,2%) Patienten begonnen.

Die Analyse der Very Good Partial Response-Raten (VGPR) oder besser (≥ VGPR) vor dem Start der Konsolidierung zeigte keinen signifikanten Unterschied in den vier Studienarmen (78,9% (A1), 78,2% (A2), 81,5% (A3), und 80,7% (A4); p=0,95). Nach einer medianen Follow-Up Phase von 49,8 Monaten war das progressionsfreie Überleben (PFS) nicht signifikant unterschiedlich zwischen den vier Behandlungsarmen. Das Gesamtüberleben (OS) war in allen vier Behandlungsarmen ähnlich: Nach drei Jahren konnte kein signifikanter Unterschied im OS oder PFS festgestellt werden.

Weitere Details zu durchgeführten multivariaten sowie Sicherheits-Analysen sind im Abstract abrufbar. Das Sicherheitsprofil mit Elotuzumab war im erwarteten Bereich und die Raten der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse während der Induktion, Konsolidierung oder Erhaltung nicht signifikant unterschiedlich. Auch bei den betroffenen Systemorganklassen (SOC) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen. Weitere Subgruppenanalysen werden zeitnah durchgeführt werden.

Literatur: H. Goldschmidt et al. Elotuzumab in Combination with Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethasone and Autologous Transplantation for Newly-diagnosed Multiple Myeloma: Results from the Randomized Phase III GMMG-HD6 Trial, 63st ASH Annual Meeting, Dec. 11-14, 2021, Abstr. #486. https://doi.org/10.1182/blood-2021-147323

Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

Hochdosiertes versus niedrigdosiertes Carfilzomib bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom

X. Zhou. Das Proteasom ist ein Proteinkomplex, das für einen Teil des intrazellulären Proteinabbaus verantwortlich ist und aus multiplen Untereinheiten besteht, wobei aber nur die drei Untereinheiten ß1, ß2 und ß5 eine proteolytische Aktivität haben und dadurch Proteine spalten und degradieren. Carfilzomib (CFZ) ist ein Proteasominhibitor (PI) der zweiten Generation, der mittels selektiver und irreversibler Hemmung der ß5-Untereinheit des Proteasoms die Apoptose induzieren kann. Präklinische Daten legen nahe, dass hochdosiertes CFZ die ß2-Proteasomeaktivität co-inhibieren kann und dadurch eine ß1-Inhibition folgt (Besse et al., Cell Chem Biol. 2019). CFZ ist aktuell von der US-FDA in verschiedenen Dosisschemata für die Therapie von rezidiviertem/refraktärem (RR) Multiplen Myelom (MM) zugelassen, z.B. in Kombination mit Lenalidomid oder mit Daratumumab und Dexamethason. Die dafür notwendige optimale Dosis von CFZ ist Gegenstand laufender Diskussionen und die zugelassene Dosisbandbreite variiert zwischen 20 mg/m² bis 70 mg/m². Weiterhin muss bestimmt werden, ob Patienten, die unter niedrigdosierter CFZ-Therapie progredient sind, auf Hochdosis-CFZ ansprechen. So ist das Ziel der aktuellen Studie, das Profil der Proteasominhibition in den entsprechenden Dosiskohorten zu analysieren und das erneute klinische Ansprechen durch hochdosiertes CFZ bei Patienten, die resistent gegenüber niedrigdosiertem CFZ waren, zu untersuchen.

Methode: In der Studie wurden klinische Daten und die mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) von 32 RRMM Patienten vor und 1-8 Stunden nach CFZ-Gabe in unterschiedlichen Dosierungen (20 mg/m², n=6; 27 mg/m², n=9; 26 mg/m², n=12; 56 mg/m², n=5) gesammelt und die Zellen proteomisch analysiert. Die PBMCs wurden dafür lysiert und ß1, ß2 und ß5 wurden dann mit ABPP (= Activity Based Proteasome Probes) molekularbiologisch markiert. In der darauffolgenden SDS-PAGE erfolgte die gelelektrophoretische Auftrennung und die Aktivität der Fraktionen wurde anhand einer Densitometrieanalyse evaluiert. Für die weitere Auswertung wurde die Kombination der Aktivität von konstitutiven und Immuno-Proteasomuntereinheiten ß1, ß2 und ß5 herangezogen.

Ergebnisse: Eine signifikante Hemmung (Median Inhibition >50 %) der ß5-Untereinheit wurde bereits nach Gabe von 20 mg/m² CFZ beobachtet, während die ß2-Untereinheit erst ab

einer Dosis von ≥ 27 mg/m² co-inhibiert wurde. Eine signifikante Co-Inhibition von ß2 wurde ab einer Dosis von ≥ 36 mg/m² gezeigt. Schließlich wurden alle drei Subeinheiten ß5, ß² und ß1 beachtlich gehemmt bei einer Dosis von 56 mg/m² mit einer medianen Inhibition von >50 %. Ferner wurde ein signifikanter Unterschied der ß2-Inhibition (P=0,002) und ß5-Inhibition (P=0,02) zwischen hochdosiertem (≥ 36 mg/m²) und niedrigdosiertem (≤ 27 mg/m²) CFZ gezeigt. Bezüglich der Aktivität des gesamten Proteasoms gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Hochdosis-CFZ versus Niedrigdosis-CFZ (P=0,01). Somit konnte die Co-Inhibition der ß2-Aktivität durch hochdosiertes CFZ eine deutlich bessere Proteasominhibition erreichen.

Angesichts dieser Ergebnisse wurde die CFZ-Dosis von sechs RRMM-Patienten, die unter niedrigdosierter CFZ-Therapie (20 oder 27 mg/m²) in der letzten Therapielinie progredient waren, auf 36 oder 56 mg/m² erhöht. Alle sechs Patienten waren intensiv vorbehandelt mit 3-12 Therapielinien inklusive Daratumumab, zwei Proteasominhibitoren, zwei Immunmodulatoren und autologer Stammzelltransplantation. Drei Patienten wurden ebenfalls mit BCMA-gerichteter Immuntherapie vorbehandelt (BiTE, n=1; CAR-T, n=2). Die Dosierung von allen anderen Substanzen in der Kombinationstherapie wurde nicht geändert. Eine Remission wurde bei allen sechs Patienten erreicht (VGPR, n=2; PR, n=4), das PFS betrug 1-13 Monate.

Fazit: Mit der Co-Inhibition der ß5- und ß2-Untereinheiten des Proteasoms zeigte hochdosiertes CFZ (≥ 36mg/m²) eine signifikant höhere Proteasominhibition während niedrigdosiertes CFZ keine ausreichende Inhibition der ß2-Untereinheit erzielen konnte. In dieser Studie wurde der First-in-Human-Nachweis erbracht, dass hochdosiertes CFZ bei RRMM-Patienten, die gegen niedrigdosiertem CFZ resistent sind, eine Remission induzieren kann.

Literatur: X. Zhou et al. High-Dose Carfilzomib Recaptures Response in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Resistant to Low-Dose Carfilzomib By Co-Inhibiting ß2 Subunit of Proteasome Complex: The First in Human Evidence. 63rd ASH Annual Meeting, Dec. 11-14, 2021, Abstract #818, https://doi.org/10.1182/blood-2021-147170

Ist das Progressionsfreie Überleben der vorrangige Endpunkt zur Erfassung des Outcomes von Erhaltungstherapiestudien bei Patienten mit Multiplem Myelom? Ergebnisse einer Patientenbefragung deuten darauf hin, dass die Lebensqualität eine ebenso wichtige Rolle spielen könnte

A. Fleischer, L. Heimeshoff. Bislang wurde die Planung klinischer Studien bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM) auf traditionelle Ergebnisvariablen ausgelegt, wie das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). Die Behandlung mit Medikamenten, die potentiell signifikant die Überlebensdauer verlängern, hat jedoch oft aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität (Quality of Life, QoL). Ein Beispiel hierfür ist die Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Lenalidomid (LEN) ist gegenwärtig das einzige Medikament, welches für die Erhaltungstherapie des MMs zugelassen ist. Mehrere Studien haben gezeigt, dass LEN das PFS eindeutig und zuverlässig verlängert. Die Behandlung geht jedoch mit einem erhöhten Risiko für Infektionen, sekundäre Malignome, Fatigue und Durchfall einher. Es liegt folglich nahe, die Lebensqualität als einen zusätzlichen Studienendpunkt zu definieren. Die Perspektive der Patienten zu diesem Thema wurde jedoch bislang noch nicht systematisch untersucht.

Methoden: Wir führten eine Online-Umfrage unter MM-Patienten mit vorangegangener LEN-Erhaltungstherapie durch. Die Umfrage bestand insgesamt aus 205 Fragen und umfasste unter anderem die validierten EORTC-Fragebögen C30- und My20 sowie Fragen nach der Präferenz der Patienten hinsichtlich eines verlängerten progressionsfreien Überlebens oder einer erhöhten Lebensqualität. Um Unterschiede zwischen Subgruppen zu erfassen, führten wir statistische Analyseverfahren durch, einschließlich eines Random Forests.

Ergebnisse: 210 Patienten beantworteten die Online-Umfrage innerhalb von 48 Tagen. 92 (43,8%) Patienten entschieden sich für ein verkürztes progessionsfreies Überleben zugunsten einer erhöhten Lebensqualität (QoL-Gruppe). Eine beinahe ebenso hohe Anzahl der Studienteilnehmer 81 (38,6%) wählte die genau entgegengesetzte Option (PFS-Gruppe). 37 der Patienten (17,6%) waren nicht dazu in der Lage die für die Gruppeneinteilung notwendigen Fragen zu beantworten. Eine ausschließliche Bestimmung von PFS als Endpunkt würde daher die Präferenz von etwa der Hälfte der MM-Patienten außer Acht lassen. Um zusätzliche Merkmale der QoL- und der PFS-Gruppe zu explorieren, verwendeten wir einen unvoreingenommenen statistischen Ansatz. Interessanterweise war die Variable, deren Assoziation mit der Einordnung in die QoL-Gruppe am deutlichsten als signifikant festzustellen war, das Vorhandensein von Knochenschmerz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (P = 0,01). Patienten, die Teil der QoL-Gruppe waren, befanden sich im Vergleich zu den Patienten der PFS-Gruppe zudem tendenziell in weiter fortgeschrittenen Therapielinien. Patienten, die ein möglichst langes PFS präferierten, tendierten dazu, Verantwortung an ihre Ärzte abzugeben.

Fazit: Wir konnten mit dieser Untersuchung zeigen, dass Patienten mit Multiplem Myelom in zwei beinahe gleich große Gruppen aufgeteilt werden können, wobei eine Gruppe das

PFS bevorzugt und die andere Gruppe der Lebensqualität größere Bedeutung zumisst. Knochenschmerzen zum Diagnosezeitpunkt und die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien hatten einen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung der Patienten. Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass die Bestimmung der Überlebenszeit als einziger Endpunkt in Erhaltungtherapiestudien für Patienten mit Multiplem Myleom überdacht werden sollte. Wir schlagen vor, das PFS und die QoL als co-primäre Endpunktvariablen festzulegen, um der Heterogenität der Präferenzen des Kollektivs dieser Patienten Rechnung zu tragen und um sämtliche Informationen, die in Zukunft für die partizipative Entscheidungsfindung unserer Patienten von Bedeutung sind, zu erfassen.

Literatur: A. Fleischer & L. Heimeshoff et al., Is PFS the Right Endpoint to Assess Outcome of Maintenance Studies in Multiple Myeloma? Results of a Patient Survey Highlight Quality-of-Life As an Equally Important Outcome Measure, 63rd ASH Annual Meeting, Dec. 11-14, 2021, Abstract #836 https://doi.org/10.1182/blood-2021-152648

FISH und WGS bei Patienten mit neu diagnostiziertem und rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom – WGS kann zukünftige therapeutische Entscheidungen beeinflussen

M. Truger. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ist der Gold-Standard für die genetische Charakterisierung und Risikostratifizierung bei Multiplen Myelomen (MM). Das Potenzial der Sequenzierung ganzer Genome (whole genome sequencing, WGS) neue Erkenntnisse über die Genetik von Myelomzellen zu gewinnen, haben retrospektive Studien bereits eindrücklich gezeigt. Mit Blick auf eine klinische Anwendung genomweiter Analysen wurden sowohl für Patienten mit neu diagnostiziertem MM (NDMM) als auch für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MM (RRMM) FISH und WGS parallel durchgeführt. Die Ergebnisse dieser prospektiven Studie wurden auf der 63. Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) vorgestellt.

Methoden: Aus Knochenmarksproben von 280 MM Patienten wurden CD138-positive Zellen selektiert und FISH für die folgenden bei MM rekurrent auftretenden Aberrationen durchgeführt: Hyperdiploidie, Deletionen del(1p), del(13q) und del(17p), 1q-Zugewinne, Translokationen t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20) und t(6;14) sowie MYC-Rearrangements.

Ergebnisse: In dieser Kohorte mit einer medianen Plasmazellinfiltration (PZI) von nur 6% konnte bei 100/280 Patienten (36 %) zusätzlich WGS durchgeführt werden. Es folgte eine Auswertung der strukturellen Varianten (SV), Kopienzahlveränderungen (CNV) und Mutationen (single nucleotide variants, SNV). Die Wahrscheinlichkeit, ausreichend DNA für WGS-Analysen zu gewinnen, erhöhte sich erwartungsgemäß mit einer höheren PZI (mediane PZI: 23 % (1 - 95 %) vs. 3 % (1 - 50 %) bei 100 Patienten mit WGS vs. 180 Patienten mit zu geringem DNA-Ertrag.

Ein Vergleich der Ergebnisse der FISH- und WGS-Analysen bei 100 Patienten (30 NDMM, 70 RRMM) zeigte eine vollständige Übereinstimmung für typische SV: Translokation t(11;14) bei 29, t(4;14) bei 17 und t(14;16) bei 5 Patienten. Die Translokation t(14;20) wurde bei keinem Patienten nachgewiesen, jedoch deuteten die FISH-Analysen in einem Fall auf ein anderes MAFB-Rearrangement hin. Mittels WGS konnte ein Rearrangement der Gene MAFB und FAM46C identifiziert werden und ergänzende Expressionsanalysen zeigten eine erhöhte MAFB-Expression.

Aufgrund der Heterogenität der Bruchpunkte bei MYC-Rearrangements ließen sich diese mittels WGS zuverlässiger detektieren als es mit FISH möglich war: 24/42 (57 %) MYC-Rearrangements detektiert mittels FISH vs. 40/42 (95 %) mittels WGS. Die häufigsten Partner-Gene/Loci der MYC-Rearrangements waren IGH (n = 10), FAM46C (n = 4), IGK (n = 3), IGL (n = 3), FOXO3 (n = 2) und IRF4 (n = 1). Sehr seltene IGH-Rearrangements mit Translokationspartnern wie IRF1, IRF4, ZBTB38 und ZFP36L1 wurden mit WGS bei 11 Patienten identifiziert, aber nur bei 8 (73%) Patienten via FISH nachgewiesen.

Die Häufigkeiten der CNV waren wie folgt: Deletionen del(13q) bei 50, del(17p) bei 29, del(1p32) bei 22, 1q-Zugewinne bei 61 und Hyperdiploidie bei 36 von 100 Patienten. Mittels WGS wurden 95% der CNV detektiert. CNV, die bei den WGS-Analysen nicht erfasst wurden – einschließlich einer del(17p) – lagen alle in kleinen Subklonen vor, die bei den FISH-Analysen eine mediane Klongröße von 10% (6-25 %) aufwiesen.

Es gibt erste Hinweise auf eine Assoziation tetraploider Klone mit einer ungünstigeren Prognose bei MM. Während mit FISH bei 11 Patienten tetraploide Plasmazellklone detektiert werden konnten, ist es mittels WGS nicht möglich, einen veränderten Ploidie-Status des kompletten Chromosomensatzes nachzuweisen. Hingegen ermöglichte die genomweite Sequenzierung bei 97 Patienten zusätzliche SV und CNV zu identifizieren, welche bei den FISH-Analysen, die auf spezifische Regionen beschränkt sind, nicht detektiert werden konnten. Dies betraf auch Aberrationen von prognostischer Bedeutung. Beispielsweise wies ein Patient eine TP53-Deletion auf, die an einen 17p-Zugewinn angrenzte. Die verwendete FISH-Sonde ließ den Zugewinn in der 17p-Region erkennen, umfasste aber nur einen kleinen Anteil des dele-

tierten Bereichs, weshalb die benachbarte del(17p) via FISH nicht identifiziert werden konnte. Einen weiteren prognostisch ungünstigen Faktor stellen 1p-Deletionen dar: Während FISH- und WGS-Analysen bei 22 Patienten übereinstimmend eine del(1p32) zeigten, war es mittels WGS möglich bei 24 weiteren Patienten eine del(1p) nachzuweisen, die außerhalb des von der FISH-Sonde markierten Bereichs lag.

Durch die Detektion von SNV ermöglicht WGS darüber hinaus ein Screening für potenziell klinisch nutzbare therapeutische Targets (z.B. Nachweis einer BRAF V600E-Mutation bei 5 Patienten) oder mit Resistenzen assoziierte Mutationen (z.B. mit Resistenz gegenüber immunmodulierenden Substanzen assoziierte CRBN-Mutationen bei 3 Patienten). Zudem können biallelische Veränderungen zeitgleich nachgewiesen werden: Bei 15 Patienten wurde neben einer del(17p) auch eine TP53-Mutation detektiert, was für eine sehr ungünstige Prognose spricht. Bei RRMM-Patienten hat WGS ferner das Potenzial, genetische Ursachen eines Rezidivs aufzuklären. So konnte bei zwei Patienten ein Verlust des therapeutischen Targets BCMA durch eine homozygote del(16p) identifiziert werden, wobei es sich um eine erworbene Resistenz nach Therapie mit gegen BCMA-gerichteten CAR-T-Zellen bzw. bispezifischen Antikörpern handelte.

Fazit: Zusammenfassend kann FISH vorteilhaft sein für Analysen bei Patienten mit einer geringen PZI (< 10 %), für die Detektion von Aberrationen in kleinen Subklonen und die Detektion eines aberranten Ploidie-Status. WGS ist von großem Vorteil bezüglich der Detektion biallelischer Veränderungen sowie von Rearrangements mit heterogenen Bruchpunkten und der Identifikation seltener Translokationspartner. WGS ermöglicht aber weit mehr als das: Die genomweiten Analysen können zur Klärung verschiedenster Fragestellungen im Krankheitsverlauf, z.B. hinsichtlich zunehmender Komplexität, Target-spezifischer Therapien sowie Therapieversagen, beitragen, und können relevante Informationen für klinische Entscheidungen liefern.

Literatur: M. Truger et al. FISH and WGS in Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma – WGS Will Affect Future Treatment Decisions, 63rd ASH Annual Meeting, Dec. 11-14, 2021, Abstr. #397 https://doi.org/10.1182/blood-2021-152412

Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG)

A. Fink. Die DCLLSG war bei der jährlichen Konferenz des ASH, die 2021 vom 11. bis 14. Dezember pandemiebedingt als Hybrid-Konferenz in Atlanta stattfand, mit insgesamt fünf Beiträgen vertreten. Barbara Eichhorst präsentierte die Auswertung des primären Endpunktes MRD der CLL13-Studie und Moritz Fürstenau stellte ebenfalls aus der CLL13-Studie den Vergleich unterschiedlicher MRD-Methoden vor.

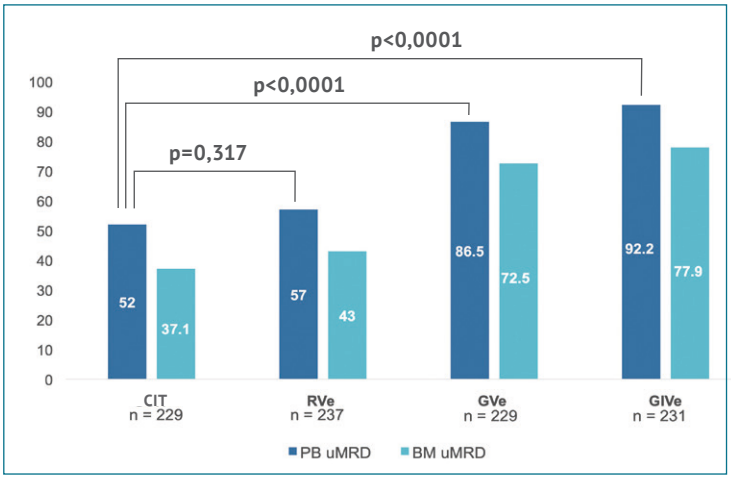
Randomisierte Phase-III-Studie zu Venetoclax-basierten, zeitlich begrenzten Kombinationstherapien (RVE, GVe, GIVe) im Vergleich zur Standard-Chemoimmuntherapie (CIT: FCR/BR) bei Erstlinienbehandlungen von fitten Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL): Erste Analyse eines co-primären Endpunkts der internationalen Intergroup-Studie GAIA (CLL13)

Die internationale vierarmige GAIA-Studie (CLL13, ClinicalTrials.gov: NCT02950051) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von drei auf Venetoclax (Ve) plus CD20-Antikörper-basierten Therapieschemata im Vergleich zur Standard-Chemoimmuntherapie (CIT), bestehend aus Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) oder Bendamustin + Rituximab (BR) als Frontline-Therapie für fitte Patienten mit CLL. Behandlungsnaive, therapiebedürftige fitte CLL-Patienten (CIRS ⩽6, Kreatinin-Clearance mit ≥ 70 ml/min) konnten in die internationale vierarmige GAIA-Studie (CLL13) eingeschlossen werden, wurden 1:1:1:1 randomisiert und erhielten entweder

- sechs Zyklen Chemoimmuntherapie (CIT) (FCR für Patienten ≤65 Jahre bzw. BR für Patienten >65 Jahre) oder
- Venetoclax und Rituximab (RVe 6 Zyklen Kombi, 6 Zyklen Venetoclax mono) oder
- Venetoclax und Obinutuzumab (GVe: 6 Zyklen Kombi, 6 Zyklen Venetoclax mono) oder
- Venetoclax, Obinutuzumab und Ibrutinib (GIVe: 6 Zyklen Dreifach-Kombi, 6 Zyklen Venetoclax-Ibrutinib, bei nachweisbarer MRD bis zu 36 Monate weiter mit Ibrutinib alleine).

Patienten mit TP53-Aberrationen waren wegen des CIT-Armes ausgeschlossen. Die co-primären Endpunkte der Studie waren die nicht nachweisbare minimale Resterkrankung (uMRD<10-4) mittels Durchflusszytometrie im peripheren Blut (PB) im Monat 15 (MO15, GVe vs. CIT) und das progressionsfreie Überleben (GIVe vs. CIT wird 2022 ausgewertet). Der co-Endpunkt uMRD wurde analysiert, nachdem die letzte MO15-MRD-Probe entnommen worden war (28. Februar 2021). Vergleiche hinsichtlich der uMRD wurden für alle Studienarme durchgeführt. Das Knochenmark wurde 3 Monate nach Ende der Behandlung bei Patienten mit klinischer kompletter Remission (CR) untersucht. Sekundäre Endpunkte wie Ansprechen und die Sicherheit wurden analysiert.

A: uMRD rates at Mo15



B: Treatment responses at Mo15

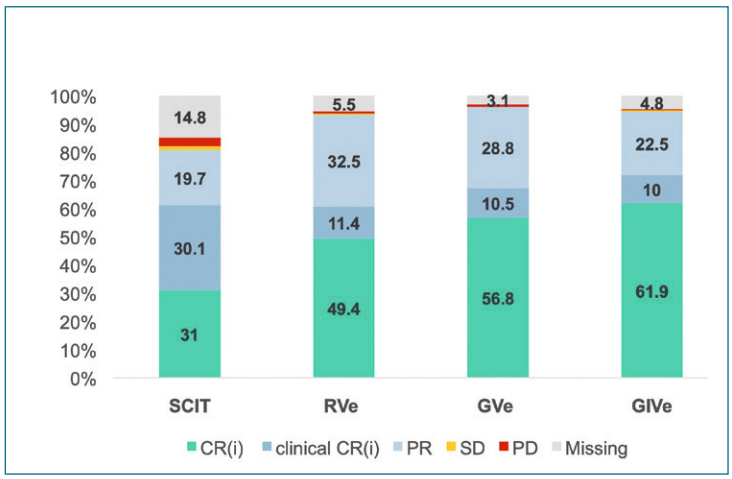


Abb. 1a: MRD-Raten mittels konventioneller 4 Farben Fluoreszenz-Zytologie im peripheren Blut (dunkles Blau) und Knochenmark (helles Blau) entsprechend der Studienarme.
Abb. 1b: Ansprechen nach den iwCLL-Richtlinien entsprechend der Studienarme: CIT=Chemoimmuntherapie; RVe=Rituximab-Venetoclax; GVe=Obinutuzumab-Venetoclax; GIVe=Venetoclax-Ibrutinib, Obinutuzumab

Ergebnisse: Zwischen 12/2016 und 09/2019 wurden insgesamt 926 Patienten (CIT: 229 (150 FCR, 79 BR), RVe: 237, GVe: 229, GIVe: 231) mit einem medianen Alter von 61 Jahren rekrutiert. Die Mehrheit hatten Binet B (37,8%) oder C (35,6%) und 56% hatten einen unmutierten IGHV-Status. Die mediane Beobachtungszeit betrug 27,9 Monate.

Die uMRD-Rate im GVe Arm war im Vergleich zum CIT Arm signifikant höher: 86,5% gegenüber 52,0% (p<0,0001) (siehe Abbildung 1A). GIVe zeigte ebenfalls eine höhere uMRD-Rate von 92,2% im Vergleich zu CIT (p<0,0001), RVe (57,0%) dagegen nicht (p=0,317). Die uMRD-Raten im Knochenmark lagen bei 37,1% (CIT), 43,0% (RVe), 72,5% (GVe) bzw. 77,9% (GIVe). Das Gesamtansprechen/komplette Remissionen (CR) sind in Abbildung 1B dargestellt. Die häufigsten Nebenwirkungen des Grades 3-5 waren Neutropenien (bei 50,5% aller Patienten), Thrombozytopenie (12,2%), Tumorlyse-Syndrom (7,5%), infusionsbedingte Reaktion (7,2%), febrile Neutropenie (6,5%) und Pneumonie (5,3%). Vorhofflimmern und Blutung traten im GIVe-Arm häufiger auf, während infusionsbedingte Reaktionen im GVe-Arm am häufigsten waren. Es traten 33 (CIT), 19 (RVe), 22 (GVe) und 21 (GIVe) Zeitmalignome auf. Tödliche Nebenwirkungen gab es bei 5 (CIT), 7 (RVe), 6 (GVe) und 9 (GIVe) Patienten.

Fazit: In der GAIA (CLL13) Studie waren die zeitlich begrenzten Therapien mit GVe und GIVe im Vergleich zur CIT hinsichtlich nicht-nachweisbarer MRD (uMRD) im peripheren Blut überlegen. Auch die uMRD-Raten im Knochenmark und die kompletten Remissionen (CR) waren bei GVe und GIVe höher als bei CIT.

Literatur: Barbara Eichhorst et al: A Randomized Phase III Study of Venetoclax-Based Time-Limited Combination Treatments (RVe, GVe, GIVe) Vs Standard Chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in Frontline Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) of Fit Patients: First Co-Primary Endpoint Analysis of the International Intergroup GAIA (CLL13) Trial, 63rd ASH Annual Meeting, Dec.11-14, 2021, Abstr. #71. https://doi.org/10.1182/blood-2021-146161

Hochauflösende Beurteilung der minimalen Resterkrankung (MRD) durch Next-Generation-Sequencing (NGS) und Hochsensitivitäts-Durchflusszytometrie (hsFCM) in der Phase-III-Studie GAIA (CLL13)

In der GAIA-CLL13 Studie wurden zusätzlich zur 4-Farben-FCM (uMRD definiert mit weniger als 1 CLL-Zelle in 10.000 Leukozyten (<10-4, uMRD4) die uMRD5 (= weniger als 1 CLL-Zelle in 100.000 Leukozyten (<10-5)) und uMRD6 (= weniger als 1 Zelle in 1.000.000 Leukozyten (<10-6) mit hochempfindlicher FCM (hsFCM) und Next-Generation-Sequencing (NGS) untersucht. Die MRD wurde zentral mittels FCM zu verschiedenen Zeitpunkten im peripheren Blut (PB) und beim Final Restaging (RE = zwei Monate nach Ende der Behandlung) im Knochenmark (BM) bewertet. Explorative post-hoc-MRD-Analysen wurden von der EuroClonality-NGS-Gruppe mit hochempfindlicher Durchflusszytometrie (hsFCM) und/oder einem Amplikon-basierten einstufigen NGS-Protokoll durchgeführt. Die MRD-Daten wurden im Hinblick auf die Kategorien uMRD5 und uMRD6 ausgewertet.

Ergebnisse: Die uMRD4-Raten mittels FCM im peripheren Blut und im Knochenmark aller CLL13-Patienten sind im Abstract oben dargestellt. HsFCM-Proben standen für 844 (MO9 PB),

863 (MO15 PB) und 744 (RE BM) Patienten zur Verfügung. 26 von 82 (31,7%, CIT), 45 von 132 (34,1%, RVe), 81 von 131 (61,8%, GVe) und 93 von 132 (70,5%, GIVe) erreichten eine uMRD5. Die uMRD5-Raten im Knochenmark betrugen 24,2% (23 von 95, CIT), 16,1% (27 von 168, RVe), 41,7% (65 von 156, GVe) bzw. 53,4% (86 von 161, GIVe) (Abbildung 2A). Der mediane MRD-Wert bei MO9 war bei CIT, GVe, GIVe (alle 1x 10-5) im Vergleich zu RVe (2x 10-5) durch hsFCM niedriger (Abbildung 2B). GVe und GIVe blieben zwischen MO9 und MO15 auf diesem niedrigen Niveau, die medianen MRD-Werte für CIT und RVe stiegen im gleichen Zeitraum auf 8,9 x 10-5 (CIT) und 3,1 x 10-5 (RVe). Während der Anteil der übereinstimmenden MRD-Ergebnisse zwischen PB und BM im CIT-Arm mit 14/34 (41,2%) geringer war, zeigten die Venetoclax-haltigen Arme einen höheren Anteil übereinstimmender Ergebnisse von 67/108 (62,0%, RVe), 70/101 (69,3%, GVe) und 71/104 (68,3%, GIVe).

Fazit: Mit HsFCM gelingt der Nachweis von MRD bei CLL unter 10-4 im peripheren Blut und Knochenmark, GVe und GIVe zeigten die höchsten uMRD5-Raten im peripheren Blut und im Knochenmark.

Literatur: Moritz Fürstenau et al. High Resolution Assessment of Minimal Residual Disease (MRD) By Next-Generation Sequencing (NGS) and High-Sensitivity Flow Cytometry (hsFCM) in the Phase 3 GAIA (CLL13) Trial. 63rd ASH Annual Meeting, Dec.11-14, 2021, Abstr. #72 https://doi.org/10.1182/blood-2021-147729

Weitere DCLLSG-Abstracts

Simon et al. Pooled Analysis of First-Line Treatment with Targeted Agents in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Aged 80 Years and Older, 63rd ASH Annual Meeting, Dec.11-14, 2021, Abstr. #1552

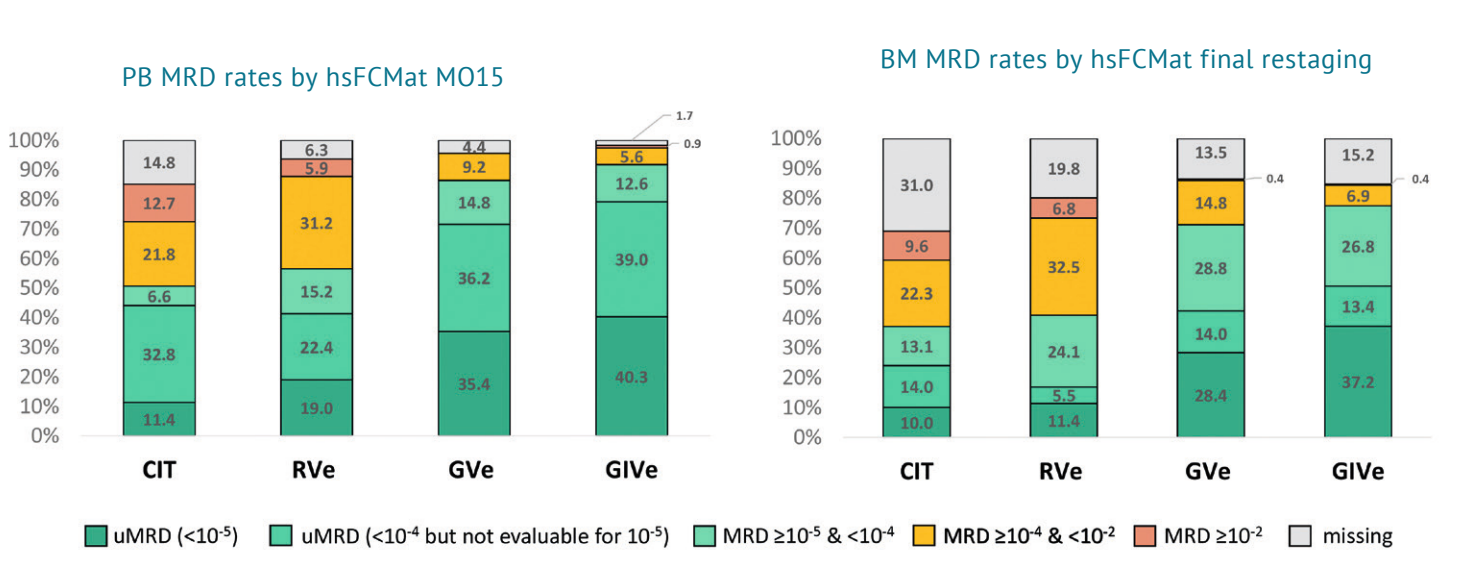


Abb. 2: MRD-Raten mittels hochsensitiver Fluoreszenz-Zytologie: links im peripheren Blut und im Knochenmark entsprechend der Studienarme: CIT=Chemoimmuntherapie; RVe=Rituximab-Venetoclax; GVe=Obinutuzumab-Venetoclax; GIVe=Venetoclax-Ibrutinib, Obinutuzumab

M. S. Davids et al. A Phase 2 Study of Venetoclax Plus Obinutuzumab Retreatment in Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, 63rd ASH Annual Meeting, Dec.11-14, 2021, Abstr. #2634

M. Fürstenau et al. Comparison of Tumor Lysis Syndrome (TLS) Risk Reduction and Incidence in Different Venetoclax-Based Combinations within the Randomized Phase 3 GAIA (CLL13) Trial 63rd ASH Annual Meeting, Dec.11-14, 2021, Abstr. #2639

German Lymphoma Alliance (GLA) – AG Indolente Lymphome

Eine EZH2-Genexpressionssignatur ist prädiktiv für die unterschiedliche Wirksamkeit der Chemotherapie unabhängig vom *EZH2*-Mutationsstatus bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die im Rahmen der GALLIUM-Studie behandelt wurden

O. Weigert. Patient*innen mit therapiebedürftigen follikulären Lymphomen (FL) in fortgeschrittenen Stadien sollen in erster Linie mit anti-CD20 Antikörper-basierten Immunochemotherapien behandelt werden (Hiddemann et al., S3 Leitlinie). In der

GALLIUM Studie (NCT01332968) erhielten diese Patient*innen entweder Rituximab (R) oder Obinutuzumab (G) in Kombination mit Bendamustin oder CHOP oder CVP (Marcus et al., NEJM 2017; Hiddemann et al., JCO 2018). Vor 2 Jahren hatte die Münchner Arbeitsgruppe bereits berichtet, dass *EZH2*-Mutationen - bei 22% [93 von 418 Fällen] nachweisbar - mit einem längeren progressionsfreien Überleben (PFS) assoziiert waren, wenn diese Patient*innen CHOP/CVP Regime erhielten, sowohl im R- als auch im G-Arm. Der *EZH2*-Mutationsstatus hatte hingegen keinen Einfluss auf das Therapieergebnis mit Bendamustin-haltigen Regimen (Jurinovic et al., Blood (2019) 134 (Supplement 1): Abstract 122).

Ergebnisse: In einer aktuellen Analyse von RNA-Sequenzierungsdaten (N=134) konnte die Arbeitsgruppe nun zeigen, dass eine zuvor beschriebene EZH2-Gensignatur (Pastore et al., Lancet Oncology 2015) signifikant mit dem *EZH2*-Genmutationsstatus und längerem PFS assoziiert war (EZH2_mut Cluster). Interessanterweise hatte eine Subgruppe von Patient*innen im EZH2_mut-Cluster keine *EZH2*-Mutationen (47/67, 45%), dafür aber gehäuft andere Alterationen, unter anderem Chr.7 gain mit *EZH2*-Überexpression. Patient*innen ohne *EZH2*-Mutationen aber mit einer EZH2_mut-Signatur hatten - vergleichbar mit *EZH2*-Mutationen - ein längeres PFS nach CHOP/CVP-haltigen Regimen, während Patient*innen im EZH2_WT-(wild type)-Cluster ein längeres PFS nach Bendamustin-haltigen Regimen hatten. Die EZH2_mut-Gensignatur war mit einem bestimmten Tumormikromilieu assoziiert, z.B. vermehrt TFH-Zellen und M0-Makrophagen.

Fazit: Somit sind nicht nur der *EZH2*-Mutationen, sondern auch die EZH2-Gensignatur vielversprechende prädiktive Biomarker, die bei der Auswahl des individuell wirksameren Chemotherapie-Backbones helfen können.

Literatur: V. Passerini et al. An EZH2 Gene Expression Signature Is Predictive of Differential Efficacy of Chemotherapy Irrespective of *EZH2* Mutation Status in Patients with Follicular Lymphoma Treated within the GALLIUM Trial. 63rd ASH Annual Meeting, Dec. 11-14, 2021, Abstract #39, https://doi.org/10.1182/blood-2021-147751

In einem weiteren Abstract der Arbeitsgruppe wurden funktionelle Untersuchungsergebnisse präsentiert, die die zugrundeliegende Biologie der unterschiedlichen Wirksamkeit von bestimmten Chemotherapie-Regimen in Abhängigkeit vom *EZH2*-Mutationsstatus erklären kann:

L. C. Adolph et al. CHOP but Not Bendamustine Reverses *EZH2* Y641 Mutation Induced MHC-I/II Loss in Human Lymphoma Models. 63rd ASH Annual Meeting, Dec. 11-14, 2021, Abstract #2391, https://doi.org/10.1182/blood-2021-144803

Europäisches MCL Netzwerk (EMCLN)

Rituximab-Lenalidomid (R2)-Erhaltung ist Rituximab-Erhaltung nach Erstlinien-Immunchemotherapie bei Mantelzell-Lymphom überlegen

S. Böttcher. Eine Rituximab-Erhaltungstherapie ist seit Jahren Standard für jüngere wie ältere Patienten mit Mantelzell-Lymphom. Ob sich diese Ergebnisse durch die Hinzunahme von Lenalidomid weiter verbessern lassen, war die Hauptfragestellung der EU MCL R2 Elderly Studie des Europäischen MCL Netzwerks. Auf dem ASH 2021 konnten erste Ergebnisse dieser sehr großen Primärtherapiestudie für ältere Patienten vorgestellt werden. 620 Patienten wurden zunächst zwischen zwei Immunchemotherapien randomisiert. Mit einer zweiten Randomisation wurden dann Erhaltungstherapien verglichen. Eine 2-jährige Kombinationstherapie aus Rituximab und Lenalidomid verlängerte das mediane PFS auf 5,1 Jahre (3,0 Jahren unter Rituximab-Monotherapie; p=0,0003), wies jedoch erwartungsgemäß auch mehr hämatologische Nebenwirkungen auf. Die Studie hat somit ihren primären Endpunkt erreicht und könnte damit Wege zur Wirkungsverbesserung der Erhaltungstherapie aufzeigen. Trotz des eindrucksvollen Ergebnisses in Bezug auf das PFS wird man sicherlich noch Daten zu Subgruppenanalysen, zur Therapieadhärenz, zur ersten Randomisierung und wahrscheinlich auch eine längere Nachbeobachtung benötigen, um diese Daten endgültig einordnen zu können.

Literatur: V. Ribrag et al. Rituximab-Lenalidomide(R2) Maintenance Is Superior to Rituximab Maintenance after First Line Immunochemotherapy in Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL R2 Elderly Clinical Trial. 63rd ASH Annual Meeting Dec. 11-14, 2021, Abstr. #379 https://doi.org/10.1182/blood-2021-149600

Hinzunahme von hochdosiertem Cytarabin zur Immunchemotherapie vor autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom im Alter von 65 Jahren oder jünger (MCL Younger): Langfristige Nachbeobachtung der randomisierten, offenen Phase-3-Studie des Europäischen MCL Netzwerks

S. Böttcher. Für jüngere Patienten bleibt eine Induktionstherapie unter Einschluss von hochdosiertem Cytarabin gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation aktueller Standard. Die Überlegenheit der Cytarabin-haltigen Behandlung verglichen mit einer R-CHOP-Induktion war in der MCL Younger Studie des Europäischen MCL Netzwerks gezeigt worden (Hermine et al., Lancet, 2016). Ein Update nach mehr als 10-jähriger Nachbeobachtung wurde nun auf dem ASH

als Vortrag präsentiert. Die Zeit bis zum Therapieversagen war auch in der Langzeitnachbeobachtung statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Studienarmen (p=0,038; HR: 0,59). Nach 10 Jahren waren 43% aller Patienten nach Cytarabin-haltiger Induktion und Konditionierung, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation, ohne Therapieversagen (ohne Cytarabin: 27%). Nach Anpassung auf Unterschiede im MIPI konnte nun auch erstmals eine Überlegenheit der cytarabinhaltigen Therapie im Gesamtüberleben dargestellt werden. Die GLA als Teil des Europäischen MCL Netzwerkes hofft, diesen Therapiestandard durch den Einschluss von Ibrutinib weiter zu verbessern und möglicherweise sogar die autologe Stammzelltransplantation ersetzen zu können (TRIANGLE-Studie, vollständig rekrutiert).

Literatur: O. Hermine et al. Addition of High-Dose Cytarabine to Immunochemotherapy before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients Aged 65 Years or Younger with Mantle Cell Lymphoma (MCL Younger): A Long-Term Follow-up of the Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. 63rd ASH Annual Meeting Dec. 11-14, 2021, Abstr. #380 https://doi.org/10.1182/blood-2021-149600

R-Hochdosisiertes Cytarabin/Dexamethason (R-HAD) plus Bortezomib ist bei rezidiviertem Mantelzell-Lymphom besser als nur R-HAD: Eine randomisierte Phase-3-Studie des Europäischen MCL-Netzwerks

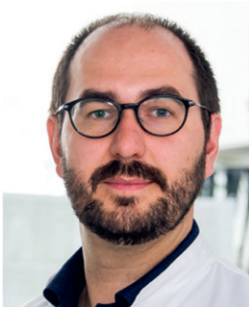
S. Böttcher. Die R-HAD-Studie des Europäischen MCL Netzwerks versuchte, die überzeugenden Ergebnisse für Hochdosis-Cytarabin in Kombination mit Rituximab auch in der Rezidivsituation zu nutzen und randomisiert durch die Hinzunahme von Bortezomib weiter zu verbessern. Martin Dreyling konnte die Endergebnisse dieser Studie auf dem ASH 2021 als Vortrag vorstellen. Es wurden 128 ältere Patient*innen mit Mantelzell-Lymphom eingeschlossen, die zumeist im ersten Rezidiv behandelt wurden. Die Studie war positiv: Die Zeit bis zum Therapieversagen wurde von median 2,6 Monate unter Hochdosis-Cytarabin auf 12 Monate erhöht, wenn zusätzlich mit Bortezomib behandelt wurde (p=0,045; HR 0,68). Dieser Effekt wurde vor allem von Patienten getragen, die in ihren bisherigen Therapien kein Cytarabin erhalten hatten. Die Studie belegt erneut die Wirksamkeit von Bortezomib-haltigen Kombinationen beim Mantelzell-Lymphom.

Literatur: M. Dreyling et al. R-High Dose Cytarabine/Dexamethasone (R-HAD) Plus Bortezomib Is Superior to R-HAD Only in Relapsed Mantle Cell Lymphoma: A Randomized Phase 3 Trial of the European MCL Network. 63rd ASH Annual Meeting Dec. 11-14, 2021, Abstr. #383

Ankündigung: International Symposium on Hodgkin Lymphoma



Artur-Pappenheim-Preis 2021 der DGHO



Florian Scherer, Facharzt an der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Freiburg und Mitglied der ZNS-Lymphom-Studiengruppe, wurde für seine Forschungsarbeit „Die Bedeutung zirkulierender Tumor-DNA als nicht-invasiver Biomarker bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen“ von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) mit dem Artur-Pappenheim-Preis ausgezeichnet. Der Preis wurde im Rahmen der DGHO-Jahrestagung im Oktober 2021 überreicht und ist mit 7.500 Euro dotiert. Grundlage sind mehrere Publikationen in den Journalen: Science Translational Medicine, Blood, Journal of Clinical Oncology, Cell.

Foto: PD Dr. Florian Scherer, UK Freiburg

Czernecki-Donelly Award 2021 des Europäischen MCL-Netzwerks

Der mit 5.000 Euro dotierte Czernecik-Donnely-Preis des europäischen MCL-Netzwerks wurde Ende Oktober 2021 beim Jahrestreffen des MCL-Netzwerks an die Molekularpathologin **Silvia Beà** (Hospital Clinic Barcelona) für Ihre Arbeit zu genomischen und epigenomischen Erkenntnissen über die Entstehung, Pathogenes und das klinische Verhalten von Mantelzell-Lymphom-Subtypen verliehen.

Literatur: Ferran Nadeu et. al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. Blood. 2020 Sep 17;136(12):1419-1432.

GLA Awards 2021 vergeben

Den von der German Lymphoma Alliance (GLA) in Erinnerung an Michael Pfreundschuh vergebenen GLA Award 2021 "Lymphoma Clinical Research" teilen sich **Stefan Alig,** Universität München (z.Z. Palo Alto) für seine Arbeit zu Tumor-DNA-Spiegeln bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und **Fabian Frontzek,** Universität Münster, für das 10-Jahres-Follow-up des Vergleichs zwischen Rituximab plus Hochdosis-Chemotherapie (MegaCHOEP) vs. konventioneller Chemotherapie (CHOEP-14) bei jungen Hochrisikopatienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom. Der Award ist mit 5.000 Euro dotiert.

Tobias Roider, Universität Heidelberg, hat den ebenfalls mit 5.000 Euro dotierten GLA Award 2021 „Lymphoma Biology“ erhalten. Grundlage für den Preis war seine Arbeit zur Entschlüsselung der intratumoralen Heterogenität nodaler B-Zell-Lymphome auf der Ebene der Transkription, der Genetik und des Ansprechens auf Medikamente.

Literatur: TS. Alig et al. Short Diagnosis-to-Treatment Interval Is Associated With Higher Circulating Tumor DNA Levels in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 39:2605-2616);

F. Frontzek et al. Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol 2021 Apr;8(4):e267-e277. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00022-3;

T. Roider et al. Dissecting intratumour heterogeneity of nodal B-cell lymphomas at the transcriptional, genetic and drug-response levels. Nat Cell Biol 22, 896–906 (2020). https://doi.org/10.1038/s41556-020-0532-x

Cereblon Enhancer Methylierung ist ein neuer IMiD Resistenzmechanismus im Multiplen Myelom

Haertle, L. Bei der Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) spielen Immunmodulatoren (IMiDs) eine wichtige Rolle. Die Entwicklung von Resistenzen ist allerdings ein zentrales Problem, deren zugrundeliegende molekularen Ursachen nur unzureichend verstanden sind. In Metaanalysen wurden nur in maximal einem Drittel aller resistenter Patienten genomische

Mutationen festgestellt, z.B. für Cereblon (CRBN), dem Zielprotein der IMiDs oder in anderen assoziierten Genen. Dies deutet auf die Existenz alternativer Mechanismen hin und veranlasste die Autoren dieses Blood Brief Reports dazu, epigenetische Genregulation (DNA-Methylierung) in neu diagnostizierten (NDMM) sowie in IMiD relabierten oder refraktären Patienten (rrMM) zu untersuchen. Dabei zeigte sich eine hohe interindividuelle Varianz (von 0% bis 84% Methylierung) in einem aktiven, intronischen CRBN Enhancer, wobei ein hoher Methylierungsgrad mit einem entsprechend verringerten Expressionslevel (P=0,008) korrelierte. Während gesunde Plasmazellen eine durchschnittliche Methylierung von 24,27%±14,95% (n=52) hatten, vergleichbar mit NDMM (n=79), stiegt die Methylierung bei rrMM signifikant an (40,59%±27,65%; n=27; P=0,002). Insgesamt waren 66,67% der IMiD resistenten Patienten hypermethyliert. In Zellkulturversuchen konnte zudem demonstriert werden, dass die Methylierung durch eine Vorbehandlung mit demethylierenden Substanzen (5-Azacitidin oder Decitabin) reduziert werden kann. So vorbehandelte Zellen reagierten sensitiver auf eine anschließende Lenalidomid-Exposition (P=0,01). Inwieweit hypomethylierende Substanzen zur IMiD-Resensibilisierung auch beim Menschen eingesetzt werden können ist derzeit noch unklar. Erste Ergebnisse in 24 Patienten (ROAR-Studie) legen aber resistenzverringernde Effekte nahe (Kalff et al., 2019, Leuk Lymphoma).

Literatur: Haertle L, Barrio S et al. Cereblon Enhancer Methylation and IMiD Resistance in Multiple Myeloma, Blood. 2021 Nov 4;138(18):1721-1726.

Neue Wirkstoffe und Arzneimittel

Multiples Myelom

CAR-T-Zell-Therapie mit Idecabtagen-Vicleucel

S. Sauer, M.-S. Raab. Idecabtagen-Vicleucel wurde im August 2021 von der EMA als erstes BCMA-CAR-T-Zell-Produkt für Patienten mit rezidivierter/refraktärer Myelomerkrankung zugelassen. Die Behandlung ist indiziert für Patienten in progredienter Krankheitssituation nach mindestens drei vorausgegangenen Therapielinien, inklusive Proteasominhibitoren, Immunmodulatoren und Anti-CD38-Antikörper. Die KarMMa-Studie (NCT03361758), die zur Zulassung führte, zeigte als primären Endpunkt eine Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) von 73% der insgesamt 128 Patienten; davon wurde bei 33% eine Komplettremission (complete response, CR) oder eine stringente Komplettremission (sCR) beobachtet, wobei 26% der Patienten einen MRD-negativen Status erreichten. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 8,8 Monate. Die Subgruppe der Patienten mit einer CR oder sCR erreichte dabei allerdings ein deutlich längeres und in dieser intensiv vorbehandelten Gruppe beeindruckendes medianes PFS von 20,2 Monaten. Das Spektrum der Nebenwirkungen ist dabei vergleichbar mit anderen CAR-T-Zelltherapien, wenngleich die Rate schwerer Toxizitäten (≥ Grad 3) bei der Therapie mit Ide-Cel insgesamt gering ausfällt. Dies zeigt sich insbesondere im Hinblick auf die Neurotoxizität: Diese trat bei insgesamt 18% der Patienten auf, jedoch kam es nur bei 3% zu einer Grad 3 Toxizität; eine Neurotoxizität >Grad 3 wurde nicht beobachtet.

Zusammenfassend stellt die Zulassung dieses BCMA-CAR-T-Zell-Produktes für Patienten mit refraktärer und intensiv vorbehandelter Myelomerkrankung eine vielversprechende Therapieoption dar. Derzeit kann diese Therapie in Deutschland nur wenigen Patienten pro Monat angeboten werden. Es wird jedoch erwartet, dass sich die Produktionskapazität im Lauf dieses Jahres verbessert und somit dieser Engpass überwunden werden kann.

Literatur: Munshi NC et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):705-716. doi: 10.1056/NEJMoa2024850. PMID: 33626253.

Anderson LD et al. decabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: Updated KarMMa results. Journal of Clinical Oncology 39, 2021 (suppl 15; abstr 8016); ASCO 2021 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8016

Weitere Informationen:

Prof. Dr. M.-S. Raab, Dr. S. Sauer
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie
Universitätsklinikum Heidelberg
marc.raab@med.uni-heidelberg.de
sandra.sauer@med.uni-heidelberg.de



Lebensqualität trotz Lymphom-Erkrankung



© khtc/Unsplash

S. Hellmich. Eine Lymphomdiagnose als schwere und potentiell lebensverkürzende Erkrankung ruft bei Betroffenen meist einen Schockzustand und damit verbunden Fragen und Ängste hervor. Warum bin ich erkrankt? Was sind jetzt die nächsten Schritte? Werde ich wieder ganz gesund? Wie belastend ist die Therapie? Wie wird diese Erkrankung bzw. Therapie mein Wohlbefinden und die Qualität meines Lebens beeinflussen? Während sich einige Fragen im Gespräch mit dem Behandlungsteam faktenbasiert diskutieren oder klären lassen, ist die Frage nach der gesundheitsbezogenen Qualität des eigenen Lebens oft weniger klar zu fassen.

Dimensionen der Lebensqualität

Lebensqualität ist ein abstrakter Begriff, der eine Vielzahl von Aspekten umfasst, die von Mensch zu Mensch unterschiedlich gewichtet und bewertet werden. Für die Mehrzahl der Patient*innen scheinen das körperliche Wohlbefinden, die Selbstständigkeit im Alltag, seelische Stabilität und ein sicheres Umfeld eine hohe Bedeutung für die Lebenszufriedenheit zu haben (Krebsinformationsdienst, 2022). Zum körperlichen Wohlbefinden gehören vor allem die Kontrolle von Beschwerden und Schmerzen sowie das Management von therapieassoziierten Nebenwirkungen – Bereiche, in denen das Behandlungsteam in der Regel unterstützend und lindernd tätig sein kann. Für einige Patient*innen ist der möglicherweise veränderte Blick in den Spiegel ein zusätzlicher Aspekt, der das Selbstbild und damit die Wahrnehmung von Erkrankung und Therapie beeinflusst. Für andere stellen die mögliche Einschränkung von Mobilität oder Arbeitsfähigkeit sowie ganz alltäglicher Dinge wie Essen und Trinken oder liebgewonnener Hobbys wichtige Dimensionen dar, die sie als autonome Wesen in Frage stellen. Die erforderliche Auseinandersetzung mit neuen Rollen (Selbstständigkeit vs. Hilfsbefürftigkeit), die (vorübergehende) Stornierung von Lebensaufgaben (Berufstätigkeit, Carearbeit, Ehrenamt etc.) sowie von Weiterentwicklungswünschen (Karriereplanung, Familienplanung, Endlichkeit des Lebens) berühren wichtige soziale und emotionale Aspekte des Begriffs der Lebensqualität. Sollte die Erkrankung auch zu einer finanziellen oder familiären Destabilisierung führen, hat das einen Einfluss darauf, wie Patient*innen ihre Erkrankung wahrnehmen und ob sie ihr Leben trotz ihrer Erkrankung weiterhin als lebenswert und qualitativ wertvoll empfinden.

Lebensqualität in onkologischen Studien

Die Lebensqualität – manchmal unter dem umfassenderen Oberbegriff des „patient-reported outcome“ (PRO) eingeordnet – ist ein Kriterium, das nicht nur bei Therapieentscheidungen relevant ist (lesen Sie dazu auch den Artikel von A. Fleischer & L. Heimeshoff auf Seite 9), sondern auch bei der Durchführung klinischer Studien erhoben (Kreissl et al., 2020) und schließlich bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln oder Therapiemethoden (IQWIG-Methodenpapier, Version 6.1.) berücksichtigt wird. Um die Lebensqualität in klinischen Studien zu messen, bedienen sich Fachleute verschiedener Methoden. Um den Aktivitätsstatus von Erkrankten definieren zu können, werden unter anderem der Karnofsky-Index oder der ECOG-Status verwendet. Der Karnofsky-Index beschreibt elf (0 bis 10) und der ECOG-Aktivitätsstatus sechs (0 bis 5) verschiedene Abstufungen der körperlichen Leistungsfähigkeit. Beurteilt werden hier die Mobilität, die Fähigkeit zur Selbstversorgung bzw. die Pflegebedürftigkeit von Erkrankten. Beide ermöglichen eine Fremdeinschätzung des Allgemeinzustandes onkologischer Patient*innen, die Beurteilenden sind meist das ärztliche oder pflegerische Fachpersonal. Erhebungsinstrumente, die die direkte Befragung von Krebspatientinnen und –patienten vorsehen, sind zum Beispiel die Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Die EORTC-Fragebögen sind international akzeptierte Verfahren zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient*innen und werden im Rahmen klinischer Studien häufig eingesetzt (Bullinger et al., 2020). Mit dem Ziel, die subjektive Wahrnehmung sowohl positiver als auch negativer Aspekte von Symptomen (physische, emotionale, soziale und kognitive Funktionen) sowie Nebenwirkungen der Behandlung zu erfassen, sind diese über den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 hinaus auch auf konkrete Krebserkrankungen zugeschnitten (so z.B. der Fragebogen EORTC QLQ-NHL-HG29 für Patientinnen und Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom) und haben das Ziel, die bei unterschiedlichen Erkrankungen und Therapieverfahren verschiedenen Facetten gesundheitsbezogener Lebensqualität umfassend abzubilden.

Verbesserung der Lebensqualität – was hilft?!

Um die Lebensqualität onkologischer Patient*innen zu erhalten oder zu verbessern, gibt es vielfältige Möglichkeiten, die onkologische Behandlungszentren entweder selbst oder in Kooperation mit Krebsberatungsstellen, Selbsthilfegruppen oder psychoonkologischen Fachabteilungen durchführen. Ebenso ist die onkologische Rehabilitation integraler Bestandteil der Versorgung krebskranker Menschen, die im Anschluss an eine onkologische Therapie oft mit einem multimodalen und integrativen Ansatz darauf abzielt, die Belastungen der Patient*innen zu vermindern und ihre Lebensqualität zu erhöhen (Heim et al., 2019). Auch palliative Maßnahmen für Erkrankte, deren Krebserkrankung nicht geheilt werden kann, wollen in erster Linie die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten sowie der Angehörigen erhalten oder verbessern (AWMF-Leitlinie Palliativmedizin, 2021).

Zukünftig möchte das KML verschiedene Angebote und Maßnahmen vorstellen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Lymphomen in den Blick nehmen und verbessern wollen.

In diesem Zusammenhang fragen wir Sie:

Was sind Ihre Erfahrungen und Gedanken zum Thema Lebensqualität? Welche Erfahrungen haben Sie konkret gemacht und wie schaffen Sie es als Patient*in, trotz Ihrer Erkrankung ein gutes Leben zu führen? Oder wenn Sie auf der Ebene der Behandelnden tätig sind: Was machen Sie, um Ihre Patient*innen in Bezug auf Ihre Lebensqualität zu unterstützen? **Schreiben Sie uns!** Wir möchten Ihre Themen gern aufgreifen und dazu beitragen, dass nicht nur die Therapien immer besser werden, sondern es von Lymphomen und Leukämien betroffenen Menschen auch darüber hinaus gut geht.

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.
Gleueler Str. 176-178
50935 Köln
lebensqualitaet@lymphome.de

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

Literatur: Krebsinformationsdienst, Online-Information „Lebensqualität und Krebs“, https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/krankheitsverarbeitung/lebensqualitaet.php (Stand. 12.01.2012; abgerufen am 31.01.2022)

S. Kreissl et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Hodgkin Lymphoma: A Longitudinal Analysis of the German Hodgkin Study Group, J Clin Oncol 38:2839-2848 (2020) https://doi.org/10.1200/JCO.19.03160

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG): Allgemeine Methoden (Version 6.1), Köln. Online verfügbar: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf (Stand: 24.01.2022; abgerufen am 01.02.2022)

EORTC. Quality of Life. https://qol.eortc.org/quality-of-life/ (Stand: ohne Angabe; abgerufen am 01.02.2022)

M. Bullinger et al. Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie. In: J. R. Siewert et al: Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie. S. 397-408. Springer. 2010

M. E. Heim et al. Verbesserung der Lebensqualität durch integrative onkologische Rehabilitation. Complement Med Res. 2019;26(3):166-173. doi: 10.1159/000495421

AWMF online. Erweiterte S3–Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/128-001OL.html Kurzversion 2.3. Stand: Februar 2021. AWMF-Registernummer: 128/001OL; abgerufen am 01.02.2022)

Termine

30. Apr – 3. Mai 2022 | 128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) | WIESBADEN + VIRTUELL

6. + 7. Mai 2022 | 5th Würzburg Myeloma Workshop | WÜRZBURG

6. + 7. Mai 2022 | 46. OSHO-Frühjahrsberatung | DESSAU

20. Mai 2022 | Studientreffen der GMMG | VIRTUELL

21. Mai 2022 | 10. Sommersymposium Lymphome & Leukämien | VIRTUELL

26. + 27. Mai 2022 | Phase-I/II- Meeting des EMCLN | München

9. – 12. Jun 2022 | EHA2022 Congress | WIEN (ÖSTERREICH) + VIRTUELL

23. + 24. Jun 2022 | OSHO-Fortbildungsakademie, Modul 5: Lymphome und Multiples Myelom | BERLIN

23. + 24. Jul 2022 | 25. DLH-Patientenkongress | WÜRZBURG

8. – 10. Sep 2022 | XIII International Workshop of the German CLL Study Group | SAVE THE DATE

7. – 10. Okt 2022 | Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie | WIEN

10. Okt 2022 | KML-Symposium bei DGHO-Jahrestagung | WIEN (ÖSTERREICH)

22. – 24. Okt 2022 | International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL) KÖLN + VIRTUELL

27. – 29. Okt 2022 | Jahrestreffen des EMCLN | SEVILLA (SPANIEN)

9. – 12. Nov 2022 | GLA Studientreffen 2022 | BERLIN

13. – 16. Nov 2022 | 35. Deutscher Krebskongress | BERLIN

14. Nov 2022 | KML-Symposium beim DKK2022 | BERLIN

10. – 13. Dez 2022 | 64th ASH Meeting & Exhibition | NEW ORLEANS (USA)

Weitere Termine unter https://lymphome.de

Dieser Newsletter wurde unterstützt von:

abbvie · ESTEVE · gsk · janssen · AMGEN · Incyte · HEXAL A Sandoz Brand · Takeda

Wir danken den genannten Firmen für die finanzielle Unterstützung dieses Newsletters. Diese 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
https://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. rer. nat. Birgit Fath (BF) Köln

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

Ihre Ansprechpartner im KML

Dr. rer. nat. 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

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

Kompetenznetz Maligne Lymphome