

Deutsche CML-Allianz: Arbeitsbericht, M. Kolb (Jena)

Es wurde zur Erinnerung wieder vor Augen geführt, dass die Arbeit der CML-Allianz dem übergeordneten Projektziel dient: Das CML-Management in Deutschland durch Innovation und Kooperation zu optimieren. Die vier Aktionsbereiche wurden als ineinandergreifende Aspekte einer Plattform dargestellt, die dazu dient, die Zusammenarbeit in der klinischen Forschung zu CML in Deutschland zu fördern.

Es folgte ein Rückblick über die Highlights vom Jahr 2017. Vor allem die vergangenen Veranstaltungen und Ausstellungen, die öffentliche Aktion mit Pressekonferenz in Berlin anlässlich Welt-CML-Tag am 22.09.2017 wurden beleuchtet. (Bevorstehende Veranstaltungen wurden in einem separaten Beitrag angekündigt. Siehe unten.)

Es wurde über die Erstellung und Aktualisierung von Information zu CML-Studien berichtet. Besonders hervorgehoben wurde die im April 2018 aktualisierte CML-Studienübersicht, die seit 2017 in zwei Formaten erhältlich ist—als A3-Poster und als A6-Heft. Beide Varianten sind als gedruckte Kopie oder online als .pdf-Datei verfügbar.

Information für Patienten wurden auch thematisiert. Eine Broschüre zur PCR-Diagnostik und Diagnostik bei CML im Allgemeinen wird demnächst veröffentlicht. Es wurde auch auf Ressourcen hingewiesen, die zur Aufklärung der Patienten über klinische Studien dienen: ein Blauer Ratgeber von der Deutschen Krebshilfe mit der Deutschen Krebsgesellschaft sowie eine Broschüre von der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz-Leukämien.

Ebenfalls wurde die neue CML-Allianz-Webseite vorgestellt. Sie ist seit Kurzem online und wird kontinuierlich weiter ausgebaut. Dort kann man mehr über die Themen und die Aktivitäten der CML-Allianz erfahren.



Regionale Kooperationen, H. Tesch (Frankfurt/Main)

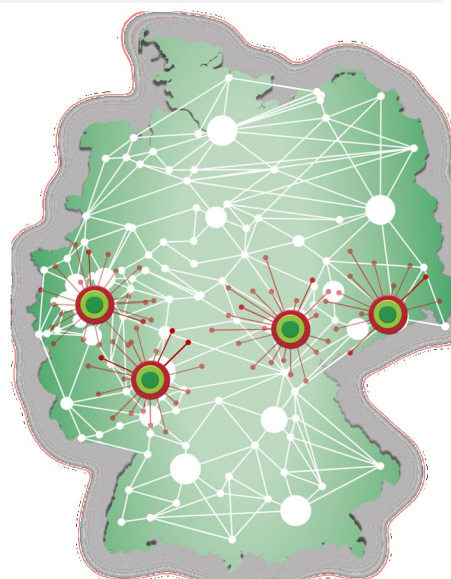
Zu den Vorteilen der Teilnahme an klinischen Studien für ärztlichen Kollegen zählen zum einen der regionalen Wettbewerbsvorteil, eine erhöhte nationale Wahrnehmung, ein wirtschaftlicher Nutzen und im Allgemeinen ein Beitrag zur Versorgungsforschung. Probleme wie zum Beispiel die immer häufigere Studien für „kleinere“ Kohorten, der kontinuierlich steigende bürokratische Aufwand und die kostspielige aber erforderliche Ausbildung des Studienpersonals können sich allerdings noch ergeben. Zu den Ansätzen zur Lösung dieser Problematik gehören professionelles Studienmanagement, ökonomische Analysen und regionale Kooperationsstrukturen. Die regionalen Netzwerke der CML-Allianz bieten Unterstützung bei Studienmanagement und Kooperationsinfrastruktur an.

Das regionale Netzwerk Rhein-Main wurde 2015 gegründet und versteht sich als ein regionaler Forschungsverbund, der sich für die Verbesserung der Teilnahme an klinischen Studien einsetzt. Durch den Aufbau einer Studienplattform können gemeinsame Fortbildungsprojekte durchgeführt werden. Derzeit gehören eine Uniklinik, ein Stadt-Krankenhaus und sieben Onkologische Praxen dazu.

Durch den Onko-Coach Fortbildungskurs für Klinik- und Praxispersonal wird eine verlässliche und qualitätsorientierte Qualifizierung von onkologischen Fachkräften in der onkologischen Versorgung geschaffen. Neue Therapieverfahren und komplexe Therapiekonzepte erfordern onkologisch qualifiziertes Personal. Dadurch werden Fachärzte entlastet und Ressourcen optimiert. Die qualifizierte Betreuung der Patienten führt zu einer Verbesserung der Compliance/Adhärenz, einer Optimierung des Selbstmanagements der Patienten, der Verbesserung des Nebenwirkungsmanagements, einer Erhöhung der Patientenzufriedenheit und damit der Lebensqualität sowie einer Verminderung der Angst.

Durch die koordinierte Zusammenarbeit im Rahmen der CML-Allianz wird das Gedanken-Netzwerk umgesetzt und gelebt. Kooperative Strukturen werden durch regelmäßige Treffen optimiert durch und die Rekrutierung wird so gesteigert. Ressourcen für gemeinsame Projekte sowie eine Basis für Diskussionen mit den Krankenkassen werden geschaffen. Nach dem Vorbild der CML-Allianz wurde eine Myelom-Allianz im Gebiet Rhein-Main gegründet.

Regionale Prüfernnetzwerke



Frankfurt/Main
Prof. Dr. Hans Tesch
Jenny Palmrich

Dresden
PD Dr. Thomas Illmer
Antje van der Seylberg

Jena
Prof. Dr. Andreas Hochhaus
Diana Kathe

Köln
Dr. H.-T. Steinmetz
Susan Thielking

Behandlungsfreie Remission (TFR) in der klinischen Praxis bei Ph⁺ Chronischer Myeloischen Leukämie (CML): Ergebnisse einer Umfrage unter deutschen Hämatologen

G. Hoppe (Bayreuth)

Durch Studien zur therapiefreien Remission (TFR) bei CML konnte gezeigt werden, dass bei einem Teil der Patienten, die ein tiefes und andauerndes Ansprechen erreichten, langanhaltende Remissionen auch nach dem Absetzen einer Therapie mit einem TKI möglich waren. TFR ist deshalb zu einem attraktiven Ziel für ausgewählte Patienten geworden. Welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, die einen Absetzversuch ermöglichen, sind noch nicht sicher belegt. Das Ziel dieser Studie war herauszufinden, wie der Umgang mit einer therapiefreien Remission bei CML in der klinischen Praxis tatsächlich erfolgt.

Im Juni 2017 wurde ein zweiseitiger Fragebogen an deutsche Hämatologen in Kliniken und Praxen verschickt, um Ihre persönliche Sichtweise auf die unterschiedlichen Aspekte der TFR in der klinischen Praxis zu erfragen. Bis November 2017 wurden insgesamt 108 Rückmeldungen verzeichnet.

Die Mehrheit (77.8%) der Befragten gab an, dass sie bereits eine TKI-Therapie bei einem Patienten mit einer CML außerhalb einer klinischen Studie abgesetzt hat. Dies werten wir als ein Zeichen, dass TFR bereits in der klinischen Praxis angekommen ist.

Die Entscheidung abzusetzen, beruhte auf der Krankheitsphase (84.3%), der Therapielinie (75.0%), der Tiefe und Dauer der Remission (100%) und der Therapiedauer (71.3%). Die Mindestanforderung für einen Absetzversuch war für den größten Teil eine tiefe molekulare Remission (MR4: 38.7%, MR4,5: 52.8%, MR5: 3.8%). Die Dauer der tiefen Remission sollte gemäß der Mehrheit der Befragten über mindestens zwei Jahre bestanden haben. Ein vier- bis sechswöchentliches Monitoring der BCR-ABL-Transkripte unmittelbar nach Absetzen der TKI wurde von 88.6% angegeben, während 11.3% der Befragten Kontrollen in zwei- bis dreimonatigen Abständen für ausreichend erachteten. Bezüglich der Dauer der Kontrollen waren große Unterschiede zu verzeichnen. Während 55.9% der befragten Hämatologen die BCR-ABL-Transkripte dauerhaft weiter kontrollieren würden, beendete fast die Hälfte (44.1%) die Kontrollen nach zwei bis zehn (Median 3.6) Jahren.

Die TFR der CML-Behandlung hat bereits Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Den an der Umfrage teilnehmenden Hämatologen waren die Mindestanforderungen für TFR bewusst. Es bestehen aber anscheinend Unsicherheiten angesichts der Patientenselektion und des BCR-ABL-Monitorings nach dem Absetzen der TKI-Therapie. Da ein erfolgloses Absetzen möglicherweise mit einem Risiko für eine Krankheitsprogression verbunden sein könnte, sind Daten aus prospektiven Studien und Expertenempfehlungen notwendig, um Hämatologen bei ihren Entscheidungen zur TFR zu unterstützen.

Patientenperspektive zur TFR

K. Dambach (Schwaikheim)

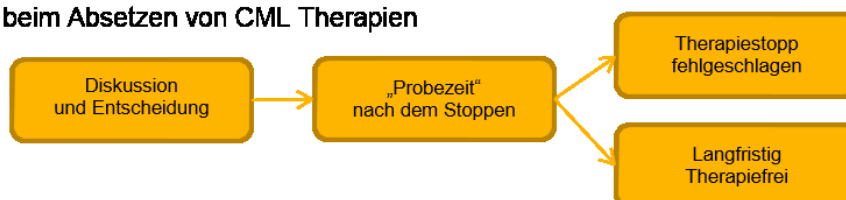
Die Therapiefreie Remission (TFR) ist heute in der CML-Therapie ein oft besprochenes Thema, das bei Patienten und Ärzten Erwartungen weckt, neue Chancen auf ein langes Leben ohne Therapie eröffnet, aber bei Patienten auch Sorgen hervorrufen kann. Aus medizinischer Sicht gibt es zum Absetzen der CML-Therapie in Remission bereits solide Erkenntnisse – über die Wünsche, Sorgen und Erwartungen der Patienten vor, während und nach einem Therapiestopp ist aber bisher nur wenig bekannt.

Ein weltweites Netzwerk von CML-Patientenorganisationen, das "CML Advocates Network", führt eine Befragung von CML-Patienten zu diesem Thema durch.

Therapiefreie Remission



Globale Patientenbefragung in 54 Ländern zu Erfahrungen und Wünschen beim Absetzen von CML Therapien



Ziele:

- Ängste und Erwartungen von Patienten verstehen
- TFR-Informationen für Patienten und Ärzte entwickeln
- Arzt-Patienten-Kommunikation verbessern
- Evidenz publizieren

Bitte unterstützen Sie die Umfrage bis Juli 2018:

Fragebogen

<http://bit.ly/tfr4cml>

www.leukaemie-online.de/tfrsurvey

Patientenperspektive zur TFR (cont.)

Die CML-Patienten, welche aktuell einen Therapiestopp in Erwägung ziehen, die Therapie aktuell abgesetzt haben, sich bereits in therapiefreier Remission befinden oder nach einem Absetzversuch wieder mit der Therapie beginnen mussten, werden zu diesen Themen befragt.

Der Fragebogen ist online bis Juli 2018 in deutscher Sprache verfügbar unter: <http://www.myonlinesurvey.co.uk/TFR4CML/>

Die anonymisierten Ergebnisse der Befragung werden vom CML Advocates Network, dem globalen Dachverband aller CML-Patientenorganisationen, dazu genutzt, eine Reihe von Informationspaketen und Dokumenten für Patienten, Patientenorganisationen und Ärzte zu erstellen. Sie sollen dabei unterstützen, Patienten und Ärzte über Bedenken, Überlegungen und Bedürfnisse der CML-Patienten in allen Phasen der CML-Behandlung besser aufzuklären.

Die anonymisierten Ergebnisse werden nach Abschluss der Befragung auch auf medizinischen Fachkongressen und in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht und mit der Deutschen CML-Allianz geteilt, um die Patientenbedürfnisse in den wissenschaftlichen Dialog rund um den "CML-Therapiestopp" einfließen zu lassen.

Patientenperspektive zur PCR-Diagnostik

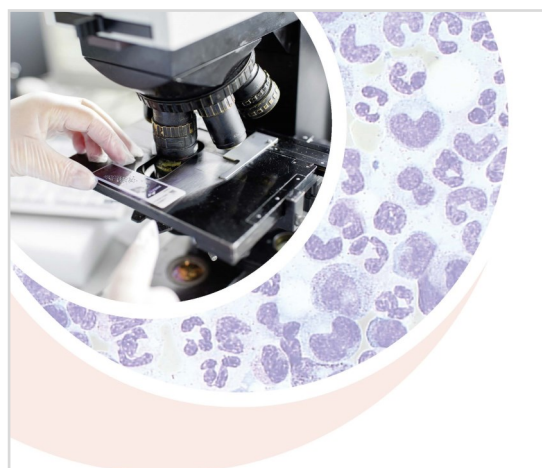
C. Borowczak (Albstadt)

Besonders in der Zeit nach einer CML Diagnose haben Betroffene viele Fragen. Es ist nicht leicht, die Notwendigkeit der verschiedenen Untersuchungsmethoden zu verstehen und die Ergebnisse zu interpretieren. Um Patienten und Angehörigen eine Hilfe zur Verfügung zu stellen entwickelte sich die Idee einer Informationsbroschüre zum Thema Diagnostik, die von Patientenvertretern in Zusammenarbeit mit der CML Allianz entsteht. Ziel ist es, Patienten mit den diagnostischen Verfahren und ihren Aussagen vertraut zu machen. Sie soll dabei helfen, das Verständnis über den Verlauf der Krankheit bzw. über das Ansprechen auf die Behandlung zu vertiefen. Die detaillierte Beschreibung der Methoden soll zum einen erklären, warum Kontrollen des Knochenmarks und des Blutes notwendig sind und zum anderen, wie und wie oft diese erfolgen sollen.

Die Broschüre „Diagnostik bei CML: Was Patienten über hämatologische, zytogenetische und molekulare Untersuchungen wissen sollten“ wird aus zwei Teilen bestehen, um sowohl neu diagnostizierte Patienten als auch diejenigen, die schon längere Zeit mit CML leben, anzusprechen.

Teil I wird die Grundlagen beschreiben und somit eine Einführung in das Thema der Diagnostik sein. Teil II soll den interessierten Patient ansprechen, der mehr über die Verschiedenen Untersuchungsmethoden wissen möchte. Sie führt in tiefere Details der Zyto- und Molekulargenetik.

Um diese Informationen einem möglichst breiten Publikum zugänglich zu machen, wird die Broschüre als gedruckte und als Online-Version sowie auch als PDF zum Download zur Verfügung stehen.

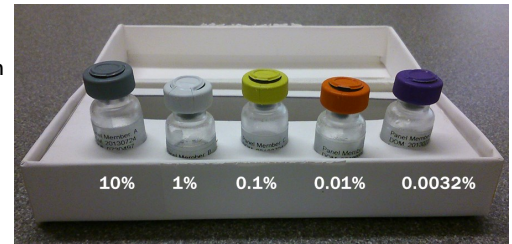


Diagnostik bei
chronischer myeloischen Leukämie:
Was Patienten über hämatologische, zytogenetische
und molekulare Untersuchungen wissen sollten
Teil I – Grundlagen

PCR-Standardisierung Th. Ernst (Jena)

Das EUTOS 2016 Programm ist ein Zusammenschluss von 12 europäischen Referenz- und Forschungslaboren, um die Standardisierung und Entwicklung der CML Diagnostik in Einheit mit der Erforschung der CML in Europa voranzutreiben.

Innerhalb des Programms gibt es drei Standardisierungsprojekte. Zum einen wird die am Häufigsten in der Routine eingesetzte Methode der quantitativen PCR der EUTOS Referenzlabore mit Hilfe des LYO-Panels standardisiert bzw. revalidiert. Aber auch die digitale PCR für das molekulare CML-Monitoring und der Nachweis von BCR-ABL-Mutationen mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) wurden vom EUTOS Konsortium etabliert und standardisiert.



LYO-panel

Bisher konnten die für die Standardisierung wichtigen Konversionsfaktoren nach *International Scale* nur durch zeitaufwändigen und teuren Probenaustausch unter den Laboren ermittelt werden, zu denen vor allem kleine Laboren nur schwer Zugang hatten. Die EUTOS 2016 Labore nutzten erstmals das 2010 nach WHO Standards entwickelte LYO-Panel, einer lyophilisierten Zelllinienmischung (HL60/K562), um europaweit 48 EUTOS-Labore und 15 deutsche CML-Labore zu standardisieren. 84 % erreichten initial eine gute Präzision ($<0.25 \log$ s.d.), 76 % erreichten eine 100%ige Detektionsrate bis $MR^{4.5}$. Bei 58% war der bestehende Konversionsfaktor äquivalent zum Konversionsfaktor des LYO-Panels. Auch die digitale PCR wurde nach der Etablierung in den Laboren mittels LYO-Panel und mehreren Ringversuchen mit jeweils 10 Proben an 7 EUTOS-Labore zwischen 2016 und 2018 standardisiert. Für das Jahr 2018 ist auch für die NGS-Analytik ein Ringversuch mit jeweils 20 Proben an 15 EUTOS Labore geplant.

Bedeutung von LASP1 bei der CML Jochen Frietsch (Jena)

In vorausgegangenen Untersuchungen gelang es ein neues, bei der CML hochreguliertes Substrat der BCR-ABL-Kinase zu identifizieren: das LIM und SH3 Protein 1 (LASP1). LASP1 ist ein zelluläres Signalprotein, das an Zellproliferation und -migration beteiligt ist und in vielen Tumorentitäten wie z.B. Brust-, Ovarial-, Prostata-, Darm- und Blasenkrebs überexprimiert wird.

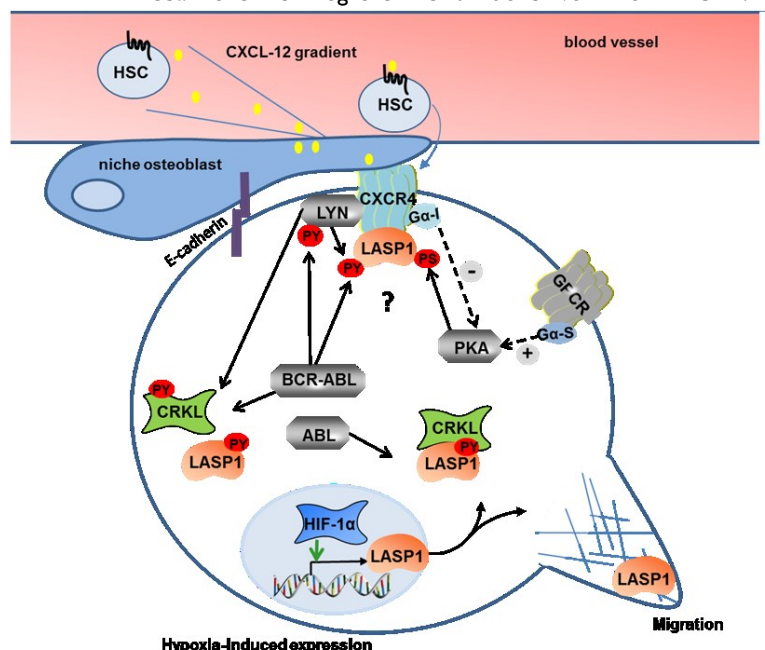
Physiologisch bindet LASP1, phosphoryliert an Serin-146, an den C-Terminus des Chemokinrezeptors CXCR4, der eine konzentrationsabhängige Wanderung der Stammzellen entlang eines CXCL12-Gradienten im Knochenmark vermittelt. Die Stimulation des CXCR4 durch seinen Liganden CXCL12 führt dabei zu einer Dephosphorylierung von LASP1 an Serin-146 und zu einer Lokalisierung ins Zytosol, die einhergeht mit einer Phosphorylierung von LASP1 an Tyrosin-171. Die LASP1-Tyrosin-171-Phosphorylierung ermöglicht zudem die Bindung an dephosphoryliertes CRKL; ebenfalls ein Substrat der BCR-ABL-Kinase.

In der CML mit depletiertem CXCR4 Rezeptor liegt LASP1 als Substrat der BCR-ABL-Kinase nur in seiner Tyrosin-171-phosphorylierten Form vor – die AKT-Inhibition ist aufgehoben; ebenso die Interaktion mit CRKL, da dieses Protein durch die Hyperphosphorylierung in der Zelle jetzt ebenfalls phosphoryliert vorliegt und sich beide Proteine abstoßen.

In TKI-resistenten Zelllinien mit erhöhter LYN-Kinase-Aktivität kommt es zu einer bevorzugten Phosphorylierung von LASP1 an Tyrosin-171 durch die Kinase – noch vor CRKL.

Möglicherweise lassen sich durch die weitere Aufklärung der Interaktionen oben genannter Proteine Patienten identifizieren, die einer intensiveren Behandlung bedürfen, gegebenenfalls mit einem TKI mit dualem LYN /BCR-ABL-Wirkmechanismus und Wege aufzeigen, die an der Vermittlung der Stammzellpersistenz beteiligt sind.

Abb.: Modell der möglichen Zellfunktionen von LASP1 in CML.



Deutsche CML-Allianz: Veranstaltungen 2018

M. Kolb (Jena)

Alle an der Behandlung von CML Beteiligten sind eingeladen, an den verschiedenen Veranstaltungen der CML-Allianz teilzunehmen. Im Fokus stehen die Entwicklungen im Management dieser nunmehr chronischen, immer prävalenteren Krankheit und die klinische Forschungsaktivität in Deutschland und in Ihrer Region. Mehr Information zu den jeweiligen Veranstaltungen kann der Webseite (www.cml-allianz.de) entnommen werden.

Veranstaltung	Ort	Datum	Organisation
Jahrestreffen der CML-Allianz mit CML-Studientreffen	Weimar	20. – 21.04.2018	Prof. Dr. Andreas Hochhaus Melinda Kolb
Studientreffen der Deutschen CML-Allianz	Mannheim	07.11.2018	Prof. Dr. Andreas Hochhaus Prof Dr. Susanne Saußebe
Symposium anlässlich der DGHO-Jahrestagung	Wien	28.09.2018	Prof. Dr. Andreas Hochhaus Melinda Kolb
Regionale Symposien	Dresden	28.02.2018	PD Dr. Thomas Illmer Antje van der Seylberg
	Mannheim	25.04.2018	Prof. Dr. Susanne Saußebe
	Nordbayern, Ort TBA	24.10.2018	Prof. Dr. Alexander Kiani
	≥ 1 weiteres Symposium im 3. oder 4. Quartal 2018		
Workshops für Studienkoordinatoren	Weimar	20.04.2018	Dr. rer. medic. Christian Fabisch Christiane Clauß
	≥ 2 weitere Workshops		
GCP-Kurse in Zusammenarbeit mit AKS e.V.	Köln	04.05.2018	Susan Thielking
	2 weitere Kurse		

Save the Date!
2019

**Jahrestreffen der Deutschen CML-Allianz
mit CML-Studientreffen
29. - 30. März 2019 | Weimar**

ELN Recommendations, ESMO Guidelines, Onkopedia

A. Hochhaus (Jena)

Die kommende Aktualisierung der Behandlungsleitlinien ist noch in Arbeit, da sich durch aktuelle Erkenntnisse neue Aspekte ergeben. Prof. Hochhaus weist hierbei beispielhaft auf die Unterschiede zwischen WHO und ELN bei der Definition der Akzelerierten Phase und Blastenkrisse hin.

Bei der Festlegung der zukünftigen Leitlinien müssen ebenfalls die verschiedenen Ziele für die Patienten berücksichtigt werden – Für welchen Patienten ist eine sichere Langzeittherapie sinnvoller bzw. welche Patienten sollten schnell zum Absetzversuch gebracht werden. Hier wird deutlich, dass die Wahl der Erstlinientherapie eher flexibel nach individuellem Therapieziel und den Begleiterkrankungen getroffen werden sollte.

In die Betrachtung müssen auch Generika mit einbezogen werden, da diese in Zukunft einen Teil der regulären Therapie darstellen werden, auch wenn deren langfristige Qualität in der Behandlung noch unklar ist.

Nach derzeitigem Stand sind Therapieabbrüche außerhalb von Studien bei Einhaltung kritischer Parameter bereits möglich. Dazu gehört eine TKI-Therapie von etwa 5 Jahren mit sehr gutem, konsolidiertem guten Ansprechen (MR⁴ über mind. 2 Jahre) sowie die enge molekulare Überwachung in standardisierten Laboren. Weniger stringente Kriterien werden zukünftig möglich sein, müssen jedoch durch klinische Studien experimentell gesichert werden und in die Behandlungsempfehlungen einfließen können.



Die Deutsche CML-Allianz

ist eine Initiative für die Verbesserung des CML-Managements in Deutschland. CML-Behandler aus dem niedergelassenen Bereich, aus kommunalen und privaten Kliniken, aus Universitätskliniken arbeiten zusammen mit Labordiagnostikern und Patientenvertretern für die Erweiterung und Erleichterung des Zugangs zu klinischen Studien.

Erfahren Sie mehr über unser Angebot unter www.cml-allianz.de.

Kontakt

Melinda Kolb
Geschäftsführerin
c/o Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Am Klinikum I
07747 Jena
T 03641 9 324 254
F 03641 9 399 911
E melinda.kolb@med.uni-jena.de

Koordiniert wird die Deutsche CML-Allianz von einer Geschäftsstelle, die am Universitätsklinikum Jena angesiedelt ist. Für das Projekt Deutsche CML-Allianz wird das Universitätsklinikum Jena finanziell durch die Firmen Novartis, Incyte, BMS, und Pfizer unterstützt. Bei der Verwendung der Mittel wird die inhaltliche und wissenschaftliche Unabhängigkeit des Projektes gewahrt.