

## INHALT

<b>Grußwort</b>	Seite 1
<b>Kompetenznetz</b> Das Kompetenznetz Maligne Lymphome stellt sich vor	Seite 1
<b>Studiengruppen</b> Pionierarbeit für das Kompetenznetz: Die Deutschen Lymphom-Studiengruppen	Seite 3
<b>Forum der niedergelassenen Hämato-Onkologen</b> Aktivitäten der niedergelassenen Onkologen im Lymphom-Bereich	Seite 7
<b>Gesundheitsökonomie</b> Quo Vadis – Therapieoptimierungsprüfung	Seite 7
<b>Kongressbericht</b> ASCO 2000	Seite 7
<b>Termine</b>	Seite 8
<b>Impressum</b>	Seite 8

## GRÜßWORT

Sehr geehrte Damen und Herren,  
liebe Kolleginnen und Kollegen,

vor Ihnen liegt die erste Ausgabe des Newsletters des Kompetenznetzes Maligne Lymphome, mit dem wir Sie in Zukunft regelmäßig über die Aktivitäten unseres Netzes und der im Netzwerk zusammengeschlossenen Lymphom-Studiengruppen informieren wollen. In dieser ersten Ausgabe haben wir uns bemüht, Ihnen einen möglichst umfassenden Überblick über die Arbeit der verschiedenen Projekte bzw. Gruppen zu geben. Ergänzt werden diese Informationen durch einen kurzen Bericht zum ASCO 2000 und durch die Rubrik "Aktuelles aus der Gesundheitsökonomie".

"Forschung und Versorgung müssen zum Wohle der Patienten besser vernetzt werden!" lautet der Auftrag von Edelgard Bulmahn (Bundesministerin für Bildung und Forschung) an die Kompetenznetze. Wir folgen diesem Auftrag in unterschiedlichster Weise mit



Frau Ministerin Bulmahn gratuliert zur Förderung.

unseren elf Projekten. Hervorheben möchte ich den Verbund der hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen, die sich in unserem Kompetenznetz zusammengeschlossen haben. Hier wird die Verzahnung zwischen klinischer Forschung und Praxis am deutlichsten.

Die Kernrubriken des Newsletters sind der Arbeit des Kompetenznetzes, der Studiengruppen und der niedergelassenen Kollegen gewidmet. In Zukunft wollen wir diese Rubriken des Newsletters verstärkt zur Ankündigung und zum Austausch von aktuellen Informationen nutzen. Ihre Mitarbeit ist dabei gefragt!

Für heute wünsche ich Ihnen eine "spannende" Lektüre,

Bild nicht vorhanden

Ihr

Prof. Dr. Volker Diehl (Sprecher des Kompetenznetzes)

## KOMPETENZNETZ

### Das Kompetenznetz Maligne Lymphome stellt sich vor

Seit dem Herbst 1999 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) neun medizinische Kompetenznetze, drei davon im Bereich maligner Erkrankungen. Das primäre Ziel aller Netzwerke ist es, die Kommunikationsstrukturen in Forschung und Therapie zu verbessern und die Interaktion von Wissenschaft und Patientenversorgung zu fördern. Mit einem Start-up-Symposium im Januar 2000 hat das **Kompetenznetz Maligne Lymphome** seine Arbeit aufgenommen. In die Förderung des BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) sind zur Zeit 11 Teilprojekte integriert. Netzteilnehmer sind Internisten, Pathologen, Strahlentherapeuten, Informatiker und Biometriker. Hervorzuheben ist die Beteiligung der niedergelassenen Hämato-Onkologen, die sich innerhalb des Kompetenznetzes zu einem Verbund "Schwerpunktpraxen" zusammengeschlossen haben.

#### Die Struktur des Kompetenznetzes

Die Säulen des Kompetenznetzes bilden die drei großen Studiengruppen für Hodgkin-Lymphome (DHSG: Leitung Prof. Dr. V. Diehl, Köln), hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DHNHLSG: Leitung Prof. Dr. M. Pfreundschuh, Homburg, und Prof. Dr. N. Schmitz, Kiel) und niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (GLSG: Leitung Prof. Dr. W. Hiddemann, München). Aufbauend auf der Expertise dieser Studiengruppen wurden für das **Kompetenznetz Maligne Lymphome** 11 Teilprojekte (TP1-11) formuliert, mit dem Ziel, ein umfassendes, qualitätsorientiertes Versorgungskonzept für Patienten mit malignen Lymphomen zu entwickeln. Technische Basis für die Umsetzung dieses Konzeptes ist die Einrichtung von internetgestützten Informations- und Kommunikationsstruk-

turen, begleitet durch eine breit angelegte Öffentlichkeitsarbeit.

#### Aufbau von internetgestützten Informations- und Kommunikationsstrukturen

An den im Netzwerk zusammengeschlossenen Studiengruppen sind mehr als 300 Kliniken und Schwerpunktpraxen, mehrere Studiensekretariate und Referenzeinrichtungen beteiligt. Über 30 Studienprotokolle werden zur Zeit eingesetzt und bilden die Grundlage für ein qualitätsorientiertes Diagnose- und Therapiemanagement. Über die Implementierung eines möglichst umfassenden Informationssystems in die Versorgungsstrukturen soll die zur Zeit noch unzureichende Interaktion zwischen Forschung und Versorgungsebene gestärkt werden. Konkret geplant ist die Einrichtung einer **Internetplattform**, von der Informationen über die Teilprojekte des Kompetenznetzes, Neuentwicklungen in Therapie und Forschung, aktuelle Studienprotokolle, Kongressberichte etc., aber auch interaktive Module wie Therapiewerkzeuge für die Praxis abgerufen und genutzt werden können. Eine wichtige Zielgruppe werden die Patienten sein. Für diese Rubrik sollen Informationen "patientengerecht" aufgearbeitet werden. Andererseits soll den Patientenverbänden hier die Möglichkeit gegeben werden, eigene Informationen bereitzustellen. Ziel ist es, ein interaktives Forum aufzubauen, in dem auch Raum für den Austausch zwischen Arzt und Patient besteht.

Das Konzept für den Aufbau der zu erstellenden Internetseiten wurde bereits von der **Zentrale des Kompetenznetzes (TP1)** in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe **Telematik & Qualitätsmanagement**

(TP2) entwickelt. Bis die ersten Seiten im Herbst 2000 freigeschaltet werden, sind aktuelle Informa-

#### TP 1: Zentrale

##### Geschäftsführung:

PD Dr. Annegret Herrmann-Frank

Sekretariat: Susanne Eberle

Wissenschaftl. Koordination: Dr. Markus Sieber

Internet/Neue Medien: Andreas Scheske

Öffentlichkeitsarbeit: Maria Adams

##### Anschrift:

Kompetenznetz Maligne Lymphome  
Klinik I für Innere Medizin, Universität zu Köln

Joseph-Stelzmann-Straße 9, 50924 KÖLN

Fon (Fax): 0221.478-3993 (-3992)

E-mail: lymphome@medizin.uni-koeln.de

Homepage: www.lymphome.de

#### Informationsmaterial

- **Medizin 2000 – Kompetenznetz Maligne Lymphome**  
Übersicht über die Projekte des Kompetenznetzes
- **Antragsschrift an das BMBF**  
Detaillierte Beschreibung (Planung und Durchführung) aller Teilprojekte
- **Leitfaden zur Beantragung der assoziierten Mitgliedschaft**

Fortsetzung Seite 2

Fortsetzung von Seite 1

tionen über unsere vorläufige Homepage [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de) abrufbar.

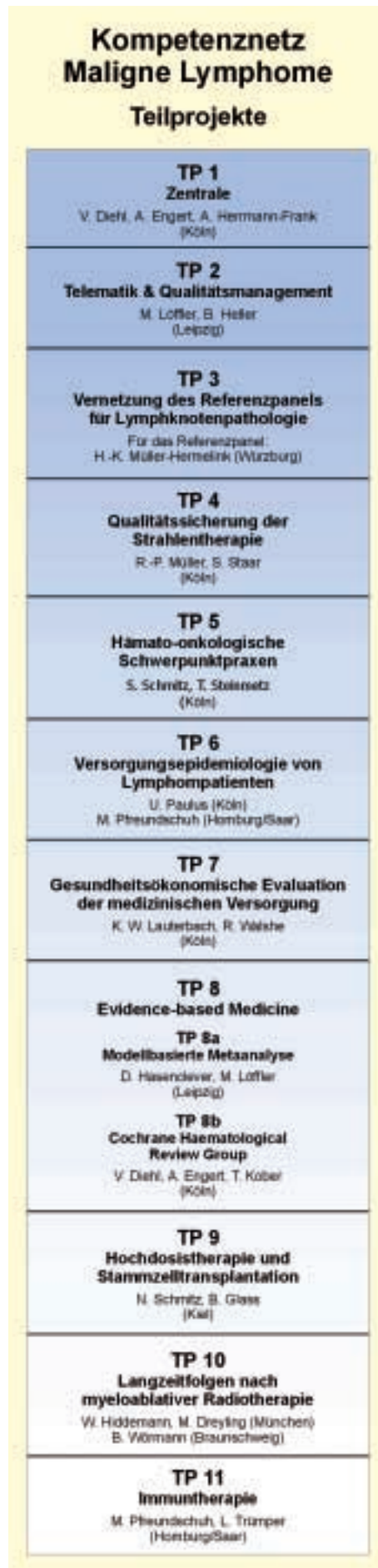
Die Entwicklung von telemedizinischen Kommunikationsplattformen steht im Mittelpunkt der Teilprojekte **TP3 Pathologie** und **TP4 Strahlentherapie**. 1996 konstituierte sich das Referenzpanel für Lymphknotenpathologie, das für die referenzpathologische Begutachtung aller in Deutschland durchgeführten Lymphomstudien zur Verfügung steht. Die wachsende Inanspruchnahme der Konsiliardienste, verbunden mit der dezentralen Organisationsstruktur der Referenzzentren hat jedoch zur Folge, dass eine gesicherte Referenzdiagnose in der Regel erst nach Therapiebeginn erfolgen kann. Die zeitaufwendigen Schritte sollen in Zukunft durch einen automatisierten Datentransfer entscheidend verkürzt werden. Geplant ist ein zentraler Pathologieserver als Schnittstelle zwischen den Referenzinstituten und den klinischen Datenbanken. Ebenfalls soll auf diesem Server die zentrale Datenbank des Referenzpanels verwaltet werden. In Zusammenarbeit mit **TP2** wurde in den vergangenen Monaten ein Datenbankschema entwickelt, das die Struktur und Inhalte der zu verwaltenden Daten festlegt. Der nächste Schritt wird die softwareseitige Umsetzung für die Nutzer sein.

Zur Vernetzung der strahlentherapeutischen Referenzzentren ist der Aufbau einer Bilddatenkommunikation geplant, in die langfristig alle am Projekt teilnehmenden Institutionen eingebunden werden sollen. Konkret ist zunächst eine elektronische Bildverschickung zwischen den Referenzzentren vorgesehen. Darüber hinaus sollen telemedizinische Konferenzsysteme eingerichtet werden, um kurzfristige interaktive Konsultationen zwischen behandelndem Zentrum vor Ort und Radiotherapiezentrum einerseits und zwischen den Radiotherapie Referenzzentren andererseits zu ermöglichen. In einer ersten sechsmonatigen Pilotphase wird in Kürze ein kommerzielles Bildtransfersystem zwischen den Referenzzentren in Köln (Leitung Prof. Dr. R.-P. Müller) und Homburg (Leitung Prof. Dr. C. Rube) getestet.

### Qualitätsmanagement in der Regelversorgung

Die Analyse der bestehenden Versorgungsstrukturen in Klinik und Praxis sowie die Implementierung eines Evidenz-basierten Qualitätsmanagements in die Regelversorgung ist das übergreifende Thema der Teilprojekte **TP5 Schwerpunktpraxen**, **TP6 Versorgungsepidemiologie** und **TP7 Gesundheitsökonomie**.

Nach neuen Statistiken werden ca. 90% aller Tumorkranken ambulant behandelt. Den onkologischen Schwerpunktpraxen wächst damit eine steigende Verantwortung zu, sich an der Weiterentwicklung medizinischer Konzepte zu beteiligen. Im Teilprojekt **TP5** haben sich zur Zeit ca. 60 Schwerpunktpraxen zusammengeschlossen. In der ersten Projektphase geht es zunächst um die Erfassung des "Ist-Zustandes", i.e. die Erfassung sämtlicher Abläufe von der Diagnosestellung bis zur Nachsorge in der Praxis. Darauf aufbauend sollen Therapieleitlinien entwickelt und formuliert sowie Strukturen zu ihrer Umsetzung aufgebaut werden. Beim ersten Arbeitstreffen der Projektteilnehmer während des diesjährigen Deutschen Krebskongresses in Berlin wurde eine für alle Mitglieder verbindliche Satzung verabschiedet und ein Vorstand gewählt. Koordiniert wird das Projekt durch eine eigene Geschäftsstelle. Sie wird im August 2000 ihre Arbeit



aufnehmen.

Wie hoch ist der Anteil der Lymphompatienten in Therapieoptimierungsstudien, und welche Kosten entstehen den Krankenkassen? Gibt es aussagefähige medizinische und gesundheitsökonomische Fakten,

### TP5: Verbund der Schwerpunktpraxen

Sprecher: PD Dr. S. Schmitz (Köln)  
Vertreter: Dr. G. Jacobs (Saarbrücken)  
Dr. L. Böning (München)

Geschäftsstelle: Sitz in Köln (ab August 2000)  
Geschäftsführer: Dr. F. Aly

#### Arbeitsgruppen

- Ist-Zustand der Versorgung von Lymphompatienten  
Ansprechpartner: Dr. G. Jacobs (Saarbrücken)
- Evidenz-basierte Medizin  
Ansprechpartner: Dr. A. Tsamaloukas (Hilden)
- Teilnahme an Therapieoptimierungsstudien  
Ansprechpartner: Dr. L. Böning (München)

welche für eine Behandlung von Patienten in klinischen Studien sprechen? Dies sind die zentralen Fragen der Teilprojekte **TP6** und **TP7**. Das Projekt wird exemplarisch in zwei Einzugsgebieten mit ca. 2 Millionen Einwohnern (in Köln und im Saarland) durchgeführt: **Köln** und **Saarländisches Lymphomprojekt**. Die Erfassung aller Daten zu Erkrankung, Diagnostik, Behandlung und Nachsorge erfolgt in einem eigens entwickelten und inzwischen fertiggestellten Patientenbuch. Im Raum Köln wurden bereits alle Krankenhäuser, Schwerpunktpraxen und Pathologieinstitute informiert, die ersten Kooperationszusagen liegen vor. Über die kassenärztlichen Vereinigung wurden darüber hinaus ca. 1000 niedergelassene Ärzte angesprochen. Die Patientenrekrutierung im Saarland wird im Juni 2000 anlaufen. Ergänzend werden anonymisierte Daten der Gesetzlichen Krankenversicherung in die Erhebung mit einbezogen. Basierend auf diesen Daten soll die Qualität und Effektivität der Versorgung ermittelt und Einflussfaktoren bestimmt werden, die für die Kosten der Versorgung besonders relevant sind.

Bild nicht vorhanden

#### Evidence-based Medicine

Die Evidenzbasierung im Bereich der Lymphomtherapie ist in Einzelprojekten relativ weit fortgeschritten, allerdings sind viele Ergebnisse nur für den Spezialisten transparent aufgearbeitet. Diese Problematik wird im **TP8a/b Modellbasierte Metaanalyse / Gründung einer "Cochrane Haematological Malignancies Review Group"** in zwei miteinander verknüpften Ansätzen aufgegriffen. Die modellbasierte Metaanalyse zur Schätzung von Dosis-Wirkungsbeziehungen (**TP8a**) - konkret sollen hier Daten aus randomisierten Chemotherapievergleichsstudien ausgewertet werden - bietet die

**TP8b:  
Cochrane Haematological  
Malignancies Review Group  
(CHMG)**

Editorial Base: Köln

Editorial Board:

Koordinierender Editor: Andreas Engert (Köln)

Criticism Editor: Volker Diehl (Köln)

Weitere Mitglieder: Arnold Ganser (Hannover),

Nicola Gökbüget (Frankfurt am Main),

Ralph Meyer (Hamilton, Ontario, Kanada),

Lena Specht (Kopenhagen, Dänemark)

Koordinator: Thilo Kober (Köln)

Homepage des Deutschen Cochrane-Zentrums:

www.cochrane.de

**Geplante Reviews zu folgenden**

Krankheitsbildern:

- Akute lymphatische Leukämie (ALL)
- Akute myeloische Leukämie (AML)
- Chronische myeloische Leukämie (CML)
- Chronische lymphatische Leukämie (CLL)
- Hodgkin-Lymphom (HD)
- Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
- Multiples Myelom (MM)
- Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- Aplastische Anämie (AA)

Möglichkeit, die Wirksamkeit von Chemotherapie in Kombination oder als Einzelsubstanz zu untersuchen und ggf. neue Wirkstoffkombinationen vorzuschlagen.

Randomisierte klinische Studien stehen auch im Focus der Cochrane Collaboration, einem weltweiten Zusammenschluss von Ärzten, Wissenschaftlern und Patientenverbänden zur Umsetzung der evidenzba-

sierten Medizin. Die Aufarbeitung zu bestimmten Bereichen klinischer Literatur erfolgt in international besetzten Expertengremien, sog. Review Groups. Der Aufbau einer Cochrane Haematological Malignancies Review Group (CHMG) ist Gegenstand von TP8b. Die Etablierung der CHMG, deren Editorial Base in Köln angesiedelt ist, wurde auf einem Exploratory Meeting im Februar 2000 in Köln beschlossen. Ende Mai 2000 wurde ein formeller Antrag zur Registrierung als Cochrane Review Gruppe gestellt. Mit einer positiven Entscheidung des Vorstandes der internationalen Cochrane Collaboration wird Mitte Juli 2000 gerechnet.

**Neue Therapiestrategien**

Die Hochdosistherapie mit anschließender Blutstammzelltransplantation ist inzwischen integraler Bestandteil der Primär- und Rezidivbehandlung, jedoch fehlen zur Zeit noch einheitlich angewandte Standards zur Durchführung und Auswertung. Gleichzeitig stehen den Therapieerfolgen häufig Langzeitkomplikationen gegenüber, die insbesondere in der Induktion sekundärer hämatologischer Neoplasien bestehen. Die Vereinheitlichung der bestehenden Protokolle und die Untersuchung der Relevanz von prädisponierenden Faktoren sind Gegenstand der Teilprojekte TP9 Hochdosistherapie und TP10 Langzeitfolgen. Die informationstechnischen Möglichkeiten im Kompetenznetz, i.e. die Verbindung verschiedener Datenbanken, erlauben darüber hinaus vergleichende Analysen von Studien- und Nicht-Studienpatienten sowie von Patienten, die in Deutschland und im europäischen Ausland behandelt werden.

Der Nachweis der Expression von Antigenen, bezogen auf die Lymphomentität, ist Schwerpunkt der ersten

Förderphase des Teilprojektes TP11 Immun- und Vakzintherapie. Zum Nachweis der Antigene wird das "SEREX"-System eingesetzt, das von der Arbeitsgruppe zur molekularen Analyse menschlicher Tumorantigene entwickelt wurde. Der direkte Vergleich mit klinischen Daten soll Aufschluss darüber geben, welcher Anteil der Patienten für eine Immuntherapie geeignet ist.

**Zentrale des Kompetenznetzes**

Die Arbeit des Kompetenznetzes wird von einer zentralen Geschäftsstelle mit Standort in Köln (TP1) koordiniert. Die Geschäftsstelle ist Ansprechpartner für administrative und juristische Fragen (z.B. Datenschutzfragen) und die Schnittstelle zwischen Projektleitern und dem Projektträger (DLR, Bonn). Eine der zentrale Aufgaben in den ersten Monaten war die Erstellung einer Satzung. Das Netzwerk will sich langfristig in Form eines eingetragenen Vereins organisieren. Die entsprechenden Gremien wie engerer und erweiterter Vorstand mit Herrn Prof. Diehl (Köln) als Sprecher des Netzes wurden bereits gewählt. In Zusammenarbeit mit dem Projektträger wird zur Zeit ein achtköpfiger wissenschaftlicher Beirat nominiert. Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Arbeit der Zentrale liegt auf der Informationsaufarbeitung und -weiterleitung. Hier wurde ein Konzept für den Aufbau der Homepage des Kompetenznetzes entwickelt. Ärzten und Wissenschaftlern hat sich das Kompetenznetz in den vergangenen Monaten mit zwei Symposien vorgestellt. Im Rahmen einer Pressekonferenz in Verbindung mit dem Start-up-Symposium im Januar 2000 hat sich das Kompetenznetz einer breiten Öffentlichkeit präsentiert.

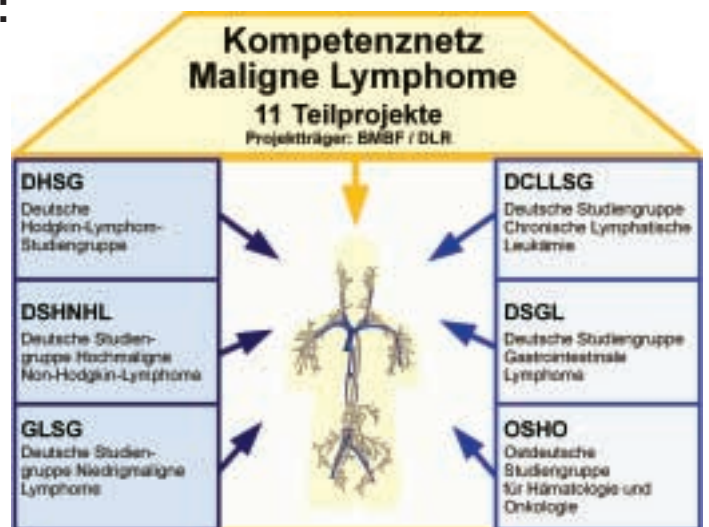
# Kompetenznetz Maligne Lymphome

## STUDIENGRUPPEN

### Pionierarbeit für das Kompetenznetz: Die Deutschen Lymphom- Studiengruppen

Im internationalen Vergleich ist der Standard der Lymphombehandlung in Deutschland enorm hoch. Dazu hat die Etablierung fachübergreifender Lymphom-Studiengruppen erheblich beigetragen, die zum Teil schon seit über 20 Jahren eine kontrollierte Behandlung in großen Therapieoptimierungsstudien auf hohem Qualitätsniveau ermöglichen. Derzeit beteiligen sich mehrere hundert Einrichtungen, darunter sowohl Universitätskliniken als auch Krankenhäuser der Primärvorsorgung und Facharztpraxen, indem Patienten in die Therapiestudien eingebracht werden.

Der vorliegende erste Newsletter stellt die Lymphom-Studiengruppen vor, auf deren Initiative die Gründung des Kompetenznetzes Maligne Lymphome zurückzuführen ist und die mit dem Kompetenznetz direkt kooperieren. Die nachfolgenden Ausgaben des Newsletters informieren über die aktuellen Entwicklungen und Aktivitäten der Lymphom-Studiengruppen.



## (DHSG) Deutsche Hodgkin-Lymphom Studiengruppe

Die Behandlung von Patienten mit Hodgkin-Lymphomen hat in den letzten Jahrzehnten wesentliche Fortschritte erzielt, so dass heute eine Heilung aller Patienten angestrebt wird. Maßgeblich an diesen Fortschritt beteiligt ist die Deutsche Hodgkin-Lymphom Studiengruppe (DHSG) unter der Leitung von Prof. Dr. V. Diehl (Köln).

Diese Studiengruppe gründete sich 1978 auf Initiative des Bundesministeriums für Forschung und Technologie (BMFT) mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse bei Hodgkin-Lymphomen zu verbessern und eine flächendeckende, hochqualifizierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge in der Bundesrepublik Deutschland zu erreichen. Die DHSG wird seit 1993 durch die Deutsche Krebshilfe gefördert.

Aktuell nehmen an den Therapiestudien der DHSG 380 Zentren teil. Insgesamt wurden bislang über 6000 Patienten in der Studienzentrale erfasst und ausgewertet.

### Strukturen der Qualitätssicherung schaffen

Die DHSG hat wichtige Strukturen der Qualitätssicherung geschaffen: Einrichtung einer Referenzpathologie, Referenzstrahlentherapie und eines Referenzpanels zur bildgebenden Diagnostik.

Darüber hinaus wird eine ständig zur Verfügung stehende konsiliarische Beratung durch die Studienzentrale angeboten.

Bisher wurden drei Generationen risikoadaptierter Therapieoptimierungsstudien abgeschlossen (HD1-3, HD4-6 und HD7-9). Die Studien für die frühen Stadien erbrachten eine Reduktion der Strahlendosis und Verbesserung der Therapieergebnisse durch den Einsatz einer zusätzlichen Chemotherapie. Bei den Patienten in intermediären Stadien wurde ebenfalls eine Reduktion der Strahlendosis und eine erhebliche Verkleinerung des Strahlenfeldes innerhalb eines kombinierten chemo- und strahlentherapeutischen Ansatzes erreicht. Es kann angenommen werden, dass diese Reduktion der Bestrahlung in den frühen und intermediären Stadien die langfristigen therapiebedingten Nebenwirkungen der Lymphombehandlung deutlich mindern wird.

### Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch BEACOPP

Die Studien für die fortgeschrittenen Stadien führten zu einer deutlichen Verbesserung der Therapieergebnisse durch den Einsatz einer dosisintensivierten Chemotherapie. Gerade die HD9-Studie zeigte an mehr als 1000 Patienten auf, dass eine

moderate Dosissteigerung der wichtigsten Zytostatika in einer konventionellen Chemotherapie (BEACOPP) zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphomen führt. Das belegt den großen Stellenwert randomisierter Therapieoptimierungsstudien.

Dementsprechend zielt die derzeit aktive vierte Studiengeneration (Studien HD10, HD11 und HD12) auf eine weitere Verbesserung der therapeutischen Optionen unter besonderer Berücksichtigung der mittel- und langfristigen therapiebedingten Toxizitäten (Sekundärneoplasien!). Darüber hinaus erfasst sie erstmalig prospektiv Aspekte der Lebensqualität und der Gesundheitsökonomie.

Auch für Patienten mit rezidivierender Erkrankung bietet die DHSG Behandlungsprotokolle an. Basierend auf den Erfahrungen aus der HD-R1 Studie wird derzeit bei Patienten mit Früh- und Spätrezidiv in einer prospektiv randomisierten Phase III-Studie der Stellenwert einer sequentiellen Hochdosistherapie gegenüber einer konventionellen Hochdosistherapie geprüft. Diese Studie wird als europäisches Projekt in Zusammenarbeit mit der "European Group for Blood and Marrow Transplantation" (EBMT) durchgeführt.

## (GLSG) Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome

Die Deutsche Studiengruppe für Niedrigmaligne Lymphome (Leitung: Prof. Dr. W. Hiddemann) wurde 1988 mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe gegründet. Sie führte in den vergangenen 15 Jahren drei große Studien zur Primärtherapie niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome durch. Aktuell nehmen über 230 klinische Institutionen aus ganz Deutschland und den europäischen Nachbarstaaten an diesen Therapiestudien teil, davon repräsentieren ca. 20% universitäre Zentren und 80% städtische Krankenhäuser sowie niedergelassene Kollegen.

In der ersten Studiengeneration wurde nach initialer zytoreduktiver Therapie (COP oder PmM: Prednimustin/Mitoxantron) eine Erhaltungstherapie mit  $\alpha$ -Interferon versus alleiniger Beobachtung randomisiert. Im Vergleich der zytoreduktiven Chemotherapien war das PmM-Regime mit einer deutlich höheren Rate an kompletten Remissionen dem COP-Schema überlegen. Die anschließende Interferontherapie führte zu einer signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Intervalls.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde in der Folgestudie das PmM-Nachfolge-Regime MCP: (Mitoxantron/Chlorambucil/Prednison) mit einer intensivierten Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie (CHOP) verglichen. Im Rahmen der remissionserhaltenden Therapie wurden bei jüngeren Patienten (< 60

Jahre) eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation mit einer Interferon-Erhaltungstherapie verglichen. Hinsichtlich der Gesamtermissionsrate war das CHOP-Regime dem nebenwirkungsärmeren MCP überlegen (92% vs. 78%), allerdings lag die Rate der kompletten Remissionen in beiden Regimen bei maximal 21%. Insbesondere war die Rate erfolgreicher Stammzellseparationen nach MCP signifikant erniedrigt, so dass CHOP speziell bei jüngeren Patienten mit der Option einer Hochdosistherapie als neuer Standard anzusehen ist.

### Potentielle Spättoxizitäten (sekundäre Malignome) erfassen

Frühzeitig zeigte sich in der Zwischenauswertung eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Intervalls nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Allerdings bedarf es zur endgültigen Beurteilung des Stellenwerts der Stammzelltransplantation eines längeren Beobachtungszeitraums, um auch potentielle Spättoxizitäten (sekundäre Malignome) zu erfassen.

In der aktuellen Therapiestudie wird daher die Randomisierung zwischen Hochdosistherapie und Interferon-Erhaltungstherapie unverändert fortgeführt, um das Langzeitüberleben der Patienten zu beurteilen. In der initialen zytoreduktiven Therapie

wird zwischen CHOP und CHOP+Anti-CD20 (Rituximab) randomisiert, um die Voraussetzung für die nachfolgende Interferon- oder Hochdosistherapie zu optimieren.

Neben diesen nationalen Studien zur Primärtherapie (mit einer jährlichen Rekrutierungsrate von aktuell mehr als 250 Patienten) wurden ein Protokoll zur Rezidivtherapie indolenter Lymphome und eine Europäische Intergrup-Studie zur Therapie des Mantelzell-Lymphoms initiiert.

### Entwicklung individualisierter und risiko-adaptierter Therapiekonzepte

Weitere Aktivitäten der Studiengruppe umfassen ein begleitendes Forschungsprogramm für follikuläre Lymphome und Mantelzell-Lymphome, um die zugrundeliegenden molekularbiologischen Risikofaktoren dieser Formen zu bestimmen. Ziel zukünftiger Aktivitäten ist daher nicht nur die Entwicklung und Bewertung weiterer innovativer Therapiestrategien (z.B. Mini-Transplant-Konzept), sondern auch die individualisierte, risiko-adaptierte Therapieplanung in enger Zusammenarbeit mit Hausärzten, niedergelassenen Onkologen, städtischen Krankenhäusern und universitären Zentren.

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

Unter dem Begriff "hochmaligne oder aggressive Non-Hodgkin-Lymphome" werden Erkrankungen des lymphatischen Systems zusammengefasst, die durch ein aggressives, rasches Wachstum gekennzeichnet sind und unbehandelt innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tode führen.

Hochmaligne Lymphome können jedoch auch in fortgeschrittenen Stadien durch eine Chemotherapie geheilt werden, weil die Lymphomzellen hier sehr schnell wachsen, sich also jeweils viele Zellen in der Wachstumsphase befinden. Da die Heilungsmöglichkeiten bei einem Rückfall sehr beschränkt

sind, konzentrieren sich die Bemühungen der Onkologen auf die Optimierung der Erstbehandlung; dies ist das erklärte Ziel der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL), die sich Ende 1993 unter der

Fortsetzung Seite 5

Leitung von Prof. Dr. M. Pfreundschuh (Homburg) gegründet hat und aus der Marburger und der Kieler /Essener Lymphomgruppe hervorgegangen ist. Die DSHNHL hat seit 1993 mehr als 2000 Patienten in Therapiestudien der Phasen II und III randomisiert.

#### Beratung von teilnehmenden Ärzten und hilfeschuchenden Patienten

Neben dem zentralen Studiensekretariat in Homburg, der Biometrie in Leipzig sowie den klinischen Kompetenzzentren in Kiel und Göttingen sorgt die enge Zusammenarbeit mit dem Referenzpanel der Lymphompathologen und der Referenzstrahlentherapie in Homburg für eine rasche und kompetente Beratung von teilnehmenden Ärzten und hilfeschuchenden Patienten sowie für eine effiziente Studiendurchführung auf hohem Qualitätsniveau. Die Beobachtung, dass die rasch wachsenden Lymphomzellen häufig auf die Therapie ansprechen, dann aber resistent werden, hat die DSHNHL veranlasst, eine Therapieintensivierung der wirksamsten Substanzen in prospektiv randomisierten klinischen Studien zu prüfen.

#### Fortschritte in der Behandlung durch Dosis- eskalation der Chemotherapie

Die Intensivierung der Behandlung geschieht dabei einerseits über eine Zeitverkürzung, d.h. einer Applikation der Zytostatika in zwei- statt in dreiwöchigen Intervallen, und andererseits durch eine Erhöhung der Einzeldosen der Zytostatika. Durch die Gabe von Wachstumsfaktoren oder bei starker Dosiserhöhung von zuvor entnommenen Blutstammzellen wird gewährleistet, dass sich die Blutbildung nach der Chemotherapie rasch erholt und eine zeitgerechte Durchführung der Therapie ermöglicht wird. Es konnte bei mehr als 1600 randomisierten Patienten gezeigt werden, dass durch mäßige Dosisintensivierung Verbesserungen der Behandlungsergebnisse bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen erreicht werden können.

In der sogenannten Mega-CHOEP Studie, die das Kieler Zentrum leitet, wird bei jungen Patienten mit hohem Rezidivrisiko geprüft, ob eine weitere Dosis- eskalation der bei aggressiven Lymphomen

wirksamsten Substanzen mit sequentieller Stammzelltransplantation zu einer weiteren Verbesserung der Behandlungsergebnisse führt. Darauf aufbauend werden in der zweiten Studiengeneration Studien mit sequentieller Dosisintensivierung durchgeführt, Studien mit additiver Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern in der Primärtherapie sowie Studien mit nicht-myeloablativer Hochdosistherapie und allogener Stammzellübertragung für Patienten im Rezidiv. Wegen der grossen Bedeutung von Therapieverbesserungen in der Behandlung älterer Patienten, unter Beachtung der besonderen Schwierigkeiten dieser Altersgruppe, werden risiko- und altersadaptierte Studien für Patienten >60 Jahre und Patienten >70 Jahre angeboten. Die Unterstützung der Deutschen Krebshilfe hat die Durchführung dieser Studien sowie die Etablierung eines medizinischen KonsiliarDienstes ermöglicht, den viele Patienten und Ärzte nutzen. Qualitätsverbesserungen durch referenzpathologische Beurteilung sowie medizinisches Consulting sind eine erwünschte "Nebenwirkung" der großen Phase III-Studien.

## (DCLLSG) Deutsche CLL-Studiengruppe

Die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie ist derzeit dynamischen Entwicklungen unterworfen. Neue Verfahren zur Prognoseabschätzung (molekulare Zytogenetik, Serumfaktoren), sowie neue Chemo- und Immuntherapien führen zur Redefinition der therapeutischen Ziele. Eingeleitet wurde diese Entwicklung Ende der 80er Jahre durch Einführung der Purinanaloga wie Fludarabin. Mit dieser Substanz lassen sich auch bei vorbehandelten, Alkylanzien-refraktären Patienten hohe Ansprechraten erzielen. Es gibt allerdings viele offene Fragen:

- Wann wird Fludarabin optimal eingesetzt: früh in der Erkrankung oder erst als Zweittherapie?
- Was ist die optimale Rezidivtherapie bei Fludarabin-refraktären Patienten?
- Wie wirksam sind Fludarabin-Kombinationstherapien?

- Welchen Stellenwert hat die Hochdosistherapie?
- Welchen Stellenwert haben neue immunologische Therapieansätze (Vakzinierung, Antikörper)?

#### Innovative Konzepte in der Behandlung der CLL

Zur Klärung dieser Fragen hat die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG) unter der Leitung von Prof. Dr. M. Hallek und Prof. Dr. B. Emmerich (beide München) mehrere Studien initiiert. Das CLL1-Protokoll prüft in einer kontrollierten Phase III-Studie, ob der frühe Einsatz von Fludarabin bei Patienten im Binet-Stadium A mit hohem Risiko für den Erkrankungsprogress sinnvoll ist. In dieser Studie wurden bisher über 250 Patienten beobachtet. Das CLL3-Protokoll ist eine Phase II-Studie, welche die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Hochdosistherapie gefolgt von Stammzelltransplantation bei ausgewählten, jüngeren CLL-Patienten mit

hohem Risiko prüft. Auch diese Studie hat hohe Akzeptanz gefunden. Das CLL4-Protokoll (für Patienten bis 65 Jahre) prüft den Stellenwert der FC-Kombination gegen Fludarabin-Monotherapie, das CLL5-Protokoll (für Patienten ab 65 Jahren) den Stellenwert der Fludarabin-Monotherapie gegen Chlorambucil. In beiden Studien soll in Kürze und nach Vorliegen positiver Ergebnisse aus Phase II-Studien (CLL2C-Protokoll) auch der Stellenwert adjuvanter Immuntherapien mit monoklonalen Antikörpern wie Rituximab oder CAMPATH-1H (Anti-CD20- oder -CD52-Antikörper) geprüft werden. In allen Phase III-Studien der DCLLSG werden ausführliche Untersuchungen der Lebensqualität durchgeführt. Zudem werden spezifische Anstrengungen unternommen, die Arbeit der Studienzentrale mit den niedergelassenen Onkologen abzustimmen und zu vernetzen. Übergeordnetes Ziel ist das Erreichen von Langzeitremissionen mit guter Lebensqualität bei der CLL.

## (DSGL) Deutsche Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome

Primäre Lymphome des Gastrointestinaltrakts sind ein sehr seltenes Krankheitsbild mit einer Häufigkeit von etwa 0,5-1/100.000 Personen/Jahr. Davon sind ca. 75% im Magen lokalisiert. Im Gegensatz zu nodalen Lymphomen fehlen etablierte Therapiekonzepte. Vor diesem Hintergrund entstanden in Deutschland zu Beginn der 90er Jahre drei Studiengruppen, die unterschiedliche Fragestellungen bearbeiten:

Die **Münsteraner Gruppe** setzte sich 1992 zum Ziel, neben Fragen der Bedeutung der neu definierten histologischen Kriterien und klinischen Charakteristika einen therapeutischen Standard durch Ermittlung prognostischer Faktoren zu entwickeln. Gleichzeitig wurde neben dem operativen Vorgehen erstmals ein organerhaltendes Therapiekonzept prospektiv ge-

prüft. 1996 wurde auf Basis der ersten Daten eine Folgestudie begonnen mit dem Ziel, die Behandlung gastrointestinaler Lymphome zu optimieren. Aufgrund der Dreijahresüberlebenszeiten von ca. 90% in Abhängigkeit von Stadien und histologischen Subtyp wurde eine Reduktion der Therapie in Subgruppen und damit eine Verminderung der Toxizität eingeführt.

Die **Bayreuther Gruppe** widmet sich seit 1992 konsequent der Prüfung der Bedeutung der Helicobacter pylori-Infektion und ihrer Behandlung bei Marginalzonenlymphomen. Klinische, pathologische und molekularbiologische Fragestellungen wurden evaluiert. Die Studiengruppe fusionierte 1998 mit der Würzburger Gruppe.

Die **Würzburger Gruppe** setzte sich 1993 neben grundlagenorientierten Fragen zu Biologie und Pathologie das Ziel, unter stadien- und histologie-stratifizierter Therapie prognostische Faktoren bei operativer Behandlung zu evaluieren. Das Konzept der Eradikationsbehandlung von Helicobacter pylori zur Therapie von Magenlymphomen vom MALT-Typ wurde von der Gruppe früh in das Konzept integriert. 1998 wurde weiterführend eine Nachfolgestudie aktiviert, die neben der Eradikationsbehandlung erstmals randomisiert die Wertigkeit von Operation und konservativer Behandlung prüft. Andere europäische Zentren haben sich diesem Konzept angeschlossen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und den

Fortsetzung von Seite 5: Deutsche Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome

daher bestehenden Unsicherheiten in Diagnostik und Behandlung besteht bundesweit eine große Akzeptanz aller drei Studiengruppen, die gemeinsam weit über 1300 Patienten rekrutiert haben.

### Gemeinsame dritte Studiengeneration

Seit 1999 arbeiten die drei Gruppen an einem

gemeinsamen Konzept für die 3. Studiengeneration, das am 29. September 2000 auf dem ersten Treffen der neu gegründeten Deutschen Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome in Marburg vorgestellt werden wird. Die in den letzten Jahren gewonnenen Erfahrungen werden konsequent eingesetzt, um die Behandlung der seltenen Magen-Darm-Lymphome

zu koordinieren und weiter zu optimieren. Gleichzeitig sollen neue, experimentelle Therapieansätze geprüft werden. Bis zur Aktivierung der gemeinsamen 3. Studiengeneration rekrutieren die Münsteraner und die Würzburger Gruppe weiterhin in ihre laufenden Studien.

## (OSHO) Deutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie

Die Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO) ist aus der Sektion Hämatologie der früheren Gesellschaft für Hämatologie und Bluttransfusion hervorgegangen. In den letzten Jahren ist ihre Akzeptanz stetig gewachsen, so dass im November 1998 die Konstituierung als eingetragener Verein (e.V.) erfolgte. Die OSHO zählt derzeit über 120 ordentliche sowie zahlreiche fördernde Mitglieder.

Von anderen Studiengruppen unterscheidet sich die OSHO dadurch, dass sie nicht entitätsbezogen forscht, sondern vielmehr als regional orientierte Studiengruppe die verschiedensten Studienprojekte aus dem Bereich der Hämatologie und internistischen Onkologie bearbeitet.

Die malignen Lymphome bilden dabei von jeher einen Schwerpunkt der Studienaktivitäten. Bereits seit den achtziger Jahren wurden multizentrisch Studien bei Hodgkin-Lymphomen, verschiedenen NHL-Formen und beim multiplen Myelom durchgeführt. Besonders zu erwähnen sind hier die Studien

beim fortgeschrittenen multiplen Myelom (Melphalan/Prednisolon versus Bendamustin/Prednisolon) und die bei fortgeschrittenen indolenten NHL (COP versus BOP). Gegenwärtig sind insgesamt sechs Lymphom-Studienprojekte als OSHO - Studien anerkannt.

Es handelt sich dabei um eine Phase III - Studie, welche die Effektivität und Toxizität einer kombinierten Anti-CD20-Antikörper (Rituximab)/Chemotherapie (MCP) im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie (MCP) bei behandlungsbedürftigen fortgeschrittenen indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen überprüft. An dieser Studie nehmen 35 Kliniken und Praxen in Deutschland, auch außerhalb der OSHO, teil (Leiter der klinischen Prüfung: PD Dr. M. Herold, Erfurt). Aktuell sind 140 Patienten in diese Studie rekrutiert; sie ist damit die weltweit am weitesten fortgeschrittene Phase-III-Studie zu dieser Fragestellung bei indolenten NHL.

Bei den weiteren Projekten handelt es sich um Phase II - Studien, die innovative Behandlungskonzepte bei malignen Lymphomen evaluieren:

- Therapiekonzept zur Behandlung primärresistenter und rezidivierter niedrigmaligner NHL mit Fludarabin und Bendamustin
- Rezidierte NHL und HL nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation - Therapie mit Doppelinduktion und sequentieller Hochdosistherapie
- Therapiekonzept zur Behandlung des mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms
- Therapie rezidivierter (ab 2. Rezidiv) oder refraktärer (sekundär) hoch- und niedrigmaligner NHL mit wöchentlicher Docetaxel-Applikation
- Phase II-Studie zur Behandlung von Patienten mit primären ZNS-Lymphomen durch Biopsie/Operation, HD-Methotrexat, Hochdosis-Chemotherapie (Busulfan/Thiotepa) mit APBSCT und responseadaptierter Schädelbestrahlung.

Weiterhin empfiehlt die OSHO ihren Mitgliedern die Teilnahme an den Protokollen der anderen im Kompetenznetz vertretenen Studiengruppen.

### Studiengruppen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome

#### Deutsche Hodgkin-Lymphom Studiengruppe (DHSG)

Leiter: Prof. Dr. V. Diehl  
Studienzentrale: Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Studiensekretariat Morbus Hodgkin, 50924 Köln  
Tel: 0221.478 6032, Fax: 0221.478 6311  
E-Mail: dhsg@biometrie.uni-koeln.de

#### Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG)

Leiter: Prof. Dr. W. Hiddemann  
Studienzentrale: Klinikum Großhadern, Med. Klinik III  
Tegernseer Landstr. 243, 81549 München  
Tel: 089.6995 83-0, Fax: 089.6995 83-12  
E-Mail: studyce@med.3.uni-muenchen.de

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

Leiter: Prof. Dr. M. Pfreundschuh  
Studienzentrale: Medizinische Klinik und Poliklinik, Innere Medizin I  
66421 Homburg  
Tel: 06841.16 3084, Fax: 06841.16 3004  
E-Mail: nhl.studiensekretariat@med-rz.uni-sb.de

### In Kooperation:

#### Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG)

Leiter: Prof. Dr. M. Hallek  
Prof. Dr. B. Emmerich  
Studienzentrale: DCLLSG am Genzentrum der  
Universität München  
Feodor-Lynen-Str.25, 81377 München  
Tel: 089.2180-6774, Fax: 089.2180-6794  
E-Mail: cllstudie@lrz.uni-muenchen.de

#### Deutsche Studiengruppe Gastrointestinale Lymphome (DSGL)

Studienzentralen: Dr. P. Koch  
Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität  
Abteilung A Hämatologie/Onkologie  
Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster  
Tel: 0251.83-47593, Fax: 0251.83-475992  
Prof. Dr. W. Fischbach  
Klinikum Aschaffenburg, II. Medizinische Klinik  
Am Hasenkopf, 63739 Aschaffenburg  
Tel: 06021.323 010, Fax: 06021.323 031

#### Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO)

Ansprechpartner: PD Dr. M. Herold, Klinikum Erfurt GmbH,  
Nordhäuser Str.74, 99089 Erfurt  
Sekretariat: Dr. R. Krahl, Universitätsklinikum Leipzig, AOR  
Johannisallee 32, 04103 Leipzig  
Tel: 0341.97 13 076-77, Fax: 0341.97 13 059  
E-Mail: krar@medizin.uni-leipzig.de

## Aktivitäten der niedergelassenen Onkologen im Lymphombereich

Die Aktivitäten der niedergelassenen Onkologen im Bereich Lymphome sind im Teilprojekt TP5 des Kompetenznetzes zusammengefasst und werden durch Herrn PD Dr. S. Schmitz, Köln, koordiniert. Als Ziele haben wir uns gesetzt, zunächst den "Istzustand" der ambulanten Versorgung von Lymphompatienten zu erfassen (verantwortlich Dr. G. Jacobs, Saarbrücken), Evidenz-basierte Therapieleitlinien zu entwickeln (verantwortlich Dr. A. Tsamaloukas, Hilden) sowie verbesserte Strukturen für die Teilnahme an Therapieoptimierungsstudien zu schaffen. Der letzte Themenkreis wird durch die Aktivitäten der Lymphom-Dokumentation der niedergelassenen Onkologen abgedeckt, welche bereits 1999 als Ergebnis des ersten Lymphom-Workshops für niedergelassene Onkologen vom November 1998 ins Leben gerufen wurde.

Ziel der Studiendokumentation der niedergelassenen Onkologen ist zunächst eine Bestandsaufnahme der Lymphompatienten mittels eines Meldebogens, der an alle onkologischen Praxen versandt wurde. Über ein Drittel aller onkologischen Schwerpunktpraxen (insges. 67) beteiligten sich bislang an dieser epidemiologischen Erfassung der im ambulanten Bereich behandelten Lymphompatienten und meldeten von Mai 1999 bis zur letzten Auswertung im Dezember 1999 an die 1200 Fälle. Das Gros mit 885 Patienten

machen die niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome (IgNHL) aus, wobei in dieser Gruppe die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) mit 458 Patienten dominiert. Absolut unbefriedigend ist allerdings, dass nur ca. 6% der in den onkologischen Schwerpunktpraxen therapierten IgNHL im Rahmen von Studien behandelt werden. Eine starke Einbindung und Beteiligung der niedergelassenen Onkologen in Therapieoptimierungsstudien ist aber außerordentlich wichtig, da der Großteil der Lymphom-Patienten in den Praxen behandelt wird und die immer noch sehr unbefriedigende Prognose nur mittels groß angelegter multizentrischer Therapieoptimierungsstudien verbessert werden kann.

Vor kurzem wurde der Meldebogen überarbeitet, so dass zukünftig eine noch genauere Analyse von Krankheits- und Therapie-Parametern vorgenommen werden kann; wie z.B. die Einteilung der Lymphome nach der neuen WHO-Klassifikation.

Über die Meldung hinaus möchte Ihnen die Lymphom-Studiendokumentation der niedergelassenen Onkologen Informationen und Service im Zusammenhang mit den aktuellen Lymphom-Studien (z.B. Studienübersichten, Kurzprotokolle) bieten. Eine klinische Beratung kann über das angeschlossene Lymphom-Konsil im Klinikum Gross-

hadern (Tel. 089-7095-1; Funk: Lymphomkonsil) abgerufen werden.

Aufgrund des grossen Erfolges der vorangegangenen Lymphom-Workshops ist auch dieses Jahr eine entsprechende Veranstaltung für Ende des Jahres geplant (voraus. Termin: 16.12.2000, Freising bei München). Einzelheiten werden wir Ihnen baldmöglichst bekannt geben.

Auf diesem Wege möchten wir uns nochmals sehr herzlich bei allen Kollegen bedanken, die sich bisher an der Lymphom-Studiendokumentation beteiligt haben und hoffen, durch diesen Beitrag noch weitere Kollegen motivieren zu können, an dieser notwendigen Erfassung teilzunehmen.

**Haben Sie noch Fragen?  
Rufen Sie uns an!**

**Lymphom-Studiendokumentation  
der niedergelassenen Onkologen  
Onkologische Praxis im Elisenhof  
Herr Dr. L. Böning / Frau Sommerfeld  
Prielmayerstr. 1, 80335 München**

**Tel.: 089.550 79 820**

**Fax: 089.550 79 821**

**E-Mail: Lymphomzentrale@hotmail.com**

## GESUNDHEITSÖKONOMIE

### Quo Vadis-Therapieoptimierungsprüfung

Es soll im vorliegenden Artikel eine Standortbestimmung der Therapieoptimierungsprüfung (TOP) versucht werden, die jedoch die komplexe Thematik nur in Umrissen aufzeigen kann. Der Rechtsstatus der TOPs ist zwar nach wie vor nicht eindeutig geklärt; in der Onkologie wird aber dennoch ein großer Teil der Behandlungen im Rahmen von TOPs durchgeführt, in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie bis zu 90%.

#### Was ist eine TOP?

Nach Prof. Dr. Hart ist eine Therapieoptimierungsprüfung jede planmäßige Erprobung an einer Patientengruppe einer vom Standard ausgehenden, diesen aber modifizierenden Therapie, von der mit Wahrscheinlichkeit erwartet werden kann, dass sie zu einer Optimierung der bisher angewendeten Behandlung führt (nach Prof. Dr. D. Hart, Forum DKG (13) 1998, 206-211).

In der Onkologie verändert sich der Standard in kurzen zeitlichen Abständen, deshalb ist die Definition und Festsetzung eines Standards schwierig. Trotzdem oder gerade deshalb verbessern sich die

Therapien kontinuierlich. Dies ist nicht zuletzt ein Verdienst der TOPs.

Von einer TOP abzugrenzen ist die klinische Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG). Im AMG werden die Arzneimittelwirkung, der Schutz des Patienten und die Zulassung des Arzneimittels ursächlich behandelt. Initiator bei der Zulassung eines Arzneimittels ist in jedem Fall der pharmazeutische Hersteller, wohingegen die Initiative für TOPs eindeutig von ärztlicher Seite ausgeht (investigator initiated trials). TOPs sollten genau wie die klinischen Prüfungen die Forderungen des §40ff AMG hinsichtlich Prüfplan, Ethikvotum und Probandenversicherung erfüllen.

Das AMG regelt nicht das ärztliche Handeln und die Therapiefreiheit des Arztes. TOPs beantworten dagegen in aller Regel Fragen zu Therapieregimen, konkret zu deren Ansprech- bzw. Heilungsraten und Überlebenszeiten, aber auch zu Dosierung und Applikation der Arzneimittel.

Im Rahmen einer TOP wird auch das Leistungsrecht der Krankenkassen berührt - hier insbesondere §12 (Wirtschaftlichkeitsgebot) und §27 (Krankenbe-

handlung) des Sozialgesetzbuches V: "Ein Patient hat Anspruch auf Krankenbehandlung, ...wenn sie notwendig ist, eine Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern.... Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen...".

Diesen Vorgaben des Gesetzgebers widerspricht eine TOP in der Regel nicht. TOPs können im übrigen auch die Reduzierung von Kosten zum Inhalt haben. Trotzdem haben sich an diesem Punkt in der Vergangenheit immer wieder Diskussionen entzündet.

Es bleibt für die Zukunft zu wünschen, dass die in der Praxis weit verbreitete Therapieoptimierung rechtlich eindeutig verankert wird. Damit ließen sich die schrittweisen Verbesserungen in der Onkologie für alle Beteiligten auf eine solide und verlässliche Basis stellen.

## KONGRESSBERICHT

### ASCO 2000

#### Radioimmuntherapie maligner Lymphome

Mehrere Beiträge beschäftigten sich auf dem diesjährigen Kongress mit diesem innovativen Therapieansatz, der das Targeting-Prinzip der Immuntherapie mit der lokalen Bestrahlung vereint. So präsentierten M. S. Kaminsky et al. erste Phase II-Daten zur Primärtherapie follikulärer Lymphome mit lod-131-Tositumomab. Bei 74 Patienten konnten

34% komplette und 63% partielle Remissionen erreicht werden, nach 3 Jahren waren noch 68,2% der Patienten progressionsfrei (Abstract 11). Die Interimsanalyse einer prospektiven randomisierten Studie bei vorbehandelten Patienten mit niedrigmalignen (vorwiegend follikulären) und transformierten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), in der die Radioimmuntherapie mit dem Yttrium-90-markier-

ten anti-CD20-Antikörper Zevalin mit einer konventionellen Rituximabtherapie verglichen wurde, fand große Beachtung (T. E. Witzig et al., Abstract 105). Sowohl chemotherapierefraktäre als auch chemotherapiesensitive Patienten sprachen auf die Zevalintherapie an (77% bzw. 81% Ansprechen), hingegen betrogen die Ansprechraten unter Rituximab nur 32% bzw. 59%.

Fortsetzung Seite 8

Fortsetzung von Seite 7

Die Gesamtansprechrate war im Zevalin-Arm mit 80% signifikant höher als in der Rituximab-Gruppe (44%). Insbesondere war die Rate kompletter Remissionen unter Zevalin mit 21% verdreifacht. Von 17 initial bcl-2-PCR-positiven Patienten in der Zevalin-Gruppe waren 14 Patienten (82%) bereits 4 Wochen nach der Radioimmuntherapie bcl-2-negativ im peripheren Blut, wie J. L. Murray et al. nachweisen konnte (Abstract 77). In zahlreichen laufenden Studien wird der Stellenwert der Radioimmuntherapie sowohl in nicht-myeloablativen (Rezidivtherapie, Konsolidierung) als auch in myeloablativen Konzepten untersucht, so O. Press in einer Education Session.

## Dosisintensivierte und Hochdosis-Chemotherapie

Im Vergleich zu COPP/ABVD verbessert das BEACOPP-Regime das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Hodgkin. Die jüngste Interimsanalyse der HD9-Studie (n=1070; Nachbeobachtungszeit 3 Jahre) stattierte ein signifikant höheres ereignisfreies Überleben (EFS) mit dem G-CSF-gestützten, dosisesskalierten BEACOPP-Regime gegenüber BEACOPP-Basis (88% vs. 79%,

p<0,05). Die Rate an Frührezidiven konnte von 8% auf 2% reduziert werden. Trotz der doch beträchtlichen Myelotoxizität des dosisesskalierten BEACOPP traten Infektionen und therapiebedingte Todesfälle nicht häufiger auf als im BEACOPP Basis-Arm (jeweils <2% in beiden Armen). Es wird erwartet, dass die Unterschiede im EFS bei längerer Nachbeobachtung auch in einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens zugunsten des dosis-

Bild nicht vorhanden

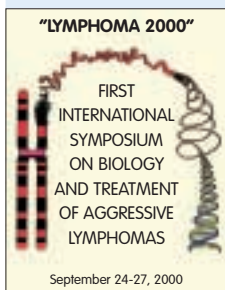
skalierten BEACOPP resultieren, trotz einer erhöhten Rate an Sekundärleukämien (n=7 vs 1) (V. Diehl et al., Abstract 7).

Eine retrospektive Analyse an 414 Patienten mit rezidiviertem Morbus Hodgkin zeigt, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation die Prognose dieser Patienten deutlich verbessern kann: 75 % aller Patienten waren 3 Jahre nach Transplantation noch am Leben (3-Jahres progressionsfreies Überleben für Patienten im ersten Rezidiv 46%, in zweiter kompletter Remission 64%; p<0,001) (H. M. Lazarus et al., Daten der ABMTR, Abstract 187).

I. F. Khouri et al. untersuchten die Durchführbarkeit und Effektivität einer allogenen Mini-Transplantation mit nicht-myeloablativer Konditionierung bei 15 rezidivierten Hochrisiko-NHL-Patienten, die nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie in Frage kamen oder über 50 Jahre alt waren (Abstract 182). Bei 14 von 15 Patienten zeigte sich ein Engraftment der Spenderzellen. Die Toxizität war moderat bei einem Ansprechen der Therapie von insgesamt 67%. Die Überlebensrate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten betrug 60%.

## TERMINE

### Kongresse



#### "LYMPHOMA 2000": First International Symposium on Biology and Treatment of aggressive Lymphomas:

September 24-27, 2000, University of Saarland – Saarbrücken  
 German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group  
 Chairman: Professor Dr. Michael Pfreundschuh  
 Scientific Secretariat an Local Organizing Committee:  
 Lorenz Trümper, Rudolf Schmits, Dept. Internal Medicine I  
 D-66421 Homburg – Germany  
 Fon +49 6841.16-3084, Fax + 49 6841.16-3004  
 E-mail: nhl.studiensekretariat@med-rz.uni-saarland.de

Bild nicht vorhanden

#### Fifth International Symposium on Hodgkin's Disease:

September 22-25, 2001 in Köln  
 German Hodgkin's Lymphoma Study Group  
 Chairman: Professor Dr. Volker Diehl  
 Local Organizing Committee  
 Klinik I für Innere Medizin  
 Neubau, Eb. 01/B, R. 210, Universität zu Köln, 50924 Köln  
 Fon +49 221.478-3505, Fax +49 221.478-3105  
 E-mail: hodgkin2001@biometrie.uni-koeln.de

## Studientreffen und Workshops

22. Sept. 2000	Studientreffen der DCLLSG, Kloster Irrsee bei Kaufbeuren
27. Sept. 2000	Studientreffen der DSHNHL, Homburg/Saar (s.a Symposium "Lymphoma 2000")
10.-11. Nov. 2000	Studientreffen der DHSg, Köln
17.-18. Nov. 2000	Studientagung der OSHO, Chemnitz
16. Dez. 2000	3. Lymphom-Workshop für niedergelassene Hämatologen/Onkologen, Freising bei München

## IMPRESSUM

Herausgeber: Kompetenznetz Maligne Lymphome  
 Sprecher: Prof. Dr. Volker Diehl KÖLN

Wissenschaftliche Leitung  
 Dr. Markus Sieber KÖLN

Redaktion und Lektorat  
 Maria Adams KÖLN  
 Dr. Markus Sieber KÖLN  
 PD Dr. Annegret Herrmann-Frank KÖLN (Leitung)

Unter Mitarbeit von  
 Dr. Lothar Böning MÜNCHEN  
 Dr. Martin Dreyling MÜNCHEN  
 PD Dr. Andreas Engert KÖLN  
 Prof. Dr. Michael Hallek MÜNCHEN  
 PD Dr. Michael Herold ERFURT  
 Dr. Peter Koch MÜNSTER  
 Dr. Susanne Staar KÖLN  
 PD Dr. Lorenz Trümper HOMBURG/SAAR  
 sowie den Projektleitern des Kompetenznetzes

Layout/Druck Kühnhenrich & Companies  
 health-communications GmbH, DÜSSELDORF

Copyright Kompetenznetz Maligne Lymphome

Bezug Der Newsletter erscheint halbjährlich und kann kostenlos bei der Zentrale des Kompetenznetzes angefordert werden.

Anschrift der Redaktion  
 Zentrale des Kompetenznetzes Maligne Lymphome  
 Klinik I für Innere Medizin, Universität zu KÖLN  
 Joseph-Stelzmann-Straße 9, 50 924 KÖLN  
 Fon: 0221.478-3993, Fax: 0221.478-3992  
 E-mail: lymphome@medizin.uni-koeln.de