

News

Sonderheft

25. Lymphom-Workshop 16. und 17. Dezember 2022



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER
TZM MÜNCHEN

Zeitschrift des Tumorzentrums München
und des CCC München an den Medizinischen
Fakultäten der Ludwig-Maximilians-
Universität München und der Technischen
Universität München

- **Folikuläres und Mantelzell-Lymphom**
Martin Dreyling
- **Projekte der Studiengruppe StiL**
Mathias Rummel
- **Aggressive B-Zell-Lymphome**
Lorenz Trümper
- **Intensivmedizin bei Krebspatienten**
Michael von Bergwelt
- **Hodgkin-Lymphom**
Peter Borchmann
- **Multipl. Myelom**
Florian Bassermann
- **Moderne Lymphom-Diagnostik**
Torsten Haferlach
- **Chronische Lymphatische Leukämie**
Michael Hallek
- **PET bei Lymphomen**
Wolfgang Weber
- **Update Digitale Patientenversorgung**
Siegfried Jedamzik
- **Lehren aus der Corona-Krise**
Clemens Wendtner

Chemotherapie-frei für nicht-hochdosisfähige Patienten mit R/R DLBCL:¹

MINJUVI[®] + Lenalidomid direkt ab dem 1. Rezidiv²

- ▶ In 2L: Fast **50% CR-Rate^{3,a}** und **über 3,5 Jahre anhaltendes Ansprechen^{4,b}**
- ▶ Je früher desto besser – fast **4 Jahre mOS** in 2L^{4,c}
- ▶ **CD19-gerichtete Immuntherapie⁵**

AMBULANT einsetzbar beim R/R DLBCL⁶

MINJUVI[®]
tafasitamab

R/R DLBCL: refraktäres oder rezidiertes diffuses großzelliges B-Zell Lymphom, **CR:** Komplettremission, **mOS:** medianes Gesamtüberleben, **2L:** 2. Therapielinie.

a In der Gesamtpopulation betrug die CR-Rate 40%, in der Subgruppe von Patienten in 2. Therapielinie 47,5%, bzw. > 2. Therapielinie 32,5%. **b** 43,9 Monate. **c** 45,7 Monate.

1 Onkopedia Leitlinie, Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Stand Juli 2022. **2** Aktuelle Fachinformation MINJUVI[®]. **3** Duell J et al., J Clin Oncol. 2021; 39 (suppl 15; abstr 7513). **4** Duell J et al., Haematologica. 2021; 106(9): 2417 – 26. **5** Gambella M et al., Front. Immunol. 2022; 13: 837457. **6** S3-Leitlinie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0 – Oktober 2022.

MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Tafasitamab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Bevor Sie MINJUVI verschreiben, lesen Sie bitte die vollständige Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Tafasitamab. Nach Rekonstitution enthält jeder ml der Lösung 40 mg Tafasitamab. Tafasitamab ist ein humanisierter CD19-spezifischer monoklonaler Antikörper, der Immunglobulin-G (IgG)-Subklasse, hergestellt in Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) mittels rekombinanter DNA-Technologie. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche von MINJUVI enthält 7,4 mg Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: Natriumcitrat (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20. **Anwendungsgebiete:** MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10):* Bakterielle, Virus- und Pilzinfektionen, einschließlich opportunistische Infektionen mit tödlichem Ausgang (z. B. bronchopulmonale Aspergillose, Bronchitis, Pneumonie und Harnwegsinfektion), Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Hypokaliämie, Appetit vermindert, Dyspnoe, Husten, Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Ausschlag (beinhaltet verschiedene Arten von Ausschlag, z. B. Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, erythematöser Hautausschlag), Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Asthenie (einschließlich Unwohlsein), Ermüdung, Ödem peripher, Fieber. *Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100, < 1/10):* Sepsis (einschließlich neutropenische Sepsis), Basalzellkarzinom, Lymphopenie, Hypogammaglobulinämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie, Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, Nasenverstopfung, Hyperbilirubinämie, Transaminasen erhöht (beinhaltet ALT und/oder AST erhöht), Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperhidrosis, Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Kreatinin im Blut erhöht, Schleimhautentzündung, Gewicht erniedrigt, C-reaktives Protein erhöht, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion. **Verkaufsabgrenzung:** Deutschland: Verschreibungspflichtig, Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FX12. **Inhaber der Zulassung:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Niederlande. **Weitere Informationen:** Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Dosierung und Art/Dauer der Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). **Stand:** 03/2022

MINJUVI[®] (Tafasitamab) is under license from MorphoSys AG

© 2023 Incyte Biosciences Germany GmbH, München. Alle Rechte vorbehalten.

Liebe Leserin, lieber Leser,

im November 1997, also vor ziemlich genau 25 Jahren, fand der erste Lymphom-Workshop, damals – wegen der Nähe zum Flughafen München – in Freising statt, später dann jährlich in diversen Kongresshotels in München, zuletzt sogar virtuell und hybrid. Begründer waren Dr. Lothar Böning, PD Dr. Franz-Jürgen Tigges und Dr. Wolfgang Abenhardt aus der Münchner Onkologischen Praxis im Elisenhof. Maßgeblich beteiligt war weiterhin Prof. Dr. Michael Hallek, seinerzeit noch Privatdozent und Oberarzt im Klinikum Innenstadt der LMU, heute Direktor der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik zu Köln.

1997 wurde die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) noch mit Chlorambucil, später dann mit Bendamustin und FC behandelt. Die Chemotherapie der Wahl bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) war das CHOP-Regime. Rituximab wurde erst 2009 für die CLL offiziell zugelassen. Ibrutinib als erster BTK-Inhibitor war erst ab 2014 allgemein verfügbar. Als Grundlage des ersten Lymphom-Workshops wurde ein in der Onkologischen Praxis am Elisenhof angesiedeltes Lymphomregister gegründet, das Realdaten (Real World Data, RWD) erheben und Studienteilnahmen vermitteln sollte. Dieses Register wurde Jahre später Teil des heute noch bestehenden IOMEDICO-Registers, um Mehrfacherhebungen zu vermeiden.

Seit 1997 hat sich sehr viel getan. Sinn dieses Sonderheftes der TZM/CCCM-News soll sein, die explosive Entwicklung auf dem Gebiet der Lymphomtherapie zu beleuchten und den State of the Art zu dokumentieren. Ich freue mich sehr, dass es gelungen ist, für die Veranstaltung und die jetzt vorliegende Dokumentation wieder bekannte Mindleader und Vorsitzende maßgeblicher Studien als Referenten zu gewinnen.

Wenn dieses Heft neben den vielen Quellen zur Arbeitsgrundlage Ihrer täglichen Arbeit wird und nicht ungelesen im Bücherschrank verschwindet, hat sich der Aufwand gelohnt.



Dr. med. Wolfgang Abenhardt
OncoConsult · Ressweg 17 · 82205 Gilching

Inhalt

- 4 **Follikuläres und Mantelzell-Lymphom** – Martin Dreyling
- 6 **Projekte der Studiengruppe StiL** – Mathias Rummel
- 6 **Aggressive B-Zell-Lymphome** – Lorenz Trümper
- 8 **Intensivmedizin bei Krebspatienten** – Michael von Bergwelt
- 10 **Hodgkin-Lymphom** – Peter Borchmann
- 11 **Multiples Myelom** – Florian Bassermann
- 12 **Moderne Lymphom-Diagnostik** – Torsten Haferlach
- 14 **Chronische Lymphatische Leukämie** – Michael Hallek
- 16 **PET bei Lymphomen** – Wolfgang Weber
- 17 **Update digitale Patientenversorgung** – Siegfried Jedamzik
- 19 **Lehren aus der Corona-Krise** – Clemens Wendtner
- 16 **Impressum**

CLL: Therapiefortschritt von 1980 bis heute

Bemerkenswerterweise findet die im Alltag beobachtete und gefühlte Verbesserung der CLL-Therapie im Tumorregister München bezüglich des relativen Überlebens keinen wirklichen Niederschlag (Abb. 1). In anderen CLL-selektiven Untersuchungen, etwa einer dänischen populationsbasierten Studie (Abb. 2) ist der Therapiefortschritt von 1980 bis heute allerdings unübersehbar: Die 5-Jahres-Überlebensraten sind etwa um Faktor 3 gestiegen. Auch die Überlebensrate nach Progredienz ist mit 70% deutlich verbessert worden. Ähnliches ist bei den NHL zu beobachten. Die Daten des Tumorregisters München zum relativen (tumorspezifischen) Überleben zeigen in der Dekade ab 2007 schlechtere Überlebensraten als in der Vordekade. Beim DLBCL stellt sich die Situation nur minimal besser dar.

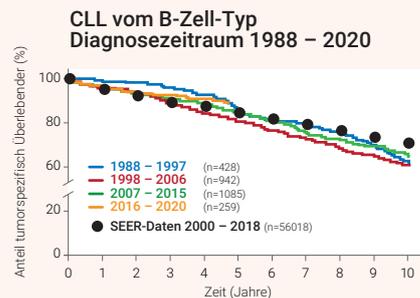


Abbildung 1: Relatives (tumorspezifisches) Überleben für PatientInnen mit CLL nach Diagnosezeitraum. Quelle: Tumorregister München.

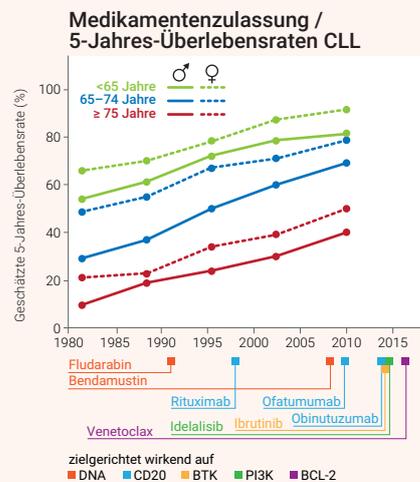


Abbildung 2: 5-Jahres-Überlebensraten von CLL-PatientInnen in Beziehung gesetzt mit der behördlichen Zulassung von Medikamenten gegen CLL. Die Überlebensdaten stammen aus einer dänischen populationsbasierten Studie [Yosifov DY, Wolf C, Stigenbauer S, et al. (2019) From Biology to Therapy: The CLL Success Story. Hemasphere 3(2): e175. doi: 10.1097/HS9.000000000000175].

Folikuläres und Mantelzell-Lymphom

Folikuläres Lymphom

Das follikuläre Lymphom (FL) ist mit etwa 70% das häufigste aller indolenten NHL (iNHL). Der Verlauf ist durch eine langsam fortschreitende Erkrankung gekennzeichnet, die gut auf eine Therapie anspricht, aber häufig rezidiert. Der überwiegende Anteil der PatientInnen präsentiert sich bei Erstvorstellung im fortgeschrittenen Stadium III oder IV.

Watch and wait ist nach aktueller Studienlage weiterhin das Standardvorgehen bei asymptomatischen PatientInnen mit fortgeschrittenem FL und niedriger Tumorlast (Abb. 1).

Im Rezidiv steht mit der Kombination aus Lenalidomid und Rituximab (R2) ein Chemotherapie-freies Regime zur Verfügung, welches insbesondere auch für ältere PatientInnen gut verträglich ist.

Tazemetostat ist ein in den USA bereits zugelassener EZH2-Inhibitor, der für PatientInnen mit EZH2-Mutationen und mehr als 2 Vortherapien eine gut verträgliche Therapieoption darstellt.

Neue Langzeitdaten zur CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel (Axi-Cel) aus der ZUMA-5-Studie belegen dessen hohe Wirksamkeit in Hochrisiko-Rezidiven: Gesamtansprechrate 92% mit einer CR-Rate von 74%. Die häufigsten Grad \geq 3-Nebenwirkungen waren Zytopenien (70%) und Infektionen (18%). Ein Grad \geq 3-CRS (Cytokine Release Syndrome) trat bei 7% und neurologische Grad \geq 3-Nebenwirkungen bei 19% der PatientInnen auf. Die therapieassoziierte Mortalität lag bei 1% [2]. Auch für das CAR-T-Zellkonstrukt Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) liegen ähnliche Daten vor [3]. Aktuell sind Axi-Cel nach \geq 3 Vortherapien und Tisa-Cel nach \geq 2 Vortherapien beim rezidierten follikulären Lymphom zugelassen.

Bispezifische Antikörper erzielen ebenfalls hohe Remissionsraten in Ultrahochrisiko-PatientInnen, im Vergleich zu CAR-T Zellen ist speziell der mittlerweile zugelassene bispezifische Antikörper Mosunetuzumab etwas verträglicher, auf der anderen Seite ist das Gesamtansprechen etwas niedriger [4].

Mantelzell-Lymphom

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) repräsentiert einen seltenen Lymphom-Subtyp, der etwa 5%–7% der Non-Hodgkin-Lymphome des Erwachsenenalters ausmacht. Klinisch ist das Bild heterogen. So ist die leukämisch verlaufende Form ohne nodalen Befall häufig mit einem indolenten Verlauf assoziiert, wohingegen ein hoher Proliferationsindex (Ki-67 >30%), das Vorliegen einer TP53-Alteration und der blastäre Subtyp ungünstige Verläufe zeigen.

Im klinischen Alltag werden ältere oder nicht für eine Hochdosistherapie geeignete PatientInnen aufgrund der guten Verträglichkeit bevorzugt mit R-Bendamustin behandelt. Alternativ stehen R-CHOP oder VR-CAP zur Verfügung. Bei jungen, fitten PatientInnen stellt bisher eine Induktion mit alternierend R-CHOP/R-DHAP, gefolgt von einer konsolidierenden HD-Chemotherapie und ASCT den Standard dar.

In der Phase-III TRIANGLE-Studie war Ibrutinib der HD-Therapie mit ASCT deutlich überlegen [5]. Daher wird bei jüngeren PatientInnen grundsätzlich eine Ibrutinib-haltige Erstlinientherapie (Anfrage bei der Krankenkasse!) empfohlen, bei Standardrisikopatienten

Prof. Dr. med. Martin Dreyling

Klinik und Poliklinik III, LMU Klinikum München, Campus Großhadern, Marchioninstraße 15, 81377 München

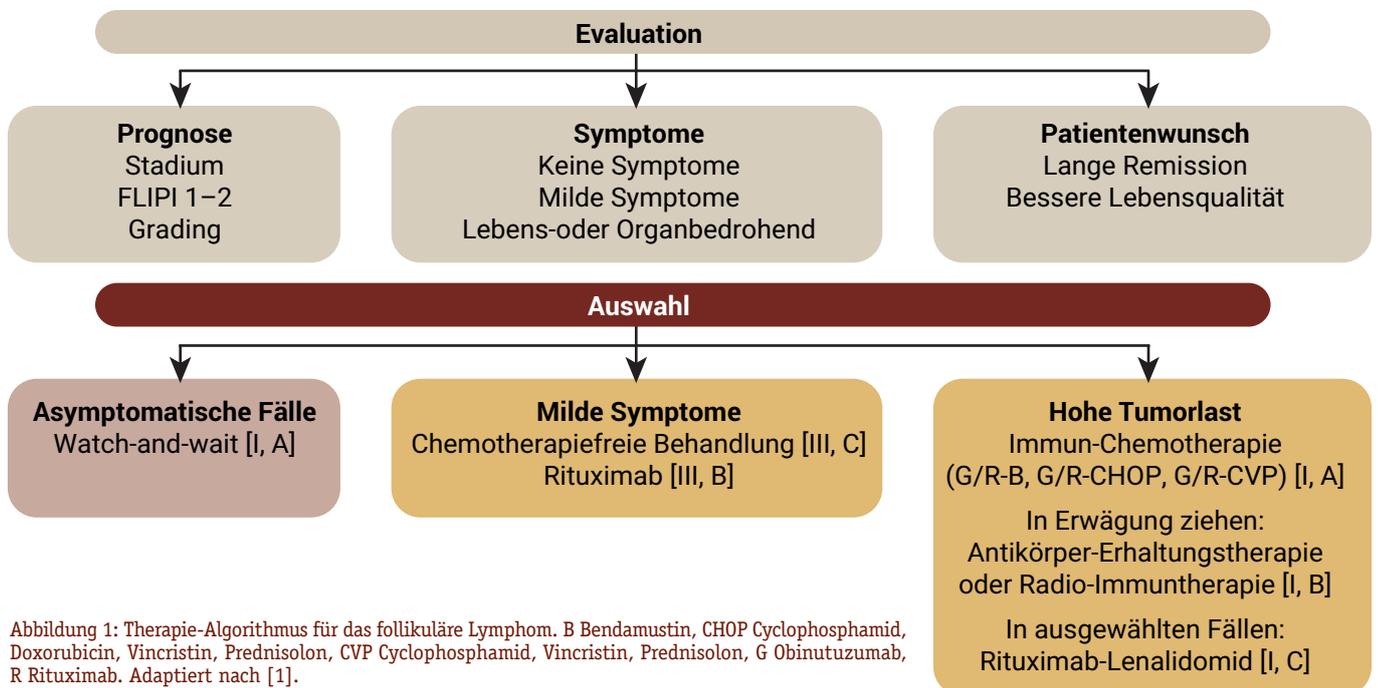


Abbildung 1: Therapie-Algorithmus für das follikuläre Lymphom. B Bendamustin, CHOP Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon, CVP Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon, G Obinutuzumab, R Rituximab. Adaptiert nach [1].

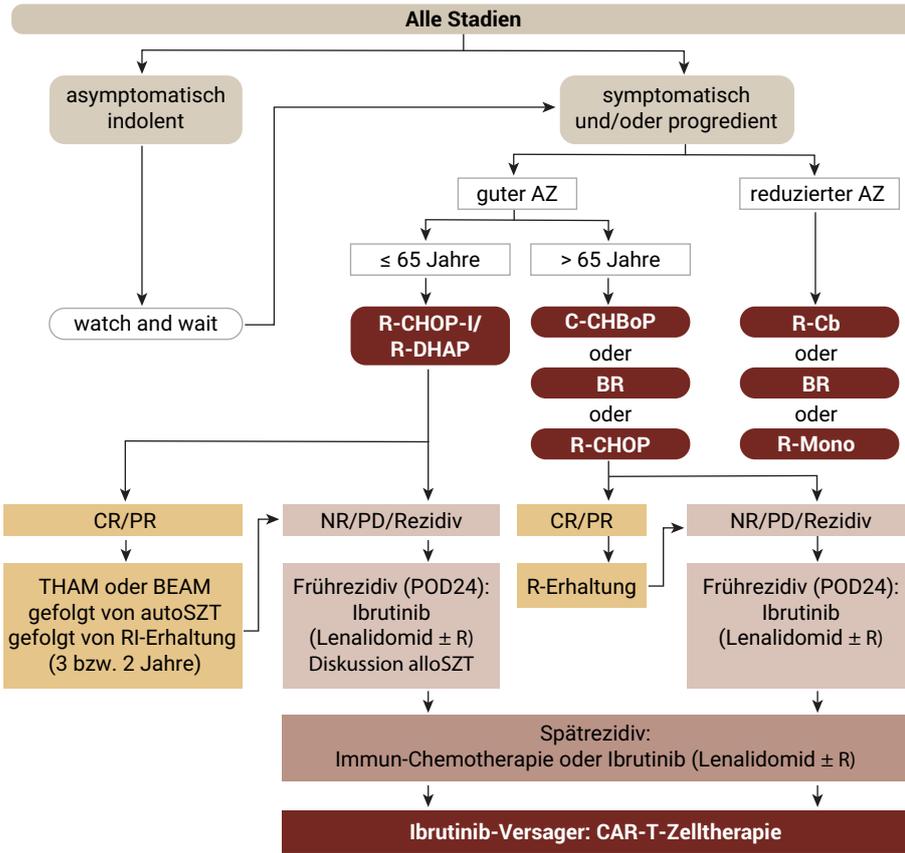


Abbildung 2: Therapie-Algorithmus für das Mantelzell-Lymphom. Adaptiert nach [6].

ten kann auf die Hochdosis-Konsolidierung verzichtet werden. Insbesondere bei Frührezidiven (POD24) sollte Ibrutinib der Vorzug gegeben werden, vor allem bei den seltenen ZNS-Rezidiven [5]. Die Prognose bei einem Rezidiv unter BTKi-Therapie ist mit einem medianen Gesamtüberleben <1 Jahr sehr limitiert. Mit der Zulassung von Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus®), einem gegen CD-19 gerichteten CAR-T-Zell-Konstrukt, steht eine hochwirksame Therapie für PatientInnen mit Rezidiv nach BTKi zur Verfügung (Abb. 2).

Literatur

[1] Dreyling M, et al. (2021) Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 32(3): 298-308
 [2] Jacobson CA, et al. (2022) Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial Lancet Oncology; 23: 91-103
 [3] Fowler NH, et al. (2022) Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nature Medicine. 28: 325-332
 [4] Budde LE, et al. (2022) Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 23: 1055-1056
 [5] Dreyling M, et al. (2022) Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. ASH 2022; abstr 1
 [6] Dreyling M, et al. (2021) Mantelzell-Lymphom. Onkopedia-Leitlinie. <https://onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>

Längeres progressionsfreies Überleben mit VenO in der 1st-line – bei fitten und unfitten CLL-Patienten vs. CIT^{#1,2}

POWERED BY **V**

REMISSION

KURZE THERAPIEDAUER MIT **V** ENCLYXTO
in Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab³

NEUE DATEN vom EHA 2022^{1,2}

LANGE THERAPIEFREIHEIT OHNE PROGRESS

für Ihre fitten und unfitten CLL-Patienten^{§1,2,4-6}

Tiefe Remission Bis zu 9 von 10 Patienten ohne messbare Resterkrankung nach VenO-Therapie ^{**7}	Hohe PFS-Raten 9 von 10 Patienten 3 Jahre progressionsfrei mit VenO ^{§1}	Lange CLL-therapiefreie Überlebenszeit 7 von 10 Patienten ohne Folgetherapie 4 Jahre nach VenO-Therapie ^{‡2}
--	---	---

Mehr Informationen unter www.haematologie-fokus.de

VENCLYXTO®

abbvie

CIT: FCR bei Patienten ≤ 65 Jahre, BR bei Patienten > 65 Jahre; * 336 Tage in der Erstlinie mit VenO, 24 Monate ab der zweiten Linie mit VenR; § In CLL14 war nach einer medianen Beobachtungszeit von 65,4 Monaten mit VenO die mediane TTNT noch nicht erreicht (mediane TTNT mit ClbO: 52,9 Monate). Mit VenO hatten signifikant mehr Patienten keine weitere CLL-Therapie. VenO vs. ClbO: 72,1 % vs. 42,8 % (HR 0,42; 95 % CI [0,31-0,57], p < 0,0001). In CLL13 waren mit VenO nach 3 Jahren 88% der Patienten progressionsfrei vs. 76% mit CIT (HR 0,42; 97,5% CI [0,26-0,68], p < 0,0001); ** CLL13-Studie: 86 % MRD-Negativität mit VenO vs. 52 % MRD-Negativität mit CIT im peripheren Blut 3 Monate nach Behandlungsende; & CLL13-Studie: 88 % PFS-Rate mit VenO vs. 76 % PFS-Rate mit CIT 2 Jahre nach Behandlungsende; ‡ CLL14-Studie (5-Jahresdaten): 4 Jahre nach Ende der VenO-Therapie benötigten 72% der Patienten keine Folgetherapie vs. 43 % mit ClbO (p<0,0001)

1. Eichhorst B. Oral Presentation. EHA 2022, June 15-17, 2022 2. Al-Sawaf O. Oral Presentation. EHA 2022, June 15-17, 2022 3. Fachinformation VENCLYXTO. Stand Oktober 2022. 4. Seymour JF et al. New England Journal of Medicine. 2018; 378(12):1107-1120 5. Kater A et al. Oral Presentation. ASH 2020 6. Rossi D et al. ASH 2021; [Epub ahead of print] 7. Eichhorst B et al. Oral Presentation [71]. ASH 2021

Venclxyto 10 mg/-50 mg/-100 mg Filmtabletten
 ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Bezeichnung des Arzneimittels:** Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. **Wirkstoff:** Venetoclax. **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 10 mg/50 mg/100 mg Venetoclax. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Copovidon (K 28), Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Polysorbat 80 (E433), Natriumstearylfumarat, Calciumhydrogenphosphat (E341 (iii)), Filmüberzug 10 mg/100 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (3350) (E1521), Talkum (E553b); Filmüberzug 50 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (3350) (E1521), Talkum (E553b). **Anwendungsgebiete:** Venclxyto in Komb. m. Obinutuzumab wird angew. z. Behandl. erw. Pat. m. nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Venclxyto in Komb. m. Rituximab wird angew. z. Behandl. erw. Pat. mit CLL, die mind. e. vorherige Therapie erhalten haben. Venclxyto wird als Monotherapie angew. b. Erw. z. Behandl. e. CLL, die e. 17pDeletion oder TP53-Mutation aufweisen u. die für e. Behandl. m. e. Inhibitor d. BZell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind o. e. Ther.versagen zeigten oder die keine 17pDeletion oder TP53-Mutation aufw. u. bei denen sowohl unter e. Chemoimmunther. als auch unter e. Inhibitor des BZell-Rezeptor-Signalwegs e. Ther.versagen auftrat. Venclxyto in Komb. m. e. hypomethylierenden Substanz wird angew. z. Behandl. erw. Pat. m. neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff o. sonst. Bestandteile. Bei Pat. mit CLL gleichzeitig. Anw. m. starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn u. während d. Aufdosierungsphase. Bei allen Pat.: gleichzeitig. Anw. v. Zubereitungen, die Johanniskraut enth. **Nebenwirkungen:** alle Indikationen: Pneumonie, Sepsis, Harnwegsinfektion, Neutropenie, Anämie, febrile Neutropenie, Tumolyseyndrom, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Fatigue. Bei CLL zusätzl.: Infekt. d. oberen Atemwege, Lymphopenie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Hyperurikämie, Verstopfung, erhöhte Kreatininkonz. i. Blut. Bei AML zusätzl.: Thrombozytopenie, Hypokalzämie, vermind. Appetit, Schwindel/Synkope, Kopfschmerzen, Hypotonie, Blutung, Dyspnoe, Stomatitis, Bauchschmerzen, Cholezystitis/Cholelithiasis, Arthralgie, Asthenie, vermind. Gewicht, erhöhte BilirubinKonz. i. Blut. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Oktober 2022; **Pharmazeut. Untern.:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland

Studiengruppe StiL

Projekte

Seit 2004 war die StiL-Gruppe insgesamt 17-mal beim Lymphom-Workshop vertreten. 2003–2017 wurden 8 klinische multizentrische Studien mit insgesamt 2717 Patienten durchgeführt, und zwar mit Beteiligung von 118 niedergelassenen internistischen Onkologen (58%). Mathias Rummel erhielt die Gelegenheit, die NHL1-Studie bei der ASCO-Jahrestagung 2012 in der Plenary Session vorzustellen. Es konnte gezeigt werden, dass

Prof. Dr. med. Mathias Rummel

Medizinische Klinik IV,
Universitätsklinikum
Gießen & Marburg, Klinik-
straße 33, 35392 Gießen



die Kombination Bendamustin/Rituximab (BR) in der Erstlinientherapie des FL dem Regime R-CHOP nicht unterlegen war. Bei älteren PatientInnen wurden mit BR sogar signifikant bessere Ergebnisse erzielt.

Damit etablierte sich das BR-Schema als Standard im niedergelassenen Bereich. Auch bei anderen iNHL wie Marginalzonenlymphom (MZL), Mantelzell-Lymphom (MCL) und Morbus Waldenström (MW) erzielte das BR-Schema gute Ergebnisse (Abb. 1).

In der MAINTAIN-Studie zeigte sich, dass eine auf 4 Jahre verlängerte R-Erhaltungstherapie nach BR beim FL keine Vorteile gegenüber 2 Jahren R-Erhaltung bringt. Die 2-jährige R-Erhaltungstherapie brachte bei FL und MCL signifikant bessere Ergebnisse als BR ohne Erhaltungstherapie. Beim MZL und MW ergab sich kein signifikanter Unterschied [2].

Literatur

[1] Rummel M, et al. (2013) Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381:1203-1210

[2] Rummel M, et al. (2019) Two Years Rituximab Maintenance vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood* 134 (Supplement_1): 343

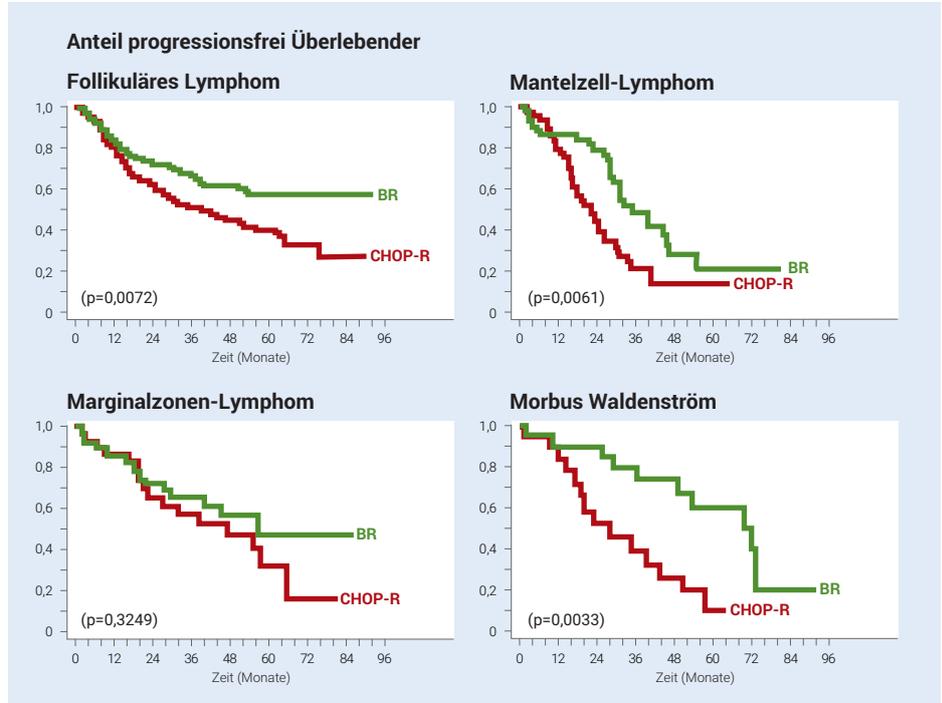


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben in der der NHL1-Studie zum Vergleich von BR und R-CHOP zur Therapie von indolenten NHL. Adaptiert nach [1].

Aggressive B-Zell-Lymphome



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Universitätsmedizin
Göttingen,
Klinik für Hämatologie
und Onkologie,
Robert-Koch-Straße 40,
37075 Göttingen

1976 wurde mit Einführung des CHOP-Regimes durch McKelvey et al. erstmals gezeigt, dass hochmaligne Lymphome durch eine Polychemotherapie heilbar sind [1]. Die Hinzufügung von Rituximab durch Coiffier et al. (ältere PatientInnen [2]) und Pfreundschuh et al. (jüngere PatientInnen [3]) hat der Immuntherapie als Wirkprinzip in der Lymphombehandlung den Weg geebnet.

Shipp et al. haben 1993 gezeigt, dass eine am individuellen Risikoprofil der PatientInnen orientierte Behandlung im Sinne einer personalisierten Behandlung sinnvoll sein wird [4]. Differenzierte molekulare Analysen der Staudt- und Shipp-Gruppen zeigen auf Basis des Next Generation Sequencing (NGS) den Weg zu die-

ser personalisierten Behandlung auf. In der Registerstudie MML-Predict der Deutschen Krebshilfe wird dieser Ansatz in die klinische Anwendung der deutschen Therapierealität überführt. An allen Therapiefortschritten waren KollegInnen der DSHNHL und der GLA in Klinik und Niederlassung aktiv beteiligt. In der 2022 publizierten S3-Leitlinie sind die aktuellen Therapieempfehlungen veröffentlicht (Abb. 1 und 2).

Literatur

[1] McKelvey EM, et al. (1976) Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38(4):1484-93
 [2] Coiffier B, et al. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346(4):235-42
 [3] Pfreundschuh M, et al. (2006) CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7(5):379-91

[4] Shipp MA, et al. for the International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 329:987-994
 [5] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/0380L <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>; [Zugriff am 19.04.2023]

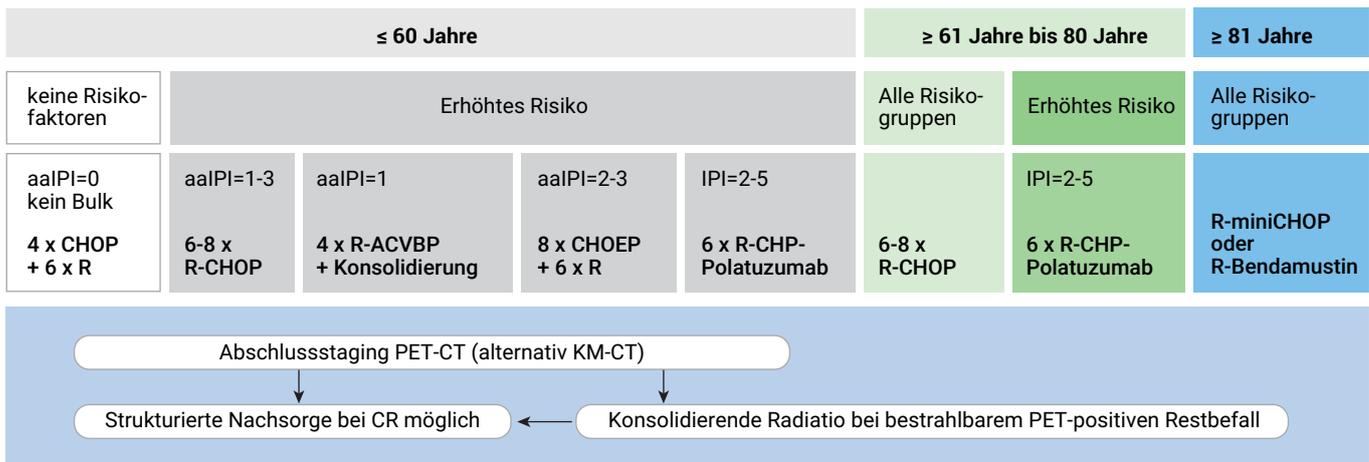


Abbildung 1: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie. *aaIPI* altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; *CR* Komplett Remission (*complete remission*); *IPI* Internationaler Prognostischer Index; *KM-CT* Kontrastmittel-Computertomographie; *PET-CT* Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie; *R-ACVBP* Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison; *R-Bendamustin* Rituximab, Bendamustin; (*R*)-*CHOP* (Rituximab), Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; *R-CHP-Polatuzumab* Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison, Polatuzumab Vedotin; *R-miniCHOP* niedrigdosiertes R-CHOP-Regime. Adaptiert nach [5].

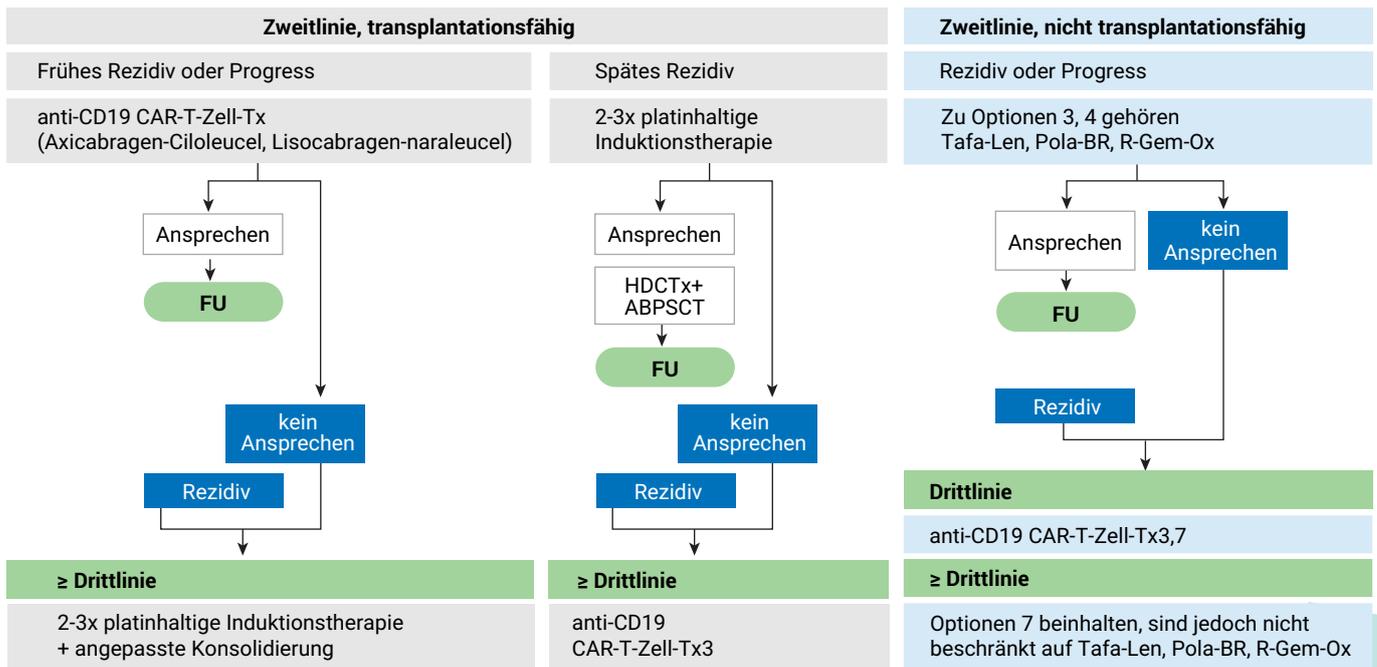


Abbildung 2: Therapie des rezidierten DLBCL. *ABPST* autologe periphere Blutstammzelltransplantation; *Anti-CD19 CAR T-cell-T* gegen CD19 gerichtete *CAR* (chimärer Antigenrezeptor) T-Zelltherapie; *FU* Follow-up; *HDCT* Hochdosis-Chemotherapie; *Pola-BR* Polatuzumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab; *R-Gem-Ox* Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; *Tafa-Len* Tafasitamab, Lenalidomid. Adaptiert nach [5].

Intensivmedizin in der Hämato-Onkologie

Innovative Therapien haben ein breites Spektrum neuer, zum Teil lebensbedrohlicher Nebenwirkungen – wie beispielsweise Cytokine Release Syndrom (CRS), Immune-Effector-Cell-associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), Differenzierungssyndrom –, die einer intensivmedizinischen Versorgung bedürfen.

**Prof. Dr. med.
Dr. rer. nat. Michael
von Bergwelt**

Klinik und Poliklinik III,
LMU Klinikum München,
Campus Großhadern
& Campus Innenstadt
Marchioninstraße 15,
81377 München



TumorpatientInnen auf der Intensivstation

Die Fortschritte in der Intensivmedizin wie multimodale Sepsistherapie, nichtinvasive Beatmung, extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), slow low-efficient daily dialysis (SLEDD) et cetera haben zu einer stetig sinkenden Mortalität von KrebspatientInnen auf der Intensivstation geführt und die Akzeptanz eines Therapiekontinuums deutlich erhöht. Das hat dazu geführt, dass jeder 6. Patient auf einer deutschen Intensivstation eine ICD-C-Diagnose hat und etwa 4% aller TumorpatientInnen innerhalb von 2 Jahren nach Erstdiagnose einen Intensivaufenthalt erleben [1, 2].

Bei einer Auswertung von fast 1400 PatientInnen mit einer Krebsdiagnose, die auf einer Intensivstation aufgenommen worden waren, betrug die Krankenhausletalitätsrate knapp 40%, die 90-Tages-Letalitätsrate 47% und die 1-Jahres-Letalitätsrate 57% [3].

Kritisch kranke PatientInnen mit einem vor-mals guten Performance Status und kurativen Therapieoptionen sollten Zugang zu einer zeitlich und methodisch umfassenden intensivmedizinischen Versorgung erhalten (Full Code). Demgegenüber sollten palliative PatientInnen mit sehr kurzer Lebenserwartung (etwa <6 Monate) und ohne therapeutische

Optionen nicht im belastenden Setting einer Intensivstation versorgt werden (no ICU). Die kardiopulmonale Reanimation (CPR) bei PatientInnen mit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen ist in den allermeisten Fällen frustrierend. Etwa 5% aller KrebspatientInnen auf Intensivstationen erhalten dort eine Chemotherapie mit einer akzeptablen Überlebensrate von 60%–70% [4, 5, 6].

Schweres CRS oder ICANS sind eine Indikation für intensiv- medizinische Behandlung

Beim CRS in Assoziation mit einer CAR-T-Zell- oder BiTE-Behandlung handelt es sich um eine immunologische, potenziell tödlich verlaufende Reaktion, die klinisch durch Fieber, Hypotension und respiratorisches Versagen bis hin zum Multiorganversagen gekennzeichnet ist. Typischerweise tritt sie bei bis zu 90% der PatientInnen ab Tag 2 nach CAR-T-Zellrückgabe auf, und sie dauert etwa 5–7 Tage. Beschriebene Risikofaktoren für das Auftreten eines schweren CRS sind hohe Tumorzellmasse, hohe CAR-T-Zell-Dosis, höheres Lebensalter und höherer Grad an Komorbiditäten.

Neben der Grunderkrankung spielen anscheinend auch das Zielantigen der CAR-T-Zellen sowie die Struktur beziehungsweise insbesondere die Wahl der kostimulatorischen Domäne eine wesentliche Rolle [7, 8, 9]. Mit den Konstrukten Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel trat mit unterschiedlicher Graduierung ein schweres CRS bei etwa 46% der PatientInnen mit Akuter Lymphatischer Leukämie (B-ALL) und bei 13%–18% der DLBCL-PatientInnen auf. Neurologische Nebenwirkungen treten bei etwa 10%–40% der PatientInnen auf, meist etwas später als das CRS (Tag 7 ff.) [10]. Klinisch äußern sich die neurologischen Nebenwirkungen oft anfänglich nur diskret mit mnestischen Störungen, verwaschener Sprache, Alteration der Handschrift, und Desorientiertheit. Im Verlauf können Krampfanfälle und Koma sowie eine Hirndrucksteigerung auftreten. Ein schweres CRS prädisponiert für ein ICANS [10, 9].

**Aufnahmemodalitäten
zur Intensivstation für
schwerkranke Tumorpatienten.
Adaptiert nach [2]**

ICU-Full Code

- Neu diagnostizierter Tumor und Erstlinientherapie
- Patienten mit Tumorerkrankung in kompletter Remission

ICU-Trial (initial uneingeschränkte Aufnahme mit verpflichtendem und wiederholtem Re-Assessment, 3-5 Tage nach Aufnahme)

- Potenziell beherrschbarer Grund für Verschlechterung
- Unsicherheit hinsichtlich der Prognose

ICU-Palliative (Symptom-Management, keine lebensverlängernden Maßnahmen)

- Symptome, die außerhalb der ICU nicht kontrollierbar sind

No ICU

- Patienten, die keine aggressive Behandlung wünschen
- Bettlägerige Patienten mit ECOG >3, Karnofsky-Index >30, ältere Patienten
- Patienten mit karzinomatöser Meningitis
- Patienten mit rezidivierender oder progredienter Erkrankung ohne weitere Behandlungsoptionen

Literatur

- [1] Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, Ruess K, et al. (2020) Prevalence of cancer patients in German intensive care units. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 115(4):312-319
- [2] Shimabukuro-Vornhagen A, Boell B, Kochanek M, et al. (2016) Critical care of patients with cancer. *CA Cancer J Clin* 66(6):496-517
- [3] Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al. (2013) Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation oncohématologique study. *J Clin Oncol* 31(22):2810-8
- [4] Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH, et al. (2006) Outcome in severely ill patients with hematologic malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 32:93-99
- [5] Raoof ND, Knott M, Pastores SM, et al. (2005) Chemotherapy administration on the ICU: a 5-year retrospective analysis. *Chest* 128(4, MeetingAbstracts):300S-a-301S
- [6] Wohlfarth P, Staudinger T, Sperr WR, et al. (2014) Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Ann Hematol* 93:1629-1636
- [7] Brudno JN, Kochenderfer JN (2019) Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 34:45-55
- [8] Santomasso B, Bachier C, Westin J, et al. (2019) The Other Side of CAR T-Cell Therapy: Cytokine Release Syndrome, Neurologic Toxicity, and Financial Burden. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 39:433-444
- [9] Shimabukuro-Vornhagen A, Boell B, Schellongowski P, et al. (2021) Critical Care management of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Recipients. *CA Cancer J Clin* 0: 1-16
- [10] Santomasso BD, Park JH, Salloum D, et al. (2018) Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov* 8(8):958-971

EMPOWERING HEMATOLOGY

Vielfältige Expertise. Von Menschen. Für Menschen.



Risiko-Reduktion
für Progression, Rezidiv oder Tod¹

ASH 2022

3-Jahres PFS-Daten bestätigen
**POLIVY® + R-CHP als neuen
Standard of Care** beim 1L DLBCL²



POLIVY® in den Leitlinien:
bit.ly/dlbcl_onkopedia

**Jetzt
Firstline-Chance
nutzen!**



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG unter grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624 / 14-3183 oder an das Paul-Ehrlich-Institut unter www.pei.de oder Fax: +49 6103 / 77-1234.

DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.

¹ Tilly H et al. NEJM 2022; 386: 351-63. ² Herrera AF et al.; Oral Presentation #542; ASH 2022.

Hodgkin-Lymphom

Stadien-adaptierte Therapie

Als Vertreter der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (GHSg) möchte ich vorab zum 25-jährigen Jubiläum des Lymphom-Workshops in München herzlich gratulieren! Dieser Workshop ist ein einzigartiges

Die Standardtherapie des klassischen Hodgkin-Lymphoms ist unverändert Stadien-adaptiert sowie Chemo- und Radiotherapie-basiert. Während bei den frühen Stadien weiterhin der Standard GHSg HD10 gültig ist (i.e. 2-mal ABVD und 20 Gy IS-RT), haben wir bei den mittleren und fortgeschrittenen Stadien die Therapie einerseits intensiviert (durch eBEACOPP), jedoch andererseits auch individualisiert und deeskaliert. Dies ist durch die Einführung der Positronen-Emissionstomographie (PET) mit der Beurteilung des metabolischen Ansprechens gelungen, die es uns erlaubt, die Therapieintensität an das Ansprechen anzupassen.

In der aktuell Standard-definierenden HD18-Studie wurde das frühe metabolische Ansprechen (PET) nach 2 Zyklen eBEACOPP erfolgreich genutzt, um die Therapie von 8 auf nur noch 4 Zyklen zu reduzieren. So kann der Großteil unserer jungen Patientinnen und Patienten mittlerweile mit nur 4 Zyklen und ohne Strahlentherapie behandelt werden.

Prof. Dr. med. Peter Borchmann

Klinik I für Innere Medizin,
Uniklinik Köln, Kerpener
Straße 62, 50937 Köln



Reduzierung der Chemotherapie-Belastung

Zukünftige Konzepte werden darauf abzielen, die Belastung durch die konventionelle Chemotherapie weiter zu reduzieren, wobei die Modifikation des eBEACOPP-Schemas durch Brentuximab (GHSg-HD21-Studie) und die Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (GHSg-Pembro-FLASH-Studie) in die bestehenden Konzepte im Vordergrund steht. Wie bei der ASH-Jahrestagung 2022 präsentiert, ist es mit dem neuen BrECADD-Schema in der HD21-Studie gelungen, die Morbidität durch die Therapie signifikant und relevant zu reduzieren, so dass wir für 2023 gespannt auf die Auswertung der Wirksamkeit warten und hoffentlich gemeinsam mit Ihnen erneut einen wichtigen Schritt für unsere Patientinnen und Patienten vorangehen können.

Literatur beim Verfasser.

Forum, bei dem die Perspektiven der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen und der Studiengruppe diskutiert und zusammengeführt werden. Gerade für die GHSg ist dieser Austausch essenziell, denn trotz der herausfordernden regulatorischen Bedingungen reflektieren unserer Phase-III-Studien durch die lebhaft und aktive Teilnahme der niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen unverändert die Versorgungssituation in Deutschland. Hierfür gilt Ihnen mein Dank!

HD15-, HD17- und HD18-Studie

So ist das Konzept CMT (combined modality treatment) bei den mittleren Stadien durch die HD17-Studie von einer PET-gesteuerten Radiatio der PET-positiven Resterkrankung abgelöst worden. Das erlaubt den Verzicht auf die Bestrahlung für mehr als 80% unserer Patientinnen und Patienten. Bei den fortgeschrittenen Stadien hatten wir diesen Schritt bereits mit der HD15-Studie realisiert.

Tabelle 1: Behandlungsergebnisse mit den aktuellen GHSg-Standard-Konzepten.

Risiko- gruppe	SOC trial (publiziert)	Therapie-Modalität		5-Jahres- PFS-Rate	5-Jahres- OS-Rate
		Chemotherapie	Radiotherapie		
Frühe Stadien	HD10 (2010)	2x ABVD	IS-RTx 20 Gy (100%)	91,6%	96,6%
Intermediäre Stadien	HD17 (2021)	2x BEACOPP + 2x ABVD	PET4-gesteuerte IS-RTx 30 Gy (16%)	95,1%	98,6%
Fortgeschrittene Stadien	HD18 (2018)	PET2-gesteuerte 4x-6x eBEACOPP	PET-gesteuerte RTx (~10%)	93,0%	98,1%

Prof. Dr. med.
Florian Bassermann

Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin III,
Klinikum rechts der Isar
der TU München,
Ismaninger Straße 22,
81675 München



Was hat sich beim Multiplem Myelom getan?

Toolbox der Myelom-Therapie

Die Basis einer modernen MM-Therapie bilden weiterhin Proteasom-Inhibitoren und immunmodulatorische Substanzen (IMiDs), bei denen inzwischen Präparate der zweiten und dritten Generation verfügbar sind. Zudem sind die gegen CD38 oder SLAMF7 gerichteten monoklonalen Antikörper sehr gut verträgliche Bausteine vieler Kombinationstherapien. Auch die konventionelle

Chemotherapie hat mit der Hochdosis-Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation bei hierfür geeigneten Patienten weiterhin einen hohen Stellenwert. Neben diesen etablierten Substanzen erweitern seit kurzem gegen BCMA gerichtete Therapien in Form von bispezifischen Antikörpern (BiTEs) und zelluläre Therapien (CAR-T Zellen) sowie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Belantamab Mafodotin die Myelom-Toolbox.

Vierfachkombination in der Erstlinie

Die Induktionstherapie bei PatientInnen, bei denen eine Hochdosistherapie geplant ist, sollte nach den aktuellen Studienergebnissen mit einer Vierfach-Kombination erfolgen. Zugelassen ist die Kombination von Daratumumab, Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (DaraVtD) basierend auf den Daten der CASSIOPEIA Studie.

Die finale Analyse der Phase-II-Studie GRIFIN (Quadruplet Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason – DaraVRD) zeigt eine verbesserte Ansprechrate inklusive MRD-Negativitätsrate und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hinsichtlich Therapie-assoziiierter PNP, so dass wir DaraVRD als bevorzugte Induktionstherapie einsetzen.

Bei PatientInnen mit Hochrisikomerkmale in der FISH-Analyse empfehlen wir eine Tandem-Hochdosistherapie, gefolgt von einer dualen Erhaltungstherapie mit Lenalidomid

11

weiter auf Seite 12



Morbus Waldenström

für erwachsene Patient:innen mit mindestens einer vorherigen Therapie oder Erstlinienbehandlung bei Patient:innen, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind¹

ASPEN-Studie²

Marginalzonen- Lymphom

extranodales (MALT), nodales und splenisches MZL
für erwachsene Patient:innen mit mindestens einer vorangegangenen Anti-CD20-basierten Therapie¹

MAGNOLIA-Studie³

Chronische lymphatische Leukämie

für erwachsene Patient:innen mit chronischer lymphatischer Leukämie¹

SEQUOIA-Studie⁴ / ALPINE-Studie⁵

Zugelassen für 3 Indikationen¹: BRUKINSA® – Designed to be different

www.brukinsa.de | www.beigene.de

BeiGene

Brukinsa[®]
Zanubrutinib 80mg
Hartkapseln

¹ Fachinformation BRUKINSA®, Stand 1H/2023. | ² Tam CS, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood 2020; 136: 2038–2050. | ³ Opat S, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a next-generation bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Clin Cancer Res 2021; 27: 6323–6332. | ⁴ Tam CS et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23: 1031–1043. | ⁵ Brown JR et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2022; 388: 319–332.

BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Wirkstoff:** Zanubrutinib, nur auf beschränkte ärztliche Verschreibung. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 80 mg Zanubrutinib. **Sonstige Bestandteile:** Kapselhülle: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumlaurylsulfat (E487), wasserfreie kolloidale Kieselsäure, Magnesiumstearat. **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid (E171). Druckfarbe: Schellack (E904), Eisenoxid (E172), Propylenglykol (E1520). **Anwendungsgebiete:** BRUKINSA ist eine Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinienbehandlung von Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind. BRUKINSA als Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben. Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege, Blutergüsse, Neutropenie, Blutung/Hämatom, Ausschlag, Muskel- und Skelettschmerzen, Husten, Durchfall, Pneumonie, Kontusion, Thrombozytopenie, Abgeschlagenheit, Anämie, Hypertonie, Arthralgie, Harnwegsinfektion, Verstopfung, Benommenheit, Hämaturie, Rückenschmerzen, absolute Neutrophilenzahl, Thrombozyten und Hämoglobin verringert. **Häufig:** Febrile Neutropenie, Petechien, Epistaxis, Pruritus, peripheres Ödem, Infektion der unteren Atemwege, Purpura, Bronchitis, Asthenie, Vorhofflimmern und -flattern, Ekchymose. **Gelegentlich:** Hepatitis-B-Reaktivierung, Gastrointestinale Blutung, Tumorlysesyndrom. **Häufigkeit nicht bekannt:** generalisierte exfoliative Dermatitis. **Weitere Informationen:** Siehe Fachinformation. **Zulassungsinhaber:** BeiGene Ireland Ltd., 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2, D02 T380, Irland **Örtlicher Vertreter:** BeiGene Germany GmbH E-Mail: info@beigene.de Servicehotline für Rückfragen zum Produkt: 0800 2008144 **Stand:** 1H/2023

Für weitere
Informationen
QR-Code zur
Fachinformation
scannen



und Bortezomib; bei PatientInnen mit Standardrisiko wird die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid durchgeführt.

Erstlinientherapie bei nicht intensiv behandelbaren Patienten

Bei PatientInnen, die aufgrund ihres Alters oder aus anderen Gründen keine Kandidaten für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation sind, stehen mit der Kombination Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason (basierend auf den Daten der MAIA-Studie) und mit der Kombination Daratumumab/Melphalan, Bortezomib und Prednison (nach Daten der ALCYONE-Studie) zwei hochwirksame und verträgliche Daratumumab-haltige Kombinationstherapien zur Verfügung.

Rezidivtherapie und refraktäre Erkrankung

In der Zweitlinientherapie sind die Kombinationen der CD38-Antikörper Daratumumab/Isatuximab mit Carfilzomib und Dexamethason auf den Grundlagen der CANDOR-beziehungsweise der IKEMA-Studie zugelassen. Ab der dritten Therapielinie sind die Kombinationen Daratumumab oder Isatuximab mit Pomalidomid und Dexamethason verfügbar.

Die neuen Immuntherapien sind für vorbehandelte Patienten eine weitere wichtige Therapieoption. Hier wird die BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapie (zugelassen: Idecabtagen-Vicleucel) bereits eingesetzt. Der ebenfalls BCMA-adressierende bispezifische Anti-

körper Teclistamab wurde von der EMA bedingt zugelassen und ist im Rahmen eines Härtefallprogramms verfügbar. Als weitere gegen BCMA gerichtete BiTEs werden derzeit Elranatamab und Alnuctamab im Rahmen klinischer Studien eingesetzt.

Als neues Target für T-Zell-aktivierende Strategien hat sich zudem das Oberflächenantigen GPRC5D etabliert, der bispezifische Antikörper Talquetamab und auch die entsprechende CAR-T-Zelltherapie werden in laufenden Studien evaluiert.

Literatur beim Verfasser.



Moderne Lymphom-Diagnostik

Umfassende Herangehensweise

Die Diagnostik von Lymphomen kann an Lymphknoten, Knochenmarkhistologie, Knochenmarkaspiration und in vielen Fällen auch schon im peripheren Blut erfolgen. Dabei geht es nicht nur um die Charakterisierung und die genaue Diagnose (nach WHO 2022 oder ICC 2022), sondern auch um entscheidende Parameter zur Prognose und zur Risikostratifikation. Die Selektion spezifischer Therapien und auch Ausgangswerte für eine spätere Bestimmung der messbaren Resterkrankung (MRD) sind ebenfalls Teil der Diagnostik.

Die seit 2022 neu publizierten Klassifikationen von der WHO und der ICC sind im Bereich der Einteilung von Lymphomen sehr komplex und bedürfen einer umfassenden diagnostischen Herangehensweise: zytomorphologisch und histologisch, kombiniert mit vielen modernen Methoden von der klassischen Zytogenetik, FISH bis hin zu mehr Molekulargenetik.

Durch eine Kombination der genannten Methoden ergibt sich final die richtige Diagnose, werden die PatientInnen stratifizierbar bezüglich der bestmöglichen Therapie, gegebenenfalls hinsichtlich einer Studienteilnahme und können während und nach der Therapie mittels Immunphänotypisierung und Molekulargenetik nachverfolgt werden (MRD).

Diagnostische Untersuchungen bei Rezidiv wiederholen

Dabei ist schon die Zytomorphologie am Anfang ein hilfreicher Stratifikator für den Einsatz der weiteren Methoden und deren je-

weilige Ausrichtung. Man sollte auch zwischen akuten, rasch Therapie notwendig machenden Krankheitsbildern und eher chronischen Verläufen unterscheiden, die zum Teil watch-and-wait-Strategien rechtfertigen. Ohne moderne genetische und insbesondere molekulargenetische Verfahren inklusive NGS sind Diagnosen allerdings nicht mehr eindeutig und sicher zu stellen.

Mit Hilfe eines solchen diagnostischen Ansatzes erreichen wir für viele unserer PatientInnen heute langfristig gute Verläufe, vielfach auch Heilungen. Dabei ist eine durchdachte therapeutische Strategie für die Primärtherapie aber auch für die Behandlung im Rezidiv vorzusehen. Speziell des genetischen Backgrounds einer Erkrankung wegen sind daher die diagnostischen Methoden auch im Falle eines Rezidivs zu wiederholen.

Künstliche Intelligenz und menschliches Wissen

Neue Verfahren mit künstlicher Intelligenz ermöglichen uns darüber hinaus, die Diagnostik zu beschleunigen, und – durch Unterstützung unseres menschlichen Wissens – auch zu verbessern. Der Stellenwert von komplexen und kombinierten diagnostischen Methoden, gepaart mit menschlichem Wissen und dem Einsatz von künstlicher Intelligenz wird in den nächsten Jahren weiter zunehmen. Unsere PatientInnen werden davon profitieren.

Prof. Dr. med. Dr. phil.
Torsten Haferlach

MLL MVZ GmbH,
Max-Lebsche-Platz 31,
81377 München



PATH TO HOPE

FORTSCHRITT LEBEN

5 JAHRE ZELLTHERAPIE

Danke für 5 Jahre Partnerschaft

CAR-T-Zelltherapie: Worauf kommt es jetzt an?

www.cart-zelltherapie.de



Yescarta® 0,4 – 2 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion

Wirkstoffe: Axicabtagen-Ciloleucel. **Zusammensetzung:** Jeder patientenspezifische Yescarta-Infusionsbeutel enthält Axicabtagen-Ciloleucel in einer chargenabhängigen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel abgepackt, der insgesamt eine Zell-Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 2 x 10⁸ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1 x 10⁸ – 2 x 10⁸ Zellen/kg), mit maximal 2 x 10⁸ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen, die in einer Lösung zur Kryokonservierung suspendiert sind, enthält. Sonstige Bestandteile: Cryosstor CS10 (enthält DMSO), Natriumchlorid, Humanalbumin. **Anwendungsgebiet:** Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) DLBCL und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Gentamicin (ein möglicherweise im Spurenbereich vorhandener Rückstand). Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden. **Nebenwirkungen: Sehr häufig (≥1/10):** Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, Virusinfektion, bakterielle Infektion, febrile Neutropenie, Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, erniedrigte Immunglobuline, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Hyperglykämie, verminderter Appetit, Delirium, Insomnie, Enzephalopathie, Tremor, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Tachykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Hypertonie, Husten, Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Übelkeit, erhöhte Transaminasen, Ausschlag, motorische Funktionsstörung, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Fieber, Ödem, Müdigkeit, Schüttelfrost. **Häufig (≥1/100, <1/10):** Pilzinfektion, Koagulopathie, Überempfindlichkeit, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypoalbuminämie, Dehydratation, Gewichtsverlust, Angst, Affekterkrankung, Ataxie, Krampfanfälle, einschließlich Status epilepticus, Hemiparese, Gesichtslähmung, periphere Neuropathie, Myoklonus, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Thrombose, respiratorische Insuffizienz, Hypoxie, Pleuraerguss, Lungenödem, Dyspnoe, Nasenentzündung, Dysphagie, Mundtrockenheit, Hyperbilirubinämie, Nierenfunktionsstörung, Schmerzen, Sehstörung. **Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100):** Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Tetraplegie, Rückenmarködem, Myelitis, Dyskalkulie, Rhabdomyolyse, Multiorganversagen. **Warnhinweise:** Nur zur autologen Anwendung. Nicht bestrahlen. Nur zur intravenösen Anwendung. Den Inhalt des Beutels während des Auftauens vorsichtig durchmischen. KEINEN leukozytendeplettierenden Filter verwenden. Patienten-ID vor der Infusion bestätigen. Geforen in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C aufbewahren. Nicht erneut einfrieren. Enthält 300 mg Natrium pro Infusionsbeutel. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Infusionsdispersion, ein steriler Infusionsbeutel. Inhalt: Ca. 68 ml Zeldispersion. Verschreibungspflichtig. **Stand:** Oktober 2022. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Kite Pharma EU B.V., Tufsteen 1, 2132 NT Hoofddorp, Niederlande. **Repräsentant in Deutschland:** GILEAD Sciences GmbH, D-82152 Martinsried b. München.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Yescarta ist zu melden an die Gilead Sciences GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089/899890-96, E-Mail: drugsafetygermany@gilead.com, und/oder an das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de.



Chronische lymphatische Leukämie

Die klassische CLL ist eine klonale B-Zell-erkrankung. Wichtige Signal- und Regulationsstrukturen sind die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) und das BCL2, welche Targets für die medikamentöse Therapie darstellen. Aktuell zugelassene BTK-Inhibitoren sind Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib. Venetoclax ist ein potenter BCL2-Inhibitor. Die Kombination Obinutuzumab/Venetoclax ist eine hochpotente Kombination mit zeitlicher Begrenzung und somit ein Standard in der Erstlinientherapie.

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln



Tabelle 1: Empfehlungen zur Erstlinientherapie der CLL. Adaptiert nach [4].

Stadium	del(17p) oder TP53mut	Fitness	IGHV	Therapie
Inaktive Erkrankung, Bine A-B, Rai 0-II	Irrelevant	Irrelevant	Irrelevant	keine
Aktive Erkrankung oder Binet C oder Rai III-IV	Ja	Irrelevant	Irrelevant	Ibrutinib/Acalabrutinib/Zanubrutinib oder Venetoclax + Obinutuzumab oder Venetoclax + Ibrutinib oder Idelalisib-Rituximab (bei Kontraindikationen für andere Optionen)
	Nein	Go go	M	Venetoclax + Obinutuzumab oder Ibrutinib/Acalabrutinib/Zanubrutinib oder Venetoclax + Ibrutinib oder FCR (BR bei über 65-Jährigen)
			U	Ibrutinib/Acalabrutinib/Zanubrutinib oder Venetoclax + Obinutuzumab oder + Ibrutinib oder FCR (BR bei über 65-Jährigen)
	Slow go	M	M	Venetoclax + Obinutuzumab oder Ibrutinib/Acalabrutinib/Zanubrutinib oder + Ibrutinib oder Chlorambucil-Obinutuzumab
U			Venetoclax + Obinutuzumab oder Ibrutinib/Acalabrutinib/Zanubrutinib	

In der GLOW-Studie (Vergleich Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab, [1]) zeigte Ibru+Ven eine Überlegenheit: 79% Risikoreduktion; HR 0,241. Allerdings ergab sich auch eine erhebliche Toxizität bei älteren PatientInnen. In der GAIA-Studie wurde die Kombination Venetoclax und Obinutuzumab (Ven/Obi) untersucht [2]. Die CR-Raten im Einzelnen: Chemotherapie 31%, Rit/Ven 43%, Ven/Obi 57%, Ven/Ibru/Obi 62%. In der ALPINE-Studie zeigte Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib Vorteile bezüglich der 24-Monats-PFS-Raten: 79,5% versus 67,3%. Vorteile ergaben sich auch bezüglich der Kardiotoxizität [3].

In den Tabellen 1 und 2 sind die derzeit gültigen Empfehlungen zur CLL-Therapie zusammengefasst.

Tabelle 2: Empfehlungen zur Zweitlinientherapie der CLL. Adaptiert nach [4].

Ansprechen auf Erstlinientherapie	Fitness	Therapie
Refraktär oder Progress innerhalb von 3 Jahren	Go go	Wechsel zu: Venetoclax + Rituximab, Ibrutinib oder Acalabrutinib oder Zanubrutinib. Andere Optionen: Idelalisib + R, FA, FCR (nach BR), Venetoclax, A-Dex, Lenalidomid (+R), BR (nach FCR). Gegebenenfalls Konsolidierung mit allogener Stammzelltransplantation
	Slow go	Wechsel zu: Venetoclax + Rituximab, Ibrutinib oder Acalabrutinib oder Zanubrutinib. Andere Optionen: Idelalisib + R, A, FCR-lite, BR, Lenalidomid (+R), Ofatumumab, HD-R
Progress nach 3 Jahren	Alle	Wiederholung der Erstlinientherapie kann erwogen werden, aber Wechsel zur zielgerichteten Therapie, falls vorher Chemotherapie zum Einsatz kam

Literatur

[1] Kater AP, et al. (2022) Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. NEJM Evid 2022;1(7) DOI: 10.1056/EVIDoa2200006
 [2] Eichhorst B et al. (2023) First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 388:1739-1754
 [3] Brown JR et al. (2022) Zanubrutinib Demonstrates Superior Progression-Free Survival (PFS) Compared with Ibrutinib for Treatment of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma (R/R CLL/SLL): Results from Final Analysis of ALPINE Randomized Phase 3 Study. ASH 2022, #LBA-6
 [4] Hallek M, Al-Sawaf O (2021) Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol 96(12):1679-1705. doi: 10.1002/ajh.26367

Eine leitlinienkonforme
CAR-T-Zelltherapie
ab der 2L¹⁻³

NEU

Bei einem frühen
Therapieversagen in der 1L*



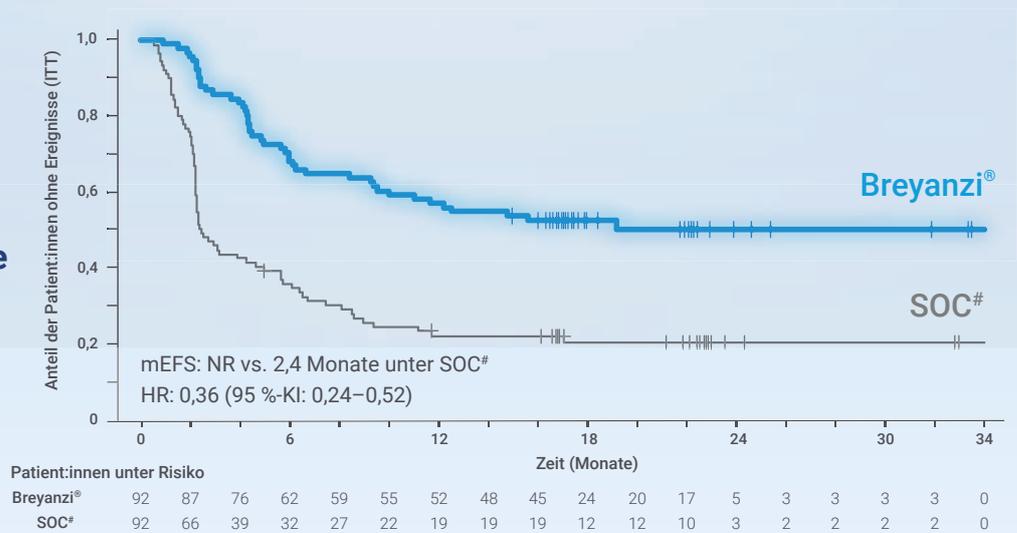
DIREKT ZU BREYANZI®

Für Patient:innen mit r/r LBCL bietet Breyanzi® eine zweite Chance auf anhaltenden Therapieerfolg.

Breites Patient:innen-
kollektiv in der 2L^{**},1

DLBCL | HGBCL | PMBCL | FL3B

Signifikant verbesserte
Wirksamkeit^{***,4,5}



Überzeugendes
Sicherheitsprofil^{##,4}

Grad 3 CRS 1 % | Grad 4/5 0 % | Grad 3 NE 4 % | Grad 4/5 0 %

Zur aktuellen
Fachinformation
von Breyanzi®

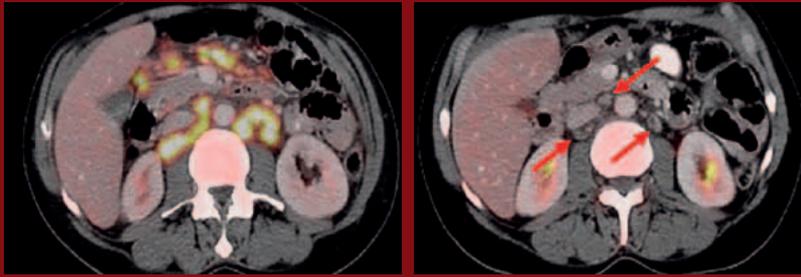


* primär refraktär oder frühes Rezidiv ≤ 12 Monate nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie. ** Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.¹ *** p < 0,0001 gegenüber ASZT für das CR und EFS.^{4,5} # Salvage-Chemotherapie gefolgt von HDCT und ASZT. ## Safety Set ohne Crossover.

ASZT Autologe Stammzelltransplantation; CRS Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EFS Ereignisfreies Überleben; FL3B Follikuläres Lymphom Grad 3B; HDCT Hochdosischemotherapie; HGBCL Hochmalignes B-Zell-Lymphom; HR Hazard Ratio; ITT Intention-To-Treat; LBCL Großzelliges B-Zell-Lymphom; NE Neurologische Ereignisse; NR Nicht erreicht; PMBCL Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; r/r rezidiert oder refraktär; SOC Standard of Care

Referenzen: 1. Aktuelle Fachinformation Breyanzi®. 2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient:innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, 2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/018-0380L>. 3. Onkopedia-Leitlinie „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. Zuletzt aufgerufen: März 2023. 4. Abramson JS, et al. Blood. 2023 Apr 6;141(14):1675-1684. doi: 10.1182/blood.2022018730. 5. Kamdar M, et al. Lancet. 2022; 399(10343): 2294–2308.

PET bei Lymphomen



Vergrößerte Lymphknoten beim Hodgkin-Lymphom vor Therapie (links) und beim Interim-Staging (rechts). Die Lymphknoten sind in der PET nicht mehr hypermetabol im Sinne eines Therapieansprechens.

Die PET mit dem Glukoseanalogon ¹⁸Fluor-Deoxyglukose (FDG) hat sich in den letzten Jahren als eine Routinemethode für das Staging und die Therapiekontrolle von Hodgkin-Lymphomen sowie vielen Non-Hodgkin-Lymphomen etabliert. Vor 25 Jahren war die FDG-PET noch eine experimentelle Methode [1] und es bestanden Bedenken, dass eine Therapiekontrolle mittels FDG-PET nicht möglich sei. Es wurde dabei angenommen, dass zum Beispiel entzündliche Veränderungen die FDG-Speicherung temporär erhöhen. Viele klinische Studien haben aber gezeigt, dass der Verlust an vitalen Tumorzellen unter einer effektiven Therapie diesen Effekt überwiegt, und dass die FDG-Speicherung

von Lymphomen innerhalb weniger Tage abnimmt. Dadurch konnten Strategien entwickelt werden, mit denen sich die Therapie in Übereinstimmung mit dem PET-Befund eskalieren oder deeskalieren ließ [2, 3].

Dieses Vorgehen ist bei Hodgkin-Lymphomen gut etabliert [4, 5] und wird auch zunehmend bei Non-Hodgkin-Lymphomen angewandt [6]. Grundlage für die Beurteilung des Therapieansprechens in der FDG-PET/CT ist die sogenannte Lugano-Klassifikation. Sie teilt die Speicherung in den Lymphomherden relativ zur Aktivitätskonzentration in der Leber und im mediastinalen Blutpool in 5 Stufen ein (Deauville-Score) [7].

Deauville-Scores von 4 und 5 gelten im Allgemeinen als Zeichen von vitalem Lymphomgewebe beziehungsweise als Surrogatparameter für ein ungünstiges Therapieansprechen, während die Scores 1 und 2 gutes Therapieansprechen signalisieren. Bei der Beurteilung des Deauville-Scores sollte berücksichtigt werden, dass sich die räumliche Auflösung und Sensitivität der PET-Scanner im Laufe der Jahre kontinuierlich verbessert hat. Dies führt dazu, dass Läsionen einen höheren Deauville-Score aufweisen, wenn sie

mit modernen PET-Geräten dargestellt werden. Auch viele benigne Lymphknoten zeigen deshalb aktuell einen Deauville Score von 1–3. Die Lugano-Klassifikation wird deshalb kontinuierlich verbessert [7, 8] und in der Zukunft möglicherweise von einem quantitativen Parameter wie den Standardized Uptake Values (SUVs) abgelöst werden.

Erste Studien zeigen, dass die FDG-PET auch bei PD-1-Checkpointinhibitor-Therapie zur frühen Beurteilung des Therapieansprechens angewandt werden kann [9].



Literatur

- [1] Römer W, et al. (1998) Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 91, 4464-4471
- [2] Johnson P, et al. (2016) Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 374, 2419-2429, doi:10.1056/NEJMoa1510093
- [3] Radford J, et al. (2015) Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372, 1598-1607, doi:10.1056/NEJMoa1408648
- [4] Borchmann P, et al. (2021) PET-guided omission of radiotherapy in early-stage favourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22, 223-234, doi:10.1016/s1470-2045(20)30601-x
- [5] Fuchs M, et al. (2019) Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 37, 2835-2845, doi:10.1200/jco.19.00964
- [6] Dührsen U, et al. (2018) Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 36, 2024-2034, doi:10.1200/jco.2017.76.8093
- [7] Ricard F, et al. (2023) Application of the Lugano Classification for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The ProLoG Consensus Initiative (Part 2-Technical). *J Nucl Med* 64, 239-243, doi:10.2967/jnumed.122.264124
- [8] Younes A, et al. (2017) International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 28, 1436-1447, doi:10.1093/annonc/mdx097
- [9] Voltin CA, et al. (2021) Early Response to First-Line Anti-PD-1 Treatment in Hodgkin Lymphoma: A PET-Based Analysis from the Prospective, Randomized Phase II NIVAH Trial. *Clin Cancer Res* 27, 402-407, doi:10.1158/1078-0432.Ccr-20-3303

Prof. Dr. med. Wolfgang Weber

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum rechts der Isar der TU München, Ismaninger Straße 22, 81675 München



Impressum

TJM/CCCM-News
ISSN: 1437-8019, ©2023 by
Tumorzentrum München im CCC München
und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion

Prof. Dr. med. Volker Heinemann (verantwortlich),
Ludger Wahlers, Tina Schreck (CvD),
Anschrift wie Verlag

Anzeigen

Lisa Westermann (Fon: 089-820737-20),
Anschrift wie Verlag

Herausgeber

Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrums
München, Pettenkoflerstraße 8 a, 80336 München,
www.tumorzentrum-muenchen.de

Vorstand Tumorzentrum München

Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor des CCC^{LMU}
Prof. Dr. med. H. Algül, Direktor des CCC^{TUM}
Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs,
Klinikum r.d.I. der TUM
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt,
LMU Klinikum
Prof. Dr. med. Florian Bassermann,
Klinikum r.d.I. der TUM

Verlag

LUKON Verlagsgesellschaft mbH,
Landsberger Straße 480 a, 81241 München,
Fon: 089-820 737-0, Fax: 089-820 737-17
E-Mail: TJM-News@Lukon.de, www.lukon.de

Layout, Grafik und Illustration

Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Druck

Flyeralarm, 97080 Würzburg,
Printed in Germany

Auflage

2.500 Exemplare

Update digitale Patientenversorgung

Interoperabilität im Zentrum der Kommunikation

Prof. Dr. med.
Siegfried Jedamzik

Technische Hochschule
Deggendorf, Dieter-Görlitz-
Platz 1, 94469 Deggendorf



Das höchste Ziel von uns Ärztinnen und Ärzten ist es, unsere PatientInnen bestmöglich zu versorgen. Ein tägliches Problem in den Praxen ist dabei der Zugriff auf Vorbefunde. Diese liegen häufig zur Untersuchung nicht vor, sodass der Ärztin oder dem Arzt wichtige Informationen zur Patientin oder zum Patienten fehlen. Zur Lösung dieses Problems ist eine Gesundheitsdatenbank notwendig, auf die Arztpraxen schnell zugreifen können, um wichtige Informationen über die PatientInnen zu erfassen. Eine aktuelle Umfrage bei etwa 5 000 PatientInnen im Ärztenetz GOIN e.V. hat eine überwiegend (96%) positive Einstellung der PatientInnen gegenüber einer elektronischen Patientenakte (ePA) ergeben.

Das Interop Council: Wegbereiter für die digitale Reise

Um die Vorteile der Digitalisierung auch in der Medizin nutzen zu können, müssen Praxis- und KlinikärztInnen sowie weitere LeistungserbringerInnen die digitale interoperable Reise zusammen mit ihren PatientInnen antreten. ÄrztInnen müssen sich von der gewohnten papierbasierten Dokumentation lösen, digitale Anwendungen, etwa elektronische Patientenakten (ePA), annehmen und die Gesundheit 4.0 anstreben, also das ganzheitliche und digitale Gesundheitsmanagement mit intelligenten IT-Lösungen.

Ein wichtiger Wegbereiter auf dieser Reise ist das „Nationale Expertengremium Interoperabilität“ (Interop Council), welches interdisziplinäre Expertise und Erfahrungen aus der Medizin, Medizininformatik und der Wissenschaft sowie der Anwender, Verbände und

Industrie vereint. Ziel des Expertengremiums ist es, eine bessere medizinische Versorgung durch mehr Interoperabilität auf Basis (inter)nationaler Zusammenarbeit zu gestalten. Wichtige Aspekte zur Verbesserung der Patientenversorgung sind:

1. Bessere Informationen und schnelleres Wissen am Point of Care,
2. Bessere Forschungsmöglichkeiten durch die schnelle und umfassende Verfügbarkeit von Daten,
3. Entlastung für LeistungserbringerInnen durch Vermeidung unnötiger bürokratischer Aufwände und
4. Entlastung für EntwicklerInnen durch kompatible Spezifikationen.

Die Mitglieder des Expertenkreises kommen unter anderem aus wissenschaftlichen Einrichtungen und PatientInnen-Organisationen, Industrieverbänden oder sind AnwenderInnen informationstechnischer Systeme. Der Arbeitskreis um Siegfried Jedamzik des Interop Councils hat eine Umfrage zur Analyse des Status quo der digitalen Patient Journey „Herzinsuffizienz“ im Kontext der Versorgungsprozesse mit Schwerpunkt technischer Strukturen durchgeführt. Siegfried Jedamzik hat die hochinteressanten Ergebnisse im Rahmen einer öffentlichen Sitzung des Interop Councils Anfang 2023 vorgestellt.

Schnittstellen zwischen Praxis, Klinik und Forschung

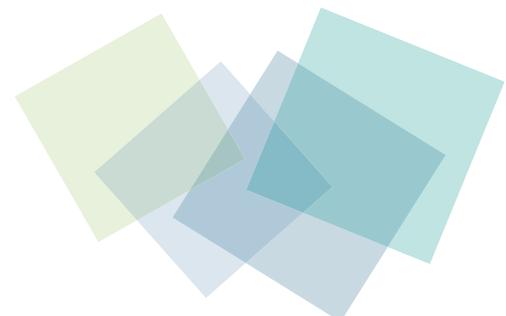
Die generelle Herausforderung bei Care Journeys besteht darin, analoge (integrierte Versorgung) und digitale Standards zusammenzubringen. Im Bereich eHealth-Interoperabilität liegen derzeit überwiegend isolierte einzelne Datensilos vor, welche in einem ge-

meinsamen Datenraum (Gesundheitsdaten-Nutzungsgesetz und europäischer Datenraum) verbunden werden müssen. Im Fokus steht hier die Schnittstelle zwischen Praxis und Klinik mit der Forschung. Die größten Herausforderungen sind: Komplexität, Standardisierung, Strukturierung sowie Syntaktik und Semantik.

Das Interop Council hat eine Roadmap entwickelt, die neben weiteren Prozessaspekten den nutzerzentrierten (onkologischen) Behandlungspfad basierend auf intersektoralen Kooperationen abbildet. Alle generischen Journeys umfassen Festlegungen in Form innovativer Terminologien und Standards, beispielsweise HL7 FHIR und Snowmed CT.

Ein erfolgreiches interoperables Plattformprojekt in Bayern ist digiOnko im Bereich Brustkrebs. Zusammenfassend lässt sich der Nutzen von Interoperabilität im medizinischen Bereich wie folgt beschreiben:

- Behebung von Versorgungsdefiziten,
- Zweitmeinung und Leitlinienkonformität,
- Strukturierte PatientInnen-Information und einbindung,
- Integrierte Versorgung,
- Stimulation von Wissenschaft und Forschung,
- Patientensteuerung.



NEU



STARKE WIRKUNG GEGEN CML* – UND DABEI ÜBERRASCHEND SANFT¹⁻³

Neuer Wirkansatz für eine CML*-Therapie ohne Kompromisse^{#,1-3}

- **Erster und einziger** zugelassener TKI der **STAMP-Klasse**^{1,2}
- **Doppelt so wirksam**⁺ bei mind. zweifach vorbehandelten Patient*innen³
- **Überlegene Verträglichkeit**^{§,2,3}

im Vergleich zu einem TKI der 2. Generation (Bosutinib)

* SCEMBLIX[®] wird angewendet zur Behandlung von mind. zweifach mit TKI vorbehandelten Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP).¹

 **SCEMBLIX[®]**
(asciminib)

CML: Chronische Myeloische Leukämie, **CP:** chronische Phase, **MMR:** gutes molekulares Ansprechen,

Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv, **STAMP:** spezifisch abzielend auf die ABL-Myristatase (specifically targeting the ABL myristoyl pocket), **TKI:** Tyrosinkinase-Inhibitor

In der Phase-III-Studie ASCEMBL demonstrierte SCEMBLIX[®] bei mind. zweifach mit TKI vorbehandelten Ph+ CML-CP-Patient*innen überlegene Wirksamkeit und Verträglichkeit im Head-to-Head-Vergleich mit Bosutinib, einem TKI der 2. Generation.^{2,3}

+ Beurteilt anhand der MMR-Rate von SCEMBLIX[®] (40 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Bosutinib (500 mg einmal täglich): primärer Endpunkt 25,5% vs. 13,2% nach 24 Wochen (95%-KI: 2,19%–22,30%, p = 0,029), 29,3% vs. 13,2% nach 48 Wochen (95%-KI: 5,69%–26,49%, p = 0,007), 37,6% vs. 15,8% nach 96 Wochen (95%-KI: 10,53%–32,95%, p = 0,001).^{2,3}

§ Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von SCEMBLIX[®] war konsistent und überlegen im Vergleich zu Bosutinib. Die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen war unter SCEMBLIX[®] dreifach niedriger im Vergleich zu Bosutinib: 7,7% vs. 26,3%.^{2,3}

1. SCEMBLIX[®] Fachinformation. 2. Réa D et al. Blood. 138(21): 2031–2041 (2021). 3. Réa D et al. Vortrag 4005 beim 27. EHA-Kongress, Wien, 9–17. Juni (2022).

Scemblix 20 mg Filmtabletten, Scemblix 40 mg Filmtabletten

▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.** **Wirkstoff:** Asciminib **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksame Bestandteile:* 20 mg: Jede Filmtablette enthält 21,62 mg Asciminibhydrochlorid, entsprechend 20 mg Asciminib. 40 mg: Jede Filmtablette enthält 43,24 mg Asciminibhydrochlorid, entsprechend 40 mg Asciminib. *Sonstige Bestandteile:* Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose (E460i), Hydroxypropylcellulose (E463), Croscarmellose-Natrium (E468), Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Magnesiumstearat (pflanzlich), Talkum (E553b), Hochdisperses Siliciumdioxid, [3-sn-Phosphatidyl]cholin (Soja), Xanthangummi (E415), Eisen(III)-oxid (E172, rot), 20 mg zusätzl.: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, gelb), 40 mg zusätzl.: Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (Ph+ CML-CP), die zuvor mit zwei oder mehr Tyrosinkinase-Inhibitoren behandelt wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Infektion der oberen Atemwege, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Dyslipidämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Husten. *Erhöhte Pankreasenzyme, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerz.* *Erhöhte Leberenzyme, Ausschlag, Muskuloskeletale Schmerzen, Arthralgie, Fatigue, Pruritus.* *Häufig:* Infektion der unteren Atemwege, Grippe. *Verminderter Appetit, Hyperglykämie, Trockenes Auge, verschwommenes Sehen, Palpitationen, Pleuraerguss, Dyspnoe, Brustschmerz nicht kardialen Ursprungs, Pankreatitis, Erhöhtes Bilirubin im Blut, Urtikaria, Pyrexie, Ödem, Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut.* *Gelegentlich:* Febrile Neutropenie, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm. **Warnhinweise:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig.** **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: März 2023 (MS 03/23.3). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de

 **NOVARTIS**

3 Jahre COVID-19

Lektionen aus der Corona-Krise

Am 27. Januar 2020 wurde der erste COVID-19-Patient in Deutschland diagnostiziert und stationär in der München Klinik Schwabing aufgenommen. Nach dem sogenannten Webasto-Cluster mit weiteren SARS-CoV-2-infizierten Personen folgten viele weitere stationäre Patienten mit COVID-19 in Deutschland und weltweit. Allein in Deutschland wurden in den letzten 3 Jahren mehr als 37 Millionen BundesbürgerInnen mit einem PCR-Test offiziell als SARS-CoV-2-infiziert dokumentiert. Leider verstarben in diesem Zeitraum auch etwa 166 000 Menschen in Deutschland im Kontext von COVID-19.

Beispiellose Kraftanstrengung

Aus wissenschaftlicher Sicht ist bereits in den ersten Tagen nach Auftreten der Erkrankung in Deutschland erkannt worden, dass SARS-CoV-2 ein hochkontagiöses, über Aerosole leicht übertragbares Virus darstellt, welches sich tückischerweise durch eine sogenannte asymptomatische Transmission – also die Übertragung von nichtsymptomatischen Virusträgern auf noch nicht Infizierte – ausbreitet [1]. In eigenen Arbeiten konnten wir feststellen, dass im Respirationstrakt die Viruslast mit bis zu 10^9 Viruspartikel/ml besonders hoch ist [2].

In einer beispiellosen Kraftanstrengung ist es international gelungen, mRNA-basierte und Vektor-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zu entwickeln. Bereits Ende 2020 wurden die ersten Impfstoffe zugelassen. Man lernte, dass diese zwar nur eine eingeschränkte humorale Immunität bei manchen Tumorpatienten induzieren, jedoch eine T-Zell-Immunität bei den meisten Patienten, nicht zuletzt mit hämatologischen Neoplasien, sicher aufgebaut werden kann [3]. Auch gelang es bereits früh im Jahr 2020, die ersten neutralisierenden monoklonalen Antikörper gegen SARS-CoV2 zu entwickeln [4].

Neutralisierende Antikörper und antiviral wirksame Substanzen

Das Armamentarium besteht heute unter anderem aus neutralisierenden Antikörpern wie Tixagevimab plus Cilgavimab (Evusheld®) und Sotrovimab, aber auch direkt antiviral wirkenden Substanzen wie Nirmatrelvir plus Ritonavir (Paxlovid®), sowie Remdesivir.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass therapeutische Optionen derzeit durch Immunfluchtvarianten wie BQ1.1 oder XBB.1.5 partiell ihre Wirksamkeit verloren haben. Weitere Fragen wie zum Beispiel die langfristigen Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf unser Immunsystem (Immunseneszenz) oder auch die Langzeiteffekte von Post-Covid-Syndromen müssen weiter erforscht werden.

Langfristig erfolgversprechend ist nur die Immunisierung der Weltbevölkerung

Darüber hinaus hatte die Coronakrise ohne Zweifel auch massive Auswirkungen in gesellschaftspolitischer Hinsicht. Wochenlange Lockdowns haben zwar mit dazu beigetragen, die Pandemie beherrschbarer zu machen; speziell Kinder und alte Menschen haben die Auswirkungen zum Teil sehr stark zu spüren bekommen: unter anderem weil die institutionelle Betreuung etwa in Kindertagesstätten und Schulen stark eingeschränkt oder ganz ausgesetzt werden musste.

Probleme, die bereits vor der Coronakrise bekannt waren, sind stark zum Vorschein getreten. Die äußerst schleppende Weitergabe epidemiologischer Daten im Öffentlichen Gesundheitsdienst sind der mangelnden Digitalisierung und der unzureichenden personellen Ausstattung geschuldet. Pflegekräfte und ÄrztInnen mussten sich über die eigenen Kräfte hinaus verausgaben, weil bereits vielerorts ein extremer Personalmangel herrschte, der durch die Corona-Pandemie noch verschärft wurde.

Schließlich muss festgehalten werden, dass SARS-CoV-2 kein regionales Phänomen, sondern unverändert auch nach 3 Jahren Laufzeit der Pandemie eine Gesundheitsbedrohung weltweiten Ausmaßes darstellt (Public Health Emergency of International Concern, PHEIC). Die grundlegend erfolgreiche Bekämpfung dieser (und anderer) Viruserkrankung(en) kann nur gelingen, wenn die Immunisierung der Weltbevölkerung gelingt, und zwar nicht durch Infektionen, sondern durch gut koordinierte globale Impfkampagnen.



Prof. Dr. med. Clemens Wendtner

München Klinik Schwabing, Klinik für Hämatologie, Infektiologie und Tropenmedizin, Kölner Platz 1, 80804 München

Literatur

- [1] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. (2020) Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 82(10):970-971
- [2] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. (2020) Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581:465-469
- [3] Lee HK, Hoehstetter MA, Buchner M, et al. (2023) Analysis of immune responses in CLL patients after heterologous COVID-19 vaccination. *Blood Adv* 7:2214-2227
- [4] Kreer C, Zehner M, Weber T, et al. (2020) Longitudinal isolation of potent near-germline SARS-CoV-2-neutralizing antibodies from COVID-19 patients. *Cell* 182:843-854

KÖNNEN. WISSEN. INNOVATION.



Von Menschen für Menschen.

Als visionäres und erfahrenes Biotech-Unternehmen arbeitet unser Team gemeinsam mit Ihnen an Fortschritten in der Hämatologie & Onkologie – **für ein Mehr an Leben.**