



Leukämie

18 Rundbrief

Oktober 2013

Vorwort Prof. Hehlmann

Grußwort Informationszentrum

Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) und CMML-Specific Prognostic Score (CPSS):
Neue Instrumente zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit primären MDS und CMML

Zum zukünftigen Einsatz von Next-Generation Sequencing in der hämatologischen Diagnostik

Verbundprojekt der Deutschen Krebshilfe: Myelodysplastische Syndrome als altersabhängige
klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle

Aktuelle Ansätze in der Antikörpertherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Studienangebot und Forschungsprojekte der Studienallianz Leukämie zur Therapie der AML

CML-Studie VI (Registerstudie)

Aktuelle Empfehlungen des European LeukemiaNet zum Management der CML

Zur Situation von Investigator-initiierten Studien –
umfassende Veröffentlichung als Sonderheft in „Onkologie“

Die neue europäische Gesetzgebung in klinischen Studien

Elektronische Archivierung von Patientenakten

Nachweis kryptischer Kopienzahlveränderungen und kopienzahlneutraler Verluste
der Heterozygotie bei Patienten der AZALE-Studie

Registerprojekte im Kompetenznetz Leukämien

Kommentierte Publikationen aus dem Netzwerk

Übersicht über laufende Studien im Netzwerk

Referenzen

Termine

Autoren

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,

Sie halten nun die 18. Ausgabe des Rundbriefs in den Händen – und wieder wird deutlich, wie groß die Bandbreite der Aufgaben des Kompetenznetzes Leukämien seit seiner Gründung im Jahre 1999 geworden ist: Zu der vernetzten klinischen Forschung, die das zentrale Anliegen des KNL ist, gesellen sich auch immer mehr Herausforderungen in weiteren Wirkungsbereichen.

Durch die 12. AMG-Novelle im Jahr 2004, die aus der Übertragung der Direktive 2001/20/EC in nationales Gesetz resultierte, wurde der große Einfluss der europäischen Gesetzgebung auf den Bereich klinischer Studien deutlich. Dies wiederum bedeutet im Umkehrschluss, dass sich das Kompetenznetz nicht auf die klinische Arbeit beschränken darf, sondern sich auch auf politischer Ebene für die Belange der medizinischen Forschung in Deutschland und Europa einsetzen muss.

Zusätzlich zu den Therapieoptimierungsstudien wird inzwischen auch eine zunehmende Zahl von Registerstudien durchgeführt. Dies macht es notwendig, eine übersichtliche Darstellung aller aktuellen Studien für die Studienärzte stets auf dem neuesten Stand bereit zu halten.

Genauso wichtig ist es, die Ergebnisse dieser Studien zu publizieren und vor allem auch, sie in geeigneter Art und Weise (zum Beispiel in Form von Leitlinien und Empfehlungen) den praktizierenden Ärzten zugänglich zu machen.

Die in den Studien und Registern erhobenen Daten sowie auch Biomaterialbanken und elektronische Patientenakten stellen erhebliche Anforderungen an die Verwaltungsstrukturen, damit sie ihrem Zweck sowie den ethischen Ansprüchen gerecht werden können.



Doch neben dem Sammeln, der Verwaltung und der Aufbereitung von Daten bleibt der hohe Stellenwert der aktuellen Forschung bestehen: Auch in diesem Heft können wir wieder über viele neue Projekte und Ansätze berichten, zum Beispiel über neue Methoden in der Antikörpertherapie bei ALL, molekular-diagnostische Fortschritte durch Next-Generation-Sequencing und Forschungsprojekte der Studienallianz Leukämie zur Therapie der AML.

Lassen Sie sich von der Vielseitigkeit der Arbeit des Kompetenznetzes Leukämien zu neuen Ideen anregen - ich wünsche Ihnen wie immer eine interessante Lektüre.

Ihr

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'R. Hehlmann'.

Prof. Dr. Dr. h. c. R. Hehlmann
Koordinator des Kompetenznetzes

Grußwort Informationszentrum



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns sehr, Ihnen den 18. Rundbrief des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ präsentieren zu dürfen. Neben den abwechslungsreichen Beiträgen aus den Studiengruppen und den Bereichen Diagnostik, Grundlagenforschung und Studieninfrastruktur können wir Ihnen wie im vergangenen Jahr die bedeutendsten Publikationen aus dem Kompetenznetz vorstellen, die von den Studiengruppen selbst ausgewählt und kommentiert worden sind.

Erstmals erscheint in dieser Ausgabe des Rundbriefs eine Übersicht der im Netzwerk initiierten Patientenregister. Interessierten steht hier eine Zusammenfassung von Ein- und Ausschlusskriterien, Stand der Patientenrekrutierung, teilnehmenden Zentren und Ansprechpartnern zur Verfügung. Die Vielzahl der Register über alle Entitäten ist bezeichnend für die rege klinische Forschungstätigkeit im KNL - auch außerhalb von AMG-Studien - und unterstreicht die Bedeutung von Registern für die Vervollständigung unseres Bildes der verschiedenen Leukämieerkrankungen.

In eigener Sache:

Im März 2013 wurden der gemeinsame Antrag von Netzwerkzentrale und Informationszentrum „Strukturmaßnahmen zum Erhalt und Ausbau der Kompetenznetz Webseiten“ von der Stiftung Leukämie bewilligt. Somit stehen uns nun Mittel zur Verfügung, um sowohl die Internetseite als auch das Deutsche Leukämie-Studienregister nutzerfreundlicher zu gestalten. Die neuen Strukturen werden im kommenden Jahr online gehen.

Abschließend möchten wir uns herzlich bei den mitwirkenden Autoren für die interessanten Beiträge bedanken und wünschen allen Lesern viel Freude bei der Lektüre des Rundbriefs.

Mit besten Grüßen
Ihr Informationszentrum

Dr. Nicola Gökbüget

Dr. Sina Hehn



Teilnehmer des KNL/ELN-Symposiums vom 5. bis 6. Februar 2013 in Mannheim.

Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) und CMML-Specific Prognostic Score (CPSS): Neue Instrumente zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit primären MDS und CMML

Ulrich Germing und Andrea Kündgen

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Myelodysplastische Syndrome (MDS) und die sehr verwandten chronischen myelomonozytären Leukämien (CMML) sind häufige maligne myeloische Stammzellerkrankungen mit einer Inzidenz von etwa 4/100.000/Jahr und mehr als 25/100.000/Jahr bei über 65 Jahre alten Patienten.^{1,2,3} Der natürliche Krankheitsverlauf von Patienten mit MDS hängt im Wesentlichen von krankheitsassoziierten Parametern wie Ausmaß der Knochenmarkblasten, chromosomalen Aberrationen und Ausmaß der hämatopoetischen Insuffizienz sowie Zellumsatzrate (LDH) ab. Diese Parameter sind mit der Überlebenswahrscheinlichkeit und dem Risiko des Krankheitsprogress zur akuten Leukämie assoziiert. Aber auch patientenspezifische Parameter wie Alter⁴, Geschlecht⁵, Komorbiditäten^{6,7,8} und Transfusionsbedarf⁹ spielen bei der Abschätzung der Prognose, insbesondere der Überle-

benswahrscheinlichkeit, eine Rolle. Bei der noch heterogeneren CMML kommt noch das Ausmaß der Proliferation hinzu, das offenbar die Prognose wesentlich beeinflusst.

Prognose-Scores kombinieren Prognoseparameter mit dem Ziel, Niedrigrisiko-Patienten, bei denen ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt erscheint, und Hochrisiko-Patienten, die soweit möglich einer intensiveren Therapie einschließlich einer Blutstammzelltransplantation zugeführt werden sollten, möglichst sicher zu identifizieren. Das internationale *Prognostic Scoring-System* (IPSS)¹⁰ wird im klinischen Alltag und im Rahmen von Studien angewendet. Der IPSS musste sich mit wenigen Erkenntnissen bezüglich der Prognose von Karyotypanomalien begnügen und versuchte, die hämatopoetische Insuffizienz anhand der Anzahl zytopenen Zellreihen zu

beschreiben, und berücksichtigte den medullären Blastenanteil in vier Gruppen.

Eine multinationale Arbeitsgruppe verfeinerte nun den IPSS.¹¹ Wesentliche Neuerungen in der Definition der Risikogruppen sind:

- Neugruppierung von chromosomalen Aberrationen in fünf statt drei Risikokategorien
- Neudefinition der Risikogruppen in Abhängigkeit vom medullären Blastenanteil (< 2, 3-4, 5-9, 10-19)
- Berücksichtigung des Ausmaßes der Thrombozytopenie, Anämie und Granulozytopenie.

Tabelle 1: Definition des IPSS-R.

	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetik	very good	-	good	-	int	poor	very poor
KM-Blasten %	≤ 2 %	-	> 2 - < 5 %	-	5 - 10 %	> 10 %	-
Hämoglobin g/dL	≥ 10	-	8 - < 10	< 8	-	-	-
Thrombozyten / μ l	≥ 100	50 - < 100	< 50	-	-	-	-
ANC / μ l	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-

Zytogenetische Risikogruppen:

<i>very good</i>	del(11q), -Y
<i>good</i>	Normal, del(20q), del(5q), einzeln und doppelt, del(12p)
<i>intermediate</i>	+8, del(7q), i(17q), +19, +21, jede andere einzelne und doppelte Anomalie, unabhängige Klone
<i>poor</i>	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), doppelte Anomalie inklusive -7/del(7q), Komplex mit 3 Anomalien
<i>very poor</i>	Komplex > 3 Anomalien

Prognostische Risikogruppen	Score	OS*	AML 25 %*
very good	≤ 1,5	8,8	NR
good	> 1,5 - 3	5,3	10,8
intermediate	> 3 - 4,5	3,0	3,2
poor	> 4,5 - 6	1,6	1,4
very poor	> 6	0,8	0,73
*Median, Jahre			

Die Neugruppierung der Karyotypanomalien erfolgte aufgrund der Analysen der deutsch-österreichisch-schweizer MDS-Gruppe unter der Leitung der Göttinger Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit anderen internationalen Partnern.¹²

Die Einführung diskreter Zellwerte berücksichtigt viel konkreter das Ausmaß der hämatopoetischen Insuffizienz der Patienten.¹³ Zudem wurden jetzt fünf Gruppen mit unterschiedlichen Blastenzahlen definiert.^{14,15}

Dieser Prognose-Score definiert fünf Risikogruppen, die sich hinsichtlich des medianen Überlebens und des Risikos einer AML-Entwicklung zu jedem Untersuchungszeitpunkt signifikant voneinander unterscheiden (Tab. 1). Patienten in der *very high-risk* Gruppe haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 0,8 Jahren, während die der Patienten der *very low-risk* Gruppe bei 8,8 Jahren liegt und sich somit kaum von der Lebenserwartung der altersentsprechenden gesunden Bevölkerung unterscheiden.

Da der Score komplizierter anzuwenden ist, kann nach Eingabe der benötigten Parameter die Risikoordnung computergestützt erfolgen (www.mds-foundation.org). Weitere Prognoseparameter wie Knochenmarkfibrose¹⁶, erhöhte LDH¹⁷, erhöhtes β -2-Mikroglobulin¹⁸ und Transfusionsbedarf⁹ konnten als Prognoseparameter bestätigt werden.

Der IPSS und IPSS-R sind für Patienten mit CMML nur sehr bedingt geeignet und für proliferative CMML (WBC > 12000/ μ l) nicht berechnbar. Da auch die chromosomalen Befunde bei der CMML seltener aberrant sind und Aberrationen eine andere prognostische Bedeutung als bei MDS haben, wurde in einer spanisch-deutsch-italienischen Arbeitsgruppe ein genau auf die CMML zugeschnittener Score entwickelt und validiert (Tab. 2).¹⁹ Er berücksichtigt den medullären Blastenanteil (WHO CMML I vs. II), das Ausmaß der Proliferation (MDS-CMML vs. MPD-CMML), den Karyotyp und den Transfusionsbedarf und

trennt vier unterschiedliche Risikogruppen auf. Die *high-risk* Gruppe hat eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von fünf Monaten, die *low-risk* Gruppe von 72 Monaten. Nach exakter Diagnosestellung und Abschätzung der Prognose kann unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten und des Patientenwunsches eine geeignete Therapie angeboten werden, sofern der Patient nicht nur eine milde, nicht behandlungsbedürftige Zytopenie aufweist.²⁰ IPSS-R und CPSS sind zwar etwas komplizierter, aber treffgenauer als andere Scores, erlauben eine schärfere Abgrenzung von Risikogruppen und werden sich im klinischen Alltag bewähren. Die deutsch-österreichisch-schweizer MDS-Arbeitsgruppe hat mit relevanten Publikationen zur Prognose von MDS und CMML zur Entwicklung und Validierung dieser Scores erheblich beigetragen.

Tabelle 2: Definition des CPSS.

	0	1	2
WHO Typ	CMML I	CMML II	
FAB Leukozytenzahl	< 13000/ μ l	\geq 13000/ μ l	
Karyotyp	niedrig	intermediär	hoch
Transfusionsabhängig	nein	ja	
Karyotyp Risikogruppen: <i>niedrig</i> normales und isoliertes -Y <i>intermediate</i> andere Aberrationen <i>hoch</i> Trisomie 8, Chromosom 7 Aberrationen, komplexer Karyotyp			
Transfusionsabhängigkeit: mind. ein Erythrozytenkonzentrat alle acht Wochen über vier Monate			

Prognostische Risikogruppen	Score	OS*	AML 25 %*
niedrig	0	72	95
intermediär I	1	31	40
intermediär II	2 - 3	13	11
hoch	4 - 5	5	4
*Median, Jahre			

Zum zukünftigen Einsatz von Next-Generation Sequencing in der hämatologischen Diagnostik

Torsten Haferlach, Ulrike Bacher, Alexander Kohlmann
MLL Münchner Leukämielabor GmbH

Zusammenfassung

- Die zunehmende Vielfalt klinisch relevanter molekularer Marker stellt eine große Herausforderung in der Diagnostik hämatologischer Neoplasien dar.
- Hochdurchsatz-Sequenzierungsverfahren, auch *Next-Generation Sequencing* (NGS) genannt, ermöglichen die parallele Untersuchung von hunderttausenden Genombereichen innerhalb einer Analyse.
- *Amplicon deep-sequencing* kann, je nach Entität, gezielt die relevanten Genorte mit hoher Sensitivität sequenzieren. Für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischen Syndromen (MDS) sind Markerpanel mit ca. 30 relevanten Genen entwickelt worden.

Einleitung

Bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien sind der Karyotyp und das molekulare Mutationsprofil essentiell für prognostische Aussagen, die genaue Diagnose bzw. Klassifikation sowie die Therapiewahl, etwa hinsichtlich der Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei AML.^{21,22,23} In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Mutationen entdeckt, bei AML beispielsweise *IDH1/2*²⁴, *BCOR*²⁵ oder *DNMT3A*²⁶, bei MDS etwa in der Spliceosom-Maschinerie Mutationen wie *U2AF1*, *SRSF2*, oder *SF3B1*.²⁷ *ASXL1*, *ETV6*, *EZH2*, *RUNX1* und *TP53*-Mutationen sind bei Patienten mit MDS prognostisch relevant.²⁸ Die Kombination verschiedener PCR-Techniken und der klassischen Sanger-Sequenzierung zur Darstellung dieser Mutationsvielfalt ist sehr aufwendig geworden. Die Hochdurchsatz-Sequenzierung, auch *Next-Generation Sequencing* genannt, ermöglicht nun die gleichzeitige Sequenzierung hunderttausender Genomabschnitte.

Die Möglichkeiten von Next-Generation Sequencing

Die Sanger-Methode²⁹ kam einer Revolution der genetischen Diagnostik gleich. Limitationen sind allerdings der hohe finanzielle, technische und zeitliche Aufwand sowie die limitierte Sensitivität. *Next-Generation Sequencing* (auch Hochdurchsatzsequenzierung oder *second generation sequencing*) ermöglicht eine immense Parallelisierung des Sequenzierungsprozesses. Aus der Vielzahl der NGS-Plattformen³⁰ soll beispielhaft die "454"-Technologie (Roche Diagnostics, CT, USA) angeführt werden, welche auf der massiv-parallelen Pyrosequenzierung basiert. Die zu sequenzierende DNA wird in einer Wasser-in-Öl-Emulsion an winzige Partikel (*beads*) gekoppelt. An diese immobilisiert werden die einzelnen DNA-Fragmente

durch eine Emulsions-PCR (emPCR) klonal amplifiziert.³¹ Ein *bead* trägt nach Ablauf der emPCR viele identische Kopien eines bestimmten DNA-Moleküls. Die *beads* werden in die Vertiefungen einer sogenannten Picotiter-Platte gefüllt. Die generierten Lichtsignale aus den verschiedenen Sequenzierzyklen während eines Sequenzierlaufes bilden ein *flowgram*, das anschließend in tatsächliche Sequenzabschnitte umgerechnet wird. Binnen zehn Stunden können hunderttausende DNA-Fragmente untersucht werden. Weitere Beispiele sind die Illumina-Technologie (Illumina, San Diego, CA, USA)³² und der Ion Torrent PGM™ Sequencer (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA).³³

Amplicon deep-sequencing

Prinzipiell ist mit NGS eine Analyse des kompletten Exoms (*whole-exome sequencing*) oder Genoms (*whole-genome sequencing*) möglich, was jedoch technisch aufwendig und auch im Zusammenhang mit ethischen Fragen problematisch ist.^{34,35} Für die hämatologische Routine-Diagnostik ist *Amplicon deep-sequencing* besonders geeignet, da diese Methode der Sanger-Kapillarsequenzierung sehr ähnlich ist.^{36,37} Durch die Integration sogenannter molekularer Barcodesequenzen bzw. kurzer Gensonden (*multiplex identifiers*, MIDs) in die genspezifischen Primersequenzen kann man zahlreiche Patienten innerhalb einer Analyse mit hoher Abdeckung untersuchen. Anhand komplexer Datenverarbeitungsprogramme werden die Ergebnisse von *Amplicon deep-sequencing* nach dem Durchlaufen der sogenannten *pipeline* ausgewertet.³⁸ Die Sequenzvarianten müssen mit SNP- und Mutations-Datenbanken abgeglichen werden.³⁹ Als *base calling* bezeichnet man die digitale Zuweisung von Basenfolgen zu den jewei-

ligen Signalen, die während der Sequenzierungsreaktion generiert werden. Zahlreiche Algorithmen wurden zur Erhöhung der Sequenziergenauigkeit entwickelt.⁴⁰

Einsatzmöglichkeiten von NGS für verschiedene hämatologische Entitäten: Pan-myeloisches Markerpanel für AML und MDS

Umfassende genetische Panels bereits bei Diagnosestellung³⁷ sind anhand von *Amplicon deep-sequencing* problemlos möglich. Für Patienten mit AML und MDS wurde angesichts des Überlappungsbereichs der molekularen Marker ein pan-myeloisches Panel mit mehr als 25 Markern entwickelt,⁴¹ welches u.a. *NPM1*, *FLT3-TKD*, *RUNX1*, *EZH2*, *TET2*, *CBL*, *KRAS*, *DNMT3A*, *IDH1/IDH2*, *ASXL1* und *TP53* einschließt. Dieses Panel muss mit konventionellen PCR-Analysen, z. B. auf *MLL-PTD*, *PML-RARA*, *CBFB-MYH11* und *RUNX1-RUNX1T1*, kombiniert werden, da sich diese Mutationen nur eingeschränkt mit NGS-Assays abbilden lassen. Dieses Vorgehen bildet alle für die WHO-Klassifikation relevanten Marker ab.⁴² Weitere Biomarker können flexibel integriert werden.^{27,28,43}

Die Sensitivität der Detektion von Mutationen durch NGS ist weitaus höher (1-2 %) als mit der Sanger-Sequenzierung (~ 20 %).⁴⁴ Für Patienten mit *RUNX1*- und *NPM1*-mutierter AML wurde gezeigt, dass die MRD-Verlaufdiagnostik gut mit NGS abgebildet werden kann.^{45,46}

CMML

Molekulare Mutationen wurden bei der Mehrheit der Patienten mit chronischen myelomonozytären Leukämien (CMML) anhand von NGS-Analysen detektiert⁴⁷, zuletzt bei > 90 % der untersuchten Fälle anhand eines Panels von nur neun Genen.⁴⁸ Besonders häufig sind Mutationen im *SRSF2*-Gen aus der Gruppe der Spliceosom-Mutationen, welche bei Patienten mit zusätzlicher *RUNX1*-Mutation prognostisch günstig sind⁴⁸ und zur Abgrenzung einer CMML von einer reaktiven Monozytose beitragen können. Der *ASXL1*-Mutationsstatus trägt zur Risikostratifizierung bei.⁴⁹

BCR-ABL1-Mutationsanalysen

Bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) und bei Philadelphia-Chromosom

positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) finden sich *BCR-ABL1*-Mutationen unter der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Therapie. Soverini et al. führten *ultra-deep sequencing*-Analysen an 33 Patienten mit CML oder Ph+ ALL durch, welche mehrfache Rezidive erlitten hatten und zumindest eine TKI-Resistenz-Mutation aufwiesen. Es zeigte sich, dass die Sanger-Sequenzierung den *BCR-ABL1*-Mutationsstatus bei 55 % der untersuchten Proben falsch einschätzte oder unterschätzte. *Minor mutations* mit einem Allel-Anteil von 1-15 % wurden nur durch *ultra-deep sequencing* entdeckt. Die Mehrheit der Proben zeigte anhand von *ultra-deep sequencing* ein Mosaik verschiedener *BCR-ABL1*-Mutationen. Diese Subklone wiesen im Verlauf der TKI-Therapie eine erhebliche Dynamik auf. Somit stellt *ultra-deep sequencing* einen vielversprechenden Ansatz für Patienten mit TKI-Resistenz dar.⁵⁰

Schlussfolgerungen

Angesichts expandierender Mutationsspektren ist die stufenweise Anwendung konventioneller molekularer Techniken eine zunehmende Herausforderung. Gleichzeitig gewinnen molekulare Marker an Bedeutung für die Klassifikation und Risikostratifizierung der Patienten mit akuten⁵¹ und chronischen Leukämien. Die NGS-Methodik z.B. mittels *Amplicon deep-sequencing* erlaubt bereits jetzt eine Standardisierung und Katalysierung der hämatologischen Analytik (Abb. 1). Anhand maßgeschneiderter Gen-Panels können Patienten mit AML und MDS umfassend charakterisiert werden. Ferner ermöglicht NGS neue Einblicke in die Rezidiventwicklung bzw. Resistenzmechanismen im Krankheitsverlauf, beispielsweise bei CML.⁵⁰ Aufgabe der kommenden Jahre ist es, für die verschiedenen Entitäten Algorithmen zur Integration von NGS in bereits bestehende molekular-diagnostische Arbeitsabläufe zu entwickeln und zu optimieren.

Kontakt

Prof. Dr. med. Dr. phil. Torsten Haferlach
 MLL Münchner Leukämie Labor GmbH
 Max-Lebsche-Platz 31
 81377 München
 Tel: 089 / 990 17100
 Fax: 089 / 990 17109
 E-Mail: torsten.haferlach@mll.com
 URL: www.mll.com

Glossar

- **Amplicon:** durch PCR vervielfältigtes DNA-Fragment
- **Amplicon deep-sequencing:** Sequenzierung von Amplicons mit hoher Abdeckung und Sensitivität
- **Base calling:** Zuweisung von Nukleotidsequenzen zu den generierten Signalen einer Sequenzierreaktion
- **Beads:** kleine Partikel, an welche DNA immobilisiert werden kann
- **Emulsions-PCR:** PCR in einer Wasser-in-Öl Emulsion
- **Flowgram:** Kombination der Lichtsignale aus den verschiedenen Sequenzierzyklen
- **Multiplex identifiers (MIDs):** genetische Barcodes zur Patientenidentifikation
- **Next-Generation Sequencing (NGS):** nächste Generation der massiv-parallelen DNA-Sequenzierungstechnologie
- **Pipeline:** automatisierte Abfolge von bioinformatischen Verarbeitungsschritten zur Interpretation der gewonnenen NGS-Daten
- **Picotiter-Platte:** Fiberoptische Platte als Sequenziergrundlage bei 454 Instrumenten
- **Pyrosequenzierung:** Sequenzierverfahren, bei welchem nach Komplementierung der Basenpaare des Hauptstrangs mit den passenden Nukleotiden durch eine Enzymkaskade Chemoluminiszenz erzeugt wird
- **Ultra-deep sequencing:** NGS-Verfahren mit besonders hoher Sensitivität
- **Whole-exome sequencing (WES):** Sequenzierung des gesamten Exoms
- **Whole-genome sequencing (WGS):** Sequenzierung des gesamten Genoms

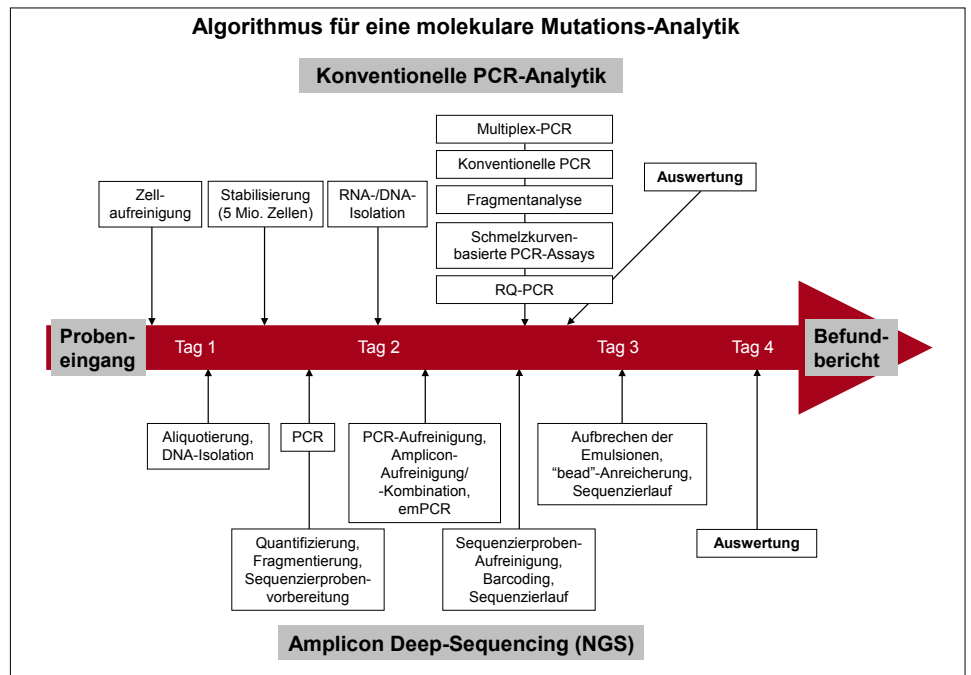


Abbildung 1: Algorithmus für den Arbeitsablauf der molekularen Mutationsanalytik mit *Amplicon deep-sequencing* und konventioneller PCR-Analytik (RQ-PCR: quantitative real-time PCR; emPCR: Emulsions-PCR; *tube*: Probenröhrchen; *bead*: Partikel).

Verbundprojekt der Deutschen Krebshilfe: Myelodysplastische Syndrome als altersabhängige klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle

Wolf-K. Hofmann
III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind eine heterogene Krankheitsgruppe, welche durch eine ineffektive Hämatopoese gekennzeichnet ist. Patienten mit MDS haben ein hohes Risiko, im Verlauf eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln. Das mediane Erkrankungsalter für Patienten mit MDS liegt bei etwa 68 Jahren, die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 3-15/100.000 pro Jahr und steigt bei über 85-Jährigen auf 30/100.000 pro Jahr. Auf der Grundlage dieser epidemiologischen Daten ist in Deutschland jährlich mit etwa 4.000 bis 6.000 Neuerkrankungen an MDS zu rechnen.

In den letzten Jahren sind neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie, insbesondere zu molekularen Veränderungen der Hämatopoese beim MDS, gewonnen worden. Gleichzeitig haben sich die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit MDS verbessert. Die weitere effektive Auseinandersetzung mit dieser seltenen Erkrankung bedarf einer koordinierten und gemeinsamen klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit der verschiedenen Gruppen, die sich mit den MDS beschäftigen.

Das Ziel dieses Verbundprojektes ist es deshalb, in Deutschland das Management von Patienten mit MDS auf eine einheitliche und nach aktuellen diagnostischen und therapeutischen Kriterien ausgerichtete Plattform zu stellen und dabei gleichzeitig systematisch die Pathogenese der Erkrankung zu untersuchen. Im geförderten Verbund werden sich zum einen vier Teilprojekte mit der standardisierten und zentralen Diagnostik (einschließlich Biobanking von MDS-Proben) beschäftigen, während fünf weitere - und eng mit diesen translationalen Projekten verknüpfte - grundlagenwissenschaftliche Teilprojekte neue Erkenntnisse zur Biologie der alternden hämatopoetischen Stammzelle und damit zur Pathophysiologie der MDS gewinnen sollen.

Sprecher des Verbundprojektes sind Herr Prof. Dr. Wolf-K. Hofmann, Universitätsmedizin Mannheim und Herr Prof. Dr. Ulrich Germing, Universitätsklinikum Düsseldorf.

Folgende Projekte sind an diesem Verbund mit einer Förderung für die nächsten drei Jahre (2013-2016) beteiligt:

Ulrich Germing, Düsseldorf; Detlef Haase, Göttingen; Hans H. Kreipe, Hannover; Aristoteles Giagounidis, Düsseldorf
Analyses and coalescing of Clinical, Diagnostic and Translational Data of patients with Myelodysplastic Syndromes within the MDS-Registry

Norbert Gattermann, Düsseldorf; Michael Heuser, Felicitas Thol, Hannover
Centralized biobanking and molecular characterization of MDS specimens

Hans H. Kreipe, Kais Hussein, Hannover
Cellular signals and apoptosis in early bone marrow fibrosis of MDS

Brigitte Schlegelberger, Gudrun Göhring, Hannover
Role of TP53 for induction of chromosomal instability in MDS with complex karyotypes

Michael Rehli, Daniel Heudobler, Regensburg
Integrated analysis of epigenetic and genetic changes during MDS progression

Detlef Haase, Göttingen
Sequential comprehensive genetic analysis of circulating CD34+ cells in MDS

Wolf-K. Hofmann, Daniel Nowak, Mannheim
Characterization of molecular targets associated with aging of hematopoietic stem cells and hematopoietic niche cells in MDS patients versus healthy old and healthy young individuals

Arnold Ganser, Michael Heuser, Felicitas Thol, Hannover
Development of a functional human MDS model

Charlotte Niemeyer, Christian Flotho, Freiburg
Epigenetic modifications in childhood bone marrow failure syndromes and pediatric myelodysplastic syndromes

Die Koordination des Projektes erfolgt an der Universitätsmedizin Mannheim in einem eigenen „Zentralprojekt“.

Kontakt

Prof. Dr. med. Wolf-K. Hofmann
Christiane Schumann
III. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
E-Mail: info@mds-verbund.de
Tel: 0621 / 383-6947
Fax: 0621 / 383-6934
Internet: www.mds-verbund.de

Aktuelle Ansätze in der Antikörpertherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Nicola Göbkuget und Sina Hehn
Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt

In den vergangenen Jahrzehnten konnte das Therapieergebnis bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) des Erwachsenen schrittweise verbessert werden. Die Heilungschancen liegen heute bei 50 %, in neueren Studien sogar noch höher. Dieser Fortschritt ist zumindest teilweise auf den Einsatz zielgerichteter Therapien zurückzuführen.

Basis aller effektiven ALL-Regime ist eine intensive Chemotherapie. Gerade bei älteren Patienten sind die Möglichkeiten einer weiteren Intensivierung der Therapie jedoch begrenzt. Hier können zielgerichtete Therapien die Wirkung der Behandlung bei begrenzter zusätzlicher Toxizität verbessern. Das bekannteste Beispiel hierfür ist der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren bei Philadelphia (Ph)-positiver ALL.

Ein anderer vielversprechender Ansatz ist die Verwendung von Antikörpern gegen Oberflächenmarker wie CD19, CD20, CD22, CD33 oder CD52, die von den leukämischen Blasten exprimiert und als Target genutzt werden können. Anti-CD20 Antikörper wurden bereits erfolgreich in Kombination mit einer Chemotherapie bei CD20-positiver reifer B-ALL/Burkitt-Lymphom und B-Vorläufer ALL eingesetzt, bei der in 40-50 % der Fälle eine CD20-Expression nachgewiesen werden kann. In beiden Entitäten konnte durch die Behandlung mit einem CD20-Antikörper in Kombination mit einer Standardchemotherapie das Gesamtüberleben um 20 % verbessert werden.^{52,53}

Aktuell werden verschiedene Arten von Antikörpern in klinischen Studien untersucht: Nicht-konjugierte, monoklonale Antikörper wie Rituximab, konjugierte Antikörper wie Gemtuzumab-Ozogamicin, bispezifische Antikörper, die in der Lage sind, gleichzeitig zwei verschiedene Oberflächenmoleküle zu binden, und Immunkonjugate mit Radionukleotiden. Zwei dieser Antikörper werden zurzeit in internationalen Studien in Kooperation mit der Europäischen Arbeitsgruppe für die ALL des Erwachsenen (*European Working Group for Adult ALL*, EWALL) geprüft.

Blinatumomab

Blinatumomab ist ein bispezifischer Antikörper gegen CD19 und CD3. CD3 ist Teil des T-Zell-Rezeptors, während CD19 auf der Oberfläche von Blasten bei B-Vorläufer ALL exprimiert wird. Durch die gleichzeitige Bindung an beide Antigene werden CD3-positiv T-Zellen in direkter Nachbarschaft zu den ALL-Blasten aktiviert und vermitteln deren Zerstörung. Nachdem Blinatumomab zunächst erfolgreich bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) eingesetzt worden ist⁵⁴, wurde der Antikörper in einer Pilotstudie an 20 ALL-Patienten mit persistierender minimaler Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) über 10^{-4} nach Induktion und Konsolidierung untersucht. MRD-Persistenz ist Anzeichen einer Resistenz gegen die Standardchemotherapie und der wichtigste Prognosefaktor bei ALL. Entsprechend ist bei Persistenz oder erneutem Nachweis von MRD nach Standardtherapie eine Stammzelltransplantation induziert. In der Pilotstudie erhielten Patienten mit molekularem Therapieversagen oder moleku-

larem Rezidiv Blinatumomab als vierwöchige Dauerinfusion. Nach einem Zyklus konnte eine molekulare Remissionsrate von 80 %⁵⁵ bestimmt werden. Lymphopenie, Fieber, Schüttelfrost, Abfall der Immunglobuline im Blut und Hypokaliämie waren die häufigsten Toxizitäten, die im Allgemeinen gut behandelbar waren. Vollständig reversible, neurologische unerwünschte Ereignisse (*adverse events*, AEs) der Grade 3-4 traten bei 4,8 % der Patienten auf. Neun Patienten wurden nach der Blinatumomab-Behandlung transplantiert und konnten zu 65 % rezidivfrei überleben. Interessanterweise blieben vier der sechs Patienten mit Ph-negativer ALL, die nach der Therapie eine komplette molekulare Remission erreicht hatten, mehr als zwei Jahre in Remission.⁵⁶

Basierend auf den positiven Resultaten bei MRD-positiver ALL wurde im Anschluss eine Studie mit Blinatumomab bei zytologisch rezidivierter B-Vorläufer ALL initiiert. Hier wurde Blinatumomab Patienten mit hämatologischem Rezidiv einschließlich Rezidiv nach SZT in drei Dosierungsstufen verabreicht. Von 36 auswertbaren Patienten konnten insgesamt 72 % eine komplette Remission (CR) mit oder ohne Regeneration erreichen. 92 % der Patienten mit hämatologischer CR erreichten auch eine molekulare CR. In der Kohorte, die mit der letztlich ausgewählten Dosisstufe behandelt wurde, waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse Fieber (70 %), Kopfschmerzen (39 %), Tremor (30 %) und Fatigue (30 %). Sechs Patienten, von denen vier jedoch die Therapie mit einer geringeren Dosis fortsetzen konnten, entwickelten vollständig reversible AEs des zentralen Nervensystems (Krampfanfälle, Enzephalopathie).⁵⁷

Aktuell laufen in Europa zwei weitere Studien mit Blinatumomab bei B-Vorläufer ALL. In einer Studie werden Patienten mit Ph-negativer ALL und MRD über 10^{-3} nach intensiver Chemotherapie eingeschlossen. In der zweiten Studie erfolgt eine Behandlung bei hämatologischem Rezidiv.

Inotuzumab

Inotuzumab Ozogamicin ist ein anti-CD22 Antikörper, der mit dem zytotoxischen Wirkstoff Calicheamicin konjugiert ist. CD22 wird von der Mehrzahl der Fälle mit B-Vorläufer ALL exprimiert.

Nach vielversprechenden Ergebnissen bei NHL wurde eine Phase II Studie bei refraktärer/rezidivierter ALL initiiert. Der Antikörper wurde als 1,3-1,8 mg/m² i.v. im Abstand von drei bis vier Wochen verabreicht. Die Gesamtansprechrate der 49 Patienten inklusive CR ohne vollständige Regeneration der Blutwerte lag bei 57 %. Eine negative MRD konnte bei 63 % der analysierten Patienten durchflusszytometrisch bestimmt werden. In der Studie waren Fieber (29 %), Hypotonie (13 %), erhöhtes Bilirubin (14 %) und erhöhte Transaminase (28 %) die häufigsten AEs.⁵⁸ Unter Annahme einer höheren *in vitro* Wirksamkeit bei gleichzeitiger Erniedrigung der klinischen Toxizität durch wöchentliche Gabe des Antikörpers wurde ein verändertes Regime an 34 Patienten untersucht. Die Ansprechrate lag in diesem Fall bei 53 %. Es konnte außerdem ein Rückgang der Bilirubin- und Leberenzymhöhung beobachtet werden. Die Ansprechrate war höher bei der ersten gegenüber einer späteren Salvagetherapie (71 % vs 49 %) und bei Ph- und t(4;11)-negativer gegenüber -positiver ALL (62 % vs 39 %).⁵⁹ Kürzlich wurde eine weltweite randomisierte Studie mit Inotuzumab bei rezidivierter/refraktärer ALL gestartet.

Alle Informationen zu dieser und anderen Studien finden Sie im Deutschen Leukämie-Studienregister (www.studienregister-online.de).

Insgesamt ist die Antikörpertherapie bei der ALL ein vielversprechendes Therapieprinzip. Im Sinne einer Optimierung der Rezidivtherapie wäre der Einsatz als Monotherapie im molekularen Therapieversagen oder molekularen Rezidiv am vielversprechendsten. Dennoch werden Zulassungsstudien der pharmazeutischen Industrie leider meist im hämatologischen Rezidiv durchgeführt. Nach der erfolgreichen Wirksamkeitsprüfung ist für die Verbesserung der Gesamtergebnisse der Therapie der ALL eine Integration in die Erstlinientherapie anzustreben.

Studienangebot und Forschungsprojekte der Studienallianz Leukämie zur Therapie der AML

Christoph Röllig¹, Martin Bornhäuser¹, Johannes Schetelig¹, Christian Thiede¹, Uwe Platzbecker¹, Andreas Neubauer², Andreas Burchert², Claudia Baldus³, Albrecht Reichle⁴, Antony Ho⁵, Alwin Krämer⁵, Matthias Stelljes⁶, Kerstin Schäfer-Eckart⁷, Hermann Einsele⁸, Volker Kunzmann⁸, Andreas Mackensen⁹, Stefan W. Krause⁹, Walter Aulitzky¹⁰, Carsten Müller-Tidow⁶, Tim Brümmendorf¹¹, Steffen Koschmieder¹¹, Christian Brandts¹², Utz Krug⁶, Hubert Serve¹², Wolfgang E. Berdel⁶ und Gerhard Ehninger¹

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden

² Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Immunologie, Universitätsklinikum Marburg

³ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie, Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin

⁴ Klinik für Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Regensburg

⁵ Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg

⁶ Medizinische Klinik und Poliklinik A, Universitätsklinikum Münster

⁷ Medizinische Klinik 5, Klinikum Nord, Nürnberg

⁸ Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg

⁹ Medizinische Klinik 5, Universitätsklinikum Erlangen

¹⁰ Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart

¹¹ Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Aachen

¹² Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt

In der Studienallianz Leukämie (SAL) haben sich mehr als 50 Therapiezentren aus Deutschland und Tschechien zusammengeschlossen; das Hauptaugenmerk der klinischen Studienaktivitäten gilt der akuten myeloischen Leukämie (AML) und den myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Die Sponsor-Verantwortung der Studien wird von verschiedenen SAL-Zentren übernommen, derzeit sind dies neben der Uniklinik Dresden die Standorte Münster, Frankfurt/M. und Marburg. Zentrale Diagnostiklaboratorien befinden sich an den Standorten Dresden, Münster und Frankfurt/M. Die Studienallianz Leukämie setzt auf eine duale Studienstrategie zur Therapie der AML, die einen Schwerpunkt weiterhin auf einer Optimierung der zur Verfügung stehenden therapeutischen Optio-

nen (Therapieoptimierungsstudien) legt und zusätzlich in ausgewählten Krankheitsentitäten den Stellenwert erfolgversprechender neuer Substanzen untersucht. Neben sieben aktuell rekrutierenden Studien werden drei weitere Studien in Kürze initiiert. Die Zuordnung der einzelnen Studien zu den Patientengruppen ist in Abbildung 1 dargestellt. Die einzelnen Studienkonzepte sollen nachfolgend kurz erläutert werden.

Therapie der akuten Promyelozytenleukämie (APL, AML M3)

Die **AIDA2009**-Therapieempfehlungen basieren auf den von der italienischen Studiengruppe GIMEMA entwickelten Therapiealgorithmen und gelten sowohl für Hoch- als auch Nicht-Hochrisiko-APLs. Nach einer

Induktionstherapie mit all-*trans*-Retinsäure (ATRA) und Idarubicin (AIDA) folgen drei Konsolidierungszyklen mit Idarubicin/Mitoxantron in der Nicht-Hochrisikogruppe und zusätzlich Cytarabin, Etoposid und Thio Guanin in der Hochrisikogruppe. Patienten in molekularer Remission werden einer zweijährigen Erhaltungstherapie mit ATRA, Methotrexat und Mercaptopurin zugeführt, während für Patienten ohne molekulare Remission und im Rezidiv ein Arsentrioxid (ATO)-haltiges Therapieschema empfohlen wird.

Nach dem positiven Ausgang der italienisch-deutschen APL0406 Studie, in der der Nachweis einer Nichtunterlegenheit der ATO-ATRA-basierten Therapie gegenüber dem Standard-AIDA-Protokoll bei Nicht-Hochrisikopatienten gelang, sind in Folge zwei neue Projekte in Planung, die den Einsatz von ATO bei der APL evaluieren: ein nationales APL-Register als Kooperationsprojekt der deutschen AML-Studiengruppen begleitet von Konsensusempfehlungen zur Therapie und eine neue internationale Studie zum Stellenwert von ATO in der Therapie der Hochrisiko-APL. Diese Studie wird derzeit mit deutscher Beteiligung unter Federführung der GIMEMA geplant.

AML-Therapie der jüngeren Altersgruppen

Für jüngere Patienten ohne die charakteristische Translokation t(15;17) bzw. das PML-RARA-Transkript stehen je nach AML-Subgruppe verschiedene Studien zur Verfügung. Die DFG-geförderte ETAL1-Studie bearbeitet eine wichtige Fragestellung zur Therapieoptimierung aller Patienten mit klassisch-intermediärem zytogenetischem Risiko: die Rolle der allogenen Blutstammzelltransplantation (SZT). In diesem Kooperationsprojekt

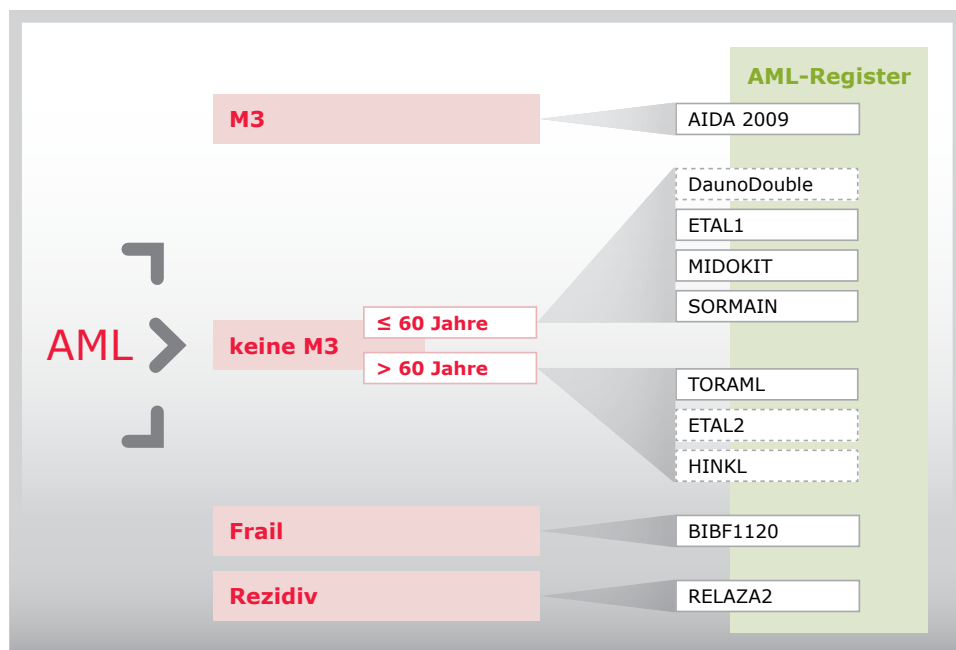


Abbildung 1: Zuordnung von AML-Studienkonzepten zu den jeweiligen AML-Subgruppen. In Planung befindliche Projekte (DaunoDouble, ETAL1, HINKL) haben eine gestrichelte Umrandung.

der Unikliniken Münster und Dresden mit den Studiengruppen AML-CG und OSHO wird in dieser Patientengruppe zum Zeitpunkt der ersten kompletten Remission (CR) die primäre SZT mit einer alleinigen Cytarabin-basierten Chemo-Konsolidierung plus SZT im eventuellen Rezidiv randomisiert verglichen. Um unterschiedlich hohe therapie- und rezidivbedingte Mortalitäten in den Therapiearmen zu berücksichtigen, wurde das Gesamtüberleben vier Jahre nach Randomisation als primärer Studienendpunkt gewählt (Abb. 2).

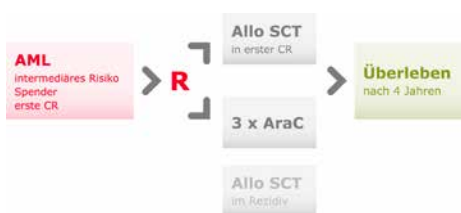


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Studiendesigns der ETAL1-Studie.

Während in den letzten Jahren zwei randomisierte Studien einen Vorteil höherdosierten Daunorubicins (DA) gegenüber niedrigdosiertem Daunorubicin (90 mg/m² versus 45 mg/m²) demonstrieren konnten, steht ein Vergleich mit mittelhochdosiertem Daunorubicin aus (90 mg/m² versus 60 mg/m²). Der Stellenwert der Doppelinduktion bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die erste Induktionstherapie ist eine weitere klinisch bedeutsame Fragestellung. Als klassischer Therapieoptimierungsansatz wird die **DaunoDouble**-Studie beide essentielle Fragen in der Induktionstherapie unabhängig von der molekular-genetischen Risikostratifikation untersuchen. Dazu werden alle AML-Neudiagnosen zwischen DA90 und DA60 randomisiert und das Ansprechen am Tag 15 mittels Frühpunktion evaluiert. Gutes Frühansprechen ist über einen Blastenanteil < 5 % definiert und ermöglicht den Patienten eine zweite Randomisation, bei der über eine wiederholte Induktion mit DA45/60 oder keine zweite Induktion entschieden wird. Zur Beurteilung der CR-Rate werden alle Patienten des zweiten Randomisationsschrittes am Tag 35 ihres letzten Induktionszyklus punktiert. Danach endet die Studie, so dass die Konsolidierung leitliniengemäß bzw. im Rahmen klinischer Studien gemäß der Entscheidung des teilneh-

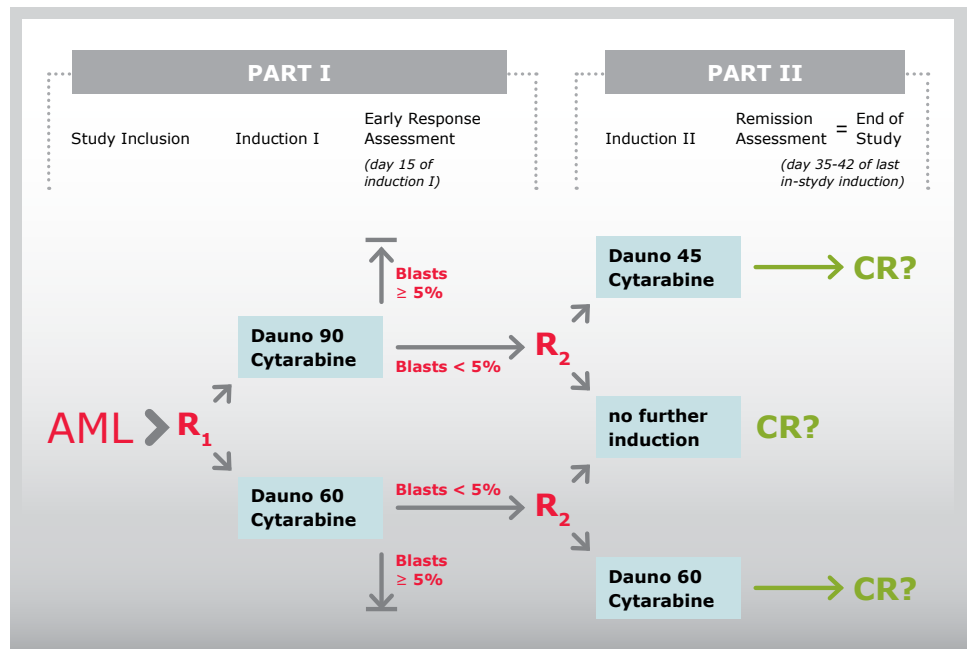


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Randomisation in der DaunoDouble-Studie.

menden Zentrums stattfinden kann. Als sekundäre Endpunkte werden die molekulare und ggf. zytogenetische Remissionstiefe sowie Überlebensendpunkte evaluiert (Abb. 3). Der Effekt des Multikinaseinhibitors Sorafenib wird im Rahmen der **SORMAIN**-Studie bei der prognostisch ungünstigen *FLT3*-ITD-Mutation zur Rezidivprophylaxe nach allogener SZT getestet. Initial *FLT3*-ITD-positive Patienten werden nach konsolidierender SZT für zwei Jahre entweder mit Sorafenib oder Placebo behandelt, primärer Studienendpunkt ist das rezidivfreie Überleben (Abb. 4).



Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studiendesigns der SORMAIN-Studie.

Patienten mit t(8;21) AML werden der Günstigrisikogruppe zugeteilt, haben jedoch bei gleichzeitiger Anwesenheit einer *KIT*- oder *FLT3*-ITD-Mutation eine schlechte Prognose durch hohe Rezidivneigung oder primär schlechtes Therapieansprechen – ein Effekt, der sich für die inv16-AML nicht sicher nachweisen lässt. Um die negative Wirkung

der mutationsassoziierten Genprodukte auszuschalten, wird in der **MIDOKIT**-Studie der Tyrosinkinaseinhibitor Midostaurin in Kombination mit Standard-Chemotherapie und als Erhaltungstherapie über ein Jahr eingesetzt, um die Prognose dieser Patientengruppe auf den Stand der übrigen *core binding factor* (CBF) Leukämien anzuheben.

Intensive AML-Therapie der höheren Altersgruppen

Die **TOR-AML**-Studie evaluiert randomisiert-kontrolliert den mTOR-Inhibitor Temsirolimus bei intensiv therapierbaren älteren AML-Patienten. Nachdem in einer Run-in-Phase zunächst die optimale Dosis der Substanz in einer Kombination mit Standardinduktions- und Konsolidierungstherapie ermittelt wird, schließt sich der randomisierte Hauptteil der Studie an. Temsirolimus/Placebo wird jeweils einen Tag vor und nach Chemotherapie appliziert sowie wöchentlich über acht Wochen während der Erhaltungsphase.

Studienangebot und Forschungsprojekte der Studienallianz Leukämie zur Therapie der AML

Neben diesem substanzbasierten Studienkonzept wird das Studienportfolio bei älteren AML-Patienten durch die nicht-interventionelle **ETAL2**-Studie ergänzt, die den Stellenwert der allogenen Transplantation bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko untersucht. Zielpopulation dieser nicht-interventionellen Studie sind neudiagnostizierte ältere AML-Patienten im Alter zwischen 61 und 72 Jahren mit zytogenetischen Hochrisikomerkmalen oder ungünstiger Frühpunktion, die sich für eine allogene Stammzelltransplantation eignen. Nach Einschluss bis zum Tag 22 von Induktion I wird bei allen Patienten nach Spenderverfügbarkeit zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine allogene Transplantation angeboten oder Chemokonsolidierung durchgeführt (biologische Randomisation). Der primäre Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben.

Für ältere Hochrisiko-Patienten ohne Transplantationsoption bietet die haploidente NK-Zell-Therapie im Rahmen der randomisiert-kontrollierten **HINKL**-Studie ein innovatives zelltherapeutisches Studienkonzept. Im Rahmen dieses DFG-geförderten Projektes erhalten Patienten nach einer Standardinduktion und Randomisation in den experimentellen Arm eine antiproliferative und immun-suppressive Therapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid, nachfolgend eine Infusion mit haploidenten NK-Zellen und Interleukin-2 über neun Tage. Der antileukämische Effekt dieser Intervention wird mit einer Cytarabin-Konsolidierung im Kontrollarm verglichen (Abb. 5).

Frail-AML

Eine erhebliche Zahl von AML-Patienten kann schon bei Erstdiagnose nicht mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden. Standard für diese Patientengruppe ist neben supportiven Maßnahmen die Gabe von subkutanem niedrigdosiertem Cytarabin. Um die Effektivität dieses Standards zu erhöhen, wird im Rahmen einer IIT additiv zu niedrigdosiertem Cytarabin die neue Substanz **BIBF1120**, ein oral zu verabreichender Tyrosinkinaseinhibitor mit einer Spezifität gegen selektive Tyrosinkinasen, insbesondere Tyrosinkinasen der src-Familie, eingesetzt. BIBF1120 wird hierbei durchgehend zweimal täglich eingenommen, der primäre

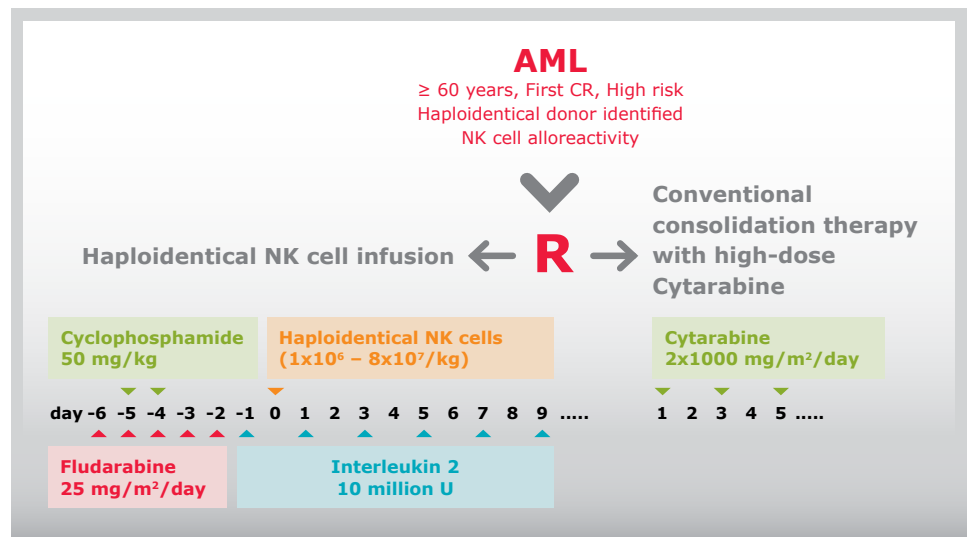


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studiendesigns der HINKL-Studie.

Endpunkt ist die objektive Ansprechrate, eine Kombination aus kompletter Remission und kompletter Remission mit inkompletter Regeneration der peripheren Blutwerte (CRi).

AML-Rezidiv

Eine der ersten interventionellen Studien, die auch den prädiktiven Wert der minimalen Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) und einer MRD-getriggerten Intervention untersucht, ist die **RELAZA2**-Studie. Patienten mit MRD-Anstieg und drohendem hämatologischen AML-Rezidiv werden mit 5-Azacytidin behandelt und bezüglich ihres MRD-Verlaufs und ihrer Rezidivneigung beobachtet. Gleichzeitig wird durch frühzeitige Spendersuche die Voraussetzung für ein tragfähiges Anschlusstherapiekonzept geschaffen.

Alle teilnehmenden Studienzentren und das Angebot der SAL-Studiengruppe sind im Internet unter www.sal-aml.org verfügbar.

Die Autoren des Artikels gehören der SAL-Steuergruppe an und möchten allen Mitgliedern der Studiengruppe für ihr großes und beständiges Engagement danken.

CML-Studie VI (Registerstudie)

Susanne Saußebe, Martin C. Müller, Rüdiger Hehlmann für die Deutsche CML-Studiengruppe
III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim

Neue Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) wie z.B. Dasatinib oder Nilotinib sowie Studien zu dosisadaptiertem Imatinib bzw. Imatinib in Kombination mit anderen erprobten Präparaten wie z.B. Interferon- α (IFN- α) haben zu einer Diversifizierung der Therapieoptionen bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) geführt. Nach heutigem Stand ist die Standardtherapie der CML in chronischer Phase (CP) die Behandlung mit einem der TKIs Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib.

Die Deutsche CML-Studiengruppe analysiert seit 1983 große Patientenkohorten (bisher mehr als 5000 CML-Patienten), zuletzt in der CML-Studie IV (n = 1551). Die Nachfolgestudie CML-Studie V (Nilotinib vs. Nilotinib in Kombination mit Interferon- α vs. TKI-Absetzen in stabiler kompletter molekularer Remission (*complete molecular remission*, CMR)) wurde 2012 aktiviert.

Nicht alle CML-Patienten können jedoch in Studien eingeschlossen werden. Zudem bieten CML-Studien keinen repräsentativen Überblick der an CML Erkrankten innerhalb der Bevölkerung. Ein solcher umfassender Überblick würde jedoch epidemiologisch, wissenschaftlich, klinisch und wirtschaftlich gesehen einen großen Informationsgewinn für die Erforschung und Behandlung der CML bedeuten.

Aus diesem Grund wurde die CML-Studie VI, eine Registerstudie, mit dem Ziel initiiert, alle Patienten, die nicht in der CML-Studie V (s.o.) oder MOMENT II (molekulares Monitoring, prospektive Pharmakoökonomie und Patientenzufriedenheit bei CML unter Nilotinib) behandelt werden, zu erfassen. Geht man von einer Inzidenz von 1,0-1,5 CML-Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr aus, wird pro Jahr in Deutschland bei etwa 800-1.200 Patienten eine CML neu diagnostiziert. Die deutsche CML-Studiengruppe rekrutiert im Durchschnitt 200 Patienten pro Jahr. Unter der Annahme, dass nicht mehr als 10 % der CML-Patienten Nilotinib als Erstlinientherapie erhalten (MOMENT II und CML Studie V, 80-120 Patienten), könnten etwa 520-880 Patienten/Jahr in das Register aufgenommen werden. Nach 30-jähriger Erfahrung der deutschen CML-Studiengruppe kann man annehmen, dass ca. 50 % der in Frage kommenden Patienten auch tatsächlich registriert werden. Damit wird innerhalb einer Studiendauer

von zunächst drei Jahren eine Rekrutierung von etwa 1000 Patienten erwartet. Eine solche Kohorte würde es ermöglichen, relevante Fragestellungen auch für Subpatientengruppen zu beantworten.

Die Studie wird eine prospektive, bevölkerungsbezogene, nicht-interventionelle, reine Beobachtungsstudie sein, um Informationen über Epidemiologie, Therapiepraxis und die Behandlungsergebnisse der CML zu sammeln.

Was ist konkret geplant?

1. Registrierung der neu diagnostizierten CML-Patienten in Deutschland und der Schweiz zum Zeitpunkt der Diagnose
2. Dokumentation der gewählten Therapieoptionen (Imatinib 400-800 mg, Imatinib in Kombination mit IFN, Dasatinib, Dasatinib in Kombination mit IFN, primäre allogene Stammzelltransplantation, Nilotinib außerhalb von MOMENT II und CML-Studie V, Hydroxyurea, andere neuartige TKIs, sofern diese zur Erstlinientherapie zugelassen sind)
3. Analyse von eventuellen Therapieumstellungen
4. Dokumentation der klinischen, zytogenetischen und molekularen Marker
5. Dokumentation der Behandlungserfolge (hämatologische, zytogenetische, molekulare Remission, Überleben [*overall survival*, OS; *progression-free survival*, PFS; *event-free survival*, EFS; *failure-free survival*, FFS])
6. Bestimmung der Risikoprofile (Scores nach Sokal, Euro, EUTOS)

7. Dokumentation unerwünschter Nebenwirkungen der Therapie
8. Aufbewahrung der Diagnose- und Follow-up-Proben für künftige Analysen (Biobank)
9. Evaluation der Qualität der Versorgung von CML-Patienten im Hinblick auf Diagnostik, Wahl der Erstbehandlung und nachfolgender molekularen und zytogenetischen Überwachung

Die Studienevaluation wird von den Statistikern der deutschen CML-Studiengruppe, Prof. Dr. med. Joerg Hasford und Dipl. Inf. Markus Pfirrmann, IBE, Universität München, durchgeführt werden. Die Daten werden über ein Web-basiertes System gesammelt. Erste Analysen der klinischen Daten werden nach dem ersten Jahr durchgeführt werden. Erste Auswertungen der Behandlungserfolge sind nach dem Ende des zweiten Jahres nach Beginn der Rekrutierungen der Studienpatienten geplant, danach jährlich oder falls für definierte Auswertungen relevant. Entsprechend dem rein beobachtenden Charakter der Studie werden die meisten Analysen lediglich beschreibend sein.

Ansprechpartner

CML-Studienzentrale Mannheim
Dr. Susanne Saußebe
Pettenkoferstr. 22
68169 Mannheim
Tel: 0621-3836966
E-Mail:
susanne.saussebe@medma.uni-heidelberg.de

Aktuelle Empfehlungen des European LeukemiaNet zum Management der CML

Susanne Saußebe¹, Martin C. Müller¹, Andreas Hochhaus² und Rüdiger Hehlmann¹

¹ III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim

² Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena

Nach Einführung und Zulassung von weiteren Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) in die Primärtherapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) wurde vor kurzem ein Update der CML-Managementempfehlungen von der Expertengruppe des European LeukemiaNet (ELN) erarbeitet.⁶⁰

Wie in den zwei Vorversionen^{61,62} wurde angestrebt, möglichst evidenzbasierte Empfehlungen unter Beachtung von neuen Erkenntnissen aus Klinik und Forschung zu geben. Dabei ist zu bedenken, dass durch die Empfehlungen nicht alle Situationen in der Behandlung von CML-Patienten abgebildet werden können.

Aktuelle Empfehlungen des European LeukemiaNet zum Management der CML

Wesentliche Änderungen sind:

Begriff der *suboptimal response* wurde verlassen:

Es werden nur noch die drei Kategorien *optimal*, *failure* und *warning* unterschieden. Die Kategorie *warning* (ersetzt den früheren Begriff der *suboptimal response*) beinhaltet eine Grauzone für Patienten, die weder in *optimal* noch in *failure* eingruppiert werden können. Hier gibt es keine Evidenz, die Therapie zu wechseln; es wird empfohlen, die Patienten engmaschiger zu beobachten (Tab. 1).

Einführung von molekularen Zielkriterien:

Die drei Response-Kategorien sind neben hämatologischen und zytogenetischen Zielkriterien nun auch durch molekulare Zielkriterien definiert. Hierbei ist zu beachten, dass nur Befunde aus standardisierten Laboren berücksichtigt werden sollten. Stehen keine standardisierten Labore zur Verfügung, sollten weiterhin die zytogenetischen Parameter Verwendung finden. Dies ist auch durch die Formulierung „und/oder“ gekennzeichnet (Tab. 2).

Empfehlung zur Erstlinien-Therapie:

Neben Imatinib werden auch Dasatinib und Nilotinib als Erstlinientherapie der CML empfohlen. Trotz der in DASISION und ENESTnd demonstrierten Unterlegenheit hinsichtlich der zytogenetischen (ENESTnd) und molekularen (beide Studien) Remissionen wird Imatinib weiter empfohlen. Gründe hierfür sind die nur grenzwertige Überlegenheit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und die deutlich kürzere Beobachtungszeit für beide neuen Substanzen, die fehlende Bestätigung der positiven Daten in weiteren Studien, internationale Verfügbarkeit und Unsicherheiten beim Nebenwirkungsprofil.

Weitere wichtige Punkte sind:

Die Bedeutung des frühen molekularen Ansprechens drei und sechs Monate nach Diagnose:

Mehrere Studien hatten hier einen Vorteil für Patienten mit einem BCR-ABL-Spiegel von < 10 % nach drei Monaten und < 10 % bzw. < 1 % nach sechs Monaten hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben oder ereignisfreiem Überleben publiziert.^{63,64,65}

Aufgrund fehlender prospektiver Studiendaten hat das ELN im Gegensatz zum National Comprehensive Cancer Center das Überschreiten des 10 %-Levels erst zum Sechsmonatszeitpunkt als Kriterium des Therapieversagens definiert. Es ist nicht bekannt, ob Patienten von einer Umstellung der Therapie nach frühem Versagen profitieren.

Die Bedeutung des tiefen molekularen Ansprechens:

Die Tiefe des molekularen Ansprechens wird nach Cross et al.⁶⁶ definiert durch die *major molecular response* (MMR) (MR3 (entspricht < 0,1 % BCR-ABL^{IS}), MR4 (entspricht < 0,01 % BCR-ABL^{IS}), MR4,5 (entspricht < 0,0032 % BCR-ABL^{IS}) und MR5 (entspricht < 0,001 % BCR-ABL^{IS})). Die Bedeutung des Erreichens einer tieferen Remission als MMR für das Gesamtüberleben und die Prognose der CML ist nicht geklärt, allerdings sind tiefere Level für das Absetzen der Therapie Voraussetzung.

Heilung der CML:

In Berichten aus Absetzstudien (z.B. STIM-Studie) haben ca. 40 % der Patienten nach Absetzen des TKIs kein molekulares Rezidiv nach bisher ca. dreijähriger Beobachtungszeit. Absetzversuche sollten nur unter engmaschiger Kontrolle im Rahmen von Studien oder Registern unternommen werden.

Die Empfehlungen geben zudem einen umfassenden Datenüberblick über die CML-Literatur seit Erscheinen der letzten Fassung im Jahre 2009, z.B. zu Zielkriterien für Zweitlinientherapie, Nebenwirkungen, Schwangerschaft unter TKI-Therapie und zum Zeitpunkt einer allogenen Stammzelltransplantation.

Tabelle 1: Response-Definitionen.

Optimales Ansprechen	Kein Hinweis, dass ein Therapiewechsel den Krankheitsverlauf (Überleben) signifikant verbessert. Therapiefortsetzung empfohlen.
Versagen	Das Risiko, einen Krankheitsprogress zu erleiden bzw. an der Leukämie zu versterben, ist signifikant erhöht. Der Patient sollte wenn möglich eine andere Therapie erhalten.
Warnsignal (vormals suboptimal)	Ein intensiveres Monitoring ist notwendig. D.h. ein zytogenetischer, molekulargenetischer Test oder eine Mutationsanalyse sollten ggf. auch in einem kürzeren Abstand als drei Monate wiederholt werden.

Tabelle 2: Definition von optimalem Ansprechen, Versagen und Warnsignal unter First-line Therapie.

Die Definitionen sind für chronische Phase (CP), akzelerierte Phase (AP) und Blastenkrise (BP) identisch und gelten ebenfalls für Second-line Therapie aufgrund von Intoleranz der First-line Therapie. Es können entweder molekulare oder zytogenetische Testmethoden angewandt werden, empfohlen wird die Anwendung beider Methoden, wenn möglich. Im Falle des Nachweises von Werten in Nähe der *cut-off* Level wird eine Wiederholung empfohlen. Nach Erreichen einer MMR nach zwölf Monaten kann das weitere Monitoring durch RQ-PCR alle drei bis sechs Monate stattfinden, ein zytogenetischer Test ist nur notwendig bei Auftreten von Failure-Kriterien oder wenn kein standardisiertes molekulares Monitoring zur Verfügung steht. Zu berücksichtigen ist, dass eine MMR optimal für das Überleben ist und dass ein tieferes Ansprechen evtl. für erfolgreiche Absetzstrategien notwendig ist.

	OPTIMAL	WARNSIGNAL	VERSAGEN
Diagnose	-	Hochrisiko oder -CCA/Ph+, <i>major route</i>	-
3 Monate	BCR-ABL ^{IS} ≤ 10 % und/oder Ph+ ≤ 35 %	BCR-ABL ^{IS} > 10 % und/oder Ph+ 36-95 %	keine CHR und/oder Ph+ > 95 %
6 Monate	BCR-ABL ^{IS} < 1 % und/oder Ph+ 0	BCR-ABL ^{IS} 1-10 % und/oder Ph+ 1-35 %	BCR-ABL ^{IS} > 10 % und/oder Ph+ > 35 %
12 Monate	BCR-ABL ^{IS} ≤ 0,1 %	BCR-ABL ^{IS} 0,1-1 %	BCR-ABL ^{IS} > 1 % und/oder Ph+ > 0 %
Jederzeit	BCR-ABL ^{IS} ≤ 0,1 %	CCA/Ph- (-7 or 7q)	CHR-Verlust CCyR-Verlust bestätigter MMR-Verlust* Auftreten von Mutationen und CCA/Ph+

*In zwei aufeinanderfolgenden Tests, von denen einer einen BCR-ABL Transkript-Level von ≥ 1 % aufweist. (BCR-ABL^{IS}: BCR-ABL auf der Internationalen Skala; MMR: BCR-ABL^{IS} ≤ 0,1 %; CCA/Ph+: zusätzliche klonale chromosomale Aberrationen in Ph+ Zellen; CCA/Ph-: zusätzliche klonale chromosomale Aberrationen in Ph- Zellen).

Zur Situation von Investigator-initiierten Studien – umfassende Veröffentlichung als Sonderheft in „Onkologie“

Kristina Ihrig, Nicola Gökbuget
Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt

Therapieoptimierungsstudien sind seit jeher das Herzstück der klinischen Forschung im Kompetenznetz Leukämien und auch in vielen weiteren Netzwerken der Hämatologie und Onkologie. Seit mehreren Jahrzehnten werden Patienten in dieser Form klinischer Studien mit dem Ziel behandelt, die Behandlung und die Heilungschancen zu verbessern.

Durch die 12. AMG-Novelle unterliegen diese akademischen Studien seit 2004 jedoch denselben regulativen und administrativen Anforderungen wie Studien, die durch die Pharmaindustrie mit Ziel auf Zulassung initiiert und durchgeführt werden. Diese Regelung hat ohne nachweisbaren Effekt im Hinblick auf die Patientensicherheit sehr negative Auswirkungen auf akademisch initiierte Studien gehabt. Wegen der intensiven Studienaktivitäten haben darunter besonders die nationalen Leukämie- und Lymphomstudiengruppen und die teilnehmende Zentren dieser Studiengruppen gelitten, die mit einem deutlich erhöhten, vor allem bürokratischen Arbeitsaufwand konfrontiert wurden. Projektleiter im Kompetenznetz Leukämien haben nun wesentliche Beiträge zu einem

Sonderheft der Zeitschrift Onkologie geleistet, in dem die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie akademische Studien und ihre prekäre Situation gewürdigt hat.⁶⁷ Folgende Beiträge sind in der Zeitschrift erschienen:

Klinische Studien in der Onkologie - 2013 und zukünftig

Wörmann B (Berlin), Freund M (Rostock), Overkamp F (Recklinghausen), Ehninger G (Dresden)

Die Notwendigkeit unabhängiger klinischer Studien aus der Sicht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Lange S, Windeler J (Köln)

Neue Arzneimittel in der Onkologie: Merkmale klinischer Zulassungsstudien und Argumente für die rasche Durchführung unabhängiger klinischer Studien nach der Zulassung

Ludwig WD, Schott G (Berlin)

Akademische multizentrische Studien im Fokus: Auswirkungen der Arzneimittelgesetzgebung auf Therapieoptimierungsstudien in der Hämatologie/Onkologie

Ihrig K (Frankfurt), Fath B, Fuchs M, Hallek M (Köln), Marschner N (Freiburg), Naumann R (Koblenz), Röllig C (Dresden), Sauße S (Mannheim), Tesch H, Gökbuget N (Frankfurt)

Beantragung der Bewilligung von akademischen Multicenterstudien bei deutschen Ethikkommissionen

Gökbuget N (Frankfurt), Naumann R (Koblenz); für den Arbeitskreis AMG der DGHO

QualiPRO: Eine Internetplattform zur Erleichterung der Studienteilnahme für Prüfärzte, Prüfzentren und Studienzentralen

Ihrig K, Gökbuget N (Frankfurt)

Das ökonomische Dilemma

Overkamp F, Bröker A (Recklinghausen)

Die neue europäische Gesetzgebung in klinischen Studien

Kristina Ihrig und Nicola Gökbuget
Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt

Mit der Richtlinie 2001/20/EC der Europäischen Union und deren Übertragung in nationales Gesetz mit der 12. AMG-Novelle im Jahr 2004 wurde im Bereich klinischer Studien der erhebliche Einfluss der europäischen Gesetzgebung allgemein deutlich. Daher ist der Blick auf die politischen Entwicklungen in Brüssel für das Kompetenznetz Leukämien und seine Studienkultur ein wichtiger und die politische Arbeit eine notwendige.

Aktuell befinden sich die zuständigen Mitglieder und Gremien der EU-Kommission und des europäischen Parlaments in der Diskussion über eine Verordnung, welche die CT-Richtlinie von 2004 in einigen Aspekten korrigieren und überarbeiten soll. Aktuell ist zudem geplant eine Verordnung zu formulieren, die dann im Unterschied zu einer Richtlinie, ohne Änderungen in den Mitgliedsstaaten Gültigkeit erlangen soll.

Zu den geplanten Änderungen zählen:

- zentrale Einreichung aller Dokumente zur Beschleunigung des Genehmigungsverfahrens
- risikoadaptierte Bewertung von Anträgen und verkürzte Genehmigungsverfahren für Studien mit geringem Risiko
- Definition von Therapieoptimierungsstudien (Studien mit zugelassenen Substanzen und einem Risiko vergleichbar mit der Standardtherapie) als Studien mit niedrigem Risiko
- klare Definition der Prüferpflichten (ein verantwortlicher Prüfer pro Zentrum)
- elektronische Meldung von Verdachtsfällen unerwarteter, schwerwiegender Nebenwirkungen (*suspected unexpected severe adverse events*, SUSARs)
- die Auswirkung der elektronischen Einreichung und SUSAR-Anzeige
- die grundsätzliche und ausreichende Würdigung von Studien zu seltenen Erkrankungen (*rare-disease*-Studien)
- unrealistische Forderungen im Bezug auf Studiendatentransparenz
- keine Änderung im Bezug auf die nationalen, hoch administrativen Prozesse zur Bewertung der Eignung der Prüfer

Es verbleibt jedoch auch weiterhin eine ganze Anzahl von offenen Diskussionspunkten, deren Ausgang gerade im Hinblick auf die Therapieoptimierungsstudien bedeutungsvoll sein wird. Hierzu gehören:

Das Kompetenznetz Leukämien ist über das European LeukemiaNet, durch die AG Studienzentralen und die Mitarbeit im Arbeitskreis AMG der DGHO in diese politischen Prozesse involviert und hat unter anderem die Vorschläge der Abgeordneten über die Jahre ausführlich kommentiert und Verbesserungen angeregt. Eine aktuelle Zusammenfassung finden Sie im Internet unter www.kompetenznetz-leukaemie.de > Studieninfrastruktur > Regularien > Politische Aktivitäten.

Elektronische Archivierung von Patientenakten

Kristina Ihrig und Nicola Gökbuget
Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt

Um den Platzmangel in Archiven zu bewältigen und die Archivierungskosten zu senken, gehen immer mehr Kliniken in Deutschland dazu über, Patientenakten zu digitalisieren. Dabei werden meist Papierakten eingescannt und dann erneut über das Krankenhaus-Informationssystem verfügbar gemacht und/oder zusätzlich mikroverfilmt. Ein nächster Schritt ist dann häufig die Einführung einer elektronischen Patientenakte. Aktuell besteht große Unsicherheit darüber, unter welchen Voraussetzungen digitalisierte oder mikroverfilmte Patientenakten von Studienteilnehmern seitens der Behörden als Quelldokumente im Sinne von ICH-GCP anerkannt werden. Über Audits und Inspektionen wird in Form von Stellungnahmen einzelner Behörden berichtet und auch Sponsoren der pharmazeutischen Industrie machen zum Teil detaillierte Vorgaben zu den Prozessen der elektronischen Archivierung. Bisher gibt es hierzu keine umfassende rechtliche Grundlage. Mit der Veröffentlichung eines Artikels zu diesem Thema, haben sich jetzt einige Überwachungsbehörden, unter anderem das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und die Überwachungsbehörden Nordrhein-Westfalens⁶⁸, positioniert und versuchen, einen Standard zu setzen.

Dieser Artikel wurde von der AG Studienzentralen im Kompetenznetz Leukämien bei dem letzten Arbeitsmeeting diskutiert. Problematisch werden die sehr detaillierten Vorgaben des Artikels, die in der täglichen Praxis mit dem verfügbaren Personal nur schwer umzusetzen sind, gesehen.

In der Regel können Studienzentralen, die sich um die Einhaltung der Archivierungspflichten für Akten von Studienpatienten kümmern, auch nicht in die Standardabläufe des Krankenhauses eingreifen, Archivierungsverfahren beeinflussen oder gar Papierakten von Studienpatienten separat lagern.

Einige Punkte können jedoch auch von den Studienzentralen umgesetzt werden. Dies sind zum Beispiel:

- Abgleich der im Artikel beschriebenen Anforderungen an den Digitalisierungsprozess von Studienpatientenakten mit dem Krankenhaus bzw. der Archivleitung
- Bestätigung der Qualitätssicherung in der Digitalisierung durch das Krankenhaus/Archiv
- Ggf. Abgrenzung zur Archivierung des Investigator Site File und der Original-Einverständniserklärungen

- Prozessbeschreibungen in der Studienzentrale:
 - Ausdruck elektronischer Daten und Beglaubigung (*certified copy*)
 - Ggf. Aktentransport von der Studienzentrale in das Archiv
 - Ggf. Rückmeldung zum Eingang der Akten in das Archiv anfordern
 - Freisaltung digitalisierter Akten für Monitoring oder Inspektionen

Die AG Studienzentralen erarbeitet aktuell eine Standardanweisung (SOP), die auf dieser Veröffentlichung basiert und welche den Studienzentralen und Prüfstellen im Rahmen des bereits verfügbaren SOP-Pakets bereitgestellt werden wird.

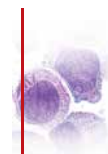
Nachweis kryptischer Kopienzahlveränderungen und kopienzahlneutraler Verluste der Heterozygotie bei Patienten der AZALE-Studie

Detlef Haase¹, Uwe Platzbecker² und Christina Ganster¹

¹Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen

²Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden

Projekt gefördert von der Stiftung Leukämie Jahr 2012/2013



STIFTUNG LEUKÄMIE

Chromosomale Veränderungen haben große diagnostische und prognostische Bedeutung bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) und spielen bei Therapieentscheidungen eine wesentliche Rolle. Im Rahmen der multizentrischen Azacitidin-Lenalidomid (AZALE) Phase 1 Studie wurden Hochrisiko-Patienten mit fortgeschrittenem MDS oder AML und Verlust des langen Arms von Chromosom 5 (del(5q)) als alleiniger Veränderung oder mit Zusatzanomalien mit einer Kombination aus Lenalidomid und 5-Azacitidin behandelt.⁶⁹ Im Rahmen des wissenschaftlichen Begleitprogramms

wurden zahlreiche Biomarker, die das Therapieansprechen beeinflussen könnten, erfasst. Chromosomenveränderungen wurden im Verlauf der Therapie engmaschig mittels Chromosomenbänderungsanalyse und Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) verfolgt. Im Rahmen eines von der Stiftung Leukämie geförderten Projekts wurden nun zusätzlich auch Einzelnukleotid-Polymorphismen-Array-Analysen (SNP-Array) durchgeführt. Diese hochauflösende Methode erlaubt den Nachweis kryptischer Chromosomenveränderungen, die mit den herkömmlichen zytogenetischen Methoden im Mikroskop nicht detektiert werden können. Dazu

zählen Mikrodeletionen, Amplifikationen und kopienzahlneutrale Verluste der Heterozygotie (*copy number neutral loss of heterozygosity, CNN-LOH*).

Von 18/19 Patienten, bei denen das Ansprechen ausgewertet werden konnte⁶⁹, stand asserviertes Material von maximal 14 Tagen nach Start der Therapie für SNP-Array Analysen zur Verfügung. Wir konnten die Bruchpunkte bekannter Anomalien exakt bestimmen und bei **allen** Patienten zusätzliche kryptische Anomalien nachweisen. Die mittels Bänderungs- und SNP-Array Analyse detektierten Anomalien eines Patienten sind in Abbildung 1 exemplarisch dargestellt.



Zusätzlich konnten wir wiederkehrende Muster in den Chromosomenveränderungen erkennen. So zeigten einige Patienten stark fragmentierte Chromosomen, bei denen viele kleine Teile (Mikrodeletionen) verloren gegangen sind. Ein solches Chromosom ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Korrelation mit den Ergebnissen der Mutationsanalysen in *TP53* ergab, dass alle fünf Patienten mit mindestens einem stark fragmentierten Chromosom Mutationen in *TP53* aufweisen. Diese Deletionsmuster dürften durch Chromothripsis entstanden sein.⁷⁰ Nur bei 6/13 Patienten ohne stark fragmentierte Chromosomen wurden Mutationen in *TP53* identifiziert. Somit schienen inaktivierende *TP53*-Mutationen eng mit der Entstehung von Chromothripsis assoziiert zu sein. Zum Therapiean-

sprechen lässt sich auf Basis des aktuellen Stands der Auswertung noch keine endgültige Aussage treffen. Allerdings scheint das Vorhandensein von komplexen Anomalien und *TP53*-Mutationen nicht generell gegen einen Therapieerfolg zu sprechen (4/5 Responder hatten *TP53* Mutationen, 4/5 komplexe Anomalien, 3/5 beide genetischen Veränderungen), was angesichts der quasi bisher nicht vorhandenen therapeutischen Optionen für Patienten mit komplex aberranten/*TP53*-mutierten MDS und AML (abgesehen von der allogenen Stammzelltransplantation) besonders bemerkenswert erscheint.

Unsere Analysen zeigen, dass die zusätzliche SNP-Array Analyse die zytogenetische Charakterisierung der Fälle wesentlich präziser und umfassender gemacht hat und die Komplexität chromosomaler Anomalien hiermit wesentlich besser erfasst werden kann. Dieses könnte für die Benennung therapeutischer Targetstrukturen für zukünftige Therapien hoch relevant sein.

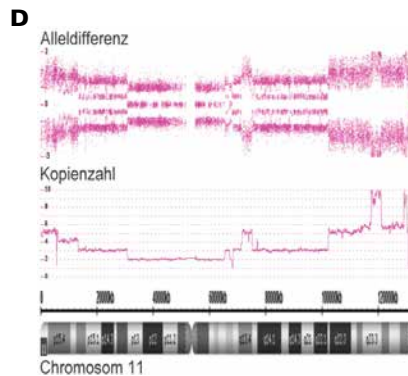
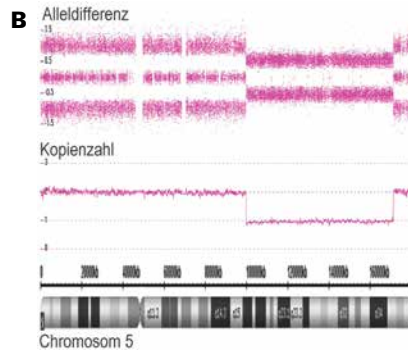
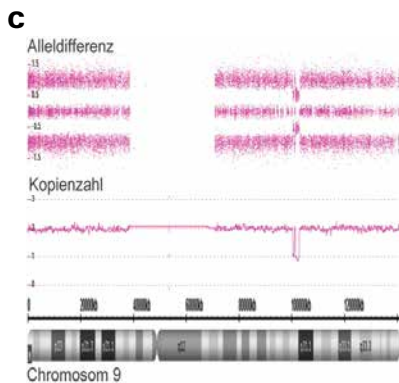
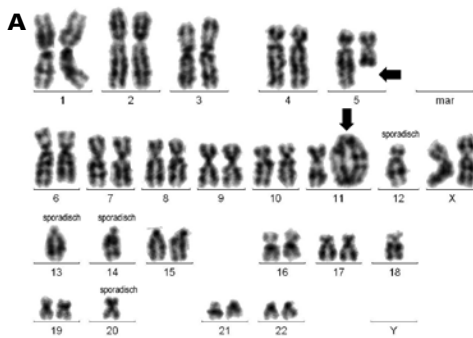


Abbildung 1: Bei einem Patienten zeigte die Bänderungsanalyse eine Deletion am Chromosom 5 und ein Ringchromosom 11 mit Hinzugewinn von chromosomalem Material (A). Die SNP-Array Analyse bestätigte diese beiden Anomalien (B, D) und deckte eine zusätzliche Mikrodeletion am Chromosom 9 auf (C).

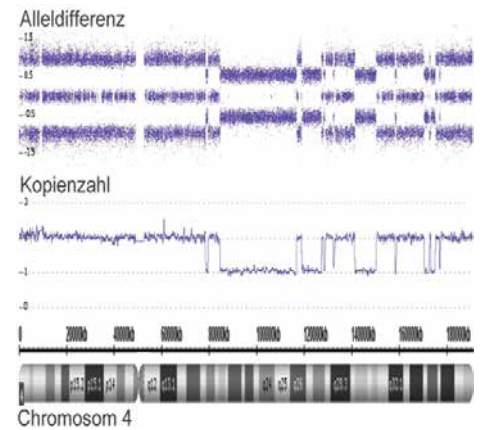


Abbildung 2: SNP-Array Ergebnis von Chromosom 4 eines Patienten, von dem keine Bänderungsanalyse vorliegt. In der FISH-Analyse waren sechs Anomalien nachweisbar (del(4q24) (hier abgebildet), del(5q31), del(7q31), +8, dup(11q23) und del(12p13)), die alle mittels SNP-Array Analyse bestätigt und genauer charakterisiert werden konnten.

Registerprojekte im Kompetenznetz Leukämien

AKUTE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE

GMALL-Register und Biomaterialbank

Biomaterialsammlung und prospektive Datenerfassung zu Diagnostik, Behandlung und Krankheitsverlauf der ALL des Erwachsenen

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Akute lymphatische Leukämie – B/T-lymphoblastisches Lymphom – Burkitt-Leukämie/Lymphom – Andere aggressive Lymphome bei Behandlung nach GMALL-Protokollen 	Ansprechpartner Dr. Nicola Gökbuget Medizinische Klinik II Hämatologie/Onkologie Universitätsklinikum Frankfurt Tel: 069 / 6301 6365 Fax: 069 / 6301 7463 goekbuget@em.uni-frankfurt.de
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Fehlendes Einverständnis der Patienten 	
Patienteneinschluss (Stand 15.08.13)	1652 Patienten (prospektiv)	
Teilnehmende Zentren	137 teilnehmende Zentren z.Z. keine Zentren in Vorbereitung	

AKUTE MYELOISCHE LEUKÄMIE

AMLSG Bio

Registry Study on Biological Disease Profile and Clinical Outcome in Acute Myeloid Leukemia and Related Neoplasms, and Acute Leukemias of Ambiguous Lineage

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit neu diagnostizierter AML (oder verwandter Vorläufer-Neoplasien), oder akuter Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit gemäß WHO Klassifikation – Alter \geq 18 Jahre – Unterschriebene Einverständniserklärung 	Ansprechpartner Prof. Dr. Richard F. Schlenk C. Rudolph Klinik für Innere Medizin III Universitätsklinikum Ulm Tel: 0731 / 500 45911 oder 45912 Fax: 0731 / 500 45905 aml.sekretariat@uniklinik-ulm.de
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Schwere neurologische oder psychiatrische Störung, die die Fähigkeit, das Einverständnis zu geben, beeinträchtigt – Kein Einverständnis für die Registrierung, Lagerung und Handhabung der personenbezogenen Krankheitsdaten und des Verlaufes sowie Information des Hausarztes über die Studienteilnahme – Kein Einverständnis für die Asservierung biologischer Proben 	
Patienteneinschluss (Stand 15.07.13)	2096 Patienten (prospektiv)	
Teilnehmende Zentren	61 teilnehmende Zentren 3 Zentren in Vorbereitung	



AKUTE MYELOISCHE LEUKÄMIE

AML-Register

Klinisches AML-Register und Biomaterialdatenbank der Studienallianz Leukämie (SAL) und der AML-Cooperative Group (AML-CG)

Einschlusskriterien

- AML gemäß den WHO-Diagnose-Kriterien, einschließlich APL
- Alter \geq 18 Jahre
- unterschriebene Einverständniserklärung

Sowohl Patienten in klinischen Studien als auch Patienten außerhalb von Studien werden registriert

Ausschlusskriterien – keine

Patienteneinschluss (Stand 18.06.13) 1225/246 (SAL/AML-CG) Patienten (prospektiv)
1471 Patienten (gesamt)

Teilnehmende Zentren

Zentren der SAL
32 teilnehmende Zentren

Zentren der AML-CG
27 teilnehmende Zentren
1 Zentrum in Vorbereitung

Ansprechpartner
SAL-Studienzentrale
PD Dr. Christoph Röllig
Annett Engmann
Katrin Peschel
Medizinische Klinik und
Poliklinik
Universitätsklinikum Carl Gustav
Carus Dresden
Tel: 0351 / 458 4969 oder 5222
Fax: 0351 / 458 4367
sal@uniklinikum-dresden.de

AML-CG-Studiengruppe
Prof. Dr. Jan Braess
Klinik für Onkologie und
Hämatologie
Krankenhaus Barmherzige
Brüder, Regensburg
Tel: 0941 / 369 2151
Fax: 0941 / 369 2155
onkologie@barmherzige-
regensburg.de

Dr. Anja Baumgartner
Medizinische Klinik III
Klinikum Großhadern, München
Tel: 089 / 7095 4914
Fax: 089 / 7095 7900
anja.baumgartner@med.uni-
muenchen.de

Registerprojekte im Kompetenznetz Leukämien

CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE

CML VI

CML Register Studie

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Volljährige Patienten über 18 Jahren, bei denen CML neu diagnostiziert wurde – Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose in Deutschland oder in der Schweiz wohnhaft – Unterzeichnete Einwilligungserklärung der Patienten zur Dokumentation und Analyse der Daten 	Ansprechpartner Dr. Susanne Saußele III. Medizinische Klinik Universitätsmedizin Mannheim Tel: 0621 / 383 6966 Fax: 0621 / 383 6932 susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Patienten, die in die CML Studie V (TIGER) oder in die MOMENT II Studie eingeschlossen wurden oder werden 	
Patienteneinschluss (Stand 17.07.13)	Studie wird demnächst gestartet, erwartet wird der Einschluss von ca. 1000 Patienten; Meldung von Patienten mit ED ab 01/2013 retrospektiv möglich	
Teilnehmende Zentren	Zentren der Deutschen CML Studiengruppe und der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK)	

MYELODYSPLASTISCHE SYNDROME

MDS-Register

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Alle nach WHO 2008 Kriterien diagnostizierten MDS aus den teilnehmenden Zentren (pMDS und tMDS) (Retro- und prospektiv) 	Ansprechpartner Prof. Dr. Ulrich Germing Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie UK Düsseldorf Tel: 0211 / 811 7720 Fax: 0211 / 811 8853 germing@med.uni-duesseldorf.de www.mds-register.de
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – keine 	
Patienteneinschluss (Stand 20.06.13)	5864 Patienten	
Teilnehmende Zentren	35 teilnehmende Zentren und zahlreiche niedergelassene Kolleginnen und Kollegen 5 Zentren in Vorbereitung	



MYELOPROLIFERATIVEN NEOPLASIEN

Register für seltene myeloproliferative Neoplasien

Erhebung von anamnestischen, klinischen, laborchemischen und genetischen Daten zur Einrichtung eines Registers von Patienten mit seltenen myeloproliferativen Neoplasien

Einschlusskriterien	– Patienten mit seltenen myeloproliferativen Neoplasien vor allem Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen	Ansprechpartner Prof. Dr. Andreas Reiter und Prof. Dr. Georgia Metzgeroth III. Medizinische Klinik Hämatologie und Internistische Onkologie Universitätsmedizin Mannheim Tel: 0621 / 383 4115 Fax: 0621 / 383 4201 andreas.reiter@umm.de georgia.metzgeroth@umm.de Formulare: www.umm.de > Ärzte > Einrichtungen > III. Medizinische Klinik
Ausschlusskriterien	– keine	
Patienteneinschluss (Stand 01.07.13)	Erkrankungen der Mastzellen: 190 Patienten Erkrankungen der Eosinophilen: 220 Patienten	
Teilnehmende Zentren	mehr als 20 teilnehmende Zentren	

MYELOPROLIFERATIVEN NEOPLASIEN

MPNSG BiO

Registerstudie zur Erfassung des biologischen Erkrankungsprofils und des klinischen Verlaufes bei Patienten mit BCR-ABL1-negativen myeloischen Neoplasien: Das MPNSG *Biology and Outcome* (BIO)-Projekt

Einschlusskriterien	– Patienten mit einer BCR-ABL1-negativen myeloischen Neoplasie gemäß WHO Klassifikation 2008 bzw. IWG-MRT-Kriterien – Alter \geq 18 Jahre – Unterschriebene Einverständniserklärung	Ansprechpartner Prof. Dr. Konstanze Döhner Dr. Frank Stegelmann Klinik für Innere Medizin III, Zentrum für Innere Medizin Universitätsklinikum Ulm Tel: 0731 / 500 45919 oder 45922 Fax: 0731 / 500 45924 mpnsg.innere3@uniklinik-ulm.de
Ausschlusskriterien	– Schwere neurologische oder psychiatrische Störung, die die Fähigkeit das Einverständnis zu geben, beeinträchtigt – Kein Einverständnis für Registrierung, Lagerung und Aufarbeitung individueller Krankheitscharakteristiken und des Verlaufes sowie kein Einverständnis für die Information des Hausarztes über Studienteilnahme – BCR-ABL1-positive chronische myeloische Leukämie – Kein Einverständnis für die Asservierung biologischer Proben	
Patienteneinschluss (Stand 15.07.13)	15 Patienten (prospektiv)	
Teilnehmende Zentren	1 teilnehmendes Zentrum 12 Zentren in Vorbereitung	

Registerprojekte im Kompetenznetz Leukämien

MYELOPROLIFERATIVEN NEOPLASIEN

SAL-MPN-Register

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">– Diagnose einer Myeloproliferativen Neoplasie (MPN) gemäß WHO 2008 (ausgeschlossen sind die chronisch myeloischen Leukämien)– Mindestalter 18 Jahre– Unterschriebene Einverständniserklärung für prospektive Erfassung (pseudonymisierte retrospektive Erfassung für verstorbene oder verzogene Patienten möglich)
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">– keine
Patienteneinschluss (Stand 05.06.13)	108 Patienten (prospektiv) 84 Patienten (retrospektiv)
Teilnehmende Zentren	16 teilnehmende Zentren 16 Zentren in Vorbereitung

Grundsätzlich sind sowohl Zentren, die der Studienallianz Leukämie (SAL) angehören, als auch andere Zentren herzlich zur Teilnahme eingeladen.

Ansprechpartner
Prof. Dr. Steffen Koschmieder
Prof. Dr. Tim Brümmendorf
Dr. Susanne Isfort
Klinik für Onkologie, Hämatologie
und Stammzelltransplantation
des Universitätsklinikums Aachen
Tel: 0241 / 8089805
Fax: 0241 / 8082449
skoschmieder@ukaachen.de
tbruemmendorf@ukaachen.de
sisfort@ukaachen.de

Akute lymphatische Leukämie

Nicola Gökbuget - Medizinische Klinik II,
Universitätsklinikum Frankfurt für die GMALL

Therapie älterer Patienten mit ALL bedarf besonderer Anstrengungen

Der Übersichtsartikel beschreibt die besonderen Probleme in der Behandlung älterer Patienten mit ALL und zeigt Lösungsmöglichkeiten auf. Ziel des Managements älterer Patienten sollte die auf den individuellen Zustand zugeschnittene Therapie sein. Mit mäßig intensiven, altersadaptierten Therapiekonzepten können auch bei älteren Patienten mit ALL Remissionsraten über 80 % erreicht werden. In jedem Fall sollten prospektiv definierte Therapieansätze favorisiert werden. Auch bei älteren Patienten darf nicht auf die komplette diagnostische Charakterisierung verzichtet werden, und die Bestimmung der minimalen Resterkrankung ist essentiell für die Bewertung des Therapieverlaufs. Wegen der mangelnden Daten zu klinischen Verläufen und auch zur biologischen Charakterisierung ist die Meldung und Dokumentation sowie die Biomaterialeinsendung bei älteren Patienten äußerst wünschenswert und kann über das GMALL-Register erfolgen.

Gökbuget N. How I treat older patients with ALL.
Blood 2013;122(8):1366-75.

Die Gabe von Imatinib nach SZT ist essentiell für verbesserte Heilungschancen bei Ph/BCR-ABL-positiver ALL

Die GMALL-Studiengruppe hat in einer randomisierten Studie unter Leitung von Oliver Ottmann die prophylaktische Gabe mit der MRD-basierten Gabe von Imatinib nach Stammzelltransplantation (SZT) bei Ph/BCR-ABL-positiver ALL verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass durch die prophylaktische Gabe die Rate der molekularen Rezidive auf 40 % reduziert werden konnte. Molekulare Rezidive waren mit einem signifikant erhöhten Rezidivrisiko verbunden. Trotz dieser Unterschiede war das Gesamtüberleben in beiden Therapiearmen vergleichbar und mit 80 % für die prophylaktische und 74 % für die MRD-getriggerte Gabe sehr vielversprechend. Dieses günstige Ergebnis wurde erreicht, obwohl bei einem relevanten Teil der Patienten Imatinib wegen Unverträglichkeiten abgesetzt werden musste. Insgesamt ist die Gabe von Imatinib nach SZT essentiell. Dabei erscheint die prophylaktische Gabe günstiger, auch weil so molekulare Rezidive vermieden werden. Wichtig ist die Umstellung der Therapie bei der Persistenz molekularer Rezidive auf hohem Niveau.

Pfeifer H et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013;27(6):1254-62.

Weitere genetische Charakterisierung der early T-cell precursor ALL

Die *early T-cell precursor* (ETP) ALL ist in die Gruppe der *early T-ALL* einzuordnen und innerhalb dieser Gruppe unreifer T-ALLs durch besondere Merkmale im Hinblick auf Oberflächenmarker und molekulare Veränderungen abzugrenzen. Insgesamt wird die *early T-ALL*, die einen Anteil von etwa 6 % aller Fälle von Erwachsenen-ALL hat, als Hochrisiko-Gruppe der ALL eingestuft. Im Gegensatz zu Studien bei Kindern konnte bei Erwachsenen innerhalb der *early T-ALL* keine weitere ungünstige Bedeutung der ETP-ALL nachgewiesen werden. Dennoch ist die weitere molekulare Charakterisierung dieser Subgruppe vor allem im Hinblick auf die Entwicklung zielgerichteter Therapien interessant. In der aktuellen Arbeit der Berliner Arbeitsgruppe um Claudia Baldus konnte nun gezeigt werden, dass mehr als 60 % der erwachsenen Patienten mit ETP-ALL mindestens eine genetische Läsion aufweisen, die als potentielle Struktur für zielgerichtete Therapien dienen könnte. Dazu gehören Mutationen von *DNMT3A*, *FLT3* oder *NOTCH1*.

Neumann M et al. Whole-exome sequencing in adult ETP-ALL reveals a high rate of DNMT3A mutations. *Blood* 2013; 121(23):4749-52.

Therapieergebnisse bei rezidivierter ALL können durch SZT in Remission verbessert werden

Die GMALL-Studiengruppe hat in einer großen retrospektiven Analyse von 547 Patienten gezeigt, dass das Gesamtüberleben bei rezidivierter ALL nach drei Jahren bei 24 % liegt. Die Ergebnisse liegen über denen anderer publizierter ALL-Studien. Dies ist im Wesentlichen auf die hohe Realisierungsrate der Stammzelltransplantation (SZT) zurückzuführen. Die Ansprechraten auf die erste Rezidivtherapie liegen für Patienten mit Rezidiv unter/nach Chemotherapie bei 42 % und für Patienten mit Rezidiv nach SZT bei 23 %. Die Ansprechraten sinken bei folgenden Rezidivtherapien und sind bei Frührezidiven signifikant schlechter als bei Spätrezidiven. Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben waren neben dem Zeitpunkt des Rezidivs und der Lokalisation das Ansprechen auf die Rezidivtherapie, die Durchführung einer SZT und das Alter.

Eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse ist dringend erforderlich. Die GMALL-Studiengruppe hat daher eine Empfehlung für die Rezidivtherapie erstellt, die auch experimentelle Therapien einschließt. Essentiell ist es, die Therapie bereits im molekularen Therapieversagen oder molekularen Rezidiv durchzuführen, um so zytologische Rezidive zu vermeiden. Dies ist auch der wesentliche Ansatz für die Verbesserung der Ergebnisse bei den besonders ungünstig verlaufenden Rezidiven nach Stammzelltransplantation.

Gökbuget N et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(10):2032-41.

Kommentierte Publikationen aus den Studiengruppen

Akute myeloische Leukämie

Christoph Röllig - Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Dresden für die SAL

Resultate der AML2003 Studie

Derzeitiger Standard der AML-Konsolidierungstherapie jüngerer Patienten (< 65 Jahre) sind mehrere Zyklen hochdosierten Cytarabins. Wie die nun publizierte AML2003 Studie zeigte, führt die Hinzunahme weiterer Zytostatika zu hochdosiertem Cytarabin zu keiner Verbesserung von krankheitsfreiem Überleben oder Gesamtüberleben. In dieser randomisiert-kontrollierten Studie der SAL-Studiengruppe erhielten jüngere AML-Patienten in erster kompletter Remission entweder drei Zyklen Hochdosis-Ara-C (18 g/m²) oder zwei Zyklen Hochdosis-Ara-C (12 g/m²) plus Mitoxantron und einen Zyklus Hochdosis-Ara-C (10 mg/m²) plus Amsacrin. Der Unterschied im Dreijahresgesamtüberleben zwischen Standard-Konsolidierung und intensiver Konsolidierung betrug 69 % gegenüber 64 % (p=0,18) und im dreijährigen krankheitsfreien Überleben 46 % verglichen mit 48 % (p=0,99). Neben der mangelnden zusätzlichen Wirksamkeit der intensivierten Konsolidierung war sie mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale und hepatische Toxizität, Infektionen und Blutungen verbunden.

Schaich M et al. High-Dose Cytarabine Consolidation With or Without Additional Amsacrine and Mitoxantrone in Acute Myeloid Leukemia: Results of the Prospective Randomized AML2003 Trial. *J Clin Oncol* 2013;31(17):2094-102.

MRD-Bestimmung von mutiertem *NPM1* als unabhängiger Prognosefaktor in der AML

Zur Abschätzung des individuellen Rückfallrisikos der AML werden derzeit MRD-basierte Ansätze intensiv untersucht. Erste Arbeiten deuten darauf hin, dass *NPM1* ein stabiler und geeigneter Marker zur MRD-Diagnostik sein könnte. In einer Analyse zur Ratio *NPM1*(mut)/*ABL1* und einer Korrelation zum Krankheitsverlauf von 177 intensiv therapierten Patienten konnten diese Hinweise erhärtet werden. Im Ergebnis der Untersuchungen wiesen Patienten, die im Therapieverlauf einen Anstieg ihrer *NPM1*(mut)/*ABL1*-Ratio > 1 % entwickelten, ein signifikant erhöhtes Rückfallrisiko auf. Für allogene Stammzelltransplantierte Patienten lag die prognostisch bedeutsame Grenze bei einem Anstieg der Ratio über 10 %. Die MRD-Level behielten auch im Rahmen multivariater Analysen unter Berücksichtigung der etablierten prognostischen Risikofaktoren ihre prognostische Wertigkeit. Die Erkenntnisse, die an Patienten der SAL-Studien gewonnen wurden, können die Grundlage für zukünftige Validierungsstudien und klinische Handlungsempfehlungen bilden.

Shayegi N et al. The level of residual disease based on mutant *NPM1* is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML. *Blood* 2013;122(1):83-92.

Sorafenib oder Plazebo plus Chemotherapie bei AML > 60

Diese multizentrische Studie untersuchte erstmals in einem randomisiert-plazebo-kontrollierten Design den therapeutischen Wert des Multikinaseinhibitors Sorafenib bei älteren AML-Patienten. Dazu erhielten 201 AML-Patienten > 60 Jahre entweder Sorafenib oder Plazebo jeweils im Anschluss an Induktions- und Konsolidierungstherapie und zusätzlich für mehrere Monate als Erhaltung. Die Ansprechraten unterschieden sich nicht signifikant voneinander und obgleich im Sorafenib-Arm deutlich weniger Rezidive auftraten, hoben eine höhere Zahl von Toxizitäten, Früh Todesfällen und frühen Therapieabbrüchen den möglichen antileukämischen Effekt des Sorafenibs wieder auf. Demzufolge waren das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben in beiden Therapiearmen vergleichbar. Dies traf sowohl für die Gesamtheit der Studienpatienten als auch auf die Subgruppe der *FLT3*-ITD-positiven Patienten zu. Diese ersten randomisiert-kontrollierten Daten zum Einsatz von Sorafenib bei der AML zeigen, dass Sorafenib in Kombination mit intensiver Therapie die Prognose der Erkrankung bei älteren Patienten nicht zu verbessern vermag.

Serve H et al. Sorafenib in Combination With Intensive Chemotherapy in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3110-8.

Richard F. Schlenk - Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm für die AMLSG

Wertigkeit der allogenen und autologen Blutstammzelltransplantation bei der AML mit biallelischen *CEBPA*-Mutation

Die AML mit Mutationen im *CEBPA* Gen ist seit 2008 als vorläufige Entität in die WHO-Klassifikation aufgenommen worden. Aktuelle Publikationen weisen darauf hin, dass vor allem die Patienten mit biallelischen Mutationen (N-terminal und C-terminal, etwa zwei Drittel aller Patienten) und nicht die mit monoallelischen Mutationen (ein Drittel aller Patienten) eine günstige Prognose aufweisen. In der aktuell publizierten Metaanalyse der Deutsch-Österreichischen AMLSG und der Niederländisch-Belgischen-Schweizer HOVON/SACK wurden ausgehend von 5724 Patienten nach den entsprechenden Selektionskriterien 124 Patienten mit biallelischer *CEBPA* Mutation in CR nach Induktionstherapie und normalen sowie intermediärem Risiko-Karyotyp identifiziert. Das Rezidiv-freie Überleben war nach einer allogenen und autologen Blutstammzelltransplantation (HSCT) in erster Remission zwar signifikant der Chemotherapie überlegen, jedoch erreichten rezidierte Patienten nach einer Salvage-Therapie in über 80 % eine zweite komplette Re-

mission und Patienten nach allogener HSCT im Rezidiv hatten ebenfalls eine günstige Prognose.

Schlenk RF et al. *The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA*. *Blood* 2013;122(9):1576-82.

Neue Einblicke in die klonale Evolution bei rezidivierten Patienten mit *NPM1* mutierter AML

In dieser Arbeit wurde das genetische Profil von 53 Patienten mit *NPM1* mutierter AML bei Diagnose und im Rezidiv mittels der *single-nucleotide polymorphism* (SNP) Analyse untersucht. Zum Zeitpunkt der Diagnose lagen 15 Aberrationen (zehn Alterationen der Kopienzahl [CNA], fünf uniparentale Disomien [UPD]) bei 13 Patienten vor; im Rezidiv dagegen fanden sich deutlich mehr Aberrationen, 56 bei 29 Patienten (46 CNA, zehn UPD). Die höchste Stabilität an kooperierenden Mutationen wiesen Mutationen im *DNMT3A* Gen auf. Bei fünf Patienten kam es zum Verlust der *NPM1* Mutation, wobei die *DNMT3A* Mutation bei diesen Patienten stabil auch im Rezidiv vorhanden war. Interessanterweise erreichte keiner der Patienten mit Verlust der *NPM1* Mutation eine zweite komplette Remission (CR) nach Salvage-Therapie, wogegen 66 % der 47 Patienten mit stabiler *NPM1* Mutation eine zweite CR erreichten. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass die klonale Evolution der AML von Erstdiagnose hin zum Rezidiv der Erkrankung erhebliche klinische Relevanz hat und deshalb ein molekulares und zytogenetisches Profiling auch im Rezidiv absolut erforderlich ist, um therapeutische Entscheidungen treffen zu können.

Krönke J et al. *Clonal evolution in relapsed *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia*. *Blood*. 2013;122(1):100-8.

DNMT3A Mutationen bei jüngeren Patienten mit AML: Häufigkeit, Kooperation mit anderen genetischen Veränderungen und prognostische Wertigkeit

In dieser Metaanalyse von 1770 jüngeren, intensiv therapierten Patienten (Alter 18-60 Jahre) wurde die Häufigkeit, Kooperation mit anderen genetischen Veränderungen und die prognostische Wertigkeit von *DNMT3A* Mutationen untersucht. Insgesamt konnte in ca. 21 % der Patienten eine *DNMT3A* Mutation nachgewiesen werden. *DNMT3A* Mutationen waren mit höherem Alter, höheren Leukozytenzahlen, normalem Karyotyp und den Genuationen *NPM1*, *FLT3-ITD* und *IDH-1/2* assoziiert. Als einzelner Marker zeigte *DNMT3A* keinerlei prognostischen Einfluss auf die Endpunkte Erreichen einer komplettem Remission nach Induktionstherapie, Ereignis-freies, Rezidiv-freies und Gesamt-Überleben. Lediglich in Subgruppenanalysen basierend auf den European LeukemiaNet Empfehlungen zeigte sich bei Patienten mit normalem

Karyotyp und ungünstigen Charakteristika ein ungünstiger prognostischer Einfluss. Basierend auf unseren und den bisher publizierten Daten erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass *DNMT3A* ein wichtiger und klinisch relevanter prognostischer Marker bei jüngeren, intensiv behandelten Patienten wird. Da *DNMT3A* Mutationen die epigenetische Regulation der Genexpression beeinflussen, sind Untersuchungen im Zusammenhang mit demethylierenden Substanzen von hohem klinischen Interesse.

Gaidzik VI et al. *Clinical impact of *DNMT3A* mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the AML Study Group (AMLSSG)*. *Blood*. 2013;121(23):4769-77.

Christoph Röllig, Uwe Platzbecker - Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden; Richard F. Schlenk - Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm für die SAL und die AMLSSG

Arsentrioxid und all-trans-Retinsäure: neuer Standard bei der niedrig/intermediär-Risiko-APL

Durch diese prospektiv randomisierte Studie der italienischen GIMEMA, der Deutschen SAL und der Deutsch-Österreichischen AMLSSG Studiengruppen konnte ein neuer Standard in der Therapie der akuten Promyelozytenleukämie (APL) herausgearbeitet werden. Untersucht wurde die Therapie bei der niedrig/intermediär-Risiko-APL (Leukozytenzahl bei Diagnose < 10 G/L). 156 auswertbare Patienten wurden entweder zur Standardtherapie (n = 79, Kombination von all-trans-Retinsäure [ATRA] und Idarubicin/Mitoxantron) oder zur experimentellen Therapie (n = 77, ATRA und Arsentrioxid [ATO]) randomisiert; die Fallzahlplanung war auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegt. Im experimentellen Arm erreichten alle Patienten (100 %) eine erste komplette Remission (CR), im Standardarm 75/79 (95 %). Nach einem medianen Follow-up von 34,4 Monaten war das ereignisfreie Überleben (EFS) im experimentellen Arm 97,3 % und im Standardarm 85,5 % (p = 0,02). Das bessere EFS im experimentellen Arm übersetzte sich auch in ein besseres Gesamtüberleben - 98,7 % im experimentellen Arm und 91 % im Standardarm (p = 0,02). Neben der signifikanten Verbesserung der Überlebensendpunkte war die Therapie im experimentellen Arm auch mit einer signifikant geringeren hämatologischen Toxizität vergesellschaftet.

Lo-Coco F et al. *Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia*. *N Engl J Med* 2013;369(2):111-21.

Kommentierte Publikationen aus den Studiengruppen

Chronische myeloische Leukämie

Susanne Sauße - III. Medizinische Klinik,
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
für die CML-Studiengruppe

MR^{4.5} ist ein neuer prädiktiver Marker für die Langzeitprognose bei CML

Die Bedeutung der Tiefe des molekularen Ansprechens für die Prognose der CML und als Behandlungsziel ist unklar. Nach Cross et al. (Leukemia 2012) ist die Tiefe des molekularen Ansprechens definiert als MMR, MR⁴, MR^{4.5} und MR⁵. In der Arbeit von Hehlmann et al. wird die Bedeutung von MR^{4.5} (> 4,5 log Reduktion von BCR-ABL, entsprechend < 0,0032 % BCR-ABL/ABL auf der Internationalen Skala (IS)) für CML-Patienten in der randomisierten CML Studie IV näher beschrieben.

1.524 von 1.551 randomisierten Patienten waren evaluierbar. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 67,5 Monaten war die kumulative Inzidenz von MR^{4.5} nach neun Jahren 70 %, die einer bestätigten MR^{4.5} (in zwei konsekutiven Proben nachweisbar) 54 %.

MR^{4.5} wurde von Patienten im dosisoptimierten Imatinib 800 mg Arm schneller erreicht als von Patienten unter Imatinib 400 mg/d (p=0,016).

In einer Vierjahres-Landmark-Analyse unabhängig von der Therapie zeigte sich, dass Patienten, die eine MR^{4.5} erreicht hatten, ein signifikant höheres Gesamtüberleben nach acht Jahren erreichten als Patienten mit einem molekularen Ansprechlevel von BCR-ABL/ABL 0,1-1 % IS (92 % vs. 83 %, p=0,047). Kein Patient, der eine bestätigte MR^{4.5} erreichte, erlitt eine Krankheitsprogression.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass MR^{4.5} ein neuer prädiktiver molekularer Marker für die Langzeitprognose bei CML ist. MR^{4.5} ist von der Mehrzahl der Imatinib-behandelten Patienten zu erreichen und ist unter dosisoptimiertem Imatinib schneller erreichbar als unter Standard-Imatinib-Therapie. Im Hinblick auf Absetzstudien in der CML, für die ein tieferes molekulares Ansprechen Voraussetzung ist, liefert diese Arbeit hiermit wichtige Informationen zu MR^{4.5}.

Hehlmann R et al. Deep Molecular Response (MR^{4.5}) is reached by the majority of imatinib-treated patients, predicts survival, and is achieved faster by optimized high-dose imatinib-results from the randomized CML-Study IV. JCO accepted July 2013.

Modell zur Berechnung molekularer Rezidive nach Absetzen von Imatinib

In dieser Arbeit wird ein mathematisches Modell beschrieben, das mit Hinblick auf ein mögliches Absetzen der Therapie aus Daten von CML-Patienten errechnet wurde. Es zeigte sich, dass bei CML-Patienten unter Imatinib-Therapie die BCR-ABL Transkriptlevel heterogen zweiphasisch absinken. Mit dem Modell kann berechnet

werden, dass 14 % der Patienten eine komplette Eradikation des leukämischen Klons innerhalb von 15 Jahren erreichen können. Unter der Annahme des Absetzens der Therapie wurde ein mögliches molekulares Rezidiv errechnet. 31 % der Patienten würden zwei Jahre nach Absetzen weiterhin in MR⁵ verbleiben, während bei 69 % der Patienten ein molekulares Rezidiv nachweisbar wäre. Zusammenfassung: Mithilfe dieses Modells könnten molekulare Rezidive nach Absetzen reduziert werden. Eine prospektive Validierung sollte angestrebt werden.

Horn M et al. Model-based decision rules reduce the risk of molecular relapse after cessation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. Blood 2013;121(2):378-84.

Behandlung der CML-Blastenkrise

Die Behandlung der Blastenkrise (BK) der CML ist, obwohl nach Einführung der Tyrosinkinaseinhibitoren sehr viel seltener auftretend, nach wie vor eine Herausforderung. In diesem Review wird neben einer pathogenetischen Übersicht eine Aufstellung über die Behandlungsmöglichkeiten nach BK-Diagnose gegeben. Generelles Ziel ist eine allogene Stammzelltransplantation mit vorherigem Erreichen einer zweiten chronischen Phase, besser noch einer Remission (CHR oder besser).

Da die Behandlung schwierig ist, sollte der Fokus der Therapie vor Auftreten der BK auf der frühzeitigen Erkennung von Risikopatienten liegen.

Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. Blood 2012;120(4):737-47.

Grundlagen und Richtlinien zur Auswertung von CML-Studien

In beiden Arbeiten werden wichtige Grundlagen für die Auswertung von CML-Studien diskutiert, die eine Vergleichbarkeit von Ergebnissen möglich machen sollten. Es werden Guidelines für eine adäquate statistische Auswertung hinsichtlich relevanter Endpunkte wie versagenfreies, ereignisfreies, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben sowie für molekulares, zytogenetisches und hämatologisches Ansprechen gegeben. In der Arbeit von Pfirrmann et al. werden Beispiele beschrieben - auch anhand der Anwendung suboptimaler Methoden. Insbesondere wird hier die Anwendung der *competing risk Funktion* genauer erläutert.

Guilhot J et al. Definitions, methodological and statistical issues for phase 3 clinical trials in chronic myeloid leukemia: a proposal by the European LeukemiaNet. Blood 2012;119(25):5963-71.

Pfirrmann M et al. Recommendations to meet statistical challenges arising from endpoints beyond overall survival in clinical trials on chronic myeloid leukemia. Leukemia 2011;25(9):1433-8.

Übersicht über laufende Studien im Netzwerk



Akute lymphatische Leukämie

Projekte

- GMALL-Register - Datenerfassung zu Diagnostik, Behandlung und Krankheitsverlauf der ALL in Verbindung mit einer Biomaterialsammlung

Therapieempfehlungen

- Ältere Patienten - GMALL-Therapieoptimierung für ältere Patienten (in Vorbereitung/analog GMALL Elderly 01/2003)
- Frail-Patienten - GMALL-Therapieempfehlung für Frail-Patienten
- Jüngere Patienten - GMALL-Therapieempfehlung für jüngere Patienten (< 55 Jahre)
- Rezidivtherapie - GMALL-Therapieempfehlung für Patienten mit Rezidiv einer ALL
- B-ALL, Burkitt-Lymphome und andere aggressive Lymphome - GMALL-Therapieempfehlung für B-ALL/NHL (in Vorbereitung/analog GMALL B-ALL/NHL 2002)
- T-Lymphoblastische Lymphome - GMALL-Therapieempfehlung für T-LBL

Alle Subtypen

rezidiert/refraktär

- BEZ235 - Dosisfindungsstudie für BEZ235 bei rezidivierender/refraktärer akuter Leukämie
- CLDE225X2203 - Vergleich unterschiedlicher Schemata mit oralem LDE225 bei rezidivierender/refraktärer akuter Leukämie

B-Vorläufer ALL

rezidiert/refraktär/MRD-positiv

- B1931022 - Inotuzumab Ozogamicin oder Chemotherapie nach Wahl des Arztes bei rez./ref. ALL
- MT103-203 - Blinatumomab zur Behandlung einer MRD bei B-Vorläufer ALL
- MT103-211 - Blinatumomab zur Behandlung rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer ALL

Ph/BCR ABL +

de novo/non-treated

- EWALL-PH-02 - Phase II Studie zu Nilotinib in Kombination mit Chemotherapie bei älteren Patienten mit Ph+/BCR-ABL+ ALL

rezidiert/refraktär

- B1931022 - Inotuzumab Ozogamicin oder Chemotherapie nach Wahl des Arztes bei rez./ref. ALL

T-LBL

rezidiert/refraktär

- BMS CA216-002 - Phase 1 Studie zu BMS-906024 bei rezidivierender/refraktärer T-ALL

Stammzelltransplantation

- GMALL Imatinib post SZT - Pre-emptive vs. MRD-getriggerte Gabe von Imatinib nach SZT bei PH+ALL
- GMALL SZT Elderly - Dosisreduzierte Konditionierung vor allogener SZT bei älteren Patienten

Supportivtherapie

- AmBiGuard - Prophylaktische Gabe von liposomalem Amphotericin B gegen invasive Pilzinfektionen in der Induktionstherapie der ALL

Akute myeloische Leukämie

Projekte

- AIDA2009 - Empfehlung zur risikoadaptierten Behandlung bei APL
- AML-Register - Gemeinsames klinisches AML-Register und Biomaterialdatenbank der SAL und AML-CG
- AMLSG BiO - Registerstudie zum biologischen Erkrankungsprofil und klinischen Verlauf bei AML - das AMLSG Biology and Outcome (BiO)-Projekt
- PROMYSE - Europäisches Register für Patienten mit rezidivierender APL

AML alle außer FAB M3

de novo/non-treated - Genotyp-übergreifende Therapiekonzepte

alle Altersgruppen

- ASPIRE - Eltrombopag bei Thrombocytopenie bei MDS oder AML
- CLBH589G2101 - Orales Panobinostat und Chemotherapie bei AML (< 65 Jahre)

< 60 Jahre

- OSHO#61 2002 - Vergleich von OSHO Protokoll und Standardtherapiearm der Intergroup bei jüngeren AML-Patienten

≥ 60 Jahre

- AMLSG 14-09 (DECIDER) - Decitabin mit oder ohne Valproat und ATRA bei AML
- BIBF1120 in AML - Phase I/II Studie zu BIBF1120 in Kombination mit LDCA bei älteren Patienten mit AML
- Intergroup Elderly - AML-Intergroup Studie mit gemeinsamem Standard-Arm für ältere Patienten
- OSHO#069 2004 - Vergleich von OSHO Protokoll und Standardtherapiearm der Intergroup bei älteren AML-Patienten
- TOR-AML - Standardtherapie und Temozolomid oder Placebo bei neudiagnostizierter AML bei Patienten > 60 Jahre

de novo/non-treated - Genotypspezifische Therapiekonzepte

alle Altersgruppen

- AMLSG 09-09 Chemotherapie und ATRA mit oder ohne Gemtuzumab Ozogamicin bei AML mit NPM1-Mutation
- AMLSG 16-10 - Midostaurin bei AML mit FLT3-ITD-Mutation
- AMLSG 17-10 (CIARA) - Cytarabin, Idarubicin und Clofarabin als Induktionstherapie bei Hochrisiko-AML
- MIDOKIT - Midostaurin und Standardchemotherapie bei KIT- oder FLT3-ITD positiver t(8;21) AML

≥ 60 Jahre

- AMLSG 15-10 - Cytarabin und Etoposid mit oder ohne ATRA bei AML mit NPM1-Mutation

Übersicht über laufende Studien im Netzwerk

rezidiert/refraktär

- AMLSG 18-12 - Beobachtungsstudie zur Erhaltungstherapie mit Histamindihydrochlorid und IL2 bei AML mit MRD
- BEZ235 - Dosisfindungsstudie für BEZ235 bei rezidivierender/refraktärer akuter Leukämie
- BRIDGE - Clofarabine bei rezidivierender oder refraktärer AML
- CLDE225X2203 - Vergleich unterschiedlicher Schemata mit oralem LDE225 bei rezidivierender/refraktärer akuter Leukämie
- RELAZA2 - Azacitidin bei drohendem hämatologischen Rezidiv

FAB M3 (APL)

de novo/non-treated

- APL Primärtherapie - Randomisierte APL-Primärtherapie-Studie

Stammzelltransplantation

- ALLIVE - Beobachtungsstudie zu Körper-, Leber- und labilem Plasmaeisen bei MDS und AML vor alloSZT
- CIARaC-SCT - SZT nach CIARaC oder FLAMSA bei Hochrisiko-AML oder fortgeschrittenem MDS
- ETAL-1 - Allogene SZT vs. Standardchemotherapie bei jüngeren Patienten mit AML intermediären Risikos in erster CR
- HCT vs CT - HCT Versus CT bei älteren Patienten mit AML
- HD-Melphalan - Hochdosis-Melphalan und autologe SZT bei rezidivierender AML
- PANOBEST - Erhaltungstherapie mit Panobinostat nach alloSZT bei Hochrisiko-MDS oder AML
- SORMAIN - Sorafenib Erhaltungstherapie bei FLT3-ITD positiver AML nach alloSZT

Supportivtherapie

- Eltrombopag - Eltrombopag bei MDS und AML mit Thrombozytopenie

Chronische myeloische Leukämie

Alle Subtypen

- ENESTop - Studie zur therapiefreien Remission nach dauerhafter MR4.5 unter Nilotinib

Chronische Phase

- CHOICES - Imatinib vs Hydroxychloroquin und Imatinib bei CML
- CML V (TIGER) - Nilotinib und IFNalpha bei Ph positiver CML in chronischer Phase
- CML VI - Beobachtungsstudie zum Verlauf der CML unter den neuen Erstlinientherapien
- DASPERSE - Dasatinib bei CP-CML und chronischer Toxizität gegenüber Imatinib
- ENESTFreedom - Absetzen von Nilotinib bei CML
- ENESTPath - Ermittlung der TFR-Rate nach verlängerter Konsolidierung mit Nilotinib bei CML
- EPIC - Ponatinib bei neu diagnostizierter CML
- EuroSKI - Absetzen von TKI bei CML-Patienten in kompletter molekularer Remission (MR4)
- MOMENT II - Molekulares Monitoring, prospektive Pharmakoökonomie und Patientenzufriedenheit bei CML unter Nilotinib

Blastenkrise

- BEZ235 - Dosisfindungsstudie für BEZ235 bei rezidivierender/refraktärer akuter Leukämie

Intoleranz/Resistenz auf einen TKI

- AMN2128 - Erstsequenzstudie zu Nilotinib und Midazolam bei CML mit Resistenz und/oder Intoleranz gegen einen TKI
- C AMN107 Y 2101 - Nilotinib und LDE225 bei CML in chronischer Phase und suboptimalem Ansprechen auf andere BCR-ABL TKIs
- TARGET - Beobachtungsstudie zu Nilotinib bei Ph-positiver CML und Intoleranz/Resistenz gegenüber Imatinib

Myelodysplastische Syndrome

Alle Subtypen

- ALLIVE - Beobachtungsstudie zu Körper-, Leber- und labilem Plasmaeisen bei MDS und AML vor alloSZT
- TEMDS - Temozolomid bei MDS

Niedrigrisiko und Intermediär I

- ARCADE - Behandlung von Anämie mit Darbepoetin alfa bei niedrigem oder intermediär-1 Risiko MDS
- AZA-MDS-003 - Azacitidin und Best Supportive Care bei transfusionsabhängiger Anämie oder Thrombozytämie bei lower risk MDS
- EPOANE - Phase III Studie mit Epoetin alpha bei anämischen MDS-Patienten
- EUMDS - Europäisches Register für low und intermediate-1 MDS
- LEMON 5 - Phase II Studie zur Monotherapie mit Lenalidomid bei MDS mit isolierter del(5q)
- ONTARGET - Orales Rigosertib bei anämischem low/int-1 oder int-2 MDS mit Trisomie 8
- PACE - Phase II Studie zu ACE-536 bei Anämie



Intermediär II und Hochrisiko

- ASPIRE - Eltrombopag bei Thrombocytopenie bei MDS oder AML
- Eltrombopag - Eltrombopag bei MDS und AML mit Thrombozytopenie
- ONO 1910 - Randomisierte Studie zu ON 01910.Na in refraktärer MDS mit Blastenexzess
- ONTARGET - Orales Rigosertib bei anämischem low/int-1 oder int-2 MDS mit Trisomie 8
- RELAZA2 - Azacitidin bei drohendem hämatologischen Rezidiv
- ROMDS - Romidepsin und Azacitidin bei Hochrisiko-MDS

Stammzelltransplantation

- CIaC-SCT - SZT nach CIaC oder FLAMSA bei Hochrisiko AML oder fortgeschrittenem MDS
- PANOBEST - Phase I/II-Studie zur Erhaltungstherapie mit Panobinostat nach allo-SZT bei Hochrisiko-MDS oder AML
- VidazaAlloStudie - 5-Azacitidin versus 5-Azacitidin plus allo-SZT bei älteren Patienten mit MDS

Myeloproliferative Erkrankungen

Projekte

- MPN Schwangerschaft - Erhebung des Schwangerschaftsverlaufs bei BCR-ABL-negativen MPN
- Register für seltene MPN - Erhebung von anamnestischen, klinischen, laborchemischen und genetischen Daten zur Einrichtung eines Registers bei MPN

Alle Subtypen

- I3X-MC-JHTB - LY2784544 bei MPN

Essentielle Thrombozythämie

- ARD12042 - Phase II Studie zu SAR302503 bei PV und ET
- Geron CP14B015 - Phase-II-Studie zur Beurteilung der Aktivität von Imetelstat bei ET
- PEGASYS - Pegyliertes Interferon alfa-2a versus Hydroxyurea bei PV und ET

Myelofibrose

- JAKARTA - Phase III Studie zu SAR302503 bei Intermediär-2- und Hochrisiko-Patienten mit Myelofibrose
- JAKARTA2 - SAR302503 bei MF nach vorhergehender Behandlung mit Ruxolitinib
- POMINC (MPN-SG 02-12) - Ruxolitinib und Pomalidomid bei primärer und sekundärer Myelofibrose
- RESUME - Phase III Studie mit Pomalidomid bei Myelofibrose und RBC-Transfusionsbedürftigkeit

Polycythaemia vera

- ARD12042 - Phase II Studie zu SAR302503 bei PV und ET
- PEGASYS - Pegyliertes Interferon alfa-2a versus Hydroxyurea bei PV und ET
- RELIEF - Ruxolitinib statt Hydroxyurea bei PV

Stammzelltransplantation

- CB01-Cord blood - Multizentrische Analyse der hämatologischen und immunologischen Rekonstitution nach dosisreduzierter Konditionierung und Doppel-Nabelschnurblut-Transplantation für Patienten mit hämatologischen Erkrankungen
- CD3/CD19 EBMT-Haplo-Studie - Studie zur haplo-SZT mit CD3/CD19 depletiertem Transplantat bei akuten Leukämien

Supportivtherapie

- BUM-5/GVH - Budesonid zur Behandlung der Graft vs Host Disease (GvHD)
- GRANITE - Granulozytentransfusionen bei Patienten mit febriler Neutropenie
- Isavuconazole WSA-CS-004 - Phase III Studie zu BAL8557 vs. Voriconazol zur primären Therapie von invasiven Pilzkrankungen

Referenzen

- ¹Brunning RD et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC press, Lyon, 2008.
- ²Orazi A et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC press, Lyon, 2008.
- ³Neukirchen J et al. Eur J Haematol 2009;83:477-82.
- ⁴Kuendgen A et al. J Clin Oncol 2006;24(34):5358-65.
- ⁵Nösslinger T et al. Ann Oncol 2010;21(1):120-5.
- ⁶Zipperer E et al. Haematologica 2009;94(5):729-32.
- ⁷Della Porta MG et al. Haematologica 2011;96(3):441-9.
- ⁸Sperr WR et al. Ann Oncol 2010;21(1):114-9.
- ⁹Malcovati L et al. J Clin Oncol 2007;25(23): 3503-10.
- ¹⁰Greenberg P et al. Blood 1997;89(6):2079-88.
- ¹¹Greenberg PL et al. Blood 2012;120(12):2454-65.
- ¹²Schanz J et al. J Clin Oncol 2012;30(8):820-9.
- ¹³Neukirchen J et al. Eur J Haematol 2009;83:477-482.
- ¹⁴Matsuda A et al. Eur J Hematol 2013;90:79-80.
- ¹⁵Germing U et al. Leuk Res 2012 Dec;36(12):1463-9.
- ¹⁶Buesche G et al. Leukemia 2008;22(2):313-22.
- ¹⁷Germing U et al. Leukemia 2005;19(12):2223-31.
- ¹⁸Neumann F et al. Leuk Res 2009;33(2):232-6.
- ¹⁹Such E et al. Blood 2013;121(15):3005-15.
- ²⁰Hofmann WK et al. Leitlinie Myelodysplastische Syndrome, Onkopedia, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2013.
- ²¹Schlenk RF et al. N Engl J Med 2008;358(18):1909-18.
- ²²Koreth J et al. JAMA 2009;301(22):2349-61.
- ²³Bacher U et al. Bone Marrow Transplant 2009;43(10):745-56.
- ²⁴Mardis ER et al. N Engl J Med 2009;361(11):1058-66.
- ²⁵Grossmann V et al. Blood 2011;118(23):6153-63.
- ²⁶Ley TJ et al. N Engl J Med 2010;363(25):2424-33.
- ²⁷Yoshida K et al. Nature 2011;478(7367):64-9.
- ²⁸Bejar R et al. N Engl J Med 2011;364(26):2496-506.
- ²⁹Sanger F et al. J Mol Biol 1975;94(3):441-8.
- ³⁰Metzker ML. Nat Rev Genet 2010;11(1):31-46.
- ³¹Margulies M et al. Nature 2005;437(7057):376-80.
- ³²Bentley DR et al. Nature 2008;456(7218):53-9.
- ³³Rothberg JM et al. Nature 2011;475(7356):348-52.
- ³⁴Green RC et al. Genet Med 2013;15(7):565-74.
- ³⁵Allyse M et al. Trends Biotechnol 2013;31(8):439-41.
- ³⁶Kohlmann A et al. Leukemia 2011;25(12):1840-8.
- ³⁷Kohlmann A et al. Br J Haematol 2013;160(6):736-53.
- ³⁸Klein HU et al. Bioinformatics 2011;27(8):1162-3.
- ³⁹Datta S et al. J Proteomics Bioinform. 2010;3(6):183-90.
- ⁴⁰Nielsen R et al. Nat Rev Genet 2011;12(6):443-51.
- ⁴¹Kohlmann A et al. Blood 2012;120(21):883a.
- ⁴²Arber DA et al. Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow SH et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Vol 4th. Lyon: IARC;2008:110-23.
- ⁴³Patel JP et al. N Engl J Med 2012;366(12):1079-89.
- ⁴⁴Grossmann V et al. J Mol Diagn 2013;15(4):473-84.
- ⁴⁵Kohlmann A et al. Blood 2011;118(21):747a.
- ⁴⁶Thol F et al. Genes Chromosomes Cancer 2012;51(7):689-95.
- ⁴⁷Kohlmann A et al. J Clin Oncol 2010;28(24):3858-65.
- ⁴⁸Meggendorfer M et al. Blood 2012;120(15):3080-8.
- ⁴⁹Itzykson R et al. J Clin Oncol 2013;31(19):2428-36.
- ⁵⁰Soverini S et al. Blood 2013;122(9):1634-48.
- ⁵¹Döhner H et al. Blood 2010;115(3):453-74.
- ⁵²Hoelzer D, Gökbuget N. Blood reviews 2012;26(1):25-32.
- ⁵³Kantarjian H et al. J Clin Oncol 2012;30(31):3876-83.
- ⁵⁴Bargou R et al. Science 2008;321(5891):974-7.
- ⁵⁵Topp MS et al. J Clin Oncol 2011;29(18):2493-8.
- ⁵⁶Topp MS et al. Blood 2012;120(26):5185-7.
- ⁵⁷Topp MS et al. Blood 2012;120(21):#670.
- ⁵⁸Kantarjian H et al. Lancet Oncol 2012;13(4):403-411.
- ⁵⁹O'Brien S et al. Blood 2012;120(21):#671.
- ⁶⁰Baccarani et al. Blood 2013;122(6):872-84.
- ⁶¹Baccarani M et al. Blood 2006;108(6):1809-20.
- ⁶²Baccarani M et al. J Clin Oncol 2009;27(35):6041-51.
- ⁶³Hanfstein B et al. Leukemia 2012;26(9):2096-102.
- ⁶⁴Marin D et al. J Clin Oncol 2012;30(3):232-8.
- ⁶⁵Branford S et al. J Clin Oncol 2012;30(35):4323-9.
- ⁶⁶Cross et al. Leukemia 2012;26(10):2172-5.
- ⁶⁷Hrsg. Ehninger E, Overkamp F, Freund M. Zur Situation klinischer Studien in Deutschland. Onkologie 2013. Band 36 (suppl 2).
- ⁶⁸Kohl et al. Digitale Archivierung papierbasierter Krankenakten von Studienpatienten – Eckpunktpapier des KKS, der GMDS und der TMF unter Mitwirkung des BfArM und der Landesüberwachungsbehörde Nordrhein-Westfalen". GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie 2013, Vol. 9(3).
- ⁶⁹Platzbecker U et al. Leukemia 2013;27:1403-7.
- ⁷⁰Stephens PJ et al. Cell 2011;144:27-40.

Kongresse, Symposien

Sa 07. - Di 10.12.2013
**55. ASH Annual Meeting
and Exposition**
New Orleans, USA

Di 04. - Mi 05.02.2014
**11th Annual Symposium of the
European LeukemiaNet /
15th Annual Symposium of the
German Competence Network
"Acute and chronic Leukemias"**
Mannheim

Mi 19. - So 23.02.2014
31. Deutscher Krebskongress
Berlin

Do 13. - Fr 14.03.2014
DGHO-Frühjahrstagung 2014
Berlin

Sa 26. - Di 29.04.2014
120. Kongress der DGIM
Wiesbaden

Fr 30.05. - Di 03.06.2014
ASCO Annual Meeting 2014
Chicago, USA

Do 12. - So 15.06.2014
19th Congress of EHA
Mailand, Italien

Fr 10. - Di 14.10.2014
**Jahrestagung der DGHO, ÖGHO,
SGMO und SGH 2013**
Hamburg

Termine für Patienten

Sa 16.11.2013
7. Patiententag „Leben mit Krebs“
Karlsruhe

Sa 22.02.2014
**Krebsaktionstag im Rahmen des
Deutschen Krebskongresses**
Berlin

Sa 21. – So 22.06.2014
17. bundesweiter DLH-Patienten-Kongress
Freising

Studientreffen

Di 05.11.2013
SAL-Herbsttagung
Dresden

Fr 08. - Sa 09.11.2013
OSHO Herbsttagung
Halle-Saale

Fr 14. - Sa 15.02.2014
AML Intergroup Symposium
Schloss Reisenburg, Günzburg/Donau

Fr 14. - Sa 15.02.2014
100. GMALL-Studientreffen
Schloss Reisenburg, Günzburg/Donau

Fr 09. - Sa 10.05.2014
Frühjahrsberatung 2014 der OSHO
Oranienbaum-Wörlitz

Mai 2014
AMLSSG und MPNSG Studientreffen
Mainz

September 2014
101. GMALL-Studientreffen
Frankfurt

Fortbildungsveranstaltungen

Sa 16.11.2013
**Kölner Hämatologie-Kurs Teil III
Spezielle hämatologische Diagnostik**
Köln

Di 17.12.2013
Mikroskopieren am Hofgarten
Düsseldorf

Sa 08.03.2014
**Kölner Hämatologie-Kurs Teil I
Grundlagen der mikroskopischen Diagnostik**
Köln

Sa 28.06.2014
**Kölner Hämatologie-Kurs Teil II
Aktuelle Therapie hämatologischer Erkrankungen**
Köln

Sa 15.11.2014
**Kölner Hämatologie-Kurs Teil III
Spezielle hämatologische Diagnostik**
Köln

IMPRESSUM

Herausgeber:

Kompetenznetz
„Akute und chronische
Leukämien“

Koordinator:

Prof. Dr. Dr. h. c. R. Hehlmann

Geschäftsführerin:

Dr. S. Saußeale

Redaktion:

Dr. N. Gökbuget

Dr. S. Hehn

Unter Mitarbeit von:

Walter Aulitzky

Ulrike Bacher

Claudia Baldus

Wolfgang E. Berdel

Martin Bornhäuser

Christian Brandts

Tim Brümmendorf

Andreas Burchert

Gerhard Ehninger

Hermann Einsele

Christina Ganster

Ulrich Germing

Nicola Gökbuget

Detlef Haase

Torsten Haferlach

Rüdiger Hehlmann

Sina Hehn

Antony Ho

Andreas Hochhaus

Wolf-K. Hofmann

Kristina Ihrig

Alexander Kohlmann

Steffen Koschmieder

Alwin Krämer

Stefan W. Krause

Utz Krug

Andrea Kündgen

Volker Kunzmann

Andreas Mackensen

Martin C. Müller

Carsten Müller-Tidow

Andreas Neubauer

Uwe Platzbecker

Albrecht Reichle

Christoph Röllig

Susanne Saußeale

Kerstin Schäfer-Eckart

Johannes Schetelig

Richard F. Schlenk

Matthias Stelljes

Hubert Serve

Christian Thiede

Copyright:

Kompetenznetz
„Akute und chronische
Leukämien“

Konzeption,

Realisation:

Schäfer Werbeagentur GmbH,
Weinheim

Fon 06201 6049656

www.schaeferwerbeagentur.com

Bezugsquelle:

Der Rundbrief
kann kostenlos bei
der Netzwerkzentrale
angefordert werden.

Anschrift der

Netzwerkzentrale:

Dr. S. Saußeale

III. Medizinische

Universitätsklinik

Medizinische Fakultät

Mannheim der Ruprecht-

Karls-Universität

Heidelberg

Pettenkoferstraße 22

68169 Mannheim

Telefon 0621 383 6962

Telefax 0621 383 6969

E-Mail: zentrale@kompetenznetz-leukaemie.de

Anschrift des

Informationszentrums:

Dr. N. Gökbuget

Medizinische Klinik II

Universitätsklinik

Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt

Telefon 069 6301 6365

Telefax 069 6301 7463

E-Mail: info@kompetenznetz-leukaemie.de

www.kompetenznetz-leukaemie.de



ISSN 1863-1002