

## Inhalt

### Kompetenznetz

- KML-Mitgliederversammlung S. 1
- IVML: Controllingbericht erschienen S. 2
- IVML: Zehn Fragen an Axel Heyll S. 3

### Studien & Studiengruppen

- CLL: M1-Studie gestartet S. 5
- DSHNHL: Studie OPTIMAL>60 S. 6

### Neues aus der Industrie S. 7

### Hilfe & Unterstützung

- Sport & Krebs S. 8

### Impressum S. 8

## Termine

- 14.-16.09.2012\_KÖNIGSWINTER  
Internationaler Workshop der Deutschen  
CLL Studiengruppe (DCLLSG)
- 15.09.2012\_DORTMUND  
NHL-Symposium für Patienten & Ange-  
hörige der NHL-Hilfe NRW
- 22.09.2012\_MÜNCHEN  
Krebs-Informationstag des Vereins  
lebensmut e.V. und des Klinikums der  
Universität München-Großhadern
- 28.-30.09.2012\_HEIDELBERG  
Myelomtage Heidelberg & Studien-  
treffen der German-Speaking Myeloma  
Multicenter Group (GMMG)
- 19.-23.10.2012\_STUTTGART  
Gemeinsame Jahrestagung der Deut-  
schen, Österreichischen und Schweize-  
rischen Gesellschaften für Hämatologie  
und Onkologie (DGHO, ÖGHO, SGHO)
- 23.10.2012\_STUTTGART  
KML Symposium im Rahmen der gemein-  
samen Jahrestagung DGHO, ÖGHO, SGHO
- 16.11.2012\_ERFURT  
Studientreffen der Deutschen Studien-  
gruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG)  
und der Ostdeutschen Studiengruppe für  
Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)
- 17.11.2012\_KÖLN  
Kölner Hämatologie-Kurs (Teil III)
- 08.-11.12.2012\_ATLANTA (USA)  
ASH Annual Meeting and Exposition 2012

## Grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



Studiengruppen, die im Kompetenznetz Maligne Lymphome zusammenarbeiten, wollen durch intensive Forschungen die bestehenden Strategien bei der Diagnose und Behandlung der Lymphomerkrankungen weiterentwickeln. Zahlreiche Fortschritte in Diagnostik, Klassifizierung sowie bei der Entwicklung neuer Substanzen zur Optimierung der Therapien konnten in den letzten Jahren erzielt werden. Eine große Bedeutung für den Erfolg der Behandlung von Lymphomerkrankungen hat die frühzeitige Festlegung auf ein optimales Behandlungskonzept. Eine Vorbildfunktion erfüllt hier der Vertrag zur integrierten Versorgung bei Malig-

nen Lymphomen (IVML), durch den Patienten die für sie bestmögliche qualitätsgesicherte Therapie erhalten. Die nunmehr seit 4 Jahren bestehende Vereinbarung, der sich eine Vielzahl von Krankenkassen angeschlossen hat, setzt neue Maßstäbe bei der Versorgung unserer Patienten. Für die Behandlung des Multiplen Myeloms, das mir besonders am Herz liegt, konnten mit der MM5-Studie der GMMG-Studiengruppe Heidelberg (German-Speaking Myeloma Multicenter Group) und der DSMM XII-Studie der Würzburger Studiengruppe zwei wichtige Studien zur Primärtherapie in die IVML eingebunden werden. Ausführliche Informationen zu diesen wie auch den anderen KML-Studien finden Sie im KML-Studienregister unter [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de).

Aufmerksam machen möchte ich Sie auch noch auf den Bericht „Krebs und Sport“, der uns allen Mut und Zuversicht gibt, weiter an der Überwindung schwerer Krebserkrankungen zu arbeiten. Ich wünsche Ihnen und uns allen hierfür viel Erfolg.

*Bild nicht vorhanden*

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

## Kompetenznetz


### Wahl des KML-Vereinsvorstandes

**B. Fath.** Am 26. Juni 2012 fand in Köln die Jahreshauptversammlung des Vereins Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) statt. Sitzungsgemäß erfolgte nach drei Jahren Amtszeit die Neuwahl des Vorstands, der sich nun wie folgt zusammensetzt:

**Michael Hallek** (DCLLSG) | Vorsitzender  
**Wolfgang Hiddemann** (GLSG) | 1. Stellvertr. Vorsitzender  
**Andreas Rosenwald** (Referenzpathologen) | 2. Stellvertr. Vorsitzender  
**Norbert Schmitz** (DSHNHL) | Schriftführer  
**Stephan Schmitz** (Niedergelassene Onkologen) | Schatzmeister  
**Herman Einsele** (DSMM) | Beisitzer  
**Andreas Engert** (GHSG) | Beisitzer  
**Rolf-Peter Müller** (Strahlentherapeuten) | Beisitzer  
**Ralf Ulrich Trappe** (DPTLDSG) | Beisitzer

### Weitere Informationen:

Dr. Birgit Fath  
KML | Geschäftsführung  
☎ 0221 478-7403

✉ [birgit.fath@uk-koeln.de](mailto:birgit.fath@uk-koeln.de)  
 [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)

## Optimale Versorgung für Lymphom-Patienten: IVML-Controllingbericht erschienen

L. Borgolte. Mit dem im September erscheinenden IVML-Controllingbericht gibt die Geschäftsstelle des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. erstmals einen umfassenden Überblick über den aktuellen Projektverlauf der Integrierten Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen (IVML). Eine erfreuliche Entwicklung zeigt die Analyse der Patienteneinschlusszahlen. 30 Prozent der knapp 400 Patienteneinschlüsse konnten im ersten Halbjahr 2012 verzeichnet werden. Dies zeigt, dass mittlerweile eine deutliche Erhöhung der durchschnittlichen monatlichen Einschlusszahlen erzielt werden konnte. 70 Prozent der gemeldeten IVML-Patienten nehmen an Hodgkin-Studien teil, vermehrt werden aber auch Patienten von den Studiengruppen der hoch- und niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome registriert.

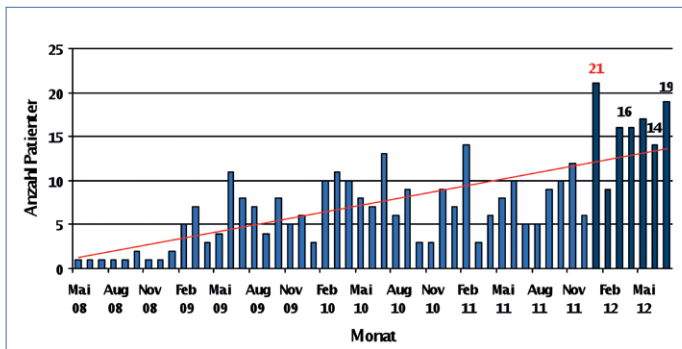


Abbildung 1: IVML Patienteneinschluss pro Monat (2008-2012)

Die Zahl der rekrutierenden IVML-Behandlungszentren beträgt aktuell 180. Der Schwerpunkt liegt mit 57 Prozent weiterhin auf den niedergelassenen Hämato-Onkologischen Praxen. In den letzten zwei Jahren sind aber auch vermehrt Krankenhäuser und Unikliniken auf die Vorteile der Integrierten Versorgung aufmerksam geworden. Der Anteil der Zentrumsbeitritte im stationären Sektor konnte von 28 Prozent in den Jahren 2009/2010 auf 45 Prozent in den Jahren 2011/2012 gesteigert werden. Damit macht der Anteil des stationären Sektors aller IVML-Zentren nun insgesamt 41 Prozent aus.

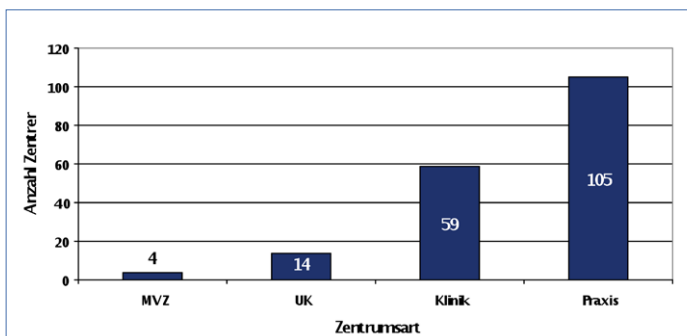


Abbildung 2: IVML-Behandlungszentren nach Institution (2008-2012)

Der Patienteneinschluss pro Zentrum ist sehr unterschiedlich. Rund 42 Prozent der teilnehmenden Behandlungszentren haben seit Pro-

jektstart einen bis vier Patienten eingebracht. Sieben Prozent der Zentren brachten fünf bis zehn Patienten und nur vier Prozent der Zentren mehr als zehn Patienten ein. Alle Zentren, insbesondere jene, die keine oder nur einen Patienten in die IVML eingeschlossen haben, sind herzlich aufgefordert, ihren Patienten vermehrt die Vorteile der IVML zu erläutern und für eine Teilnahme zu gewinnen!

Knapp 74 Prozent der IVML-Patienten sind Studienpatienten. Der Anteil von Nichtstudienpatienten mit einem individuellen Therapiekonzept liegt bei 19 Prozent. Sechs Prozent der Patienten werden analog dem Standardarm eines KML Therapieprotokolls behandelt. Neu (seit Januar 2012) ist die Möglichkeit des studiengruppenübergreifenden Patienteneinschlusses: Alle IVML Behandlungszentren können Patienten als Nicht-Studienpatienten bei KML-Studiengruppen melden, auch wenn sie nicht als Studienzentrum an deren Studien teilnehmen. Diese neue Vertragsoption bietet teilnehmenden Behandlungszentren die Möglichkeit, Lymphom-Patienten, denen am Zentrum kein Studienprotokoll angeboten werden kann, auch außerhalb von Studien qualitätsgesichert und in enger Abstimmung mit den KML Studiengruppen zu behandeln. Das KML überprüft regelmäßig, ob diese Vertragserweiterung die Rekrutierung von Studienpatienten beeinträchtigt.

Der aktuell erscheinende IVML-Controllingbericht sowie die aktualisierten Projektflyer können ab sofort in der KML-Geschäftsstelle bestellt werden. Unter [www.lymphome.de/ivml](http://www.lymphome.de/ivml) finden sich darüber hinaus alle relevanten Projektinformationen und die aktuellen IVML-Teilnahmedokumente.

### Weitere Informationen:

Laura Borgolte  
 KML | Versorgungsmanagement  
 ☎ 0221 478-7402  
 ✉ [laura.borgolte@uk-koeln.de](mailto:laura.borgolte@uk-koeln.de)  
 🌐 internet [www.lymphome.de/ivml](http://www.lymphome.de/ivml)



### IVML: Vorteile durch fortschrittliche und transparente Behandlung

- Optimale Versorgung innerhalb von Studien
- Abgestimmte Behandlung außerhalb von Studien
- Koordinierender Arzt als fester Ansprechpartner
- Übernahme der Behandlungskosten
- Behandlung in autorisierten Zentren
- Überprüfung der Diagnose in spezialisiertem Referenzzentrum
- Wissenschaftliche Expertise der KML-Studiengruppen
- Facharztübergreifende Therapieentscheidung
- Dokumentation und Auswertung des Behandlungsverlaufs

### Teilnehmende Krankenkassen:



# 10 Fragen an ...



**Prof. Dr. med. Axel Heyll,**  
Leiter des Kompetenz Centrums Onkologie der  
Medizinischen Dienste der Krankenversicherung (MDK)

*Axel Heyll hat das Projekt der Integrierten Versorgung von Patienten mit Malignen Lymphomen von Anfang an sehr gefördert. Im Dialog mit Laura Borgolte und Silke Hellmich erläutert er nun die Gründe für seine Unterstützung. Um die Lesbarkeit des Textes zu erleichtern, wurde bei Personenbezeichnungen auf die zusätzliche Nennung der weiblichen Form verzichtet.*

## 1 | Jedes Jahr erkranken rund 25.000 Menschen in Deutschland neu an einem Lymphom. Was weiß man über die Versorgungsqualität von Lymphom-Patienten in Deutschland?

Heyll: Daten zur Versorgungsqualität haben wir nur von den Patientinnen und Patienten, die in klinische Studien eingeschlossen wurden und deren Auswertungen publiziert wurden. Gerade die Studienergebnisse der großen deutschen Lymphomstudiengruppen wie GHSG, DSHNHL, GLSG und DCLLSG belegen eine auch international herausragende Behandlungsqualität der eingeschlossenen Patienten. Bei den übrigen Lymphompatienten fehlen relevante Daten. Erfahrungen aus der Einzelfallbegutachtung im MDK zeigen aber immer wieder erhebliche Qualitätsmängel bei der Versorgung von Lymphompatienten außerhalb klinischer Studien. So werden z. B. Myelompatienten im Alter über 64 Jahren häufig noch stationär mit Hochdosis-Melphalan und autologer Stammzellgabe behandelt, obwohl durch eine prospektiv randomisierte Studie von Facon T et al, deren Auswertung 2007 im Lancet veröffentlicht wurde, nachgewiesen wurde, dass mit dem ambulant und vollständig oral anwendbaren MPT-Protokoll (Melphalan, Prednison, Thalidomid) in dieser Altersgruppe eine signifikant längere Überlebenszeit erreicht werden kann. Auch stellen wir häufig fest, dass PET-Untersuchungen bei Lymphompatienten außerhalb klinischer Studien in nicht gesicherten Indikationen als außervertragliche GKV-Leistung beantragt werden, z. B. bei Non-Hodgkin-Lymphomen oder in der Nachsorge beim Hodgkin-Lymphom. Bei diesen Indikationen ist in der Regel nicht belegt, welche therapeutischen Konsequenzen aus dem PET-Befund abzuleiten sind. Dies kann zu nicht evidenzbasierten Behandlungen oder zur Verunsicherung der Patienten/in führen.

## 2 | Sie waren von Anfang an ein großer Befürworter der Integrierten Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen (IVML). Was macht das Besondere dieses Projektes aus?

Heyll: Nach meiner Bewertung ist die enge Kooperation von GKV, spezialisierten Behandlungszentren und Lymphomstudiengruppen ideal. Es kann nicht sein, dass die klinische Forschung von der pharmazeutischen Industrie dominiert wird, die – absolut berechtigt – primär gewinnorientierte Ziele verfolgt. Daneben muss es auch industrieunabhängige Forschung geben, die versorgungsrelevante Fragestellungen aufgreift.

## 3 | Was versprechen sich die teilnehmenden Krankenkassen vom IVML- Projekt?

Heyll: Das IVML-Projekt verbessert Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung von Lymphompatienten und genau das entspricht der gesetzlichen Aufgabe der GKV.

## 4 | Durch die teilnehmenden Krankenkassen kann dieses Versorgungsmodell rund 30 Prozent aller Lymphompatienten angeboten werden. Wie können zukünftig weitere Krankenkassen für das Projekt gewonnen werden?

Heyll: Einziger Weg ist, das Projekt erfolgreich umzusetzen, also möglichst viele Patienten einzuschließen und immer wieder nachzuweisen, welche Vorteile sich im Hinblick auf Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung ergeben.

## 5 | Welche konkreten Vorteile haben Patienten, die im Rahmen der IVML behandelt werden?

Heyll: Bei Einschluss in die Studienprotokolle der KML-Studiengruppen können Patienten sicher sein, eine Therapie zu erhalten, die nach dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse optimal ist und ihnen die größtmögliche Heilungschance eröffnet. Bei Einsatz neuer Behandlungsmethoden werden Regeln zur Gewährleistung der Patientensicherheit eingehalten, wie z. B. die sofortige Meldung unerwarteter Nebenwirkungen an die Studienzentrale, um das Risiko für an der Studie teilnehmende Patienten zu minimieren. Gleichzeitig werden wichtige Erkenntnisse gewonnen, die bei nachfolgenden Patienten eine weitere Verbesserung der Therapie ermöglichen können.

## 6 | Damit eine Studie zur IVML zugelassen werden kann, wird sie im Vorfeld vom MDK sozialmedizinisch begutachtet. Welche Kriterien entscheiden über die Zulassung einer Studie zur IVML?

Heyll: Entscheidendes Prüfkriterium ist, ob die Studie geeignet ist, Erkenntnisse zu generieren, die Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung verbessern können. Ideal sind deshalb Studien, die möglichst wenige Patienten wegen Komorbidität, Alter o. ä. ausschließen, eine neue Therapie gegen die evidenzbasierte Standardtherapie randomisiert vergleichen und patientenrelevante Endpunkte untersuchen, also in der Regel Überlebenszeit oder bei kurativen Therapien krankheitsfreies Überleben bzw. Überleben ohne Therapieversagen. Dabei muss nicht unbedingt Ziel der Studie sein, eine Verbesserung der Überlebensraten nachzuweisen; ein großer Therapiefortschritt ist auch der Beleg, dass mit weniger Chemotherapie oder Bestrahlung eine vergleichbare Langzeitkontrolle der Lymphomerkkrankung möglich ist. Bei seltenen Lymphomarten geht es erst einmal darum, ein Therapieprotokoll im Sinne einer Phase-2-Studie prospektiv zu prüfen und ggf. mit historischen Kontrollen zu vergleichen. Eine Notlösung bei seltenen Lymphomarten sind auch prospektive Registerstudien, deren administrativer Aufwand deutlich geringer ist und die mehr zum

Erkenntnisgewinn beitragen, als retrospektive Fallsammlungen. Wenn Studiengruppen mit der Industrie kooperieren und neue Medikamente, z. B. auch zulassungsüberschreitend untersuchen, achten wir darauf, dass das Prüfmedikament vom Hersteller für Studienpatienten kostenfrei zur Verfügung gestellt wird, um die GKV nicht unangemessen finanziell zu belasten.

#### 7 | Können die behandelnden Ärzte davon ausgehen, dass alle Leistungen, die im Rahmen der IVML erbracht werden, von den Krankenkassen vergütet werden? Gelegentlich entstehen seitens der Behandlungszentren Unsicherheiten bei der Kostenübernahme beim PET.

Heyll: Der IVML-Vertrag verpflichtet die behandelnden Kollegen, möglichst viele Patienten in klinische Studien einzuschließen und alle Untersuchungen oder Behandlungen protokollgemäß durchzuführen. Bei Patienten, die am IVML-Vertrag teilnehmen und nicht in eine klinische Studie eingeschlossen werden können, wird ein individueller Therapieplan mit der Studienleitung abgesprochen, der in seltenen Fällen auch eine PET-Untersuchung vorsehen kann. Anschließende Probleme bei der Übernahme dieser Leistungen durch die GKV würden Vertrauen zerstören und die Kooperation beeinträchtigen. Wir als KC Onkologie des MDK werden deshalb alles tun, um solche Fehlentwicklungen zu vermeiden. Problem, auch für MDK-Ärzte ist die Vielzahl nicht immer eindeutiger und teilweise eher widersprüchlicher sozialrechtlicher Bestimmungen zum Leistungsumfang der GKV. Außerdem gibt es noch immer mehr als 100 Krankenkassen in Deutschland und jede Krankenkasse ist autonom in ihren leistungsrechtlichen Entscheidungen. Der MDK kann nur Empfehlungen abgeben, der die GKV in aller Regel aber folgt. Deshalb ist es für uns im KC Onkologie nicht möglich zuzusagen, dass das in 100 Prozent aller Fälle auch funktioniert.

Wir als KC Onkologie der Medizinischen Dienste empfehlen eine pragmatische Lösung, ohne dies mit allen Krankenkassen abstimmen zu können. Die PET-Untersuchungen, die in den Studienprotokollen vorgesehen sind, sollten in den nuklearmedizinischen Fachabteilungen, die mit der Studiengruppe kooperieren, durchgeführt werden und – soweit keine vertraglichen Regelungen mit einzelnen Krankenkassen bestehen – als 1-Tages-DRG (Aufnahme und Entlassung am gleichen Tag) mit Angabe des ICD-Kodes für die Lymphomdiagnose und des OPS-Kodes für PET, also meist 3-753, abgerechnet werden. Ein Vorteil – im Gegensatz zur außervertraglichen ambulanten Leistung, die bei klinischen Studien sozialrechtlich nicht möglich ist – besteht auch darin, dass die stationäre Leistung nicht zuvor bei der GKV beantragt und vom MDK begutachtet werden muss. Man spart also Zeit und Verwaltungsaufwand. Die GKV kann den MDK allerdings mit einer nachgelagerten Prüfung beauftragen und dieser könnte dann feststellen, dass es sich um eine primäre Fehlbelegung handelt, also eine stationäre Aufnahme nicht notwendig war. Wir als KC Onkologie sind mit der GKV und anderen MDK-Kollegen im Gespräch, um dies künftig zu verhindern. Wenn es im Einzelfall Probleme gibt, stehen wir auch als Ansprechpartner zur Verfügung, ohne einen Vermittlungserfolg garantieren zu können. Wenn solch ärgerliche Einzelfälle vorkommen, bitte ich darum, daran das Projekt nicht scheitern zu lassen, sondern konstruktiv nach Lösungen zu suchen.

Nachdem es einen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gibt, in dem einerseits PET als GKV-Leistung für Lymphompatienten nur für die in HD 15 geprüfte Indikation (Restgewebe größer als 2,5 cm nach Abschluss der Chemotherapie)

anerkannt wurde, andererseits aber auf den dringenden Bedarf weiterer klinischer Studien zum Stellenwert von PET beim malignen Lymphom hingewiesen wurde, versuchen wir diese Lösung für alle Lymphomstudienpatienten durchzusetzen, also auch bei solchen, die nicht dem IVML-Vertrag beigetreten sind. Voraussetzung ist, dass die Studie geeignet ist, Erkenntnisse zu generieren, die einen therapeutischen Fortschritt durch PET ermöglichen.

#### 8 | Die Behandlung der IVML-Patienten – sowohl innerhalb von Studien als auch außerhalb – wird umfangreich dokumentiert. Welche Erkenntnisse wird man aus diesen Daten ziehen können?

Heyll: Das knüpft an Frage 1 an. Von den Nicht-Studienpatienten haben wir keine umfassenden Informationen zur Behandlungsqualität. Das müssen wir ändern. Die aktuell publizierte Auswertung der GHSG zur HD15-Studie belegt für Hodgkinpatientinnen im fortgeschrittenen Stadium eine 5-Jahresüberlebensrate von 95 % für die neue Standardtherapie mit 6 Kursen BEACOPP eskaliert. Die populationsbezogenen Daten des RKI zeigen für alle Hodgkinpatienten für 2007/2008 eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 80 %. Im Gegensatz zur HD15-Studie weisen 60 % aller Hodgkinpatienten ein frühes oder intermediäres Stadium auf und haben damit eigentlich eine noch günstigere Prognose. Diese Zahlen belegen, dass außerhalb klinischer Studien behandelte Patienten eine viel ungünstigere Prognose aufweisen als Studienpatienten. Wir wissen nicht woran das liegt: Werden diese Patienten schlechter behandelt oder liegt es ausschließlich daran, dass sie eine ungünstigere Prognose aufweisen? Wahrscheinlich spielen beide Faktoren eine Rolle. So lange wir das aber nicht wissen, ist es nicht möglich, Maßnahmen zur Verbesserung der Behandlungsqualität zu ergreifen.

#### 9 | Was kann getan werden, damit mehr Patienten an der IVML teilnehmen?

Heyll: Auch wenn diese ohnehin häufig schon überlastet sind, kommt die Schlüsselrolle den behandelnden Ärztinnen und Ärzten zu. Sie müssen Ihren Patienten die Teilnahme an der IVML empfehlen. KML und GKV können die Aufklärung durch Broschüren und Informationen im Internet unterstützen.

#### 10 | Wie sieht aus Ihrer Perspektive die Zukunft der Versorgung von Lymphompatienten aus? Welche Bedeutung haben IV-Verträge zukünftig in der Onkologie?

Heyll: Alles hängt vom Erfolg der IVML ab. Wenn wir das erfolgreich hinbekommen, werden die übrigen Krankenkassen, Kliniken und Schwerpunktpraxen bemüht sein, auch beteiligt zu werden und es könnte ein Vorbild für andere onkologische Erkrankungen werden, zum Beispiel gibt es bei den akuten Leukämien, beim Mammakarzinom oder bei den kolorektalen Karzinomen in Deutschland ebenfalls gut organisierte Studiengruppen, die für ein solches Projekt in Betracht kämen.

#### Weitere Informationen:

Silke Hellmich  
KML | Information & Kommunikation  
☎ 0221 478 7405  
✉ silke.hellmich@uk-koeln.de

## Studiengruppen

### Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG): Lenalidomid Erhaltungstherapie bei CLL-Patienten nach First-Line-Therapie und mit einem hohem Risiko eines frühen Progresses

**A. Fink.** CLL-Patienten mit hohem Risiko eines frühen Progresses erleiden statistisch gesehen innerhalb von 2 Jahren nach Beginn der First-Line-Therapie einen Rückfall und haben ein deutlich verkürztes Gesamtüberleben. Nach den Auswertungen der DCLLSG sind ca. 30% aller CLL-Patienten nach FCR oder BR Hochrisikopatienten. Da diese Patienten vermutlich von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie profitieren können, startete im Juli 2012 mit dem CLLM1-Protokoll die erste DCLLSG-Erhaltungsstudie. Die CLLM1-Studie ist eine doppelblinde Studie, mit der die Wirksamkeit von Lenalidomid gegen ein Placebo getestet wird. Die Hauptfrage ist, inwiefern Lenalidomid bei Hochrisikopatienten die Zeit bis zur nächsten Progression verlängern kann.

#### Welche Patienten passen in die Studie?

CLL-Patienten, die nach der First-Line-Therapie mit FCR, BR, FC oder FR ein hohes Risiko für einen frühen Progress haben, sind potentiell für die Studie geeignet. Als Hochrisiko-Patienten gelten Patienten mit einer hohen minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease = MRD) bei einem MRD-Level von  $\geq 10^{-2}$  und Patienten mit einem mittleren MRD-Level ( $\leq 10^{-4}$  -  $< 10^{-2}$ ), wenn sie außerdem eine 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation und/oder einen unmutierten IGHV-Status aufweisen.

#### Welche Medikation wird gegeben?

CLLM1 ist eine doppelblinde Studie: Die Patienten werden randomisiert und erhalten entweder Lenalidomid (bei Verträglichkeit bis zum Progress 1x täglich oral) oder ein Placebo, entsprechend des Behandlungsplans (siehe unten). Lenalidomid hemmt nicht nur die CLL-Zellen direkt, sondern wirkt auch auf die Immunabwehr. Da Lenalidomid dem Thalidomid (Contergan) verwandt ist, darf es nicht bei Schwangeren oder stillenden Frauen angewendet werden, auch muss in der Behandlungszeit zuverlässig verhütet werden.

#### Wie werden Patienten in die Studie eingebracht?

**Screening 1 und 2:** Es erfolgen zwei Screenings. Das erste Screening erfolgt vor der First-Line-Therapie. Dabei werden die Patienten über die Voruntersuchungen im Rahmen der CLLM1 aufgeklärt. Nach schriftlicher Einwilligung der Patienten wird ihnen Blut abgenommen. Die Proben werden in die Zentrallabore nach Kiel, Köln und Ulm geschickt. Bestätigt sich die Diagnose CLL, beginnt die First-Line-Therapie. Die Kosten für Transport und Diagnostik trägt die DCLLSG. Nach Beendigung der First-Line-Therapie wird der Patient in einem zweiten Screening über die CLLM1-Studie aufgeklärt und um seine Teilnahme gebeten. Stimmt der Patient schriftlich zu, wird ihm wiederum Blut abgenommen und zur MRD-Analyse nach Kiel geschickt. Nur Patienten, die anhand der Laborwerte als Hochrisiko-Patienten identifiziert werden, können in die CLLM1 Studie eingebracht werden.

**Randomisierung:** Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, muss die Randomisierung mindestens 8 Wochen (56 Tage) und spätestens 20 Wochen (140 Tage) nach dem letzten Tag des letzten Zyklus der Erstlinienbehandlung erfolgen. Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllen, werden doppelblind im Verhältnis 2:1

randomisiert, das heißt, die Anzahl der Patienten, die Lenalidomid erhält, ist doppelt so groß wie die Gruppe jener Patienten, die bis zur Krankheitsprogression ein Placebo erhalten. Das Randomisierungsverfahren wird per Telefon oder Internet mit einem eigens dafür konzipierten System durchgeführt. Die Patienten werden bei der Randomisierung nach ihrem MRD-Level stratifiziert.

**Behandlungsplan:** Im ersten 28-tägigen Zyklus werden täglich 5mg der Arznei oder des Placebos eingenommen. Wird die Dosis gut vertragen, wird sie mit Beginn des zweiten Zyklus auf 10mg erhöht und bis zum 6. Zyklus täglich eingenommen. Die nächste Dosis-Eskalation auf 15mg startet mit dem 7. Zyklus und wird bis zum 12. Zyklus beibehalten. Wenn Patienten nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten immer noch als MRD-positiv eingestuft werden und die vorherige Dosis gut toleriert wurde, kann der 13. Zyklus mit 20mg täglich begonnen werden. Wenn Patienten nach einer Behandlungsdauer von 18 Monaten immer noch als MRD-positiv eingestuft werden und die vorherige Dosis gut vertragen wurde, kann der 19. Zyklus mit 25mg täglich begonnen und bis zum Progress beibehalten werden.

**Langzeitbeobachtungen:** Nach Ende der Studie (2017) wird jeder Patient über die Bedeutung der Langzeitnachbeobachtungsdaten (Gesamtüberleben) informiert und um Zustimmung für eine Langzeitnachbeobachtung im Rahmen der DCLLSG-Registerstudie gebeten.

#### Teilnahme und Einreichung bei der Ethik

Die Studie ist seit Juli in ca. 90 deutschen Zentren für die Rekrutierung geöffnet. Es werden weitere Zentren nachgemeldet. Da die Teilnahme von Zentren von einer vorausgegangenen Zentren-evaluation und -selektion abhängig ist, bitten wir Sie bei Interesse in der DCLLSG-Studienzentrale anzurufen: 0221-478 881 96.

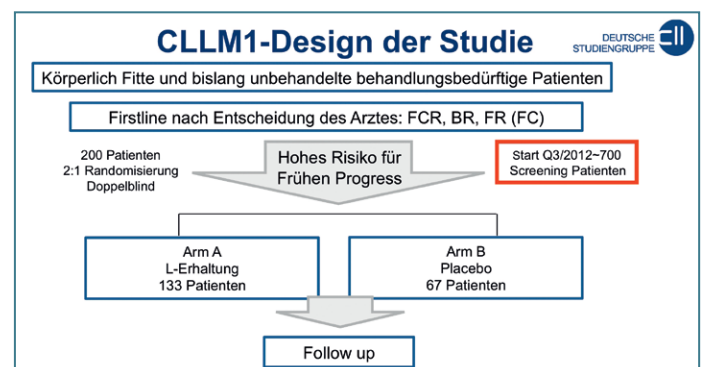


Abbildung 1: Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Parallelgruppen-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid als Erhaltungstherapie bei CLL-Patienten mit hohem Risiko für einen frühen Progress nach Erstlinien-Therapie.

#### Weitere Informationen:

Dr. med. Anna-Maria Fink  
Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)  
☎ 0221-478 881 96  
✉ anna-maria.fink@uk-koeln.de

## DSHNHL: Mission OPTIMAL>60: Heilung weiter verbessern, Nebenwirkungen reduzieren

**M. Pfreundschuh.** Diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) sind mit mehr als 30 Prozent die häufigsten aller Non-Hodgkin-Lymphome. Da das mittlere Alter der Patienten bei Diagnosestellung in westlichen Ländern fast 70 Jahre beträgt, sind nahezu zwei Drittel aller DLBCL Patienten über 60 Jahre alt. Für diese Patienten bietet die Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) jetzt die OPTIMAL>60 Studie (DSHNHL-2009-1) an, deren Ziel es ist, die Heilungsrate in dieser Altersgruppe weiter zu verbessern und gleichzeitig die Nebenwirkungen zu verringern.

### Strategien der ersten und zweiten Studiengenerationen

Durch die Verkürzung der Therapieintervalle der CHOP-Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) von drei (CHOP-21) auf zwei Wochen (CHOP-14) in der ersten Studiengeneration (NHL-B2-Studie) sowie die Hinzunahme des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in der zweiten Studiengeneration (RICOVER-60) ist es gelungen, den Anteil der Patienten, die an einem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom sterben, auf weniger als die Hälfte zu reduzieren. Gleichzeitig wurde in der RICOVER-60 Studie gezeigt, dass sechs Zyklen CHOP-14 mindestens genauso gut, aber deutlich nebenwirkungsärmer sind als acht Zyklen CHOP-14 (jeweils mit acht Applikationen Rituximab in 2-wöchigem Abstand). Mit einer Heilungsrate von nun fast 80% bei älteren DLBCL Patienten sind sechs Zyklen CHOP-14 mit acht Applikationen Rituximab die erfolgreichste Therapiestrategie bei älteren Patienten weltweit. Intensivere Schemata, wie z.B. das um Etoposid erweiterte CHOEP-Schema, hatten sich in der NHL-B2 Studie als zu nebenwirkungsreich bei den älteren Patienten erwiesen. In mehreren sukzessiven Phase-II-Studien wurde daher versucht, die praktisch nebenwirkungsfreie Immuntherapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab zu verbessern. In der „DENSE-R-CHOP-14“ Studie wurde durch vier zusätzliche Applikationen von Rituximab innerhalb der ersten drei Behandlungswochen eine signifikante Verbesserung der Rate kompletter Remissionen erreicht, allerdings konnte das Gesamtüberleben der Patienten dadurch nicht verbessert werden. Dies gelang erst in der SMARTE-R-CHOP-14 Studie, in der acht Applikationen Rituximab zunächst dosisdicht, dann in immer größeren Abständen mit der letzten Applikation in Woche 34 gegeben wurden. Dieses auf pharmakologischen Überlegungen beruhende Zeitschema für die Gabe von Rituximab führte schneller zu relevanten Serumspiegeln am Anfang der Therapie, die durch die zunehmenden Intervalle dann auch über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden konnten.

### Therapieschema der OPTIMAL-Studie

In der OPTIMAL-Studie als dritter Studiengeneration sollen nun die Erkenntnisse vergangener Studien vereint werden. Ziel ist es, Remissionsraten wie in der Studie „DENSE-R-CHOP-14“ zu erreichen und gleichzeitig die Zahl der Rezidive nach Erreichen einer kompletten Remission wie in der Studie „SMARTE-R-CHOP-14“ durch die längere Expositionszeit zu verringern. Die in diesen beiden Studien gemachten Erfahrungen lassen erwarten, dass die zwölfmalige Applikation von Rituximab nicht zu mehr oder stärkeren Nebenwirkungen führt als in der RICOVER-60-Studie.

Neben der Optimierung der Rituximab-Gabe stellt der Ersatz des konventionellen durch das liposomale Vincristin die zweite Strategie dar, mit der in der OPTIMAL>60 Studie die Ergebnisse verbessert

werden sollen. Da liposomales Vincristin weniger Polyneuropathien verursacht als konventionelles Vincristin, könnte mit liposomalem Vincristin eine höhere Gesamtdosis und damit eine verbesserte Wirksamkeit erreicht werden. Damit sollte es auch möglich sein, die Rate und den Schweregrad der oft nicht voll reversiblen peripheren Vincristin-Polyneuropathie zu reduzieren.

Aus den zwei wichtigsten Studienfragen (Sind 12 Zyklen des optimierten Rituximab-Schema besser als 8 zweiwöchentliche Applikationen? Ist liposomales Vincristin besser als konventionelles?) leitet sich auch der Name dieser Studie ab: OPTIMAL > 60 steht für „Optimierte monoklonale Antikörper-Therapie mit liposomalem Vincristin für DLBCL Patienten > 60 Jahre“.

### Patienten mit günstiger Prognose

Patienten mit günstiger Prognose („favourable“) erhalten randomisiert eine Induktionstherapie mit entweder 4 Zyklen konventionellem (R-CHOP-14) oder 4 Zyklen liposomalem (R-CHLIP-14) Vincristin. Nach dieser Induktion erfolgt eine PET-Untersuchung. Zeigt diese einen stoffwechselaktiven Tumor an, erhalten die Patienten eine Konsolidierungstherapie mit weiteren zwei Zyklen R-CHOP-14 bzw. R-CHLIP-14 plus zwei weiteren Rituximabgaben und einer involved-site-Strahlentherapie (39,6 Gy). Ist die PET-Untersuchung negativ, wird auf die beiden letzten R-CHOP-14- bzw. R-CHLIP-14-Zyklen und die Strahlentherapie verzichtet. Diese Patienten erhalten lediglich zwei Zyklen Rituximab. Für diese Teilstudie sind 288 Patienten vorgesehen.

### Patienten mit ungünstiger Prognose

Bei allen anderen Patienten („less favourable“) erfolgt eine Randomisation zwischen sechs Zyklen CHOP-14 oder sechs Zyklen CHLIP-14, jeweils in Kombination mit acht 2-wöchentlichen Gaben von Rituximab oder der pharmakologisch optimierten Gabe von 12 Applikationen Rituximab (Abb.1). Patienten mit großer Tumormasse ab 7,5 cm („bulky disease“) erhalten anschließend noch eine Strahlentherapie dieser Region. Diese entfällt jedoch, wenn nach sechs Zyklen CHOP-14 bzw. CHLIP-14 ein PET keinen stoffwechselaktiven Tumor mehr zeigt. Für diese Teilstudie sind 864 Patienten vorgesehen.

In beiden Studienteilen wird liposomales Vincristin gestellt, in den Armen mit dem optimierten zeitlichen Schema der 12-maligen Rituximab-Applikation werden die vier zusätzlichen Zyklen Rituximab gestellt. Wir gehen davon aus, dass das Studienziel mit einer Rekrutierung von insgesamt 1.152 Patienten innerhalb von fünf Jahren erreicht wird, zumal sich die britische Studiengruppe der DSHNHL-Studie anschließt. Wir werden daher in absehbarer Zeit wissen, ob wir unser Ziel, die Heilungsraten bei älteren Patienten mit DLBCL weiter zu erhöhen und gleichzeitig die akuten und langfristigen Nebenwirkungen der Immunchemotherapie zu senken, erreichen.

### Weitere Informationen:

Prof. Dr. med. Michael Pfreundschuh  
Studiensekretariat der DSHNHL Homburg

☎ 06841 162-3084

✉ [dshnhl@uniklinikum-saarland.de](mailto:dshnhl@uniklinikum-saarland.de)

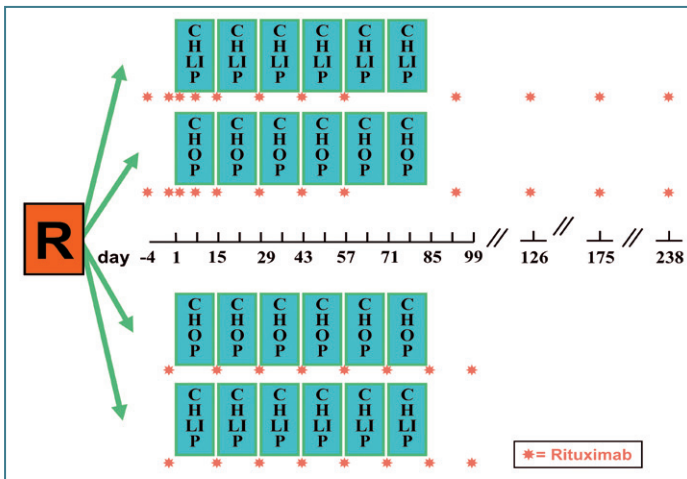


Abbildung 1:  
Studiendesign der OPTIMAL>60 Studie (DSHNHL 2009-1). Patienten mit weniger günstiger Prognose werden mit einem 2x2 faktoriellen Design randomisiert in CHOP oder CHLIP, jeweils mit 12 Applikationen Rituximab in einem pharmakokinetisch optimierten Zeitschema oder 8 Applikationen Rituximab im 2-wöchigen Abstand.

## Neues aus der Industrie

### DLBCL: Längeres Überleben für Patienten mit schlechter Prognose

In der Erstlinienbehandlung des diffus groß-zelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) ist bei älteren Patienten die Therapie aus 8x Rituximab und 6x CHOP Standard [Pfreundschuh M et al. Lancet Oncol 2008;9:105-16]. Um die Heilungsraten für ältere Patienten mit schlechter Prognose zu verbessern, wendete die DSHNHL in der Studie SMARTE-R-CHOP-14 ein neues pharmakokinetisches Modell zur Rituximab-Dosierung an: 190 Patienten im Alter über 60 Jahren mit neu diagnostiziertem DLBCL erhielten 6 Zyklen CHOP-14 und 8 Dosen Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen -4, -1, 10, 29, 57, 99, 155 und 239. Durch dieses Dosierungsschema entstanden zu einem früheren Zeitpunkt hohe und länger anhaltende Rituximab-Serumtiter als beim konventionellen Protokoll. Im Vergleich wiesen die SMARTE-R-Patienten häufiger eine schlechtere Prognose auf (= höhere IPI-Scores) als die Patienten aus der RICOVER-60-Studie, die 6x CHOP-14 und 8x Rituximab erhalten hatten [Pfreundschuh M et al. Blood 2011;118:272-73]. Dennoch waren Ansprechen, ereignisfreies und progressionsfreies Überleben sowie das Gesamtüberleben nach median drei Jahren unter diesem Protokoll vergleichbar gut und bei Patienten mit einem IPI größer als 2 sogar signifikant besser. Dies sind die besten Ergebnisse, die für ältere Patienten mit DLBCL und schlechter Prognose bislang überhaupt erzielt werden konnten.

#### Weitere Informationen:

Roche Pharma AG  
☎ 07624 14-3715 🌐 www.roche.de

### Bendamustin: Basistherapeutikum für CLL-Patienten

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist eine in der Regel unheilbare Erkrankung des höheren Lebensalters. Einen kurativen Ansatz bietet die Knochenmarktransplantation, die aber nur für wenige Patienten indiziert ist. Bei den meisten Patienten – insbesondere jenen mit ernstesten Begleiterkrankungen, für die eine Therapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab nicht in Frage kommt – ist das Therapieziel die Symptomlinderung und -kontrolle durch eine Chemotherapie. Bendamustin ist das in onkologischen Praxen am häufigsten eingesetzte Zytostatikum bei CLL. Das zeigen Daten von rund 2.500 Patienten des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien (W. U. Knauf et al. DGHO 2011, Abstr. 739). Bendamustin ist signifikant wirksamer als Chlorambucil, wie eine europäische Multi-center-Studie zeigte (W. U. Knauf et al. J Clin Oncol 27 (2009) 26: 4378 – 4383; W. U. Knauf et al. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) Nov 2010; Abstr. #2449 (Poster)). Die Gesamtremissionsrate unterschied sich mit 68% im Bendamustin-Arm und 31% im Chlorambucil-Arm signifikant ( $p < 0,0001$ ). Auch die Rate an kompletten Remissionen (CR) war mit 31% vs. 2% signifikant höher. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression war im Bendamustin-Arm um 12,4 Monate länger (21,2 vs. 8,8 Monate;  $p < 0,0001$ ). Die Lebensqualität war in beiden Armen vergleichbar.

#### Weitere Informationen:

Mundipharma GmbH  
☎ 06431 701-0 🌐 www.mundipharma.de

### Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern

Bispezifische Antikörper eröffnen für die Immuntherapie von Krebserkrankungen neue und vielversprechende Möglichkeiten. Der erste sogenannte BiTE-Antikörper (Bispecific T-cell engager), der in klinischen Studien getestet wurde, ist eine Entwicklung der Amgen Research (Munich) GmbH, ehemals Micromet. Der gleichzeitig gegen den CD3-Rezeptor zytotoxischer T-Zellen und gegen das Oberflächenprotein CD19 der B-Zellen gerichtete künstliche Antikörper befindet sich in der klinischen Entwicklung für die Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) und könnte zukünftig auch in der Behandlung weiterer hämatologischer Malignome geprüft werden. Ein weiterer BiTE-Antikörper, der sich gegen das humane EpCAM Antigen und CD3 richtet, wird aktuell in Phase-1-Studien bei soliden Tumoren untersucht. Aktuelle Ergebnisse dieser Phase-1- und der Phase-2-Studie bei rezidivierender/refraktärer ALL wurden kürzlich auf dem Kongress der ASCO in Chicago vorgestellt [M. Topp et al. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 6500); W.M. Fiedler et al. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 2504)]. In globalen Phase-2-Studien wird dieser BiTE-Antikörper bei der refraktären ALL und bei ALL-Patienten mit MRD weiter untersucht [NCT01466179; NCT01207388].

#### Weitere Informationen:

AMGEN GmbH  
☎ 089 149090-0 🌐 www.amgen.de

## Hilfe & Unterstützung

### Sportliche Aktivität im Rahmen der Krebstherapie

Bild nicht vorhanden

**T. Elter.** Durch zahlreiche Studien, die den Einfluss von körperlicher Aktivität bei Tumorerkrankungen untersucht haben, konnte gezeigt werden, dass der Therapieverlauf durch körperliches Training positiv beeinflusst wird und in einigen Fällen das Gesamtüberleben verbessert werden kann. So konnte zum Beispiel in einer Analyse von Daten einer Studie zur Behandlung von Darmkrebspatienten (CALGB) gezeigt werden, dass vermehrte körperliche Aktivität nach Behandlungsbeginn das Risiko eines Erkrankungsrückschlags deutlich zu senken scheint und somit das Gesamtüberleben verbessert.

Unabhängig von diesen Effekten auf das Gesamtüberleben wird die Anzahl und Intensität von Infektionen und Kranken-

haustagen wahrscheinlich reduziert, die Lebensqualität der Patienten gesteigert und die Wiedereingliederung der Patienten in den Alltag nach Ende der Therapie schneller ermöglicht. Für maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems, zu denen auch Lymphome und Leukämien gehören, zeigen Studien, dass sportliche Aktivitäten begleitend zur Chemotherapie oder zur Stammzelltransplantation sicher möglich sind und diese den Therapieverlauf positiv beeinflussen. Ziele eines Ausdauer- oder Krafttrainings für Patienten mit Lymphomen und Leukämien sollten sein:

- Stabilisierung der körperlichen Leistungsfähigkeit während der Akuttherapie
- Verbesserung der Fitness in der Früh- und Spätrehabilitation
- Unterstützung der hämatologischen und immunologischen Rekonstitution
- Verringerung der Fatigue-Symptomatik
- Verringerung von Angst- und Depressionszuständen
- Verbesserung der Lebensqualität
- Vermeidung von Spät komplikationen wie Osteoporose, Übergewicht, Diabetes und Herz-Kreislaufkrankungen

(nach: F. T. Baumann et al. Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie. 2012. S. 202f.)



Da das therapiebegleitende Training an die individuelle Konstitution des Patienten angepasst werden muss, schaffen Kliniken und Krankenhäuser zunehmend Versorgungsstrukturen, die eine onkologische Therapie und ein darauf abgestimmtes körperliches Training ermöglichen. Um die Effekte dieser zusätzlichen onkologischen Versorgung wissenschaftlich untersuchen zu können, wurde an der Uniklinik Köln in Kooperation mit Wissenschaftlern der Deutschen Sporthochschule ein onkologisches Trainingszentrum eingerichtet. Neben klinischen Fragestellungen werden zahlreiche grundlagenwissenschaftliche Fragen in Einzelprojekten bearbeitet.

#### Weitere Informationen:

Dr. med. Thomas Elter  0221 478-4004  
Uniklinik Köln  thomas.elter@uk-koeln.de

### KML Geschäftsstelle

Dr. Birgit Fath  
KML | Geschäftsführung  
 0221 478-7403  
 birgit.fath@uk-koeln.de

Silke Hellmich  
KML | Information & Kommunikation  
 0221 478-7405  
 silke.hellmich@uk-koeln.de

Laura Borgolte  
KML | Versorgungsmanagement  
 0221 478-7402  
 laura.borgolte@uk-koeln.de

Angelika Stadelmann  
KML | Fortbildung & Sekretariat  
 0221 478-7400  
 angelika.stadelmann@uk-koeln.de

Helena Bauer  
Kristina Bensberg-Bäumer  
Christoph Biernacki  
KML | Studiendokumentation & Monitoring  
 0221 478-7400  
 lymphome@uk-koeln.de

Roma Hering, Natalie Schreiber,  
Thomas Nöllgen  
KML | Projektassistenz  
 0221 478-7400  
 lymphome@uk-koeln.de

### Impressum

Herausgeber & Copyright  
Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML)  
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Universitätsklinikum Köln (AÖR)  
D-50924 Köln  
 0221-478 7400 |  0221-478 7406  
 lymphome@uk-koeln.de  
 www.lymphome.de

Redaktion & Lektorat  
Silke Hellmich (SH) Köln  
Dr. Birgit Fath (BF) Köln

Der Newsletter erscheint halbjährlich und kann kostenlos beim KML angefordert werden. Die Inhalte namentlich gekennzeichnete Beiträge liegen in der Verantwortung der jeweiligen Autoren. Die Beiträge aus der Industrie sind Firmendarstellungen und stellen keine Therapieempfehlungen des KML dar.







### Dank an die Spender und Förderer des KML

Zum Jahresende 2011 hatte das KML 51 ordentliche Mitglieder, davon 14 Studien- und Forschungsgruppen und 37 Einzelmitglieder. 2011 sind 24 Fördermitglieder dem Verein beigetreten – damit wird das KML nun von 60 Fördermitgliedern mit einer Gesamtförderungssumme von jährlich 3.925 Euro unterstützt. Darüber hinaus haben im vergangenen Jahr 88 Spender dem KML 5.635 Euro zur Realisierung der Vereinsziele gespendet. Das KML dankt allen Förderern und Spendern sehr herzlich für diese Unterstützung.