

Inhalt

Kompetenznetz

- KML-Mitgliederversammlung 2015 S. 1
- IVML-Controllingbericht S. 2
- KML-Videoberichte aus Lugano S. 4
- KML-Fortbildungen CLL und MM S. 4
- Neue Substanzen beim MM S. 5

Studien & Studiengruppen

- Aktuelle Studienkonzepte der DCLLSG S. 7
- Neu aktivierte Studien S. 10

Neues aus der Industrie S. 10

Hilfe & Unterstützung

- Psychoonkologische Angebote S. 12

Impressum S. 12

Termine

- ➔ 12./13. September 2015_DORTMUND
NHL-Symposium für Patienten
- ➔ 18. September 2015_KÖLN
Studientreffen der GHSG
- ➔ 25./26. September 2015_LINDAU
28. Arbeitstreffen der DCLLSG
- ➔ 26. September 2015_MÜNCHEN
Krebs-Informationstag des lebensmut e.V.
- ➔ 09.-13. Oktober 2015_BASEL
Jahrestagung der DGHO, ÖGHO, SSGHO
mit KML-Symposium am 13. Oktober
- ➔ 23./24. Oktober 2015_HEIDELBERG
Myelomtage Heidelberg mit GMMG-
Studientreffen und Patiententag
- ➔ 21. November 2015_KÖLN
8. Kölner Hämatologie-Kurs Teil III
- ➔ 20./21. November 2015_STARNBERG
8. Myelomworkshop Starnberger See
- ➔ 05.-08. Dezember 2015_ORLANDO (USA)
57th ASH Annual Meeting & Exposition

Weitere Informationen unter:
www.lymphome.de

Grußwort



Liebe Leserinnen und Leser,

die Behandlung von malignen Lymphomen befindet sich derzeit in einem fast revolutionären Umbruch. Durch neue Einblicke in die Biologie dieser Erkrankungen ist es möglich geworden, Änderungen in den Signalübertragungswegen zu identifizieren, die das Wachstum von bösartigen Lymphomzellen wesentlich beeinflussen. Parallel zu diesen Erkenntnissen hat die pharmazeutische Industrie zahlreiche neue Medikamente entwickelt, die in diese gestörten Signalübertragungswege eingreifen und das Wachstum von Lymphomzellen hemmen können. Die meisten dieser Medikamente werden in Tablettenform verabreicht und bieten damit eine Darreichungsform, die eine gute Wirksamkeit mit einer ausgezeichneten Verträglichkeit und bequemen Medikamenteneinnahme verbindet. Innerhalb der deutschen Studiengruppen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome werden diese Substanzen derzeit in klinischen Studien geprüft und weiterentwickelt. Die deutschen Studiengruppen sind mit diesen Ansätzen in der klinischen Forschung weltweit führend und können dazu beitragen, die Behandlungsaussichten für die uns anvertrauten Patienten weiter zu verbessern. Der aktuelle Newsletter enthält eine tabellarische Übersicht über die neu aktivierten Studien der unterschiedlichen Studiengruppen. Ein spezifischer Beitrag des Newsletters geht dabei im Einzelnen auf neue Substanzen in der Behandlung des multiplen Myeloms ein.

Trotz dieser bedeutenden Fortschritte stellt eine Lymphomerkkrankung für viele Patienten nach wie vor einen erheblichen Einschnitt in die Lebensplanung dar und kann für sie und ihre Angehörigen zu einer erheblichen Krise führen. Neben der reinen fachlichen Bekämpfung der Krankheit ist es daher erforderlich, Patienten und Angehörige auch psychoonkologisch zu unterstützen. Der aktuelle Newsletter enthält daher auch einen Beitrag über die bedarfsgerechte psychoonkologische Versorgung.

Angesichts der vielen bahnbrechenden Entwicklungen in der Lymphomtherapie ist es notwendig, dass sich die verschiedenen Ebenen der Patientenversorgung eng miteinander vernetzen, um einen möglichst guten Übergang zwischen ambulanter und stationärer Versorgung zu gewährleisten, aber auch um den Bedürfnissen der Patienten und ihrer Angehörigen adäquat zu entsprechen. Diesem Ziel haben sich alle am Kompetenznetz Maligne Lymphome beteiligten Studiengruppen verpflichtet und möchten dazu beitragen, dass die exzellente Versorgung unserer Patienten auf internationalem Niveau in unserem Lande weiter gewährleistet ist.

Ich wünsche Ihnen viele Anregungen beim Lesen dieser Ausgabe des KML-Newsletters und einen schönen Sommer 2015.

Ihr

Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann

Kompetenznetz

KML-Mitgliederversammlung – aktuelle Informationen

B. Fath. Auf der diesjährigen Jahreshauptversammlung am 19.05.2015, die erstmalig in den neuen Räumlichkeiten der KML-Geschäftsstelle stattfand, standen neben dem

Bericht über die Aktivitäten der Geschäftsstelle formale Beschlüsse und die Wahl des Vorstandes wie auch des Wissenschaftlichen Beirats im Mittelpunkt.

Aktuell hat das KML mit 15 Studiengruppen/Verbänden sowie 42 Einzelmitgliedern, Personengesamtheiten und Institutionen insgesamt 57 ordentliche Mitglieder. Neu hinzugekommen ist im vergangenen Jahr das Europäische Konsortium für den Morbus Waldenström. Unterstützt wird das KML durch 73 Fördermitglieder, die im letzten Jahr eine Gesamtfördersumme von 4.435 € einbrachten. Außerdem gingen Geldspenden in Höhe von 5.248 € ein. Für diese Fördermittel und Spenden ist das KML besonders dankbar, da sie bei der Realisierung vieler satzungsgemäßer Ziele helfen.

Die Mitgliederversammlung verabschiedete einen Vorschlag zur vereinfachten Aufnahme von ordentlichen Einzelmitgliedern. Der Aufnahmeantrag soll das Interesse des Antragstellers an der Arbeit des KML darlegen und durch Empfehlungen von zwei anderen ordentlichen Mitgliedern unterstützt werden. Wissenschaftliche Erfolge und eine Publikationsliste werden nicht mehr gefordert. Ebenfalls nahm die Mitgliederversammlung einen Vorschlag zur Änderung der Beitragsordnung einstimmig an. Damit sollen auch Unternehmen die Möglichkeit bekommen, mit einem jährlichen Förderbeitrag von mindestens 2.500 € die Fördermitgliedschaft zu erlangen.

Für die Wahl in den Vereinsvorstand stellten sich alle Vorstandsmitglieder der letzten Wahlperiode erneut zur Verfügung. Bei der DSHNHL rotiert der Sitz im KML-Vorstand traditionsgemäß zwischen den Vorsitzenden dieser Studiengruppe. Daher übertrug Norbert Schmitz seine Kandidatur an Michael Pfreundschuh. Die Mitgliederversammlung hat den KML-Vorstand mit großer Mehrheit bestätigt: Dieser sieht nun wie folgt aus: Prof. Dr. Michael Hallek (Vorsitzender), Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann (stellvertreten-

der Vorsitzender), Prof. Dr. Andreas Rosenwald (stellvertretender Vorsitzender), Prof. Dr. Michael Pfreundschuh (Schriftführer), Prof. Dr. Stephan Schmitz (Kassenwart), Prof. Dr. Hans Theodor Eich (Beisitzer), Prof. Dr. Hermann Einsele (Beisitzer), Prof. Dr. Andreas Engert (Beisitzer), Prof. Dr. Ralf Ulrich Trappe (Beisitzer).

Auch die Mehrzahl der Beiratsmitglieder wollte sich weiter in der Vereinsarbeit beratend engagieren. Auf Vorschlag des Vorstandes wurde der Beirat einstimmig in folgender Zusammensetzung berufen: Dr. Johannes Bruns (DKG), Prof. Dr. Martin Dreyling, Dr. Klaus Finzler (Roche), Prof. Dr. Axel Heyll (MDK), Dr. Ulrike Holtkamp (DKH), Prof. Dr. Michael Hummel, Prof. Dr. Norbert Schmitz, Prof. Dr. Lorenz Trümper. Als Vertreter der Referenzpathologen wurde zusätzlich Prof. Dr. Martin-Leo Hansmann von der Mitgliederversammlung in den Beirat berufen.

Das Protokoll der Mitgliederversammlung sowie die Präsentationen „Berichte aus der KML-Geschäftsstelle“ sind für ordentliche Mitglieder sowie für Fördermitglieder im internen Bereich der KML-Website abrufbar.

Weitere Informationen:

Dr. Birgit Fath

KML-Geschäftsführung

☎ 0221 478-96003

📠 0221 478-96001

✉ birgit.fath@uk-koeln.de

🌐 www.lymphome.de

IVML: Aktuelle Entwicklungen in der Integrierten Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen (IVML)

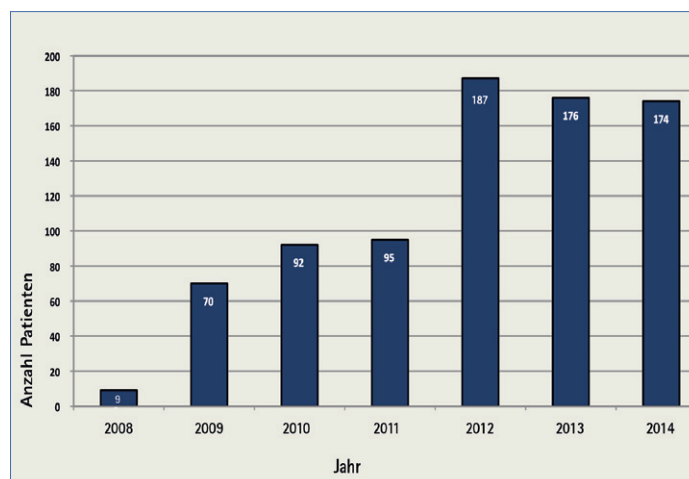
N. Schreiber. Mit dem im Juli erschienenen Controlling-Bericht 2013/2014 informiert die Geschäftsstelle des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. zum dritten Mal über die aktuelle Entwicklung der Integrierten Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen (IVML). Dargestellt werden insbesondere die Patienteneinschlusszahlen sowie die Entwicklung der zentrumsspezifischen Daten.

Insgesamt 804 Patienten wurden seit Projektbeginn bis einschließlich Dezember 2014 für die IVML gemeldet. Während in den Jahren 2009-2011 nur wenige Patienten in die IVML eingeschlossen wurden, hat sich der Patienteneinschluss danach wesentlich erhöht – mit einem Spitzenwert von 187 Patienten in 2012 – und ist seitdem relativ stabil geblieben. Die erhöhte Patientenzahl der letzten drei Jahre im Vergleich zu den Vorjahren zeigt das Potential des Projektes.

Mit rund 71 Prozent ist die Mehrheit der gemeldeten Patienten an einem Hodgkin Lymphom erkrankt. 90 Prozent dieser Hodgkin-Patienten werden innerhalb von Studienprotokollen der GHSg behandelt, nur 10 Prozent werden analog Studienprotokoll oder nach einem individuellen Therapiekonzept nach Rücksprache mit der Studiengruppe behandelt. Über die DSHNHL wurden rund 15 Prozent der Patienten für die IVML gemeldet. Im Gegensatz zur Hodgkin-Studiengruppe wurden hier lediglich knapp über 50 Prozent innerhalb von Studienprotokollen behandelt, bei einem Großteil findet eine individuelle Absprache zwischen dem behandel-

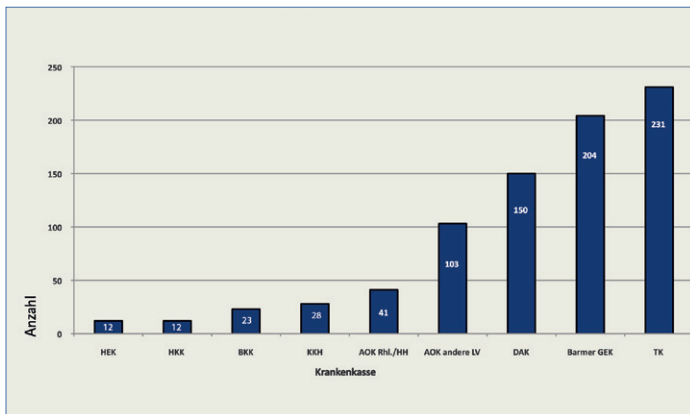
den Arzt und der Studiengruppe statt. Gut 6 Prozent der Patienten werden nach den Vorgaben der Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome (GLSG) und knapp 5 Prozent nach den Konzepten der CLL-Studiengruppe behandelt. Obwohl die HD18-Studie seit Ende Juli 2014 nicht mehr rekrutiert (rund 30 Prozent aller IVML-Patienten wurden innerhalb der HD18-Studie behandelt), ist die Patientenzahl stabil geblieben.

Patienten-Einschluss – pro Jahr (2008-2014)

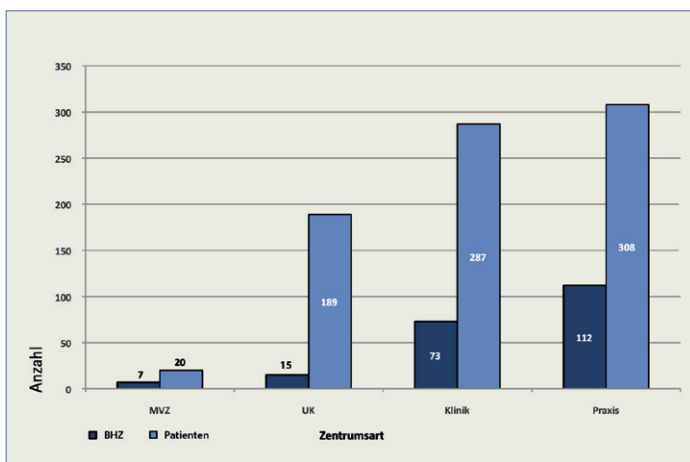


Die am Vertrag teilnehmenden Krankenkassen beschränken sich weiterhin auf die sechs Ersatzkassen Techniker Krankenkasse, Barmer GEK, DAK Gesundheit, KKH Kaufmännische Krankenkasse, HEK Hanseatische Krankenkasse und hkk sowie die AOK Rheinland/Hamburg. Da die AOK Bayern den Vertrag der Integrierten Versorgung von Patienten mit malignen Lymphomen bei jedem eingebrachten Lymphompatienten gegen sich gelten lässt, nehmen auch bereits einige Patienten dieser Krankenkasse an der IVML teil. Zwei weitere AOK Landesverbände und auch einige BKKn lassen den Vertrag in Einzelfällen gegen sich gelten.

IVML Patienten je Krankenkasse



Anzahl Patienten/Zentren- pro Zentrumsart



Mehr als die Hälfte der 207 IVML-Behandlungszentren sind hämatologisch-onkologische Schwerpunktpraxen. Daraufhin folgen anteilmäßig Kliniken, Unikliniken und MVZ. Verteilt sind die Behandlungszentren relativ gleichmäßig im Bundesgebiet, die meisten Behandlungszentren verteilen sich auf die Postleitzahlgebiete 2,3,4 und 8.

Um eine Analyse der erhobenen klinischen Daten durchführen zu können, sind wesentlich mehr Patienten in möglichst vielen Lymphomentitäten erforderlich. Alle IVML-Behandlungszentren sind somit aufgefordert, weiterhin möglichst viele Patienten für die IVML zu melden. Alle erforderlichen Unterlagen und aktuellen Informationen können auf der KML-Website unter www.lymphome.de/ivml abgerufen werden. Dort findet sich auch eine aktualisierte Liste aller an der IVML teilnehmenden Stu-

dien. Denn 2014 sind dem KC Onkologie beim MDK Nordrhein weitere Lymphom-Studien für die Integrierte Versorgung zur Begutachtung vorgelegt worden. Von den insgesamt neun vorgelegten Studienprotokollen wurden 2015 fünf positiv bewertet und stehen ab sofort für die Meldung von IVML-Patienten zur Verfügung:

- PTLD2-Protokoll (DPTLDSG)
- ECWM-1-Protokoll (Europäisches Konsortium Morbus Waldenström)
- CLL12-Protokoll (DCLLSG)
- ReBeL / HOVON110FL-Protokoll (GLSG)
- GERMAIN-Protokoll (OSHO)

Zudem wurde dem MDK von der DSHNHL eine aktualisierte Version der OPTIMAL>60 Studie vorgelegt, die das Protokoll um eine PET/CT-Untersuchung als obligatorische Eingangsuntersuchung vor Therapiebeginn erweitert. Dadurch soll ermittelt werden, ob eine Veränderung der Therapie bewirkt werden würde, wenn sich aufgrund der PET/CT-Untersuchung die Zuordnung zum Ann-Arbor-Stadium verändert hätte und welchen Einfluss diese Untersuchungsmethode auf die Prognose des Patienten hat. Vom KC Onkologie wird diese Protokollerweiterung um eine obligatorische initiale PET/CT-Untersuchung ausdrücklich unterstützt, da sie der Intention des G-BA, weitere Daten zur Nutzenbewertung der PET-Diagnostik bei Lymphompatienten zu generieren, entspricht. Eine Kostenübernahme der Gesetzlichen Krankenversicherung für diese PET-Untersuchung wird deshalb vom MDK empfohlen.

Weitere Informationen:

Natalie Schreiber
 KML | Versorgungsmanagement
 Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML)
 Geschäftsstelle | Uniklinik Köln
 D-50924 Köln
 ☎ 0221 478-96008
 📠 0221 478-96001
 ✉ natalie.schreiber@uk-koeln.de
 🌐 www.lymphome.de

KML-Videoberichte von der 13th ICML in Lugano



"The making of ..." - Prof. Dr. Michael Hallek bei der Aufnahme des Grußwortes in Lugano (Foto: S. Hellmich)

S. Hellmich. Die internationale Konferenz zu malignen Lymphomen in Lugano ist das weltweit wichtigste Forum von Ärzten und Wissenschaftlern, um sich über die Grundlagen und klinischen Aspekte lymphoider Neoplasien auszutauschen. Mehr als 3.500 Experten aus der ganzen Welt besuchten diese Konferenz vom 17.-20. Juni 2015. Erstmals und in Kooperation mit den Veranstaltern berichtete das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) mit kurzen Videovorträgen von diesem Treffen. Renommiertere Vertreter der KML-Studiengruppen und führender onkologischer Kliniken fassten die Highlights ihres jeweiligen Fachgebietes zusammen und prä-

sentieren diese in 5-15 minütigen Berichten. Diese und die dazugehörigen Vortragsfolien können von KML-Website www.lymphome.de/13-ICML aufgerufen werden:

- Grußwort | Michael Hallek
- Hodgkin Lymphom | Andreas Engert
- Indolente Lymphome | Wolfgang Hiddemann
- Aggressive Lymphome | Michael Pfreundschuh
- CLL | Clemens Wendtner
- ZNS-Lymphome | Gerald Illerhaus

Angesichts des rasanten Wissensfortschritts, der gegenwärtig im Bereich der Lymphome zu verzeichnen ist, will das KML mit den Videoberichten einen sinnvollen Beitrag zum horizontalen und vertikalen Wissenstransfer leisten. Kurze, prägnante Zusammenfassungen und das gewählte mediale Format ermöglichen es, eine große Gruppe von Medizinern unmittelbar anzusprechen und zeitnah auf aktuelle Fortschritte in diesem Fachgebiet aufmerksam zu machen. Dieses Informationsprojekt wird von den Firmen Janssen-Cilag GmbH, Roche Pharma AG und Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. finanziell unterstützt. Die Firmen hatten keinen Einfluss auf die Inhalte und Art der Darstellung.

Weitere Informationen:

Silke Hellmich, Thomas Nöllgen
KML | Information & Kommunikation
☎ 0221 478-96005, -96007
📠 0221 478-96001
✉ silke.hellmich@uk-koeln.de
✉ thomas.noellgen@uk-koeln.de
🌐 www.lymphome.de/13-ICML

KML-Fortbildungsreihe „CLL“ und „Multiples Myelom“ startet!

Th. Nöllgen. Das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. wird in den nächsten 18 Monaten seine erfolgreiche Fortbildungsinitiative zu den Themen „Multiples Myelom“ und „Chronische Lymphatische Leukämie“ fortsetzen. Um möglichst viele Ärztinnen und Ärzte mit den neuesten Entwicklungen in der Lymphomdiagnostik und -therapie vertraut zu machen, können Krankenhäuser einen KML-Experten als Referenten buchen. Dieser berichtet dann vor Ort über die aktuellen Therapieentwicklungen seines Spezialgebietes. Die Koordination und Terminabsprache wird durch das KML geleistet. Der Vortrag und die Koordination ist für die Krankenhäuser kostenlos. Diese müssen nur den Rahmen für diese Veranstaltung organisieren, z.B. Ärzte der Region einladen und Beantragung von Fortbildungspunkten. Die Finanzierung der Fortbildungsreihe „Multiples Myelom“ wird durch die Firma Janssen-Cilag GmbH unterstützt. Die Roche Pharma AG und die Janssen-Cilag GmbH fördern die Durchführung der Fortbildungsreihe „Chronische Lymphatische Leukämie“. Die unterstützenden Unternehmen haben keinen Einfluss auf die Inhalte der Vorträge.

Krankenhäuser, die Interesse an einer KML-Fortbildung im eigenen Haus haben, können sich ab sofort an die KML-Geschäftsstelle wenden. Dort wird dann in enger Absprache mit den Krankenhäusern die Terminabsprache mit den jeweiligen Referenten koordiniert. Ansprechpartnerin im KML für diese Buchungen ist Angelika Stadelmann, Tel. 0221 478-96000, E-Mail: angelika.stadelmann@uk-koeln.de.

Weitere Informationen:

Thomas Nöllgen
KML | Projektassistenz
✉ thomas.noellgen@uk-koeln.de
☎ 0221 478-96007
📠 0221 478-96001

Neue Substanzen in der Myelomtherapie

H. Goldschmidt, M.-S. Raab, S. Knop, H. Einsele. Nachdem über 30 Jahre die klassische Chemo- und Strahlentherapie die einzigen Modalitäten der Therapie des Multiplen Myeloms (MM) waren, haben die Hochdosistherapie gefolgt von der autologen Blutstammzelltransplantation sowie der Einsatz von immunmodulierenden Substanzen (IMiDs) und des Proteasominhibitors (PI) Bortezomib die Therapieoptionen des MM (siehe Abb. 1) in Deutschland entscheidend erweitert.

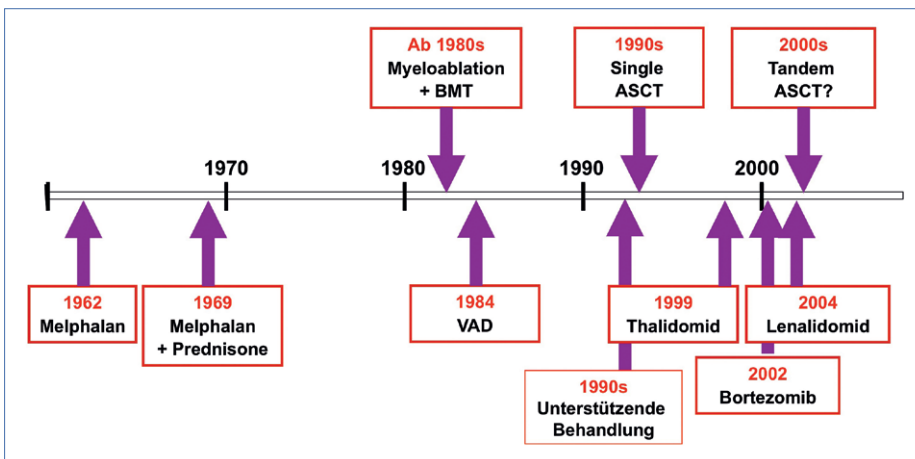


Abb. 1: Diagram adapted von Ludwig, H. ASH 2008

Insbesondere die Kombination von neuen Substanzen mit der Hochdosistherapie hat zu besseren Remissionsqualitäten und zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) geführt, so dass diese Therapieentscheidung bereits initial für oder gegen diese Therapie getroffen werden sollte (siehe Abb. 2).

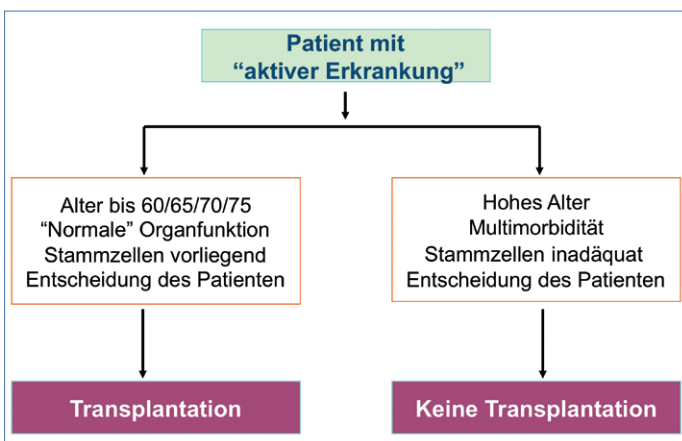


Abb. 2: Diagram adapted von Ludwig, H. ASH 2008

In diesem Artikel werden Therapieoptionen dargestellt, die für die weitere Verbesserung der Myelombehandlung den größten Erfolg versprechen. Der Fokus liegt hierbei auf Medikamenten zur Inhibition von Ubiquitin-Proteasom-Pathways, Histon-Deacetylase-Inhibitoren, Therapien mit IMiDs, monoklonalen Antikörpern, Immun-Checkpoint-Inhibitoren sowie CAR T-Zellen. Weitere Optionen sind Medikamente, die die Mikroumgebung der Tumorzellen beeinflussen sowie zielgerichtete molekulare Therapien. Die Fortschritte im Verständnis der Biologie des Multiplen Myeloms erlauben Behandlungen mit neuen Medikamenten und deren Kombinationen mit kurativem Potential.

Die Beeinflussung des Ubiquitin-Proteasom-Systems durch neue Substanzen

Bortezomib, der erste klinisch angewandte Proteasominhibitor beim MM, hemmt die Aktivität der Proteasomen, jener Proteinkomplexe, die in einer Zelle für den Abbau von fehlerhaften Proteinen zuständig sind. Eine Hemmung dieser geregelten Proteinzerstörung bringt die Proteine innerhalb der Zelle aus dem Gleichgewicht und wirkt sich negativ auf die Signalübertragungswege aus, die notwendig sind, um die Tumorzellen zu erhalten. Zusätzlich werden der Zellzyklus und die DNA-Reparaturmechanismen inhibiert und die Apoptose verstärkt. Mit Bortezomib kann das MM in allen Stadien behandelt werden, die Therapieeffizienz wird durch die Kombination mit Glukokortikoiden, Zytostatika oder IMiDs verstärkt. Durch die subkutane Applikation (= Spritze unter die Haut) konnte die Polyneuropathie im Vergleich zur Infusion in die Vene sowohl bei neudiagnostizierten als auch bei rezidierten Patienten signifikant reduziert werden. Die Notwendigkeit der parenteralen Applikation (= Anwendung unter Umgehung des Darms), die Nebenwirkungen, insbesondere die Polyneuropathie, und das Auftreten von Resistenzen haben zur Entwicklung von Proteasomeninhibitoren der zweiten Generation geführt.

Carfilzomib, ein irreversibler PI, wurde in den USA zur Therapie des rezidierten MM zugelassen, sofern dieses refraktär auf Bortezomib ist und mit einem IMiD behandelt werden muss. Die Therapie mit Carfilzomib kann in Deutschland bei den Krankenkassen beantragt werden und bei einem positiven Votum kann das Medikament importiert werden. Bei rezidierten Bortezomib-naiven Patienten wurde durch die Kombinationstherapie aus Carfilzomib plus niedrigdosiertem Dexamethason eine Gesamtansprechrates (ORR) von 52,2 % erzielt. Diese Ansprechrates war höher als dies bei Bortezomib-behandelten Patienten zu erwarten gewesen wäre (APEX-trial). In der prospektiv randomisierten ENDEAVOR-Studie, die Bortezomib-vorbehandelte Patienten mit Carfilzomib/Dexamethason versus Bortezomib/Dexamethason behandelte, waren das Ansprechen und das PFS durch Carfilzomib signifikant verbessert. In der jüngst publizierten ASPIRE-Studie wurde die Kombination Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason (KRd) versus Lenalidomid/Dexamethason (Rd) ebenfalls bei der rezidierten Myelomkrankung geprüft. Das PFS wurde durch die Dreierkombination von 17,6 auf 26,3 Monate verlängert. Interessanterweise waren die Gesamtnebenwirkungsraten vergleichbar, mit Ausnahmen wie Hypertonie, Dyspnoe und tiefe Beinvenenthrombosen, die im KRd-Arm vermehrt berichtet wurden. Bei neudiagnostizierten Patienten kann durch die Therapie mit KRd eine Gesamtansprechrates von über 95 % erreicht werden und das erwartete progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren liegt bei 92 % bei einem medianen Follow-up von 13 Monaten. Diese Medikamentenkombination ist auch in der Lage, molekulare Remissionen herbeizuführen.

Ixazomib ist ein reversibler oral-applizierbarer Proteasomhemmer. Ixazomib wird gut vertragen. Es tritt nur eine geringe Rate an peripheren Neuropathien auf. In einer Phase-I/II-Studie war die Kombination von Ixazomib plus Lenalidomid/Dexamethason sehr

erfolgreich und erreichte eine Gesamtansprechrate von 90 %. Die Erhaltungstherapie mit Ixazomib nach konventioneller und Hochdosistherapie wird in prospektiv randomisierten Studien untersucht. Ein weiterer oral verfügbarer Proteasomeninhibitor ist Oprozomib, welcher bei Bortezomib-refraktären Patienten wirksam ist.

Histon-Deacetylase-Inhibitoren

Der Grund für die Anwendung von Histon-Deacetylase-Hemmern beim Multiplen Myelom ist ihre Funktion bei der Unterbrechung des Proteinabbaus in den Aggresomen, das sind jene Strukturen, in denen fehlerhafte Proteine für den Abbau gesammelt werden. Die Kombination von Proteasomeninhibitoren und Deacetylase-Hemmern können simultan den proteasom- und aggresombedingten Eiweißabbau hemmen. In Phase-II-Studien wurden die Kombinationen Bortezomib/Vorinostat und Bortezomib/Panobinostat geprüft. Die Resistenz auf den Proteasomeninhibitor Bortezomib konnte bei einem signifikanten Teil der in den Studien behandelten Patienten überwunden werden. In randomisierten Phase-III-Studien wurde durch die Kombination Bortezomib/Dexamethason plus Histon-Deacetylase-Hemmer im Vergleich zur Kombination Bortezomib/Dexamethason ein PFS-Gewinn erzielt. Insbesondere die Kombination von Bortezomib/Dexamethason/Panobinostat führte zu einer 4-monatigen Verlängerung des PFS. Daten zur finalen Beurteilung des OS sind noch verfrüht. Basierend auf den Resultaten der Zulassungsstudie hat Panobinostat eine positive FDA-Zulassung für Patienten zur Drittlinientherapie, welche bereits mit Bortezomib und IMiDs behandelt wurden, erhalten. Ricolinostat ist ein weiterer spezifischer, oral verfügbarer, Deacetylase-Hemmer, Phase I/II-Studien sind aktiviert.

Immunmodulierende Substanzen (IMiDs)

Thalidomid wurde in die Therapie des MM auf Grund der bekannten anti-angiogenen Wirkungen (= Verhinderung der Bildung von Blutgefäßen in Tumorzellen) eingeführt. Untersuchungen konnten zeigen, dass überwiegend die Immunmodulation (= Beeinflussung des Immunsystems) des Thalidomids und der noch potenteren IMiD-Derivate Lenalidomid und Pomalidomid für die Wirksamkeit beim MM verantwortlich ist. In Deutschland sind Thalidomid und Lenalidomid bei refraktärer Erkrankung zugelassen. Pomalidomid kann für die Therapie bei doppelrefraktärer Erkrankung (Lenalidomid + Bortezomib) eingesetzt werden. Die Langzeittherapie mit IMiDs, insbesondere mit Lenalidomid, gewinnt zunehmend an Bedeutung. Bei sowohl für die Transplantation geeigneten Patienten sowie auch bei nicht geeigneten Patienten wird durch eine Langzeittherapie mit Lenalidomid das ereignisfreie Leben (PFS) signifikant verlängert. Nach einer Hochdosistherapie mit nachfolgender Blutstammzelltransplantation zeigen die Erhaltungstherapiestudien mit Lenalidomid übereinstimmend einen positiven Effekt für das PFS. In zwei Studien konnte durch die Therapie mit Lenalidomid auch ein Gewinn für das Gesamtüberleben (= OS) nachgewiesen werden. Auf Grund der Ergebnisse der großen FIRST-Studie hat Lenalidomid die Zulassung zur Primärtherapie durch die amerikanische und europäische Zulassungsbehörden für die Behandlung neu diagnostizierter nicht-transplantierbarer Patienten erhalten. Durch die Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason bis zum Progress konnte im Gegensatz zur fixen 72-Wochen Behandlung mit Lenalidomid/Dexamethason oder Melphalan/Prednison/Thalidomid das PFS hochsignifikant verlängert werden. Das OS der Langzeittherapie mit Lenalidomid/Dexamethason gegenüber einer Standardtherapie mit Melphalan/Prednison/Thalidomid wurde ebenfalls signifikant verbessert. Gegenwärtig werden insbesondere

Biomarker für das Ansprechen der IMiDs untersucht. Die Ubiquitin-Ligase Cereblon konnte als Zielstruktur von Thalidomid aufgezeigt werden. IMiDs sind die Basis von vielen Kombinationstherapien. Insbesondere die Aktivität von therapeutischen monoklonalen Antikörpern wird durch die IMiDs potenziert.

Monoklonale Antikörper

Einen Überblick über die Antigene, welche auf den Stromazellen des Knochenmarks und als Botenstoffe im Netzwerk des Multiplen Myeloms aktiv sind, gibt Abb. 4. Pharmakologisch am weitesten entwickelt ist der voll-humanisierte Antikörper Elotuzumab, der gegen das Zellenoberflächen-Protein SLAMF7 gerichtet ist. Dieses Antigen ist auf Myelom- und Plasmazellen hochexprimiert. Die Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit Elotuzumab plus Lenalidomid/Dexamethason bei Patienten mit rezidierten und refraktärem MM zeigten eine Gesamtansprechrate (ORR) von 92% und ein PFS von 32,5 Monaten. Phase-III-Studien der Kombination Elotuzumab plus Lenalidomid/Dexamethason bei neu-diagnostizierten Patienten oder bei Patienten im Rezidiv wurden aktiviert. Die Ergebnisse der Eloquent 2-Studie, in der Patienten im 1.-3. Rezidiv der Myelomerkrankung behandelt wurden, zeigte einen signifikanten und konsistenten Gewinn an progressionsfreier Zeit.

Verschiedene weitere Antikörper befinden sich in der klinischen Entwicklung, ein weiteres geeignetes Antigen für Antikörper beim MM ist das CD38-transmembrane Protein. Am weitesten vorangeschritten ist hierbei Daratumumab, welches bei einer Myelomerkrankung als Einzelsubstanz aktiv ist. Die ersten vorläufigen Ergebnisse zeigen sehr optimistische Daten für die Therapie mit Daratumumab allein oder in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason bei der refraktären und rezidierten Myelomerkrankung. Weitere Antikörper in klinischer Entwicklung, die gegen das CD38-Antigen gerichtet sind, sind SAR650984 und Mor202. DT062, welcher gegen Syndecan1 (CD138) fokussiert ist, ist mit dem potenten Toxin DM4 gekoppelt. In einer Phase-I/II-Studie zeigt die Kombination von Lenalidomid/Dexamethason mit DT062 eine Gesamtansprechrate von 78 %. Weitere Antikörper befinden sich in der klinischen Prüfung.

Immun-Checkpoint Blockade, CAR T-Zellen, Vakzination und Beeinflussung des Mikromilieus

Beim MM wurde die Bedeutung der Tumorimmunität durch die Ergebnisse der allogenen Transplantation aufgezeigt und bedingt durch den Graft-versus-Myelom-Effekt wurden molekulare Langzeitremissionen nach allogener Transplantation nachgewiesen. Jüngst wurden auch monoklonale Antikörper beschrieben, welche die Interaktion des „programmed cell death 1 (PD-1)“ auf T- oder NK-Zellen und seinen Liganden „programmed death ligand 1 (PD-L1)“ auf Tumorzellen oder tumorunterstützenden Zellen hemmen. Durch eine Therapie mit diesen sogenannten Immun-Checkpoint-Hemmern (= Tumorzellen senden Signale aus, die das Immunsystem bremsen; Checkpoint-Hemmer blockieren diese Signale und aktivieren die Immunabwehr) konnten sowohl bei soliden als auch bei hämatologischen Erkrankungen Remissionen induziert werden.

Erste Ergebnisse über eine erfolgreiche Behandlung des MM mit CD19 CAR T-Zellen nach einer Hochdosistherapie wurden 2014 berichtet. Auf dem EHA 2015 konnte die Gruppe aus Philadelphia über mehrere Patienten berichten, die nach einer Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Blutstammzelltransplantation erfolgreich mit CD19 CAR T-Zellen behandelt wurden. Zukünftige Studien werden Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren in Kombina-

tion mit monoklonalen Antikörpern, Vakzination und/oder IMiDs prüfen.

Eine weitere Option ist die Vakzination (= Impfung), durch die das Immunsystem des Patienten aktiviert wird, Tumorzellen als "fremd" zu erkennen und deren Zerstörung auszulösen. Hierfür sind klinische Studien aktiviert. Durch die Therapie mit neuen Substanzen mit und ohne Stammzelltransplantation gelingt es, die Tumormasse essentiell zu reduzieren und das Immunsystem wieder zu regenerieren, so dass Vakzination sehr erfolgversprechend erscheint.

Weitere Medikamente beeinflussen die Mikroumgebung des Knochenmarks. Hier sind insbesondere CXCL12- und CXCR4-Inhibitoren zu nennen. Plerixafor, ein Inhibitor der CXCL12 Liganden CXCR4, bekannt als Wirkstoff zur Mobilisation von gesunden Knochenmarkstammzellen, wurde als Anti-Myelomtherapie geprüft. Erste ermutigende Daten zur CXCL12-Inhibition durch NOX-A12 wurden kürzlich präsentiert.

Zielgerichtete Therapien beim MM

Basierend auf präklinischen Studien konnten Moleküle identifiziert werden, welche die Signalübertragung beeinflussen und sich als potentielle molekulare Targets zur Therapie des Multiplen Myeloms eignen. Hierbei handelt es sich insbesondere um die Aurora-Kinase A- und B-Inhibitoren, PIM447, das Kinesin-Spindel-Proteine und Nukleo-Transport-Proteine. Der Kinesin-Spindel-Inhibitor Filanesib (ARRY-520) bedingt die Apoptose beim MM und wird in Phase I/II-Studien evaluiert. Prüfungen von Kombinationen aus Filanesib mit Bortezomib/Dexamethason sowie Carfilzomib/Dexamethason sind aktiviert.

Genomische Analysen zur Identifizierung neuer therapeutischer Zielstrukturen

Das MM ist durch komplexe genomische Alterationen (= Veränderungen des Erbgutes) charakterisiert. Eine einzige prädominante Zielmutation konnte nicht identifiziert werden. Die Mehrzahl der Mutationen beim MM sind bereits bei der Gammopathie unbestimmter Signifikanz und beim Smoldering Multiple Myeloma

nachweisbar. Klinische Erfahrungen sind zur BRAF-Mutation beschrieben. Diese Mutation tritt bei 4 % der Patienten mit MM auf. Vemurafenib hat ein Ansprechen bei Patienten mit der BRAF-Mutation induzieren können. Gegenwärtige Untersuchungen zeigen, dass die Zahl der Mutationen beim refraktären MM signifikant zunimmt.

Zusammenfassung

Die neuen Substanzen zur Therapie des MM und der Mikroumgebung der Knochen haben mit und ohne Blutstammzelltransplantation das Gesamtüberleben der Patienten verdreifacht. Es ist zu erwarten, dass die translationale Forschung neuen Fortschritt bedingen wird. Genomische, epigenomische und proteomische Profilierungsstudien sind aktiviert und werden das Verständnis der Myelompathogenese verbessern sowie neue molekulare Targets identifizieren. Die aktive und passive Immuntherapie des MM wird an Bedeutung gewinnen. Basierend auf der verbesserten Verträglichkeit werden Therapieoptionen zunehmend beim Hochrisiko-smoldering-Myeloma evaluiert.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt
 PD Dr. Marc-Steffen Raab
 Medizinische Klinik V
 Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und DKFZ Heidelberg
 Im Neuenheimer Feld 410
 69120 Heidelberg

Prof. Dr. Hermann Einsele
 PD Dr. Stefan Knop
 Medizinische Klinik und Poliklinik II
 Universitätsklinikum Würzburg
 Oberdürrbacherstrasse 6-8
 97070 Würzburg

Tabelle Wirkstoffe

Proteasom-Hemmer

Diese Substanzen hemmen die Aktivität der Proteasomen, jener Proteinkomplexe, die in einer Zelle für den Abbau von fehlerhaften Proteinen zuständig sind. Eine Hemmung dieser geregelten Proteinzerstörung bringt die Proteine innerhalb der Zelle aus dem Gleichgewicht und wirkt sich negativ auf die Signalübertragungswege aus, die notwendig sind, um die Tumorzellen zu erhalten.

| Wirkstoffe | Spezifischer Wirkmechanismus | Zulassung |
|-------------|---|-----------|
| Bortezomib | reversible Hemmung des 26S-Proteasoms | |
| Carfilzomib | irreversible Hemmung des 20S-Proteasom | |
| Ixazomib | Reversible Hemmung des 20S-Proteasom | |
| Oprozomib | Irreversible Hemmung des 20s-Proteasoms | |

Histon-Deacetylase-Hemmer (HDACs)

Diese Substanzen unterbrechen den enzymatischen Proteinabbau in den Aggresomen, jenen Strukturen, in denen innerhalb einer Zelle fehlerhafte Proteine für den Abbau gesammelt werden. HDACs sind eine Gruppe von 18 verschiedenen Enzymen. Werden diese gehemmt, kommt es zu einer Akkumulation von acetylierten Histonen. Dadurch wird die Überproduktion von Myelomzellen verlangsamt bzw. der Zelltod (Apoptose) dieser Zellen bewirkt.

| Wirkstoffe | Wirkmechanismus | Zulassung |
|--------------|---|-----------|
| Vorinostat | Nicht-selektive Hemmung von Histon-Deacetylase (HDAC) | |
| Panobinostat | Nicht-selektive Hemmung von Histon-Deacetylase (HDAC) | |
| Ricolinostat | Selektive Hemmung der HDAC-6 | |

Immunmodulierende Substanzen (IMiDs)

Wirkstoffe, die das Immunsystem verändern, so dass dieses die Tumorzellen bekämpft; darüber hinaus wirken einige dieser Substanzen auch auf die Tumorzellen oder behindern deren Austausch mit dem sie umgebenden Gewebe (= Stroma)

| Wirkstoffe | Wirkmechanismus | Zulassung |
|-------------|--|-----------|
| Thalidomid | anti-angiogene Wirkung: hemmt Wachstumsfaktoren wie VEGF; dadurch kommt es zu einer Verhinderung der Bildung von Blutgefäßen in Tumorzellen | |
| Lenalidomid | Hemmung der Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen, Hemmung der Produktion entzündungsfördernder (proinflammatorischer) Zytokine, insbesondere TNF- α und Interleukin-6 und Interleukin-12, Antiangiogenese (Verhinderung oder Minderung der Gefäßneubildung), Stimulation von T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und in der Folge Verbesserung der durch diese Zellen vermittelte Immunität gegen Tumorzellen, Erhöhung der natürlichen Killer-T-Zellen (NKT-Zellen) Steigerung der Blutbildung (Erythropoese) | |
| Pomalidomid | Verstärkt die Proliferation aktivierter T-Zellen, erhöht die Produktion von für eine effektive Immunantwort relevanten Zytokinen (Interferon- γ , Interleukin-2), reduziert dem Myelom förderliche Immunfaktoren wie Interleukin-6, verstärkt die NK-Zell-vermittelte Apoptose von Tumorzellen, verbessert die Rekrutierung von Monozyten, Gedächtnis-T-Zellen und dendritischen Zellen | |

Monoklonale Antikörper

| Wirkstoffe | Wirkmechanismus | Zulassung |
|---|-----------------|-----------|
| Elotuzumab | | |
| Daratumumab | | |
| SAR650984 | | |
| Mor202 | | |
| DT062 | | |
| Immun Checkpoint Blockade, CAR-T-Zellen, Vakzination und Beeinflussung des Mikromilieus | | |

Aktuelle Studienkonzepte der DCLLSG

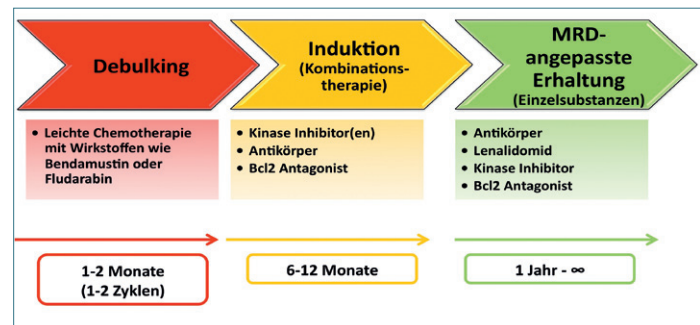
A. Fink. Die Chemoimmuntherapie ist derzeit die Standardbehandlung der CLL, sowohl für die fitten Patienten, die FCR oder BR erhalten, als auch für die Patienten mit Begleiterkrankungen (= Komorbiditäten), die mit Chlorambucil plus Obinutuzumab oder ggf. anderen CD20-Antikörpern behandelt werden. Dadurch können im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie langanhaltende Remissionen erreicht werden.

Mit der Entwicklung zahlreicher neuer Substanzen, wie z.B. BTK- oder Bcl2-Inhibitoren, stellt sich die Frage, wie diese am besten eingesetzt werden können, um im Vergleich zu den jetzigen Standards sowohl eine Verbesserung der Effektivität als auch eine Verringerung der Toxizität zu erreichen. Im Prinzip ergeben sich drei Möglichkeiten: Zunächst könnte man drei oder vier der effektivsten Substanzen kombinieren, um in einer auf ca. sechs Monate begrenzten Therapie die bestmögliche Remission zu erzielen. So könnte man z.B. die Kombination von FCR + BTK-Inhibitor oder FCR + Bcl2-Inhibitor gegenüber dem derzeitigen Standard FCR testen. Die Ergebnisse dieses Vergleiches lägen sicher erst in mehreren Jahren vor, außerdem würde eine solch intensive Therapie wohl nur von den besonders fitten und jüngeren CLL-Patienten vertragen werden. Die zweite Möglichkeit bestünde darin, die neuen Substanzen zunächst als Monotherapie einzusetzen, bis das bestmögliche Therapieergebnis erzielt ist und beim Versagen der Therapie ggf. auf andere Substanzen, wiederum als Monotherapie, zurückzugreifen. Möglicherweise könnte dies bei nicht so fitten Patienten eine Option sein, allerdings kann die Entwicklung von leukämischen Subklonen die Therapiemöglichkeiten einschränken. Zudem sind Probleme bei der Compliance des Patienten bei langandauernden Therapien zu befürchten. Die dritte Möglichkeit, und dies wird von der DCLLSG in einer Serie von Phase-II-Protokollen aktuell getestet, besteht in einer sequentiellen Kombination der Substanzen, der sogenannten Triple-T-Therapie (= Tailored, Targeted, Total MRD-Eradication). Diese ist auf die individuelle Tumorlast zugeschnitten und hat das Ziel, die MRD-Negativität bei gleichzeitiger Verringerung der Toxizität zu erreichen. Die Therapie besteht aus drei Teilen: Debulking, Induktion und Erhaltung.

Das Debulking mit 1-2 Zyklen Bendamustin wird variabel eingesetzt, um die Tumorlast bei Patienten mit entweder hohen Lymphozytenzahlen im peripheren Blut oder großen Lymphknoten zu verringern. Damit können alle mit hoher Tumorlast verbundenen Nebenwirkungen wie Zytokin-Release-Reaktionen und Tumorlysesyndrom minimiert werden. Bei geringer Tumorlast oder Refraktärität auf Bendamustin kann das Debulking entfallen.

Die Induktion besteht aus 6 Zyklen mit Infusionen eines CD20-Antikörpers, in den DCLLSG-Konzepten wird hier Obinutuzumab bzw. Ofatumumab eingesetzt, ab Zyklus 2 mit zusätzlich täglichen oralen Gaben eines BTK/Bcl2-Inhibitors. Durch die alleinige Gabe des Antikörpers im 1. Zyklus werden die peripheren Lymphozytenzahlen bereits ausreichend gesenkt, um die bei Monotherapie mit einem BTK/Bcl2-Inhibitor auftretenden Nebenwirkungen wie Lymphozytose (= Erhöhung der Lymphozytenzahl im Blut) oder Tumorlyse (= potentiell lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisung bei schneller Zerstörung einer größeren Anzahl von Tumorzellen) entscheidend zu minimieren. Die Kombination des Antikörpers mit dem Inhibitor wird 6 Monate lang gegeben, damit soll ein sehr gutes klinisches Ansprechen erreicht werden.

Sequentielles Triple-T-Konzept:



nach: Hallek, *Hematology Am Soc Educational Program ASH 2013*

Die Maintenance (= Erhaltung) wird bis zu einer Gesamtdauer von höchstens 24 Monaten in Abhängigkeit des erreichten MRD-Niveaus gegeben. Patienten, die nach der Induktion bereits MRD-negativ sind, erhalten lediglich noch drei Monate lang eine Monotherapie mit einem BTK/BCL2-Inhibitor. Bei Patienten, die erst im Verlauf der Erhaltung eine MRD-Negativität erreichen, wird die Monotherapie weitere drei Monate fortgeführt. Alle anderen Patienten beenden die Erhaltung nach 24 Monaten. Die DCLLSG hat vier Studien mit diesem Konzept auf den Weg gebracht, die sich im Wesentlichen durch die verwendeten Wirkstoffe unterscheiden:

Die CLL2BIG-Studie (Debulking mit Bendamustin, Antikörper Obinutuzumab, BTK-Inhibitor Ibrutinib) ist seit Januar 2015 aktiv und wird im Juli voraussichtlich die benötigten 62 Patienten rekrutiert haben.

Die CLL2BAG-Studie (Debulking mit Bendamustin, Antikörper Obinutuzumab, BCL2-Inhibitor Venetoclax) hat im Mai 2015 mit der Rekrutierung begonnen, im Juni 2015 waren bereits 12 Patienten eingeschlossen.

Die CLL2BCG-Studie (Debulking mit Bendamustin, Antikörper Obinutuzumab, PI3K-Inhibitor Idelalisib) hat im Mai 2015 mit der Rekrutierung begonnen, im Juni 2015 waren bereits 8 Patienten rekrutiert.

Die CLL2BIO-Studie (Debulking mit Bendamustin, Antikörper Ofatumumab, BTK-Inhibitor Ibrutinib) wird derzeit auf den Weg gebracht und wird im 2. Quartal 2015 bei den Behörden und der Ethikkommission eingereicht werden.

Das Gesamtstudienkonzept der DCLLSG umfasst neben diesen Phase-2-Studien drei weitere große Phase-3-Studien sowohl für nicht-therapiebedürftige Patienten in frühen Stadien (CLL12), für erstmals zu behandelnde, komorbide Patienten, für die eine intensive Immunchemotherapie nicht in Frage kommt (CLL14) sowie eine Erhaltungstudie für Hochrisikopatienten nach Erstlinientherapie (CLL11). Das Konzept für die Nachfolgestudie der CLL10-Studie (CLL13) wird noch wissenschaftlich diskutiert. In der Rezidivsituation wird innerhalb der CLLR3-Studie der Wert des neuen CD20-Antikörpers Obinutuzumab mit randomisiert FC oder B getestet. Bislang wurden bereits 11 Patienten eingeschlossen.

Das DCLLSG-Register wird in überwältigendem Engagement von den teilnehmenden Zentren unterstützt. Bereits 1.850 Patienten konnten bis Juni 2015 eingeschlossen werden. Das Register wird immer spannender werdende Daten einschließlich des zytogeneti-

schen Risikoprofils zum gesamten Krankheitsverlauf der CLL liefern können, wie z.B. zum Gesamtüberleben, zu Spättoxizitäten und den eingesetzten Erstlinien- und Salvagetherapien.

Alle Informationen zu den DCLLSG-Studien können im KML-Studienregister unter www.lymphome.de oder von der DCLLSG-Website www.dcllsg.de abgerufen werden.

Weitere Informationen:

Dr. med. Anna-Maria Fink
Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)
☎ 0221 478-88198
✉ anna-maria.fink@uk-koeln.de

KÜRZLICH AKTIVIERTE STUDIEN

| Studie | Gruppe | Status | IVML | Voraussetzungen | Studienkonzept |
|---|--------|--------|-----------|---|--|
| Chronische lymphatische Leukämie (CLL) | | | | | |
| CLL14 | DCLLSG | aktiv | nein | Stad. Binet C oder therapiebedürftige Stad. A und B, relevante Komorbidität | Primärtherapie; Bendamustin (abhängig von Tumorlast), danach GA101 + ABT199, danach Erhaltungstherapie mit ABT199 versus Erhaltungstherapie aus GA101 + Chlorambucil |
| CLL2 BIG | DCLLSG | aktiv | vorgelegt | alle Patienten mit CLL | Primär- & Rezidivtherapie; optionales Debulking mit bis zu 2x Bendamustin, danach 6x Antikörper + Ibrutinib, danach Erhaltungstherapie Antikörper + Ibrutinib |
| CLL2 BCG | DCLLSG | aktiv | vorgelegt | alle Patienten mit CLL | Primär- & Rezidivtherapie; optionales Debulking mit bis zu 2x Bendamustin, danach 6x GA101 + Idelalisib, danach Erhaltungstherapie mit GA101 + Idelalisib |
| CLL2 BAG | DCLLSG | aktiv | vorgelegt | alle Patienten mit CLL | Primär- & Rezidivtherapie; optionales Debulking mit bis zu 2x Bendamustin, danach 6x GA101 + ABT199, danach Erhaltungstherapie mit GA101 + ABT199 |
| Multiples Myelom (MM) | | | | | |
| HD6 | GMMG | aktiv | vorgelegt | 18-70 J. | Primärtherapie; Kombination von Bortezomib + Lenalidomid mit monoklonalem Antikörper (Hochdosiskonzept) |
| Mantelzell Lymphom (MCL) | | | | | |
| MCL elderly R2 | MCLnet | aktiv | vorgelegt | nicht vorbehandelt, ≥ 65 J. oder 60-65 J., für HD-Therapie nicht geeignet | Primärtherapie; 8x R-CHOP vs. 6x R-CHOP/R-HAD; bei CR/PR: Rituximab-Erhaltung vs. Rituximab-/Lenalidomid-Erhaltung (Phase III) |
| Morbus Waldenström (MW) | | | | | |
| ECWM-R1 | ECWM | aktiv | vorgelegt | Morbus Waldenström | Rezidivtherapie; Wirksamkeit des BTK-Inhibitors Ibrutinib in Kombination mit Rituximab |

Neues aus der Industrie

Studie vergleicht Carfilzomib mit Bortezomib beim Multiplen Myelom

Die Phase-3-Studie ENDEAVOR untersucht, ob die Kombination von Carfilzomib und niedrig dosiertem Dexamethason bei Patienten mit einem rezidierten Multiplen Myelom der entsprechenden Kombination mit Bortezomib überlegen ist. Die Ergebnisse der ersten Zwischenanalyse werden beim ASCO-Kongress 2015 vorgestellt (Dimopoulos MA et al., ASCO 2015, Abstr. #8509). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. 929 Patienten, die ein bis drei vorhergehende Therapieregime erhalten hatten, wurden 1:1 randomisiert und erhielten Carfilzomib (56 mg/m² mit einer Startdosierung von 20 mg/m²) bzw. Bortezomib (1,3 mg/m²) jeweils in Kombination mit 20 mg Dexamethason bis zum nächsten Krankheitsprogress. Bortezomib wurde s.c. oder i.v. angewendet. Die Studie

wurde an 235 Zentren weltweit durchgeführt. Weitere Informationen zu dieser Studie sind zugänglich unter www.clinicaltrials.gov (NCT01568866). Carfilzomib, ein Proteasominhibitor der 2. Generation, wurde im Juli 2012 von der FDA für Patienten zugelassen, die zuvor mindestens zwei Therapien erhalten haben, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz (IMiD), und bei denen während der letzten Behandlung bzw. innerhalb von 60 Tagen nach deren Abschluss eine Progression eingetreten war. Ein Zulassungsantrag ist bei der EMA eingereicht.

Weitere Informationen:

Amgen GmbH

☎ 089 149090-0

🌐 www.amgen.de

Zulassung von Lenalidomid für die Erstlinientherapie

Lenalidomid ist seit Februar 2015 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom (MM), die nicht transplantierbar sind, zugelassen. Die Zulassung basiert auf den Daten der beiden Phase-III-Studien MM-020 (FIRST; Benboubker L et al., NEJM 2014;371:906–17) und MM-015 (Palumbo A et al., NEJM 2012;366:1759–69). In der FIRST-Studie mit 1.623 Patienten erhielten diese randomisiert entweder Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) bis zum Progress oder dieses Regime (Rd18) bzw. Melphalan, Prednison, Thalidomid (MPT) jeweils über 72 Wochen. In der MM-015-Studie erhielten die Patienten Melphalan, Prednison, Lenalidomid gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie bis zum Progress (MPR-R) oder MPR oder MP jeweils über 9 Zyklen. Beide Studien zeigen einen Vorteil der Therapie mit Lenalidomid bis zum Progress im Vergleich zu einem vordefinierten Zeitraum. Diese führte als Rd- oder MPR-R-Regime zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Darüber hinaus zeigte sich in der MM-020-Studie ein positiver Trend im Gesamtüberleben. Rd bietet Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom als neue Therapieoption ein Melphalan-freies, orales Regime mit hoher Effektivität bei bekanntem Sicherheitsprofil.

Weitere Informationen:

Celgene GmbH

☎ 0 89 451519-010

🌐 www.celgene.de

CLL-10 Studie: Fitte ältere Patienten profitieren von BR

Bei der ASH-Tagung 2014 wurden die Endergebnisse der CLL-10 Phase-III-Studie vorgestellt (Eichhorst B et al., ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2014 Dec 5;124(21):19). Fitte Patienten mit behandlungsbedürftiger CLL hatten randomisiert entweder sechs Zyklen FCR (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) oder BR (Bendamustin, Rituximab) erhalten. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 35,9 Monaten war die Gesamtansprechrate in beiden Armen gleich, wobei unter FCR mehr komplette Remissionen erzielt wurden und mehr Patienten MRD-negativ waren. Die Subgruppe der Patienten unter 65 Jahren profitierte bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) am stärksten von FCR. Bei Patienten über 65 Jahren gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Nach drei Jahren war auch das Gesamtüberleben nicht signifikant verschieden unter BR (92,2 %) und FCR (90,6 %). FCR führte signifikant häufiger zu schwerwiegender hämatologischer Toxizität (Neutropenien, schwere Infektionen, auch verzögert). Die therapieassoziierte Mortalität betrug unter FCR 3,9 % und unter BR 2,1 %. In den aktuellen DGHO-Leitlinien gilt BR als Therapieoption für fitte, ältere Patienten.

Weitere Informationen:

Mundipharma GmbH

☎ 06431 701-0

🌐 www.mundipharma.de

Studie belegt klinische Wirksamkeit von Rituximab SC beim DLBCL

Rituximab SC (= subkutane Applikation) ist für die Behandlung von Patienten mit diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) und follikulärem Non-Hodgkin Lymphom zugelassen. Die MABEASE-Studie erhebt erstmals auch beim DLBCL Wirksamkeitsdaten für Rituximab SC und wurde auf dem EHA 2015 als orale Präsentation diskutiert (Lugtenburg P et al., EHA 2015 Vienna, #S483). 576 Patienten mit nicht-vorbehandeltem DLBCL wurden für diesen validierten Wirksamkeitsvergleich im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten jeweils acht Gaben Rituximab SC (Fixdosis 1.400 mg) oder Rituximab i.v. (375 mg/m²) kombiniert mit CHOP. Gesamtansprechrate und Komplettremissionsrate waren vergleichbar (82 % bzw. 52 % für Rituximab SC sowie 83 % bzw. 51 % für Rituximab i.v.). Das Verträglichkeitsprofil war ebenfalls vergleichbar. Damit ist nun sowohl für das follikuläre Lymphom (SABRINA-Studie; Davies A, et al., EHA 2015 Vienna, #P687) als auch für das DLBCL (MABEASE-Studie) neben der pharmakokinetischen Nicht-Unterlegenheit (Davies A, et al. Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):343-52; Salar A et al., JCO 2014, May 15) von Rituximab SC auch die klinische Wirksamkeit durch valide, prospektiv randomisierte Studien belegt.

Weitere Informationen:

Roche Pharma AG

☎ 07624 14-3715

🌐 www.roche.de

Metaanalyse zeigt längeres Überleben mit Brentuximab Vedotin (BV)

Patienten mit einem rezidivierten/refraktären Hodgkin-Lymphom (r/r HL) erreichten mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin (BV) ein medianes Gesamtüberleben (mOS) von 40,5 Monaten (Gopal et al. Blood 2013;122:4382). Besonders günstig zeigte sich die Prognose bei einer Komplettremission: Nach medianen 53,3 Monaten waren 47 % der Patienten weiterhin progressionsfrei (Gopal et al. Blood 2015;19;125:1236-43). In diesem Jahr wurde beim EHA-Kongress eine Metaanalyse präsentiert, die BV anderen Therapien beim r/r HL gegenüberstellt (EHA 2015: Bonthapally et al., Abstr. #3520). Die systematische Literaturanalyse identifizierte 40 Studien mit 2.518 Patienten und anderen Therapien als BV (Chemotherapie: n=8; allogene SCT: n=21; andere: n=11). Voraussetzung war ein Patientenanteil von ≥ 50 % mit einem Rezidiv nach ≥ 1 autologen Stammzelltransplantation (SCT). Das geschätzte mOS betrug in den 40 Studien 26,4 Monate (95 % CI: 23,5;28,5) im Vergleich zu 40,5 Monaten (95 % CI: 30,8;NA) unter BV (p<0,0001). Direkte Vergleichsstudien fehlen bisher. Die Gegenüberstellung in der Metaanalyse liefert Hinweise, dass BV bei Patienten mit einem r/r HL ein längeres Gesamtüberleben bietet als andere Therapien.

Weitere Informationen:

Takeda Pharma Vertrieb

GmbH & Co. KG

🌐 www.takeda.de

Hilfe & Unterstützung

Psychoonkologische Angebote werden zunehmend zum Qualitätsstandard in der Onkologie

M. Kusch. Nachdem 2007 in dem evidenzbasierten Bericht „Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs“ der amerikanischen Akademie der Wissenschaften gefordert wurde, den psychosozialen Bereich vollständig in die Krebstherapie einzubeziehen, haben sich psychoonkologische Organisationen verschiedener Länder zusammengeschlossen und den „IPOS International Standard of Quality Cancer Care“ formuliert. Dieser besagt, dass eine qualitativ angemessene Krebstherapie die emotionale Belastung von Krebspatienten routinemäßig erfassen und den psychosozialen Bereich in die Routineversorgung integrieren müsse. In Deutschland wird die Bedeutung des psychosozialen Bereichs für die Krebstherapie im „Nationalen Krebsplan“ der Bundesregierung aufgegriffen (Handlungsfeld 2, Ziel 9). Gefordert wird, dass alle Krebspatienten bei Bedarf eine angemessene psychoonkologische Versorgung erhalten können. Um dies zu erreichen, soll die Früherkennung des psychosozialen Unterstützungsbedarfs sowie behandlungsbedürftiger psychischer Störungen bei Krebspatienten und ihren Angehörigen verbessert und die notwendige psychoonkologische Versorgung im stationären und ambulanten Bereich sichergestellt werden.

2014 wurde dieses Ziel durch die Veröffentlichung der ersten evidenzbasierten Leitlinie zur Psychoonkologie konkretisiert: Die S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ stellt die medizinische Evidenz und den Konsens der wissenschaftlichen Fachgesellschaften zu allen Aspekten der psychoonkologischen Versorgungsstrukturen und -prozesse sowie zur Qualitätssicherung dar. Da die in den Leitlinien enthaltenen Empfehlungen voraussichtlich in den kommenden Jahren in die Liste der Qualitätsindikatoren für die Zertifizierung von Krebszentren aufgenommen werden, bauen onkologische Einrichtungen in ganz Deutschland zunehmend ihre psychoonkologischen Dienste aus und entwickeln standardisierte Behandlungspfade. Damit schreiben sie fest, auf welchen Wegen ein Krebspatient ein seinem Bedarf entsprechendes psychoonkologisches Angebot findet und im stationären und ambulanten Versorgungssektor psychoonkologisch betreut wird. Instrumente zur Bedarfserkennung sind zum Beispiel der Hornheider Fragebogen oder die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS). Erste Erfahrungen mit dem Einsatz des HADS zeigen, dass rund 50 Prozent der ersterkrankten Krebspatienten psychisch hoch belastet sind und einer psychoonkologisch-psychotherapeutischen Untersuchung bedürfen. Entsprechende Angebote werden von Kliniken oft in Form einer gestuften Versorgung angeboten:

- Stufe I: psychoonkologische Basisversorgung durch das onkologische Behandlungsteam für alle Krebspatienten
- Stufe II: psychosoziale Versorgung durch speziell geschultes Fachpersonal für Krebspatienten mit konkreten psychosozialen Problemen und Belastungen
- Stufe III: psychoonkologisch-psychotherapeutische Beratung und Behandlung für Krebspatienten mit klinisch relevanten psychischen Belastungen oder Störungen.

Eine weitergehende, den ambulant-stationären Bereich übergreifende Versorgung soll durch die Kooperation der stationär tätigen Psychoonkologen mit den Kollegen aus psychosozialen Krebsberatungsstellen realisiert werden. Krebspatienten, die aktuell einen psychosozialen Unterstützungsbedarf haben und deren Behandlungszentrum noch nicht über integrierte Behandlungspfade verfügt, sollten ihren behandelnden Arzt nach entsprechenden Angeboten fragen. Ebenso helfen auch die Krebsberatungsstellen vor Ort weiter.

Weitere Informationen:

PD Dr. phil. Michael Kusch
Leiter Psychoonkologische Versorgungsforschung
im Verein LebensWert an der Uniklinik Köln

☎ 0221 478-87410

📠 0221 478-87414

✉ michael.kusch@uk-koeln.de

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
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

Die Verantwortung der namentlich gekennzeichneten Beiträge liegt bei den Autoren. Die Beiträge aus der Industrie sind Firmendarstellungen und stellen keine Therapieempfehlungen des KML dar.

Der Druck des Newsletters wurde durch mehrere Firmen unterstützt. Die Firmen haben keinen Einfluss auf den Inhalt.

AMGEN

Roche

Celgene

mundi pharma

Takeda