

## Inhalt

<b>Kompetenznetz</b>	
■ IVML: neuer Meldeprozess	S. 1
■ Behördliche Inspektionen	S. 2
■ Kurznachrichten	S. 2
<b>Studien &amp; Studiengruppen</b>	
■ ASH-Highlights	S. 3
■ GLSG/OSHO: Neue Studienkonzepte	S. 6
<b>Neues aus der Industrie</b>	S. 7
<b>Hilfe &amp; Unterstützung</b>	
■ Kinder krebskranker Eltern	S. 8
<b>Impressum</b>	S. 8

## Termine

- 03.02.2012\_MÜNSTER  
Studientreffen der Deutschen Studien-  
gruppe Gastrointestinale Lymphome  
(DSGL)
- 22.-25.02.2012\_BERLIN  
Deutscher Krebskongress 2012
- 24.02.2012\_BERLIN  
KML-Symposium beim Deutschen Krebs-  
kongress 2012
- 14.04.2012\_WIESBADEN  
Symposium der Kompetenznetze Akute  
und chronische Leukämien und Maligne  
Lymphome beim Kongress der Deutschen  
Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- 26.-28.04.2012\_HAMBURG  
Studientreffen der Deutschen Studien-  
gruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin  
Lymphome (DSHNHL)
- 04./05.05.2012\_WÖRLITZ  
Frühjahrstagung der Ostdeutschen  
Studiengruppe für Hämatologie und  
Onkologie (OSHO)
- 11.05.2012\_CHEMNITZ  
Studientreffen der German-Speaking  
Myeloma Multicenter Group (GMMG)
- 9./10.06.2012\_HAMBURG  
DLH-Patientenkongress
- 26.06.2012\_KÖLN  
KML-Mitgliederversammlung

## Grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



in letzter Zeit erhalten Behandlungszentren, die Patienten im Rahmen von Lymphom-Studien der KML-Studiengruppen behandeln, vermehrt Anfragen von Firmen oder Auftragsforschungsunternehmen zur Teilnahme an Lymphom-Studien, die nicht in Kooperation mit den Studiengruppen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. (KML) durchgeführt werden. Der KML-Vorstand und die Leiter der Lymphom-Studiengruppen im KML halten diese Entwicklung für sehr bedenklich und rufen gemeinsam dazu auf, diesem Trend entgegenzuwirken.

Durch die wissenschaftliche Arbeit der KML-Studiengruppen und die große Bereitschaft vieler Behandlungszentren, ihre Patienten in wissenschaftsinitiierten Therapiestudien zu behandeln, genießt die deutsche Lymphomforschung und -versorgung seit vielen Jahren weltweites Ansehen. Nirgendwo sonst auf der Welt haben Patienten einen nahezu flächendeckenden Zugang zu modernsten Lymphom-Therapien und zu klinischen Studien, in denen neue, viel versprechende Behandlungsoptionen überprüft werden. Um diese einzigartige Studien- und Versorgungssituation zu bewahren, stimmen sich die im KML zusammengeschlossenen Wissenschaftler und Ärzte über neue Forschungsvorhaben zu einzelnen Lymphom-Erkrankungen ab. Ihr gemeinsames Ziel ist die Entwicklung potentiell kurativer Therapiekonzepte. Sofern es sinnvoll erscheint, gehen die KML-Studiengruppen auch Kooperationen mit der pharmazeutischen Industrie ein. Durch dieses gemeinsame und aufeinander abgestimmte Vorgehen gelang es, sinnvolle Fragestellungen in angemessener Zeit zu erforschen, innovativen Medikamenten zur Zulassung zu verhelfen und eine Zergliederung der Studienlandschaft in viele, gegeneinander konkurrierende Einzelprojekte zu vermeiden.

Um den Forschungsfortschritt nicht zu gefährden oder zu verlangsamen, sind der Vorstand des KML und die Leiter der KML-Studiengruppen der Ansicht, dass in Deutschland, Österreich und der Schweiz keine Phase-II- und III-Studien im Bereich der Lymphome ohne Einbeziehung der KML-Studiengruppen durchgeführt werden sollten. Wir appellieren daher vor allem an die Firmen, ihre Studienvorhaben mit den KML-Studiengruppen abzustimmen. Außerdem bitten wir alle Ärzte in den KML-Behandlungszentren, die zuständige Studien-gruppe oder die KML-Geschäftsstelle zu informieren, sollten sie Anfragen von Firmen und Auftragsforschungsunternehmen zur Teilnahme an Lymphom-Studien erhalten. Wir bitten um Verständnis für diese Maßnahme und hoffen auf Ihre aktive Unterstützung.

Prof. Dr. med. Michael Hallek (Vorsitzender)  
im Namen des KML-Vorstands und der Studiengruppenleiter des KML

## IVML – Prozesse effizienter gestalten

**L. Borgolte.** Ab Februar 2012 koordiniert die KML-Geschäftsstelle zentral alle Meldeprozesse im Rahmen der Integrierten Versorgung für Patienten mit malignen Lymphomen (IVML). Behandlungszentren müssen die Meldeunterlagen zukünftig nur noch an die KML-Geschäftsstelle schicken. Diese stellt dann den Kontakt zu Krankenkassen und Studiengruppen her und leitet alle notwendigen Schritte in die Wege. Das KML übernimmt diese stärkere Projektverantwortung, um den administrativen Aufwand für die teilnehmenden Zentren zu reduzieren und durch effizientes Schnittstellenmanagement die Qualität und Transparenz des Projektes weiter zu steigern.

### Weitere Informationen:

Laura Borgolte, B.Sc.  0221 478-7402  
IVML-Projekt Koordinatorin  laura.borgolte@uk-koeln.de

## Kompetenznetz

### KML-Studiengruppen unterstützen Studienzentren bei behördlichen Inspektionen

**B. Fath, M. Hallek.** Alle klinischen Studien, in denen Patienten mit Medikamenten behandelt werden, unterliegen dem Arzneimittelgesetz und müssen nach den Vorschriften der „Guten Klinischen Praxis“ (englisch: Good Clinical Practice, abgekürzt GCP) durchgeführt werden. Das Gesetz macht dabei keinen Unterschied, ob das in der Studie eingesetzte Medikament noch nicht auf dem Markt zugelassen ist (Zulassungsstudie) oder ob Therapievarianten mit zugelassenen Medikamenten auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft werden (Therapieoptimierungs-Studien). Oberstes Gebot bei der Durchführung einer klinischen Studie ist immer das Wohlergehen der Studienteilnehmer, der Schutz ihrer Rechte und ihrer Sicherheit, sowie die Sicherstellung der Glaubwürdigkeit der Studienergebnisse.

Um die Einhaltung dieses Gebotes sicherzustellen, werden Studien während ihrer Durchführung im Behandlungszentrum von Vertretern des Studienverantwortlichen, den Monitoren, begleitet und unterstützt. Außerdem kann der Studienverantwortliche eine Überprüfung der GCP-konformen Studiendurchführung – ein sogenanntes Audit – bei allen handelnden Akteuren einer Studie veranlassen. Sowohl das Monitoring als auch Audit sind eine Initiative des Studienverantwortlichen und dienen dazu, die Qualität der Studiendurchführung und damit das Wohlergehen der Studienpatienten zu gewährleisten.

Daneben überprüfen aber auch lokale und übergeordnete Behörden, bei denen die Durchführung einer Studie angemeldet wurde, die Studiendurchführung im Rahmen von Inspektionen. Diese Inspektionen können sowohl beim Studienverantwortlichen selbst, einer von diesem mit Teilaufgaben beauftragten Stelle oder aber bei den an der Studie teilnehmenden Behandlungseinrichtungen

nach einer kurzfristigen Ankündigung stattfinden. Die Ergebnisse dieser Inspektionen werden in einem Bericht festgehalten und sollen dabei helfen, fehlerhafte Vorgehensweisen zu korrigieren, die Durchführung einer Studie und ihrer Ergebnisse zu optimieren und die verbesserten Abläufe auch in zukünftigen Studien anzuwenden.

Inspektionen können somit eine Hilfe darstellen und sollten als solche genutzt werden. Allerdings zeigte sich in der Vergangenheit, dass die Vorbereitung auf eine Inspektion und die Korrektur möglicher fehlerhafter Abläufe einen nicht unerheblichen Aufwand erfordert, der bisweilen den Routineablauf in einer Praxis oder in einer Krankenhausabteilung empfindlich stört. Dennoch nehmen behördliche Inspektionen mittlerweile einen festen Platz in der Studiendurchführung ein, wobei gilt: Nicht jedes Studienzentrum wird inspiziert, aber jedes Studienzentrum kann inspiziert werden.

Die KML-Studiengruppen konnten in den letzten Jahren viele wertvolle Erfahrungen bei der Vorbereitung und beim Durchlaufen von Behördeninspektionen sammeln. Diese können sie den Studienzentren zur Verfügung stellen und auch mit personellem Einsatz zu einem effizienten und erfolgreichen Ablauf der Inspektion verhelfen. Konkret bieten die KML-Studiengruppen an, einige Zeit vor der Inspektion ein Training durchzuführen, um etwaige Probleme im Vorfeld auszuräumen. KML-Studienzentren werden daher ausdrücklich gebeten, sich umgehend mit der Studiengruppe in Verbindung zu setzen, wenn eine Inspektion angekündigt wird.

#### Weitere Informationen:

Dr. Birgit Fath

KML-Geschäftsführung

☎ 0221 478-7403

✉ Birgit.fath@uk-koeln.de

## Kurznachrichten

### Telefonaktion 2011

Am 14. September 2011 haben sieben Experten des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. (KML) zum vierten Mal die Fragen von Patienten und Angehörigen zu verschiedenen Lymphom-Erkrankungen beantwortet. Insgesamt 129 Gespräche wurden in der Zeit zwischen 18 und 20 Uhr in Köln entgegen genommen und an die Experten weitergeleitet. Das hochkarätig besetzte Experten-Team hat insgesamt etwa 960 Minuten gesprochen – dies entspricht einer Beratungsleistung von rund 16 Stunden. Durchschnittlich sprachen die Experten mit den Anrufern etwa acht Minuten, längere Gespräche dauerten aber auch bis zu einer halben Stunde. Die Telefonaktion wurde gemeinsam vom KML und der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH) anlässlich des Welt-Lymphom-Tages durchgeführt.

Das Experten-Team bestand 2011 aus Michael Hallek (CLL), Hartmut Goldschmidt (Multiples Myelom), Andreas Engert (Hodgkin Lymphom), Martin Dreyling (Indolente Lymphome), Berttram Glaß (Aggressive Lymphome), Michael Herold (Indolente & aggressive Lymphome) und Ralf Ulrich Trappe (PTLD).

### Freiburger ZNS-Studiengruppe neu im KML

Im Oktober 2011 wurde die Kooperative Studiengruppe ZNS-Lymphome Freiburg in das KML aufgenommen. Damit erhöht sich die Zahl der im KML kooperierenden Studiengruppen auf insgesamt 13. Die Freiburger Gruppe unter der Leitung von Gerald Illerhaus führt seit 1998 multizentrische Studien zur Therapie von Patienten mit primär zerebralen Lymphomen (PCNSL) durch. Einen Schwerpunkt stellt die Hochdosischemotherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation für Patienten unter 65 Jahren dar. Die enge Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen wie beispielsweise der IELSG schafft eine internationale Vernetzung. Im Rahmen der bundesweiten Studienplattform "Primäre ZNS-Lymphome" besteht eine Kooperation mit der Deutschen Studiengruppe Primäre ZNS Lymphome (G-PCNSL-SG, A. Korfel) sowie mit der Bonner/Bochumer Gruppe (L. Schmidt-Wolf und U. Schlegel).

#### Weitere Informationen:

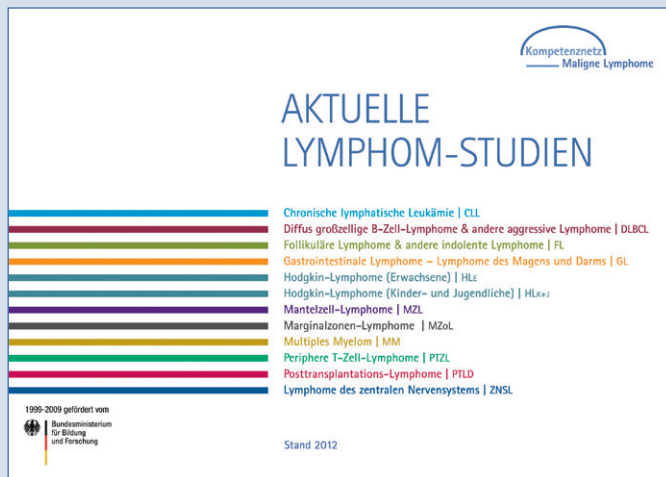
PD Dr. Gerald Illerhaus

Universitätsklinikum Freiburg

☎ 0761 270-37850

✉ gerald.illerhaus@uniklinik-freiburg.de

## Neu erschienen: Aktuelle Lymphom-Studien 2012



Die aktualisierte Broschüre für Ärzte, Patienten und deren Angehörige informiert auf 48 Seiten über die wichtigsten Therapie-Studien, die aktuell von den KML-Studiengruppen durchgeführt werden. Am Rande werden die Bedeutung und die Hintergründe klinischer Studien erläutert. Ein Glossar, in dem die wichtigsten Fachbegriffe erklärt werden, rundet die Broschüre ab. Sie kann kostenlos in der KML-Geschäftsstelle angefordert oder im PDF-Format unter [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de) heruntergeladen werden. Ärzte und Selbsthilfegruppen können größere Mengen zur Weitergabe an Patienten und Angehörige bestellen.

### Bestellung und weitere Informationen:

KML-Geschäftsstelle

Universitätsklinikum Köln (AöR)  
50924 Köln

☎ 0221 478 7400

✉ [lymphome@uk-koeln.de](mailto:lymphome@uk-koeln.de)

🌐 [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)

## Studiengruppen

### ASH-HIGHLIGHTS 2011 DER KML-STUDIENGRUPPEN

#### Hogkin-Lymphom

##### Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG)

**A. Engert.** Die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (GHSG) war auf dem ASH 2011 mit drei Präsentationen und mehreren Postern vertreten. Besonders haben die ASH-Gutachter die GHSG HD15 Studie für Patienten in fortgeschrittenen Stadien hervorgehoben. In dieser Studie wurde versucht, durch eine weniger intensive Chemotherapie und eine PET-gerichtete Strahlentherapie die Therapie-Intensität zu reduzieren. Dabei sollte es natürlich keine Einbußen in der Effektivität im Vergleich zu der bisherigen Standardtherapie mit acht Zyklen BEACOPPeskaliert geben. Insgesamt wurden 2.182 Patienten aus fünf europäischen Ländern in diese Studie eingebracht.

**Ergebnis:** Es zeigte sich überraschenderweise nicht nur eine Gleichwertigkeit, sondern sogar eine eindeutige Therapieverbesserung, wenn Patienten nur mit sechs Zyklen anstatt mit acht Zyklen BEACOPPeskaliert behandelt wurden. Neben einer optimierten Tumorkontrolle ergaben sich Vorteile vor allem durch die bessere Verträglichkeit und durch wesentlich weniger Sekundärleukämien. Sechs Zyklen waren im Vergleich zu acht Zyklen im primären Endpunkt FTF und den sekundären Endpunkten PFS und Gesamtüberleben dem alten Standard überlegen. Eine PET-Untersuchung wurde bei jenen Patienten durchgeführt, die nach der Chemotherapie noch einen Restbefund von 2,5 cm oder mehr aufwiesen; ausschließlich Patienten mit PET-positiven Restbefunden wurden nachbestrahlt. Im Vergleich zur HD9 Studie konnte so die Zahl der zusätzlich bestrahlten Patienten von über 70% auf 11% reduziert werden, ohne dass es zu schlechteren Therapieergebnissen kam.

**Fazit:** Sechs Zyklen BEACOPPeskaliert gefolgt von PET-gesteuerter Strahlentherapie ist somit der neue GHSG-Standard für Hodgkin Patienten in fortgeschrittenen Stadien.

**Literatur:** Engert A. et al. 53rd ASH Annual Meeting, 10.-13. Dec. 2011, Abstr. #589.

#### Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

##### Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)

**A. Fink.** Die Deutsche CLL Studiengruppe war beim amerikanischen Hämatologenkongress 2011 mit acht Beiträgen vertreten. Besonders interessant war ein Beitrag über die Entwicklung eines prognostischen Scores für unbehandelte CLL-Patienten. Vorgestellt wurde das Ergebnis einer studienübergreifenden Analyse. In diese Analyse flossen die Daten von insgesamt 1.948 Patienten mit einem medianen Alter von 60 Jahren (Range 30-81) ein, die in Phase-III-Protokolle der DCLLSG eingeschlossen wurden (CLL1-, CLL4- und CLL8-Studie). Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 63,4 Monaten. Insgesamt waren bis zu diesem Zeitpunkt 485 Todesfälle aufgetreten. 42,2% der Patienten waren bei Studieneinschluss im Stadium Binet A, 38% im Stadium Binet B und 19,6% im Stadium Binet C. Die meisten

analysierten Variablen hatten einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung und wurden mit einer multivariablen Analyse getestet. Die Faktoren Geschlecht, Alter, ECOG score, del(17p), del(11q), IGHV-Status, serum-β2-Mikroglobulin und Serum-Thymidinkinase waren unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben. Da die Hazard Ratios für die einzelnen Faktoren sehr unterschiedlich waren, wurde ein gewichteter Score eingeführt, der mittels eines einfachen Algorithmus jedem Faktor eine bestimmte Punktzahl zuwies.

**Ergebnis:** Anhand der erreichten Gesamtpunktzahl konnten vier unterschiedliche Risikogruppen definiert werden. Die Raten des Gesamtüberlebens waren signifikant unterschiedlich für alle vier

Gruppen. Nach fünf Jahren waren 95,2% der Patienten mit einem niedrigen Risiko (Score weniger als 2), 86,9% der Patienten mit einem intermediären Risiko (Score von 3–5) 67,7% der Patienten mit hohem Risiko (Score von 6–10) und 18,7% der Patienten mit sehr hohem Risiko (Score von 11–14) noch am Leben ( $p < 0,001$ ). Sogar bei Patienten mit einer 17p-Deletion konnte mittels des Scores unterschieden werden, ob diese Patienten der Gruppe mit hohem oder sehr hohem Risiko zugeordnet werden konnten. Schließlich konnte der Score auch das individuelle Risiko für ein kurzes Gesamtüberleben von Patienten in den Binet- oder RAI-Stadien vorhersagen.

**Fazit:** Zwar bleiben die Binet- und RAI-Klassifikationen für die klinische Beurteilung der Patienten aufgrund ihrer Einfachheit weiterhin wichtig. Der hier vorgestellte Score, basierend auf einer gewichteten Kombination von genetischen Faktoren und Serummarkern, ist diesen Systemen zur Vorhersage des Gesamtüberlebens jedoch überlegen.

**Literatur:** Bahlo J. et al. 53rd ASH Annual Meeting, 10.-13. Dec. 2011, Abstr. #2831.

## Mantelzell-Lymphom (MZL)

### Europäisches Mantelzell-Lymphom-Netzwerk (EMCLN)

Ältere Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom (MZL) haben häufig innerhalb von 2 Jahren nach einer alleinigen konventionellen Immunochemotherapie ein Rezidiv. Eine auf dem ASH 2011 vorgestellte Studie des Europäischen MCL-Netzwerks belegt nun, dass die zusätzliche Gabe einer Rituximab-Erhaltung das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben deutlich verlängert. In die Studie wurden Patienten ab 60 Jahren eingeschlossen, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet waren. Zunächst erfolgte eine Randomisierung zwischen 8 Zyklen R-CHOP oder 6 Zyklen R-FC. Anschließend wurden Patienten mit kompletter oder partieller Remission einer Erhaltungstherapie mit Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> jeden zweiten Monat oder einer wöchentlichen Interferon-alpha-Therapie (IFN) zugeteilt. Beide Erhaltungstherapien wurden bis zur Progression fortgeführt. Derzeit sind 457 Patienten von 560 randomisierten Patienten auswertbar. Das mediane Alter dieser Teilnehmer betrug 70 Jahre, bei 83% der Patienten lag ein fortgeschrittenes Stadium IV vor und 91% wiesen einen intermediären oder Hochrisiko-MIPI auf.

**Ergebnis:** R-CHOP verlängerte das Gesamtüberleben im Vergleich zu R-FC aufgrund einer verringerten Progressions- bzw. Rezidivrate signifikant (Median 64 vs. 40 Monate,  $p = 0,0072$ ), so dass eine Fludarabin-basierte Therapie in der Erstlinientherapie älterer Patienten nicht mehr empfohlen wird. Die Rituximab-Erhaltung verdoppelte die Remissionsdauer im Vergleich zur Interferon-Erhaltung (57% vs. 26% nach 4 Jahren;  $p = 0,019$ ). Während in der Gesamtgruppe nur ein Trend ( $p = 0,17$ ) beobachtet wurde, war das Gesamtüberleben nach der Standard R-CHOP-Induktion sogar signifikant verbessert (87% vs. 57% nach 4 Jahren,  $p = 0,0061$ ). Eine hämatologische Grad 3/4 Toxizität wurde nur selten beobachtet, die gesamte Infektionsrate (Grad 1–4) während der Erhaltung lag zwischen 25 – 35% nach einer R-CHOP-Induktion.

**Fazit:** Aufgrund dieser Daten stellt die Rituximab-Erhaltungstherapie nach einer R-CHOP-Induktion den neuen Therapie-Standard für ältere MCL-Patienten dar, an dem sich neue Strategien messen müssen.

**Literatur:** Kluin-Nelemans J.C. et al. 53rd ASH Annual Meeting, 10.-13. Dec. 2011, Abstr. #439.

## Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

### Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)

Die Verkürzung der CHOP-Chemotherapie-Intervalle, bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison, von 3 Wochen (CHOP-21) auf 2 Wochen (CHOP-14) hat in der NHL-B2 Studie der DSHNHL zu einer signifikanten Verbesserung der Heilungsrate von älteren Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) geführt. Durch die Hinzunahme von 8 Zyklen Rituximab zu 6 Zyklen CHOP-14 konnten die Behandlungsergebnisse bei diesen Patienten in der RICOVER-Studie weiter verbessert werden. Da die 2-wöchige Applikation von Rituximab aber nur zu einem langsamen Anstieg der Rituximab-Serumspiegel führt, die nach der letzte Applikation (also bereits 98 Tage nach Beginn der Therapie) stetig abfallen, wurde in der SMARTE-R-CHOP-14 Studie versucht, durch eine „intelligenter“ Gabe von Rituximab an den Tagen - 4, - 1, 10, 29, 57, 99, 155 und 239 die Wirksamkeit von Rituximab in Kombination mit CHOP-14 weiter zu steigern. Ziel war es, durch eine beschleunigte Applikation der ersten drei Rituximab-Gaben möglichst rasch hohe Rituximab-Serumspiegel zu erreichen. Die Gabe der fünf weiteren Rituximab-Applikationen in immer größeren Zeitintervallen sollte zu einer längeren Gesamtexposition der Lymphomzellen mit Rituximab führen.

**Ergebnis:** Die Auswertung von 189 in die SMARTE-R-CHOP-14 Studie aufgenommenen Patienten zeigte, dass ältere Patienten mit einem DLBCL mit ungünstiger Prognose von dieser zeitlichen Modifikation signifikant profitierten: Im historischen Vergleich zur 8-maligen Applikation von Rituximab in 2-wöchigem Abstand war das progressionsfreie Überleben bei diesen Patienten nach 3-Jahren um 13% verbessert. Untersuchungen der Rituximab-Serumkonzentrationen in der SMARTE-R-CHOP-14 Studie deuten darauf hin, dass diese Verbesserung der Therapieergebnisse vor allem auf die längere Exposition der Lymphomzellen mit Rituximab zurückzuführen ist. Die Ergebnisse scheinen auch zu erklären, weshalb in den bisherigen Studien das Therapieregime R-CHOP-14 dem Therapieregime R-CHOP-21 nicht überlegen war: Durch die 8-malige Applikation von Rituximab in 2-wöchigem Abstand (letzte Rituximab-Gabe an Tag 99) und die damit vergleichsweise kurze Expositionszeit von Rituximab wurde die eigentliche Überlegenheit der CHOP-14-Chemotherapie gegenüber der CHOP-21-Chemotherapie kompromittiert.

**Ausblick:** Der Vorteil der „intelligenteren“ Applikation von Rituximab im historischen Vergleich der SMARTE-R-CHOP-14 Studie mit der RICOVER-60 Studie muss selbstverständlich in einer prospektiven randomisierten Studie verglichen werden. Dies erfolgt innerhalb der OPTIMAL>60 Studie der DSHNHL, die gerade mit der Rekrutierung begonnen hat. In dieser Studie wird darüber hinaus geprüft, ob durch den Ersatz von konventionellem durch liposomales Vincristin die Therapieergebnisse bei älteren Patienten mit DLBCL weiter verbessert bzw. die Nebenwirkungen im Hinblick auf

eine Schädigung der peripheren Nerven (Polyneuropathie) reduziert werden können. Alle Zentren und Institutionen, die ältere Patienten mit DLBCL behandeln, sind eingeladen, Patienten in diese Studie einzubringen.

**Literatur:** Pfreundschuh M., Held, G. et al. 53rd ASH Annual Meeting, 10.-13. Dec. 2011, Abstr. #592.

## Posttransplantations-Lymphome (PTLD)

---

### Deutsche PTLD-Studiengruppe (DPTLDSG)

**H. Zimmermann, R. Trappe.** Die deutsche PTLD-Studiengruppe präsentierte auf der diesjährigen ASH-Jahrestagung die Endauswertung der im Rahmen der PTLD-1-Studie geprüften sequentiellen Therapie mit Rituximab und CHOP bei CD20-positiven Posttransplantationslymphomen (PTLD). In der bisher größten Phase-II-Studie auf diesem Gebiet erhielten Patienten mit CD20-positiven Posttransplantationslymphomen zunächst vier Gaben des monoklonalen Antikörpers Rituximab im wöchentlichen Abstand. Nach vierwöchiger Behandlungspause erhielten sie danach vier Zyklen einer Chemotherapie nach dem CHOP-Schema im dreiwöchigen Abstand. Eine besondere Herausforderung in der Lymphomtherapie immunsupprimierter Patienten besteht in der Vermeidung von Infektkomplikationen: Im Rahmen der PTLD-1 Studie war daher eine G-CSF-Prophylaxe vorgeschrieben sowie eine antibiotische Prophylaxe dringend empfohlen.

**Ergebnis:** 67% der Patienten erreichten mit dieser sequentiellen Therapie eine Komplettremission ihrer Lymphomerkkrankung. Insgesamt kam es bei 90% der Patienten zu einem Therapieansprechen (Komplett- und Teilremissionen). Sowohl drei als auch fünf Jahre nach Therapieende blieben 74% dieser Patienten progressionsfrei. Das mittlere Gesamtüberleben der 70 in der Studie behandelten Patienten betrug 6,6 Jahre – der beste Wert, der für Patienten mit dieser Erkrankung jemals berichtete wurde. Insbesondere im Vergleich zu einer Rituximab-Erstlinientherapie, auf die nur im Falle des Nichtansprechens oder eines Rezidivs eine Chemotherapie folgt, ist die sequentielle Therapie, gemessen am

Therapieansprechen und Gesamtüberleben, deutlich überlegen. Außerdem war die Komplikationsrate der Chemotherapie nach vorangegangener Antikörpertherapie, gemessen an der Zahl der Therapie-assoziierten Todesfälle, deutlich reduziert (in dieser Studie 10,6%, in vorangegangenen prospektiven Studien mit CHOP-Erstlinienchemotherapie bis zu 30%). Besonders deutlich war dieser Rückgang bei Patienten, die auf Rituximab angesprochen hatten (3% therapiebedingte Todesfälle). Bei den Patienten, die nicht auf Rituximab angesprochen hatten, war die Therapietoxizität höher (25% Therapie-assoziierte Todesfälle). Allerdings ist die Chemotherapie bei diesen Patienten die einzige unmittelbar verfügbare Therapieoption, und in unserer Studie war die CHOP-Therapie mit einer Ansprechrate von 64% trotz der ungünstigen Prognose dieser Patienten hocheffektiv.

**Fazit:** Mit der sequentiellen Immunochemotherapie aus vier Zyklen Rituximab und vier Zyklen Chemotherapie nach dem CHOP-Schema hat die DPTLDSG einen neuen weltweiten Therapiestandard für CD20-positiv Posttransplantationslymphome definiert, der zu einem erheblichen Überlebensvorteil der Patienten gegenüber einer alleinigen Rituximab-Monotherapie führt.

Die Vollpublikation der Studie erscheint zeitgleich zum ASH in der Fachzeitschrift „The Lancet Oncology“ (Dezember 2012).

**Literatur:** Trappe, R. et al. 53rd ASH Annual Meeting, 10.-13. Dec. 2011, Abstr. #878.

## ZNS-Lymphome (ZNSL)

---

### Kooperative Studiengruppe ZNS-Lymphome Freiburg

**G. Illerhaus.** In einer retrospektiven multizentrischen Analyse (12 Zentren) wurden die klinischen Daten von 105 Patienten mit primär zerebralen Lymphomen, die eine Hochdosistherapie mit BCNU und Thiotepa gefolgt von autologer Stammzelltransplantation erhielten, analysiert.

**Ergebnis:** Dabei zeigte sich, dass die für PCNSL definierten Risikofaktoren (Alter, Allgemeinzustand, Beteiligung tiefer Hirnstrukturen, Serum-LDH bei Diagnosestellung, frühes Therapieansprechen) durch den neuen Therapieansatz der Hochdosistherapie aufgehoben werden. Keiner der untersuchten Faktoren zeigte in der Analyse bezüglich des Überlebens signifikante Unterschiede. Darüber hinaus zeigte sich, dass der Remissionsstand vor der

Hochdosistherapie keinen prognostischen Wert hinsichtlich des Gesamtüberlebens besitzt.

**Fazit:** Wir schlussfolgern daraus, dass die Hochdosistherapie mit BCNU und Thiotepa gefolgt von autologer Stammzelltransplantation eine sehr effektive Therapieoption darstellt.

**Literatur:** Schorb, E. et al. 53rd ASH Annual Meeting, 10.-13. Dec. 2011, Abstr. #3089.

## Multiples Myelom

### Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM): Interimsanalyse der DSMM XII-Studie

**S. Knop.** In der Studie DSMM XII wird nach einer Induktionstherapie mit Lenalidomid, Adriamycin und Dexamethason (sog. RAD-Schema) eine risikoadaptierte Transplantationsstrategie geprüft. In Abweichung zu einer häufig angewandten Risikostratifizierung wird in dieser Phase-II-Studie nicht zwischen Hoch- und Niedrigisiko unterschieden, sondern zwischen sehr günstigem und weniger günstigem Risikoprofil. Die Patienten mit weniger günstigem Risikoprofil haben trotz intensiver Standardtherapie inklusive zweier autologer Transplantationen ein hohes Rezidivrisiko (kumulativ über 80%). Im Ansatz, den die DSMM-XII-Studie verfolgt, wird für diese Patientengruppe ein HLA-identischer Fremd- oder Familienspender gesucht. Wird ein passender Spender gefunden, wird im Anschluss an eine autologe eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt, da in früheren Studien für dieses Verfahren eine verbesserte Krankheitskontrolle beschrieben wurde. Die beim diesjährigen ASH-Kongress vorgestellte Interimsanalyse des DSMM-XII-Protokolls umfasst die Daten zum Ansprechen und den Nebenwirkungen der Induktionstherapie (vier Zyklen nach dem RAD-Schema) bei 52 von bisher 166 eingeschlossenen Patienten.

Grund für diese im Protokoll vorgesehene Zwischenanalyse war der erstmalige Einsatz von RAD in der Primärtherapie des Multiples Myeloms. Die Inzidenz einer echten Hochrisikozytogenetik lag bei 27%. Die Gesamtansprechrate lag bei 79%.

**Ergebnis:** Eine mindestens sehr gute partielle Remission wurde bei 52% der Patienten beobachtet und immerhin 13% der Patienten erreichten nach der Induktionstherapie eine bestätigte Komplettremission. Die Häufigkeit schwerer Infektionen lag bei 8%, die Häufigkeit von venösen Thromboembolien bei 6%.

**Fazit:** Diese ersten Zwischenergebnisse zum Einsatz von RAD in der Erstlinientherapie deuten auf eine sehr gute Wirksamkeit des Protokolls hin bei gleichzeitig vertretbarem Nebenwirkungsprofil. Letzteres scheint im Vergleich zur Gabe des Protokolls bei intensiv vorbehandelten Patienten deutlich günstiger auszufallen.

**Literatur:** Knop, St. et al. 53rd ASH Annual Meeting, 10.-13. Dec. 2011, Abstr. #3967.

## NEUE STUDIEN IM KML

### GLSG/OSHO: Studien für Patienten mit follikulärem Lymphom

**W. Hiddemann, M. Herold, M. Unterhalt.** In diesem Jahr haben die Deutsche Studiengruppe Niedrig Maligne Lymphome (GLSG) und die Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie (OSHO) vier neue Studien für Patienten mit follikulärem Lymphom initiiert. Diese neue Studiengeneration baut auf den Ergebnissen der eigenen aber auch anderer Studiengruppen auf. So konnte die unter der Leitung der französischen GELA durchgeführte PRIMA-Studie eine deutliche Verlängerung der progressions-freien Zeit durch eine Erhaltungstherapie mit Rituximab in der Primärtherapie belegen. Darüber hinaus zeigte eine randomisierte Vergleichsstudie von R-CHOP versus R-FM versus R-CVP der italienischen FIL-Gruppe eine Überlegenheit von R-CHOP. Diese aktuellen Daten beantworten einige der in der OSHO-70 Studie gestellten Fragen, so dass die Rekrutierung dieser Studie beendet wurde. Neue Ansätze zur weiteren Verbesserung der Primärtherapie basieren außerdem auf der Entwicklung neuer anti-CD 20 Antikörper (GA101) und ersten klinischen Ergebnissen zur Kombination von Rituximab mit dem Immunmodulator Lenalidomid. Darüber hinaus gilt es, effektive Konzepte zur Therapie follikulärer Lymphome bei Patienten mit eingeschränkter Behandlungsfähigkeit („medically non-fit“) zu entwickeln.

#### GALLIUM-Studie

GA101 ist der erste anti-CD 20 Antikörper der Klasse 2, der im Vergleich zu Rituximab eine höhere direkte und Antigen-vermittelte Zytotoxizität bei geringerer Komplement-vermittelter Zytotoxizität aufweist. Diese Eigenschaften führten in vorklinischen Untersuchungen zu einer etwa 30fach höheren Effektivität. Aufgrund dieser Resultate und viel versprechender Ergebnisse erster klinischer Phase-II-Studien wurde unter der wissenschaftlichen Führung der GLSG/OSHO und der britischen NCRI-Lymphomgruppe

durch die Roche Pharma AG eine internationale Zulassungsstudie initiiert, an der sich ca. 40 Zentren in Deutschland beteiligen. Diese sogenannte GALLIUM-Studie vergleicht GA101 mit Rituximab in Kombination mit einer frei wählbaren Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin) gefolgt von einer zweijährigen Erhaltungstherapie mit dem jeweiligen Antikörper (Abb. 1).

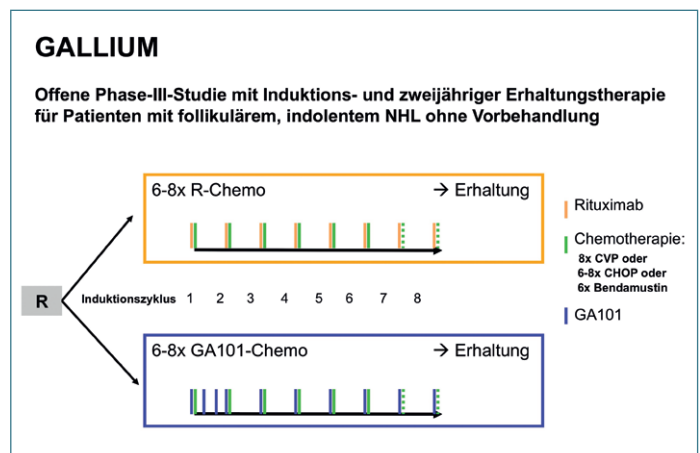


Abbildung 1

#### RELEVANCE-Studie

Vielversprechende Ergebnisse liegen auch zur Kombination von Rituximab mit Lenalidomid vor. So berichteten Fowler et al. bei dieser Therapie eine Gesamtansprechrate von 98%. Unter Führung der GELA wurde daher eine randomisierte Vergleichsstudie von Rituximab + Lenalidomid versus R-Chemotherapie (RELEVANCE) initiiert, an der einzelne Zentren der GLSG/OSHO teilnehmen.

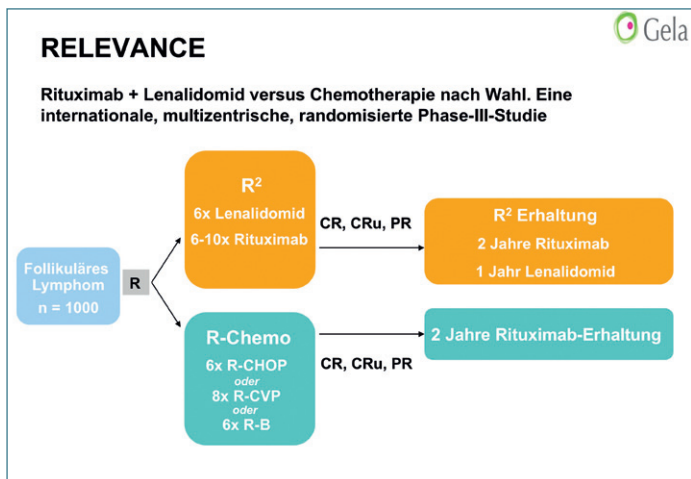


Abbildung 2

### Medically Non-Fit-Studie

Ein drittes neues Studienvorhaben, das gemeinsam von der GLSG, OSHO und StiL vorangetrieben wird, ist ein Konzept zur Therapie von Patienten mit eingeschränkter Therapiefähigkeit („medically non-fit“). Diese Studie ist gezielt auf Patienten mit eingeschränkten Organfunktionen, schlechtem Allgemeinzustand und/oder Komorbiditäten ausgerichtet. Aufbauend auf den Daten von Ghilmini et al. zur Mono-Therapie mit Rituximab und von Rummel et al. zur Kombination von Rituximab mit Bendamustin werden diese beiden Alternativen prospektiv randomisiert verglichen. Diese von der Deutschen Krebshilfe geförderte Studie wird von der GLSG koordiniert und befindet sich derzeit in der Aktivierungsphase. Die ersten Patienten werden voraussichtlich im März/April 2012 eingeschlossen werden können (Abb. 3).

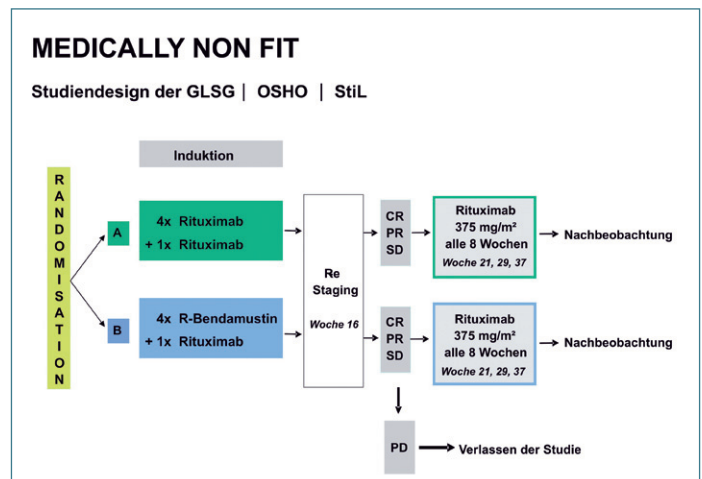


Abbildung 3

### ReBeL-Studie

Für die Rezidivtherapie ist eine gemeinsame Studie mit der niederländischen HOVON-Studiengruppe in Vorbereitung. Sie prüft, ob die Kombination von Rituximab und Lenalidomid um die zusätzliche Gabe von Bendamustin erweitert werden kann (ReBeL). Diese prospektiv randomisierte Phase II Studie befindet sich derzeit in der Phase der Aktivierung, der Einschluss der ersten Patienten ist für das zweite Quartal 2012 geplant.

#### Weitere Informationen:

Dr. Michael Unterhalt 089 7095-4900  
 Klinikum der LMU studyce@med.uni-muenchen.de  
 München-Großhadern

## Neues aus der Industrie

### Follikuläres Lymphom: ESMO-Guidelines 2011

Für das Therapiemanagement von Patienten mit follikulärem Lymphom gibt es einen neuen Therapiestandard: Während die Patienten bis vor kurzem nach der Induktionstherapie zunächst nur beobachtet wurden, steht spätestens mit den Ergebnissen der PRIMA-Studie fest, dass die Perspektive dieser Patienten mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie deutlich verbessert werden kann. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Gabe von Rituximab alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant von 57,6% auf 74,9% verbessert und dabei das Rezidiv-Risiko annähernd halbiert (HR=0.55) [Salles G et al. Lancet 2011; 377:42-51]. So findet sich die Rituximab-Induktionstherapie gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie beim follikulären Lymphom als Therapieempfehlung in den aktuellen Leitlinien der ESMO wieder. Als weiteres wichtiges Ergebnis der PRIMA-Studie lässt sich festhalten, dass alle untersuchten Subgruppen unabhängig von Alter, von FLIPI-Score sowie von der initial in Kombination mit Rituximab verwendeten Chemotherapie von der Rituximab-Erhaltungstherapie profitieren.

#### Weitere Informationen:

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

### Kosten der febrilen Neutropenie

Die febrile Neutropenie (FN) ist eine schwere Nebenwirkung der Chemotherapie bei aggressiven Tumoren. Sie führt zu ungeplanten Klinikaufhalten und einer suboptimalen Dosierung der Chemotherapie (Pettengell R et al.: Haematologica 2010;95[suppl.2]:365;A0877). Eine prospektive Studie zur Erfassung der Häufigkeit der FN, des Ressourcenverbrauchs und der Kosten bei Patienten mit Bronchialkarzinom, lymphoproliferativen Erkrankungen oder Brustkrebs zeigte, dass die durchschnittlichen Kosten pro FN-Episode mit Krankenhausaufenthalt 3.950 € betragen (Ihbe-Heffinger et al.: Supportive Care in Cancer 2009;17(7): A11-106). Studien zeigen: Pegfilgrastim kann die Häufigkeit der Klinikaufhalte wie auch die Häufigkeit des Auftretens der FN besser reduzieren als die 6-tägige Gabe von täglichem Filgrastim (von Minckwitz G et al.: Ann Oncol. 2008;19:292-298) und somit dieses Kostenrisiko reduzieren. Zudem zeigt ein pharmakoökonomisches Modell, dass eine Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim kosteneffektiv ist gegenüber 6-tägiger Prophylaxe mit Filgrastim (Taylor et al.: Value in Health 2010;13(7):A263).

#### Weitere Informationen:

AMGEN GmbH  
 089 149090-0 www.amgen.de

## Hilfe & Unterstützung

### Kinder krebskranker Eltern leiden mit

**S. Hellmich.** Insbesondere auf Kinder und Jugendliche wirkt die Krebserkrankung eines Elternteils oder eines nahe stehenden Angehörigen oft bedrohlich. Nicht zu wissen, ob die zur Verfügung stehenden Therapien den erhofften Erfolg bringen, das gemeinsame Durchstehen der strapaziösen Behandlungsphasen oder das Erleben der eigenen Unbeholfenheit im Umgang mit der Erkrankung oder dem Erkrankten führen häufig zu seelischen Erschütterungen. Oft finden Kinder und Jugendliche in dieser Situation jedoch keine Ansprechpartner für ihre Nöte und Ängste, zum Beispiel wenn die Eltern sich selbst von der Situation überfordert fühlen und unsicher sind, wie sie mit ihrem Kind über die Krankheit sprechen können. Oder wenn die betroffenen Kinder ihre Eltern in dieser Situation nicht auch noch mit eigenen Sorgen belasten wollen und versuchen – so gut es eben geht – allein mit allem fertig zu werden. Wenn auch Verwandte, Freunde, Erzieherinnen und Lehrer fassungslos vor dem Schicksal der betroffenen Familie stehen, kann aus anfänglicher Sprachlosigkeit eine belastende und „mitleidende“ Überforderung entstehen. Um psychosomatische Störungen und Entwicklungskrisen bei Kindern und Jugendlichen krebskranker Eltern vorzubeugen, gibt es in Deutschland mittlerweile eine Vielzahl von Initiativen, die das Problem auf unterschiedliche Weise in den Fokus nehmen. Sie wollen die Heranwachsenden vor allem darin unterstützen, ihre Zweifel und Sorgen angesichts der Erkrankung eines nahen Familienmitglieds zum Ausdruck zu bringen und ihnen Orientierung ermöglichen.

#### Links und Informationen zum Thema

Verbundprojekt "Hilfen für Krebskranke Kinder"	<a href="http://www.verbund-kinder-krebskranker-eltern.de">www.verbund-kinder-krebskranker-eltern.de</a>
Flüsterpost e.V. - Unterstützung für Kinder krebskranker Eltern	<a href="http://www.kinder-krebskranker-eltern.de">www.kinder-krebskranker-eltern.de</a>
Projekt „Jongomero-Wildniscamps“	<a href="http://jongomero.corvus-bodensee.de">http://jongomero.corvus-bodensee.de</a>
Kindergruppe „Bergfuchse“ - Gruppe für Kinder krebskranker Eltern	Informationen über: <a href="http://www.lebensmut.org">www.lebensmut.org</a>

#### Jongomero-Wildniscamps

Auf dem letzten Patientenkongress der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH) in Würzburg wurde das Projekt der „Jongomero-Wildniscamps“ vorgestellt. Jongomero-Wildniscamps werden für Kinder und Jugendliche schwerkranker und verstorbener Angehöriger veranstaltet. Gemeinsam mit anderen betroffenen Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 5 und 15 Jahren verbringen die Heranwachsenden unterstützt von erfahrenen Wildnispädagogen eine erlebnisreiche Zeit im Schutzraum Wald. Bei Streifzügen durch die Natur, beim Schnitzen, am Lagerfeuer sitzen und vielen anderen Aktivitäten lassen die Kinder ihren Alltag für eine Weile hinter sich. Durch die Konfrontation mit der Natur und ihren Elementen gewinnen die Heranwachsenden Selbstvertrauen und neue Orientierung. Die erlebte Gemeinschaft mit anderen Kindern, die ein ähnliches Schicksal teilen, ist ebenso hilfreich wie die Gespräche mit den Wildnispädagogen. Die Jongomero-Camps gibt es seit Juli 2010 als monatliche Camptage, Hüttenaufenthalte in den Bergen und mehrtägige Sommercamps. Inzwischen werden durch Jongomero insgesamt 36 Kinder betreut. Die Idee zu diesem



Projekt hatte Wildnispädagogin Frauke Pieper-Keller. Gemeinsam mit dem Münchener Kinder- und Jugendpsychiater Hans-Werner Saloga aus dem Netzwerk „Kinder und Jugendliche krebskranker Angehöriger“, dem Chefarzt der hämato-onkologischen Abteilung am Klinikum Freising Christoph von Schilling, einigen betroffenen Eltern und der Corvus Natur- und Wildnisschule Bodensee wurde es ins Leben gerufen. Mit Unterstützung des Freisinger Krebshilfereins und des Oberschwaben-Vereins Natur und Jugend wird für betroffene Jugendliche zwischen 16-21 Jahren auch eine Ausbildung zum Naturmentor im Bereich der Wildnispädagogik angeboten. So können die Jugendlichen selbst als Betreuer in den Camps mitwirken.

#### Weitere Informationen:

Silke Hellmich  
KML Information & Kommunikation

☎ 0221 478-7405

✉ [silke.hellmich@uk-koeln.de](mailto:silke.hellmich@uk-koeln.de)

### Das Team

Wir sind für Sie da – das Team der KML-Geschäftsstelle

Dr. Birgit Fath  
Geschäftsführung  
☎ 0221 478-7403  
✉ [birgit.fath@uk-koeln.de](mailto:birgit.fath@uk-koeln.de)

Silke Hellmich  
Information & Kommunikation  
☎ 0221 478-7405  
✉ [silke.hellmich@uk-koeln.de](mailto:silke.hellmich@uk-koeln.de)

Laura Borgolte, B.Sc.  
IVML-Projektkoordination  
☎ 0221 478-7402  
✉ [laura.borgolte@uk-koeln.de](mailto:laura.borgolte@uk-koeln.de)

Angelika Stadelmann  
Fortbildung & Sekretariat  
☎ 0221 478-7400  
✉ [angelika.stadelmann@uk-koeln.de](mailto:angelika.stadelmann@uk-koeln.de)

Helena Bauer  
Kristina Bensberg-Bäumer  
Christoph Biernacki  
Studiendokumentation  
☎ 0221 478-7400  
✉ [lymphome@uk-koeln.de](mailto:lymphome@uk-koeln.de)

### Impressum

Herausgeber & Copyright  
Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML)  
Vorsitzender: Prof. Dr. Michael Hallek  
Universitätsklinikum Köln (AÖR)  
D-50924 Köln  
Telefon: 0221-478 7400  
Fax: 0221-478 7406  
[lymphome@uk-koeln.de](mailto:lymphome@uk-koeln.de)  
[www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)

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

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

**AMGEN**

**mundi**pharma

**Roche**