

Inhalt

Kompetenznetz

- Neue KML-Referenzpathologen S. 2
- KML-Informationen S. 2
- Spende der Sparkasse KölnBonn S. 2

Niedergelassene Hämatologen

- Orale Tumorthapie S. 3

Studien & Studiengruppen

- 20 Jahre DCLLGS S. 5
- ASH-Beiträge S. 8
- Neue KML-Studien S. 15

Neues aus der Industrie S. 15

Hilfe & Unterstützung

- The Bird – ein verrückter Kiwi hilft S. 16

Impressum S. 16

Termine

- 10./11.03.2017_FRANKFURT/MAIN
Hämatologie im Wandel 2017
- 30.04.2017_MANNHEIM
KML-Symposium beim DGIM-Kongress
- 05./06.05.2017_HEIDELBERG
6th Heidelberg Myeloma Workshop
- 11.-13.05.2017_WASHINGTON (USA)
3rd Int. Symp. on Childhood, Adolescent
and Young Adult Hodgkin Lymphoma
- 12./13.05.2017_WÖRLITZ
OSHO Frühjahrsberatung
- 19.05.2017_KÖLN
GMMG-Studientreffen
- 03./04.06.2017_ULM
DLH-Patienten-Kongress
- 14.-17.06.2017_LUGANO
14-ICML
- 22./23.09.2017_HEIDELBERG
Myelomtage Heidelberg
- 29.09.-03.10.2017_STUTTGART
DGHO-Jahrestagung
- 13./14.10.2017_GÖTTINGEN
4. Norddeutsches Lymphomforum

Grußwort



Liebe Leserinnen und Leser,

die Ihnen vorliegende Ausgabe des KML-Newsletters ist eine doppelte Jubiläumsausgabe. Es handelt sich um den 30. KML-Newsletter des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. (KML), außerdem wurde die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLGS) in diesem Jahr 20 Jahre alt. Dies gibt mir Anlass zu einem kurzen Rückblick.

Das Kompetenznetz Maligne Lymphome wurde im Dezember 1999 gegründet und hat seitdem wertvolle Strukturen für die Forschung an malignen Lymphomen in Deutschland unterstützt. Der Newsletter versteht sich dabei als wesentliches Informationsmedium für die Studiengruppen und die klinische Lymphomforschung, will aber auch Patienten und Ärzte darüber informieren, welche Konzepte und Studien aktuell verfolgt werden.

Die Deutsche CLL-Studiengruppe hat ihr 20-jähriges Jubiläum im Rahmen eines sehr schönen wissenschaftlichen Kongresses im September in Köln feiern können. In zwanzig Jahren hat die DCLLGS rund 10.000 Patienten rekrutieren und dokumentieren können. Davon wurden fast 7.000 Patienten in vier Generationen randomisierter Studien behandelt, die den Therapiefortschritt bei dieser Erkrankung in der Welt mitgeprägt haben. Vergleicht man die Studienkonzepte aus den Anfangsjahren mit den immer komplexer werdenden aktuellen Studien, erkennt man den enormen Wandel, der sich über die Jahre vollzogen hat. Zu Beginn der Studiengruppenaktivitäten standen vor allem zwei Medikamentengruppen im Fokus: die Alkylanzien mit Chlorambucil und die Purinanaloga, die mit dem Medikament Fludarabin damals gerade eingeführt wurden. Während die erste Studie noch die frühe Verwendung von Fludarabin testete, haben sich alle nachfolgenden Studien bereits mit Kombinationen beschäftigt. Heute haben wir für die Behandlung der CLL zusätzlich Antikörper und auch sogenannte „Targeted Drugs“, welche gezielt und mit weniger Nebenwirkungen die CLL-Zellen zum Absterben bringen. Die aktuelle Frage besteht darin, ob es gelingt, die CLL mit einer Chemotherapie-Feinbehandlung unter Kontrolle zu bekommen. Für diese Konzepte steht die vierte Studiengeneration, insbesondere die Studien CLL13 und CLL14.

Im Rückblick bin ich dankbar für eine wunderbare, erfolgreiche Zusammenarbeit mit vielen Studienärzten und Prüfzentren, aber auch mit einem hochmotivierten Team von Mitarbeitern in Köln. Dankbar bin ich auch für die Kooperation mit vielen Patienten, ohne deren Bereitschaft, sich in Studien behandeln zu lassen und ohne deren permanente Unterstützung keine der Studien hätte aktiviert werden können.

Die Arbeit der DCLLGS ist voll in das Kompetenznetz Maligne Lymphome integriert und hat dieses inzwischen auch räumlich als Nachbarn gewonnen. Ich bin zuversichtlich, dass diese räumliche Nachbarschaft auch in den nächsten Jahren dazu beitragen wird, dass beide Organisationen ihre Arbeit erfolgreich fortsetzen können.

Im Namen des ganzen KML-Vorstandes wünsche ich Ihnen eine angenehme Lektüre, ein frohes Weihnachtsfest und alles Gute für das neue Jahr!

Ihr

Prof. Dr. Michael Hallek

Kompetenznetz

Neu im Panel der KML-Referenzpathologen

B. Fath. Falko Fend (Tübingen) und German Ott (Stuttgart) sind zum 1. November 2016 in das Panel der Referenzpathologen im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) aufgenommen worden. Beide sind seit mehreren Jahren Mitglied im KML und haben ihre Expertise auf dem Gebiet der Lymphomdiagnostik durch zahlreiche wissenschaftliche Publikationen nachgewiesen. Wir wünschen Herrn Fend und Herrn Ott viel Erfolg für ihre neue Tätigkeit.

Liste der KML-Referenzpathologen

Prof. Dr. med. Alfred Feller (Lübeck)
Prof. Dr. med. Falko Fend (Tübingen)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Martin-Leo Hansmann (Frankfurt)
Prof. Dr. med. Wolfram Klapper (Kiel)
Prof. Dr. med. Peter Müller (Ulm)
Prof. Dr. med. German Ott (Stuttgart)
Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald (Würzburg)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Harald Stein (Berlin)

Die Kontaktdaten aller KML-Referenzpathologen findet man auf der KML-Webseite unter:
www.lymphome.de/Projekte/Referenzpathologie/

Weitere Informationen:

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

KML-Informationen stark nachgefragt

S. Hellmich. Im Jahr 2016 hat das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. rund 27.000 Informationsbroschüren und Faltblätter zu Lymphomerkrankungen versendet. Bestellt werden die Broschüren sowohl von Patienten, aber auch von Ärzten, Kliniken und Selbsthilfegruppen.

Ende des Jahres hat das KML drei überarbeitete Nachdrucke realisieren können: Die Faltblätter *Follikuläres Lymphom*, *Multiples Myelom* und *Chronische lymphatische Leukämie (CLL)* wurden von KML-Experten inhaltlich auf den aktuellen Stand gebracht und in einer Auflage von jeweils 10.000 Exemplaren gedruckt. Fast vergriffen ist auch die erst Anfang 2016 überarbeitete und neu aufgelegte Broschüre *Mantelzell-Lymphom*. Auch diese Broschüre wird inhaltlich noch einmal aktualisiert. Die Nachdrucke wurden durch Firmen der pharmazeutischen Industrie unterstützt, ohne dass diese Einfluss auf die Inhalte hatten. Eine Übersicht über alle geförderten Projekte ist unter www.lymphome.de zu finden. Dort können die Broschüren auch herunter geladen werden.

Bestellungen der gedruckten Exemplare sind über den beiliegenden Bestellzettel oder formlos per Mail an lymphome@uk-koeln.de möglich. Die Broschüren werden kostenfrei abgegeben. Spenden, mit der Sie die Arbeit des KML unterstützen, sind jedoch willkommen!

Weitere Informationen:

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



Sparkasse KölnBonn unterstützt das KML mit einer Spende

T. Nöllgen. Mitte September konnte Birgit Fath (KML | Geschäftsführung) eine Spende über 1.000 Euro von der Sparkasse KölnBonn entgegennehmen. Das KML hat bei diesem Geldinstitut sein Vereinskonto und schon öfter konnte Birgit Fath im Gespräch mit Bankberatern auch über die Ziele und Projekte des KML sprechen. Diese fanden so viel Zustimmung, dass die Sparkasse KölnBonn sich nun zum zweiten Mal zu einer Spende entschlossen hat. Vielen Dank für diese Unterstützung! Wenn Sie die Arbeit des KML ebenfalls unterstützen möchten, finden Sie hier die KML-Bankverbindung:

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.
Sparkasse KölnBonn
IBAN DE97 3705 0198 1929 5234 45

Weitere Informationen:

Thomas Nöllgen
KML | Fundraising & Projektmanagement
☎ 0221 478-96007
✉ thomas.noellgen@uk-koeln.de



V.l.n.r.:
Dietmar Hähne,
Dr. Birgit Fath,
Stefan Zimmermann
(Foto: S. Hellmich)

Niedergelassene Hämato-Onkologen

Sprechstunde für orale Tumorthherapie – eine moderne Möglichkeit zur Verbesserung der Patientenadhärenz und Patientensicherheit

F. Kaiser, U. Kaiser, G. Damnali, U. Vehling-Kaiser. In den letzten Jahren zeichnete sich in der Versorgung von Patienten mit malignen Erkrankungen ein zunehmender Trend zur oralen und subkutanen antiproliferativen Therapie ab. Wurden bis 2001 fast ausschließlich zytostatische Substanzen intravenös verabreicht, haben orale und subkutane Tumorthapien, unter anderem die neuen oralen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), inzwischen einen festen Stellenwert in der Versorgung hämatologischer als auch onkologischer Krankheitsbilder: Rund 25 % der antiproliferativen Substanzen werden inzwischen oral verabreicht. Obgleich diese Therapieformen den Patienten häufig zeitintensive Aufenthalte in der Arztpraxis ersparen, muss dennoch eine Kontrolle der Therapie und der damit verbundenen Nebenwirkungen engmaschig erfolgen, da gerade die Behandlung mit TKIs zahlreiche, häufig diffizile Einnahmевorschriften erfordern und oft unterschiedliche Nebenwirkungen mit sich bringen.

Da der Therapieerfolg entscheidend davon abhängt, ob der Patient die Medikamente in der vorgesehenen Menge und zu den vorgesehenen Zeitpunkten einnimmt, man spricht hier von Patientenadhärenz, ist eine kontinuierliche Kontrolle derselben ebenso dringend erforderlich. Bei vielen Patienten ist die Adhärenz oft nur gering ausgeprägt. In der bereits 2009 veröffentlichten Adagio-Studie zeigte sich, dass nur 14 % der Patienten ihren TKI (Imatinib) korrekt einnahmen. Unter Berücksichtigung des dadurch in Frage gestellten Therapieerfolges und der meist sehr hohen Kosten – gerade im Bereich TKI – misst die WHO der Verbesserung der Patientenadhärenz heute mehr Bedeutung zu, als der Entwicklung weiterer TKIs.

Insgesamt gesehen bedeutet das, dass der onkologische Patient nach wie vor regelmäßig in der Facharztpraxis gesehen werden muss. Folgende Probleme stehen bei der Therapie maligner Erkrankungen mit oralen Präparaten im Vordergrund:

- Patienten unterschätzen die Therapie („Es sind ja nur Tabletten!“)
- Patienten nehmen ihre Medikamente nicht regelmäßig oder nicht zeitgemäß ein
- Patienten wollen oder können die oft lange Anfahrtstrecke zur Kontrolluntersuchung in die Facharztpraxis nicht wahrnehmen
- die Aufklärung des Patienten, die Kontrolle von Nebenwirkungen und das Nebenwirkungsmanagement durch den Arzt werden gar nicht oder nur unzureichend vergütet

Für Patienten aus ländlichen Regionen kommen noch folgende Probleme hinzu:

- allgemeiner Landärztemangel
- geringe Dichte spezialisierter onkologischer Einrichtungen
- unzureichender öffentlicher Nahverkehr
- zunehmend geringere Versorgungsmöglichkeiten durch Familienmitglieder

Um dennoch ein sicheres und realitätsnahes Patientenmanagement (Patientenschulung, Kontrolle der Patientenadhärenz und Erfassen der Nebenwirkungen) mit dem erforderlichen Zeitauf-

wand in der täglichen Praxis durchführen zu können, ist es sinnvoll, neue Strukturen zu schaffen. Zwei mögliche Modelle sind die „Sprechstunde für orale und subkutane Tumorthherapie“ sowie die Einrichtung eines „Mobilen onkologischen Dienstes“.

Beide Versorgungsmöglichkeiten setzen die Delegation von bestimmten ärztlichen Aufgaben an speziell geschultes Personal voraus. Ein Beispiel für eine solche spezielle Schulung ist der Zertifizierungskurs „Fachassistent/in für orale und subkutane Tumorthherapie“ für Pflegende und medizinische Fachangestellte in der Onkologie, der von der KOK (Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege) angeboten wird.



Sprechstunde für orale und subkutane Tumorthherapie
(Foto: U. Vehling-Kaiser)

SPRECHSTUNDE FÜR ORALE UND SUBKUTANE TUMORTHERAPIE

Voraussetzungen für die Einrichtung einer solchen Sprechstunde sind:

- Weiterbildung "Fachassistent/in für orale und subkutane Tumorthherapie"
- separater Behandlungsraum
- ausreichend Zeit für eine Beratung
- eigenes Telefon

Aufgaben der Fachassistenten sind:

- Patientencoaching: Umgang mit oralen Substanzen
- Erfassung der Nebenwirkungen
- Erfassung der Patientenadhärenz
- Durchführung von Blutentnahmen und apparativen Untersuchungen (z.B. EKG, Lungenfunktionsuntersuchungen etc.)
- Dokumentation und Evaluation der Ergebnisse
- Befundbesprechung mit dem behandelnden Onkologen/Hämatologen
- ggf. Kontaktaufnahme zum Hausarzt
- ggf. Kontaktaufnahme zu sozialen Diensten (Pflegedienste, Sozialdienste AAPV, SAPV)
- ggf. Kontaktaufnahme zu Studienzentren

Zu Anfang der Therapie empfiehlt sich eine wöchentliche Patientenvorstellung, die je nach Verträglichkeit der Substanz und Grad der Adhärenz auf 2 oder 3 Wochen verlängert werden kann. Eine regelmäßige Vorstellung beim behandelnden Onkologen – z.B. im 4-Wochen Rhythmus sowie bei auftretenden Problemen – ist zwingend erforderlich. Die Festlegung der Medikamentendosis, Dosisänderungen oder Medikamentenumstellung werden nur vom Arzt durchgeführt.



Mobiler Onkologischer Dienst beim Patienten zu Hause
(Foto: U. Vehling-Kaiser)

MOBILER ONKOLOGISCHER DIENST

Zur besseren Versorgung von onkologischen Patienten, die nicht regelmäßig die Praxis aufsuchen können, wurde der „Mobile Onkologische Dienst“ (MOD) vom palliativmedizinischen Netzwerk Landshut in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern im Jahr 2013 errichtet. Zu den Problemen, die eine adäquate Betreuung oft verhindern, gehören:

- trotz Einrichtung von Filialen onkologischer Praxen betragen die Anfahrtswege zum Spezialisten häufig weit über 20 km. Die öffentlichen Verkehrsverbindungen sind, wenn überhaupt, nur spärlich vorhanden und bedeuten häufig lange Fahrstrecken
- neben dem Verdienstausschlag des erkrankten Patienten kommen zusätzlich hohe finanzielle Belastungen durch die erforderlichen Fahrten zur Behandlungsstätte hinzu
- krebserkrankte Patienten sind häufig älter und leiden an Comorbiditäten (= Begleiterkrankungen)
- die familiäre Unterstützung nimmt auch im ländlichen Bereich deutlich ab (weniger Kinder, Kinder sind berufstätig oder verzogen)



AUFGABEN FACHASSISTENT/IN IM MOD

- analog Fachassistent/in Sprechstunde für orale und subkutane Tumortherapie

Bei Bedarf zusätzlich möglich:

- Portkontrolle
- Kontrolle parenterale Ernährung
- Kontrolle Schmerzpumpen

Der MOD soll und darf nicht den Arzt ersetzen und auch keine Therapieentscheidungen treffen, sondern als unmittelbarer Beobachter vor Ort den behandelnden Ärzten alle Probleme, die in der Versorgung des onkologischen Patienten auftreten, ohne Zeitverlust mitteilen. Besonders wichtig ist die Kommunikation und Kooperation mit Hausärzten und Pflegediensten, um Missverständnisse im Versorgungsbereich von Anfang an zu vermeiden.

Der Mobile Onkologische Dienst wurde am 03.07.2013 vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit als Projekt anerkannt und für förderungswürdig erachtet.

LITERATUR

Berger D.: Patientensicherheit. Eine Herausforderung in Klinik und Praxis – nach wie vor. DGHO, OeGHO, SGMNO und SGH Basel, 2015; 24(3): 395-403

Freidank A.: Adhärenz in der Krebstherapie. 1. Fachtagung Orale Krebstherapie, München 2014

Kaiser F., Damnali G., Weiglein T., Haas M., Vehling-Kaiser U.: 18 Monate Mobiler Onkologischer Dienst (MOD) im Onkologischen und Palliativmedizinischen Netzwerk Landshut, Forum, 31(4), 282-286, DOI: 10.1007/s12312-016-0078-9

Kaiser F., JedraBczyk M., Olnhausen A., Damnali G., Haas M., Vehling-Kaiser U.: MOD 2015: 18 Months of „Mobile Oncologic Service“ in Lower Bavaria – a New Path of Ambulant Care for Tumor Patients, Poster, DGHO, Basel, 2015

Kaiser F., Vehling-Kaiser U., Volkenandt M.: Training Courses for Oral and Subcutaneous Tumor Therapy for specialized Nurses – A Survey of the Impact on the Improvement of Professional Patient Care in Oncology, Poster, DKK, Berlin, 2016

Weitere Informationen:

Dr. med. Florian Kaiser
Universitätsmedizin Göttingen
Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie
florian.kaiser@med.uni-goettingen.de

Fachassistentin für orale/subkutane Tumortherapie vor dem MOD-Auto
(Foto: U. Vehling-Kaiser)

Teilnehmer gesucht: Patientenbefragung zur oral-medikamentösen Krebstherapie



M. Kusch, T. Zander. Für manche Patienten ist es schwierig, zu Hause ihre Medikamente so einzunehmen, wie es von ihrem Arzt verordnet wurde. Die Gründe für eine unzureichende Einnahme von Medikamenten sind unterschiedlich und bislang wenig erforscht. Liegt es an den

Tabletten selbst oder an Schluckbeschwerden? Oder mangelt es an Informationen, wie die Tabletten wirken und wie wichtig eine pünktliche Einnahme ist? Gerade bei einer Krebstherapie ist eine korrekte Einnahme der Medikamente für den Therapieerfolg aber besonders wichtig. Um die Hauptursachen und Gründe für die fehlerhafte Einnahme von Medikamenten zu finden und um für Patienten entsprechende Maßnahmen zur Lösung zu entwickeln, führt der Verein LebensWert – Leben mit Krebs – in Kooperation mit der Klinik I für Innere Medizin und dem Centrum für Integrierte Onkologie an der Uniklinik Köln eine Online-Befragung durch. Patienten, die aktuell eine orale Krebstherapie (Einnahme von Tabletten im Zusammenhang mit einer Tumorbehandlung) erhalten, werden gebeten, sich etwas Zeit zu nehmen, um an dieser Befragung zur Therapietreue in der ambulanten Krebstherapie und Erhaltungstherapie (TaKE) teilzunehmen. Die Befragung erfolgt online und ist anonym: Weder Name, Wohnort noch die Kennung des verwendeten Computers werden gespeichert.

Die Online-Befragung finden Betroffene im Internet unter:

- www.umfrageonline.com/s/2fe43c9#
- auf den Seiten des Vereins LebensWert e.V.: www.vereinlebenswert.de
- oder wenn in einer Suchmaschine wie „Google“ folgender Text eingegeben wird: Therapietreue in der oral medikamentösen Krebstherapie

Weitere Informationen:

PD Dr. med. Thomas Zander
Uniklinik Köln | Klinik I für Innere Medizin
50924 Köln

✉ thomas.zander@uk-koeln.de



PD Dr. phil. Michael Kusch
LebensWert e.V. | Forschung & Entwicklung
50924 Köln

✉ michael.kusch@uk-koeln.de



Studiengruppen

20 Jahre Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG)

A. Fink. Im September 2016 hat die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG) ihr 20jähriges Bestehen mit einem Studientreffen und einem internationalen Workshop in der Flora in Köln begangen. Die Beiträge führender internationaler CLL-Experten verdeutlichten den enormen Erkenntnisgewinn bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) auf den Gebieten der Krankheitsentstehung, der klonalen Evolution, der Bedeutung des Mikromilieus und der Prognoseabschätzung anhand eines unter der Führung der DCLLSG entwickelten internationalen Prognoseindex (CLL-IPI).

Mittlerweile arbeiten über 300 Prüfzentren in Praxen, Krankenhäusern und universitären Einrichtungen mit der Studiengruppe zusammen. Der DCLLSG (Leitung: Michael Hallek; Sekretäre: Barbara Eichhorst, Clemens-M. Wendtner) ist ein intensiver Austausch mit den Prüfzentren besonders wichtig. Deswegen werden bei den Studientreffen nicht nur die aktuellen Studienprotokolle vorgestellt und diskutiert. Auch zukünftige Projekte werden nur dann initiiert, wenn sie die Zustimmung der Mehrheit des DCLLSG-Plenums finden. Kritische Rückmeldungen führen so zur Überarbeitung von Studienprotokollen oder der Verbesserung von Abläufen.

In den letzten 20 Jahren konnten viele der mehr als 45 Studien (siehe Tabelle 1) der DCLLSG entscheidend dazu beitragen, die Therapie für Patienten mit CLL zu verbessern und den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Von Beginn an hat die DCLLSG ihre

Studien nach einem klaren Gesamtkonzept durchgeführt: Die großen Phase-III-Studien wurden jeweils auf dem überlegenen Arm der vorherigen Studie aufgebaut. Zusätzlich wurden Phase-II-Protokolle initiiert, um zügig Ergebnisse zu innovativen Substanzen oder Kombinationen auswerten zu können. Dies ermöglichte einen lückenlosen, stetigen Therapiefortschritt für genau definierte Patientengruppen. Daneben gab es eine Reihe von Transplantationsprotokollen. Seit 2013 kann mit dem Register auch der vollständige Krankheitsverlauf von Patienten mit CLL oder verwandten Entitäten erfasst und ausgewertet werden. Auch die Grundlagenforschung ist ein Schwerpunkt der Arbeit der DCLLSG. Blut- oder Knochenmarkproben konnten in den Zentrallaboren Kiel, Köln und Ulm für studienbedingte Endpunkte und weitere Forschungsfragen analysiert werden. Das Probenkomitee der DCLLSG entscheidet über Anträge von Forschern, die mit Hilfe der großen Biobanken Untersuchungen durchführen wollen.

Die meisten in der DCLLSG produzierten Arbeiten konnten hochrangig publiziert werden. Besonders wichtig waren die Publikation zur CLL8-Studie, die den Nachweis brachte, dass eine Therapie für „fitted“ CLL-Patienten lebensverlängernd sein kann und die Hinzunahme des Antikörpers Rituximab die progressionsfreie Zeit und die Anzahl der kompletten Remissionen verdoppelt. Damit wurde die Chemoimmuntherapie weltweit als Standardtherapie etabliert und der Antikörper Rituximab für die CLL zugelassen (Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. (2010) Addition of rituximab

to fludarabine and cyclo-phosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376(9747):1164-1174). Die CLL11-Studie zeigte durch die Kombination des Antikörpers Obinutuzumab mit Chlorambucil eine deutliche Verlängerung der Lebenserwartung für CLL-Patienten mit reduzierter körperlicher Fitness. Die progressionsfreie Zeit wurde annähernd verdreifacht, zum ersten Mal konnten in dieser Population auch MRD-negative komplette Remissionen erreicht werden (Goede V, Fischer K, Busch R et al. (2014) Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 370(12):1101-1110). Zudem wurde unter dem Vorsitz der DCLLSG der international anerkannte und klinisch relevante Risikoscore „CLL-IPI“ mit verschiedenen Risikoparametern wie TP53-Aberrationen, IGHV-Status, Serumparameter, Alter und Geschlecht entwickelt. Damit können CLL-Patienten in vier Risikogruppen eingeteilt werden, die sich hinsichtlich ihres Krankheitsrisikos signifikant voneinander unterscheiden (Kutsch N, Byrd JC, Dohner H et al. (2015) International CLL-IPI working group. The international Prognostic Index for patients with CLL (CLL-IPI): An international meta-analysis. *J Clin Oncol* 33, suppl; abstr 7002). Von höchster Wichtigkeit ist auch eine Arbeit aus der Grundlagenforschung zur Beantwortung von Fragen zur subklonalen Entwicklung von CLL-Zellen, Resistenzforschung und Ansätzen für neue Therapieoptionen (Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN et al. (2015) Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature* Oct 22;526(7574):525-30).

Die besondere Expertise der DCLLSG zeigt sich in der Durchführung großer Phase-III-Studien, mittlerweile meist mit internationaler Beteiligung. Während die CLL1-Studie noch ausschließlich in Deutschland und Österreich durchgeführt wurde, konnten die CLL7- und die CLLM1-Studie schon in fünf, und die neueste Phase-III-Studie, die CLL13-Studie, in insgesamt neun europäischen Ländern und zusätzlich in Israel aktiviert werden. Dabei übernimmt die DCLLSG als Sponsorvertreter die Gesamtverantwortung über alle Bereiche der Studie.

Die Studienzentrale ist an der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln angesiedelt, von der aus das operative Geschäft der Studiengruppe seit 2004 von Kirsten Fischer geleitet wird. Die Anzahl der Mitarbeiter ist von ursprünglich fünf auf nunmehr fast 40 angewachsen. Aus einer zunächst kleinen Forschergruppe hat sich eine professionell aufgestellte Studienzentrale entwickelt, in der in verschiedenen operativen Bereichen (Medical Management, Projektmanagement, Datenmanagement, Safety Management, Qualitätsmanagement, Statistik, IT) hochmotivierte und gut ausgebildete Mitarbeiter Studien systematisch umsetzen, und die dadurch in der Lage ist, trotz des engen Studienbudgets im akademischen Bereich GCP- und gesetzeskonform zu arbeiten. Die Webseite der DCLLSG enthält stets aktuelle Hinweise auf die Studien der DCLLSG, informiert über Treffen, Termine und DCLLSG-Publikationen. Ein passwortgeschützter Bereich erlaubt den schnellen Zugriff und das Herunterladen essentieller Studiendokumente.

In den kommenden Jahren werden vor allem die Ergebnisse großer Phase-III-Studien, nämlich

- der CLL12-Studie für Patienten mit nicht behandlungsbedürftiger CLL,
- der CLL13-Studie für behandlungsbedürftige und fitte Patienten und
- der CLL14-Studie für behandlungsbedürftige Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen

mit Spannung erwartet. Sie markieren möglicherweise den Paradigmenwechsel in der Therapie der CLL hin zu chemotherapiefreien Regimen. Weitere Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit der DCLLSG sind die Überprüfung des CLL-IPI, gegebenenfalls mit der Validierung und Einbindung neuerer Risikoparameter.

Wenn man auf die 20 Jahre der DCLLSG zurückschaut, darf man vor allem nicht das Engagement der vielen teilnehmenden Prüfzentren vergessen. Während in den Anfangsjahren viele an der Forschung interessierte ärztliche Kollegen selbst bis spät in die Nacht die Studien dokumentierten, hat auch hier eine Entwicklung zu außerordentlich gut aufgestellten Studienzentren stattgefunden, die mit vielen Mitarbeitern CRFs ausfüllen, Queries beantworten und Monitoring-Visiten, Audits und Inspektionen meistern. Ein ganz herzliches Dankeschön daher an dieser Stelle, wie auch an Ihre Patienten, die sich im Rahmen dieser Studien behandeln ließen! Die DCLLSG freut sich sehr, auch in künftigen Studien mit Ihnen zusammenarbeiten zu dürfen.

Weitere Informationen:

Dr. med. Anna Fink

DCLLSG | Medical Management

☎ 0221 478-88198

✉ anna-maria.fink@uk-koeln.de

🌐 www.dcllsg.de



Die DCLLSG beim internationalen CLL-Workshop in der Flora Köln (Foto: DCLLSG)

Studie	Status	Zeitraum Rekrutierung	Anzahl Patienten	Studienkonzept
CLL1	beendet	09/1997 - 12/2004	877	Fludarabin oder Beobachtung in der Behandlung von CLL in frühen Stadien
CLL2	beendet	1997 - 1998	78	multizentrische Phase-II-Studie zur Evaluation von höher dosiertem Chlorambucil und Fludarabin-Cyclophosphamid bei fortgeschrittener CLL
CLL2-BAG	im Follow-up	05/2015 - 01/2016	66	sequentielle Therapie von Bendamustin-Debulking gefolgt von Venetoclax und Obinutuzumab-Induktion und -Maintenance bei CLL
CLL2-BCG	offen	05/2015 - offen	38	sequentielle Therapie von Bendamustin-Debulking gefolgt von Idelalisib und Obinutuzumab-Induktion und -Maintenance bei CLL
CLL2-BIG	im Follow-up	01/2015 - 08/2015	66	sequentielle Therapie von Bendamustin-Debulking gefolgt von Obinutuzumab und Ibrutinib bei CLL
CLL2-BIO	im Follow-up	02/2016 -10/2016	66	sequentielle Therapie von Bendamustin-Debulking gefolgt von Ofatumumab und Ibrutinib bei CLL
CLL2-GIVe	offen	08/2016 - offen	4	Ibrutinib plus Venetoclax plus Obinutuzumab für Patienten mit Hochrisiko-CLL
CLL2B	beendet	1998 - 1999	30	Rituximab für Patienten mit rezidivierter CLL
CLL2C	beendet	08/1999 - 02/2001	34	Fludarabin plus Rituximab für Patienten mit CLL
CLL2E	beendet	2000 - 2001	16	Bendamustin-Dosisfindung für Patienten mit rezidivierter CLL
CLL2G	beendet	06/2003 - 07/2008	60	Kombination von Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison und Rituximab für Patienten mit refraktärer CLL mit autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) oder Richter- Transformation (RT)
CLL2H	beendet	09/2002 - 02/2006	109	Alemtuzumab für Fludarabin-refraktäre Patienten mit CLL
CLL2i	beendet	11/2003 - 11/2007	13	Alemtuzumab-Erhaltung nach Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie Firstline
CLL2K	beendet	07/2004 - 11/2007	59	Bendamustin und Mitoxantron für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL
CLL2L	beendet	03/2005 - 11/2008	61	Fludarabin, Cyclophosphamid und Alemtuzumab für Patienten mit rezidivierter CLL
CLL2M	beendet	03/2006 - 09/2008	195	Bendamustin und Rituximab als Firstline oder im Rezidiv für Patienten mit CLL
CLL2O	beendet	01/2008 - 12/2011	137	subkutanes Alemtuzumab kombiniert mit Dexamethason, gefolgt von Alemtuzumab-Erhaltung oder Allo-SCT für Hochrisikopatienten mit CLL (17p- oder Fludarabin-refraktär)
CLL2P	beendet	04/2011 - 06/2013	22	Kombination von Bendamustin, Rituximab und Lenalidomide für Patienten mit CLL
CLL2s	beendet	05/2012 - 01/2013	3	Eltrombopag für CLL-Patienten mit Thrombozytopenie
CLL3	beendet	01/1997 - 09/2002	216	Cyclophosphamid und Total-Body-Irradiation für CLL-Patienten mit autologer Stammzelltransplantation
CLL3C	beendet	08/2001 - 09/2004	53	Kombination von Chemotherapie, Total-Body-Irradiation und Alemtuzumab für CLL-Patienten mit autologer Stammzelltransplantation
CLL3R (D)	beendet	07/2002 - 07/2007	36	Effektivität der autologen Stammzelltransplantation in der Rezidivtherapie der CLL
CLL3X	beendet	06/2001 - 03/2007	113	Fludarabin und Cyclophosphamid für Patienten vor allogener Stammzelltransplantation mit CLL oder Morbus Waldenström
CLLTX1	in Vorbereitung	ab 01/2017	0	Obinutuzumab als GvHD-Prophylaxe und Erhaltung bei MRD-positiven Patienten nach allogener Stammzelltransplantation
CLL4	beendet	06/1999 - 07/2003	375	Fludarabin mit oder ohne Cyclophosphamid als Firstline für fitte Patienten mit CLL
CLL4B	beendet	06/2001 - 07/2002	23	Konsolidierung mit Alemtuzumab für Patienten unter 65 Jahren in kompletter oder partieller Remission nach Fludarabin oder Fludarabin/Cyclophosphamid
CLL5	beendet	08/1999 - 09/2004	206	Fludarabin oder Chlorambucil als Firstline-Therapie für ältere Patienten mit CLL
CLL6	beendet	09/1999 - 09/2003	83	Kombination von Chemotherapie mit oder ohne G-CSF für Patienten mit unbehandelter CLL
CLL7 (D, A, CH)	beendet	10/2005 - 01/2010	423	Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid oder Beobachtung in frühen Stadien der CLL
CLL8	beendet	07/2003 - 04/2006	817	Fludarabin und Cyclophosphamid mit oder ohne Rituximab als Firstline für fitte Patienten mit CLL
CLL9	beendet	12/2004 - 04/2008	97	Fludarabin und Darbepoetin alfa für ältere Patienten mit CLL

CLL10	im Follow-up	10/2008 - 07/2011	564	FCR oder BR als Firstline für fitte Patienten mit CLL
CLL11	im Follow-up	04/2010 - 07/2012	781	Obinutuzumab mit Chlorambucil oder Rituximab mit Chlorambucil oder Chlorambucil Mono als Firstline bei komorbiden Patienten mit CLL
CLL12	offen	04/2014 - offen	344	Ibrutinib für bislang unbehandelte CLL-Patienten im Stadium Binet A und Risiko für einen schnellen Progress
CLL13	offen	11/2016 - offen	0	Standard Chemoimmuntherapie (FCR/BR) gegen Rituximab + Venetoclax (RVe) gegen Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) gegen Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) für fitte Patienten mit unbehandelter CLL ohne Del(17p) oder TP53-Mutation (GAIA)
CLL14	im Follow-up	08/2015 - 08/2016	432	Obinutuzumab mit Venetoclax oder Obinutuzumab mit Chlorambucil als Firstline bei komorbiden Patienten mit CLL
CLLM1	im Follow-up	07/2012 - 01/2016	89	Lenalidomid als Erhaltungstherapie bei Patienten mit CLL und hohem Risiko für einen frühen Progress nach Erstlinien-Therapie
CLLR3	beendet	07/2014 - offen	19	Bendamustin + Obinutuzumab (BG) bei Patienten mit rezidivierender CLL gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie für Patienten mit Therapieansprechen
LGL1	beendet	08/2005 - 05/2010	13	Methotrexat gefolgt von Fludarabin für Patienten mit LGL-Leukämie
PLL1	beendet	09/1999 - 11/2003	21	Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab für Patienten mit PLL
T-PLL1	beendet	11/2001 - 02/2007	26	Chemotherapie mit FCM, gefolgt von Alemtuzumab Erhaltungstherapie
T-PLL2	beendet	06/2010 - 09/2013	20	Kombinierte Chemoimmuntherapie für Patienten mit T-PLL
CLLR Umbrella-1	in Vorbereitung	01/2017	0	Firstline oder Rezidiv Del(17p) / TP53-Mutation mit BTK-Inhibitor GS-4059 + Idelalisib +/-Rituximab
CLLR Umbrella-2	in Vorbereitung	2017	0	Firstline oder Rezidiv Del(17p) / TP53-Mutation mit BTK-Inhibitor GS-4059 + Entospletinib +/-Rituximab
Summe aller Studienpatienten:			6.648	
DCLLSG-Register	offen	09/2013 - offen	2.369	
Summe aller DCLLSG-Patienten:			9.017	

Tabelle 1: Übersicht über die DCLLSG-Studien 1996–2016

Vorträge der KML-Studiengruppen beim ASH 2016

Vom 3. bis zum 6. Dezember 2016 fand in San Diego (USA) das 58. Jahrestreffen der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) statt. Erneut waren mehrere KML-Studiengruppen vor Ort und konnten ihre Forschungsergebnisse präsentieren.

Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG)

Die Obinutuzumab-basierte Induktion und Erhaltungstherapie verlängert das progressionsfreie Überleben von Patienten mit bisher unbehandeltem follikulären Lymphom: Erste Ergebnisse der randomisierten Phase-III GALLIUM-Studie

W. Hiddemann. Im Rahmen der GALLIUM-Studie wurde ein prospektiv randomisierter Vergleich von Obinutuzumab- versus Rituximab-Chemoimmuntherapie bei Patienten mit primär nicht vorbehandelten follikulären Lymphomen durchgeführt. Die ersten Ergebnisse einer geplanten Interimsanalyse zeigen bei insgesamt 1.202 auswertbaren Patienten eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer 34 %igen Reduktion des Risikos für Progression im Obinutuzumab-Arm. Obwohl der Me-

dian in beiden Therapiearmen bisher noch nicht erreicht wurde, entsprechen diese Daten einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von drei Jahren durch den Einsatz von Obinutuzumab-basierter gegenüber Rituximab-basierter Chemotherapie. Im Obinutuzumab-Chemotherapiearm wurden mehr Nebenwirkungen der Stärke 3–5 beobachtet, wobei die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen nicht unterschiedlich war.

Fazit: Insgesamt zeigen diese Daten, dass durch die Obinutuzumab-basierte Chemoimmuntherapie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Reduktion des Risikos einer Progression oder Tod von 34 % gegenüber einer Rituximab-basierten Therapie zu erreichen war.

Literatur: Marcus, R. E. et al., 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.–06. 2016, Abstr. #6

<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper94744.html>

Minimale residuale Erkrankung bei Patienten mit folliculärem Lymphom während der Behandlung mit Obinutuzumab oder Rituximab als Erstbehandlung einer Immun-Chemotherapie und Erhaltung im Rahmen der Phase-III GALLIUM-Studie

W. Hiddemann. Im Rahmen des randomisierten Vergleichs zwischen Obinutuzumab- und Rituximab-basierter Chemoimmuntherapie in der Primärbehandlung folliculärer Lymphome wurde ein Monitoring der minimalen Resterkrankung (MRD) an Blut- und Knochenmarkspalten durchgeführt. Bei insgesamt 1.138 untersuchten Patienten war ein klonaler Marker in 968 (88 %) Fällen nachweisbar. Von den 696 Patienten, bei denen ein MRD-Signal auch zum Ende der Induktion ausgewertet werden konnte, fand sich eine signifikant höhere Rate von MRD-Negativität im Obinutuzumab-Arm gegenüber dem Rituximab-Arm (92 % vs. 85 %), $p=0,0041$. Das Erreichen einer MRD-Negativität zum Ende der Induktionstherapie korrelierte eng mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, wobei dieser Effekt in beiden Therapiearmen beobachtet wurde.

Fazit: Insgesamt lässt die Analyse des MRD-Verlaufs erkennen, dass eine höhere Rate von MRD-Negativität durch eine Obinutuzumab-Chemotherapie-Kombination erreicht werden kann im Vergleich zu einer Rituximab-basierten Behandlung.

Literatur: Pott, C. et al., 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #613

<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper96473.html>

Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg)

Rezidiertes noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom: Eine Analyse der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg)

D. Eichenauer. Im Abstrakt „Relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: An analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSg)“ wird der Langzeit-Verlauf von 99 Patienten mit rezidiertem nodulär Lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom (NLPHL) berichtet. Die in die Analyse eingeschlossenen Patienten sind zwischen 1993 und 2008 im Rahmen von Studien der GHSg zur Erstlinien-Therapie des Hodgkin Lymphoms behandelt worden. Sie hatten zunächst auf die Erstlinien-Therapie angesprochen, jedoch im Verlauf der Nachbeobachtung nach einem Median von 6,2 Jahren ein Rezidiv entwickelt. Als Rezidiv-Therapie erhielten die Patienten entweder eine Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation, eine anti-CD20-Antikörper-basierte Therapie (entweder als Monosubstanz oder in Kombination mit einer Chemotherapie) oder eine alleinige konventionelle Chemotherapie, eine alleinige Bestrahlung oder eine kombinierte Strahlen-Chemotherapie. Die Prognose war trotz der Rezidiv-Situation insgesamt sehr günstig. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 3,8 Jahren nach Diagnose des Rezidivs lagen die 5-Jahres-Schätzungen für das progressionsfreie Überleben bei 77,3 % und für das Gesamtüberleben bei 91,7 %. Es konnte keine Therapiemodalität identifiziert werden, die mit einem signifikant besseren oder schlechteren Ergebnis als die anderen Behandlungsformen verknüpft war. Von den wenigen Patienten, die im Verlauf der Nachbeobachtung gestorben sind, war die Todesursache in der Mehrzahl nicht das NLPHL, sondern die Patienten erlitten Sekundär malignomen oder potentiell therapieassoziierten Spätschäden.

Fazit: Zukünftige Therapiestrategien beim rezidierten NLPHL sollten vor dem Hintergrund der ausgezeichneten Prognose neben einer guten Wirksamkeit auch ein möglichst günstiges Risikoprofil hinsichtlich Akuttoxizität und eventueller Spätfolgen aufweisen. In diesem Zusammenhang ist es auch wichtig, Patienten, die mit einer eher milden Therapie ausreichend behandelt sind, ebenso zu identifizieren wie solche, die eine aggressive Rezidiv-Therapie benötigen.

Literatur: Eichenauer, D. A. et al., 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #922

<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper94537.html>

BEACOPPeskaliert gefolgt von Radiotherapie initialer Tumormassen (Bulk) oder Resttumore bei fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom: Langzeit-Follow-up der HD9- und HD12-Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg)

B. von Tresckow. Die HD9-Studie hatte zum damaligen Zeitpunkt 8 Zyklen BEACOPPeskaliert gefolgt von einer Bestrahlung initialer Bulk- oder Resttumore als GHSg-Standard für Patienten mit Hodgkin Lymphom (HL) im fortgeschrittenen Stadium definiert. Die Nachfolge-Studie HD12 hatte eine Toxizitätsreduktion zum Ziel. Sie verglich 8 Zyklen BEACOPPeskaliert mit 4 Zyklen BEACOPPeskaliert gefolgt von 4 Zyklen BEACOPPbaseline („4+4“) sowie Bestrahlung mit keiner Bestrahlung bei Patienten mit initialem Bulk oder Resttumor. Obwohl die Tumorkontrolle bewiesenermaßen exzellent ist, wird die Langzeit-Sicherheit von BEACOPPeskaliert gefolgt von Bestrahlung bestimmter Patienten aufgrund befürchteter Nebenwirkungen teilweise kontrovers diskutiert. Wir führten daher eine Langzeit-Analyse der HD9- und HD12-Studie durch.

Zwischen Februar 1993 und März 1998 wurden in der HD9-Studie 1.282 Patienten entweder mit 8 Zyklen COPP/ABVD, 8 Zyklen BEACOPPbasis oder 8 Zyklen BEACOPPeskaliert behandelt. Zwischen Januar 1999 und Januar 2003 wurden 1.670 Patienten in der HD12-Studie zweifach randomisiert: Sie erhielten entweder 8 Zyklen BEACOPPeskaliert oder „4+4“ gefolgt von einer zweiten Randomisierung zwischen Bestrahlung und keiner Bestrahlung bei initialem Bulk- oder Resttumor.

Bei HD9-Patienten, die mit COPP/ABVD, BEACOPPbaseline oder BEACOPPeskaliert behandelt wurden, betrug das 15-Jahres progressionsfreie Überleben (PFS) 57 %, 66,8 % und 74 % mit einer Gesamtüberlebensrate (OS) von 72,3 %, 74,5 % und 80,9 %. BEACOPPeskaliert ist weiter signifikant besser als COPP/ABVD (PFS-Unterschied 17 %, OS-Unterschied 8,6 %). Die Rate an Sekundärkreberkrankungen unterschied sich statistisch nicht signifikant mit standardisierten Inzidenz-Raten (SIR, [mit 95 %-Konfidenzintervallen]) von 2 [1,2-3,2]; 2,6 [1,9-3,4] und 2,6 [1,9-3,4].

In der HD12-Studie gab es bzgl. des PFS und OS im Vergleich von BEACOPPeskaliert mit „4+4“ keinen signifikanten Unterschied. Unter 950 Patienten mit Bulk- oder Resttumor zeigte sich aber ein schlechteres 10-Jahres PFS bei Patienten ohne Bestrahlung (83,5 %) im Vergleich zu Patienten mit Bestrahlung (88,6 %) sowie ein Trend zu schlechterem OS ohne Bestrahlung. In der Subgruppe der Patienten mit Resttumor hatten Patienten ohne Bestrahlung ein signifikant schlechteres PFS (83,4 % vs. 89,7 %) und OS (88,4 % vs. 94,4 %).

Fazit: Eine intensive Erstlinientherapie mit BEACOPPeskaliert gefolgt von Bestrahlung ausgewählter Patienten bringt bei Patienten mit fortgeschrittenem HL ein exzellentes Langzeitergebnis. Insbesondere Patienten mit Resttumoren scheinen von einer Bestrahlung zu profitieren. Die guten Langzeitergebnisse werden nicht durch vermehrte Zweitkrebskrankungen zunichte gemacht.

Literatur: Kreissl, S. et al., 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #923

<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper92508.html>

Posterbeiträge der GHSg

Kim, A. et al. Suicide in European Hodgkin Lymphoma Patients. 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #2995

Borchmann, S. et al. Seasonal Differences in Incidence and Survival of Hodgkin Lymphoma Depend on Geographic Location of Diagnosis. 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #2996

Borchmann, S. et al. Thrombosis in Hodgkin Lymphoma Patients: Incidence, Time Points, Risk Factors and Impact of Stage and Treatment. 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #4151

Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)

CLL2-BIG – ein neues Behandlungsregime aus Bendamustin gefolgt von GA101 und Ibrutinib gefolgt von einer Ibrutinib- und GA101-Erhaltungstherapie bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL): Ergebnisse einer Phase-II-Studie

A. Fink. Julia von Tresckow präsentierte die Ergebnisse der CLL2-BIG Studie. Diese Phase-II-Studie testete eine aufeinanderfolgende Kombination aus bis zu zwei Zyklen Tumorreduktion mit Bendamustin (bei großer Tumormasse), bis zu sechs Zyklen Induktion mit Obinutuzumab und Ibrutinib, gefolgt von einer MRD-gesteuerten, bis zu 24 Monate dauernden Erhaltung mit Ibrutinib allein. Es konnten sowohl unbehandelte als auch rezidierte Patienten eingeschlossen werden. Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate drei Monate nach Start des letzten Induktionszyklus, sekundäre Endpunkte waren Ansprechraten, MRD-Ergebnisse und Toxizität.

Insgesamt 66 Patienten wurden eingeschlossen. Fünf Patienten erhielten weniger als zwei Zyklen Induktion und wurden gemäß Protokoll aus der Analyse ausgeschlossen, die präsentierte Analyse umfasste die Daten von 58 Patienten. Das mediane Alter betrug 65,5 (Range 36–83) Jahre mit einer medianen Zeit seit Diagnose von 56,2 (2,1–222,8) Monaten. 27 Patienten waren unbehandelt, 31 Patienten hatten eine rezidierte CLL mit im Median einer Vortherapie (1–5). 41 Patienten (71 %) erhielten Bendamustin zur Tumorreduktion, von diesen sprachen 27 Patienten (66 %) an; fünf dieser Patienten (12 %) erreichten eine klinische komplette Remission (CR), drei Patienten (7 %) eine klinische komplette Remission mit inkompletter Knochenmarkerholung (CRi) und 19 Patienten (46 %) eine partielle Remission (PR). 57 Patienten erhielten sechs Induktionszyklen, ein Patient verstarb nach dem 5. Zyklus an einer fatalen Duodenitis, die als therapieassoziiert bewertet wurde. Die hier untersuchte Kombination zeigte ermutigende Ergebnisse mit

einem Gesamtansprechen von 100 % nach Ende der Induktion (1 CRi (1,7 %); 24 klinische CR (41,4 %); 3 klinische CRi (5,2 %); 30 PR (51,7 %)). Damit wurde das Studienziel erreicht. 27 Patienten (47 %) waren nach Abschluss der Induktion im peripheren Blut MRD-negativ, ein intermediärer MRD-Status wurde bei 15 Patienten (26 %) nachgewiesen, 13 Patienten (22 %) waren noch MRD-positiv (Level $\geq 10^{-2}$), bei 3 Patienten (5 %) fehlte das Ergebnis der MRD. Bislang erhielten 38 Patienten (65 %) mindestens eine Dosis der Erhaltung, ein Patient konnte die Erhaltung, wie im Protokoll festgelegt, nach Erreichen der MRD-Negativität beenden. Bei 19 Patienten (33 %) wurden während der Induktion unerwünschte Ereignisse (AE) von Grad 3–4 dokumentiert, die häufigsten Grad 3–4-Toxizitäten waren Neutropenien (n=8), Thrombozytopenien (n=7) und Pneumonien (n=2).

Fazit: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die BIG-Kombination bei guter Verträglichkeit eine sehr gute Effektivität in einer heterogenen Studienpopulation mit einer Gesamtansprechrate von 100 % und einer MRD-Negativitätsrate von 47 % im peripheren Blut zeigte. Mit den Ergebnissen kann die DCLLSG nur zwei Jahre nach Rekrutierungsbeginn der ersten von vier „Triple-T“-Studien einen wichtigen Beitrag zur MRD-gesteuerten und Tumorlast-angepassten Therapie bei Patienten in der Frontline als auch im Rezidiv liefern. Die Ergebnisse sind sowohl bezüglich der Toxizität als auch des Ansprechens mehr als ermutigend.

Literatur: von Tresckow, J. et al., 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #640

<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper90528.html>

Lenalidomid-Erhaltung nach Erstlinientherapie verlängert das progressionsfreie Überleben bei Hochrisiko-CLL: Zwischenergebnisse einer Phase-III-Studie (CLL M1-Studie der Deutschen CLL Studiengruppe)

A. Fink. In einem weiteren Vortrag wurden die Ergebnisse der Interimsanalyse der CLLM1-Studie vorgestellt. Diese internationale randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie testete verblindet den Wert einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei Hochrisikopatienten nach einer Firstline-Chemoimmuntherapie.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, bewertet von einem unabhängigen Reviewer. Patienten, die wenigstens eine partielle Remission nach mindestens vier Zyklen einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie erreichten, galten als Hochrisikopatienten für eine Progression, wenn sie entweder hohe MRD-Level im peripheren Blut aufwiesen oder intermediäre MRD-Level kombiniert mit entweder einem unmutierten IGHV-Status, einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorlagen. Nach der 2:1-Randomisation erhielten Patienten entweder Lenalidomid oder Placebo bis zum Progress, beginnend mit 5 mg täglich, bei Verträglichkeit bis zur Zieldosis von 15 mg. Weitere mögliche Dosisescalationen bis 25 mg täglich waren MRD-gesteuert. Abhängig vom Risiko für ein thromboembolisches Ereignis erhielten die Patienten entweder täglich niedrig dosiertes Aspirin oder eine angemessene präventive Antikoagulationstherapie. Die Patienten wurden monatlich auf einen möglichen Progress untersucht. Die formale Interimsanalyse wurde nach Erreichen von 20 % (24 Ereignisse) der berechneten Ereignisse für PFS und dem Einschluss von insgesamt 89 von 200 geplanten Patienten durchgeführt. Insgesamt wurden 468 Patienten aus 62 Zentren in fünf europäischen Ländern (Deutschland, Niederlande, Italien, Österreich und Spanien) für die Studie gescreent. 379 waren für die Studie

nicht geeignet. Von den 89 randomisierten Patienten erhielten 60 Lenalidomid und 29 Placebo. Die randomisierten Patienten hatten ein medianes Alter von 64 Jahren (32-80), einen medianen CIRS-Score von 2 (0-6), 85,2% waren männlich. 11,4% der Patienten hatten eine 17p-Deletion, 20,5% eine TP53-Mutation und 90,2% der Patienten einen unmutierten IGHV-Status bei Studieneinschluss. 37% der Patienten hatten hohe und 63% intermediäre MRD-Level.

Zum Zeitpunkt der Analyse hatten die Patienten im Median 10 (0-42) Behandlungszyklen [Lenalidomid, 11 (0-42); Placebo, 9 (1-35)] durchlaufen. Bei 27 Patienten im Lenalidomid- und bei 21 Patienten im Placebo-Arm war die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse beendet worden, und zwar wegen Toxizität (17 vs. 6 Patienten), Progression (4 vs. 13 Patienten), Rückzug der Einverständniserklärung (4 vs. 2 Patienten) und anderen Gründen (2 vs. 2 Patienten). Lenalidomid führte häufiger zu Neutropenien (30,4% vs. 3,4%), Magen-Darm-Störungen (55,4% vs. 27,6%), Störungen des Nervensystems (30,4% vs. 13,8%), Störungen der Atemwege (35,7% vs. 13,8%) und Hauterkrankungen (60,7% vs. 27,6%). Infektionen (50% vs. 62,1%) und Gefäßerkrankungen (14,3% vs. 17,2%) wurden im Lenalidomid-Arm nicht häufiger beobachtet als im Placebo-Arm. Drei Todesfälle wurden bislang dokumentiert, einer im Lenalidomid-Arm und zwei im Placebo-Arm. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 17,7 Monaten lag die Hazardratio für das PFS bei 0,198 (95%, KI 0,083-0,475). Das mediane progressionsfreie Überleben im Placebo-Arm lag bei 14,6 Monaten, dieses war im Lenalidomid-Arm nicht erreicht (siehe Abbildung 1). Der einseitige p-Wert des stratifizierten Logrank-Tests lag bei 0,000059/2 und damit noch unterhalb der vordefinierten Grenze von 0,0006. MRD-Negativität wurde nur im Lenalidomid-Arm festgestellt.

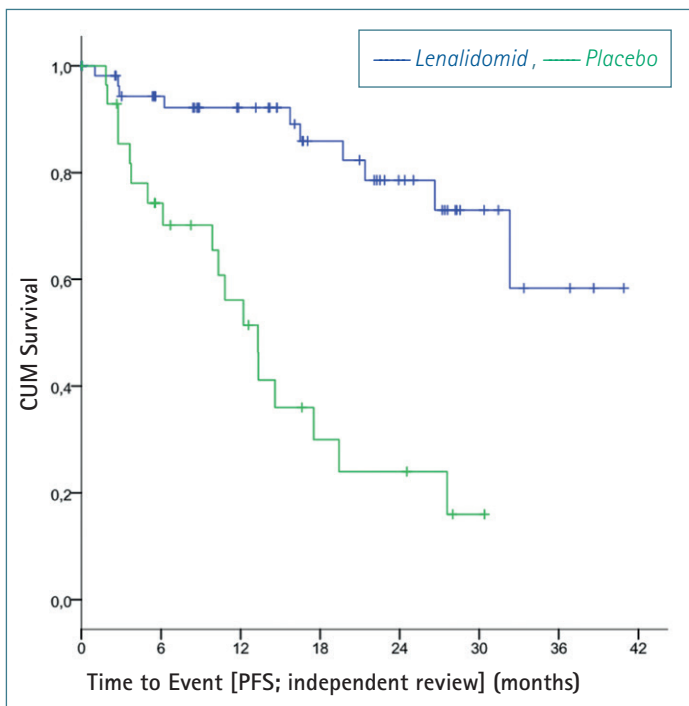


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben

Fazit: Mit überraschend deutlich positiven Ergebnissen konnte die erste Maintenance-Studie der DCLL10, die CLLM1-Studie ausgewertet werden. Lenalidomid ist eine verträgliche und effektive

Option in der Erhaltung für Patienten mit Hochrisiko nach der Erstlinien-Chemoimmuntherapie und führte zu einer beträchtlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie einer mehr als 80%igen Reduzierung des Risikos für Progression. Das unabhängige Data Safety Monitoring Board (DSMB) bewertete die Ergebnisse als robust und verlässlich und empfahl das Entblinden der Patienten sowie die Fortführung der Therapie mit Lenalidomid. Mit den Ergebnissen bestätigte sich die prognostische Signifikanz des auf MRD-Level beruhenden Risikomodells, welches in zukünftigen Studien weiter eingesetzt werden kann. Durch die gleichzeitige Zulassung von zielgerichteten Therapien muss der Nutzen von Lenalidomid dennoch diskutiert werden. Vorläufige Ergebnisse aus zwei Studien mit Venetoclax bestätigen die Effektivität dieser Therapieoption.

Literatur: Fink, A. M. et al., 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #229

<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper89160.html>

Posterbeiträge der DCLL10

Cramer, P. et al. Low Incidence of Tumor Lysis Syndromes (TLS) and Infusion Related Reactions (IRR) in the CLL2-Bag Trial Evaluating a Sequential Treatment of Bendamustine (B), Obinutuzumab (GA101, G) and Venetoclax (ABT-199, A) in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Interim Safety Results of a Phase-II-Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #2044

Eichhorst B. et al. Favorable Toxicity Profile and Long Term Outcome of Elderly, but Physically Fit CLL Patients (pts) Receiving First Line Bendamustine and Rituximab (BR) Frontline Chemoimmunotherapy in Comparison to Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) in Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Update Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #4382

Fischer K. et al. Safety and Efficacy of Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Coexisting Medical Conditions: Final Results of the Run-in Phase of the Randomized CLL14 Trial (BO25323). 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #2054

Goede V., J. Bahlo et al: Evaluation of the International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL-IPI) in Elderly Patients with Comorbidities: Analysis of the CLL11 Study Population. 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #4401

Al-Sawaf, O. et al: Impact of Gender on Outcome after Chemoimmunotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) or Bendamustine Plus Rituximab (BR) in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Meta-Analysis of Three Phase II/III Studies of the German CLL Study Group (GCLLSG). 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #4394

Estenfelder, S. et al: Gene Mutations and Treatment Outcome in the Context of Chlorambucil (Clb) without or with the Addition of Rituximab (R) or Obinutuzumab (GA-101, G) - Results of an Extensive Analysis of the Phase III Study CLL11 of the German CLL Study Group. 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #3227

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)

Klinische Bedeutung der COO-Klassifikation und des MYC-/BCL2-Expressionsstatus beim DLBCL

G. Ott. Diffuse großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL) können molekular in Keimzentrums-ähnliche (GCB) und aktivierte B-Zell-ähnliche (ABC) Subtypen eingeteilt werden. Mit Hilfe der Lymph-2Cx-basierten Cell-of-Origin (COO)-Analyse ist eine Identifikation dieser Subtypen anhand der RNA von formalinfixierten und paraffineingebetteten Gewebeproben möglich. Die prognostische Aussagekraft der COO-Analyse sollte erstmals im Rahmen von prospektiven, randomisierten klinischen Studien an Gewebeproben von 452 Patienten aus den DSHNHL-Studien RICOVER-60 und R-MegaCHOEP mit der NanoString®-nCounter-Plattform untersucht und mit weiteren biologischen Markern korreliert werden.

Von insgesamt 414 Proben (326 der RICOVER-60-Studie und 88 der R-MegaCHOEP-Studie) konnte die COO-Klassifikation erfolgreich bestimmt werden. In der RICOVER-60-Studie (Patienten zwischen 60-80 Jahren) wurden 42% der Tumoren als ABC-DLBCL klassifiziert, 44% als GCB-DLBCL und 14% als "unklassifiziert" eingestuft. In der R-MegaCHOEP-Studie (Patienten zwischen 18-60 Jahren) entsprachen 27% dem ABC-Typ, 60% dem GCB-Typ und 13% waren "unklassifiziert". Die molekulare, mit dem Lymph2Cx-Classifer erhobene COO-Klassifikation korrelierte exakt mit der An- bzw. Abwesenheit von genetischen Alterationen. So konnte mittels FISH-Analysen nachgewiesen werden, dass 41 von 44 (93%) der BCL2-Translokationen (alle MYC/BCL2 Double-hits und alle MYC/BCL2/BCL6 Triple-hits) in der GCB-Gruppe auftreten.

Bemerkenswerterweise zeigten die molekularen Gruppen in der RICOVER-60-Studie bei den mit R-CHOP-behandelten Fällen keine signifikanten Unterschiede im ereignisfreien Überleben (EFS), progressionsfreien Überleben (PFS) und im Gesamtüberleben (OS). Dieses Ergebnis wurde in multivariaten Analysen nach Adjustierung auf die IPI-Faktoren bestätigt. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis konnten in der R-MegaCHOEP-Studie ebenfalls keine Unterschiede zwischen ABC- und GCB-DLBCL für das EFS, PFS und OS beobachtet werden.

In der Korrelation mit weiteren genetischen und biologischen Tumormarkern zeigten Patienten mit dual-expresser-DLBCL (DE = simultane Überexpression von MYC- und BCL2-Protein) in der RICOVER-60-Studie ein signifikant schlechteres Überleben in der GCB-Gruppe im Vergleich zu MYC- bzw. BCL2-negativen Tumoren. In der ABC-Gruppe konnte dies nicht gezeigt werden. Wurden DE MYC+/BCL2+ aus den Analysen herausgenommen, zeigten Patienten mit ABC-DLBCL eine deutliche Tendenz zu schlechterem Überleben im Vergleich zu GCB-DLBCL. In der vergleichenden Analyse dieser drei Gruppen wiesen DE MYC+/BCL2+ DLBCL eine deutlich schlechtere Prognose als ABC-DLBCL auf. Die multivariate Analyse, adjustiert auf die IPI-Faktoren, bestätigte den prognostischen Unterschied zwischen DE MYC+/BCL2+ DLBCL gegenüber non-DE.

Fazit: Die an Patientenkollektiven der DSHNHL erstmals im Rahmen prospektiver klinischer Studien erhobenen Daten zeigen, dass die COO-Analyse allein nicht geeignet ist, prognostische Subgruppen zu bilden, während die simultane Überexpression von MYC und BCL2-Protein mit einem schlechteren Überleben

einhergeht. Dies belegt die Notwendigkeit einer umfassenden molekularen Subtypisierung zur Risikostratifizierung.

Literatur: Staiger, Annette M. et al., 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.-06. 2016, Abstr. #151

<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper91483.html>

Kooperative Studiengruppe ZNS-Lymphome (KSG-PCNSL)

Auswirkung auf das Überleben und die neurokognitive Funktion von Ganzhirnbestrahlung (WBRT) und autologer Stammzelltransplantation als Konsolidierung nach Hochdosis-Methorexat-basierter Immunchemotherapie bei Patienten mit der Erstdiagnose eines zerebralen Lymphoms: Ergebnisse der zweiten Randomisierung der IESLG-32 Studie

G. Illerhaus. Die IESLG-32-Studie, eine internationale, randomisierte Phase-II-Studie, sollte die Frage beantworten, ob die Hinzugabe von Thiotepa (TT) und Rituximab (R) zusätzlich zur Standardchemotherapie mit Methotrexat (HD-MTX) und Cytarabin (HD-AraC) mit einem besseren Ansprechen und Überleben assoziiert ist (Ferreri AJM et al, Lancet Hematology 2016). Außerdem wurde die Wirksamkeit und Neurotolerabilität einer Konsolidierung mittels myeloablativer Chemotherapie mit Carmustin (BCNU) und Thiotepa gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT) versus einer Ganzhirnbestrahlung (WBRT) verglichen. Eingeschlossen wurden HIV-negative Patienten mit unbehandeltem, primär zerebralem Lymphom im Alter zwischen 18 und 70 Jahren und einem Performance-Status (PS) kleiner oder gleich 3 nach ECOG (PS kleiner oder gleich 2 bei Patienten von 66-70 Jahren). Die erste Randomisierung erfolgte in drei Arme: HD-MTX + HD-AraC (Arm A); HD-MTX + HD-AraC + Rituximab (Arm B); HD-MTX + HD-AraC + Thiotepa + Rituximab (MATRIX) (Arm C). Patienten, bei denen sich die Krankheit stabilisierte (SD) oder die eine partielle (PR) oder vollständige Remission (CR) erreichten, wurden zwischen WBRT (36 ± 9 Gy) (Arm D) und HDT-ASCT (Arm E) randomisiert. Primärer Endpunkt der zweiten Randomisierung war das 2-Jahres progressionsfreie Überleben (PFS). Die neurokognitive Evaluation erfolgte nach dem IPCG-Score und dem EORTC-QLQ vor und nach der Behandlung sowie sechs Monate nach Therapieabschluss.

227 Patienten wurden an 52 Zentren in fünf Ländern eingeschlossen. 219 Patienten, deren Daten ausgewertet werden konnten, durchliefen die erste Randomisierung (Arm A: 75, B: 69, C: 75). 167 Patienten zeigten ein Ansprechen oder einen stabilen Befund nach der Induktionstherapie. Bei 49 Patienten konnte die zweite Randomisierung nicht durchgeführt werden (schlechte Mobilisierung, schlechter Allgemeinzustand oder Patientenwunsch). Jeweils 59 Patienten wurden in Arm D und E randomisiert. Beide Therapien wurden gut toleriert. Die Grad 4 Hämatotoxizität war erwartungsgemäß hoch im Arm E (HDT-ASCT), zwei von 59 Patienten erlitten tödliche Infektkomplikationen. Die neuropsychologische Testung zeigte eine signifikante Verbesserung der Aufmerksamkeit sowie der ausführenden Funktionen, es bestand ein Trend hinsichtlich einer besseren Gedächtnisfunktion bei Patienten nach Ganzhirnbestrahlung, hingegen zeigten Patienten nach HDT-ASCT eine bessere Darstellungsfunktion von Figuren. Beide Konsolidierungen führten zu einer signifikanten Verbesserung der Sprache und der Lebensqualität. Bezüglich des

Ansprechens waren beide Konsolidierungen effektiv und führten zu einer erheblichen Verbesserung der Remission: von 54% nach Induktion auf 95% nach WBRT und von 53% nach Induktion auf 93% nach HDT-ASCT. Nach einem medianen Follow-up von 40 Monaten (Range 24–76) ergaben sich 20 Ereignisse (16 Rezidive, 2 Progresse, 2 Todesfälle) nach WBRT (Arm D) und 25 (18 Rezidive, 2 Progresse, 2 therapiebedingte Todesfälle, 3 unabhängige Todesfälle) nach HDT-ASCT (Arm E). Nach zwei Jahren sind je 40 von jeweils 42 Patienten in Arm D und E in einem progressionsfreien Überleben. Unterschiede im PFS zwischen den beiden Armen zeigten sich nicht (2-Jahres PFS $76 \pm 6\%$ nach Ganzhirnbestrahlung und $75 \pm 6\%$ nach Hochdosischemotherapie). Die bekannten IELSG-Risikofaktoren, die Anzahl der Läsionen sowie der Induktionsarm waren unabhängig assoziiert mit dem PFS.

Fazit: Sowohl WBRT als auch HDT-ASCT sind durchführbar und aktiv als Konsolidierung nach Hochdosis-MTX-basierter Chemotherapie bei Patienten unter 70 Jahren. In dieser frühen Analyse konnten noch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Neurokognition dargestellt werden.

Literatur: Ferreri, A. J. M. et al., 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.–06. 2016, Abstr. #511

<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper96526.html>

Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation für progrediente und rezidierte primäre ZNS-Lymphome – Eine prospektive multizentrische Studie der deutschen kooperativen Studiengruppe primäres ZNS-Lymphom

G. Illerhaus. Zur Überprüfung der Sicherheit und Effektivität einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HCT-ASZT) bei Patienten mit progredientem oder rezidiertem primärem ZNS-Lymphom (PZNSL) wurde eine prospektive multizentrische Phase-II-Studie in Deutschland durchgeführt. Patienten unter 66 Jahre mit PZNSL nach oder unter einer Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX) basierten Therapie wurden in die Studie eingeschlossen. Die Induktionstherapie bestand aus 2 Zyklen Rituximab (375 mg/m^2), hochdosiertem Cytarabin (HD-AraC, $2 \times 3 \text{ g/m}^2$) und Thiotepa (40 mg/m^2); Blutstammzellen wurden zwischen den Zyklen gesammelt. Das Konditionierungsregime enthielt Rituximab (375 mg/m^2), BCNU (400 mg/m^2) und Thiotepa ($4 \times 5 \text{ mg/m}^2$). Die Patienten durften unabhängig vom Remissionsstatus die HCT-ASZT beginnen. Nur Patienten, die keine komplette Remission (CR) hatten, erhielten eine Ganzhirnbestrahlung. Der primäre Endpunkt der Studie war die CR-Rate nach HCT-ASZT basierend auf der Intention-to-Treat Population. Sekundäre Endpunkte waren Sicherheit, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Zwischen Mai 2007 und Juli 2012 wurden 39 Patienten von 12 Zentren rekrutiert. Das mediane Alter lag bei 57 Jahren (Range 37 bis 65), der mediane Karnofsky Score betrug 90% (Range 60%–100%). 28 (71,8%) Patienten hatten ein Rezidiv und 8 (28,2%) eine progrediente Erkrankung bei Einschluss in die Studie. 22 (56,4%) Patienten zeigten ein Ansprechen auf die Induktionstherapie (4 komplette (CR), 18 partielle Remissionen (PR)) und insgesamt 32 (82,1%) Patienten konnten die HCT-ASZT beginnen. Bezüglich des primären Endpunktes erreichten 22 (56,4%, 95% KI 39,6%–72,2%) Patienten eine CR nach Abschluss der HCT-ASZT, 6 (15,4%) Patienten erreichten eine PR und ein (2,6%) Patient zeigte lediglich ein Nichtfortschreiten

der Erkrankung. Bei insgesamt 9 (17,8%) Patienten konnte das Ansprechen nach HCT-ASZT aus folgenden Gründen nicht durchgeführt werden: 7 (18,0%) Patienten erhielten keine HCT-ASZT und 2 Patienten (5,1%) sind während der HCT-ASZT verstorben. Nach einem medianen Follow-up von 45,2 Monaten betragen die jeweiligen 2-Jahres PFS- bzw. OS-Raten 46,0% (95% KI 30,3%–61,7%, medianes PFS 12,4 Monate) und 56,4% (95% KI 40,8%–72,0%, medianes OS nicht erreicht). Die Nicht-Rezidivrate betrug 10,3% (95% KI 4,1%–26,0%) nach einem Jahr ohne weiteren Anstieg. In der Sub-Population von 32 Patienten, die erfolgreich die HCT-ASZT abgeschlossen haben, zeigten 14 (56,3%) Patienten ein Rezidiv oder verstarben, was sich in einer 1- und 2-Jahres PFS-Rate von 62,5% (95% KI 45,7%–79,3%) und 56,1% (95% KI 38,8%–73,3%) widerspiegelte. Die häufigsten Toxizitäten (ab Grad 3) waren erwartungsgemäß hämatologischer Natur. Insgesamt verstarben 4 (10,3%) Patienten aufgrund von therapieassoziierten Komplikationen, jeweils 2 in der Induktion und während der HCT-ASZT.

Fazit: Für Patienten, deren Erkrankung unter oder nach einer HD-MTX-haltigen Therapie voranschreitet, ist eine kurze Induktionstherapie mit HD-AraC und Thiotepa gefolgt von einer HCT-ASZT eine effektive Therapieoption. Die vorliegenden Daten können als eine Referenz für zukünftige vergleichende Studien dienen, in denen die Rolle der HCT-ASZT weiter untersucht werden muss.

Literatur: Kasenda, B. et al., 58th ASH Annual Meeting, Dec. 03.–06. 2016, Abstr. #511

<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper90846.html>

German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

Stammzellmobilisierung nach Lenalidomid-basierter Induktionstherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom

B. Hügler-Dörr, P. Wuchter, U. Bertsch und H. Goldschmidt. Die GMMG Studiengruppe präsentierte auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Hematology (ASH) ein Poster mit ersten, klinisch relevanten Ergebnissen aus der GMMG HD6-Studie. Im Rahmen der multizentrischen randomisierten GMMG HD6-Studie erhalten die Patienten in der Induktionstherapie 4 Zyklen VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) +/- Elotuzumab gefolgt von einer Stammzellmobilisierung/-sammlung und Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Daran schließen sich zwei Zyklen Konsolidierung mit VRD +/- Elotuzumab sowie eine zweijährige Erhaltungstherapie mit Lenalidomid +/- Elotuzumab an. Daten von Patienten, bei denen zwischen Juni 2015 und Juni 2016 eine Stammzellsammlung durchgeführt wurde, wurden retrospektiv analysiert. Es wurden nur Patienten ausgewertet, für die vollständige Datensätze hinsichtlich Stammzellmobilisierung und -sammlung verfügbar waren (n=111). Ein Großteil der Patienten (89%, n=99) wurde nach dem CAD-Schema mobilisiert (Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason), die Stammzellsammlung erfolgte nach einer Gabe von 5–10 μg G-CSF/kg Körpergewicht (KG) ab Tag 9 bis zum Ende der Apherese. 10 Patienten (9%) erhielten die Mobilisierung mit einer Cyclophosphamid-Monotherapie. In einem Fall (1%) erfolgte die Mobilisierung mit Cyclophosphamid und Adriamycin

ohne Dexamethason, ein Patient wurde nur mit 10 µg/kg KG G-CSF mobilisiert. 50% der Patienten (n=55) erhielten in der Induktion VRD, die restlichen 50% VRD + Elotuzumab. Gemäß den Empfehlungen der GMMG Studiengruppe wurden Stammzellen für drei Transplantate gesammelt (im Idealfall pro Transplantat 2,5 x 10⁶ CD34+ Zellen/kg KG oder mehr, mindestens jedoch 2 x 10⁶ CD34+ Zellen/kg KG). Die mediane Anzahl der gesammelten Stammzellen betrug 10,4 x 10⁶ CD34+/kg KG. 94% der Patienten (n=104) sammelten ausreichend Stammzellen für drei Transplantate, nur 6% (n=7) sammelten weniger als 6 x 10⁶ CD34+ Zellen/kg KG, 5 von diesen Patienten waren in Arm A1 und A2 randomisiert (Induktion mit VRD ohne Elotuzumab). Bei 14 Patienten (13%) war eine Rescue-Mobilisierung mit Plerixafor erforderlich, von diesen konnten 12 Patienten mindestens 6 x 10⁶ CD34+ Zellen/kg KG sammeln. Insgesamt traten bei den untersuchten Patienten 7 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) während der Mobilisierung auf, davon 4 in den Studienarmen B1 und B2 (Induktion mit VRD plus Elotuzumab).

Fazit: Eine Cyclophosphamid-basierte Mobilisierungsschemotherapie nach einer Induktion mit VRD ist durchführbar. Bei niedriger Komplikationsrate konnte bei 94% der Patienten eine effiziente Stammzellsammlung mit wenigstens 6 x 10⁶ CD34+/kg KG (ausreichend für 3 Transplantate) erreicht werden. Die Hinzunahme von Elotuzumab in der Induktion erschwert die Stammzellsammlung nicht. Die Notwendigkeit einer Rescue-Mobilisierung mit Plerixafor war in der Häufigkeit vergleichbar mit den vorangegangenen GMMG Studienprotokollen.

Literatur: Wuchter et al., 58th ASH Annual Meeting, Dec. 3-6, 2016, Abstr. # 90364 (Poster)

<https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper90364.html>

Kürzlich aktivierte Studien

Studie	Gruppe	Status	IVML	Voraussetzungen	Studienkonzept
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)					
CLL2-GIVE	DCLLSG	aktiv	ja	unbehandelte, behandlungsbedürftige Patienten mit CLL und 17p-del oder TP53-Mutation	Ibrutinib plus Venetoclax plus Obinutuzumab
CLL13	DCLLSG	fast aktiv	?	Stad. Binet C oder therapiebedürftige Stad. A und B, körperlich fit, keine 17p-del oder TP53-Mutation	Standard Chemoimmuntherapie (FCR/BR) vs. Rituximab + Venetoclax (RVe) vs. Obinutuzumab + Venetoclax (GVe) vs. Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe)
Hodgkin-Lymphom (HL)					
HD21	GHSg	aktiv	ja	18-60 J., Stad. IIB mit Risikofakt. a, b; III und IV	Primärtherapie; 6x BrECADD oder 6x BEACOPPesk + 30 Gy Bestrahlung auf PET-positive Resttumore ab 2,5 cm
IRENO	GHSg	aktiv	?	ab 18 J., alle Stadien, NPLHL, rezidiert	Rezidivtherapie des NPLHL mit bis zu 20 Zyklen Ibrutinib 560mg/d in kontinuierlichen 21-Tage-Zyklen
Multiples Myelom (MM)					
BIRMA	GMMG	aktiv	?	rezidiv. oder rez.-refraktäres MM ab 2. Progress, Patienten mit BRAF-V600 Mutation	Rezidivtherapie; Kombination der Kinase-Inhibitoren LGX818 und MEK 162
DANTE	GMMG	aktiv	?	Rezidivierendes oder refraktäres Multiples Myelom und hochgradige Nierenfunktionseinschränkung (einschließlich Hämodialyse)	Rezidivtherapie; 8 Zyklen Daratumumab / Bortezomib / Dexamethason gefolgt von einer Daratumumab Erhaltung.
Mantelzell-Lymphom (MZL)					
MCL younger II (Triangle)	MCLnet	aktiv	?	bis 65 J., keine Vorbehandlung	Primärtherapie; 6x R-CHOP/R-DHAP + HD-Konsolidierung vs. 6x R-CHOP/R-DHAP + Ibrutinib + HD-Konsolidierung + Ibrutinib-Erhaltung vs. 6x R-CHOP/R-DHAP + Ibrutinib + Ibrutinib-Erhaltung (Phase III)
Lymphome des zentralen Nervensystems (ZNS-Lymphome)					
MARiTA	KSG-PCNSL	aktiv	nein	Primäres ZNS-Lymphom > 65 J. mit ECOG PS ≤ 2	2x MTX/Ara-C + Rituximab, danach HD- Therapie mit Busulfan/Thiotepa + ASZT

Neues aus der Industrie

Die Texte in dieser Rubrik sind Firmendarstellungen und stellen keine Therapieempfehlungen des KML dar.

Kd vs. Vd: Einfluss von Vortherapien beim rezidierten MM

Das Ziel der Studie ENDEAVOR war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Carfilzomib und Dexamethason (Kd) gegenüber Bortezomib und Dexamethason (Vd) bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom (MM) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Es handelte sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie mit 929 Patienten mit MM und 1-3 Vortherapien. Das Gesamtansprechen war unabhängig von Anzahl und Art der Vortherapien jeweils im Kd-Arm höher. Bei einer Vortherapie erreichten im Kd-Arm 11,6% der Patienten und im Vd-Arm 7,8% der Patienten ein (stringentes) Komplettansprechen. Bei zwei oder mehr Vortherapien erreichten im Kd-Arm 13,4% und im Vd-Arm 4,7% der Patienten ein (stringentes) Komplettansprechen. Periphere Neuropathien ab Grad 3 waren seltener im Kd-Arm. Unerwünschte Ereignisse (UE) ab Grad 3 von Interesse traten häufiger im Kd-Arm auf. In allen analysierten Subgruppen war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im Kd-Arm gegenüber dem Vd-Arm signifikant verlängert. Das Kd-Regime führte unabhängig von der Vorbehandlung zu einem verbesserten Gesamtansprechen und wies insgesamt ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil bei den Studienpatienten auf (Moreau P et al. Leukemia. 2016 Aug; doi:10.1038/leu.2016.186).

Weitere Informationen:

Amgen GmbH

www.fachkreise.amgen.de

Obinutuzumab in der Firstline-Therapie des folliculären Lymphoms

Seit Juni 2016 ist Obinutuzumab zugelassen für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem folliculärem Lymphom (FL), die auf eine Rituximab-haltige Therapie nicht mehr ansprechen. Auf dem ASH 2016 wurden nun auch Daten für die Erstlinie präsentiert. 1.202 Patienten mit FL wurden in der GALLIUM-Studie randomisiert, dem direkten Vergleich Obinutuzumab versus Rituximab, jeweils kombiniert mit Chemotherapie. Patienten mit klinischem Ansprechen erhielten anschließend eine zweijährige Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab oder Rituximab. Für das Primärziel – das progressionsfreie Überleben (PFS) – wurde nach einem medianen Follow-up von 34,5 Monaten eine Risikoreduktion von 34% festgestellt (Hazard Ratio 0,66, p=0,001) (Marcus et al.; ASH2016). Dieses Ergebnis, ein 1,5-fach längeres progressionsfreies Überleben, übersetzt sich in klinische Relevanz. Unter der Annahme eines medianen PFS von 6 Jahren unter Rituximab (6-Jahres-Follow-Up der PRIMA-Studie, Salles et al.; ASH 2013) bedeutet das, dass eine Therapie von Obinutuzumab + Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie das PFS um 3 Jahre auf 9 Jahre verlängert. Dadurch wird die Perspektive für diese Patienten deutlich verbessert. Das Sicherheitsprofil beider Arme war vergleichbar, neue Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet.

Weitere Informationen:

Roche Pharma AG

☎ 07624 14-3715

www.roche.de

Idelalisib bei CLL und FL

Gilead Sciences, Inc. gab bekannt, dass die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) basierend auf den Ergebnissen der Studie GS-US-312-0119 das Indikationsgebiet von Idelalisib in der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) um die Kombination mit Ofatumumab erweitert. Neben dem anti-CD20-Antikörper Rituximab kann nun auch Ofatumumab zusammen mit Idelalisib zur Therapie von erwachsenen CLL-Patienten eingesetzt werden. Idelalisib wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab/Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL angewendet, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind. Idelalisib ist zudem als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit folliculärem Lymphom (FL) indiziert, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist. Durch die Revision der Erstlinientherapie für CLL-Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation bleibt diesen Hochrisikopatienten eine Therapieoption erhalten (Fachinfo vom Oktober 2016 unter www.fachinfo.de).

Weitere Informationen:

Gilead Sciences GmbH

☎ 089 8998900

www.gilead.com

Brentuximab Vedotin: effektive Konsolidierung beim HL nach Transplantation

Im Juni 2016 wurde die Zulassung von Brentuximab Vedotin (BV) um die konsolidierende Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+-Hodgkin Lymphom (HL) mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation erweitert. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der AETHERA-Studie (Moskowitz CH et al., Lancet 2015; 385: 1853-62; Sweetenham J et al., ASH 2015, Abstract #3172), in der die Mehrheit der auf BV (n=165) oder Placebo (n=164) randomisierten Patienten eine ungünstige Prognose aufwies: 59 bzw. 60% waren gegenüber der Initialtherapie refraktär, 32 bzw. 33% bereits nach weniger als 12 Monaten rezidiert. Nach median 30 Monaten wurde bei den Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren der primäre Endpunkt mit einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben (PFS) unter BV vs. Placebo erreicht (HR=0,57; p=0,001) – entsprechend einer 43%igen Reduktion des Rezidiv- oder Progressionsrisikos. Das mediane PFS betrug 42,9 Monate unter BV vs. 24,1 Monate im Placebo-Arm. Patienten unter BV profitierten auch nach 24 Monaten von einer höheren PFS-Rate (65 vs. 45%). Die Autoren folgern, dass die Konsolidierung mit BV die Rezidivrate auch bei HL-Patienten mit ungünstiger Prognose effektiv senkt.

Weitere Informationen:

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

☎ 0800 8253325

www.takeda-oncology.de

Hilfe & Unterstützung

The Bird – ein verrückter Kiwi hilft

Der Onkologie-Hilfe Verein Landshut stellt sich vor



links: Messestand des Onkologie-Hilfe Vereins Landshut bei der DGHO-Jahrestagung;
rechts: gemeinsamer Ausflug von Patienten und Angehörigen

T. Kraus. Krebs ist nicht ihr einziges Problem. Viele Familien geraten durch die Krebserkrankung eines Familienmitgliedes in soziale und finanzielle Nöte. Es fehlt an Zeit für die Kinder, es fehlt an finanziellen Mitteln, um oft das Nötigste einzukaufen. Die Kinder kommen in der Schule nicht mehr zu recht, der Erkrankte zieht sich immer mehr zurück und entwickelt zunehmend Schuldkomplexe in Hinblick auf seine Familie. An ein normales soziales Leben ist für den Krebskranken und seine Familie oft nicht mehr zu denken.

Hier hilft der Onkologie-Hilfe Verein durch:

- Finanzierung von Nachhilfestunden
- Kontaktaufnahme mit den Lehrern
- Einzelbetreuung der Kinder krebskranker Eltern mit der Kinderfee Adiuvantia
- Finanzierung von Familienausflügen oder Kurzurlauben
- Kinderfreizeiten
- Palliativausflüge
- Einspringen in Notsituationen
- Erfüllung letzter Wünsche
- Unterstützung der Projekte „Netzwerkkinder“ und Reintegration von Palliativpatienten in die Gesellschaft

Das Maskottchen des Vereins – der *Bird*, ein kleiner grüner Kiwi – ist immer dabei. So auch beim letzten DGHO Kongress in Leipzig, bei dem der Verein einen viel besuchten Stand im Messebereich hatte. Der Onkologie-Hilfe Verein ist auf Spenden angewiesen, verkauft aber in dem vereinseigenen kleinen Laden in Landshut unter anderem auch T-Shirts, Pullover, Mützen und natürlich *Birds*, die kleinen grünen Kiwis. Inzwischen hat sich der *Bird* einen festen Platz im Herzen der Menschen – und nicht nur der Kranken – erobert. Ob bei Kinderfesten, in der onkologischen Praxis oder im Hospiz: überall treffen wir ihn an. In der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) fährt er mit und bleibt nicht selten als Tröster vor Ort. Tanja Kraus, die Vogel- und Vereinsmutter, steht für Fragen und natürlich auch für Bestellungen unter den angegebenen Kontaktdaten zur Verfügung. Der *Bird* freut sich auch über eine Spende unter:

Onkologie-Hilfe-Landshut
IBAN: DE857 435 000 000 20 28 39 11
BIC: BYLADEM1LAH

Weitere Informationen:
Onkologie-Hilfe-Verein Landshut
Tanja Kraus
☎ 0871 2764344
☎ 0871 97472755
✉ info@onkologie-hilfe.de

KML Geschäftsstelle

Dr. Birgit Fath
KML | Geschäftsführung & Monitoring
☎ 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

Thomas Nöllgen
KML | Fundraising & Projektmanagement
☎ 0221 478-96007
✉ lymphome@uk-koeln.de

Angelika Stadelmann
KML | Fortbildung & Sekretariat
☎ 0221 478-96000
✉ angelika.stadelmann@uk-koeln.de

Helena Bauer, Kristina Bensberg-Bäumer,
Christoph Biernacki, Dr. Eva Schaffner
KML | Monitoring & Studiendokumentation
☎ 0221 478-96000
✉ lymphome@uk-koeln.de

Impressum

Herausgeber & Copyright
Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML)
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek
Uniklinik Köln | D-50924 Köln
☎ 0221 478-96000 | ☎ 0221 478-96001
✉ lymphome@uk-koeln.de
🌐 www.lymphome.de

Redaktion & Lektorat
Silke Hellmich (SH) Köln,
Thomas Nöllgen (TN) Köln,
Natalie Schreiber (NaS) Köln,
Dr. Birgit Fath (BF) Köln

Der Newsletter erscheint halbjährlich und kann kostenlos beim KML angefordert werden. Die Inhalte namentlich gekennzeichnete Beiträge liegen in der Verantwortung der jeweiligen Autoren.

Wir danken den genannten Firmen für die finanzielle Unterstützung dieses Newsletters.

AMGEN

GILEAD

Roche

Takeda