

## Rundbrief 47

Münster - Nürnberg

Münster, im Dezember 2017

### Inhalt

#### In eigener Sache

Sommerfest 2017	1
Nachruf	1
Jahreshauptversammlung	1
Dank an unsere Spender	1
Selbsthilfeförderung gemäß § 20 Abs. 4 SGB V	1
Radeln ist gesund	2

#### Interessante Meldungen

Arzneimittel-Neuzulassungen und Zulassungserweiterungen	2
Neuer Sonderforschungsbereich zu Immunreaktionen nach Stammzelltransplantation	3
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bessert die Chancen von ALL-Patienten	3
B-Zell-Lymphom: Studien zeigen Aussichten und Risiken der CAR T-Zelltherapie	4
Ibrutinib - Eine Chance für CLL-Patienten?	5
Weniger Chemotherapie bei Hodgkin-Lymphom nötig	6
Neue Herausforderungen für Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie	6

#### Beiträge

Heidelberger Myelomtage 2017	7
Fatigue bei Krebs: Helfen Pillen beim Wachwerden?	10

Informationsbroschüren / Literatur	11
------------------------------------	----

Termine / Veranstaltungshinweise	12
----------------------------------	----

### In eigener Sache

#### Sommerfest 2017

Nach fünf Jahren fand im August erstmalig wieder ein Sommerfest statt, an dem ca. 25 Vereinsmitglieder und Freunde teilnahmen. Auch wenn zwischenzeitlich etwas nass und frisch, konnte wie geplant gegrillt werden. Neben gutem Essen gab es reichlich Zeit zum Klönen. Eine gelungene Veranstaltung, die im nächsten Jahr wiederholt werden soll.

### Nachruf

Wir trauern um **Hans-Joachim Loheider**.



Jochen, seit 1991 Vereinsmitglied und seit 2004 zweiter Vorsitzender, ist am 15. November 2017 im Alter von 72 Jahren verstorben. Wir danken ihm für seine Freundschaft und die vielen Jahre, in denen er sich mit

großem Engagement für den Verein eingesetzt hat. Wir werden ihn vermissen.

Unser Mitgefühl gilt seiner Frau Irene und seinen Kindern.

#### Jahreshauptversammlung mit Vortrag

Die Jahreshauptversammlung 2018 findet am **14. März um 18.30 Uhr** in der Universitätsklinik Münster statt.

Ab 20 Uhr ist ein Vortrag geplant zum Thema „Wie mit der Angst vor einer Neu- bzw. Wiedererkrankung umgehen?“

#### Dank an unsere Spender

Wir bedanken uns ganz herzlich bei allen unseren Spendern und Förderern für ihre Unterstützung. Dank all denen, die anlässlich eines Geburtstages, eines Jubiläums o.ä. zugunsten des Vereins auf Geschenke verzichtet haben.

Unser ganz besonderer Dank und unser Mitgefühl gelten aber denjenigen von Ihnen, die zu unseren Gunsten zu Kondolenzspenden aufgerufen haben.

#### Selbsthilfeförderung 2016

Gemäß § 20h SGB V fördern gesetzliche Krankenkassen die Aktivitäten der gesundheitsbezogenen Selbsthilfe.

2016 erhielten wir 900,00 € an Pauschalförderung (2015: 698,44 €) und 1.538,66 € an Projektförderung (2015: 2.429,29 €) von der AOK NordWest. Der Patiententag wurde mit insge-

samt 2.200,00 € von folgenden Kassen unterstützt: Barmer GEK, BKK Arge NRW, DAK, IKK Classic und Knappschaft.

## **Bewegung ist gesund**

Da sporteln bekanntlich gesund ist, macht „2 Rad Hansen“, an deren Stand beim Handorfer Herbst seit Jahren zu unseren Gunsten radeln werden kann, Vereinsmitgliedern folgendes Angebot: auf jedes neu gekaufte Rad wird ein Rabatt von 10 % gewährt. Außerdem gibt es für das Stadtgebiet Münster / Telgte einen Hol- und Bringdienst, die Inspektionen sind während der ersten zwei Jahre kostenlos.

## **Interessante Meldungen**

### **Arzneimittel - Neuzulassung**

aus: DLHinfo 63 II/2017 und 64 III/2017

#### **Inotuzumab Ozogamicin**

Inotuzumab Ozogamicin [Besponsa®] wurde im Juni 2017 in der EU als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Zell-Vorläufer ALL [Akute Lymphatische Leukämie] zugelassen. Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) B-Vorläufer-ALL sollten eine vorangegangene erfolgreiche Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Hemmer (TKI) bekommen haben. Inotuzumab Ozogamicin ist eine Antikörper-Wirkstoff-Verbindung. Häufige Nebenwirkungen sind u.a. Übelkeit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Fieber, Infektionen, Erschöpfung.

#### **Midostaurin**

Midostaurin [Rydapt®] wurde im September 2017 in der EU für die folgenden Anwendungsgebiete zugelassen:

- Erwachsene mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission
- als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL).

Midostaurin ist ein Kinase-Hemmer, der die Weiterleitung von Signalen der Wachstumsfaktor-Rezeptoren FLT3 und KIT blockiert. Das Wachstum der bösartigen Zellen wird dadurch gebremst. Häufige Nebenwirkungen sind u.a.

Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Schleimhautentzündungen, Kopfschmerzen, Schmerzen im Bewegungsapparat, Nasenbluten, Infektionen, hohe Blutzuckerwerte.

## **Zulassungserweiterung**

### **Lenalidomid**

Im Juli 2016 wurde die Zulassung von Lenalidomid [Revlimid®] in der EU erweitert. Lenalidomid ist seitdem auch als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem **Mantelzell-Lymphom** zugelassen. Lenalidomid ist ein Immunmodulator. Häufige Nebenwirkungen sind u.a. Durchfall, Verstopfung, Fatigue (chronische Müdigkeit), Fieber und Hautausschlag.

### **Arsentrioxid**

Im November 2016 wurde die Zulassung von Arsentrioxid [Trisenox] in der EU erweitert. Arsentrioxid ist nun auch zugelassen für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten mit **akuter Promyelozytenleukämie** (APL) mit niedrigem bis mittlerem Risiko in Kombination mit ATRA. Häufige Nebenwirkungen sind u.a. Durchfall, Übelkeit, Atemnot, Schwindel, Kopfschmerzen.

### **Daratumumab**

Im April 2017 wurde die Zulassung von Daratumumab [Darzalex®] in der EU erweitert. Daratumumab ist nun auch in Kombination mit Lenalidomid / Dexamethason oder Bortezomib / Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit **Multiplen Myelom** zugelassen, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. Daratumumab ist ein CD38-Antikörper. Häufige Nebenwirkungen sind u.a. Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Husten, Atemnot, Fatigue (chronische Müdigkeit) und infusionsbedingte Reaktionen.

### **Erythropoetin**

Im April 2017 wurde die Zulassung von Erythropoetin [Erypo®] in der EU erweitert. Das Arzneimittel ist nun auch zur Behandlung der symptomatischen Anämie (Hämoglobinspiegel  $\leq 10$  g/dl) bei Erwachsenen mit primärem **Niedrig-Risiko MDS** [Myelodysplastischem Syndrom] und niedrigem Erythropoetin-Spiegel ( $<200$  mU/ml) zugelassen. Erythropoetin ist ein Zytokin, das nicht nur als Arzneimittel verabreicht werden kann, sondern auch natürlicherweise im Körper vorkommt. Es regt die Produktion von roten Blutkörperchen an. Häufige Nebenwirkungen sind u.a. Kopfschmerzen, Gelenkbeschwerden und grippeähnliche Symptome.

## **Pembrolizumab**

Im Mai 2017 wurde die Zulassung von Pembrolizumab [Keytruda®] in der EU erweitert. Pembrolizumab ist seitdem als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem **Hodgkin-Lymphom** nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht infrage kommt. Pembrolizumab ist ein PD1-Hemmer. Häufige Nebenwirkungen sind u.a. Durchfall, Fatigue (chronische Müdigkeit), Übelkeit, Juckreiz, Hautausschlag, immunvermittelte Nebenwirkungen an verschiedenen Organen und Infusionsreaktionen.

## **Obinutuzumab**

Im September 2017 wurde die Zulassung von Obinutuzumab [Gazyvaro®] in der EU erweitert. Obinutuzumab ist seitdem auch für die Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem **Follikulärem Lymphom** in Kombination mit Chemotherapie zugelassen, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen.

Obinutuzumab ist ein Anti-CD20-Antikörper. Häufige Nebenwirkungen sind u.a. Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Husten, Durchfall, Verstopfung, Haarausfall, Juckreiz, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Fieber, Schwäche, infusionsbedingte Reaktionen.

## **Neuer Sonderforschungsbereich zu Immunreaktionen nach Stammzelltransplantation**

aus: Newsletter Deutsches Ärzteblatt, 14.12.2017

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat einen neuen übergreifenden Sonderforschungsbereich (SFB) der Universität Regensburg, der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, der Julius-Maximilian Universität Würzburg sowie der Universitätskliniken Regensburg, Erlangen und Würzburg bewilligt.

Der Forschungsverbund „Modulation der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie- Immunreaktionen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation“ erhält für vier Jahre von 2018 bis 2021 insgesamt 14 Millionen Euro. Sprecher des SFB ist Wolfgang Herr, Inhaber des Lehrstuhls für Hämatologie und Onkologie und Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III an der Universität Regensburg.

„Die Bewilligung eines neuen Sonderforschungsbereichs in der Medizin beweist einmal mehr die enorme Forschungsstärke der Lebenswissenschaften an der Universität Re-

gensburg“, kommentierte der Präsident der Universität Regensburg, Udo Hebel, die Entscheidung der DFG.

Die allogene Blutstammzelltransplantation ist für viele Patienten mit Leukämien und Lymphomen die einzig kurative Therapieoption. Ihre Wirksamkeit beruht auf dem Transplantat-gegen-Leukämie (Graft-versus-Leukemia: GvL)-Effekt, der durch die Immunzellen des Stammzellspenders vermittelt wird.

Der Effekt ist nicht bei allen Patienten von ausreichender Stärke, um ein Leukämie- beziehungsweise Lymphom-Rezidiv nach einer allogenen Blutstammzelltransplantation zu verhindern. Auch tritt der Effekt häufig zusammen mit der unerwünschten Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (Graft-versus-Host Disease: GvHD) auf, bei der die Immunzellen des Spenders gesundes Körpergewebe des Patienten attackieren. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Transplantation sterben etwa 60 Prozent der Patienten an den Folgen der GvHD oder am Leukämie rezidiv.

Die Wissenschaftler wollen im Rahmen des SFB innovative immunmodulatorische Strategien für die spezifische Verstärkung des Transplantat-gegen-Leukämie (graft-versus-leukemia: GvL)-Effektes und für die selektive Abschwächung der Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (graft-versus-host disease: GvHD) entwickeln. Die resultierenden Behandlungskonzepte sollen außerhalb des SFB in klinischen Studien getestet werden. Ziel ist letztlich, die Morbidität und Mortalität bei der allogenen Blutstammzelltransplantation zu senken.

Sonderforschungsbereiche sind langfristige Forschungseinrichtungen, in denen Wissenschaftler im Rahmen eines fächerübergreifenden Forschungsprogramms zusammenarbeiten.

## **Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bessert die Chancen von ALL-Patienten**

aus: Ärzte Zeitung online, 12.12.2017

Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie und CD22-positiven B-Vorläuferzellen profitieren von Inotuzumab Ozogamicin. Die Therapie erhöht die Chancen auf eine Stammzelltransplantation.

Mit Inotuzumab Ozogamicin wurde kürzlich das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zur Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (r/r ALL) und CD22-positiven B-Vorläuferzellen zugelassen. Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) Erkrankung sollten mit einem Tyrosinkinase-Hemmer vorbehandelt sein. Dank des innovativen Wirkmechanismus

besteht die Hoffnung, die sehr ungünstige Prognose dieser Patienten zu verbessern.

Die Daten der randomisierten Phase III-Zulassungsstudie INO-VATE ALL ließen dies erwarten, betonte Professor Nicola Gökbüget, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, beim DGHO-Kongress in Stuttgart. Die 326 Studienpatienten mit CD22-positiver r/r B-Vorläufer-ALL (Ph+ ~15%) waren mit Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa®) oder einer Standard-Salvage-Chemotherapie behandelt worden. Unter dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat erreichten deutlich mehr Patienten eine CR/CRi\* (80,7 vs. 29,4 Prozent;  $p < 0,0001$ ) bzw. eine MRD\*\*-Negativität\* (63,3 vs. 8,3 Prozent).

Im Vergleich zum Kontrollarm konnten daher viermal so viele Patienten eine konsolidierende und in der Regel prognostisch günstige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten (43 versus 11 Prozent;  $p < 0,001$ ), erläuterte Professor Matthias Stelljes, Knochenmarktransplantationszentrum am Universitätsklinikum Münster. Die mediane progressionsfreie Zeit der mit Inotuzumab Ozogamicin behandelten Patienten war im Vergleich zum Kontrollarm mehr als verdoppelt (5,0 versus 1,8 Monate;  $p < 0,0001$ ). Dies seien klinisch sehr relevante Daten, betonte Stelljes in Stuttgart. Er gehe davon aus, dass sich auch die Langzeitüberlebensrate durch die höhere Transplantationsrate verbessern lasse.

Im Rahmen der Zulassungsstudie war ein medianes Gesamtüberleben von 7,7 Monaten erreicht worden; nach zwei Jahren waren noch 23 Prozent der Patienten aus dem Inotuzumab Ozogamicin-Arm am Leben. Damit lag die 2-Jahres-Überlebensrate doppelt so hoch wie im Kontrollarm. Da im internationalen Vergleich in Deutschland von einer höheren Transplantationsrate auszugehen sei, erwarte er für die in Deutschland behandelten Patienten einen noch klareren Überlebensvorteil, so Stelljes.

Die Verträglichkeit der Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin bezeichnete Stelljes bei der vom Unternehmen Pfizer unterstützten Veranstaltung als insgesamt gut. Die meisten Patienten könnten ambulant behandelt werden. Im Vergleich zur Chemotherapie seien hämatologische und auch viele nicht-hämatologische Nebenwirkungen unter Inotuzumab Ozogamicin seltener beziehungsweise geringer ausgeprägt. Zu achten sei auf hepatische Nebenwirkungen, speziell auf VOD/SOS\*\*\*, weshalb die Patienten in entsprechend ausgewiesenen Transplantationszentren behandelt werden sollten.

\*CR: komplette Remission;

CRi: CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration

\*\*MRD-Negativität: keine minimale Resterkrankung.

\*\*\*VOD: Lebervenenverschluss-Krankheit.

SOS: sinusoides Obstruktionsyndrom.

### Infobox

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate sind so genannte Biopharmazeutika, bei denen ein Krebsmedikament oder ein anderer Wirkstoff mit einer Verbindungssubstanz an einen Antikörper gebunden wird.

Hier: Der Antikörper Inotuzumab (der an CD22 auf den Krebszellen bindet) ist mit dem Zytostatikum Calicheamicin verbunden. Dieses wird in der Zelle freigesetzt und löst den Zelltod aus.

### B-Zell-Lymphom: Studien zeigen Aussichten und Risiken der CAR T-Zelltherapie

aus: aerzteblatt.de, 11.12.2017

Die beiden CAR-T-Zelltherapien, die im Herbst in den USA zugelassen wurden, erzielten bei mehr als der Hälfte aller Patienten mit therapieresistenten B-Zell-Lymphomen eine komplette Remission, die mit der Hoffnung auf eine Heilung in einer vormals aussichtslosen Situation verbunden sind. Zwei aktuelle Studien, die auf der Jahrestagung der American Society of Hematology in Atlanta vorgestellt und im *New England Journal of Medicine* (2017; doi: 10.1056/NEJMoa1708566 und NEJMoa 1707447) publiziert wurden, zeigen jedoch auch, dass die CAR-T-Zelltherapie nicht ohne Risiken ist.

Die CAR-T-Zelltherapie wurde bereits vor der Zulassung von Tisagenlecleucel (Kymriah von Novartis) und Axicabtagene ciloleucel (Yescarta von Kite Pharma) als „revolutionärer“ neuer Therapieansatz bei Leukämien und Lymphomen gefeiert, auch wenn die Behandlung nicht bei allen Patienten wirksam ist und in den USA aufgrund der hohen Kosten auch nur für wenige Patienten finanzierbar sein dürfte.

Die Kombination aus Zell-, Gen- und Immuntherapie faszinierte Fachwelt und Öffentlichkeit gleichermaßen, seit vor etwa sieben Jahren gleich bei den ersten Patienten eine unerwartete Remission erzielt wurde (*Blood* 2010; 116:4099-4102), die bei vier der fünf ersten Patienten langfristig erhalten blieb (*Molecular Therapy* 2017; 25: 2245-2253).

Die Zulassung der beiden Präparate Kymriah und Yescarta zeigt, dass die komplexe Aufbereitung der T-Zellen in einem industriellen Maßstab möglich wäre. Die Bildung von CAR-T-Zellen gelingt in den Studie bei 99 Prozent der Patienten, und von der Entnahme der T-Zellen aus dem peripheren Blut (per Leukapherese) und der anschließenden genetischen Modifizie-

rung (Einbau eines chimären T-Zell-Rezeptors, CAR) bis zur Re-Infusion der Zellen vergingen im Mittel nur 17 Tage. Die Behandlung kann deshalb auch bei rasch progredienten Lymphomen (oder Leukämien) bei den meisten Patienten noch rechtzeitig durchgeführt werden.

Beide Therapien waren in klinischen Studien hoch effizient. Kymriah erreichte in der Phase 2-Studie ZUMA-1 bei 83 von 101 Patienten eine Response, die bei 55 Patienten (54 Prozent) komplett war, wie Sattva Neelapu vom MD Anderson Cancer Center in Houston jetzt mitteilt.

Yescarta erreichte in einer Fallserie von Stephen Schuster und Mitarbeitern, Perelman School of Medicine, Philadelphia, bei 16 von 28 Patienten (57 Prozent) nach sechs Monaten eine komplette Remission. In beiden Studien waren Patienten mit B-Zell-Lymphomen behandelt worden, bei denen alle etablierten Therapien ausgeschöpft worden waren und deren Prognose infaust war.

Die US-Arzneibehörde FDA hatte deshalb eine Zulassung erteilt, obwohl die Hersteller keine Ergebnisse aus vergleichenden Studien vorlegen konnten, wie dies normalerweise gefordert wird. Auch ist die Dauer der Remissionen noch unbekannt. Die mediane Nachbeobachtungszeit in der Studie zu Yescarta betrug 15,4 Monate. Seit den Behandlungen mit Kymriah sind bisher 28,6 Monate vergangen.

Beide Studien zeigen, dass die CAR-T-Zelltherapie riskant ist. Die genetisch modifizierten T-Zellen greifen zwar gezielt B-Zellen an, die sie am Marker CD19 auf der Oberfläche der Krebszellen erkennen. Die Zytokine, die bei der Attacke freigesetzt werden, gelangen jedoch in den Kreislauf. Die Folge ist ein systemisches „Cytokine release syndrome“ (Zytokinfreisetzungssyndrom) mit Fieber, Hypoxie und Hypotonie, das das Leben der Patienten bedroht. In der ZUMA 1-Studie kam es zu drei behandlungsbedingten Todesfällen (3,0 Prozent). Die Behandlung mit Yescarta hatte den Tod eines Patienten (3,6 Prozent) zur Folge.

Die freigesetzten Zytokine greifen vor allem das Zentralnervensystem an. Enzephalopathie, Verwirrtheit und Tremor sind häufige Nebenwirkungen, die in der ZUMA-1-Studie bei 64 Prozent der Patienten auftraten. Schuster berichtet über drei schwere Fälle einer Enzephalopathie (11 Prozent).

Die Gründe für das relative Versagen bei etwa der Hälfte der Patienten sind noch nicht genau bekannt. Zellklone, die keine CD19-Antigene auf der Zelloberfläche bilden, sind eine Möglichkeit. Zu den zukünftigen Strategien gehören deshalb CAR-T-Zellen, die neben oder anstatt

von CD19 andere Marker von B-Zellen erkennen.

#### Infobox

**CAR-T-Zellen** sind T-Lymphozyten, die dem Patienten entnommen und denen ex vivo Gene für einen Rezeptor übertragen werden, der spezifisch für ein B-Zellantigen ist. Die Zellen bilden zusätzlich zu den eigenen, ursprünglichen Rezeptoren auch solche, die sich an B-Zellen binden und deren Abtötung auslösen. Die Zellen werden vermehrt, eingefroren und dem Patienten rückübertragen. Die autologen Immunzellen persistieren im Körper, vermehren sich und vernichten zusammen mit B-Zellen entartete Lymphozyten.

#### Ibrutinib -

#### Eine Chance für CLL-Patienten?

aus: Aerzte Zeitung-Newsletter, 09.11.2017

Wenn bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) die klinischen Symptome nach den Binet-Kriterien den Beginn einer Therapie nahelegen, ist der TP53-Status ein wichtiges Kriterium für die Auswahl des Medikaments.

Für Patienten mit einer Mutation des Gens für das Tumorphprotein P53 (TP53) oder einer Deletion des kurzen (p-)Arms von Chromosom 17, auf dem unter anderem das TP53-Gen liegt (17p-Deletion), ist der Bruton-Kinase-Inhibitor Ibrutinib (Imbruvica®) die erste Wahl. Ansonsten ist Ibrutinib als Einzelsubstanz generell zugelassen bei erwachsenen, nicht vorbehandelten CLL-Patienten.

Professor Stephan Stilgenbauer, Uniklinikum Ulm, stellte bei einer von Janssen-Cilag unterstützten Veranstaltung beim DGHO-Kongress die Daten der Phase-III-Studie vor, in der Ibrutinib im Vergleich zu Chlorambucil bei 269 nicht vorbehandelten CLL-Patienten ohne 17p-Deletion geprüft worden war.

Im Follow-Up von 18,4 Monaten hat Ibrutinib die Wirkung von Chlorambucil hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit (primärer Endpunkt) übertroffen, wobei laut Stilgenbauer der Status der Immunglobulinschwerketten-Gene (IgHV) seine prognostische Bedeutung weitgehend verloren habe. Auch bei den sekundären Endpunkten Gesamtansprechrate und Gesamtüberleben war Ibrutinib überlegen. Kombiniert mit Bendamustin und Rituximab ist Ibrutinib zugelassen bei Erwachsenen mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. Patienten mit 17p13-Deletion oder TP53-Mutation profitieren fast im selben Maße wie Patienten ohne diese Risikofaktoren.

Nebenwirkungen von Ibrutinib, die nach den "Common Terminology Criteria for Adverse

Events" dem Grad 3 / 4 zugeordnet werden, waren Neutropenie (10-16%), Anämie (4-6%), Pneumonie (4-7%) und Diarrhoe (4%). Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen waren intrakutane Blutungen und Vorhofflimmern.

### **Weniger Chemotherapie bei Hodgkin-Lymphom nötig**

aus: Ärzte Zeitung online, 24.10.2017

Die Behandlung des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms (HD18) basiert auf einer sehr intensiven Chemotherapie. Mit acht Zyklen dieser Chemotherapie liegt das Überleben fünf Jahre nach der Diagnose zwar bei etwa 90 Prozent. Doch die wirksame konventionelle Therapie geht leider häufig mit sehr schweren akuten und langfristigen Nebenwirkungen einher.

In der multizentrischen Studie unter Leitung der Deutsche Hodgkin Studiengruppe (DHSG), ging es darum, die Therapieintensität zu verringern und somit die Verträglichkeit zu verbessern, ohne jedoch einen Verlust der Wirksamkeit in Kauf nehmen zu müssen, wie die Universität Köln mitteilt. Die Ergebnisse wurden nun im renommierten Wissenschaftsjournal "The Lancet" (DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7) veröffentlicht.

"Die Ergebnisse der aktuellen HD18-Studie der DHSG haben gezeigt, dass eine deutliche Therapiereduktion auf nur vier Zyklen möglich ist, falls sie bereits nach zwei Zyklen ein gutes Ansprechen auf die Behandlung erreicht haben", erläutert Studienleiter Professor Peter Borchmann, von der Klinik I für Innere Medizin an der Uniklinik Köln in der Mitteilung.

### **Studie mit rund 2000 Patienten**

Die Studie wurde an über 300 Zentren in fünf europäischen Ländern (Deutschland, Österreich, der Schweiz, den Niederlanden und der Tschechischen Republik) durchgeführt. Insgesamt wurden rund 2000 Patienten zwischen 18 und 60 Jahren mit der Erstdiagnose eines fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms in die Studie eingeschlossen.

Alle Patienten erhielten zunächst zwei Zyklen der aktuellen Standardtherapie (zwei mal eskaliertes BEACOPP). Danach erfolgte eine nuklearmedizinische Untersuchung (PET) zusätzlich zur Computertomografie (CT). So konnte einerseits der Gewebestoffwechsel sichtbar gemacht werden als auch Größe plus Vitalität des Tumors beurteilt werden.

Patienten mit gutem frühen Therapieansprechen (PET-negativ) wurden nach Angaben der Universität anschließend per Zufallsprinzip entweder nach dem Therapiestandard mit sechs weiteren Zyklen oder einer reduzierten Zahl von nur zwei Zyklen weiterbehandelt. Im Anschluss

an die Chemotherapie wurden alle Patienten, die noch Tumorreste aufwiesen, nachbestrahlt.

### **Mehr Lebensjahre mit mehr Qualität**

Ergebnis: Eine Therapie mit insgesamt nur vier Zyklen bei diesen Patienten war genauso wirksam wie die mit acht Zyklen. "Wie erwartet, reduzierten sich mit den Zyklen auch die Akut- und Langzeitnebenwirkungen. Insgesamt konnte dadurch das Überleben unserer Patienten nochmals signifikant verbessert werden und liegt nun bei 98 Prozent nach fünf Jahren", so Borchmann.

Zudem verkürzte sich die Dauer der gesamten Therapie von ursprünglich 24 auf nun 12 Wochen. Die Patienten könnten somit früher eine Rehabilitationstherapie in Anspruch nehmen und in ihr Leben zurückfinden. Dies trage wesentlich zur Lebensqualität bei.

In der Patientengruppe, die nach zwei Zyklen Chemotherapie noch PET-positiv war, untersuchten die Mediziner in der HD18-Studie darüber hinaus eine Intensivierung der Therapie durch Hinzunahme eines Antikörpers (Rituximab) zum klassischen Chemotherapie-Schema. Wie die Uni Köln berichtet, hat sich dabei jedoch gezeigt, dass die Tumorkontrolle mit der konventionellen Chemotherapie so gut ist, dass das weitere Medikament keinen zusätzlichen Nutzen hatte. Aufgrund der insgesamt überzeugenden Ergebnisse wollen die Studienautoren nun eine Anpassung der Therapie-Intensität an das frühe Ansprechen als Standard etablieren.

### **Neue Herausforderungen für Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie**

aus: Ärzte Zeitung online, 02.10.2017

Bei der chronisch-myeloischen Leukämie (CML) geht es heute nicht mehr darum, ob ein Patient überlebt, sondern darum, wie er mit seiner Krankheit lebt. Das stellt die Patienten, aber auch das Versorgungssystem, vor ganz neue Fragen.

Noch um das Jahr 2000 herum konnten Ärzte Menschen, die an CML erkrankten, kaum etwas anbieten. Entweder es gelang, einen passenden Spender für eine allogene Stammzelltransplantation zu finden. Dann war Heilung denkbar, sofern die Prozedur überlebt wurde. Alle anderen Patienten hatten eine Lebenserwartung von wenigen Jahren. "Heute kommen Transplantationen bei der CML nur in ganz wenigen Ausnahmefällen vor", betonte der Vorstandsvorsitzende der Deutschen Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH), Peter Gomolzig, bei einer Veranstaltung zum Welt-CML-Tag in Berlin.

"Schuld" an dieser Entwicklung tragen die mittlerweile fünf Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI),

die für die Therapie von CML-Patienten zugelassen sind. Sie haben dazu geführt, dass die CML zu einer chronischen Erkrankung geworden ist, bei der es heute sehr viel wahrscheinlicher ist, dass man "mit ihr" als "an ihr" stirbt. Daten, die das belegen, gibt es reichlich. So wurde im schwedischen Krebsregister kürzlich gezeigt, dass CML-Patienten über alle Alterskohorten hinweg im Durchschnitt weniger als drei Lebensjahre als Folge der CML verlieren (J Clin Oncol 2016; 34:2851-7).

Der Erfolg der CML-Therapie führt dazu, dass sich die Herausforderungen, mit denen Ärzte aber auch beispielsweise die Patientenselbsthilfe konfrontiert sind, dramatisch geändert haben. "Früher ging es im Wesentlichen darum, ob die Patienten die CML überleben werden. Heute steht im Vordergrund, wie die Patienten mit der Erkrankung leben", so Gomolzig. Welche Auswirkungen haben die Erkrankung und ihre Therapie auf die Lebensqualität? Welche Spätfolgen können auftreten? Was ist bei einer Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit zu beachten? Das sind die Fragen, mit denen die unterschiedlichen Patientenanstalten für CML heute konfrontiert sind. Einer der wichtigsten Punkte aus Sicht der Selbsthilfe und auch aus Sicht der Ärzte ist das Thema Therapietreue. Aus Untersuchungen zu Patienten, die den TKI nach langjähriger Remission abgesetzt haben, ist bekannt, dass bei praktisch jedem Patienten, der danach ein Rezidiv erleidet, der ursprünglich eingesetzte TKI wieder anschlägt. Das ist einerseits eine gute Nachricht. "Es besteht aber auch die Gefahr, dass die CML verharmlost wird", so Gomolzig.

### **Compliance schlechter als gedacht**

Ein wesentlicher Grund für mangelnde Therapietreue sind unerwünschte Wirkungen der TKI-Therapie. Jan Geißler vom CML Advocates Network berichtete über eine kürzlich publizierte Befragung von 2546 Patienten mit CML in 63 Ländern. Dabei zeigte sich, dass nur 32,7 Prozent der Patienten eine gute Adhärenz aufwiesen. Jeder Fünfte gab an, im Jahr vor der Befragung absichtlich Dosierungen ausgelassen zu haben. Die Befragung zeigte auch, dass die Adhärenz umso schlechter wird, je länger die Patienten unter Therapie sind (J Cancer Res Clin Oncol 2017; 143:1167-76).

## **Beiträge**

### **Heidelberger Myelomtage 2017**

#### **Neue Medikamente und Kombinationstherapien verlängern das Gesamtüberleben**

- ein Beitrag von Dr. Annemarie Angerer und Professor Dr. Hartmut Goldschmidt, Sektion

Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, annemarie.angerer@med.uni-heidelberg.de  
aus: DLHInfo 64 III/2017

Welche Fortschritte die medizinische Forschung beim Multiplen Myelom erzielt hat und welche innovativen Medikamente und Kombinationstherapien aktuell zur Verfügung stehen, erfuhren mehr als 230 Patienten und Angehörige sowie Vertreter der Selbsthilfegruppen aus ganz Deutschland und Österreich bei den Heidelberger Myelomtagen am 23. September 2017 aus erster Hand. Das Heidelberger Myelomzentrum des Universitätsklinikums Heidelberg hatte auch dieses Jahr wieder zu einem Patiententag in die Medizinische Klinik eingeladen. Inhalte von Vorträgen und themenspezifischen Sitzungen zum neuesten Stand der Behandlungsoptionen konnten in persönlichen Gesprächen mit den Experten vertieft werden.

Auch der Austausch der Betroffenen untereinander kam nicht zu kurz. Die medizinischen Highlights stehen wieder als Film zur Verfügung. Im Sekretariat der Sektion Multiples Myelom (Annette.Hluzek@med.uni-heidelberg.de, Tel.: 06221 56 5427) können kostenfrei Computersticks bestellt werden. Das „Patienten-Handbuch Multiples Myelom“ wurde anlässlich der Heidelberger Myelomtage überarbeitet und liegt nun in der 16. Auflage vor.

[AdR: Bestelladresse siehe Seite 10]

### **Minimale Resterkrankung (MRD)**

Die Prognose beim Multiplen Myelom hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Aufgrund von Fortschritten bei den Kombinationstherapien werden heute zunehmend hohe Raten an kompletter Remission erreicht. Die Phase, in der die Krankheit unter Kontrolle ist, ist dann relativ lang. Jedoch erleidet nach wie vor die Mehrzahl der Patienten einen Rückfall. Mehrere Studien haben gezeigt, dass das Fehlen einer sog. Minimalen Resterkrankung (MRD) mit einer besseren Prognose einhergeht. Für die MRD-Diagnostik stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, die sich in der Empfindlichkeit, Anwendbarkeit sowie dem Potenzial für eine Automatisierung und Standardisierung unterscheiden. Es sind dies die Mehrfarben-Durchflusszytometrie (MFC), das Next Generation Sequencing (NGS), die Polymerasen-Kettenreaktion (PCR) und verschiedene Methoden der Bildgebung. Die Bedeutung bildgebender Verfahren beim Multiplen Myelom hat in den letzten Jahren zugenommen. Insbesondere die Positronen-Emissions-Tomografie in Kombination mit CT (PET-CT) kann einen Beitrag zur Erkennung einer Minimalen Resterkrankung

leisten und somit andere Methoden ergänzen. Da neue Kombinationstherapien vermehrt das Potential besitzen, eine MRD-Negativität zu bewirken, rückt eine Kombination der verschiedenen Methoden verstärkt in den Blickpunkt.

### Hohe MRD-Rate durch KRd plus ASCT

In einer Phase-I/II-Studie von Jakubowiak et al. wurden 53 neudiagnostizierte Patienten mit Carfilzomib (**K**), Lenalidomid (**R**) und Dexamethason (**d**) behandelt. Eine Teil der Patienten unterzog sich einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT). Bei **90%** der Patienten im Therapiearm KRd plus ASCT konnte mit der hochauflösenden Technik der Mehrfarbendurchflusszytometrie (MFC) im Knochenmark kein Myelombefall mehr nachgewiesen werden. Mit der noch empfindlicheren Technik des Next Generation Sequencing (NGS) war dies bei **71%** der Patienten der Fall. Die Kombinationstherapie KRd plus ASCT führt somit zu exzellenter MRD-Negativität. Auch im Therapiearm KRd ohne ASCT waren die Ansprechraten hoch, allerdings geringer als im Therapiearm KRd plus ASCT.

### Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper sind bei vielen Krebserkrankungen und mittlerweile auch in der Myelomtherapie fest verankert. Das Wirkprinzip beruht auf dem sogenannten Schlüssel-Schloss-Prinzip. Myelomzellen haben auf ihrer Oberfläche zahlreiche Strukturen (Antigene). Diese sind ideale Ziele, um Myelomzellen anzugreifen und zu vernichten.

#### Elotuzumab

Der monoklonale Antikörper Elotuzumab richtet sich gegen SLAMF7. Diese Zielstruktur findet sich sowohl auf Myelomzellen als auch auf natürlichen Killerzellen. Durch Bindung des Antikörpers werden einerseits Myelomzellen markiert und andererseits natürliche Killerzellen dazu gebracht, die Myelomzellen abzutöten.

Verschiedene klinische Studien haben gezeigt, dass Elotuzumab (**Elo**) keine Wirkung entfaltet, wenn es als Einzelsubstanz verabreicht wird. In Kombination mit Lenalidomid (**R**) und Dexamethason (**d**) wurden in der Eloquent-2-Studie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom höhere Ansprechraten erzielt (EloRd: 79%, Rd: 66%). Außerdem profitierten die Patienten von einer längeren krankheitsfreien Zeit (EloRd: 19,4 Monate, Rd: 14,9 Monate). Auch die Kombination Elotuzumab (**Elo**), Bortezomib (**V**), Dexamethason (**d**) zeigt bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom bessere Ergebnisse (Ansprechrate: EloVd: 65%, Vd: 63%. Krankheitsfreie Zeit: EloVd: 9,9 Monate, Vd: 6,8 Monate). In einer

Studie bei neudiagnostizierten Patienten zeigten sich ebenfalls exzellente Ergebnisse. Nach 4 Zyklen einer Therapie mit EloRVd sprachen nahezu alle Patienten (97%) auf die Therapie an. 15% der Patienten zeigten eine stringente komplette Remission [Definition siehe Tab. S.14/15]. Elotuzumab ist allerdings derzeit nur in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason für Patienten ab dem 1. Rückfall zugelassen. Neben der lang anhaltenden Wirkung zeichnet sich Elotuzumab auch dadurch aus, dass es relativ nebenwirkungsarm ist.

Mit großem Interesse werden die Ergebnisse der multizentrischen GMMG-HD6-Studie erwartet, in welcher bei neudiagnostizierten Myelompatienten bis einschließlich 70 Jahren Elotuzumab im Rahmen eines Hochdosiskonzepts in Kombination mit neuen Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid) geprüft wurde. Die Phase des Einschlusses von insgesamt 564 Studien-Patienten konnte erfreulicherweise früher als geplant beendet werden. Dadurch kann mit der Auswertung der Studienergebnisse vorzeitig begonnen werden. Erste Ergebnisse werden Mitte 2018 vorliegen.

<b>Proteasomen-Hemmer</b> Carfilzomib * Ixazomib * Bortezomib *	<b>Antikörper</b> Elotuzumab * Daratumumab * Isatuximab
<b>Checkpoint-Hemmer</b> Pembrolizumab Durvalumab	<b>Immunmodulatoren</b> Lenalidomid * Pomalidomid *

Übersicht über neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Die grün markierten Substanzen [AdR: in der Druckversion mit einem \* gekennzeichnet] sind in Deutschland bereits für die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom zugelassen (Bortezomib [Velcade®] seit April 2004, Lenalidomid [Revlimid®] seit Juni 2007, Pomalidomid [Imnovid®] seit August 2013, Carfilzomib [Kyprolis®] seit November 2015, Elotuzumab [Epiciciti®] seit Mai 2016, Daratumumab [Darzalex®] seit Mai 2016, Ixazomib [Ninlaro®] seit November 2016).

#### Daratumumab

CD38 ist eine Zielstruktur, die in besonderem Maße auf der Oberfläche von Myelomzellen vorkommt. Daratumumab bindet an CD38 und führt durch verschiedene Mechanismen zum Zelltod der Myelomzellen. Im Gegensatz zu Elotuzumab zeigt Daratumumab bereits als Einzelsubstanz bei stark vorbehandelten und insbesondere Bortezomib- und/ oder Lenalidomid-refraktären Patienten eine Wirkung. Immerhin ein Drittel der Patienten spricht in dieser Situation auf die Monotherapie mit Daratumumab an.

In den aktuell noch aktiven Phase-III-Zwillings-Studien CASTOR und POLLUX wird



bei vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom Daratumumab in Kombination mit anderen Substanzen (Bortezomib/Dexamethason in der CASTOR-Studie bzw. Lenalidomid/Dexamethason in der POLLUX-Studie) eingesetzt und jeweils gegen die Kombination ohne Daratumumab verglichen. In der CASTOR-Studie zeigt sich eine Überlegenheit der Daratumumab-Kombinations-therapie. Mit Daratumumab wurde eine krankheitsfreie Zeit von 18,7 Monaten im Vergleich zu 7,1 Monaten ohne Daratumumab erzielt. Besonders bemerkenswert ist, dass im Therapiearm mit Daratumumab, unabhängig von der gewählten MRD-Methode, mehr Patienten MRD-negativ wurden (30% im Vergleich zu 10%).

In der POLLUX-Studie führte die Dreifachkombination Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason beim fortgeschrittenen Multiplen Myelom ebenfalls zu einer deutlich längeren krankheitsfreien Zeit (Mittelwert [Median] noch nicht erreicht im Vergleich zu 17,5 Monaten). Auch unter dieser Kombination wurden mehr Patienten MRD-negativ (13% im Vergleich zu 3%).

Sowohl in der CASTOR- als auch in der POLLUX-Studie profitierten auch ältere Patienten und solche mit zytogenetischen Hochrisikomerkmale von der Therapie.

Daratumumab ist sowohl als Monotherapie als auch in den genannten Kombinationen zur Behandlung des rezidivierten Multiplen Myeloms zugelassen und wird als Infusion verabreicht. Infusionsreaktionen treten insbesondere bei der ersten Verabreichung auf.

#### Isatuximab

Ein weiterer sehr potenter Antikörper gegen das CD38- Antigen ist Isatuximab. Im Rahmen der klinischen Phase-II-Studie CONCEPT untersucht die GMMG-Studiengruppe die Wirksamkeit dieses Antikörpers im Rahmen einer sehr intensiven Therapie bei neudiagnostizierten Myelompatienten mit bestimmten zytogenetischen Hochrisikomerkmale [del(17p) oder t(4;14) oder >3 Kopien 1q21] und ISS Stadium II/III. Für die Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie mit I-KRd [Isatuximab (I), Carfilzomib (K), Lenalidomid (R) und Dexamethason (d)] sollen insgesamt 153 Patienten in 20 Zentren in die Studie eingeschlossen werden (davon 117 autolog transplantierbar und 36 nicht autolog transplantierbar). Die CONCEPT-Studie ist aktuell bereits in Heidelberg und Tübingen für alle neu diagnostizierten Patienten mit Multiplem Myelom und zytogenetischen Hochrisikomerkmale geöffnet. Studienleiterin ist Frau Prof. Dr. Katja Weisel, Tübingen. Bisher

wurden 6 Patienten eingeschlossen (Stand: 13.11.17).

#### **Checkpoint-Hemmer**

Großes Potential besitzt die Therapie mit Checkpoint- Hemmern. Checkpoints haben im Körper die Aufgabe, einer ungezügelter Immunreaktion entgegenzuwirken. Beispielsweise drosseln Checkpoints die Aktivität von T-Lymphozyten. Jedoch nutzen auch Krebszellen diesen Mechanismus, indem sie über diese „Bremsen“ das Immunsystem gegenüber den Krebszellen „lahmlegen“. Checkpoint-Hemmer sind Antikörper, welche die Checkpoints blockieren und damit die Körperabwehr wieder entfesseln. Beispiele für Checkpoint-Hemmer sind Pembrolizumab oder Durvalumab.

Checkpoint-Hemmer sind sehr aktiv, jedoch nicht ohne Risiko. Im Sommer 2017 ist es zu einem herben Rückschlag in der Anwendung dieser Medikamentenklasse beim Multiplen Myelom gekommen. Alle Studien, welche den Einsatz eines Checkpoint-Hemmers in der Kombination mit Lenalidomid oder Pomalidomid bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM) vorsehen, wurden „on hold“ gesetzt, d.h. es dürfen keine weiteren Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Patienten, welche das Medikament vertragen, können weiterbehandelt werden. Die Entscheidung basiert auf Daten der Studien KEYNOTE-183 und KEYNOTE-185, die gezeigt haben, dass Patienten ein höheres Risiko hatten zu versterben, wenn sie mit Pembrolizumab in Kombination mit einem immunmodulatorischen Medikament (Lenalidomid oder Pomalidomid) behandelt wurden.

Trotz dieses Rückschlags ist in Heidelberg eine weitere Studie mit einem Checkpoint-Hemmer geplant. Hierbei soll Durvalumab zum Einsatz kommen, allerdings nicht in Kombination mit einer immunmodulatorischen Substanz, sondern in Kombination mit dem Antikörper Daratumumab. Der Patienteneinschluss in diese Studie ist noch für 2017 geplant.

#### **CAR-T-Zell-Therapie**

Ebenfalls in klinischer Testung befinden sich CAR-T-Zell- Konstrukte. Die Vorgehensweise bei diesem Therapieansatz ist so, dass man aus dem Körper der Patienten T-Zellen entnimmt und in diese Zellen die Produktion eines sog. CAR-Proteins gentechnisch „einbaut“. Die so entstandenen CAR-T-Zellen werden im Labor vermehrt und schließlich dem Patienten zurückgegeben. Das CAR-Protein ermöglicht es T-Zellen, an ausgewählte Zielstrukturen zu binden und Zellen mit dieser Zielstruktur zu zerstören.

Aktuell laufen ca. 300 CAR-T-Zell-Studien weltweit, die meisten davon in den USA und in

China. 12 Studien schließen Myelompatienten ein, davon 5 Studien in Europa. Aktuell wird in Heidelberg und Würzburg eine Teilnahme an der sogenannten Bluebird-Studie vorbereitet. In dieser CAR-T-Zell-Studie kommt ein auf BCMA ausgerichtetes CAR-T-Zell-Konstrukt namens bb2121 zum Einsatz. Es liegen bereits Daten einer Phase-I-Studie vor, welche bei stark vorbehandelten Patienten mit Multiplem Myelom eine Ansprechrate von 100% gezeigt haben. Der Studienstart in Heidelberg und Würzburg wurde aufgrund erweiterter Sicherheitsmaßnahmen auf das 2. Quartal 2018 verschoben. Sowohl in Heidelberg als auch in Würzburg können nur wenige Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

#### **MCL-Hemmer**

In Heidelberg wird in Kürze für stark vorbehandelte Myelompatienten eine Phase-I-Studie mit einem Mcl-1-Hemmer angeboten. Mcl-1 ist eine Struktur, die bei vielen Krebsarten vermehrt auf der Zelloberfläche vorkommt, so auch beim Multiplen Myelom. Ein Hemmstoff der Mcl-1-Struktur, das Molekül S63845, hat sich in letzter Zeit als vielversprechend erwiesen. Es bindet an Mcl-1 und tötet Myelomzellen sehr wirksam ab. Dieser Therapieansatz wird in Heidelberg in der MIK665-Studie verfolgt und ist der erste in dieser Richtung. Patienten mit rezidivierter Myelomerkrankung können ab November 2017 im Zentrum Heidelberg in die Studie aufgenommen werden.

#### **Selinexor**

Ebenfalls ein neues Therapieprinzip verfolgt der Wirkstoff Selinexor, der im Rahmen der STORM-Studie nun auch in Heidelberg getestet wird. Die STORM-Studie richtet sich an stark vorbehandelte Myelompatienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung. Die Patienten müssen zuvor mit den Proteasomen-Hemmern Bortezomib und Carfilzomib, den Immunmodulatoren Lenalidomid und Pomalidomid sowie dem Antikörper Daratumumab behandelt worden sein. Selinexor hemmt den Austausch von Botenstoffen zwischen dem Zellkern und dem Zellinneren von Myelomzellen. Die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Selinexor sind Übelkeit, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Erbrechen, Durchfall und eine niedrige Blutzellzahl. Die STORM-Studie läuft schon seit einiger Zeit in den USA und wird nun auf andere Länder erweitert. Bisherige Ergebnisse zeigen, dass die Substanz ein zumindest vorübergehendes Ansprechen bei ca. einem Drittel der stark vorbehandelten Patienten erzielen konnte. Allerdings führten Nebenwirkungen bei einzelnen Patienten zu Therapieabbrüchen.

#### **E-Selectin-Antagonist**

In einer weiteren Phase-I-Studie wird am Heidelberger Myelomzentrum der E-Selectin-Antagonist GMI-1271-230 in Verbindung mit Bortezomib und Carfilzomib geprüft. GMI-1271-230 verfolgt ein vollkommen neues Wirkprinzip und wird im Rahmen einer sogenannten *add on* Therapie verabreicht [*add on* (engl.) = hinzufügen]. GMI-1271-230 versucht, den Resistenzmechanismus gegenüber Proteasomen-Hemmern wie Bortezomib und Carfilzomib zu überwinden. Wenn sich bei einem Patienten unter einer Therapie mit einem Proteasomen-Hemmer die Erkrankung nicht deutlich zurückdrängen lässt, ist es möglich GMI-1271-230 „dazu zu geben“, um ein besseres Ansprechen zu erreichen.

#### **BIRMA-Studien**

Um auch in Zukunft insbesondere Patienten mit refraktärem Multiplem Myelom verschiedene hochpotente Therapieoptionen anbieten zu können, hat die Sektion Multiples Myelom für Biomarker-getriebene Studien bei refraktärer Erkrankung ein eigenes Programm unter Leitung von PD Dr. Marc-Steffen Raab sowohl am Zentrum in Heidelberg als auch GMMG-weit aufgelegt [Definition Biomarker siehe Tab. unten]. Innerhalb der BIRMA1-Studie werden Patienten mit refraktärer Myelomerkrankung und einer BRAFV600 Mutation ab dem 2. Rückfall mit einer personalisierten Therapie behandelt [Encorafenib/Binimetinib]. Bis jetzt (Stand: 21.11.17) wurde bereits ein Drittel der vorgesehenen Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle auswertbaren Patienten haben auf die Therapie angesprochen. Es nehmen derzeit 5 Prüfzentren teil, ein weiteres ist in Vorbereitung. Neben der BIRMA-1-Studie ist eine weitere Studie (BIRMA-2) in Planung, in der erstmals die tatsächliche Aktivierung der Zielsignalwege untersucht wird.

#### **Fatigue bei Krebs: Helfen Pillen beim Wachwerden?**

aus: Newsletter Krebsinformationsdienst, 20.11.2017

Ausgelaugt und schlapp? Das kennen viele Krebspatienten – selbst dann noch, wenn die Behandlung vorbei ist und es ihnen aus medizinischer Sicht eigentlich wieder gut gehen müsste. Fachleute bezeichnen dies als tumorbedingte Fatigue.

Die extreme Erschöpfung kann bereits während der Krebsbehandlung auftreten. Es gibt jedoch auch Betroffene, denen ihre andauernde Müdigkeit erst später bewusst wird, wenn sie keinen unmittelbaren Zusammenhang mit der Therapie mehr herstellen können. Besonders belastend kann das Nachlassen der Kräfte für

Menschen mit fortgeschrittener Krebserkrankung werden.

### **Wach auf Rezept? Stimulanzen bisher ohne festen Stellenwert**

Gibt es Mittel, die wieder wach und leistungsfähig machen? Die Behandlung der Fatigue erfolgt heute in erster Linie ohne Arzneimittel: Aktuell können Fachleute keine Medikamente empfehlen, die direkt oder indirekt gegen eine schwere tumorbedingte Erschöpfung wirken. Dazu gibt es Studien: Getestet werden sogenannte Psychostimulanzen, zum Beispiel Methylphenidat. Sie wirken zwar anregend, haben aber auch starke Nebenwirkungen wie Nervosität, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit.

Bei Krebspatienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung und Fatigue wird auch die kurzfristige Gabe von Steroiden ("Kortison") geprüft. Steroide wirken entzündungshemmend und können dadurch die Müdigkeit eindämmen.

Das bisherige Fazit der Wissenschaftler: Insgesamt konnte in Studien nicht eindeutig belegt werden, dass entsprechende Arzneimittel Krebspatienten mit Fatigue tatsächlich nützen. Sie kommen deshalb in der Regel nur infrage, wenn sich eine tumorbedingte Fatigue durch andere Verfahren nicht lindern lässt.

### **Wie sieht es mit freiverkäuflichen Mitteln gegen Müdigkeit aus?**

Sollte man sich selbst Koffeintabletten oder andere "Wachmacher" besorgen? Einige bekommt man in der Apotheke, andere angeblich leistungsfördernde Mittel werden als Nahrungsergänzungsmittel angepriesen. Doch hier raten Experten zur Vorsicht: Wer während einer Krebserkrankung eigenständig etwas gegen Fatigue einnehmen möchte, sollte dies vorher immer mit seinem Arzt besprechen. Denn: Einige Mittel können zu unerwünschten Wechselwirkungen mit der Krebstherapie führen. Manches ist auch nicht gesund, was frei verkäuflich ist oder übers Internet bestellt werden kann. Gemeinsam mit seinem Arzt kann man herausfinden, was in der eigenen Situation nützt oder eher schadet.

### **Was hilft wirklich gegen tumorbedingte Fatigue?**

Was sich gegen extreme Erschöpfung rund um eine Krebserkrankung tun lässt, hängt stark von der persönlichen Situation ab. Denn: Fatigue ist nicht gleich Fatigue. Sie kann in unterschiedlichen Krankheitsphasen auftreten, verschiedene Ursachen haben und sich bei jedem Betroffenen anders zeigen. Vielen Krebspatienten hilft es deshalb, verschiedene Ansätze und Verfahren zu kombinieren.

Wichtig ist zunächst, die Auslöser für eine Fatigue zu identifizieren und gegebenenfalls zu behandeln. Körperliche Auslöser können beispielsweise Schmerzen, Übelkeit oder andere Beschwerden im Rahmen einer Krebserkrankung sein. Auch ein Nährstoffmangel oder Begleiterkrankungen können die Belastbarkeit beeinträchtigen. Die Schlafqualität ist ebenfalls ein wichtiges Thema: Wer nicht gut schläft, bleibt tagsüber müde.

In Studien hat sich außerdem gezeigt: Eine angepasste, auf die persönliche Situation abgestimmte Bewegungstherapie kann die Symptome einer Fatigue lindern. Zu wenig Bewegung während oder nach einer abgeschlossenen Krebstherapie kann sich ebenfalls auf die Leistungsfähigkeit auswirken und eine Erschöpfung verstärken. Krebspatienten sollten deshalb mit ihren behandelnden Ärzten klären, ob körperliche Aktivität möglich ist.

Auch psychosoziale Unterstützung hat sich bewährt: Vielen Betroffenen helfen Entspannungstechniken dabei, besser zur Ruhe zu kommen und sich schneller zu erholen. Wenn die seelische und psychische Belastung die Lebensqualität und den Antrieb mindern, kann eine psychosoziale Beratung und eventuell eine psychotherapeutische Begleitung den Umgang mit einer starken Erschöpfung erleichtern.

## **Informationsbroschüren für Patienten und Angehörige**

(alle Broschüren sind über die S.E.L.P. e.V. bzw. die angegebenen Bestelladressen zu beziehen)

### **Neue Patienteninformation zu Gehirn-Lymphomen**

Beim Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. ist eine neue Kurzinformation für Betroffene mit einem primären ZNS-Lymphom erschienen.

Das 12-seitige Falblatt erläutert knapp, wie ZNS-Lymphome entstehen, welche Symptome sie hervorrufen und wie sie zu behandeln sind. Der Text der Patienteninformation wurde von der Kooperativen ZNS-Studiengruppe um Gerald Illerhaus (Klinikum Stuttgart) entwickelt und durch die Deutsche Studiengruppe Primäre ZNS Lymphome (G-PCNSL-SG) um Agnieszka Korfel (Charité Universitätsmedizin) ergänzt. Beide Studiengruppen sind auf die Behandlung von Patienten mit ZNS-Lymphomen spezialisiert und stehen Ärzten und Patienten für Konsilanfragen zur Verfügung.

Download unter [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de) oder über Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V., Uniklinik Köln, 50924 Köln, Tel. 02 21 – 4 78-96000, [lymphome@uk-koeln.de](mailto:lymphome@uk-koeln.de)

## Patienten-Handbuch Multiples Myelom

Das Handbuch, das jährlich aktualisiert wird und jetzt in der 16. Auflage vorliegt, beschreibt das Multiple Myelom, mögliche Ursachen sowie Symptome, diagnostische Verfahren und Behandlungsmöglichkeiten.

Die Leichtketten-Amyloidose wird in einem separaten Kapitel behandelt.

Hrsg: Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Plasmozytom-Selbsthilfe Rhein-Main, Myelom Deutschland e.V..

## Termine 2018

### Termine Münster

- 10.01.2018: offenes Gruppentreffen (UKM)  
08.02.2018: offenes Gruppentreffen (RK)  
14.03.2018: Jahreshauptversammlung, ab 20 Uhr Vortrag, siehe Ankündigung Seite 1 (UKM)  
12.04.2018: offenes Gruppentreffen (RK)  
09.05.2018: offenes Gruppentreffen (UKM)  
14.06.2018: offenes Gruppentreffen (RK)

Die Treffen finden jeweils um 18.30 Uhr statt.

In den „geraden“ Monaten **donnerstags**:  
Bibliothek Raphaelsklinik (RK), 5.Etage Altbau, Loerstr. 23, 48143 Münster

In den „ungeraden“ Monaten **mittwochs**:  
Uniklinik Münster (UKM), Ebene 05 Ost, Raum 404

### Termine Nürnberg

- 23.02.2018: offenes Gruppentreffen  
27.04.2018: offenes Gruppentreffen  
22.06.2018: offenes Gruppentreffen

Treffpunkt: 15.00 Uhr, Kath. Stadtkirche Nürnberg, Vordere Sterngasse 1 (2. Etage, Lift vorhanden).

Information:

Heidrun Schmid, Tel. 09 11 - 41 44 79,

Fax: 09 11 - 94 13 74 2

Um Anmeldung wird gebeten

## Bundesweite Termine

### 27.01.2018 Kassel

**PATIENTENKONGRESS** der Stiftung Deutsche Krebshilfe in Kassel:

**Aktuelles aus der Krebsmedizin**

Nähere Informationen:

[www.tagungsschmiede.de](http://www.tagungsschmiede.de) („Veranstaltungen“),

E-Mail: [info@tagungsschmiede.de](mailto:info@tagungsschmiede.de),

Tel. 02 28 - 33 88 9 210

### 03.02.2018 Köln

**Patiententag des "Centrums für Integrierte Onkologie (CIO)" im Rahmen des Weltkrebstages**

Nähere Informationen:

[www.cio-koeln-bonn.de](http://www.cio-koeln-bonn.de)

### 24.02.2018 Berlin

**8. Krebsaktionstag im Rahmen des Deutschen Krebskongresses**

Nähere Informationen:

[www.krebsaktionstag.de](http://www.krebsaktionstag.de)

### 21.-22.04.2018 Hamburg

**4. Patientenkongress LENA - Leben nach Stammzelltransplantation**

Nähere Informationen:

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

[www.lena-szt.de](http://www.lena-szt.de)

### 27. - 29.04.2018 Heidelberg

**Junge-Leute-Seminar der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe (DLFH) im „Waldpiraten-Camp“**

Mindestalter: 18 Jahre, Teilnahmegebühr: 30 €, Fahrtkosten können auf Antrag erstattet werden.

Information und Anmeldung:

DLFH-Dachverband, Tel. 02 28 – 6 88 46-21

[wieland@kinder-krebsstiftung.de](mailto:wieland@kinder-krebsstiftung.de).

### 08. - 10.06.2018 Heidelberg

**Ü27-Seminar der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe (DLFH) im „Waldpiraten-Camp“**

Mindestalter: 27 Jahre, Teilnahmegebühr: 45 €, Fahrtkosten können auf Antrag erstattet werden.

Information und Anmeldung:

Waldpiraten-Camp, Tel. 0 62 21 – 18 04 66

[mueller@kinder-krebsstiftung.de](mailto:mueller@kinder-krebsstiftung.de).

### 9./10.06.2018 Düsseldorf

**21. bundesweiter DLH-Patienten-Kongress**

Nähere Informationen:

[www.dlh-kongress.de](http://www.dlh-kongress.de)

**Das Team der S.E.L.P. e.V. wünscht Ihnen schöne Festtagen und zum Jahreswechsel alles Gute!**

V.i.S.d.P: Annette Hünefeld