

## INHALT

### Kompetenznetz

Kölner und Saarländisches Lymphomprojekt – Hohe Kooperationsbereitschaft Seite 1

Langzeitfolgen nach myeloablativer Radiochemotherapie Seite 2

Newsbreak Cochrane Seite 4

Qualitätsmanagement im Kompetenznetz Seite 4

Aus der Vorstandsarbeit Seite 5

### Forum der niedergelassenen Hämato-Onkologen

Hämato-onkologische Schwerpunktpraxen: Neue Geschäftsstelle Seite 5

Die Lymphomstudien-Dokumentation der niedergelassenen Onkologen Seite 6

### Studiengruppen

HD-R2-Studie: Sequenzielle Hochdosistherapie Seite 6


OSHO-Newsbreak Seite 7

### Kongressbericht

Highlights vom ASH 2000 Seite 7

Kongresse/Aktuelle Termine Seite 8

Impressum Seite 8

Das Kompetenznetz Maligne Lymphome wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung  (Projekträger: Gesundheitsforschung DLR e.V.) gefördert.

## GRUSSWORT

### Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen,

vor einem Jahr hat das Kompetenznetz Maligne Lymphome seine Arbeit aufgenommen, und ich denke, dass wir auf ein erstes erfolgreiches Jahr zurückblicken können. Alle Projekte haben inzwischen ihre Förderung erhalten und konnten ihre Arbeit beginnen. Wir konnten Vertreter für die Mitarbeit im erweiterten Vorstand und im wissenschaftlichen Beirat gewinnen, auf den Fachkongressen haben wir die Arbeit des Kompetenznetzes vorgestellt, und unsere neue Homepage wurde soeben freigeschaltet. Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei allen Mitgliedern und Partnern des Kompetenznetzes bedanken, die uns durch ihren Einsatz und ihr Engagement in diesem ersten Jahr unterstützt haben.

Die Teilprojekte, die schon direkt zu Beginn unserer Förderung ihre Arbeit aufnehmen konnten, sind bereits erfolgreich angelaufen. In dieser Ausgabe des Newsletters stellen wir Ihnen exemplarisch 2 Projekte vor: Das Kölner und Saarländische Lymphomprojekt wird im Rahmen der Teilprojekte 6 und 7 (Versorgungsepidemiologie und Gesundheitsökonomie) gefördert und ist ein gutes Beispiel, wie die verschiedenen Teilprojekte im Kompetenznetz verzahnt sind. Ebenfalls konnte das Projekt der nieder-

gelassenen Hämato-Onkologen seine Arbeit beginnen. Seit dem Juli gibt es eine eigene Geschäftsstelle für die zentrale Koordination der im Kompetenznetz zusammengeschlossenen hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen. Näheres finden Sie in der Rubrik „Forum der niedergelassenen Hämato-Onkologen“.

Abschließend möchte ich auf das diesjährige Jahressymposium des Kompetenznetzes am 16. März 2001 in Köln aufmerksam machen. Am Vormittag wollen wir Ihnen einen aktuellen Überblick über die Arbeit des Kompetenznetzes geben. Am Nachmittag laden wir zu einer hoffentlich interessanten und lebendigen Podiumsdiskussion zum Thema „Kompetenznetze im aktuellen Gesundheitssystem“ ein. Ich freue mich, Sie im März in Köln zu begrüßen, und verbleibe mit den besten Wünschen zum neuen Jahr

Ihr 

Prof. Dr. Volker Diehl (Sprecher des Kompetenznetzes)

## KOMPETENZNETZ

### TP 6: Kölner und Saarländisches Lymphomprojekt – Hohe Kooperationsbereitschaft

A. Fink, A. Bannenberg, U. Schwaab, U. Paulus. Ziel des Projektes ist es, Versorgung und Therapieergebnisse von neu diagnostizierten Lymphompatienten zu erfassen. Innerhalb des Projektes werden Daten zur Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Lebensqualität und Gesundheitsökonomie von



Patienten im Kölner und saarländischen Raum gesammelt. Hierbei arbeiten die Teilprojekte 6 und 7 (Versorgungsepidemiologie und Gesundheitsökonomie) des Kompetenznetzes eng zusammen. Kernstück der Datenerfassung ist das Patientenbuch, in dem sowohl Arzt als auch Patient den Behandlungsverlauf dokumentieren. Zusätzliche Informationen werden durch ein strukturiertes

Interview der Projektärztinnen mit den Patienten und mittels Fragebögen (Lebensqualität, Gesundheitsökonomie) gewonnen.



Kölner Pathologen beim Treffen des Lymphomprojekts

#### Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgt über die Pathologen, die hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen und die Projektzentrale. Nach Diagnose eines malignen Lymphoms durch den Pathologen leitet dieser das Patientenbuch mit dem Informationsmaterial an den einsendenden Arzt weiter. Der Großteil der Patientenbücher wird über diesen Weg versandt. An einem zweiten Erfassungsweg, der über die hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen erfolgt, sind in Köln 9 von 10 und im Saarland beide hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen beteiligt. Nach Anforderung schickt die Projektzentrale auch direkt Patientenbücher an behandelnde Ärzte oder Patienten. Dieser Weg ist wichtig, wenn die Diagnose

nicht über einen Pathologen gestellt oder der Patient nicht in einer Schwerpunktpraxis behandelt wird. Von Mai bis September 2000 wurden zahlreiche Assistentenkonferenzen der internistischen und chirurgischen Abteilungen besucht, um das Projekt vorzustellen. Die Mehrzahl der angesprochenen Fachabteilungen in den Krankenhäusern sagte schriftlich ihre Unterstützung zu.

#### Projektstart

Die Patientenrekrutierung startete in Köln im Mai und im Saarland im Juni 2000. Dank der ausgezeichneten Kooperation der Pathologen und Hämato-Onkologen ist die Rekrutierungsrate sehr hoch. Die Zahl der verschickten Patientenbücher erreicht mittlerweile die geschätzte Inzidenz, die der erfassten Patienten steigt stetig und hat noch kein Plateau erreicht. Zur Zeit beträgt der Anteil der teilnehmenden Patienten mehr als 30 % der Inzidenz (ca. 16–18 Lymphomerkrankungen pro Monat und Projektregion für Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome insgesamt).

In Köln wurden die Patienten je zur Hälfte aus dem ambulanten und dem stationären Sektor rekrutiert. Demgegenüber wurden im Saarland nur 10 % der Patienten von Praxen ins Projekt eingeschlossen, was

Fortsetzung auf Seite 2

Fortsetzung von Seite 1

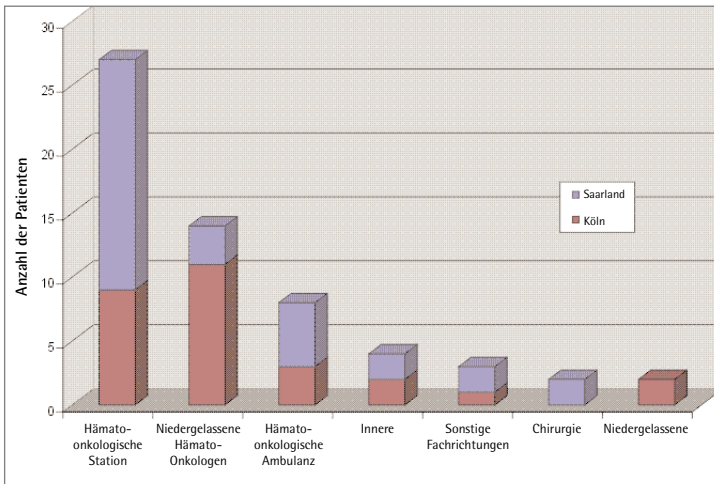


Abb. 1: Kölner und Saarländisches Lymphomprojekt – Patienteneinschluss nach Fachrichtungen

auf unterschiedliche Versorgungsstrukturen für Lymphompatienten in den Pilotregionen hinweisen könnte. Die meisten Patienten wurden über hämato-onkologische, internistische Abteilungen oder Praxen eingeschlossen (Abb. 1). Als häufige Erstempfänger des Patientenbuches leiteten die chirurgischen Ärzte die Unterlagen dankenswerterweise an die behandelnden internistischen Kollegen weiter. Es zeigte sich, dass Patienten meistens dann bereit waren, am Projekt teilzunehmen, wenn sie die ersten Projektinformationen direkt von ihrem behandelnden Arzt erhielten. So konnten beispielsweise in

einem saarländischen Krankenhaus alle infrage kommenden Lymphompatienten einer hämato-onkologischen Abteilung eingeschlossen werden, und in Köln haben zwei hämato-onkologische Praxen viele der bis jetzt aufgenommenen Patienten eingebracht. Die meisten Patienten wünschen ausführliche Informationen, bevor sie sich für eine Projektteilnahme entscheiden. Da dies in der Regel zeitaufwendig ist, kann nach kurzer Erstinformation des

Patienten und Benachrichtigung der Projektzentrale das weitere Gespräch durch die Projektärztinnen erfolgen. Auf die Hilfe der Projektmitarbeiter kann auch zurückgegriffen werden, wenn Eintragungen in die Patientenbücher zu vervollständigen sind.

#### Konstruktive Zusammenarbeit

Das Kölner und das Saarländische Lymphomprojekt ist durch die konstruktive Zusammenarbeit der am Projekt beteiligten Partner vielversprechend gestartet. Für die Kooperation möchten wir uns bei allen ärztlichen Kollegen und natürlich ganz besonders bei

den Patienten sehr herzlich bedanken. Wir hoffen weiterhin auf reges Interesse an dem Projekt, damit unser Ziel, aufschlussreiche Daten zur Versorgung der Patienten zu erhalten, erreicht wird.

Ausführliche Informationen (Patientenbuch, Einverständniserklärung, Aktuelles) für interessierte Ärzte und Patienten sind im Internet auf der Homepage des Kompetenznetzes Maligne Lymphome über [www.kompetenznetz-lymphome.de](http://www.kompetenznetz-lymphome.de) abrufbar.

Sind Sie interessiert? Haben Sie Fragen zu unserem Projekt? Bitte wenden Sie sich an:

#### Projektzentrale

##### Kölner Lymphomprojekt

Dr. U. Paulus, A. Fink

Klinik I für Innere Medizin

Arbeitsgruppe Biometrie

Herderstr. 52, 50931 Köln

Tel.: 0221-478-6394, -3553, -3988

Fax: 0221-478-6484

E-Mail: [Lymphomprojekt@biometrie.uni-koeln.de](mailto:Lymphomprojekt@biometrie.uni-koeln.de)

#### Projektzentrale

##### Saarländisches Lymphomprojekt

Dr. U. Schwaab

Universitätskliniken des Saarlandes

Innere Medizin I, Gebäude 52

66421 Homburg/Saar

Tel.: 06841-16-7545

Fax: 06841-16-7546

E-Mail: [Inusch@med-rz.uni-saarland.de](mailto:Inusch@med-rz.uni-saarland.de)

## TP 10: Langzeitfolgen nach myeloablativer Radiochemotherapie mit nachfolgender Blutstammzelltransplantation

### Inzidenz und Früherkennung von sekundären hämatologischen Neoplasien

G. Herzog, M. Dreyling, W. Hiddemann. Mit der myeloablativen Chemotherapie und autologen Stammzelltransplantation wurde in den letzten 10 Jahren eine Therapieform etabliert, die Patienten mit aggressiven und indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) eine kurative Chance bietet. Als gesicherte Indikation gilt das Rezidiv eines hochmalignen NHL, wohingegen der Stellenwert in der Initialtherapie hochmaligner Lymphome und in der Therapie niedrigmaligner Lymphome noch Gegenstand klinischer Studien ist. In letzter Zeit mehren sich jedoch Berichte über Langzeittoxizitäten, die mit dieser Therapieoption verbunden sind. Im Vordergrund steht die Entwicklung sekundärer hämatologischer Neoplasien, die nach vorläufigen und bisher nicht validierten Studien mit einer Inzidenz von 5–20 % innerhalb von 5 Jahren nach myeloablativer Radiochemotherapie auftreten und mit einer schlechten Prognose einhergehen. Während die entstehenden sekundären Neoplasien zwar morphologisch, immunologisch und zytogenetisch gut charakterisiert sind, bleiben Fragen nach der Relevanz prädisponierender Faktoren, der Inzidenz präexistenter genetischer und funktioneller Aberrationen und die Möglichkeit einer frühzeitigen immunologischen und genetischen Diagnose offen.

Im Teilprojekt 10 des Kompetenznetzes Maligne Lymphome werden Patienten, die innerhalb und außerhalb klinischer Studien mit einer myeloabla-

tiven Radiochemotherapie behandelt wurden, hinsichtlich der Inzidenz sekundärer hämatologischer Neoplasien nachbeobachtet. Bereits vor der geplanten Hochdosistherapie werden die Patienten auf prädisponierende Defekte der DNA-Reparatur untersucht und die Inzidenz sekundärer hämatologischer Neoplasien mit diesen vorab erhobenen Daten korreliert. Im Rahmen der klinischen Nachsorge werden regelmäßige Untersuchungen zur Frühdetektion und molekulargenetischen Charakterisierung sekundärer AML/MDS durchgeführt.

Die Prognose erfolgreich hochdosistherapierter Lymphompatienten wird möglicherweise durch das Auftreten sekundärer hämatologischer Neoplasien beeinträchtigt, über deren Inzidenz nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in den letzten Jahren, bei allerdings intensiv vorbehandelten Patienten, zunehmend berichtet wird. Die zumeist therapierefraktäre Erkrankung zeichnet sich durch eine relativ schlechte Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von zum Teil weniger als einem Jahr aus.

Nach autologer Stammzelltransplantation traten bei Nachbeobachtungszeiten zwischen 3 und 6 Jahren therapieassoziierte myelodysplastische Syndrome (sMDS) und sekundäre akute myeloische Leukämien (sAML) mit einer Häufigkeit von 5–20 % auf. Die durchschnittliche Latenzzeit zwischen Stammzelltransplantation und dem Auftreten einer sAML/sMDS

betrug 1,5–5 Jahre.

Nach konventioneller Chemo- oder Radiotherapie konnten bei Lymphompatienten Risikofaktoren für das Auftreten einer therapieassoziierten sAML/sMDS identifiziert werden (Alkylantientherapie, kombinierte Radiochemotherapie, Topoisomerase-II-Inhibitoren, Splenektomie, Strahlentherapie, hohes Patientenalter). Hinsichtlich der Hochdosistherapie ergibt sich dagegen bei wesentlich geringeren Fallzahlen ein uneinheitliches Bild. Daher müssen zusätzliche, individuelle Faktoren wie z. B. DNA-Reparaturdefekte als Risikofaktoren diskutiert werden. Nicht geklärt ist die Frage, welchen Anteil Hochdosistherapie, autologe Stammzelltransplantation, vorangegangene Radio- bzw. Chemotherapien und die Grunderkrankung selbst an der Entwicklung sekundärer Neoplasien haben.

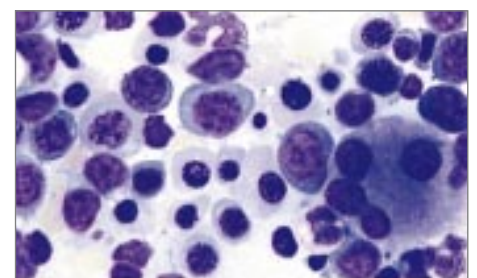


Abb. 1: sMDS mit Dyserythropoese, Dysgranulopoese und atypischen Megakaryozyten (Th. Haferlach, Labor für Leukämiediagnostik, München)

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung von Seite 2

Die rein morphologische Diagnostik eines sekundären MDS ist wegen transients dysplastischer Veränderungen nach Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation erschwert. Eine Dysgranulopoese findet sich bei nahezu allen autolog transplantierten Patienten (Abb. 1). Eine Dyserythropoese wird hingegen nicht gehäuft beobachtet. Neben der Beurteilung der Knochenmarkmorphologie sind daher zusätzliche zytogenetische Untersuchungen erforderlich (Abb. 2).

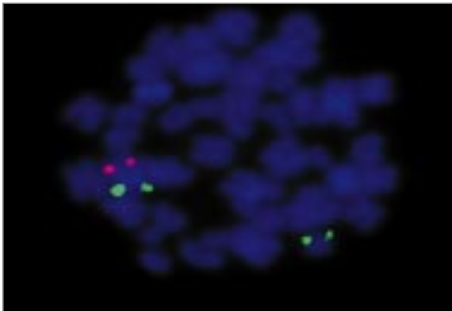


Abb. 2: Karyotyp eines sMDS mit 5q-Deletion (C. Schoch, Labor für Leukämediagnostik, München)

### Stellenwert der Hochdosistherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen

Beim Rezidiv des aggressiven Lymphoms (diffus großzellig) ist die Hochdosistherapie für Patienten unter 65 Jahren mit chemosensitiver Erkrankung als etablierte Indikation anzusehen. In der First-line-Therapie ist ein Vorteil für die Hochdosistherapie bei Hochrisiko-Patienten derzeit noch nicht gesichert. Diese Frage wird im Rahmen prospektiver, randomisierter Studien weiter geprüft.

Beim **Plasmozytom** im Stadium II und III kann die frühe Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation als Standardtherapie bei fehlenden Kontraindikationen angesehen werden. Im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie führt die Hochdosistherapie zu höheren Remissionsraten und zu einem verlängerten Überleben, besitzt jedoch kein kuratives Potenzial.

Für das **follikuläre Lymphom** wurde in der prospektiven, randomisierten Studie der Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens ein signifikanter Vorteil der Hochdosistherapie im Vergleich zu einer Erhaltungstherapie mit Interferon-alpha (75 % vs. 50 %) nachgewiesen. Beiden Therapiearmen ging eine zytoreduktive Standardtherapie voraus. Inwieweit dieser vorteilhafte Effekt auch einen positiven Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hat, ist allerdings noch nicht abschließend beurteilbar.

Bei der **chronisch lymphatischen Leukämie** gibt es bisher nur Ergebnisse kleinerer Studien zur autologen Stammzelltransplantation mit durchweg kurzen Nachbeobachtungszeiten. Voraussetzung ist zunächst ein Ansprechen auf die Primärtherapie und die erfolgreiche Stammzellapherese, wobei die hohe Kontaminationsrate des Knochenmarks und der durch periphere Stammzellmobilisierung gewonnenen Transplantate eine Eliminierung der Tumorzellen aus dem Transplantat erforderlich macht (*Purging*, CD34+ Selektion; B-Zell-Depletion).

Für das **Mantelzell-Lymphom** wird in einer prospektiven, randomisierten Studie zurzeit innerhalb der Europäischen Intergroup Study Mantelzell-Lymphome der Einsatz der Hochdosistherapie gegen eine konventionelle Erhaltungstherapie geprüft

(Koordination: Prof. Dr. W. Hiddemann und Dr. M. Dreyling, LMU München). Kleinere, nicht kontrollierte Studien mit Follow-up-Zeiten von 22–34 Monaten ergaben ein uneinheitliches Bild mit einem Gesamtüberleben von 68 % bei einem ereignisfreien Überleben von 55 % nach 3 Jahren in der Studie mit der bisher längsten Nachbeobachtungszeit.

### Studiendesign des Teilprojekts 10

Für die verschiedenen Subtypen maligner Lymphome wurden in Deutschland Studiengruppen etabliert, die entitätsspezifische Therapieansätze verfolgen. Die myeloablative Radiochemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation stellt beim malignen Lymphom eine Therapieoption dar, die bei fast allen Krankheitsentitäten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im therapeutischen Spektrum enthalten ist. Die Evaluation potenzieller Folgeschäden ist eine zentrale, entitätsübergreifende Aufgabe. Sie wird durch die Nutzung der vorhandenen Strukturen der Studiengruppen im Rahmen des Kompetenznetzes und durch die Einrichtung eines zentralen Koordinators gewährleistet.

Mit dem Teilprojekt 10 wird im Kompetenznetz Maligne Lymphome ab Januar 2001 ein Forschungsschwerpunkt gefördert, der sich mit der Erfassung und Charakterisierung sekundärer hämatologischer Neoplasien nach Hochdosistherapie niedrigmaligner und hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome befasst und zur Identifizierung individueller Risikofaktoren für die Entwicklung solcher Neoplasien, insbesondere von Defekten in der zellulären Reparaturkapazität, beitragen soll. Ziel ist die Identifizierung von Patientenkollektiven mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung sekundärer Neoplasien sowie deren frühzeitiger Nachweis anhand noch zu identifizierender molekularer und genetischer Marker. Nach konventioneller Chemotherapie können prinzipiell zwei unterschiedliche Typen von sekundären hämatologischen Neoplasien mit unterschiedlichen klinischen und molekularbiologischen Charakteristika unterschieden werden:

#### Sekundäre Neoplasien Typ I:

- nach Alkylantien
- ungünstige Prognose
- Latenzzeit 4–9 Jahre
- MDS-Vorphase
- Zytogenetik (5q-;7q-Del, komplexer Karyotyp)

#### Sekundäre Neoplasien Typ II:

- nach Topoisomerase-II-Inhibitoren (Etoposid, Anthrazykline)
- Latenzzeit 2–3 Jahre
- Zytogenetik: (t(11;?) (q23;?) (MLL-Gen, attachment sites)
- balancierte Translokationen

### Ablauf der Untersuchungen

Eingeschlossen werden Patienten, die innerhalb und außerhalb klinischer Studien mit einer myeloablativen Radiochemotherapie behandelt werden. Im Rahmen des initialen Staging und bei den routinemäßig erforderlichen klinischen Remissionskontrollen werden Proben (5 ml Heparin-, 5 ml EDTA-Knochenmark, 10 ml Heparinblut, 3 KM-Ausstriche) entnommen und an die koordinierende Zentrale geschickt. Die Versandkosten per Expressdienst werden durch die koordinierende Stelle übernommen. Um krankheitsassoziierte Effekte zu berücksichtigen,

werden als Kontrollkollektiv konventionell behandelte Patienten mit malignen Lymphomen herangezogen, die keine Hochdosistherapie erhalten. Das Material wird in München und Göttingen zentral aufgearbeitet und an beteiligte Zentren versandt. Ergänzend zur morphologischen Beurteilung der Proben kommen die im Folgenden genannten Untersuchungstechniken zur Anwendung:

### Zytogenetik

Die zytogenetische Analyse von nativem Knochenmark wird an Metaphasen konventioneller Kurzzeitkulturen durchgeführt. Ergänzend wird eine selektionierte Stammzellpopulation mittels *in-situ*-Hybridisierungsanalyse (FISH) untersucht. Dabei werden zentromerspezifische Sonden für Chromosom 7 und 8, lokoregionäre Sonden für 5q31 sowie Gensonden für den Rb-Lokus auf 13q14 und den p53-Lokus auf 17p13 eingesetzt. Ziel dieser Untersuchungen ist die frühzeitige Erfassung therapieinduzierter klonaler Sekundärneoplasien im nativen Knochenmark sowie deren Nachweis in hoch gereinigten Stammzellsubpopulationen.

### Immunphänotypisierung und Korrelation mit genetischen Alterationen

Im Rahmen der Nachuntersuchungen nach Radiochemotherapie wird ein Screening auf Evolution eines Klon mit aberranter Antigenexpression durchgeführt. Die durchflusszytometrischen Untersuchungen werden mit monoklonalen Antikörpern für die myeloische (CD13, CD14, CD15, CD33, CD61, CD65) und die lymphatische Reihe (CD2, CD7, CD19, CD56) sowie für nicht linienassoziierte Antigene (CD34, CD38, CD45, HLA-DR) durchgeführt. Das Auftreten einer Expansion von CD34+ Subpopulationen und die Inzidenz des Auftretens von Subpopulationen mit aberranter Antigenexpression werden mit dem Auftreten sekundärer hämatologischer Neoplasien korreliert. Bei Nachweis einer pathologischen Subpopulation werden diese Zellen nach Anreicherung und CD3-Depletion im Zellsorter fluoreszenzaktiviert separiert und mit verschiedenen molekularbiologischen Techniken charakterisiert (Abb. 3).

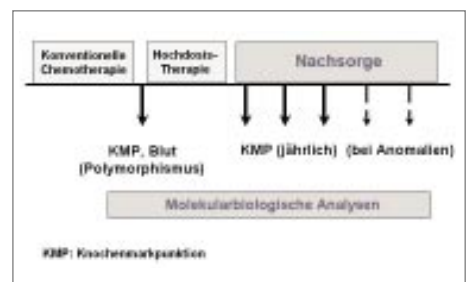


Abb. 3: Arbeitsprogramm sekundäre Neoplasien

### Analyse der Mikrosatelliten-Instabilität

Bei der Mikrosatelliten-Instabilität handelt es sich um eine genomische Instabilität der DNA, die mit einem Defekt im *Mismatch-Repair*-System verbunden ist. Die mangelnde Reparatur von Fehlern in der DNA-Replikation führt zu einer Akkumulation von Mutationen und Alterationen repetitiver Mikrosatellitensequenzen im gesamten Genom. Sie ist eng mit der Entstehung neoplastischer Veränderungen assoziiert. Als individuelle Kontrolle dient die DNA von Normalzellen des Patienten (z. B. periphere Granulozyten/T-Lymphozyten), die zu einem Zeit-

Fortsetzung auf Seite 4



punkt vor der Hochdosistherapie entnommen wurden. Bei Auftreten sekundärer hämatologischer Neoplasien wird im Bereich ausgewählter Loci die Längenänderung repetitiver Sequenzen (Mikrosatelliten-Instabilität) bzw. der Verlust eines Allels (LOH = *Loss of Heterozygosity*) der neoplastisch veränderten Zellen nachgewiesen. Um krankheitsassoziierte Effekte zu berücksichtigen, werden als Kontrollkollektiv konventionell behandelte Patienten mit malignen Lymphomen herangezogen, die keine Hochdosistherapie erhalten.

## Molekulare Charakterisierung des MLL-Gens

Chromosomale Translokationen im MLL-Gen werden insbesondere nach Exposition gegenüber Topoisomerase-II-Inhibitoren beobachtet, die u. a. in der Therapie vor Konditionierung bei niedrigmalignen Lymphomen eingesetzt werden. Der Nachweis einer Tandemduplikation im MLL-Gen geschieht über RT-PCR.

## Analyse prädisponierender genetischer und funktioneller Faktoren

Anhand von peripherem Blut, das bereits vor Hochdosis-Radiochemotherapie gewonnen wurde, sollen Faktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung sekundärer hämatologischer Neoplasien nach myeloablativer Radiochemotherapie einhergehen. Schwerpunkt bildet die Untersuchung der Polymorphismen der Entgiftungs-Phase-II-Enzyme GSTM-1 und GSTT-1. Die Verteilung dieser Polymorphismen im Kollektiv der NHL-Patienten wird mit einem regional gematchten, bereits untersuchten Normalbevölkerungskollektiv hinsichtlich der Inzidenz sekundärer hämatologischer Neoplasien verglichen.

## Projektstruktur

Das Forschungsprojekt wird aktiv von der Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome, der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Lymphome, der Deutschen CLL-Studiengruppe, der Deutschen Plasmazytom-Studiengruppe und der Europäischen Intergroup Study Mantelzell-Lymphome unterstützt. Auf den Studientreffen der einzelnen Gruppen wird über den aktuellen Stand des Vorhabens berichtet. Ein Patientenaufklärungsbogen und Dokumentationsbogen kann in Kürze auch über die Internetseite des Kompetenznetzes abgerufen werden.

Ansprechpartner für alle organisatorischen Fragen sind:

Dr. G. Herzog  
Tel.: 089-7095-2551  
E-Mail: Herzog@gsf.de

Dr. M. Dreyling  
Tel.: 089-7095-2403  
E-Mail: Dreyling@gsf.de

Zentrale für die Materialeinsendung:  
Labor für Leukämiediagnostik  
z. Hd. Dr. Herzog/Dr. Dreyling  
Medizinische Klinik III  
Klinikum Großhadern der LMU München  
Marchioninstr. 15  
81377 München

## TP 8: Cochrane Newsbreak

Die Cochrane Collaboration ist ein weltweit agierender Verbund von Ärzten, Wissenschaftlern und Patientengruppen, die den Gedanken der evidenzbasierten Medizin durch die Zusammenarbeit von interessierten Experten innerhalb so genannter *Review Groups* fördert. 15 Monate nach Beginn unseres Projekts erfolgte die Gründung der **Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG)** mit Sitz der Editorial Base in Köln.

Die Zusammensetzung der CHMG, die am 3. Oktober 2000 offiziell als internationale Cochrane Entität registriert wurde, ist international und interdisziplinär. Ihre Hauptaufgabe ist die Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten (Reviews) von wissenschaftlich fundierten klinischen Studien für maligne Lymphome und andere maligne hämatologische Erkrankungen. Zurzeit beteiligen sich rund 30 Wissenschaftler, Ärzte und Patientenvertreter aus sieben Ländern an der Erstellung der Reviews.

Ein erstes Review (Interventions for early stage Hodgkin's disease in children) ist bereits publiziert, zwei weitere Protokolle werden ab Januar 2001 in der Cochrane Library erscheinen (Alpha-Interferon for chronic myeloid leukaemia). Bislang sind 11 weitere Titel angemeldet worden.

Interessenten, die sich am Review-Prozess beteiligen wollen, können sich bei der CHMG in Köln melden.

Kontakt: Thilo Kober  
Cochrane Haematological Group  
Klinik I für Innere Medizin  
Universität zu Köln  
Joseph-Stelzmann-Str. 9  
50924 Köln  
Tel.: 0221-478-3994  
E-Mail: Thilo.Kober@medizin.uni-koeln.de

## TP 2: Telematik Qualitätsmanagement im Kompetenznetz

Das Teilprojekt Telematik umfasst unter anderem eine **Arbeitsgruppe Qualitätsmanagement**, deren Ziel es ist, die qualitätsorientierte Durchführung von Therapieoptimierungsstudien in den Studienzentralen der Lymphom-Studiengruppen zu fördern und zu harmonisieren.

Ein erstes Treffen dieser Arbeitsgruppe fand am 26./27. Oktober 2000 in Köln statt. Neben den Qualitätsmanagern der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL), der Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG) sowie der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG) nahmen auch an der Thematik interessierte Mitglieder des Kompetenznetzes Maligne Lymphome teil.

Für die Studienzentralen wurde ein Konzept für die Aufbereitung und rechnerbasierte Unterstützung von Qualitätsstandards für Therapieoptimierungsstudien entwickelt. Darüber hinaus wird die Arbeitsgruppe Kriterien erarbeiten, die die Effekte der eingeführten Qualitätssicherungsmaßnahmen evaluieren.

Die Arbeitsgruppe Qualitätsmanagement wird in regelmäßigen Abständen Arbeitstreffen veranstalten,

deren Termine zusammen mit den jeweiligen Themenschwerpunkten über den Terminkalender der Homepage des Kompetenznetzes bekannt gegeben werden. Interessierte Teilnehmer des Netzwerkes sind zu diesen Treffen herzlich eingeladen. Die Arbeitsgruppe Qualitätsmanagement wird sich in einer der nächsten Ausgaben des Newsletters ausführlich vorstellen.

### Ansprechpartner der Qualitätsmanager:

Dr. Barbara Heller  
Institut für medizinische Informatik,  
Statistik und Epidemiologie  
Universität Leipzig  
Liebigstr. 27  
04103 Leipzig  
E-Mail: Barbara.Heller@imise.uni-leipzig.de

Dr. Beate Pfistner  
AG Biometrie  
Klinik I für Innere Medizin  
Universität zu Köln  
Herderstr. 52-54  
50931 Köln  
E-Mail: Beate.Pfistner@biometrie.uni-koeln.de

## TP 1: Zentrale



Die neue Homepage des Kompetenznetzes ist freigeschaltet unter <http://www.kompetenznetz-lymphome.de>

## Aus der Vorstandsarbeit

A. Herrmann-Frank. Die Satzung des Kompetenznetzes sieht zwei Vorstandsgremien vor: den engeren und den erweiterten Vorstand. Dem engeren Vorstand gehören die Leiter der deutschen Studiengruppen für Hodgkin-Lymphome und niedrig- bzw. hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome an, jeweils ein Vertreter der Fachrichtungen Biometrie/Informatik, Strahlentherapie, Pathologie sowie ein Vertreter der niedergelassenen Hämato-Onkologen. Als Sprecher wurde Prof. V. Diehl (DHSG) gewählt. Seine Stellvertreter sind Prof. W. Hiddemann (GLSG) und Prof. M. Pfreundschuh (DSHNHL).

Aufgabe des erweiterten Vorstands ist es, den engeren Vorstand in seinen Aufgaben zu beraten, zu unterstützen und an einer Konzeptentwicklung für die langfristige Konstituierung des Netzes mitzuwirken. Auf der ersten Mitgliederversammlung des Kompetenznetzes im Januar 2000 wurden die Kandidaten für den erweiterten Vorstand nominiert. Ziel war es, ein interdisziplinäres Gremium zusammenzustellen, in dem neben Delegierten der im Kompetenznetz assoziierten Studiengruppen Vertreter aus Patientenverbänden, Ärztevertretungen, Kassenverbänden, Politik und Industrie mitwirken. Aus diesem Personenkreis konnten fol-

## Kompetenznetz Maligne Lymphome

### Engerer Vorstand

Prof. Dr. V. Diehl, DHSG  
Sprecher  
Prof. Dr. W. Hiddemann, GLSG  
Stellvertretender Sprecher  
Prof. Dr. M. Pfreundschuh, DSHNHL  
Stellvertretender Sprecher  
Prof. Dr. M. Löffler  
Biometrie/Informatik  
Prof. Dr. R.-P. Müller  
Strahlentherapie  
Prof. Dr. H. Stein  
Pathologie  
PD Dr. S. Schmitz  
Niedergelassene Hämato-Onkologen

### Erweiterter Vorstand

Prof. Dr. M. Hallek, DCLLSG  
PD Dr. M. Herold, OSHO  
Dr. P. Koch, DSGL  
Dr. E. Enghofer  
Medac/Schering Onkologie  
Prof. Dr. R. Fischer  
Dt. Krebshilfe e.V.  
Dr. U. Holtkamp  
Dt. Leukämie-Hilfe e.V.  
Dr. J. Bausch  
KV Hessen  
Dr. B. Wehrauch  
Ministerium f. Frauen, Jugend,  
Familie u. Gesundheit (NRW)

gende Mitglieder für die Vorstandsarbeit gewonnen werden: Dr. E. Enghofer, Prof. Dr. R. Fischer, Frau Dr. U. Holtkamp, Dr. J. Bausch und Frau Dr. B. Wehrauch. Im September fand die erste gemeinsame Sitzung der beiden Vorstandsgremien statt. Hier wurden den neuen Mitgliedern die Projekte und Aufgaben des Kompetenznetzes vorgestellt und Ansatzpunkte für

die gemeinsame Arbeit diskutiert. Engerer und erweiterter Vorstand werden sich künftig zweimal im Jahr treffen. Die nächste Sitzung findet am 15. März 2001 vor dem Jahressymposium des Kompetenznetzes in Köln statt. Der vom Projekträger DLR nominierte wissenschaftliche Beirat wird zu diesem Treffen eingeladen.

## FORUM DER NIEDERGELASSENEN HÄMATO-ONKOLOGEN

### TP 5: Hämato-onkologische Schwerpunktpraxen: Neue Geschäftsstelle

F. Aly, S. Schmitz. Die Geschäftsstelle des Teilprojekts 5 im Kompetenznetz Maligne Lymphome hat ihre Arbeit im August 2000 aufgenommen. Wir wollen daher die Gelegenheit nutzen, die Mitarbeiter der Geschäftsstelle, ihre Aufgaben und Ziele vorzustellen.

#### 1. Aufgaben und Ziele im Kompetenznetz

Anlass für die Einrichtung einer Geschäftsstelle ist die zentrale Koordination der gemeinsamen Arbeit der hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen in TP5. Um die angestrebten Aufgaben im Bereich der Qualitätssicherung und der evidenzbasierten Medizin zu erfüllen und den Nutzen der vom Kompetenznetz geförderten Maßnahmen nachzuweisen, ist eine die einzelnen Praxen übergreifende Analyse mit der Fragestellung notwendig, wie Patienten mit malignen Lymphomen derzeit im niedergelassenen Bereich behandelt werden. Weiterhin sollen die Zahl der Patienten, die an Studien beteiligt sind, sowie die Gründe und Hindernisse, die einer Studienteilnahme entgegenwirken, erfasst werden.

#### 2. Mitarbeiter der Geschäftsstelle

Die Geschäftsstelle ist zurzeit mit zwei Mitarbeitern besetzt:

Dr. Farid Aly war nach dem Studium der Humanmedizin in Bonn als Jungwissenschaftler im Bereich Gesundheitstelematik am Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin des DLR bis August 2000 tätig. Dort war er u. a. an der Entwicklung der Plattform für eine multimediale elektronische

Patientenakte beteiligt und hat ein Projekt zur Erstellung operationeller Systeme für die Medizin-Telematik und deren klinischer Erprobung zur Fernüberwachung beim plötzlichen Kindstod koordiniert.

Dr. Aly wird in seiner Aufgabe als Leiter der koordinierenden Geschäftsstelle von Frau Sandra Stolp unterstützt, die die Aufgaben einer medizinischen Dokumentarin übernimmt. Frau Stolp hat bisher als Clinical Research Assistant im Bereich der medizinischen Datenevaluierung und des Monitorings klinischer Studien gearbeitet.

#### 3. Aktueller Stand des Projektes

In der Arbeitsgemeinschaft „Teilprojekt 5, Hämato-onkologische und onkologische Schwerpunktpraxen im Kompetenznetz Maligne Lymphome“ haben sich 72 deutsche Schwerpunktpraxen zusammengeschlossen und zur Mitarbeit an diesem Projekt verpflichtet. Das Projekt wurde in drei Arbeitsbereiche aufgeteilt:

- Ist-Analyse der aktuellen Versorgungssituation und Datenerfassung
- Evidenzbasierte Medizin und Therapieleitlinien
- Erhöhung des Teilnahmegrades an Studien

#### Ist-Analyse der aktuellen Versorgungssituation und Datenerfassung

Koordination Dr. G. Jacobs (Saarbrücken)  
So bald wie möglich soll mit der Datenerhebung zur

Erfassung des Ist-Zustandes der Versorgung von Lymphompatienten (TP5.1) begonnen werden. Dr. Jacobs hat ein Programm erstellt, das einen Teil der für uns notwendigen Daten über die Abrechnungsdatenträger des Praxisinformationssystems erfasst. Die Daten zur eigentlichen Abrechnung der Praxis werden nicht erfasst. Die Namen der Patienten verbleiben in der Praxis des Arztes, sodass alle in der Geschäftsstelle gespeicherten Daten anonym sind. Es werden lediglich Informationen über die Behandlung von Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen erfasst. Nach ausreichender Testung des Programms und Schaffung einer intuitiv zu bedienenden Oberfläche soll das Programm an die niedergelassenen Ärzte ausgegeben werden.

Nicht alle für eine Analyse der Qualität notwendigen Daten können aus dem Abrechnungsdatenträger des Praxisinformationssystems erhoben werden. Um die fehlenden Daten zu ergänzen, wird ein zusätzlicher Fragebogen an die Ärzte entwickelt. Bei dieser Vervollständigung können auf Anfrage der Ärzte die Netzwerkassistenten des Gesamtprojektes helfen. Über den genauen Ablauf der Evaluation kann sich der Mediziner in der Geschäftsstelle (die beratend zur Seite steht) informieren.

#### Evidenzbasierte Medizin und Therapieleitlinien

Koordination Dr. A. Tsamaloukas (Hilden)  
In einem zweiten Teilprojekt (TP5.2) soll den niedergelassenen Ärzten eine spezifische, auf die Bedürfnisse der Hämato-Onkologie zugeschnittene

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung von Seite 5

EbM-Weiterbildung angeboten werden. Dies geschieht in Absprache mit der Bundesärztekammer und dem EbM-Netzwerk, sodass die Fortbildung ein Baustein sein kann zu einem von der Ärztekammer geplanten Zertifikat „Evidenzbasierte Medizin“.

## Erhöhung des Teilnahmegrades an Studien

Koordination Dr. L. Böning (München)

Über die Datenerhebung zur aktuellen Versorgungssituation kann auch die Zahl der Patienten

erfasst werden, die bereits innerhalb von Therapieoptimierungsstudien behandelt werden, sowie der Teil derer, die theoretisch für eine Studie geeignet wären, aber nicht in einer Studie eingeschlossen sind. Im zweiten Schritt werden dann die genauen Ursachen und Probleme erfasst, die dazu führen können, dass geeignete Patienten nicht in eine Studie eingeschlossen werden können.

## Kontakt:

TP5 Hämato-onkologische Schwerpunktpraxen  
Geschäftsstelle  
Dr. Farid Aly  
Friedrich-Ebert-Str. 6  
50996 Köln  
Tel.: 0221-3798580  
Fax: 0221-3798582  
E-Mail: farid.aly@uni-koeln.de

## Die Lymphomstudien-Dokumentation der niedergelassenen Onkologen

L. Böning. Vor 2 Jahren wurde die Lymphomstudien-Dokumentationsstelle der niedergelassenen Onkologen in München eingerichtet. Ziel der Einrichtung ist es, den Ist-Zustand bei Lymphompatienten in Hinsicht auf Behandlung durch niedergelassene Onkologen, Art der Behandlung und Studienteilnahme festzustellen. Ein weiteres erklärtes Ziel des Projekts ist es, durch Information über laufende Studien und Behandlungsmöglichkeiten die Teilnahme an Therapiestudien zu erhöhen. Von den knapp über 200 in Deutschland tätigen niedergelassenen Onkologen hatten initial 142 ihre Bereitschaft zur Meldung signalisiert. Letztendlich wurden in den 2 Jahren, die das Projekt besteht, knapp 2000 Lymphompatienten aus insgesamt 84 Praxen gemeldet. Ca. 10 % dieser Patienten wurden in Therapiestudien behandelt. Kritisch muss bemerkt werden, dass sich zum einen die Zahl der meldenden Praxen im Jahr 2000 gegenüber 1999 halbiert hat und zum anderen auch die Gesamtzahl der

Meldungen rückläufig war. So wurden im Jahre 2000 nur ca. 50 % der Patienten des Jahres 1999 aus 41 Praxen gemeldet. Dieser Rückgang der Patientenzahl kann eventuell auf den veränderten Meldemodus zurückgeführt werden. Während 1999 alle Patienten einer Praxis gemeldet werden mussten, waren es im Jahre 2000 nur noch die Erstdiagnosen. Der prozentuale Anteil der in Studien behandelten Patienten hat sich jedoch erhöht, sodass hier ein Trend in die richtige Richtung konstatiert werden kann. Die Hälfte aller in der Praxis behandelten Lymphome sind chronisch lymphatische Leukämien, von denen allerdings nur 7 % nach Studienprotokollen behandelt wurden. In dieser Entität liegt sicherlich das größte Potenzial für eine höhere Rekrutierung in Studien, zumal die deutsche CLL-Studiengruppe unter Leitung von Prof. M. Hallek und Prof. B. Emmerich mehrere Therapiestudien initiiert hat, in die praktisch alle CLL-Patienten eingeschlossen werden können. Die Entität mit dem höchsten Rekrutierungsanteil in Studien ist

der Morbus Hodgkin mit 35 % der gemeldeten ambulanten Patienten. Rekrutierungsraten, wie sie für die DHSG unter Leitung von Prof. V. Diehl gelten, sollten auch für andere Lymphomentitäten erreicht werden.

Die Ergebnisse der Dokumentation wurden auf dem 3. Lymphom-Workshop der niedergelassenen Onkologen am 16. Dezember 2000 in München vorgestellt.

## Weitere Information bei:

Dr. L. Böning

Elisenhof

Prielmayerstr. 1

D-80335 München

Tel.: 089-5507-9820

Fax.: 089-5507-9821

E-Mail: lymphomzentrale@hotmail.com

## STUDIENGRUPPEN

### HD-R2-Studie: Sequenzielle Hochdosistherapie bei rezidiertem Morbus Hodgkin

A. Josting, S. Wiedenmann, V. Diehl, A. Engert. Mit dem Einsatz von Hochdosistherapie (HDCT) wurde bei primär progredienten und rezidierten Hodgkin-Lymphomen in Phase-II-Studien über ein langfristiges krankheitsfreies Überleben (*Disease-free Survival*, DFS) von 30 % bis 70 % berichtet. Aufgrund fehlender randomisierter Studien galten die Ergebnisse zur HDCT jedoch nicht als bewiesen.

Mittlerweile liegen Auswertungen von zwei prospektiv randomisierten Studien der British National Lymphoma Investigation (BNLI) sowie der DHSG/EBMT (Deutsche Hodgkin-Lymphom Studien-Gruppe/European Blood and Marrow Transplant Group) vor, die beide eine Überlegenheit der HDCT gegenüber konventioneller Chemotherapie zeigen. In der BNLI-Studie wurden Patienten mit progredientem oder rezidiertem Hodgkin-Lymphom mit einer konventionell dosierten Chemotherapie (mini-BEAM) oder aber einer HDCT (BEAM) und einer autologen Knochenmarktransplantation (ABMT) behandelt. Das ereignisfreie Überleben (*Event-free Survival*, EFS) über 3 Jahre war im HDCT-Arm signifikant besser als mit konventioneller Therapie (53 % vs. 10 %). In der HD-R1-Studie der DHSG/EBMT wurden

Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv eines Hodgkin-Lymphoms eingeschlossen. Alle Patienten erhielten zunächst zwei Zyklen Dexamethason-BEAM als konventionell dosierte Salvagechemotherapie. Chemosensitive Patienten, definiert als Patienten mit wenigstens einer partiellen Remission nach 2 Zyklen Dexamethason-BEAM, wurden entweder mit zwei weiteren Zyklen Dexamethason-BEAM oder mit BEAM und autologer Stammzelltransplantation (ASCT) behandelt. Die jetzt vorliegende Endauswertung an 117 chemosensitiven Patienten zeigt einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen (*Freedom from Treatment Failure*, FFTF) für die HDCT (55 % vs. 34 %). Dieser signifikante Vorteil bestätigte sich in der Subgruppenanalyse sowohl für Früh- als auch für Spätrezidive. Wie bereits in der BNLI-Studie war das Gesamtüberleben in beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich. Dies wird im Wesentlichen darauf zurückgeführt, dass ein Anteil der Patienten, die zunächst im konventionellen Arm behandelt wurden, bei erneutem Rezidiv doch noch einer HDCT zugeführt wurde.

Sequenzielle Hochdosistherapien wurden in den letzten Jahren zunehmend bei soliden Tumoren, hämatologischen und lymphoproliferativen Erkran-

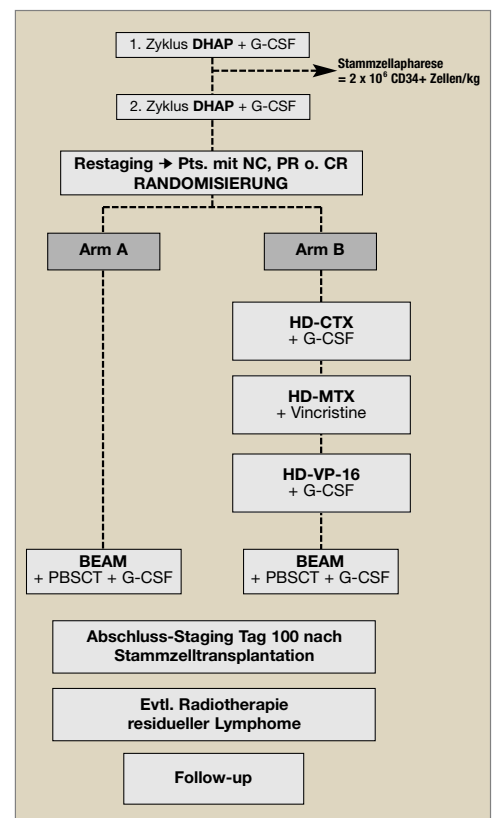


Abb. 1: Behandlungsplan

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung von Seite 6

kungen eingesetzt. Erste Ergebnisse aus Phase-I/II-Studien zeigen, dass Therapien dieser Art sicher und effektiv durchführbar sind. Entsprechend der Norton-Simon-Hypothese werden nach initialer Zytoreduktion wenige, nichtkrezresistente Substanzen in kurzen Abständen infundiert. Die Transplantation von peripheren Blutstammzellen und die Anwendung von Wachstumsfaktoren ermöglichen in der Regel die Applikation der wirksamsten Substanzen in hohen Dosierungen in ein- bis dreiwöchigen Abständen. Sequenzielle Hochdosischemotherapien eröffnen somit den Einsatz höchstmöglicher Dosierungen in kurzer Zeit (Dosisintensivierung). In einer multizentrischen Phase-II-Studie wurde die Toxizität und Effizienz einer sequenziellen HDCT bei Patienten mit progredientem und rezidiviertem Hodgkin-Lymphom geprüft. Bei der letzten Zwischenauswertung (10/2000) lag das FTF von 69 Patienten mit primär progressivem oder rezidiviertem M. Hodgkin bei 77 %, die Toxizität war akzeptabel.

Auf Basis dieser Daten hat die DHSG in Zusammenarbeit mit der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group) und der EBMT beschlossen, eine prospektiv randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten mit rezidivierten Hodgkin-Lymphomen durchzuführen. Ziel ist der prospektive Vergleich der Effektivität und Toxizität einer sequenziellen HDCT und einer Standard-HDCT. Primärer Endpunkt der Studie ist das FTF in beiden Therapiearmen. Sekundäre Endpunkte stellen die komplette Remissionsrate drei Monate nach Protokollende, das rezidivfreie Überleben, das Gesamtüberleben, die Häufigkeit von schweren Toxizitäten (WHO Grad 3 oder 4) und das Auftreten von Sekundärneoplasien dar.

Nach Registrierung bei der DHSG erhält der Patient zunächst zwei Zyklen DHAP (Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin, Cisplatin) mit G-CSF. Nach dem ersten Zyklus DHAP werden periphere Blutstammzellen gesammelt, nach dem 2. Zyklus erfolgt ein Restaging. Patienten mit kompletter oder partieller Remission oder No-Change-Status werden in die zwei Therapiearme randomisiert. Arm A beinhaltet einen Zyklus mit hoch dosiertem BEAM gefolgt von einer peripheren Blutstammzelltransplantation (PBSCT). In Arm B erhalten die Patienten einen Zyklus mit hoch dosiertem Cyclophosphamid, gefolgt von hoch dosiertem Methotrexat plus Vincristin, gefolgt von hoch dosiertem Etoposid und einen abschließenden Zyklus BEAM plus PBSCT (Abb. 1).

In die Studie eingeschlossen werden Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose eines rezidivierten Hodgkin-Lymphoms, die sich mindestens drei Monate nach Ende einer Polychemotherapie (z. B.

COPP/ABVD, ABVD, BEACOPP) mit oder ohne Radiotherapie in kompletter oder partieller Remission befanden, sowie Patienten mit multiplen Rezidiven (zweites Rezidiv ohne vorherige HDCT). Weitere Einschlusskriterien sind das Alter (18–60 Jahre), der Allgemeinzustand (ECOG < 2, Karnofsky > 70 %), das Fehlen von wesentlichen Einschränkungen der Organfunktionen sowie das Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten.

Ziel der Studie ist die Aufdeckung eines Unterschiedes von 20 % in der FTF-Rate zwischen beiden Armen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Rekrutierung von 220 Patienten in mindestens 31 teilnehmenden Kliniken die Fragestellung beantwortet wird. Diese Intergroup-Studie wird am 1. Januar 2001 aktiviert und voraussichtlich in 5 Jahren abgeschlossen sein. Diese Studie ist eine Kooperation der DHSG (Chairman: Prof. V. Diehl), EBMT (Chairman: Prof. N. Schmitz) und EORTC (Prof. J. M. M. Raemaekers, Nijmegen) unter Leitung von Prof. A. Engert und Dr. A. Josting. Die Auswertung erfolgt in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Biometrie der DHSG in Köln.

#### Ansprechpartner:

Dr. A. Josting

Dr. S. Wiedenmann

Klinik I für Innere Medizin

Universität zu Köln

Joseph-Stelzmann-Str. 9

50924 Köln

Tel.: 0221-478-6628

Fax: 0221-478-3531

E-Mail: andreas.josting@uni-koeln.de

sabine.wiedenmann@medizin.uni-koeln.de

## OSHO-Newsbreak

Am 17. und 18. November 2000 fand in Chemnitz die Herbsttagung der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO) statt. Dabei wurde über den jeweils aktuellen Stand der laufenden Lymphomstudien berichtet. Im Fortbildungsprogramm referierte Prof. M. Pfreundschuh (Homburg/Saar), über die Ergebnisse der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome und stellte die aktuelle Studiengeneration vor. Im Rahmen der Tagung fand eine Mitgliederversammlung mit Neuwahl des Vorstandes und der Studienleitkommission statt. Neuer Vorsitzender ist Prof. M. Freund, Rostock, Stellvertreter sind Prof. D. Niederwieser und Dr. A. Schwarzer, Leipzig. Als Schatzmeister ist weiterhin PD Dr. M. Herold, Erfurt, tätig.

Die Frühjahrstagung der OSHO wird am 4./5. Mai 2001 in Wörlitz stattfinden.

## Studiengruppen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome

### DHSG

Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe

Leiter: Prof. Dr. V. Diehl

Studienzentrale:

Klinik I für innere Medizin

Studiensekretariat Morbus Hodgkin, 50924 Köln

Tel. 0221-4786032, Fax 0221-4786311

E-Mail: dhsg@biometrie.uni-koeln.de

### DSHNHL

Deutsche Studiengruppe

Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

Chairman: Prof. Dr. M. Pfreundschuh

Studienzentrale: Medizinische Klinik und Poliklinik

Innere Medizin I, 66412 Homburg

Tel. 06841-163084, Fax 06841-163004

E-Mail: nhl.studiensekretariat@med-rz.uni-sb.de

### GLSG

Deutsche Studiengruppe

Niedrigmaligne Lymphome

Leiter: Prof. Dr. W. Hiddemann

Studienzentrale:

Klinikum Großhadern, Med. Klinik III

Tegernseer Landstr. 243, 81549 München

Tel. 089-699583-0, Fax 089-699583-12

E-Mail: studyce@med3.uni-muenchen.de

### DCLLSG

Deutsche CLL-Studiengruppe

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@rz.uni-muenchen.de

### DSGL

Deutsche Studiengruppe

Gastrointestinale Lymphome

Studienzentralen:

Dr. P. Koch

Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität

Abteilung A Hämatologie/Onkologie

Albert-Schweitzer-Str. 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. 06021-323010, Fax 06021-323031

### OSHO

Ostdeutsche Studiengruppe

für Hämatologie und Onkologie

Vorsitzender: Prof. Dr. M. Freund, Universität Rostock

Ernst-Heydemann-Str. 6, 18055 Rostock

Tel. 0381-494-7420, Fax 0381-494-7422

E-Mail: mathias.freund@medizin.uni-rostock.de

Ansprechpartner Lymphomstudien:

PD Dr. M. Herold, Klinikum Erfurt GmbH

Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt

Tel. 0361-781-3502, Fax 0361-781-4803 E-mail:

mherold@klinikum-erfurt.de

## KONGRESSBERICHT

### Highlights vom ASH 2000

Einer der Höhepunkte des diesjährigen ASH waren die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Margret Shipp zur **Prognose des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLCL)**, die in Zusammenarbeit mit verschiedenen Zentren in den USA und England entstanden (Abstr. 948, 2174, 2175). Der Internationale Prognoseindex, der verschiedene prätherapeutische

Parameter wie Alter und LDH einschließt, erlaubt zwar eine Abgrenzung der niedrigen und hohen Risikokategorien hinsichtlich des klinischen Outcomes von Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, nicht aber der beiden intermediären Risikogruppen (niedrig- bzw. hoch-intermediär). Durch den Einsatz der **Mikroarray-Technologie**, mit

der die Expression von 6817 Genen im Tumorgewebe von 58 Patienten mit DLCL vor CHOP-Chemotherapie bestimmt wurde, konnten zwei Patientengruppen mit hochsignifikant unterschiedlichem 5-Jahres-Überleben identifiziert werden (72 % vs. 9 %). Auch Patienten mit intermediärem Prognoseindex konnten mit Hilfe des verwendeten Modells in zwei Gruppen

Fortsetzung auf Seite 8



Fortsetzung von Seite 7

mit erheblichem Unterschied für die Überlebenswahrscheinlichkeit differenziert werden (71 % vs. 7 %). Die Arbeitsgruppe klonierte und charakterisierte in diesem Zusammenhang zwei bislang unbekannte Gene (*bal2* und *bbap*), deren Produkte die Aktivität der B-Lymphozyten zu modulieren scheinen. In DLCL-Patienten, die ihrer Krankheit erliegen, werden diese Proteine deutlich höher exprimiert als in Patienten, die eine Heilung erfahren. Die Einblicke in die Molekularbiologie der B-Zell-Lymphome werden sicherlich wachsenden Einfluss auf die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien erlangen.

Zur **Behandlungsstrategie von älteren Patienten** mit dieser Erkrankung präsentierten Coiffier und Mitarbeiter die erste Interimsanalyse einer randomisierten Studie (Abstr. 950). 60- bis 80-jährige therapie-naive Patienten mit DLCL wurden mit 8 Zyklen **CHOP ± CD20-Antikörper Rituximab** behandelt (Abstr. 950). Von 169 Patienten, welche in den Kombinationsarm randomisiert wurden, erzielten 76 % eine komplette Remission, während bei 159 Patienten im reinen Chemotherapiearm die Rate der kompletten Remissionen bei nur 60 % lag. Auch das progressionsfreie Überleben (69 % vs. 49 %) und das

Gesamtüberleben (83 % vs. 68 %) waren im immuntherapeutischen Arm signifikant überlegen. Allerdings ist die Nachbeobachtungszeit mit 12 Monaten noch sehr kurz, sodass eine endgültige Beurteilung der Daten noch nicht möglich ist. Hingewiesen werden muss in diesem Zusammenhang auch auf erste Ergebnisse der DSHNHL-Studie bei älteren Patienten, die auf eine verbesserte Wirksamkeit der CHOP-Therapie durch Intervallverkürzung (CHOP-14) hinweist. Vor Benennung eines neuen Standards in diesem Kollektiv müssen die abschließenden Analysen beider Studien abgewartet werden.

Beim **follikulären Lymphom** zeigten Fludarabin-haltige Protokolle in Kombination mit Rituximab in der Primär- und Rezidivtherapie gute Ansprechraten und einen hohen Anteil an molekularen Remissionen (Abstr. 1429, 3154, 3157, 3163). Beobachtungen aus der Zellkultur, die auf einen ausgeprägten Synergieeffekt zwischen Rituximab und Fludarabin hinweisen (Abstr. 1463), könnten eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse dieser Phase-II-Studien sein. Vielversprechende Entwicklungen in der Therapie der indolenten Lymphome sind Iod- und Yttrium-gekoppelte **Anti-CD20-Radioimmunkon-**

**jugate** (Bexxar, Zevalin), die auch bei mehrfach vorbehandelten Patienten noch gute Ansprechraten zeigten (Abstr. 2183, 2184, 3591, 4758).

Großes Interesse fanden die Updates der klinischen Studien zur **Therapie der CML** mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor STI571, die von Moshe Talpaz zusammengefasst wurden. STI571 blockiert primär die bcr-abl-Tyrosinkinase und führt auf zellulärer Ebene zum apoptotischen Tod Philadelphia-Chromosom-positiver Zellen. Die Ergebnisse erster klinischer Studien sind überaus erfolgversprechend (Abstr. 2021, 2022, 2165, 3580). Patienten in der chronischen Phase und bei Interferon-Versagen erreichten mit einer Dosis von 300 mg STI571/d oral in über 90 % eine komplette hämatologische und in annähernd 50 % eine zytogenetische Remission. Vorübergehende Remissionen wurden auch im Blastenschub für fast die Hälfte der Patienten erreicht. In der Akzeleration wurden immerhin bei 70 % der Patienten Remissionen erzielt, die dauerhaft anhalten können. Aufgrund dieser Ergebnisse wird der Stellenwert der etablierten therapeutischen Maßnahmen bei der CML neu definiert werden müssen. Derzeit wird eine randomisierte Studie durchgeführt, die STI571 gegen eine konventionelle Therapie mit Cytarabin und Interferon-alpha prüft.



## TERMINE

### Kongresse

**Symposium der Kompetenznetze in der Medizin**  
**Akute und Chronische Leukämien und Maligne Lymphome**  
anlässlich des 107. Kongresses der DGIM

24. April 2001, 9–12 Uhr, Rhein-Main-Halle Wiesbaden

Vorsitz: Volker Diehl (Köln), Rüdiger Hehlmann (Mannheim)



#### Kompetenznetz Akute und Chronische Leukämien

Myelodysplastische Syndrome –  
Wie häufig sind sie und was bedeuten sie?  
Carlo Aul (Duisburg)

CML – Neue Medikamente  
Andreas Hochhaus (Mannheim)

Informationszentrale – Praktische  
Anwendung  
Nicola Göbkuet (Frankfurt)

Minimale Resterkrankungen und „Gentest“  
Michael Kneba (Kiel)

Was gibt es Neues in der Transplantation?  
Gerhard Ehninger (Dresden)

#### Kompetenznetz Maligne Lymphome

Antikörpertherapie – Eine neue Säule in der Onkologie?  
Andreas Engert (Köln)

Non-Hodgkin-Lymphome – Die Behandlung älterer Patienten  
Lorenz Trümper (Göttingen)

Hochdosistherapie – Wunsch und Wirklichkeit  
Norbert Schmitz (Kiel)

Erfassung der psychosozialen Betreuungsbedürftigkeit  
bei ambulant behandelten Patienten mit Leukämien und  
Lymphomen

Jochen Heymanns (Koblenz)

Lymphomtherapie: Fragen und Wünsche der Patienten  
Ulrike Holtkamp (Bonn)

Weitere Informationen unter: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)  
[www.kompetenznetz-lymphome.de](http://www.kompetenznetz-lymphome.de)

### Aktuelle Termine:

16.–17. 2. 2001 Third Symposium on Immunodeficiencies and Malignancies, Berlin  
(unter der Schirmherrschaft des Kompetenznetzes Maligne Lymphome)

16. 3. 2001 Jahressymposium des Kompetenznetzes Maligne Lymphome, Köln

4.–5. 5. 2001 Frühjahrstagung der OSHO, Wörlitz

22.–25. 9. 2001 5th International Symposium on Hodgkin's Disease, Köln  
Deadline for Abstract Submission: 31. 3. 2001

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage unter <http://www.kompetenznetz-lymphome.de>

## IMPRESSUM

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

Wissenschaftliche Leitung  
Dr. Markus Sieber KÖLN

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

Unter Mitarbeit von  
Dr. Lothar Böning MÜNCHEN  
Dr. Martin Dreyling MÜNCHEN  
Prof. Dr. Andreas Engert KÖLN  
Prof. Dr. Michael Hallek MÜNCHEN  
PD Dr. Michael Herold ERFURT  
Dr. Peter Koch MÜNSTER  
Dr. Susanne Staar KÖLN  
Prof. Dr. Lorenz Trümper GÖTTINGEN  
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, 50924 KÖLN

E-Mail: [lymphome@medizin.uni-koeln.de](mailto:lymphome@medizin.uni-koeln.de)  
<http://www.kompetenznetz-lymphome.de>

Dieser Newsletter wird durch die freundliche Unterstützung der Firmen **AMGEN** und **Medac Schering Onkologie** ermöglicht.

