

Inhalt

Kompetenznetz

- KML-Mitgliederversammlung 2013 S. 2
- Neue Informationen für Patienten S. 3
- Referenzbegutachtungen S. 3
- IVML: PET-Vereinbarung S. 4
- Zehn Fragen an M. Dreyling S. 5

Studien & Studiengruppen

- Zentren in onkologischen Studien S. 7
- ZNS-Lymphome S. 9

Neues aus der Industrie S. 11

Hilfe & Unterstützung

- Alternative und komplementäre Methoden S. 12

Impressum S. 12

Termine

- 08.-11.09.2013_KÖLN
26. Arbeitstreffen der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) und 15. Internationaler CLL-Workshop
- 13./14.09.2013_HAMBURG
Lymphome 2013 - Nachlese zur ICML in Lugano
- 21.09.2013_MÜNCHEN
Krebs-Informationstag für Patienten
- 21./22.09.2013_DORTMUND
Patiententag der NHL-Hilfe NRW
- 27./28.09.2013_HEIDELBERG
GMMG-Studententreffen und Myelomtage
- 12.-15.10.2013_KÖLN
9. Internationales Hodgkin-Symposium
- 18.-22.10.2013_WIEN
Jahrestagung der DGHO, ÖGHO und SGHO mit KML-Symposium am 22.10.
- 07.11.2013_MÜNCHEN
Wissenschaftliches Symposium der GLSG und OSHO
- 08.11.2013_MÜNCHEN
Treffen der Deutschen Studiengruppe niedrigmaligne Lymphome (GLSG)
- 07.-10.12.2013_NEW ORLEANS (USA)
55. ASH Annual Meeting and Exposition

Grußwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Leserinnen und Leser,



die klinischen Studien der im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) zusammengeschlossenen deutschen Lymphomstudien-Gruppen sind auch deshalb international so hoch angesehen, weil die Behandlung der Patienten in einer Therapieoptimierungsstudie mit Referenzuntersuchungen (Referenzpathologie, Referenzradiologie, PET-Referenzauswertung) in dafür spezialisierten Zentren verbunden ist. Hierdurch wird eine sehr hohe diagnostische Qualität sichergestellt.

Die korrekte histopathologische Diagnose eines malignen Lymphoms ist häufig schwierig, erfordert den gezielten Einsatz moderner immunhistochemischer, molekularbiologischer und zytogenetischer Methoden und ist einem rasanten wissenschaftlichen Fortschritt unterworfen. Die Referenzzentren für Lymphknotenpathologie in Kiel, Lübeck, Berlin, Frankfurt, Ulm und Würzburg haben eine jahrzehntelange, ausgewiesene diagnostische und wissenschaftliche Erfahrung auf dem Gebiet der Lymphome und arbeiten mit den Studiengruppen sehr vertrauensvoll und erfolgreich zusammen. Neben einer qualitativ hochwertigen Lymphomdiagnostik leisten die referenzpathologischen Zentren aber auch einen wesentlichen Beitrag in der Lymphomforschung, entweder im Rahmen von direkten, Studien-assoziierten Projekten oder in größeren, nationalen Forschungsverbänden, wie z.B. dem deutschen Lymphomsequenzierungsprojekt im Rahmen des Internationalen Krebsgenom-Konsortiums (ICGC).

Ich möchte Sie in diesem KML-Newsletter deshalb ganz besonders auf den Beitrag von Axel Heyll aufmerksam machen, der als Leiter des Kompetenzzentrums Onkologie des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) Nordrhein die Referenzpathologie aus qualitativen, aber auch gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten für ‚unverzichtbar‘ hält.

Ich freue mich, auch im Namen der übrigen Referenzzentren für Lymphknotendiagnostik, auf eine weitere, gute Zusammenarbeit mit unseren klinischen Kolleginnen und Kollegen und bin mit herzlichen Grüßen aus Würzburg,

Ihr

 Bild nicht vorhanden

Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald

Kompetenznetz

KML-Mitgliederversammlung 2013

B. Fath. An der Jahreshauptversammlung des KML am 25.06.2013 in Köln nahmen 23 ordentliche Mitglieder, Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats und Gäste teil. Der Vorstand und die Mitarbeiter der Geschäftsstelle berichteten über laufende Projekte und Aktivitäten, insbesondere aus den Bereichen Information & Kommunikation und Integrierte Versorgung für Patienten mit malignen Lymphomen (IVML). Auf großes Interesse stieß die Vorstellung eines von Axel Heyll (MDK Nordrhein) erstellten Gutachtens zur Referenzbegutachtung in klinischen Studien (siehe hierzu auch den Artikel auf Seite 2).

Als Nachfolger für den im Herbst des letzten Jahres verstorbenen Rolf-Peter Müller (UK Köln) wurde Hans Theodor Eich (UK Münster) als Vertreter der Strahlentherapeuten in den

Vorstand gewählt. Lorenz Trümper (Universitätmedizin Göttingen) wurde wiederum zum Kassenprüfer bestimmt. Da die Beiratsmitglieder Andreas Rosenwald und Norbert Schmitz im letzten Jahr in den Vorstand gewählt worden waren, hat die Mitgliederversammlung in diesem Jahr Michael Hummel (Charité Berlin) und Michael Pfreundschuh (UK Homburg/Saar) für den Beirat benannt.

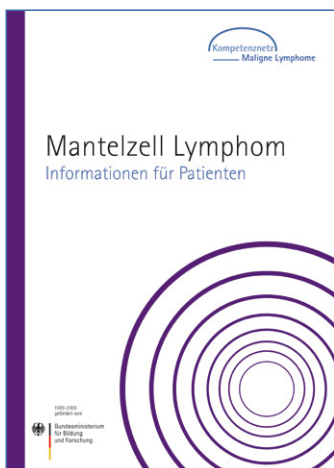
Die KML-Mitgliederversammlung soll zukünftig verstärkt als Forum für Nachwuchs-Wissenschaftler aus Pathologie, Grundlagen-

forschung und Klinik dienen, um dort ihre Forschungsprojekte zu präsentieren. Ziel ist es, junge Forscher und ihre Projekte stärker ins KML einzubinden.

Weitere Informationen:

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

Neue Informationen für Lymphom-Patienten



Das Mantelzell-Lymphom ist eine bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems, von der die meisten Patienten vor einer Diagnose noch nichts gehört haben. Das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. hat im März 2013 eine ausführliche Informationsbroschüre zu diesem Krankheitsbild herausgegeben. Auf 64 Seiten informiert die Broschüre über den Ursprung, die Symptome und die leitliniengerechte Behandlung des Mantelzell-Lymphoms. Hinweise auf aktuelle Therapiestudien, referenzpathologische Institute, Selbsthilfegruppen und ein Glossar runden die Broschüre ab.

Das Konzept und der Text der Broschüre wurden vom Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (Autor: Prof. Dr. med. Martin Dreyling, München) in Kooperation mit der Leukämiehilfe Rhein-Main e.V. und der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe entwickelt. Die technische Herstellung erfolgte mit Unterstützung der Pfizer Deutschland GmbH. Das Unternehmen hatte keinen Einfluss auf den Inhalt. (SH)

Beide Informationsschriften können kostenlos beim Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) bestellt oder unter www.lymphome.de heruntergeladen werden.



Außerdem hat das KML im Mai 2013 eine kurze, gut verständliche Information zum follikulären Lymphom herausgegeben. Dieses Lymphom gehört zu den langsam wachsenden (= indolenten) Non-Hodgkin-Lymphomen, bei der sich bösartig veränderte B-Lymphozyten unkontrolliert vermehren. Das 10-seitige Falblatt informiert über den Ursprung, die Symptome und die leitliniengerechte Behandlung des follikulären Lymphoms.

Das Konzept und der Text der Broschüre wurden vom Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (Autor: Prof. Dr. med. Christian Buske, Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU)) entwickelt. Besonderer Dank gilt der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. für die Durchsicht des Textes und der Mundipharma Vertriebsgesellschaft mbH für die finanzielle Unterstützung bei der technischen Herstellung des Falblattes. Das Unternehmen hatte keinen Einfluss auf den Inhalt. (SH)

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V., Uniklinik Köln, 50924 Köln, ☎ 0221 478-7400, ☎ 0221 478-7406, ✉ lymphome@uk-koeln.de, www.lymphome.de

Referenzuntersuchungen verbessern die Qualität und Wirtschaftlichkeit der Patientenversorgung

A. Heyll, L. Borgolte. Die AOK Rheinland Hamburg und der Verband der Ersatzkassen e.V. (stellv. für seine Vertragskassen) haben mit dem Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. einen Vertrag über eine integrierte Versorgung (IVML) geschlossen, der zur Verbesserung der Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen beitragen soll. Im Zuge dieser Zusammenarbeit wurde das Kompetenz Centrum Onkologie des MDK Nordrhein von den Krankenkassen beauftragt, ein Gutachten zum Einfluss der Referenzuntersuchungen auf die Qualität und Wirtschaftlichkeit der Patientenversorgung in den KML-Studienprotokollen zu erstellen.

Diese Referenzuntersuchungen betreffen je nach Studie und Lymphomentität

- die histopathologische Untersuchung zur Diagnosesicherung (sie erfolgt in der Regel an Schnitten eines Lymphknotens)
- die radiologische Diagnostik zur sachgerechten Zuordnung des Tumorstadiums (und ggf. auch zur Strahlentherapieplanung)
- die Auswertung der PET-Untersuchungen als Grundlage für die Therapiestratifikation.

Grundlage des Gutachtens des KC Onkologie bilden die von fünf KML-Studiengruppen zur Verfügung gestellten Daten zur Referenzdiagnostik.

Referenzhistopathologie

Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg) hat umfangreiche Daten zur Referenzpathologie zur Verfügung gestellt. Diese Daten belegen, dass bei ca. 2% aller Patienten die Diagnose eines Hodgkin Lymphoms durch die Referenzuntersuchung nicht bestätigt werden konnte. In der Regel bestand eine andere Form eines malignen Lymphoms, als bei der Erstdiagnose angenommen wurde. Besonders relevant ist, dass bei frühen Krankheitsstadien (HD13-Studie) bei ca. 1% aller Patienten überhaupt keine maligne Erkrankung vorlag. Diese Patienten wären ohne Referenzpathologie mit einer Chemotherapie und Bestrahlung behandelt worden, obwohl dafür keine medizinische Indikation vorlag. Die übrigen Patienten, bei denen eine Fehldiagnose bestand, wären ohne die Referenzuntersuchung fälschlicherweise mit einem Chemotherapieprotokoll für Hodgkin Lymphome behandelt worden.

Die Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG) hat ebenfalls detaillierte Daten zur Referenzpathologie vorgelegt. Bei 6,5% aller Gewebs-Einsendungen wurde die vom Heimatzentrum gestellte histopathologische Diagnose durch die Referenzpathologen verändert – dies führte bei 2,2% aller Patienten zu einer Änderung der Therapie. Auch hier hätten also mehr als 2% der Patienten eine für ihre Erkrankung nicht geeignete Therapie erhalten. Zugleich berichteten andere Studiengruppen, dass durch die Referenzuntersuchungen histologische Fehldiagnosen aufgedeckt werden konnten. Bei den Magenlymphomen waren es ca. 5% und bei den Posttransplantationslymphomen bis zu 15%.

Die GHSg gibt als Kosten für eine histopathologische Referenzuntersuchung 238 € an. Betrachtet man die Kosten-Nutzen-Relation, so hat es bei den Hodgkin-Studien etwa 12.000 € gekostet, um eine histologische Fehldiagnose aufzudecken. Bei der HD13-Studie beliefen sich die Kosten auf rund 25.000 €, um festzustellen, dass ein Patient gar nicht an einem bösartigen Tumor erkrankt ist. Da im fortgeschrittenen Tumorstadium (HD15-Studie) die Rate der Fehldiagnose einer malignen Erkrankung geringer ist, kostet deren Aufdeckung ca. 125.000 €.

Die GLSG nennt mit 300 bis 350 € etwas höhere Kosten für eine histopathologische Referenzuntersuchung. Die Aufdeckung einer Fehldiagnose kostete hier etwa 5.000 €. Werden nur die für die Auswahl des richtigen Therapieprotokolls entscheidenden Fehldiagnosen gezählt, kostet die Aufdeckung einer Fehldiagnose ca. 15.000 €.

Gegenwärtig gibt es keine zuverlässigen Daten, um bewerten zu können, wie hoch die Behandlungskosten für einen Patienten mit malignem Lymphom sind. Experten schätzen die Kosten in der Erstlinie im frühen Tumorstadium auf ca. 20.000 € und im fortgeschrittenen Tumorstadium auf ca. 50.000 €. Vor diesem Hintergrund erscheinen die Kosten für die Referenzpathologie aus wirtschaftlicher Sicht gering bzw. angemessen. Bei Verzicht auf die histopathologische Referenzuntersuchung würde das ausgewählte Therapieprotokoll bei Patienten mit einer Fehldiagnose nicht dem wissenschaftlichen Standard entsprechen und so die Aussichten für ein günstiges Behandlungsergebnis vermindern. Einige Patienten würden sogar mit Chemotherapie und Bestrahlung behandelt werden, obwohl sie überhaupt keine bösartige Erkrankung aufweisen. Die Referenzpathologie ist deshalb ein unverzichtbares Instrument zur Verbesserung von Qualität und Wirtschaftlichkeit der Behandlung.

Referenzradiologie

Die Untersuchungen der Deutschen Hodgkin Studiengruppe für erwachsene Patienten sowie der Hodgkin Studiengruppe der GPOH zeigen übereinstimmend, dass bei der Bestimmung des Tumorstadiums anhand der radiologischen Befunde Fehldiagnosen häufig sind. Bei den erwachsenen Patienten werden 5–8% einem falschen Tumorstadium zugeordnet, bei den pädiatrischen Patienten sind es sogar ca. 15%. Auch diese Patienten erhalten damit eine Behandlung, die für ihr Tumorstadium nicht vorgesehen ist. Dies kann eine zu hoch oder zu niedrig dosierte Chemo- und Radiotherapie bedeuten, wodurch die Patienten über- oder unterbehandelt würden, was in beiden Fällen zu einer Verschlechterung der Prognose führen kann. Da die radiologische Referenzuntersuchung aus einer erneuten Auswertung von bereits vorliegenden Röntgen- bzw. CT-Bildern besteht und keine neuen Untersuchungen durchgeführt werden müssen, dürften die Kosten sehr überschaubar sein.

Referenzauswertung der PET-Diagnostik

Die Datenerhebung der GHSg zur Befundung der PET-Diagnostik bei Patienten mit einem Hodgkin Lymphom belegt, dass der Anteil der diskordanten Befunde höher ist als bei der konventionellen bildgebenden Diagnostik. Dies ist vermutlich auch darauf zurückzuführen, dass es sich bei der PET bzw. PET/CT um eine neue Untersuchungstechnik handelt und die Erfahrungen der Untersucher mit der Auswertung begrenzter sind als bei den klassischen bildgebenden Verfahren (bspw. alleinige Computertomographie). Übereinstimmende Befunde von Erst- und Referenzuntersuchung liegen bei ca. 85–95% aller Patienten vor. Insbesondere die exakte Zuordnung eines „positiven Befundes“ nach zwei Kursen Chemotherapie im fortgeschrittenen Tumorstadium scheint anspruchsvoll zu sein, da hier die Rate der Fehldiagnosen mit ca. 15% am höchsten ist. Da die PET-Diagnostik bei Hodgkin-Patienten zur Therapiestratifikation genutzt wird, besteht ein relevantes Risiko für eine falsche Stratifikation. Dies würde die Validität der Studienauswertung gefährden und birgt ebenfalls das Risiko einer Verschlechterung der Prognose der Patienten. Auch hier besteht die Referenzuntersuchung einzig in der Auswertung bereits vorliegender Bilder durch einen erfahrenden Nuklearmediziner, so dass die Kosten begrenzt sind und sich ebenfalls ein günstiges Kosten-Nutzenverhältnis zur Verbesserung von Qualität und Wirtschaftlichkeit der Behandlung ergibt.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Für das Hodgkin Lymphom kann festgestellt werden, dass sowohl die Referenzpathologie als auch die Referenzuntersuchung der konventionellen Bildgebung zur Zuordnung zum Tumorstadium sowie die Referenzuntersuchung der PET-Diagnostik einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung von Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung der Patienten leisten. Die Daten der GLSG zeigen, dass die Raten der histopathologischen Fehldiagnosen bei follikulären Lymphomen und Mantelzell-Lymphomen denen beim Hodgkin-Lymphom sehr ähnlich sind. Die Kosten stehen in einem günstigen Verhältnis zum damit verbundenen Nutzen und machen hochgerechnet auf die Behandlungskosten eines einzelnen Patienten nur einen geringen Betrag aus, der sicher nicht mehr als 1–2% der gesamten Behandlungskosten beträgt. Obwohl für die großen Untergruppen der großzelligen Non-Hodgkin-Lymphome und der CLL von den jeweiligen KML-Studiengruppen keine Daten zur Verfügung gestellt wurden, ist allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass der Stellenwert der Referenzuntersuchung auch bei diesen Formen des malignen Lymphoms vergleichbar sein

dürfte. Zusammenfassend hält das KC Onkologie somit die Referenzdiagnostik sowohl in klinischen Studien als auch in der Routi-

neversorgung außerhalb klinischer Studien zur Sicherung von Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung für „unverzichtbar“.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Axel Heyll
Kompetenz Centrum Onkologie
Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein
Bismarckstraße 43, 40210 Düsseldorf
☎ 0211 1382-451
✉ info@kconkologie.de

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

Neue PET-Ergänzungsvereinbarung bei Integrierter Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen (IVML)

L. Borgolte. Nach erfolgreichen Verhandlungen mit der AOK Rhl./HH konnte im Frühjahr 2013 eine PET-Ergänzungsvereinbarung zur Integrierten Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen (IVML) geschlossen werden. Die Zusatzvereinbarung regelt die Qualitätsvoraussetzungen und Rahmenbedingungen, die zur Erbringung der PET-CT notwendig sind sowie die Abrechnung der Leistung gegenüber der AOK Rheinland/Hamburg. Ziel der Vereinbarung ist es, den Nutzen der PET-CT durch klinische Studien zu belegen und eine adäquate Vergütung der Leistung festzulegen.

Das PET-CT ist in zahlreichen KML-Studienprotokollen als bildgebendes Verfahren vorgesehen. Alle für den Vertrag relevanten KML-Studienprotokolle wurden zuvor durch das Kompetenz Centrum Onkologie (KCO) des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) Nordrhein begutachtet und für die IVML zugelassen. Wichtigste Voraussetzung für die Kostenübernahme im Rahmen der IVML ist, dass der Patient in ein KML-Studienprotokoll eingeschlossen wurde, in dem die Anwendung einer PET-CT vorgesehen ist. Bei Patienten, die nach einem individuellen Therapiekonzept behandelt werden, ist eine schriftliche Empfehlung der Studienleitung für die Anwendung einer PET-CT erforderlich. Für die Erbringung einer PET-CT wurde eine Pauschale in Höhe

von 850€ (brutto) vereinbart, mit der alle in diesem Zusammenhang anfallenden Kosten abgegolten sind. Welche Qualitätsvoraussetzungen für die Erbringung einer PET-CT erforderlich sind, kann der PET-Ergänzungsvereinbarung entnommen werden, die von der KML-Internetseite www.lymphome.de/ivml heruntergeladen werden kann.

Für Patienten, die bei einer der weiteren am Vertrag teilnehmenden Kassen (TK, KKH, hkk, Barmer GEK, DAK, HEK) versichert sind, empfiehlt der MDK Nordrhein, das PET-CT 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, abzurechnen. Wenn es im Einzelfall zu Problemen oder einer nachgelagerten Prüfung kommt, steht das Kompetenz Centrum Onkologie des MDK Nordrhein gerne als Ansprechpartner zur Verfügung.

Weitere Informationen:

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

Bild nicht vorhanden

9. Internationales Hodgkin-Symposium in Köln

S. Hellmich. Vom 12. - 15. Oktober 2013 findet das 9. Internationale Hodgkin Symposium im Kölner Gürzenich statt. Rund 1.000 Ärzte und Wissenschaftler aus aller Welt werden erwartet, um aktuelle Erkenntnisse zum Hodgkin Lymphom mit namhaften nationalen und internationalen Experten zu diskutieren. Am Rande findet erstmals ein hämatologisches Fortbildungsprogramm (Hematology Educational) statt, bei dem für den Versorgungsalltag relevante Grundlagen zu verschiedenen onkologischen Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems vermittelt werden. Im Fokus der diesjährigen Veranstaltung stehen vor allem Studienergebnisse zu mehreren neuen Wirkstoffen – wie zum Beispiel Brentuximab Vedotin, einem zielgerichteten Therapeutikum gegen das CD30 Antigen. Von den neuen Substanzen erwarten Wissenschaftler und Ärzte, dass sie mittelfristig die Chemo- und Strahlentherapien beim Hodgkin Lymphom ersetzen können. Mit besonderer Spannung wird auch die Endauswertung der HD13-Studie der Kölner Hodgkin Studiengruppe erwartet, da sie möglicherweise den bislang geltenden Therapiestandard für Hodgkin-Patienten in frühen Stadien in Frage stellt und eine weitere Therapiereduzierung für diese Patientengruppe nahe legt.

Weitere Informationen und das Programm des 9. Internationale Hodgkin-Symposiums sind auf der Kongresswebsite verfügbar: <http://www.hodgkinsymposium.org>. Dort gibt es auch ein Online-Formular zur Kongressanmeldung.

10 Fragen an ...



Prof. Dr. med. Martin Dreyling,
Koordinator des Europäischen Mantelzell-Lymphom Netzwerks

Martin Dreyling ist Koordinator des Europäischen Mantelzell-Lymphom Netzwerks (EMCLN) und als Studienkoordinator der Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG) Experte für weitere niedrigmaligne Lymphome, wie z.B. das folliculäre Lymphom. Im Dialog mit der KML-Newsletter-Redaktion erläutert er die Versorgungssituation von betroffenen Patienten.

1 | Die niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome gehören zu den als (noch) nicht-heilbar geltenden Lymphomentitäten. Welche Fortschritte bei der Versorgung dieser Patienten konnten in den letzten Jahren erzielt werden?

Dreyling: Die Therapie der niedrig malignen Lymphome richtet sich weiterhin nach dem Grundprinzip, dass nur symptomatische Erkrankungen bzw. Lymphome mit großer Tumormasse behandelt werden sollten. Bei den asymptomatischen Erkrankungen gilt weiterhin ein abwartendes Verhalten. Dies erfordert natürlich eine engagierte Aufklärung des Patienten, um zu vermitteln, dass gerade aufgrund der exzellenten Behandlungsmöglichkeiten eine „Watch-and-Wait“-Strategie genauso gute Langzeitergebnisse erzielt.

Im letzten Jahrzehnt hat die breite Einführung der kombinierten Immun-Chemotherapie, d.h. die Kombination einer gut verträglichen Chemotherapie mit dem anti-CD20-Antikörper sowie die anschließende Rituximab-Erhaltung zu einer dauerhaften Verbesserung der Remissionsdauer (im Median aktuell 5-8 Jahre) und sogar des Gesamtüberlebens geführt. In vielen Zentren wurden daher in den letzten Jahren deutlich weniger Rückfälle beobachtet. Dagegen bleibt die hochwirksame, aber auch mit Nebenwirkungen behaftete, autologe Stammzelltransplantation Patienten mit rezidiviertem Lymphom vorbehalten.

2 | Welche Richtungen zeichnen sich bei der Entwicklung zukünftiger Therapiekonzepte ab?

Dreyling: Aktuelle Studien untersuchen die Wirksamkeit Chemotherapie-freier Therapieansätze. So weist eine Rituximab-Monotherapie beim behandlungsbedürftigen folliculären Lymphom mit niedriger Tumormasse wie auch beim Marginalzonen-Lymphom eine hohe und andauernde Wirksamkeit auf.

Die Kombination mit dem Immunmodulator Lenalidomid erzielte in einer Phase-II-Studie des MD Anderson in Texas Ansprechraten von über 90% und ein progressionsfreies Überleben, das durchaus dem Verlauf nach einer Standard-Immunochemotherapie in anderen Studien entspricht. All diese Konzepte werden in der aktuellen Studiengeneration der GLSG getestet.

Darüber hinaus weisen auch bei indolenten Lymphomen die Inhibitoren des B-Zellrezeptor-Signalpfades eine verblüffende Wirksamkeit auf. So erzielen diese Substanzen bei folliculären Lymphomen, die sowohl auf Rituximab als auch Alkylantien resistent sind, noch in der Mehrheit der Fälle eine Remission. Auch beim Morbus Waldenström, der CLL und dem Mantelzell-Lymphom werden beeindruckende Ansprechraten erzielt. Es ist daher zu erwarten, dass diese „small molecules“ die Behandlung maligner Lymphome – ähnlich wie die Einführung der anti-CD20-Antikörper – in den nächsten Jahren grundlegend verändern werden.

3 | Wie bewerten Sie die Versorgung von Patienten mit indolenten Lymphomen in Deutschland im europäischen Vergleich? Und was zeichnet aus Ihrer Sicht die gute Versorgung von Lymphom-Patienten aus?

Dreyling: Die exzellente Versorgung der Lymphompatienten in Deutschland beruht auf vier Säulen:

1. Zu einem bietet die flächendeckende Verfügbarkeit der Referenzpathologie die Voraussetzung für eine optimierte Therapie der einzelnen Lymphomentitäten.
2. Mit der nationalen GLSG-Studiengruppe stehen die aktuellen Studienkonzepte in ganz Deutschland zur Verfügung, d.h. national sind einheitliche Qualitätsstandards einschließlich des Einsatzes innovativer Substanzen überhaupt erst möglich.
3. Mit der KML-Webseite steht sowohl dem behandelnden Hämato-Onkologen als auch den betroffenen Patienten eine Informationsplattform zur Verfügung, um eine kompetente Behandlung vor Ort zu gewährleisten.
4. Schließlich steht die fachliche Kompetenz der Studiengruppe im Rahmen der integrierten Versorgung auch außerhalb von Studien zur Verfügung.

In meinen Augen stellt diese Infrastruktur die effizienteste Qualitätssicherung im Sinne unserer Patienten dar.

4 | Die Fortschritte, die bei der Behandlung von Lymphomen über die letzten 30 Jahre erzielt wurden, sind unter anderem Therapiestudien zu verdanken, wie sie von den KML-Studiengruppen durchgeführt werden. Warum werden nicht mehr bzw. alle Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt?

Dreyling: Das ist eine ganz wichtige Frage. Mit der Gründung der nationalen Lymphom-Studiengruppen sollte auch allen Patienten ein Behandlungsangebot in Studien zur Verfügung gestellt werden. Entsprechend erfolgt im Rahmen der jährlichen Studientreffen über ein Studienupdate hinaus auch eine Information über die aktuellen Therapierichtlinien maligner Lymphome. Mit Einführung der EU-Richtlinie im Jahre 2004 ist der erforderliche administrative Aufwand für die beteiligten Zentren allerdings so stark gestiegen, dass viele Kollegen die Teilnahme an solchen Therapieoptimierungs-Studien in Frage stellen. Es entbehrt nicht einer gewissen Ironie, dass von den Kostenträgern gleichzeitig eine Neu-Einführung unabhängiger post-Zulassungstudien unter realistischen Alltagsbedingungen gefordert wird.

5 | Studienpatienten werden meist sehr intensiv und individuell betreut. Und praktisch alle Zentren, die aktiv an Lymphomstudien teilnehmen, haben große Erfahrung in der Tumorbehandlung. Können Sie abschätzen, wie zufrieden Studienpatienten mit ihrer Versorgung sind?

Dreyling: Auch wenn keine systematischen Daten zur Patientenzufriedenheit vorliegen, wissen wir, dass Patienten innerhalb von Studien häufig konsequenter behandelt und bessere Langzeitergebnisse erzielt werden. Dementsprechend wurde gerade von den Patienten-Selbsthilfegruppen, d.h. den unmittelbaren Vertretern der betroffenen Patienten, eindrucklich eine Überarbeitung der geltenden rechtlichen Rahmenbedingungen eingefordert, um unseren Patienten auch in Zukunft die bestmögliche Therapie im Rahmen von Studien zur Verfügung zu stellen.

6 | Die Europäische Kommission will die im Jahr 2004 aktivierte EU-Richtlinie zu klinischen Arzneimittelstudien durch eine neue, dann europaweit gesetzlich bindende EU-Verordnung ersetzen. Welche Vorteile hat die geplante EU-Verordnung für die akademische Forschung in Deutschland?

Dreyling: Auch wenn diese Neuerungen von renommierten Zeitungen als „Rückschritt ins Mittelalter“ titulierte worden sind, stellt die geplante EU-Verordnung eine wesentliche Verbesserung der aktuellen Situation dar. So werden die von der pharmazeutischen Industrie unabhängig durchgeführten Studien, in denen der Einsatz bereits zugelassener Substanzen bzgl. Indikation und Kombination weiter optimiert werden, als Niedrigrisiko-Studien unterschieden, d.h. erstmals wird zwischen „first in mankind“ Zulassungs-Studien und den akademischen Therapieoptimierungskonzepten der Studiengruppen differenziert. Darüber hinaus bietet die neue EU-Verordnung einen Europa-weiten verbindlichen rechtlichen Rahmen, d.h. die bisher von den nationalen Behörden sehr unterschiedlich interpretierten Empfehlungen werden nun zum Schutze unserer Patienten einheitlich umgesetzt.

7 | Als Koordinator des Europäischen Mantelzell-Lymphom Netzwerks (EMCLN) sind Sie mit der europaweiten Durchführung von Studienprojekten vertraut. Wird die europaweite Zusammenarbeit in der klinischen Forschung – die gerade bei der Erforschung seltener Erkrankungen von besonderer Wichtigkeit ist – durch die Gesetzesreform erleichtert?

Dreyling: Auf jeden Fall – bei sehr seltenen Erkrankungen ist aktuell die Durchführung unabhängiger Studien (mit begrenztem Budget) aus organisatorischen Gründen nahezu unmöglich. Hier bietet die international vereinfachte Genehmigung in Zukunft wieder die Möglichkeit, die Behandlung unserer Patienten mit sehr seltenen Erkrankungen weiter zu verbessern.

8 | Die geplante EU-Verordnung wurde im Vorfeld von Ärzten und Ethikkommissionen stark kritisiert, weil sie die Patientensicherheit in klinischen Arzneimittelprüfungen angeblich verringere. Der jetzt vom EU-Gesundheitsausschuss angenommene Entwurf wurde daher mit Blick auf die Rolle der Ethikkommissionen nochmals verändert. Wie bewerten Sie diese „Nachbesserungen“?

Dreyling: Ich glaube, diese sehr medienwirksam geführte Diskussion beruhte auf einem Missverständnis der zukünftigen EU-Verordnung. Hier handelt es sich gerade nicht um die Rücksicht-

nahme auf die Eigeninteressen der pharmazeutischen Industrie. Vielmehr war den europäischen Behörden beim Entwurf der EU-Novelle im Jahre 2004 gar nicht bewusst, dass es neben solchen Zulassungsstudien auch das Instrument der unabhängigen Therapieoptimierungs-Studien gab. Als Konsequenz wurde – unabhängig vom individuellen Studienrisiko – der gleiche Umfang an studienbegleitender Dokumentation gefordert. Speziell der zu Recht eingeforderte besondere Schutz von Kindern und bewusstlosen Patienten wurden in den aktuellen Entwurf eingefügt, so dass nun erstmals eine einheitliche, für alle Länder rechtlich bindende EU-Verordnung vorliegt.

9 | Gehen Sie davon aus, dass die EU-Verordnung den EU Ministerrat bis Ende des Jahres unverändert passieren und tatsächlich ab 2016 in Kraft treten wird?

Dreyling: Der Zeitplan ist sicherlich nur sehr schwer abzuschätzen; ich kann nur hoffen, dass die neue Verordnung unmittelbar und flächendeckend in nationales Recht umgesetzt wird.

10 | Das KML hat gerade zwei Informationsschriften zum Mantelzell-Lymphom und zum Follikulären Lymphom herausgegeben. Für wie wichtig halten Sie es, dass Patienten gut über ihre Erkrankung informiert sind?

Dreyling: Für den Patienten sind diese Informationsmöglichkeiten eine ganz entscheidende Hilfe zum Umgang mit der Erkrankung. Die Diagnose einer malignen Erkrankung, noch dazu einer fortschreitenden, systemischen Erkrankung, stellt eine ganz erhebliche Erschütterung dar. Umso unverständlicher erscheint zunächst für viele Betroffene, dass ein abwartendes Verhalten empfohlen wird, zumal Fragen und Zweifel häufig erst nach dem Aufklärungsgespräch auftauchen. Der erste Weg über sogenannte „Chat rooms“ führt in solchen Fällen häufig zu noch mehr Verunsicherung! Daher sind solche gut verständlichen und kompetenten Ratgeber eine ganz wichtige Hilfe für unsere Patienten. Sie können die im Aufklärungsgespräch vermittelten Informationen in Ruhe nachlesen und noch offene Fragen beim nächsten Arztgespräch aktiv ansprechen. In meiner Spezialambulanz erhält daher jeder Patient die KML-Visitenkarte mit dem Hinweis auf die Patientenführer.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. med. Martin Dreyling
Klinikum der LMU München-Großhadern
Marchioninistraße 15, D-81377 München
☎ 089 7095-4900 oder -4901
✉ martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

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

Studiengruppen

Assoziierte Zentren in onkologischen Studien: Neues Konzept zur Einbeziehung niedergelassener internistischer Onkologen in komplexe Prüfer-initiierte Studien

B. Schurich, U. Bertsch, B. Hügle-Dörr. Die Behandlung hämatologisch-onkologischer Erkrankungen kann mehrere Jahre dauern und sehr komplex und aufwändig sein. Häufig werden Prüfer-initiierte Studien (Investigator Initiated Trials, IITs) mit neuen Wirkstoffen oder innovativen Behandlungskonzepten nur an großen (Universitäts-)Kliniken durchgeführt. Dies führt dazu, dass Studienteilnehmer – auch bei eingeschränkter Mobilität – häufige und lange Anfahrtswege für die Studienvisiten in Kauf nehmen müssen. Viele Patienten möchten sich aber vorzugsweise wohnortnah und von ihrem vertrauten Onkologen behandeln lassen. Ebenso möchten viele niedergelassene internistische Onkologen (NIO) ihren Patienten den Zugang zu innovativen, noch nicht allgemein verfügbaren Verfahren und Medikamenten nicht vorenthalten. In der Regel haben sie sowohl die Qualifikation, als auch das Personal und die Ausstattung, um zumindest im ambulanten Bereich an klinischen Studien teilnehmen zu können.

Entsprechend der aktuellen Gesetzeslage muss allerdings jedes Zentrum, das eine Studienmedikation verabreicht, von der zuständigen Ethikkommission als Studienzentrum genehmigt und bei den zuständigen Behörden nach § 67 AMG gemeldet werden. Dieser regulatorische und bürokratische Aufwand entspricht dem eines „normalen“ Prüfzentrums, selbst wenn der niedergelassene Onkologe nur einen kleinen Teil der Studienbehandlung übernimmt. Darüber hinaus sind die Praxen umfassend in das Qualitätssicherungskonzept einer klinischen Studie mit einzubeziehen. Es wurde also nach einem Konzept gesucht, das folgende Aspekte berücksichtigt:

1. Patienten, die nicht in der Nähe von großen Kliniken wohnen, soll der Zugang zu innovativen Behandlungen im Rahmen von klinischen Studien erleichtert werden.

2. NIO sollen die Möglichkeit erhalten, ihre Patienten im Rahmen von großen klinischen Studien gemeinsam mit einer entsprechend ausgestatteten Klinik behandeln zu können.

3. Die großen Zentren sollen durch die Teilnahme von NIO (auch Fachabteilungen kleinerer Kliniken) den Vorteil erlangen, dass sie in wesentlich kürzerer Zeit die erforderlichen Patientenzahlen erreichen können und so die Studienergebnisse früher zur Verfügung stehen.

4. Die Sicherheit der Patienten und die Validität der Studiendaten müssen umfassend gewährleistet sein, auch wenn die Patienten an verschiedenen Einrichtungen im Rahmen einer Studie betreut werden.

5. Das Verfahren sollte im Rahmen einer IIT finanzierbar sein.

Im Rahmen der großen bundesweiten MM5-Studie der German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG Studiengruppe) wurde in Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien Heidelberg (KKS Heidelberg) ein neues Konzept entwickelt, das durch eine risikobasierte Anpassung der Maßnahmen zur Qualitätssicherung (Brosteanu et al.: Risk analysis and risk adapted on-site monitoring in non-commercial trials. Clinical trials 2009;6:585-596. DOI: 101177/1740774509347398) einerseits alle regulatorischen Bedingungen bzw. eine ICH-GCP-konforme Qualitätskontrolle beinhaltet und zum anderen auch im Rahmen einer IIT finanzierbar war.

Kernstück dieses Konzeptes ist eine klar geregelte Aufgabenteilung zwischen sogenannten „Hauptprüfzentren“ und „assoziierten Zentren“ (siehe Tabelle). Damit erhalten auch NIO die Möglichkeit, definierte Behandlungsleistungen im Rahmen einer Studienbehandlung durchführen zu können, ohne dass dafür aufwändige

Aufgabenverteilung

Hauptprüfzentren	Assoziierte Zentren
■ Aufklärung und Einholung der Patienteneinwilligung	-
■ Studieneinschluss des Patienten	-
■ Studienbehandlung komplett	■ Studienbehandlung soweit vereinbart und fachlich erfahren
■ Sicherheitslabor	■ Sicherheitslabor
■ Durchführung der Hauptuntersuchungen zur Ermittlung der Studienendpunkte	■ Supportivtherapien außerhalb der Hauptvisiten
■ Erfassung von unerwünschten Ereignissen in der Patientenakte	■ Erfassung von unerwünschten Ereignissen in der Patientenakte
■ Meldung von SAEs an die Studienleitung oder von ihr beauftragte Stelle	■ Meldung von SAEs an die Studienleitung oder von ihr beauftragte Stelle
■ Dokumentation der Studiendaten in den Erhebungsbogen (CRF)	■ Übermittlung der Quelldaten an das Hauptprüfzentrum
■ Regelmäßige Vor-Ort-Visiten durch einen klinischen Monitor (u.a. Quelldatenabgleich, Überprüfung der Einverständniserklärungen)	■ Ggf. bei Bedarf Vor-Ort-Visiten durch einen klinischen Monitor

Trainingsmaßnahmen oder besondere apparative Ausstattungen erforderlich sind. Das Risiko für den Studienpatienten ist mit dem einer Standardbehandlung vergleichbar.

Die Maßnahmen zur Qualitätskontrolle werden den Aufgaben der assoziierten Zentren entsprechend angepasst. Nach Vorliegen der zustimmenden Bewertung durch die Ethikkommission erfolgt eine telefonische Einweisung zum Studienstart (Initiierung) durch einen klinischen Monitor anhand vorab übermittelter ausführlicher Initiierungsfolien.

Das assoziierte Prüfzentrum übermittelt die Quelldaten (Kopien/Ausdrucke der Patientenakte) regelmäßig an das entsprechende Hauptprüfzentrum. Der Prüfarzt im assoziierten Zentrum zeichnet die Kopien der Patientenakte ab und bestätigt schriftlich die Übereinstimmung mit dem Original sowie die Vollständigkeit der Quelldaten. Der Vergleich der Quelldaten mit den Eintragungen im Studien-Dokumentationsbogen erfolgt beim regelmäßigen Vor-Ort-Monitoring im Hauptprüfzentrum. Während der gesamten Studie wird das assoziierte Zentrum telefonisch und schriftlich durch Beauftragte der Studienleitung betreut. Der Studienabschluss am Ende der Studie erfolgt ebenfalls per Telefon und in Schriftform („Close Out“).

Je nach Komplexität der betreffenden Studie, dem Umfang der Aufgaben der assoziierten Zentren sowie den verfügbaren Finanzmitteln kann dieses Konzept ohne oder auch mit Vor-Ort-Visiten eines Monitors umgesetzt werden. Falls reguläre Vor-Ort-Monitorbesuche in aktiven assoziierten Zentren (und gegebenenfalls in beteiligten Apotheken) vorgesehen sind, können diese – je nach Laufzeit der Studie, Anzahl der behandelten Patienten (und verfügbaren finanziellen Mitteln) – ein- bis mehrmals stattfinden. Für den Fall, dass gravierende Mängel oder mangelnde Compliance in einem assoziierten Zentrum auftreten, sollten auf jeden Fall weitere außerplanmäßige Besuche mit einkalkuliert werden.

Falls keine regelmäßigen Vor-Ort-Visiten durch klinische Monitore vorgesehen sind, wird von den assoziierten Zentren ein ganz besonders hohes Maß an Disziplin, Motivation und Mitarbeit gefordert. Daher sollte in diesem Fall auch immer die Möglichkeit von persönlichen Besuchen eines Monitors „on demand“ miteinbezogen werden. In allen Fällen ist eine gute Kommunikation zwischen Hauptprüfzentrum und assoziiertem Zentrum unbedingt erforderlich.

Erste Erfahrungen mit „assozierten Zentren“ in der MM5-Studie

Das Konzept wird derzeit im Rahmen der MM5-Studie mit Erfolg umgesetzt. Bis April 2013 wurden für die MM5-Studie bereits 75 assoziierte Zentren initiiert, von denen 50 Zentren derzeit in der Studienbehandlung aktiv sind. Der Anteil der durch assoziierte Zentren mitbehandelten Studienpatienten beträgt ca. 28 Prozent (von 504 eingeschlossenen Patienten).

In der MM5-Studie wurde ein eskalierendes Kontrollverfahren etabliert, das auch außerplanmäßige zusätzliche Besuche des Monitors und – als letzte Maßnahme – auch die Schließung eines Zentrums vorsieht. Bisher sind ca. 70 Vor-Ort-Visiten durch Monitore absolviert.

Die Akzeptanz dieses Konzepts der „Assoziierten Zentren“ ist sowohl bei den NIO, bei den Hauptprüfzentren und nicht zuletzt auch bei den Studienpatienten sehr hoch. Die Vorteile für alle Studienbeteiligten sind offensichtlich:

- Durch die erarbeiteten Qualitätskontrollmaßnahmen wird eine ICH-GCP konforme Studiendurchführung auch in den assoziierten Zentren umgesetzt.
- Die Einbindung der niedergelassenen Onkologen in die Studiendurchführung führt zu einer gesteigerten Rekrutierungsrate von Patienten und
- die NIOs können ihren Patienten die Teilnahme an Studien mit innovativen Behandlungskonzepten ermöglichen, ohne Gefahr zu laufen, „ihre Patienten“ an das Hauptprüfzentrum abzugeben.
- Die Patienten können heimatnah von ihrem vertrauten Onkologen behandelt werden, was wiederum zu einer Steigerung der Patienten-Compliance führt.
- Die notwendige Qualitätssicherung erfolgt risikoadaptiert und ist den finanziellen Ressourcen von IITs angepasst, dennoch aber effektiv und zielführend.

Dieses neue Konzept kann sicherlich auch außerhalb von onkologischen Studien Anwendung finden und zukünftig die Einbindung von niedergelassenen Ärzten in große akademische Studien gemäß der geltenden Gesetze und Richtlinien ermöglichen.

Bei dem Text handelt es sich um eine gekürzte und leicht veränderte Fassung des Artikels „Außen vor oder mit dabei? Assoziierte Zentren in onkologischen Studien“, der am 1. Februar 2013 im Deutschen Ärzteblatt erschienen ist (Deutsches Ärzteblatt, Jg. 110, Heft 5, S. A176-177).

Weitere Informationen:

Dr. Bärbel Schurich
Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS)
Universitätsklinikum Heidelberg
Voßstr. 2, Gebäude 4410
69115 Heidelberg
☎ 06221 56-34512
✉ baerbel.schurich@med.uni-heidelberg.de

Dr. Uta Bertsch und Dr. Barbara Hügler-Dörr
GMMG-Studiensekretariat
Medizinische Klinik V und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 350
69120 Heidelberg
☎ 06221 56-8198 oder- 5427
✉ uta.bertsch@med.uni-heidelberg.de
✉ barbara.huegler-doerr@med.uni-heidelberg.de

Lymphome des zentralen Nervensystems (ZNS)

G. Illerhaus, A. Korfel. Das primäre ZNS-Lymphom (PZNSL) ist ein seltenes Lymphom, das zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf das ZNS beschränkt ist. Histologisch handelt es sich meist um diffuse großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL). Von nodalen DLBCL unterscheidet sich das PZNSL durch einen häufig aggressiveren Verlauf trotz der Neigung, im ZNS zu verbleiben, und die meist starke Empfindlichkeit auf hochdosiertes Methotrexat (HDMTX).

Die wichtigsten Prognosefaktoren sind Alter und Allgemeinzustand des Patienten. In einer sekundären Auswertung der G-PCNSL-SG1 Studie wurde der Einfluss der initialen Meningealbeteiligung (nachgewiesen mit Hilfe der Liquorzytologie, MRT oder IGH-PCR aus dem Liquor) auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben der Patienten untersucht (Korfel et al, Ann Oncol 2012). Eine Meningealbeteiligung fand sich bei nur 65 der diesbezüglich untersuchten 415 Patienten (15,7%). Die Patienten mit und ohne Meningealbeteiligung unterschieden sich nicht im Hinblick auf ihre klinischen Charakteristika. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war mit 6,7 Monaten vs. 8,3 Monaten ($P = 0,95$) nicht signifikant unterschiedlich, ebenso das Gesamtüberleben (OS) mit 21,5 vs. 24,9 Mo ($P = 0,98$).

Das Paradigma, dass beim PZNSL auf die Tumorsektion verzichtet werden sollte, wurde durch eine weitere Sekundäranalyse der G-PCNSL-SG1 Studie in Frage gestellt (Weller et al, Neuro-Oncology 2012). Das PFS und das OS waren signifikant kürzer bei den nur biopsierten Patienten verglichen mit den subtotal und total resezierten Patienten (HR 1,39, $P=0,005$, bzw. HR 1,33, $P = 0,024$). Die Hazard Ratio (HR) für Biopsie versus Resektion blieb unverändert für das PFS (HR = 1,37; $P = 0,009$), wurde aber kleiner für das OS (HR = 1,27; $P = 0,085$), wenn die Anzahl der Tumorknoten berücksichtigt wurde. Da es sich hier um eine nicht geplante Sekundäranalyse handelt, sollte daraus nicht grundsätzlich auf die Notwendigkeit der Resektion des PZNSL geschlossen werden.

Erstlinientherapie für „jüngere“ Patienten (unter 65 bzw. 70 Jahren) mit PZNSL

Die Kooperative Studiengruppe ZNS-Lymphome konnte im vergangenen Jahr die Studie zur Hochdosischemotherapie in der Erstlinientherapie bei PZNSL mit 81 Patienten abschließen. Eine sequentielle Hochdosis-Immunochemotherapie gefolgt von einer Blutstammzelltransplantation (PBSCT) ist für Patienten mit unbehandelten PZNSL eine hocheffektive und gut durchführbare Behandlungsoption. In die Studie wurden zwischen 2007 bis 2011 insgesamt 79 Patienten eingeschlossen. Die Therapie bestand aus 4 Zyklen HDMTX ($8\text{g}/\text{m}^2$) und 2 Zyklen AraC und Thiotepa, jeweils in Kombination mit Rituximab. Die Hochdosischemotherapie erfolgte nach dem zweiten Zyklus AraC/Thiotepa und umfasste die Therapie mit BCNU und Thiotepa, gefolgt von der autologen PBSCT. Primärer Endpunkt war das Erreichen einer CR an Tag 30 nach PBSCT. 73 Patienten erhielten protokollgerecht die Hochdosischemotherapie. 77% der Patienten erreichten eine komplette Remission (CR) und 14% eine PR (ORR 98,6%). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 35 Monaten betrug das 3-Jahres-Gesamtüberleben 77,6% in der gesamten Gruppe und 87% in der Gruppe der protokollgerecht behandelten (Illerhaus et al ASH 2012, siehe auch Abbildung 1)

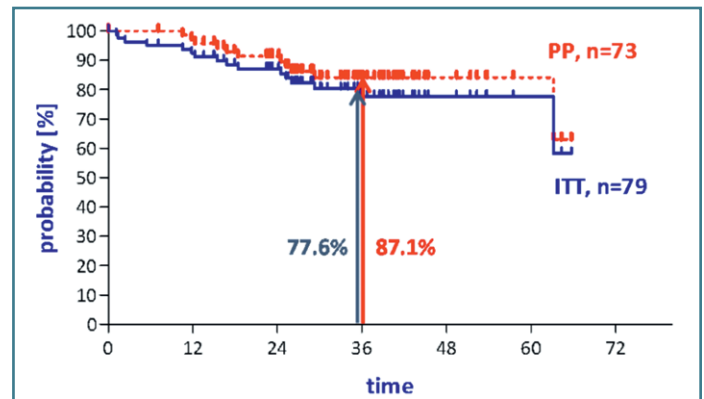


Abbildung 1: Hochdosischemotherapie in der Primärtherapie bei PZNSL, Gesamtüberleben der Patienten nach Hochdosischemotherapie (PP) und aller eingeschlossenen Patienten (ITT).

In der gemeinsam von der Kooperativen Studiengruppe ZNS-Lymphome mit der International Extranodal Study-Group durchgeführten IELSG32-Trial-Studie wird derzeit sowohl der Stellenwert der intensivierten Induktionsbehandlung mit MTX/AraC mit und ohne Rituximab sowie mit und ohne Thiotepa (3-armige Induktionsbehandlung) als auch der Stellenwert der Hochdosischemotherapie mit BCNU/Thiotepa und autologer Blutstammzelltransplantation überprüft. Die europäische Studie ist in Deutschland an mehr als 30 Zentren initiiert. Bislang sind über 150 von 200 Patienten eingeschlossen, eine Komplettierung der Studie wird gegen Ende 2013 erwartet.

In der MATRix Studie (Kooperative Studiengruppe ZNS-Lymphome) wird der Stellenwert der Hochdosischemotherapie im Vergleich mit einer konventionellen Konsolidierung bei Patienten mit erstdiagnostizierten PCNSL überprüft. In dieser vom BMBF geförderten Studie erhalten die Patienten bis 70 Jahre 4 Zyklen einer Induktionschemotherapie mit Methotrexat, AraC, Thiotepa und Rituximab (MATRix). Nach dem 2. Zyklus erfolgt die Stammzellsammlung. Patienten, die mit einer PR oder CR angesprochen haben, werden zwischen der Hochdosischemotherapie mit BCNU und Thiotepa und einer konventionellen, zu der Induktion nicht kreuzresistenten Therapie mit Dexamethason, VP-16, Ifosfamid und Carboplatin randomisiert. Die Studie wird im 3. Quartal 2013 an mehr als 30 Zentren initiiert.

Erstlinientherapie für „ältere“ Patienten mit PZNSL

In einer Sekundäranalyse der G-PCNSL-SG1 Studie fand sich bei den über 70 Jahre alten Patienten (126 der insgesamt 526 evaluable Patienten) eine signifikant niedrigere Ansprechrate auf die initiale Chemotherapie, eine höhere Rate der GIII/IV Leukopenie und eine höhere Rate an Todesfällen unter der Therapie (Roth et al, Neurology 2012). Das PFS der Älteren war mit 4,0 Monaten signifikant kürzer als das der Jüngeren mit 7,7 Monaten ($P = 0,014$), ebenso das OS mit 12,5 Monaten vs. 26,2 Monate ($P < 0,001$). Besonders auffällig war der Unterschied beim PFS der Patienten mit kompletten Remissionen: es betrug 35,0 Monate bei den Jüngeren vs. 16,1 Monate bei den Älteren ($P = 0,024$).

Die multizentrische PRIMAIN-Studie der Kooperativen Studiengruppe ZNS-Lymphome zur Primärbehandlung älterer Patienten

über 65 Jahren mit Rituximab, MTX, Lomustin und Procarbazin gefolgt von einer Procarbacin-Erhaltung wurde in März 2013 nach Einschluss von 112 Patienten abgeschlossen. Nach einer Rekrutierung von 56 Patienten erfolgte ein Amendment, in dem aufgrund von vermehrten neutropenen Infektproblemen Lomustin aus dem Protokoll entfernt wurde. Ein Nachfolgekonzept wird derzeit in der Gruppe diskutiert.

Rezidivtherapie primärer ZNS-Lymphome

Zwischen 2009 und 2012 wurden 39 Patienten in die Studien der Kooperativen Studiengruppe ZNS-Lymphome zur Hochdosistherapie bei Patienten mit rezidivierten PCNSL eingeschlossen. Die Therapie umfasste die zweimalige Gabe von AraC, Thiotepa und Rituximab. Im Anschluss daran und nach erfolgreicher Stammzellsammlung erfolgte die Hochdosischemotherapie mit BCNU und Thiotepa. Die Rekrutierung der Studie ist abgeschlossen und das Nachfolgekonzept wird derzeit innerhalb der Studiengruppe diskutiert.

In einer aktuell deutschlandweit laufenden Phase-II-Studie der G-PCNSL-SG wird Temozolomid (TEM) in der Rezidivtherapie des PZNSL überprüft. Es wurden bisher 28 der geplanten 37 Patienten eingeschlossen. Die mediane Anzahl der TEM-Infusionen betrug 8 (1-28). Von den 24 Patienten mit aktuell verfügbaren Daten wurde eine CR bei 6 und eine PR bei 9 erreicht (Gesamtansprechrate ORR 63%). Dies deutet auf eine erstaunlich hohe Aktivität von TEM als Monosubstanz beim PZNSL hin.

Sekundäre ZNS-Lymphome (SZNSL)

Die Prognose von Patienten mit einem ZNS-Rezidiv eines systemischen aggressiven Lymphoms ist sehr ungünstig mit einem medianen OS von nur wenigen Monaten. Die Therapie ist bisher nicht etabliert. In einer multizentrischen Phase-II-Studie der G-PCNSL-SG wurde erstmalig ein potentiell kuratives Protokoll bestehend aus-

schließlich aus Blut-Hirn-Schranke passierender bzw. intrathekaler (i.th.) Chemotherapie ohne Strahlentherapie evaluiert (Korfel et al, Haematologica 2013). Die Patienten erhielten 1-2 Zyklen HDMTX, Ifosfamid und liposomales Cytarabin i.th. und 1-2 Zyklen Hochdosis Cytarabin, Thiotepa und liposomales Cytarabin i.th., gefolgt von Hochdosischemotherapie mit Carmustin, Thiotepa und Etoposid und PBSCT. Es wurden 30 auswertbare Patienten mit einem medianen Alter von 58 Jahren eingeschlossen; 24 dieser Patienten wurden transplantiert. Nach Ende der Studientherapie befanden sich 15 Patienten (63%) in CR und 2 Patienten (8%) in PR. Die Rate der Patienten ohne Therapieversagen betrug nach 2 Jahren 49% (alle Patienten) bzw. 58% (transplantierte Patienten; siehe Abb. 2). Diese Ergebnisse sind sehr ermutigend und deuten auf die Möglichkeit der Heilung bei nahezu Hälfte der Patienten mit SZNSL hin.

Weitere Informationen:

Kooperative Studiengruppe ZNS-Lymphome

Prof. Dr. Gerald Illerhaus
Klinik für Hämatologie und Onkologie am Klinikum Stuttgart
Stuttgart Cancer Center/Tumorzentrum Eva Mayr-Stihl
Kriegsbergstr.60, 70174 Stuttgart
Tel.: 0711/278-30400
E-Mail: g.illerhaus@klinikum-stuttgart.de

Deutsche Studiengruppe für primäre Lymphome des zentralen Nervensystems (G-PCNSL-SG)

Priv.-Doz. Dr. A. Korfel
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Campus Benjamin Franklin
Charite Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
Tel.: 030 8445-4775 oder -4096
E-Mail: agnieszka.korfel@charite.de

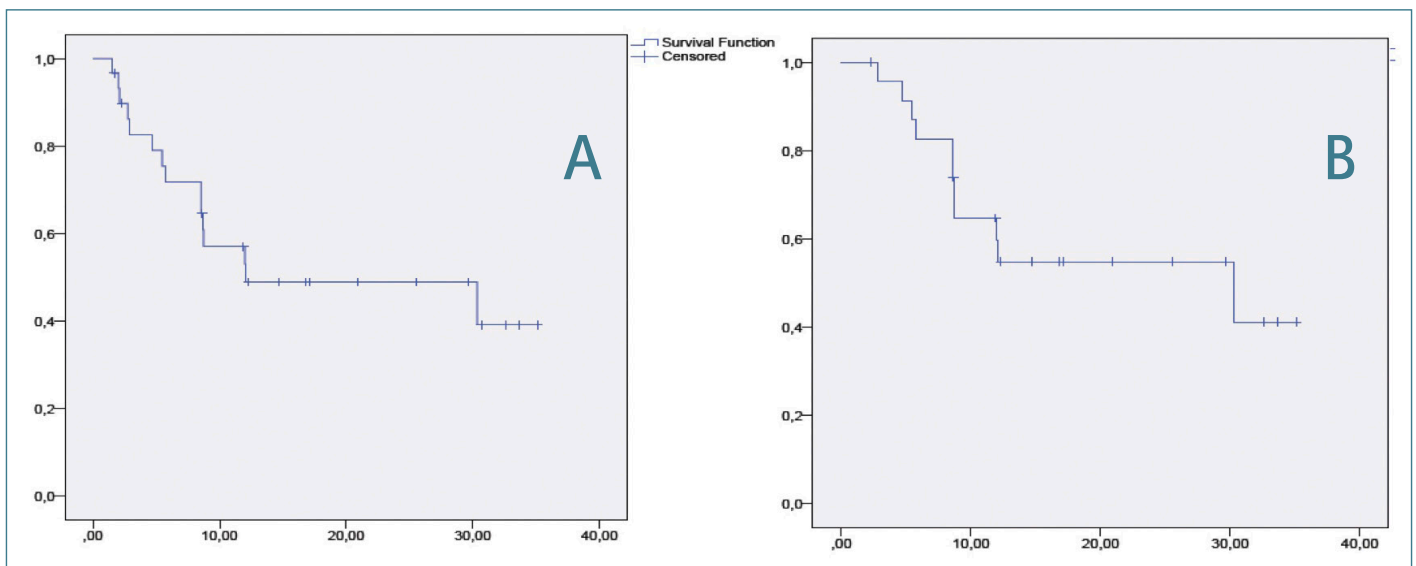


Abb. 2: Zeit bis zum Therapieversagen (in Monaten) in der Studie für ZNS-Rezidive systemischer Lymphome (Korfel et al, Haematologica 2013), A für alle Patienten (n=30), B für Patienten, die die gesamte Studientherapie einschließlich Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten haben (n=24)

Neues aus der Industrie

CLL: Progressionsfreies Überleben durch neuen Antikörper GA101 signifikant verlängert

Bei der ASCO-Jahrestagung in Chicago sind erste Daten der CLL11-Studie vorgestellt worden (Goede V, Fischer K. et al. J Clin Oncol 2013;31 (Suppl):Abstr. 7004). Diese Phase-III-Studie, von Roche gemeinsam mit der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) durchgeführt, ist die bislang größte klinische Prüfung von Chemotherapie-Regimen bei älteren Patienten mit unbehandelter CLL und Komorbiditäten. In der Studie erhielt ein Teil der 780 randomisierten Patienten eine Chemotherapie mit Chlorambucil allein, bei den übrigen wurde diese entweder mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) oder dem neuen Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (GA101) kombiniert, jeweils in bis zu sechs Therapiezyklen. GA101 in Kombination mit Chlorambucil konnte im Vergleich zu Chlorambucil allein das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod signifikant um 86% reduzieren (HR 0,14; $p < 0,0001$) und die mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 10,9 auf 23,0 Monate mehr als verdoppeln. Auch die Hinzunahme von Rituximab (MabThera®) zu Chlorambucil zeigte eine Verbesserung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 10,8 auf 15,7 Monate (HR 0,32). Angesichts dieser Ergebnisse wurde die Zulassung von GA101 bei der EMA und der FDA beantragt. Die FDA erteilte GA101 in einer ersten Bewertung den Status eines „Therapiedurchbruchs“.

Weitere Informationen:

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

R-Benda verlängert progressionsfreies Überleben bei iNHL

Bei Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL) verlängert die Kombination aus Bendamustin und Rituximab (B-R) signifikant das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu einer Therapie mit CHOP plus Rituximab (CHOP-R). Darüber hinaus ist die Behandlung mit B-R deutlich besser verträglich. Dies sind die Ergebnisse der Studie NHL1-2003, die kürzlich in der hochrangigen medizinischen Fachzeitschrift „The Lancet“ veröffentlicht wurden (Rummel MJ et al. The Lancet 2013; 381: 1203-1210). Bei über 500 Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren, konnte gezeigt werden, dass unter B-R das mediane progressionsfreie Überleben mit 69,5 Monaten mehr als doppelt so lang war als unter CHOP-R. Die deutsche Studiengruppe indolente Lymphome (STiL) mit Studienleiter Prof. Mathias J. Rummel nahm die Veröffentlichung ihrer Daten zum Anlass für einen Tag der offenen Tür an der Studienzentrale am Universitätsklinikum Gießen.

Weitere Informationen:

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

r/r HL und sALCL: Brentuximab Vedotin wirksam und verträglich

Brentuximab Vedotin ist der neue und zugelassene Therapiestandard (Goyal et al. Curr Hematol Malig Rep. 2012; 7:179-85) für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom (HL) und systemischem anaplastisch-großzelligem Lymphom (sALCL). Das 2012 zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit gegen CD30+-Lymphomzellen gerichteter antineoplastischer Wirksamkeit demonstrierte in Phase-II-Zulassungsstudien überzeugende Wirksamkeit und Verträglichkeit bei häufig intensiv vorbehandelten Patienten. Mit der Substanz konnte ein medianes Gesamtansprechen bei ca. 9 von 10 Patienten erreicht werden (Pro et al. JCO 2012;30:2190-6; Younes et al. JCO 2012;30:2183-9). Die gute Verträglichkeit gegenüber gängigen Polychemotherapien zeigt sich auch in der Reversibilität der Neuropathie. Im Vergleich entsprechender Überlebensdaten von HL-Patienten in der Phase-II-Studie mit historischen Kontrollen (Arai et al. Leuk Lymphoma 2013 Apr 26) ergibt sich ein um mindestens ein Jahr verlängertes Überleben unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin, wobei das mediane Überleben in der Phase-II-Studie derzeit noch nicht erreicht ist.

Weitere Informationen:

TakedaPharma Vertrieb GmbH & CO.KG
☎ 0800 8235 3325 (Med Info Center)
🌐 www.takeda.de

G-CSF-Einsatz im klinischen Alltag

Zur Behandlung von Tumorpatienten gehört neben der Chemotherapie auch ein adäquates Nebenwirkungsmanagement. Hier spielen Leitlinien wie die der EORTC (Eur J Cancer 2011; 47(1): 8-32) zum G-CSF-Einsatz eine wichtige Rolle. Die EORTC-Leitlinien empfehlen eine konsequente G-CSF Prophylaxe bei Patienten mit hohem FN-Risiko ($\geq 20\%$) sowie bei Patienten mit intermediärem Risiko (10-20%), wenn zudem individuelle Risikofaktoren gegeben sind. In einer aktuellen Erhebung der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) wurde der G-CSF-Einsatz bei Patienten mit Lungenkarzinomen, malignen Lymphomen und Mammakarzinom in Deutschland dokumentiert. Die Ergebnisse werden im Rahmen des diesjährigen ASCO publiziert (J Clin Oncol 31, 2013, suppl; abstr 6591). Die Erhebung zeigte, dass G-CSF häufig nicht entsprechend der Leitlinien eingesetzt wird. So wurde bei weniger als jedem fünften Patienten mit Lungenkarzinom selbst bei hohem Neutropenie-Risiko eine adäquate Neutropenie-Prophylaxe durchgeführt. Besser waren die Daten bei Lymphomen und bei Brustkrebs, jedoch bekommen hier auch nicht alle Patienten eine leitliniengerechte G-CSF-Prophylaxe. Im Rahmen der verbesserten Therapiemöglichkeiten sollte also auch die Supportivtherapie weiterhin im Fokus bleiben.

Weitere Informationen:

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

Hilfe & Unterstützung

Was ist von alternativen und komplementären Behandlungsmethoden zu halten?

Bild nicht vorhanden

S. Hellmich. Krebspatienten haben häufig den Wunsch, neben der Behandlung durch ihre Ärzte selbst etwas für ihre Gesundheit tun zu können. Manchmal suchen sie oder ihre Angehörigen nach „sanften“ oder „natürlichen“ Wirkstoffen und Methoden, die – ohne Nebenwirkungen zu verursachen – die Krankheit bekämpfen können. Auch in den Medien gibt es immer wieder Hinweise auf sogenannte „Wundermittel“ – seien es Vitamine oder andere pflanzliche Präparate – die besser als jede Schulmedizin den Krebs besiegen könnten. Sie wecken leider nicht erfüllbare Hoffnungen bei Patienten und ihren Angehörigen und müssen oft teuer bezahlt werden. Für alle auf dem Markt angebotenen alternativen Methoden – also jene Substanzen und Verfahren, die an Stelle der schulmedizinischen Behandlung durchgeführt werden sollen – muss aus wissenschaftlicher Perspektive deutlich gesagt werden: Es gibt keine Nachweise dafür, dass sie Lymphome bekämpfen oder zum Stillstand bringen können.

Etwas anders sind komplementäre (= ergänzende) Behandlungsmethoden zu beurteilen, die begleitend zur schulmedizinischen Therapie ggf. das Wohlbefinden der Patienten verbessern oder die Nebenwirkungen der Therapie abmildern können. Zu nennen sind hier zum Beispiel Bewegungsangebote, Ernährungshinweise aber auch einige naturheilkundliche Verfahren. Welche Substanzen und Verfahren tatsächlich geeignet sind, die Therapie eines einzelnen Patienten zu unterstützen, ist jedoch von Patient zu Patient sehr verschieden und muss auf jeden Fall mit dem behandelnden Onkologen abgeklärt werden. Denn neben den "unterstützenden" Wirkstoffen und Methoden gibt auch einige Präparate, die dem Patienten eher schaden und die schulmedizinische Therapie negativ beeinflussen können. So können sich z.B. Mistel- oder Thymuspräparate, die das Immunsystem anregen, bei Lymphom-Patienten negativ auswirken. Weil Lymphome eine Erkrankung des Immunsystems sind, besteht die Gefahr, dass durch eine Stimulation dieses Systems unerwünschte Effekte auftreten und der Krankheitsprozess im schlimmsten Fall sogar beschleunigt wird. Ebenso weiß man inzwischen, dass Johanniskraut, das einige Patienten nichtsahnend zur Stimmungsaufhellung einsetzen, die Wirkung von Chemotherapien abschwächt.

Patienten, die begleitend zu ihrer Therapie selbst etwas für ihre Gesundheit tun wollen, sollten sich deshalb eingehend von anerkannten Fachleuten beraten lassen. Eine Reihe von onkologischen Behandlungszentren verfügen bereits über entsprechende Beratungsangebote für ihre Patienten. Auf jeden Fall gilt: Der behandelnde Onkologe sollte immer über alle Substanzen informiert werden, die begleitend zur onkologischen Therapie eingesetzt werden.

Eine Fachberatung durch erfahrene Ärztinnen und Ärzte bietet auch das im vergangenen Jahr gegründete und von der Deutschen Krebshilfe geförderte „Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie – KOKON“ für onkologische Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörige an. Beratungsgespräche können an den Standorten Hamburg, Nürnberg und Rostock vor Ort oder am Telefon geführt werden. Dazu kann man sich Mo, Di, Do von 9–15 Uhr und Mi, Fr von 9–12 Uhr telefonisch in der Koordinationsstelle von KOKON in Nürnberg unter der Nummer 0911 398–3056 anmelden.

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.







