

Inhalt

Kompetenznetz

- Neue Substanzen in der Lymphomtherapie S. 2
- KML-Dienstleistungen: Dokumentation & Monitoring S. 5
- KML-Geschäftsstelle ist umgezogen S. 6
- Videoberichte vom ASH S. 6

Studien & Studiengruppen

- ASH-Highlights 2014 S. 7
- KML-Studienupdate 12/2014 S. 11

Neues aus der Industrie S. 11

Hilfe & Unterstützung

- Neuer Verein: Myelom Deutschland e.V S. 12

Impressum S. 12

Termine

- 27./28.02.2015_FRANKFURT/MAIN
Hämatologie im Wandel. Studienupdate & Präfarztkurs
- 07.03.2015_KÖLN
8. Kölner Hämatologie-Kurs (Teil I)
- 18.-21.04.2015_MANNHEIM
Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- 25.04.2015_HEIDELBERG
5th Heidelberg Myeloma Workshop
- 08.05.2015_FRANKFURT/MAIN
GMMG-Studientreffen
- 08./09.05.2015_WÖRLITZ
OSHO-Frühjahrstagung
- 06.06.2015_KÖLN
8. Kölner Hämatologie-Kurs (Teil II)
- 20./21.06.2015_BONN
DLH-Patientenkongress
- 25./26.09.2015_LINDAU
Arbeitstreffen der DCLLSG

Grußwort



Liebe Leserinnen und Leser,

die diesjährige Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie vom 10. bis 14. Oktober in Hamburg war mit einer Rekordteilnehmerzahl von über 6.000 Menschen besonders gut besucht. In diesem Jahr waren neben der Immuntherapie von Krebserkrankungen, die natürlich auch bei den malignen Lymphomen eine große Rolle spielt, die malignen Lymphome selbst das Hauptthema des Kongresses. In diversen Veranstaltungsformaten

konnten sich die Kongressbesucher umfassend über neue Entwicklungen in der Pathogenese, Diagnostik und Therapie nahezu aller Lymphomentitäten informieren.

Schon traditionell fand am Morgen des letzten Kongresstages das Symposium des Kompetenznetzes Maligne Lymphome statt. Die Leiter einzelner deutscher Studiengruppen stellten aktuelle Ergebnisse ihrer Studiengruppe dar, ordneten diese international ein und stellten neue Studien vor. In diesem Jahr wurden so die chronische lymphatische Leukämie, das multiple Myelom, die ZNS-Lymphome, die Posttransplantationslymphome sowie die indolenten und die aggressiven Lymphome behandelt. Die sich anschließende, rege Diskussion mit der wieder zahlreich erschienenen Zuhörerschaft zeigte erneut, dass diese KML-Veranstaltung zu einem wichtigen Forum des Gedankenaustauschs in der Welt der Lymphome geworden ist.

Sowohl während des KML-Symposiums als auch in anderen Kongressveranstaltungen nahmen die Entwicklung und der Stellenwert neuer Substanzen in der Therapie maligner Lymphome breiten Raum ein. Da es auch dem speziell interessierten Hämato-Onkologen zunehmend schwer fällt, die vielfältigen Wirkungsmechanismen neuer Substanzen zu verstehen, ihre Entwicklung bis zur Zulassung und darüber hinaus zu verfolgen und ihre Bedeutung in der Behandlung der unterschiedlichen Lymphomentitäten zu bewerten, haben wir uns entschlossen, in diesem Newsletter einige der neuen Substanzen näher zu erläutern und den Stand des Wissens unter besondere Berücksichtigung laufender Untersuchungen in den deutschen Studiengruppen zu beschreiben. Nicht unerwähnt sollte bleiben, dass uns die Aussicht auf immer neue, bessere und nebenwirkungsärmere Medikamente in der Lymphomtherapie einerseits hoffen lässt, in naher Zukunft alle Lymphome auch in fortgeschrittenen Stadien heilen zu können. Andererseits stellt der Umstand, dass – von wenigen Ausnahmen abgesehen – alle neuen Medikamente sehr frühzeitig in die Hände der Industrie übergehen, ein Problem nicht zuletzt für die Studiengruppen des KML dar, da die klinische Forschung zunehmend von der Kooperation mit und damit auch von der Zustimmung durch die Industrie abhängig geworden ist. Diese Tatsache, zusammen mit dem enormen Finanzmittelbedarf, der durch nicht immer nachvollziehbare Auflagen seitens der Überwachungsbehörden mitverursacht wird, macht unabhängige klinische Forschung zunehmend schwieriger. Die deutschen Lymphom-Studiengruppen, die sich im KML zusammengeschlossen haben, sind entschlossen, weiterhin unabhängige, dem Wohl der uns anvertrauten Patienten dienende Studien durchzuführen und so unsere international erreichte Position zu bestätigen und weiter zu entwickeln.

Jetzt wünsche ich Ihnen viel Spaß beim Lesen dieser Ausgabe des KML-Newsletters, ein frohes Weihnachtsfest und einen guten Rutsch ins Neue Jahr

Ihr Norbert Schmitz

Neue Substanzen in der Lymphomtherapie

N. Schmitz. Nachdem Strahlen- und klassische Chemotherapie jahrzehntelang die einzigen Modalitäten waren, die dem Hämatologen für die Behandlung maligner Lymphome zur Verfügung standen, wurde im letzten Jahrzehnt vor der Jahrtausendwende mit der Einführung von Rituximab in die Behandlung praktisch aller B-Zell-Lymphome ein erster Schritt in Richtung einer mehr zielgerichteten und damit nebenwirkungsärmeren Behandlung von Lymphom-Patienten getan. Mit wachsendem Verständnis für die Vorgänge, die auf molekularer Ebene wesentlich für die maligne Entartung lymphatischer Zellen verantwortlich sind, erreichen derzeit die ersten Medikamente einer abermals neuen therapeutischen Ära die Klinik. Diese Entwicklung verläuft so stürmisch, dass für einige lymphatische Erkrankungen, wie beispielsweise die CLL, plötzlich mehrere dieser sogenannten *Small Molecules* (= niedermolekulare Verbindungen) zur Verfügung stehen, ohne dass der Stellenwert jeder einzelnen dieser Substanzen und aller möglichen Kombinationen beschrieben oder gar ihre Langzeitwirkungen und -nebenwirkungen bekannt wären. Dies führt bei allen behandelnden Ärzten zu großer Verunsicherung, welche der bekannten therapeutischen Algorithmen ihre Gültigkeit behalten bzw. welche Änderungen vorgenommen werden müssen. Auch dieser Beitrag wird an diesem grundsätzlichen Problem nichts ändern können; vielmehr soll versucht werden eine sehr kurze Übersicht über neue Substanzen zu geben, die kürzlich zugelassen wurden bzw. deren Potential so eingeschätzt wird, dass mit ihrer Zulassung in den nächsten Jahren zu rechnen ist.

Antikörper und Antikörperderivate

Nachdem Rituximab jahrelang der einzige, mit großem Erfolg eingesetzte anti-CD20-Antikörper war, wurde mit Ofatumumab schon vor Jahren ein weiterer Typ-1-Antikörper für die Behandlung von CLL-Patienten zugelassen, die auf Fludarabin und Alemtuzumab nicht ansprachen. Erst in diesem Jahr wurde Obinutuzumab neu zugelassen. Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um einen humanisierten IgG1-kappa-anti-CD20-Antikörper, der zu den sogenannten Typ-2-Antikörpern gehört. Den Typ-2-Antikörpern wird auf Grund eines anderen Hauptwirkungsmechanismus (vor allem direkte Induktion von Apoptose, wenig Komplement-vermittelte Zytotoxizität) eine verbesserte Wirksamkeit zugeschrieben, da sie weniger von intakten patienteneigenen Effektormechanismen abhängig ist. Versuche, weitere Antikörper gegen andere B-Zell-Antigene (CD19, CD22) in die Klinik zu bringen, sind bisher erfolglos geblieben; Antikörper gegen das CD37-Antigen befinden sich in klinischer Testung.

Andere neue Substanzen bestehen aus Antikörpern, die gegen lymphomtypische Antigene gerichtet sind und zusätzlich über eine besondere chemische Verbindung (= Linker) mit einer chemotherapeutisch wirksamen Substanz verbunden sind. Diese sogenannten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (= antibody-drug conjugates, ADC) sollen durch den Antikörper, der das zytotoxische Prinzip unmittelbar zur Zielzelle dirigiert, besonders effektiv und nebenwirkungsarm sein. Das erste zugelassene Medikament dieser Substanzklasse ist Brentuximab Vedotin, ein CD30-spezifischer monoklonaler Antikörper, der mittels eines Aminosäu-

re-Linkers an den Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE) gekoppelt ist. Dieser Wirkstoff ist gegen das Mikrotubulin der Tumorzellen gerichtet und verhindert deren Teilung und Vermehrung. Brentuximab Vedotin ist zur Behandlung von Patienten mit CD30-positivem Hodgkin Lymphom zugelassen, die nach autologer Stammzelltransplantation oder nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien (z.B. wenn eine autologe Transplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht möglich ist) rezidierten oder refraktär waren. Desweiteren kann die Substanz bei Patienten mit rezidiertem bzw. refraktärem anaplastisch-großzelligen Lymphom (ALCL) eingesetzt werden. Die Substanz ist in allen genannten Indikationen sehr gut wirksam (siehe auch die Newsletter-Rubrik „Neues aus der Industrie“); sie wird bei jüngeren und fitten Patienten häufig vor autologer oder allogener Stammzelltransplantation eingesetzt, um die Patienten in einen transplantationsfähigen Zustand zu versetzen. Auch der Einsatz als Erhaltungstherapie nach Transplantation ist beschrieben. Da MMAE ein Spindelgift ist, muss beim Einsatz von BV vor allem auf seine Neurotoxizität geachtet werden. Ein gemeinsamer Einsatz mit Vincristin, z.B. im CHOP-Schema, oder anderen neurotoxischen Substanzen ist nicht möglich.

Nach dem Wirkprinzip eines Antikörper-Wirkstoff-Konjugats sind weitere Substanzen in der Entwicklung; so wurde zum Beispiel über erste positive Erfahrungen mit anti-CD22- oder anti-CD79 gerichtete ADC berichtet. Diese Substanzen befinden sich in Phase-I/II-Studien, endgültige Aussagen über ihren Stellenwert in der Therapie von B-Zell Lymphomen sind derzeit noch nicht möglich.

Weiterentwicklungen der klassischen Antikörpertherapie stellen bispezifische monoklonale Antikörper dar. Dies sind künstliche Strukturen, die aus zwei Antikörperfragmenten bestehen und dazu verwendet werden, lymphatische Tumorzellen und immunologische Effektorzellen (z.B. T-Zellen) in räumliche Nähe zu bringen, um eine therapeutische Wirkung zu initiieren. Blinatumomab gehört zu den sogenannten bispezifischen T-Zell-Engager Molekülen (= BiTE von engl. Bi-specific T-cell engagers). BiTEs bringen Gedächtnis-T-Zellen des Patienten in direkten Kontakt mit entsprechenden Zielzellen, im konkreten Fall mit CD19-positiven Leukämie- oder Lymphomzellen. Mit Blinatumomab wurden in Phase-I/II-Studien bei Kindern und Erwachsenen mit ALL und B-Zell-Lymphomen vielversprechende Ergebnisse erzielt. Ergebnisse laufender großer Phase-II/III-Studien, zunächst bei der ALL, bleiben abzuwarten.

Eine weitere Strategie, um Zielstrukturen auf Lymphomzellen wirksam zu attackieren, stellt der adoptive Transfer von Lymphozyten dar, die im Labor mit chimären Antigen-Rezeptoren ausgestattet wurden. Nach anfänglichen Misserfolgen dieser im Prinzip nicht mehr neuen Technologie hat sich die Situation aufgrund technischer Verbesserungen schlagartig geändert. In den letzten Jahren wurde bei Patienten mit ALL, CLL und verschiedenen B-Zell-Lymphomen über dramatische Erfolge von gegen das CD19-Antigen gerichteten CART-19-Zellen berichtet. Während die Ergebnisse bei kindlicher ALL stabil positiv sind, scheinen die Erfolge bei Patienten mit CLL deutlich weniger spektakulär; die

Zahl der mit CART-19-Zellen behandelten Patienten mit B-Zell-Lymphomen ist noch zu gering, um eine Aussage darüber zu wagen, welchen Stellenwert CART-Zellen in Zukunft haben werden. Der klinische Einsatz von CART-Zellen ist aufwändig und, wie

auch der Einsatz von BiTEs, nicht ohne teilweise schwere Nebenwirkungen. Insbesondere das Zytokin-Release-Syndrom, das in leichter Form häufiger beobachtet wird, kann in Einzelfällen sehr schwer verlaufen; Todesfälle sind berichtet.

Antikörper & Antikörperderivate		
Wirkstoffe	Wirkmechanismus	Zulassung
Rituximab	Anti-CD20-Antikörper (Typ 1): bindet an die CD20 Oberflächenstruktur von B-Zellen; aktiviert dadurch die körpereigene Immunabwehr und hat zudem direkte abtötende Wirkung	CLL, FL, DLBCL: allein oder in Kombination mit Chemotherapie
Ofatumumab	Anti-CD20-Antikörper (Typ 1): bindet an die CD20-Oberflächenstruktur von B-Zellen und aktiviert die körpereigene Immunabwehr	CLL: mit Chlorambucil oder Bendamustin als Ersttherapie bei Patienten, die nicht mit Fludarabin behandelt werden können, oder rez./ refr. Patienten nach Fludarabin und Alemtuzumab
Obinutuzumab (= GA101)	Anti-CD20-Antikörper (Typ 2): verstärkt Immunsystem zum Angriff auf Krebszellen, kann auch selbst direkten Zelltod auslösen	CLL: mit Chlorambucil für nicht vorbehandelte Patienten, die nicht mit Fludarabin behandelt werden können
Brentuximab Vedotin	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat: Verbindung aus Anti-CD30-Antikörper und dem Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE); Antikörper befördert den zytostatischen Wirkstoff MMAE gezielt in die Tumorzellen, der dann die Tumorzelle zerstört	HL: rez./refr. Patienten, nach autologer SZT oder mindestens zwei Vortherapien; ALCL: rez./refr. Patienten
Blinatumomab (= MT110)	T-Zell-Engager Moleküle (BiTE): Bispezifischer Antikörper, der an T-Zellen (CD3) und an Tumorzellen (Zielantigen EpCAM) bindet, woraufhin die T-Zellen die Tumorzellen zerstören	nicht zugelassen; wird in Studien getestet
CART-19-Zellen	T-Zellen werden dem Patienten entnommen und mittels einer Gentransfer-Technik mit einem chimerischen Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet, den sie von Natur aus nicht besitzen; danach sind sie in der Lage, an die CD19-Oberfläche von B-Zellen zu binden und diese zu zerstören.	nicht zugelassen; wird in Studien getestet

Small Molecules

Es ist unmöglich, die Fülle an Substanzen auch nur zu erwähnen, die in diese Gruppe von Medikamenten gehören und deren Entwicklung nur deshalb möglich wurde, weil unser Verständnis der Pathophysiologie maligner Lymphome enorm zugenommen hat. Die sogenannten small molecules sind wesentlich kleiner als die „großen“, aus Proteinen bestehenden Antikörper. Als niedermolekulare Verbindungen sind sie in der Lage, in Zellen einzudringen und dort ihre Wirkung zu entfalten. Als Beispiele für Medikamente dieser Stoffklasse sollen zwei kürzlich in Deutschland zugelassene Medikamente sowie eine weitere Substanz genannt werden, die einen anderen in der Lymphomentstehung wichtigen Signalweg blockiert und ebenfalls erfolgversprechend zu sein scheint.

Ibrutinib ist seit Oktober 2014 für die Behandlung erwachsener CLL-Patienten zugelassen, die mindestens eine vorangehende

Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind. Weiterhin ist das Medikament für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom zugelassen. Ibrutinib ist ein irreversibler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase, eines in der B-Zell-Rezeptor-Signalkaskade wichtigen Enzyms, das über die Proliferation, das Überleben und die Migration von B-lymphatischen Zellen entscheidet. Nachdem erste Studienergebnisse bei Patienten mit rezidivierter und refraktärer CLL die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit dieser Substanz gezeigt hatten, konnte sie auch bei neu diagnostizierten CLL-Patienten eingesetzt werden. Die hohen Ansprechraten (über 70%) ebenso wie das relativ günstige Nebenwirkungsprofil (am häufigsten beobachtet: Diarrhoe, Müdigkeit und Hautausschläge) führten zur oben beschriebenen

Small Molecules (= niedermolekulare Verbindungen)

Wirkstoffe	Wirkmechanismus	Zulassung
Ibrutinib	Wirkstoff blockiert das Enzym Bruton-Tyrosinkinase (BTK), dem innerhalb von B-Zellen eine wichtige Rolle für die Vermehrung und das Wachstum von B-Zellen zukommt.	CLL: nach Vortherapie oder als Ersttherapie bei Patienten mit del 17p oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt. MCL: rez./refr. Patienten
Idelalisib	Idelalisib blockiert die Phosphoinositol-3-Kinase-delta (PI3K-d). Auch dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle für das Wachstum und Überleben von B-Zellen.	CLL: mit Rituximab nach Vortherapie oder als Ersttherapie bei Patienten mit del 17p oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt. FL: rez./ref. Patienten nach zwei Vortherapien
ABT-199	BH3-Mimetika: richten sich wie natürlich vorkommende BCL2-Antagonisten gegen dieses Protein, sodass Lymphomzellen wieder vermehrt in Apoptose gehen und absterben	nicht zugelassen, wird in Studien getestet

Zulassung von Ibrutinib bei Patienten mit CLL und rezidierten Mantelzell-Lymphomen. Bei anderen Lymphomsubtypen wie dem diffus großzelligen B-Zell Lymphom laufen bereits große randomisierte Studien, die die Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Ibrutinib gegenüber R-CHOP allein zeigen sollen. Ergebnisse sind nicht vor 2017 zu erwarten.

Idelalisib in Kombination mit Rituximab wurde ebenfalls kürzlich für erwachsene Patienten mit CLL zugelassen, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben oder als Erstlinientherapie für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. Idelalisib hemmt die Delta-Isoform der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K-d), die bei vielen B-Zell-Lymphomen eine hohe Aktivität aufweist und an der Signalvermittlung innerhalb von B-Zellen beteiligt ist. Mit der Hemmung von PI3K-delta wird die Aktivierung, Vermehrung und das Überleben dieser Zellen beeinträchtigt. Außerdem hat Idelalisib über die Beeinflussung verschiedener Moleküle, die die Mikroumgebung (= microenvironment) der lymphatischen Zelle beeinflussen (BAFF, TNF-alpha, Fibronectin etc.) indirekte Effekte auf die Signaltransduktion. Nachdem Phase-I-Studien mit Idelalisib die gute Verträglichkeit der Substanz und ihre Effektivität bei Patienten mit CLL, follikulärem Lymphom und Mantelzell-Lymphom gezeigt hatten, wurden verschiedene Phase-II-Studien in Kombination mit Rituximab, anderen Anti-CD20-Antikörpern und Bendamustin durchgeführt. Eine Phase-II-Studie mit Idelalisib und Rituximab bei unbehandelten CLL-Patienten über 65 Jahre ergab ein Gesamt-Ansprechen von 96%; 24 Monate nach Therapiebeginn lag das progressionsfreie Überleben bei 91%. Auch Patienten mit einer 17p-Deletion sprachen an (1 CR, 5 PR). Die wesentlichen Nebenwirkungen der Therapie bestanden in Diarrhoen, Fieber, Müdigkeit, Hautausschlägen, Transaminasenanstiegen und Pneumonitis. Diarrhoen und insbesondere die Pneumonitis sind ernst zu nehmende Nebenwirkungen, die ohne sofortige Intervention durch Steroide irreversibel und tödlich sein können. Die Primärtherapiestudie hat zur oben erwähnten Zulassung von Idelalisib bei CLL geführt. Während die Daten zur Wirksamkeit bei aggressiven B-Zell Lympho-

men sehr vorläufig erscheinen, werden weitere Ergebnisse beim follikulären Lymphom und Mantelzell-Lymphom in naher Zukunft erwartet, die dann auch über eine Zulassung bei diesen Entitäten entscheiden werden.

ABT-199. Die Überexpression des Proteins BCL2 führt bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen zu einer Hemmung der Apoptose (= natürlicher Zelltod). Um dieser Überexpression entgegen zu wirken, sind verschiedene small molecules entwickelt worden, die als sogenannte BH3-Mimetika (= natürlich vorkommende Antagonisten von BCL2) dazu führen, dass auch Lymphomzellen wieder vermehrt in Apoptose gehen und zerstört werden. Nachdem verschiedene Vorläufermoleküle entwickelt wurden, die wegen unzureichender Wirksamkeit oder starker Nebenwirkungen (speziell Thrombopenie) nicht weiter entwickelt wurden, steht mit ABT-199 jetzt ein weiteres Molekül zur Verfügung, das über einen ganz anderen Mechanismus als die oben genannten BTK-Inhibitoren Ibrutinib und den PI3K-Inhibitor Idelalisib wirkt und derzeit in klinischer Prüfung ist. Frühe Signale einer guten Wirksamkeit von ABT-199 bei CLL, MCL und M. Waldenström liegen vor, ausgeprägte und anhaltende Thrombopenien wurden nicht mehr beobachtet. Weitere Studien, zum Teil in Kombination mit Antikörpern oder Chemotherapie laufen bzw. befinden sich in Planung.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. med. Norbert Schmitz
 Chefarzt der Abteilung Hämatologie, Onkologie
 und Stammzelltransplantation
 ASKLEPIOS Klinik St. Georg
 Lohmühlenstraße 5, D-20099 Hamburg
 ☎ 040 1818 85-2005
 📠 040 1818 85-4226
 ✉ n.schmitz@asklepios.com
 🌐 www.asklepios.com

Von der Dokumentationsunterstützung zum professionellen Monitoring: eine Dienstleistung des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. (KML) im Wandel

B. Fath. Die KML-Studiengruppen führen patientenorientierte Forschung zur Optimierung der Behandlung zahlreicher Lymphom-Erkrankungen durch. Ziel ihrer wissenschaftlich ausgerichteten Untersuchungen, die durch öffentliche oder private Förderer und zunehmend auch durch pharmazeutische Unternehmen finanziert werden, ist die stetige Verbesserung der bisherigen Behandlungsstandards. Dies erfolgt durch Modifikationen bestehender Behandlungsstrategien mit zugelassenen oder kurz vor der Zulassung stehenden Medikamenten. Um Patienten möglichst flächendeckend die Behandlung im Rahmen dieser kontrollierten Studienprotokolle zu ermöglichen, ist die Beteiligung vieler Kliniken und hämato-onkologischer Schwerpunktpraxen notwendig. Seit Jahren ist es eine der zentralen Aufgaben des KML, die Durchführung der Studien in den teilnehmenden Behandlungszentren (= Prüfzentren oder Studienzentren) zu unterstützen – allerdings hat sich das Aufgabenspektrum in den letzten Jahren sehr gewandelt.

Dokumentationsunterstützung & Studienassistenz

Anfangs waren viele dieser Behandlungszentren zwar an der wissenschaftlichen Arbeit auf dem Gebiet der Lymphombehandlung interessiert, konnten jedoch aufgrund ihrer Struktur nur bedingt zusätzliche Administration und Dokumentationsarbeit, wie sie bei der Durchführung von Studien erforderlich ist, leisten. Dies gilt insbesondere, seit die regulatorischen Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien mit Änderungen des Arzneimittelgesetzes im Jahr 2004 stark gestiegen sind. Um diese strukturellen Defizite auszugleichen, leistete das KML Unterstützung in Form einer Dokumentationsassistenz: Medizinische „Reise“-Dokumentare des KML, die an verschiedenen Standorten in Deutschland lokalisiert waren, übernahmen in vielen Zentren die Dokumentation der Studiendaten und leisteten individuell benötigte Studienassistenz. Koordiniert wurden die Dokumentare durch eine zentrale Leitung in der Geschäftsstelle des KML. Dieses bereits im Jahr 2001 im Kompetenznetz Maligne Lymphome etablierte und durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Projekt unterstützte zunächst eine konstante Anzahl nicht-universitärer Kliniken bei der Dokumentation ausgewählter Studien. Die Förderung der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. ermöglichte von 2006 bis 2011 einen kontinuierlichen Ausbau des Projektes mit dem Ziel, mehr Prüfzentren, nun auch universitäre Kliniken und hämato-onkologische Schwerpunktpraxen, einzubeziehen und mehr Studiengruppen zu beteiligen. Zu den Leistungen des Dokumentations-Teams gehörte neben der regelmäßigen Dokumentation in ausgewählten Studienzentren auch die kurzfristige, zeitlich begrenzte, intensive Unterstützung von Zentren, die ansonsten keiner Unterstützung bedurften, zum Beispiel bei besonders hohem Patienteneinschluss. Ergänzend wurde den Behandlungszentren ein ihrem Bedarf angepasste Studienassistenz angeboten, z.B. um im Studienablauf erforderliche Prozesse zu etablieren. Es konnten auch unterstützende Maßnahmen zur Qualitätssicherung, z.B. als Vorbereitung eines Monitorings, vereinbart werden. Das Projekt trug dazu bei, Zentren die Teilnahme an Therapieoptimierungsstudien zu ermöglichen und damit einer konstanten Zahl von Patienten den besten verfügbaren Behandlungsstandard im Rahmen kontrollierter Behandlungsprotokolle anbieten zu können. Gleichzeitig konnte die für die Erfassung und Auswertung von Studiendaten erforderliche Zeitspanne verkürzt und eine Ver-

besserung der Datenqualität erzielt werden. Viele Prüfzentren nahmen diese kostenfreien Service-Leistungen gern in Anspruch und zwischen 2007 und 2013 wurde die Therapie von mehr als 2.000 Patienten durch die KML-Mitarbeiter dokumentiert. Doch während die Zahl der Studien, in denen Dokumentationsunterstützung geleistet wurde, zwischen 2007 und 2013 von 30 auf 46 stetig zunahm, sank die Anzahl der Zentren, die regelmäßig Unterstützung erhielten, von 78 auf 45. Denn viele Behandlungszentren hatten sich über die Jahre zu qualifizierten, zum Teil sogar zertifizierten Studienzentren entwickelt: Qualitätsmanagement- und Sicherungsmaßnahmen waren etabliert worden und die Zentren hatten sich organisatorisch und personell so aufgestellt, dass sie den sehr hohen Anforderungen bei der Durchführung klinischer Studien ohne Unterstützung gerecht wurden. Und auch wenn heute in einigen Studienzentren weiterhin eine Dokumentationsunterstützung gewünscht und benötigt wird, hat sich das Projekt „Studienunterstützung“ gleichermaßen weiterentwickelt und bietet zunehmend eine andere Art der Qualitätssicherung in klinischen Studien an: das klinische Monitoring.

Klinisches Monitoring durch das KML

Mit der wachsenden Kenntnis der molekularen Ursachen für die Krebsentstehung wurden in den letzten Jahren viele neue Substanzen entwickelt (siehe auch den Artikel von Norbert Schmitz). Nun gilt es, diese Substanzen auch in der längeren Anwendung zu testen und den Umgang mit ihnen zu erlernen. Dies zeigt sich zudem bei den akademisch initiierten KML-Studien, in denen nicht mehr nur ausschließlich zugelassene Medikamente in ihrer Kombination und Intensität getestet werden, sondern auch neue Substanzen kurz nach oder sogar vor ihrer Zulassung. Umso wichtiger ist es, dass eine sorgfältige und korrekte Studiendurchführung gewährleistet ist. Dies zu initiieren und zu überwachen ist Aufgabe des klinischen Monitors. Er beurteilt vor Ort die Eignung der sogenannten „Prüfstelle“, überprüft, ob alle Voraussetzungen für eine erfolgreiche Studiendurchführung gegeben sind, weist das Studienpersonal in die studienspezifischen Handlungsabläufe ein und begleitet den Studienverlauf während der gesamten Dauer am Zentrum. Dies ist zumeist mit regelmäßigen persönlichen Besuchen verbunden, um sicherzustellen, dass die Rechte und das Wohl der Studienteilnehmer geschützt werden, die Daten korrekt, vollständig und nachprüfbar sind und die Durchführung der Studie gemäß dem vorgegebenen Prüfplan und der geltenden rechtlichen, gesetzlichen und anderer spezifischer Bestimmungen erfolgt. Monitore überprüfen beispielsweise, ob alle an der Studie teilnehmenden Patienten ordnungsgemäß über die Studie und ihre Inhalte informiert und über ihre Rechte und Pflichten bei einer Studienteilnahme aufgeklärt wurden und der Teilnahme schriftlich zugestimmt haben. Sie kontrollieren auch, ob alle Patienten die in der Studie eingesetzten Medikamente in der richtigen Dosierung und zum richtigen Zeitpunkt erhalten haben und ob alle Untersuchungen prüfplangemäß durchgeführt wurden. Werden hier Fehler entdeckt, müssen diese dem Hauptverantwortlichen der Studie (= Sponsor) gemeldet werden. Darüber hinaus wird überprüft, ob die klinischen Daten eines Studienpatienten korrekt in die Dokumentationsbögen übertragen wurden. Der klinische Monitor fungiert dabei als Bindeglied zwischen dem Sponsor der Studie und dem durchführenden Arzt im Prüfzentrum (= Prüfer); er ist Ansprechperson für alle Arten von

Fragen und Problemen und versteht seine Aufgabe – nämlich den Ablauf der Studie im Studienzentrum zu überwachen – als Hilfe für das Studienzentrum, damit dieses alle Studienanforderungen erfüllen kann.

Derzeit sind sieben Mitarbeiter des KML in Voll- oder Teilzeit als Dokumentationsassistent oder klinischer Monitor im Einsatz und bereisen dabei die ganze Bundesrepublik (gleichzeitige Dokumentationsunterstützung und Monitoring für eine Studie sind ausgeschlossen). In vier Studien (T-PLL-2, CLLM1, CLLR3, PTL-2) erfolgt derzeit das aktive Monitoring durch das KML, das Monitoring für sechs weitere Studien ist in der Vorbereitung.

Umzug der KML-Geschäftsstelle

Die KML-Geschäftsstelle ist Mitte September in neue Räumlichkeiten gezogen. Der Umzug wurde erforderlich, da das Haus Lebenswert, in dem die Geschäftsstelle bislang ihren Sitz hatte, dem Neubau eines onkologischen Versorgungszentrums der Uniklinik Köln weichen muss. Mit dem Umzug haben sich sämtliche Telefonnummern und die Faxnummer geändert. Die Postadresse ist gleich geblieben. Größere Lieferungen und Pakete müssen jedoch an die neue Hausadresse geschickt werden. (SH)

Postanschrift

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.
Geschäftsstelle | Uniklinik Köln
50924 Köln

Besucher und Lieferanten

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.
Geschäftsstelle | Uniklinik Köln
Gleueler Str. 176-178 | 50935 Köln

Zentrale Telefon- und Faxnummer

☎ 0221 478-96000
☎ 0221 478-96001
✉ lymphome@uk-koeln.de,
www.lymphome.de

Videoberichte vom ASH 2014 in San Francisco

Zum zweiten Mal berichtete das KML mit Video-Kurzvorträgen über aktuelle Forschungsergebnisse zu Leukämien & Lymphomen. Anfang Dezember 2014 stand der Kongress der American Society of Hematology (ASH) im Fokus der Berichterstattung. KML-Experten vor Ort waren Kai Hübel und Karl-Anton Kreuzer (beide Uniklinik Köln). Sie verarbeiteten am Abend eines langen Kongresstages die neuesten Erkenntnisse zur Therapie von Lymphomen und Leukämien zu etwa 10-minütigen Vorträgen. Die Videoberichte wurden dann frühmorgens vom KML an rund 2.000 Empfänger des KML-Infopost-Verteilers versendet und lagen den überwiegend hämatologisch tätigen Ärztinnen und Ärzten zum Frühstück vor. Die Vorträge können über die KML-Internetseiten aufgerufen werden. Die URL zum Aufruf der Vorträge lautet: www.lymphome.de/Netzwerk/Veranstaltungen/2014/ASH2014.jsp (SH)

Weitere Informationen

Silke Hellmich KML | Information & Kommunikation
☎ 0221 478-96005 | ✉ silke.hellmich@uk-koeln.de

Das KML ist bestrebt, die Service-Einheit „Studienunterstützung“ weiter auszubauen und das Monitoring für alle Studien der KML-Studiengruppen und bei Bedarf auch darüber hinaus anzubieten. Anregungen, wie das Projekt bedarfsgerecht angepasst oder weiter entwickelt werden kann, nimmt die KML-Geschäftsstelle gern entgegen.

Weitere Informationen:

Dr. Birgit Fath
Leitung KML-Geschäftsstelle
☎ 0221 478-96003
✉ birgit.fath@uk-koeln.de

Rufnummern des KML-Teams

Dr. Birgit Fath Geschäftsführung	0221 478-96003
Angelika Stadelmann Sekr. & Fortbildung	0221 478-96000
Silke Hellmich Information & Kommunikation	0221 478-96005
Natalie Schreiber Versorgungsmanagement	0221 478-96008
Helena Bauer Dokumentation & Monitoring	0221 478-96002
Kristina Bensberg-Bäumer Dokumentation & Monitoring	0221 478-96009
Christoph Biernacki Dokumentation & Monitoring	0221 478-96006
Thomas Nöllgen Projektassistenz	0221 478-96007
Hannah Bönemann Projektassistenz	0221 478-96004

Weitere Informationen

Angelika Stadelmann
lymphome@uk-koeln.de
☎ 0221 478-96000

powered by medroom
melcom www.medroom.at
Kompetenznetz Maligne Lymphome

Phase III: BR vs F-R bei rezidierten indolenten Lymphomen

8-Jahres-Daten der NHL-2003
n=219, medianes Alter 68J, median 1 Vortherapie, median 6 Zyklen

	BR	F-R	p
ORR	82%	49%	p<0.0001
CR	39%	16%	p<0.0001
med. PFS	34Mo	12Mo	p<0.0001
med. OS	110Mo	49Mo	p=0.0125

Toxizitäten vergleichbar
Fazit: Sehr gute Wirksamkeit von BR bei indolenten Lymphomen erneut bestätigt.

Rummel, Abstract 145
San Francisco, 7. Dezember 2014
Prof. Dr. med. Kai Hübel
(Med. Klinik I, Uniklinik Köln)
Seite 3

Wissenschaftliche Beiträge der KML-Studiengruppen beim Jahrestreffen der American Society of Hematology (ASH)

Vom 6. bis 9. Dezember 2014 fand in San Francisco (USA) das 56. Jahrestreffen der amerikanischen Hämatologengesellschaft statt. Erneut waren mehrere KML-Studiengruppen mit ihren Forschungsergebnissen vertreten.

Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)

A. Fink. Insgesamt wurden 10 Beiträge der Deutschen CLL Studiengruppe vorgestellt, zwei klinisch besonders relevante, die auch als Vortrag angenommen wurden, werden hier ausführlich dargestellt.

Erstlinien-Chemoimmuntherapie mit Fludarabin (F), Cyclophosphamid (C) und Rituximab (R) (FCR) zeigt überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Bendamustin (B) und Rituximab (BR) bei zuvor unbehandelten und körperlich fitten Patienten mit fortgeschrittener chronischer lymphatischer Leukämie (CLL): Endauswertung der CLL10-Studie

Bereits im letzten Jahr hatte Barbara Eichhorst die Zwischenanalyse der CLL10-Studie präsentiert. Nun konnte sie die finale Analyse vorlegen. Die mediane Beobachtungszeit lag bei knapp drei Jahren. 564 Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne schwere Komorbiditäten wurden von 2008 bis 2011 in 158 Zentren in Deutschland, Österreich, der Schweiz, Dänemark und Tschechien in diese Studie eingeschlossen. Sie erhielten randomisiert entweder bis zu 6 Zyklen FCR oder BR. Der mediane CIRS Score betrug 2, das mediane Alter war mit 61,6 Jahren in beiden Armen gleich, jedoch wurde ein höherer Anteil an Patienten über 70 Jahren im BR Arm behandelt. Jeweils 22%, 30% und 40% der Patienten waren im Binet Stadium A, B oder C. Ein unmutiertes IGHV-Gen trugen 68% der BR-, aber nur 55% der FCR-Patienten ($p=0,003$). Die mittlere Anzahl verabreichter Zyklen betrug im FCR-Arm 5,27 und im BR-Arm 5,41 ($p=0,017$).

Das Ansprechen konnte bei 547 Patienten beurteilt werden und lag insgesamt bei 97,8%. Die Rate der kompletten Remissionen war im FCR-Arm mit 40,7% höher als im BR-Arm mit 31,5% ($p=0,026$). Daten zur minimalen Resterkrankung (MRD) lagen für 355 Patienten zum Abschlussstaging vor: MRD-negativ waren demnach 74,1% Patienten nach FCR, aber nur 62,9% nach BR. Untersuchte man das Knochenmark, war der Unterschied noch deutlicher: Mit 58,1% waren fast doppelt so viele FCR Patienten MRD-negativ wie die BR-Patienten mit 31,6%. Der Unterschied blieb auch im längeren Follow-up erhalten: Nach 18 Monaten betrug die Werte 53,8% im FCR- und 24,6% im BR-Arm.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag für FCR bei 53,7 Monaten und für BR bei 43,2 Monaten. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p=0,001$). Während es in Bezug auf das PFS für die IGHV-mutierten Patienten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen gab, lag dieser für den unmutierten IGHV-Status bei 43,9 Monaten nach FCR, verglichen mit 34,0 Monaten nach BR ($p=0,015$). Die Subgruppe der körperlich fitten Patienten unter 65 Jahren profitierte am deutlichsten von FCR. Hingegen gab es keinen signifikanten PFS-Unterschied zwischen beiden Armen für weniger fitte Patienten

ab 65 Jahren. In der multivariaten Analyse erwiesen sich Alter ≥ 65 Jahre, männliches Geschlecht, hohe Serumspiegel für Thymidinkinase, Deletion(11q), Abwesenheit von Deletion(13q) und ein unmutierter IGHV-Status als unabhängige Prognosefaktoren für das PFS.

Bezüglich des Gesamtüberlebens wurde nach 3 Jahren kein Unterschied zwischen den Armen beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt lebten 90,6% der FCR-Patienten und 92,2% der BR-Patienten ($p=0,910$). Multivariat getestet zeigten sich männliches Geschlecht, Alter ab 60 Jahre, hohe Serumspiegel für Thymidinkinase und der IGHV-Status als unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben.

Schwere Neutropenien wurden im FCR-Arm öfter beobachtet (87,7% gegenüber 67,8%, $p<0,001$), aber es gab keine Unterschiede für Anämien (14,2% vs. 12,0%; $p=0,46$) oder Thrombozytopenien (22,4% vs. 16,5%; $p=0,096$). Schwere Infektionen traten im FCR-Arm mit 39,8% vs. 25,4% ($p=0,001$) in der Behandlungsphase bis zum Follow up 6 Monate nach Behandlungsende häufiger auf. Dies gilt besonders für die älteren Patienten (48,4% vs. 26,8%; $p=0,001$). Die behandlungsbedingte Mortalität betrug 3,9% (FCR) bzw. 2,1% (BR).

Fazit: Die Abschlussanalyse der CLL10 Studie zeigt, dass FCR wegen der überlegenen Effektivität mit höheren CR-Raten, höheren Raten an MRD-Negativität in Blut und Knochenmark sowie längerem PFS gegenüber BR weiterhin als Standard für Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand angesehen werden muss. Allerdings zeigt sich bei den älteren Patienten wegen der hohen Rate an schweren Infektionen, die zum häufigeren Therapieabbruch führten, keine Unterschiede der Effektivität beider Studienarme bei dieser Subgruppe. Daher ist bei den älteren fiten Patienten BR als gleichwertig effektiv und besser verträglich anzusehen.

Literatur: Eichhorst et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #19.

Bedeutung der minimalen Resterkrankung (MRD) – Negativstatus bei der Evaluation des Ansprechens bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL): Kombinierte Analyse von zwei Phase-III-Studien der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG)

Eine gepoolte Analyse zweier großer Phase-III-Studien der DCLLSG zur Bedeutung der minimalen Resterkrankung (MRD) hinsichtlich der Beurteilung des Ansprechens auf die Firstline-Therapie wurde ebenfalls von Barbara Eichhorst vorgestellt. Die Arbeit beschäftigte sich mit den Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens, die in den NCI Guidelines von 1996 sowie den iwCLL-Guidelines von 2008 niedergelegt sind. Innerhalb klinischer Studien wird das Ansprechen an zumeist klar definierten

Parametern gemessen. Allerdings wird Splenomegalie nicht quantitativ definiert und MRD ist bislang nicht in die Kriterien für das Ansprechen aufgenommen worden. Die Bestimmung ist jedoch für klinische Studien empfohlen und gewinnt auch außerhalb dieser zunehmend an Bedeutung. Da bekannt ist, dass sowohl das Erreichen einer kompletten Remission (CR) als auch eine MRD-Negativität für ein langes progressionsfreies Überleben prognostisch bedeutsam sind, wurde der MRD-Status von Patienten mit kompletter als auch partieller Remission (PR) betrachtet. Zudem wurde die Bedeutung einer residuellen Splenomegalie, einer verbleibenden Lymphadenopathie und eines Knochenmarkbefalls bei MRD-negativen Patienten mit partieller Remission untersucht.

Insgesamt wurden die Daten von 542 Patienten aus der CLL8- und der CLL10-Studie der DCLLSG analysiert. Das umfangreiche Datenset umfasste die MRD-Ergebnisse im peripheren Blut zum Zeitpunkt des Abschlussstaging, die Ergebnisse der Knochenmarkuntersuchung sowie der klinischen und radiologischen Untersuchung des Lymphknoten- und Organbefalls. Das mediane Alter der 542 Patienten lag bei 61 Jahren, der mediane CIRS Score lag bei 2, die mediane Beobachtungszeit lag bei 45,9 Monaten. 121 Patienten (22,3%) erhielten FC, 283 (52,2%) FCR und 138 (25,5%) BR. Insgesamt 13,3% der Patienten waren im Binet Stadium A, 52,3% im Stadium B und 34,4% im Stadium C. Von den 514 Patienten mit IGHV-Status trugen 63,0% das unmutierte Gen. Für 524 Patienten lagen Ergebnisse von zytogenetischen Untersuchungen (FISH) vor: Demnach waren nur 1,3% der Patienten 17p-deletiert (in der CLL10 waren diese Patienten per Protokoll ausgeschlossen), eine Deletion (11q) trat bei 25,0% der Patienten auf, eine Trisomie 12 lag bei 10,1% der Patienten vor, einen normalen Karyotyp hatten 25,4% und eine Deletion (13q) 38,2% der Patienten.

Von den Patienten mit einer kompletten Remission wurden 81,8% auch MRD-negativ, dies konnte nur bei 47,9% der Patienten mit einer partiellen Remission erreicht werden. Der Unterschied in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS) zwischen MRD-negativen und MRD-positiven kompletten Remissionen war statistisch signifikant (69,2 Monate vs. 40,4 Monate, $p=0,001$). Auch die MRD-negativen partiellen Remissionen waren den MRD-positiven Remissionen überlegen (61,7 Monate vs. 40,4 Monate; $p=0,008$). Dagegen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen MRD-negativen kompletten und MRD-negativen partiellen Remissionen (69,2 Monate vs. 61,7 Monate, $p=0,29$).

Für 106 der 157 Patienten mit einer MRD-negativen partiellen Remission lagen komplette Daten des CLL-Befalls vor. 48 Patienten (45,3%) wiesen nach der Behandlung nur noch eine Splenomegalie auf, 12 (11,3%) nur noch eine Lymphadenopathie, bei 19 (17,9%) konnte die CLL nur noch im Knochenmark nachgewiesen werden. Lediglich bei 25,5% (27) der Patienten war die CLL in mehr als nur einer der oben erwähnten Kategorien nachweisbar. Statistisch gab es keinen signifikanten Unterschied für das PFS zwischen Patienten mit MRD-negativer partieller Remission plus residueller Splenomegalie und Patienten mit MRD-negativer kompletter Remission (medianes PFS nicht erreicht vs. 69,2 Monate; $p=0,4$). Darüber hinaus hatten Patienten mit einer MRD-negativen partiellen Remission und lediglich residueller

Splenomegalie ein signifikant längeres PFS als MRD-positiv Patienten mit kompletter Remission (69,2 Monate vs. 40,4 Monate, $p=0,003$). Dieser Unterschied zeigte sich bei beiden gewählten Cut-off-Werten für Splenomegalie (12 cm oder 14 cm) ($p=0,001$ und $p=0,03$).

Fazit: MRD-Negativität, die nach Abschluss der Behandlung im peripheren Blut bestimmt wird, kann unabhängig von der Beurteilung des Ansprechens durch klinische Parameter die Effektivität der Behandlung bestimmen. Residuelle Splenomegalie allein hat bei Patienten mit MRD-Negativität keinen ungünstigen Einfluss auf das PFS. Um die Rolle von residuellem Knochenmarkbefall oder residueller Lymphadenopathie zu bewerten, werden weitere Untersuchungen benötigt. Diese Ergebnisse unterstützen den Einsatz einer MRD-Bestimmung zur Bewertung des Ansprechens auf eine Therapie.

Literatur: Kovacs et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #23.

Die als Poster vorgestellten Abstracts der DCLLSG befassten sich mit folgenden Themen:

Gute Toleranz einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei Patienten mit einer Hoch-Risiko-CLL nach Erstlinien-Chemoimmuntherapie: Vorläufige Sicherheitsübersicht der CLLM1-Studie der Deutschen CLL Studien Gruppe (GCLLSG). **Literatur:** Eichhorst et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #4699.

Induktionsbehandlung mit Alemtuzumab kombiniert mit einer Polychemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (FCM) gefolgt von einer Alemtuzumab-Erhaltung bei Patienten mit T-Zell Prolymphozytenleukämie (T-PLL): Erste Analyse einer prospektiven, multizentrischen Phase-II-Studie (T-PLL2) durchgeführt von der Deutschen CLL Studien Gruppe (GCLLSG). **Literatur:** Pflug et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #1999.

Alemtuzumab kombiniert mit Dexamethason, gefolgt von einer Alemtuzumab-Erhaltung oder allogener SZT bei ultra-Hochrisiko-CLL: Endergebnisse der CLL20-Phase-II-Studie. **Literatur:** Stilgenbauer et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #1991.

Salvage-Therapie mit Obinutuzumab (GA101) plus Chlorambucil (Clb) nach Behandlungsversagen von alleinigem Clb bei Patienten mit CLL und Komorbiditäten. Ergebnisse der CLL11-Studie. **Literatur:** Goede et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3327.

Hochauflösende Genzahlanalyse an Sequenzproben der CLL8-Studie: Zusammenhang zwischen der klonalen Entwicklung und Defekten bei der DNA-Reparatur? **Literatur:** Edelmann et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #1964.

Telomerlänge und Ergebnis der allogenen Stammzelltransplantation für CLL-Patienten mit schlechter Prognose: Ergebnisse der DCLLSG-CLL3X-Studie. **Literatur:** Scheffold et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #1951.

Subklonale Driver-Mutationen prognostizieren kürzeres progressionsfreies Überleben bei der chronischen lymphatischen Leukämie nach Erstlinien-Chemoimmuntherapie: Ergebnisse der CLL8-

Studie. **Literatur:** Landau et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6–9, 2014, Abstr. #1938.

Hochauflösendes Genom-Profil von primärer „ultra-Hoch-Risiko-“ und refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie: Ergebnisse aus der CLL20-Studie. **Literatur:** Edelmann et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6–9, 2014, Abstr. #3288.

German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

B. Hügler-Dörr, U. Bertsch und H. Goldschmidt. Die GMMG Studiengruppe präsentierte auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Hematology (ASH) zwei Poster zu weiteren Ergebnissen der laufenden GMMG-MM5-Studie zur Primärtherapie des Multiplen Myeloms sowie Daten aus der GMMG-MM5- und HD4-Studie zum Einfluss von Niereninsuffizienz und genetischen Risikofaktoren auf das Therapieansprechen.

Subgruppenanalyse der GMMG-MM5-Studie: Subkutane versus intravenöse Verabreichung von Bortezomib in zwei verschiedenen Induktionstherapien (VCD und PAd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom

Im Rahmen der multizentrischen prospektiv randomisierten MM5 Studie wurde in einer Subgruppenanalyse der Einfluss von intravenöser (i.v.) versus subkutaner (s.c.) Applikation von Bortezomib hinsichtlich der Ansprechraten und der Toxizitätsraten in zwei verschiedenen Induktionsschemata untersucht (VCD = Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason versus PAd = Bortezomib, Adriamycin, niedriger dosiertes Dexamethason).

604 Patienten wurden randomisiert einer der beiden Induktionstherapien zugewiesen (jeweils drei Zyklen VCD oder PAd). Aufgrund des von Moreau et al. berichteten günstigeren Toxizitätsprofils von Bortezomib s.c. im Vergleich zur i.v.-Applikation wurde nach einem Amendment im Februar 2012 die Applikation von Bortezomib in beiden Studienarmen von i.v. auf s.c. umgestellt. Somit war eine explorative Analyse von 598 Patienten hinsichtlich der Toxizität und der Ansprechraten möglich (PAd: n=150 i.v. / 140 s.c., VCD: n= 154 i.v. / 140 s.c.). Die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (AEs) aller Schweregrade war mit 65,1% bei Bortezomib i.v. signifikant höher im Vergleich zu s.c. (55,7%) (p=0,02), ebenso die Rate an höhergradigen AEs größer Grad II (i.v. 52,0%, s.c. 43,9%, p=0,004). Die Raten an Polyneuropathien (PNP) Grad II und höher zeigten in den ersten beiden Induktionszyklen keine nennenswerten Unterschiede zwischen i.v. und s.c., allerdings trat eine PNP Grad II und höher im dritten Induktionszyklus bei i.v.-Applikation von Bortezomib signifikant häufiger auf (i.v. 7,6%, s.c. 1,8%, p=0,001). Die Rate des Gesamtansprechens (partielle Remission (PR) und besser) wurde nicht von der Applikationsart beeinflusst. Im VCD-Arm konnten jedoch signifikant höhere Raten eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und besser bei i.v.-Applikation erreicht werden (i.v. 41,6%, s.c. 28,6%, p=0,02). Ein ähnlicher, statistisch jedoch nicht signifikanter Effekt war auch im PAd-Arm erkennbar (i.v. 36,7%; s.c. 31,4%, p=0,39).

Fazit: Bereits im letzten Jahr wurde berichtet, dass VCD bei gleicher Wirksamkeit ein günstigeres Toxizitätsprofil als PAd

aufweist. Die aktuelle Subgruppenanalyse zeigte eine geringere Toxizitätsrate von Bortezomib s.c. im Vergleich zu i.v. Allerdings wurde eine mögliche Reduktion der Wirksamkeit von Bortezomib s.c. festgestellt. Die mögliche verringerte Wirksamkeit von Bortezomib s.c. könnte durch eine Erweiterung der Induktionstherapie auf 4 Zyklen VCD kompensiert werden.

Der Beitrag wurde mit dem Abstract Achievement Award ausgezeichnet.

Literatur: Merz et al., 56th ASH Annual Meeting, Dec. 06 – 09, 2014, Abstr. # 71052; Moreau et al., Lancet Oncol. 2011; 12: 431–40

Einfluss von Nierenschädigung und genetischen Risikofaktoren auf das Therapieansprechen nach Induktionstherapie: Untersuchung an zwei Patientenkohorten der GMMG-HD4 und MM5-Studie

Ergebnisse der HOVON65/GMMG-HD4-Studie haben gezeigt, dass Patienten mit Nierenschädigung ein besseres Ansprechen und bessere Überlebenszeiten haben, wenn sie Bortezomib sowohl in der Induktion als auch in der Erhaltungstherapie erhalten haben (Scheid et al, Haematologica 2014). Weiterhin zeigten Patienten mit Nierenschädigung eine höhere Prävalenz für genetische Hochrisiko-Konstellationen wie del 17p oder t(4;14). Die Interaktion von renalen und genetischen Risikofaktoren auf das Therapieansprechen nach Induktion wurde nun in den zwei Kohorten der Patienten der GMMG-HD4 bzw. MM5 Studie untersucht. Es zeigt sich, dass die genetischen Hochrisiko-Konstellationen bei Patienten mit Nierenschädigung häufiger auftreten als bei den Patienten ohne Nierenschädigung, allerdings war das Muster der zytogenetischen Aberrationen bei den beiden untersuchten Kohorten unterschiedlich. Die Art der Hochrisiko-Konstellation hatte keinen Einfluss auf das Therapieansprechen von niereninsuffizienten Patienten nach Induktion.

Fazit: Durch Bortezomib-basierte Induktionsschemata lassen sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz vergleichbar gute Ansprechraten erreichen wie bei Patienten ohne Niereninsuffizienz, unabhängig von den genetischen Risikofaktoren.

Literatur: Scheid et al., 56th ASH Annual Meeting, Dec. 06 – 09, 2014, Abstr. # 76280; Scheid et al., Haematologica 2014 Jan;99(1):148–54.

Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg)

A. Engert. Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg) war mit zwei Vorträgen und drei Postern beim diesjährigen ASH vertreten, von denen hier das Poster zur HD-R3i-Studie vorgestellt wird.

Phase-I-Studie mit Everolimus in Kombination mit zeitintensivem DHAP (Dexamethason, hochdosiertes AraC [Cytarabin], Cisplatin) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischen Hodgkin Lymphom (cHL)

In der HD-R3i Phase-I-Studie wurde bei Hodgkin Lymphom-Patienten mit Rückfall oder Krankheitsprogress eine verstärkte Induktionstherapie getestet. Zusätzlich zur Standard DHAP-Chemotherapie wurde der orale mTOR-Inhibitor Everolimus in

Kombination eingesetzt. Die HD-R3i-Phase-I-Studie konnte zeigen, dass diese Kombination mit 10mg Everolimus pro Tag über 14 Tage pro DHAP Zyklus sicher und durchführbar ist. Eine randomisierte Studie prüft nun doppelt-verblindet Everolimus-DHAP gegen Placebo-DHAP.

Literatur: von Tresckow et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #4433.

Weitere Beiträge der GHSG beim ASH beschäftigten sich mit folgenden Themen:

Hinzunahme von Rituximab zu BEACOPPeskaliert zur Verbesserung des Ergebnisses von Patienten mit PET-positiven Hodgkin Lymphom-Patienten im fortgeschrittenen Stadium: Zweite geplante Zwischenanalyse der HD18-Studie. **Literatur:** Borchmann et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #500.

Fatigue bei Hodgkin Lymphom-Patienten: Langzeitevaluation und Kurventypen bis zu 5 Jahren. **Literatur:** Borchmann et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #854.

Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin mit oder ohne Bleomycin für ältere Hodgkin Lymphom-Patienten in einem frühen Stadium und gutem Allgemeinzustand: Eine Analyse der HD10- und HD13-Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG). **Literatur:** Böll et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #3062.

Spezifische NK-Zell-Aktivierung zur Behandlung von rezidivierten/refraktären (r/r) Hodgkin Lymphom-Patienten - Finale, aktualisierte Daten zum klinischen Outcome, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Phase-1-Studie zu AFM13, einem bispezifischen anti-CD30/CD16A-TandAb. **Literatur:** Rothe et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #1753.

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)

M. Pfreundschuh. Die DSHNHL war mit drei translationalen Vorträgen zur CLL, zu primären ZNS Lymphomen und zum Multiplen Myelom beim ASH vertreten. An dieser Stelle sollen jedoch Ergebnisse vorgestellt werden, die für die Fortsetzung der OPTIMAL>60-Studie sehr wichtig waren und in San Francisco in Form eines Posters dargelegt wurden:

Die liposomale Formulierung von Vincristin ermöglicht die Verdoppelung der Vincristin Dosis: Ergebnisse der ersten Futility-Analyse der OPTIMAL>60 Studie der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)

Die kumulative Neurotoxizität ist die dosislimitierende Nebenwirkung von Vincristin bei der Behandlung älterer Patienten mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und anderer Lymphome. Mit seiner Langzeit-Toxizität, die sich meist nur langsam und unvollständig zurückbildet, beeinträchtigt daher Vincristin die Lebensqualität erfolgreich behandelter DLBCL-Patienten. Erstmals wurde nun in einem randomisierten Vergleich gezeigt, dass bei gleicher Neurotoxizität die Gesamtdosis von liposoma-

lem Vincristin, die älteren Patienten gegeben werden kann, fast doppelt so hoch ist wie die von konventionellem Vincristin. Damit ist eine wichtige Voraussetzung erfüllt, dass der Einsatz von liposomalem anstelle des konventionellen Vincristin die Behandlungsergebnisse bei älteren Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen weiter verbessern kann. Mit diesem Ergebnis wurde das vorgegebene Studienziel erreicht und die OPTIMAL>60-Studie kann wie geplant fortgesetzt werden. Eine Rekrutierung von insgesamt 864 Patienten ist notwendig, um zu zeigen, dass die Verdoppelung der Vincristin-Dosis mit der liposomalen Formulierung auch zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens nach 3 Jahren führt.

Literatur: Duecker et al. 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #4420.

Studie	Gruppe	Status	IVML	Voraussetzungen	Studienkonzept
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)					
CLLR3	DCLLSG	aktiv	nein	körperlich fit, behandlungsbedürftiges Rezidiv	Rezidivtherapie; Fludarabin + Cyclophosphamid + GA101 (FCG) versus Bendamustin + GA101 (BG), danach Erhaltungstherapie mit GA101
Multiples Myelom (MM)					
BPV	GMMG	aktiv	?	≥ 18 J., Pat. nicht für eine HD-Therapie und SZT geeignet,	Primärtherapie; 9x Bortezomib, Bendamustin + Prednison
GERMAIN (OSHO #87)	OSHO	aktiv	?	alle Stadien, Patienten, die nicht für eine HD-Therapie und SZT geeignet sind	Melphalan, Prednisolon und Bortezomib (VMP) als Induktions-Chemotherapie plus Lenalidomid-Erhaltung vs. VMP ohne Erhaltung
Lymphome nach Transplantationen (PTLD)					
PTLD-2	DPTLDSG	aktiv	?	über 18 J., CD20-positiv, ECOG 0, 1, 2	Primärtherapie; 4x Rituximab SC (Rsc), danach: 4x Rsc oder 4x Rsc-CHOP-21 + G-CSF oder 6x Rsc plus alternierend CHOP oder DHOx + G-CSF

Neues aus der Industrie

StiL-Studienupdate beim ASH 2014: BR ist langfristig die beste Option bei iNHL

Die Ergebnisse der Studie NHL1 haben gezeigt, dass die Kombination von Bendamustin mit Rituximab (BR) bei niedrig malignen Lymphomen signifikant wirksamer und erheblich besser verträglich ist als CHOP-R (Rummel MJ et al. Lancet 2013; 381(9873):1203-10). Beim Jahreskongress der amerikanischen Hämatologen (ASH) stellte die Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) das 7. Jahresupdate der Studie vor (Rummel MJ et al. ASH 2014, Abstr. #4407). BR erwies sich auch langfristig als die bessere Option für Patienten mit indolenten Lymphomen, mit signifikant besserem progressionsfreiem Überleben und einem Trend zu längerem Gesamtüberleben für Patienten mit folliculären Lymphomen (FL). Ergebnisse der Studie NHL7, die eine 2- oder 4-jährige Erhaltungstherapie mit R nach der BR-Akuttherapie der NHL1 untersucht, bestätigten die Wirksamkeit von BR bei Patienten mit unbehandelten fortgeschrittenen FL (Rummel MJ et al. ASH 2014, Abstr. #3052). Die 8-Jahresdaten der Studie NHL2 zeigten, dass BR bei rezidierten indolenten und Mantelzelllymphomen signifikant wirksamer war als Fludarabin/Rituximab (Rummel MJ et al. ASH 2014, Abstr. #14).

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

Brentuximab Vedotin verbessert Gesamtüberleben

Drei-Jahres-Überlebens-Daten der Phase-II-Zulassungsstudien mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin (BV) zeigen, dass BV das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem rezidierten oder therapierefraktären (r/r) Hodgkin Lymphom (HL) oder systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL) verbessert, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit im Vergleich zu Polychemotherapie (ASH 2013: Gopal K et al., Poster, Abstr. #4382 u. Pro B et al., Poster, Abstr. #1809). In diesem Jahr wurden beim ASH-Kongress die 4-Jahres-Überlebensdaten bei stark vortherapierten Patienten mit sALCL vorgestellt (Daten-Cut-off Juni 2014; Pro B et al., ASH 2014, Poster, Abstr. #3095): 36 von 58 Patienten (62%) waren nach einer medianen Beobachtungsdauer von 46 Monaten seit der ersten BV-Gabe noch am Leben. 83% hatten auf die Therapie angesprochen (ORR) und 62% eine komplette Remission (CR) erreicht. Die geschätzte 4-Jahres-Überlebensrate (Kaplan-Meier) lag bei 64%. Fast die Hälfte der Patienten mit einer Komplettremission zeigten auch nach 4 Jahren keine Anzeichen für ein Fortschreiten der Erkrankung – ein Hinweis, dass die Behandlung mit BV bei einigen Patienten zur Heilung beitragen könnte.

Weitere Informationen:
Takeda Pharma Vertrieb
GmbH & Co. KG
🌐 www.takeda.de

MRD-Negativität in der CLL

Die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) gewinnt in der CLL zunehmend an Bedeutung zur Beurteilung der Effektivität neuer Therapien. Die DCLLSG hat entscheidende Arbeiten zur Methodik und prognostischen Relevanz der MRD-Negativität publiziert. Ein Patient gilt als MRD-negativ, wenn nach Abschluss der Therapie weniger als eine CLL-Zelle je 10.000 weißer Blutzellen im peripheren Blut (PB) oder Knochenmark (BM) vorhanden sind. Eine auf dem ASH präsentierte Auswertung der CLL8- und CLL10-Studie zeigte, dass unabhängig vom klinischen Ansprechen Patienten mit MRD-Negativität ein längeres progressionsfreies Überleben aufwiesen (Kovacs et al., 56th ASH Annual Meeting, Dec. 6-9, 2014, Abstr. #23). Zuvor konnten Böttcher et al. anhand von CLL8-Daten zeigen, dass MRD-Negativität auch für das Gesamtüberleben prädiktiv ist (Böttcher et al. J Clin Oncol. 2012 Mar 20;30(9):980-8). In der CLL11-Studie wurde ebenfalls MRD analysiert. Patienten, die mit Obinutuzumab plus Chlorambucil behandelt wurden, waren deutlich häufiger MRD-negativ als Patienten, die Rituximab plus Chlorambucil erhielten (PB: 37,7% vs. 3,3%; BM: 19,5% vs. 2,6%) (Goede V et al. N Engl J Med 2014; 370(12):1101-1110). In Zukunft könnte sich MRD-Negativität als primärer Endpunkt in klinischen Studien etablieren.

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

Hilfe & Unterstützung

Myelom Deutschland e.V. stellt sich vor – Das Motto des neuen Vereins: Wege zum Ziel beginnen immer mit dem ersten Schritt



A. Dirksen. Myelom Deutschland e.V. ist eine bundesweit tätige Organisation und Wegbegleiter für Myelom-Patienten, Selbsthilfegruppen, Angehörige und Interessierte. Im Vorstand arbeiten ausschließlich selbstbetroffene, gut informierte Myelom-Patienten und betreuende Angehörige,

die in verschiedenen Bundesländern beheimatet sind. Unsere Geschäftsstelle befindet sich in Neustadt an der Weinstraße. In unserem Internet-Portal myelom-deutschland.de finden Sie aktuelle Beiträge zum Krankheitsbild Multiples Myelom. Wir informieren über neue Erkenntnisse aus Medizin und Forschung sowie zu klinischen Studien und Behandlungsmöglichkeiten. Wir stellen Fachliteratur und Broschüren ein und informieren rechtzeitig über Myelom-Veranstaltungen, Patiententage, Kongresse in Deutschland und unseren befreundeten Nachbarländern. Unserer Organisation haben sich mittlerweile 16 Selbsthilfegruppen aus 14 Bundesländern angeschlossen. Gemeinsam wollen wir das Bewusstsein für die Myelom-Erkrankung stärken und optimistisch in die Zukunft schauen und darauf hoffen, dass unsere Mediziner und Forscher weiterhin neue Substanzen für die Myelom-Erkrankung entwickeln. Myelom Deutschland e.V. ist Mitglied in der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH). Ein medizinischer Beirat (H. Einsele *Würzburg*, H. Goldschmidt *Heidelberg*, H. Salwender *Hamburg*) unterstützt den Verein bei der Umsetzung seiner Ziele.

Hauptziele von Myelom Deutschland e.V. sind:

- Zusammenarbeit und Vernetzung aller Myelom-Selbsthilfegruppen in Deutschland
- Durch persönliche Kontakte vor Ort, Zuwendung und Unterstützung am Telefon und Weitervermittlung an heimatnahe Selbsthilfegruppen möchten wir Myelom-Patienten und ihre Angehörigen auf den Weg durch Krankheit und Therapie begleiten. In unserer Geschäftsstelle finden Sie eine Auswahl an Broschüren verschiedener Krebserkrankungen aus dem hämatologischen und onkologischen Bereich, die kostenlos in unserer Geschäftsstelle per E-Mail erhältlich sind und jederzeit über unser Info-Portal myelom-deutschland.de abgerufen werden können.
- Wir setzen uns bei gesundheitspolitischen und sozialpolitischen Themen für die Rechte unserer Patienten ein und wollen mit aktiver Öffentlichkeitsarbeit auf die Belange der Patienten und ihren Angehörigen aufmerksam machen
- Wir pflegen deutschlandweite Kontakte zu qualifizierten Medizinerinnen und Kliniken, denn ein regelmäßiger Austausch zwischen Ärzten und Patienten über neue Erkenntnisse aus der Medizin, der Forschung und den Therapieoptionen trägt wesentlich zu Vertrauen, Kompetenz und Eigenverantwortung besonders bei der Therapieentscheidung
- Weitere Zielsetzung ist eine nationale und internationale Zusammenarbeit mit Kliniken, Myelom-Spezialisten, Pflegepersonal, anderen Myelom-Organisationen und Beratungsstellen.

Kontakt

Myelom Deutschland e.V.
Hindenburgstr. 9
67433 Neustadt

☎ 06321 963830

☎ 06321 963931

✉ geschaeftsstelle@myelom-deutschland.de

🌐 www.myelom-deutschland.de

Spendenkonto

Myelom Deutschland e.V.
Sparkasse Rhein-Haardt
IBAN: DE77 5465 1240 0005 3070 61
SWIFT-BIC: MALADE51DKH

KML Geschäftsstelle

Dr. Birgit Fath

KML | Geschäftsführung

☎ 0221 478-96003

✉ birgit.fath@uk-koeln.de

Silke Hellmich

KML | Information & Kommunikation

☎ 0221 478-96005

✉ silke.hellmich@uk-koeln.de

Natalie Schreiber

KML | Versorgungsmanagement

☎ 0221 478-96008

✉ natalie.schreiber@uk-koeln.de

Angelika Stadelmann

KML | Fortbildung & Sekretariat

☎ 0221 478-96000

✉ angelika.stadelmann@uk-koeln.de

Helena Bauer, Kristina Bensberg-Bäumer,
Christoph Biernacki

KML | Studiendokumentation & Monitoring

☎ 0221 478-96000

✉ lymphome@uk-koeln.de

Thomas Nöllgen, Hannah Böhnemann

KML | Projektassistenz

☎ 0221 478-96000

✉ 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 478-96000 | 📠 0221 478-96001

✉ lymphome@uk-koeln.de

🌐 www.lymphome.de

Redaktion & Lektorat

Silke Hellmich (SH) Köln

Natalie Schreiber (NaS) Köln

Dr. Birgit Fath (BF) Köln

Thomas Nöllgen (TN) 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.

