

Engerer Vorstand:

Prof. Dr. V. Diehl KÖLN (Sprecher), Prof. Dr. W. Hiddemann MÜNCHEN, Prof. Dr. M. Löffler LEIPZIG, Prof. Dr. R.-P. Müller KÖLN,
Prof. Dr. M. Pfreundschuh HOMBURG/SAAR, PD Dr. S. Schmitz KÖLN, Prof. Dr. H. Stein BERLIN, Prof. Dr. L. Trümper GÖTTINGEN

Nr. 3 September 2001

INHALT

Kompetenznetz

Qualitätsmanagement bei der Durchführung klinischer Studien

Seite 2

Kurzmitteilungen

TP 4: Strahlentherapie

Seite 2

TP 6: Lymphomprojekt

Seite 3

TP 8B: Cochrane

Seite 3

TP 1: Öffentlichkeitsarbeit

Seite 3

Forum der niedergelassenen Hämato-Onkologen

EbM-Schulungen für niedergelassene Hämato-Onkologen

Seite 3

4. Lymphom-Workshop 2001

Seite 4

Studiengruppen

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)

Seite 4

Deutsche Studiengruppe Chronische Lymphatische Leukämie (DCLLSG)

Seite 6

Neues aus der Industrie

Seite 7

Kongressbericht

ASCO 2001

Seite 7

Termine

Seite 8

Impressum

Seite 8



GRUSSWORT

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen,

dieser Newsletter ist schwerpunktmäßig der Arbeit der Studiengruppen gewidmet. Wir sind auf dem Gebiet der Lymphome in der glücklichen Situation, dass die klinischen Studiengruppen bereits auf eine langjährige Arbeit zurückblicken können und die Studienprotokolle zentraler Bestandteil der Behandlung von Patienten in Klinik und Praxis geworden sind. Nichtsdestotrotz ist zu befürchten, dass diese erfolgreiche Arbeit, die eindeutig die Qualität der medizinischen Versorgung von Krebspatienten verbessert hat, in Gefahr ist.

Von mehreren Kollegen – sowohl aus dem niedergelassenen als auch aus dem klinischen Bereich – ist uns mitgeteilt worden, dass die Kosten für die Behandlung von Patienten in Therapieoptimierungsstudien von einzelnen Krankenkassen nicht mehr erstattet werden. Nicht nur die Studienspezifischen Kosten, auch die Übernahme der Kosten für den normalen Versorgungsanteil werden verweigert. Erste Regressforderungen wurden bereits an die behandelnden Krankenhäuser bzw. Ärzte gerichtet.

Obwohl die Anzahl der bekannten Fälle bisher klein ist, sehen wir darin den Beginn einer Entwicklung, die das Ende für klinische Studien in Deutschland bedeuten könnte. Wir haben uns daher zusammen mit PD Dr. S. Schmitz (Vorsitzender des BNHO), Prof. Dr. H. Jürgens (Präsident der GPOH) und Frau Dr. U. Holtkamp von der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe in einem Brief direkt an Frau

Bundesministerin Ulla Schmidt gewandt, in dem wir die Brisanz dieser Entwicklung deutlich machen und um einen Gesprächstermin in Berlin bitten. In einem parallelen Schreiben wurde das Ministerium für Bildung und Forschung informiert. Denn wir befinden uns in der paradoxen Situation, dass das Forschungsministerium mit einer Summe von mehr als 200 Millionen DM die Kompetenznetze in der Medizin und damit die Entwicklung klinischer Studien unterstützt, während uns auf der anderen Seite durch die gegenwärtige Gesundheitspolitik die Basis für die Behandlung von Patienten in klinischen Studien entzogen wird.

Was ist weiterhin geplant? Im Juli hat in der Geschäftsstelle der Deutschen Krebsgesellschaft eine Sitzung stattgefunden, an der zahlreiche Vertreter der onkologischen Fachgesellschaften und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung teilgenommen haben. Als erstes Ergebnis wird im Deutschen Ärzteblatt ein Positionspapier veröffentlicht, verbunden mit dem Appell, etwaige Regressforderungen zu melden.

Anfang Oktober tagt der Gesundheitsforschungsrat in Berlin. Hauptthema der Sitzung wird auch hier die Durchführung klinischer Studien in Deutschland und die damit verbundene aktuelle Problemlage sein.

Ich bitte nun auch Sie, liebe Kolleginnen und Kollegen, uns zu unterstützen. Sollten Ihnen Fälle bekannt sein, in denen Kosten nicht erstattet oder ggf. Regressforderungen gestellt werden, schicken Sie mir diese Informationen über die Zentrale des Kompetenznetzes zu. Selbstverständlich werden wir Ihre Informationen vertraulich behandeln.

Abschließend möchte ich Sie wiederum zu zwei Symposien des Kompetenznetzes einladen: Während des DGHO/ÖGHO-Kongresses in Mannheim wird das Kompetenznetz am Montag, dem 1. Oktober 2001, mit einem eigenen Symposium vertreten sein. Ganz besonders möchte ich Sie auf unser erstes Patientenseminar aufmerksam machen, das wir anlässlich des 5th International Symposium on Hodgkin's Lymphoma zusammen mit der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe am 22. September 2001 in Köln organisieren. Wir würden uns freuen, wenn Sie diese Information auch unter Ihren Patienten bekannt machen.

Eine interessante Lektüre wünscht Ihnen

Bild nicht vorhanden

Ihr

Prof. Dr. Volker Diehl (Sprecher des Kompetenznetzes)



Beim 1. Jahressymposium des Kompetenznetzes am 16. März 2001 in Köln waren auch die Patientenvverbände vertreten: Frau Dr. Ulrike Holtkamp von der Deutschen Leukämie- und Lymphomhilfe und Herr Gerhold Emmert von der Non-Hodgkin-Lymphome Hilfe NRW. Ein Highlight des Symposiums war die Podiumsdiskussion zur "Rolle der Kompetenznetze im Gesundheitssystem", die äußerst souverän und sensibel von Frau Birgitta Lentz, Wirtschaftsjournalistin bei CAPITAL, moderiert wurde.



TP 2: Telematik – AG Qualität smanagement

Qualitätsmanagement bei der Durchführung klinischer Studien

B. Pfistner. Während es für die Durchführung von Zulassungsstudien mit dem Arzneimittelgesetz, dem Medizinproduktegesetz und der so genannten "Good Clinical Practice" verbindliche Regeln gibt, sind solche Vorgaben für die Durchführung von Therapieoptimierungsstudien bisher noch nicht vom Gesetzgeber festgelegt worden. Therapieoptimierungsstudien setzen im Falle medikamentöser Therapien nur zugelassene Arzneimittel ein und sind ein wichtiges Instrument, um neue Kombinationen zugelassener Medikamente zu testen und Behandlungsmethoden weiterzuentwickeln. Ihre Ergebnisse haben direkte Auswirkungen auf die Behandlung zukünftiger Patientengenerationen.

Arbeitsgruppe Qualität smanagement

Um so wichtiger erscheint es – auch im Hinblick auf zunehmende Ressourcenknappheit –, geeignete Qualitätsstandards auch für Therapieoptimierungsstudien zu erarbeiten, die der Deklaration von Helsinki und der "Good Clinical Practice" verpflichtet sind und die Besonderheiten von Therapieoptimierungsstudien berücksichtigen. Da die am Kompetenznetz beteiligten Studiengruppen derzeit überwiegend Therapieoptimierungsstudien durchführen, wurde im Rahmen des Teilprojektes 2 (Telematik) eine Arbeitsgruppe Qualitätsmanagement ins Leben gerufen, die unter anderem solche Qualitätsstandards erarbeiten soll.

Darüber hinaus ist es Aufgabe der Arbeitsgruppe, informatische Konzepte und rechnerbasierte Werkzeuge zur Qualitätssicherung zu entwickeln, die die qualitätsorientierte Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Studien unterstützen sollen. Über diesen Teil der Arbeit wird in einer späteren Ausgabe des Newsletters berichtet.

Breit gestreute Kompetenzen

In der Arbeitsgruppe arbeiten neben den Qualitätsmanagern, die dezentral in den drei Studiengruppen GLSG, DSHNHL und DHSG angesiedelt sind, weitere Vertreter der Studiengruppen und Teilprojekte mit. Außerdem sind externe Qualitätsmanagement-Fach-

gruppen, beispielsweise aus dem Verbund der Koordinierungszentren für klinische Studien, beteiligt. Indem auf diese Weise breit gestreute Kompetenzen einbezogen werden, wird eine tragfähige Basis für Qualitätssicherungsmaßnahmen im Kompetenznetz angestrebt.

Vier Themenkomplexe

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich bei der Erarbeitung von Qualitätsstandards für die Durchführung von Therapieoptimierungsstudien vor allem mit vier großen Themenkomplexen:

Good Clinical Practice

Die Vorgaben der "Good Clinical Practice" sollen in Anlehnung an das Arzneimittel- und das Medizinproduktegesetz so konkretisiert werden, dass sie der besonderen Situation von Therapieoptimierungsstudien Rechnung tragen und zugleich die Effizienz und die Evidenz der Studien gewährleisten. Diese Konkretisierung erfolgt durch formalisierte Handlungsanweisungen, die so genannten "Standard Operating Procedures" (SOPs). Bevor sie schließlich eingeführt werden, müssen diese SOPs in den Studiengruppen und im Kompetenznetz einen Begutachtungsprozess durchlaufen. Die Arbeitsgruppe entwickelt zurzeit eine internetfähige Software, die bei der Erstellung und weiteren Aktualisierung des SOP-Systems eingesetzt werden soll.

Studiendokumente

Parallel zum Aufbau des SOP-Systems wird ein Master-Protokoll für Therapieoptimierungsstudien erarbeitet, das die Erstellung zukünftiger Studienprotokolle erleichtert, indem es alle in den SOPs festgehaltenen essenziellen Bestandteile eines Studienprotokolls vorgibt. Außerdem sollen die Dokumentationsbögen der Studiengruppen GHSG, DSHNHL und GLSG harmonisiert werden, um eine rechnerbasierte Dokumentation vorzubereiten und zu erleichtern. Dazu wird gemeinsam mit den Netzwerkassistenten und in Zusammenarbeit mit Medizinern teilnehmender Zentren die Doku-

mentation von beispielsweise Befallslokalisationen, Laborwerten und Nebenwirkungen verglichen und so weit wie möglich aneinander angeglichen.

Begriffsdefinitionen

In ähnlicher Weise wird auch die Angleichung von Fachbegriffen angestrebt, da diese bislang z.T. nicht einheitlich definiert waren (z.B. Bulk-Definitionen) und unterschiedlich verwendet wurden. Dazu werden häufig verwendete Begriffe gesammelt und mit den jeweiligen Experten diskutiert. Auch hier ist es das Ziel, die Arbeit der Ärzte in den teilnehmenden Zentren und der Dokumentare zu vereinfachen sowie die rechnergestützte Dokumentation vorzubereiten.

Evaluation

Um den Erfolg von qualitätssichernden Maßnahmen einschätzen zu können, muss die Dokumentationsqualität in den Studienzentren vor und nach der Einführung dieser Maßnahmen evaluiert werden. In einem ersten Schritt wird derzeit der Ist-Zustand der Dokumentationsqualität in den Studienzentren der GLSG, DSHNHL und DHSG erhoben.

Das nächste Treffen der Arbeitsgruppe Qualität smanagement findet am 11./12. Oktober 2001 in Köln statt.

Dort werden erste Ergebnisse aus dem Vergleich der Dokumentationsbögen und aus der Evaluation der Dokumentationsqualität in den Studienzentren vorgestellt. Interessenten erhalten weitere Informationen über die Homepage des Kompetenznetzes oder bei:

Dr. Beate Pfistner
AG Biometrie
Klinik I für Innere Medizin
Universität zu Köln
Herderstr. 52-54
50931 Köln
Tel.: 0221-478-5479
E-Mail: Beate.Pfistner@biometrie.uni-koeln.de

TP 4: Strahlentherapie

Neue Kommunikationsstrukturen

A. Schneeweiß. Die strahlentherapeutischen Referenzzentren der Lymphomstudien (DHSG, GLSG und DSHNHL) haben zum Ziel, die Qualität der Radiotherapie bei Patienten mit malignen Lymphomen flächendeckend zu sichern. Dazu wird die komplette diagnostische Bildgebung eines Patienten benötigt. Der Radiotherapieplan wird dann zentral erarbeitet und dem behandelnden Strahlentherapeuten vorgegeben.

Neue Kommunikationsstrukturen sollen eine kurzfristige Überprüfung der Therapie zwischen Radiotherapiezentren und Studienteilnehmern mit Austausch weiterer Patienteneigenschaften sowie den kurzfristigen Abgleich der Dokumentation gewährleisten. Ein DV-gestützter Bilddatentransfer wird aufgebaut. Bis zum Ende des Jahres 2001 werden fünf der Strahlentherapiezentren für die Über-

nahme und Verarbeitung digitaler Bilder ausgerüstet und in der Lage sein, Bilddaten über öffentliche Netze auszutauschen.

Derzeit geht der weitaus größte Teil der Bildgebung der Studienfälle noch in Form von Filmen in den Referenzzentren ein. Für alle Kooperationspartner, die im Rahmen der Lymphomstudien Bildmaterial an die Strahlentherapie-Zentren und Referenzzentren einsenden, empfiehlt es sich, im Hinblick auf Erstellungskosten, Postlaufzeiten und vereinfachte Weiterverarbeitung zu prüfen, inwieweit diese Bildgebung den Referenzzentren in digitaler Form auf CD-ROM zur Verfügung gestellt werden kann. Derzeit können derartige Einsendungen an den Referenzzentren der Kliniken für Strahlentherapie am Klinikum in Köln und in Homburg/Saar verarbeitet werden.

Kooperationspartner, die dazu übergehen möchten, die Bildgebung in digitaler Form zu übersenden, können sich bezüglich der zu beachtenden Anforderungen in der Zentrale des Teilprojekts 4 informieren:

Kontakt:
Prof. Dr. R.-P. Müller
Projektleiter
Angelika Schneeweiß
Koordination Aufbau Bilddatenaustausch
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität zu Köln
Tel.: 0221-478-6807
Fax: 0221-478-6158
E-Mail: angelika.schneeweiss@medizin.uni-koeln.de
oder
referenzstrahlentherapie-koeln@medizin.uni-koeln.de

Fortsetzung von Seite 7

Therapie ohne Verzögerung des Stammzell-Engraftments (CR 57%, geschätztes 1-Jahres-Überleben 78%).

Auch in der Therapie der CLL könnten chemoimmuntherapeutische Ansätze zukünftig vermehrt an Bedeutung gewinnen. In einer randomisierten Phase II-Studie (Abstract 1116) wurden nicht vorherbehandelte CLL-Patienten mit der Kombination von Fludarabin und Rituximab behandelt. Dabei wurde die Antikörpertherapie entweder parallel oder aber konsolidierend, d.h. 2 Monate nach Abschluss der Fludarabin-Therapie geprüft. Beide Schemata zeigten sehr gute Ansprechraten, wobei bei dieser Zwischenauswertung tendenziell die parallele Gabe

des Antikörpers bessere Ergebnisse zeigte (100% RR/48% CR vs. 86% RR/38% CR).

Von besonderem Interesse für die Therapie der CLL ist der vor kurzem für die fortgeschrittene CLL zugelassene Anti-CD52-Antikörper CAMPATH-1H. In einer Studie des MD Anderson Cancer Center (Abstract 1132) wurde der Antikörper als 4- bis 8-wöchige Konsolidierungstherapie zur Behandlung der minimalen Resterkrankung bei 29 Patienten eingesetzt, die auf eine Chemotherapie mit CR oder PR ansprachen. In der ersten Dosisstufe (10 mg CAMPATH-1H 3 x wöchentlich für 4 Wochen) konnte der Remissionsstatus bei 41% der Patienten verbessert werden,

mit der höheren Dosierung von 30 mg bei 3/5 Patienten. Bei 33% der Remissionen konnte eine PCR-Negativität erreicht werden. An Nebenwirkungen traten bei allen Patienten Fieber und Schüttelfrost sowie bei 50% der Patienten Hautausschlag und Übelkeit auf. Eine besondere Aufmerksamkeit muss auf Infektionen gerichtet werden: Neben bakteriellen Infektionen wurden insbesondere CMV-Reaktivierungen beobachtet, so dass die Autoren bei allen weiteren Patienten eine Prophylaxe mit Gancyclovir durchführen werden.

Die Abstracts des ASCO sind unter www.asco.org einzusehen.

TERMINE

Kongresse

Symposium des Kompetenznetzes Maligne Lymphome

anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der DGHO und ÖGHO

01. Oktober 2001, 15.45-17.15 Uhr, Congress Center Mannheim

Vorsitz: V. Diehl (Köln), W. Hiddemann (München)

Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome	M. Dreyling (München)
Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome	M. Pfreundschuh (Homburg/Saar)
Hodgkin-Lymphome	A. Engert (Köln)
Therapie älterer Patienten	L. Trümper (Göttingen)
Chronisch-lymphatische Leukämie	M. Hallek (München)
Transplantationsassoziierte Lymphome	S. Oertel (Berlin)



Die Kompetenznetze Akute und Chronische Leukämien sowie Pädiatrische Onkologie werden am 02. respektive 03. Oktober im Rahmen der DGHO-Jahrestagung ebenfalls Symposien veranstalten.

Aktuelle Termine:

- 22. – 25. 09. 200 1 5th International Symposium on Hodgkin's Disease, Köln
- 22. 09.200 1 Patientenseminar zum Thema Maligne Lymphome, veranstaltet vom Kompetenznetz Maligne Lymphome und der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe im Rahmen des 5. Internationalen Hodgkin-Symposiums, Köln
- 29.09.200 1 Sitzung der Deutschen CLL-Studiengruppe, Mannheim
- 30.09.–03.10.200 1 Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO-Jahrestagung, Mannheim)
- 01.10.200 1 Mitgliederversammlung der "Arbeitsgemeinschaft Hämato-Onkologische Schwerpunktpraxen im Kompetenznetz Maligne Lymphome" (DGHO-Jahrestagung, Mannheim)
- 31.10.–08.11.200 1 Gemeinsamer Stand der Kompetenznetze in der Medizin bei der Science-Street im Gürzenich, Köln
- 16.–17.11.200 1 Projektleitertreffen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome, Köln
- 16. –17.11.200 1 Herbsttagung der OSHO, Greifswald
- 16.–17.11.200 1 EbM-Kurs für niedergelassene Hämato-Onkologen, Köln
- 14.–15.12.200 1 4. Lymphom-Workshop für niedergelassene Hämatologen und Onkologen, Freising
- 14.–15.12.200 1 Treffen aller Kompetenznetze in der Medizin in Darmstadt

Weitere Informationen unter www.kompetenznetz-lymphome.de

IMPRESSUM

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

Redaktion und Lektorat
Antje Schütt KÖLN
Georg Mansmann KÖLN
PD Dr. Annegret Herrmann-Frank KÖLN (Leitung)

Unter Mitarbeit von
Dr. Lothar Böning MÜNCHEN
PD 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 HOMBURG/SAAR
sowie den Projektleitern des Kompetenznetzes

Layout / Druck
green - Agentur für vernetzte Kommunikation 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
www.kompetenznetz-lymphome.de

Die Inhalte namentlich gekennzeichnete Beiträge liegen in der Verantwortung der jeweiligen Autoren.

TP 6: Kölner und Saarländisches Lymphomprojekt

U. Paulus. Zum Ende des ersten Projektjahres wurde eine Meinungsumfrage zum Bekanntheitsgrad und zur Akzeptanz des Kölner und Saarländischen Lymphomprojektes bei Kölner Ärzten gestartet. Dabei wurde das Patientenbuch überwiegend positiv beurteilt. Es wurde auch deutlich, dass sich Ärzte eine Entlastung bei der Dokumentation sowie eine finanzielle Honorierung ihrer Mehrarbeit wünschen.

Den beteiligten Pathologen wird die Mitarbeit im Lymphomprojekt seit Juli 2001 vergütet. Für die

behandelnden Ärzte übernehmen die Projektärzte auf Anforderung die Information und Aufklärung der Patienten und die Dokumentation im Patientenbuch. Werden diese Leistungen vom behandelnden Arzt selbst erbracht, so werden diese dem Umfang entsprechend vergütet. Damit sollen die schon sehr guten Melde- und Rekrutierungszahlen weiter gesteigert werden.

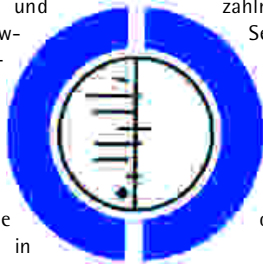
Kontakt:

Dr. Ursula Paulus
Projektleiterin
AG Biometrie
Klinik I für Innere Medizin
Universität zu Köln
Herderstr. 52-54
50931 Köln
Tel.: 0221-478-3553
E-Mail: Ursula_Paulus@biometrie.uni-koeln.de

TP 8B: The Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG)

T. Kober. Die Aufbauarbeit der Gruppe ist abgeschlossen. Das Editorial Team wurde im März dieses Jahres von 7 auf 9 Mitglieder erweitert. Die internationale Ausrichtung des Teams ist durch Editoren in England, Kanada, USA, Dänemark und Deutschland gewährleistet. Die Review-Aktivitäten der CHMG sind in den letzten 12 Monaten deutlich angestiegen. Waren es im Juni 2000 noch vier angemeldete Reviewtitel (ohne Berücksichtigung bereits publizierter Reviews oder Protokolle), sind es im August 2001 bereits zehn Titel. Eine detaillierte Liste aller fertigen bzw. in Arbeit stehenden CHMG Reviews und Protokolle befindet sich auf den entsprechenden Seiten der Homepage des Kompetenznetzes (<http://www.kompetenznetz-lymphome.de>).

Neben den in der Cochrane Library publizierten Reviews und Protokollen war bzw. ist die CHMG Editorial Base auf internationalen und nationalen medizinischen Kongressen und Symposien mit Vorträgen und Postern vertreten. Dazu gehören das 6. Europäische Hämatologen Treffen (2001 EHA-6, Frankfurt, Juni 2001), das 3. Deutsche EBM Symposium (Köln, September 2001), das 5th International Symposium on Hodgkin's Lymphoma (Köln, September 2001) und das diesjährige Cochrane Colloquium in Lyon (Oktober 2001).



Ein wichtiger Teil der CHMG-Aktivitäten wird der Aufbau des Consumer-Netzwerkes sein. Hierzu wird von der Consumer-Koordinatorin Sabine Kluge ein entsprechendes Konzept erarbeitet. Mit einem an zahlreiche Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen verteilten Faltblatt wirbt die CHMG für die Consumereinbindung.

Den Flyer „Patienteninformation – Helfen Sie uns dabei, Ärzte und Patienten auf dem Laufenden zu halten“ können Sie beim Projektkoordinator der CHMG bestellen.

Kontakt

Prof. Dr. Andreas Engert
Projektleiter
Klinik I für Innere Medizin
Universität zu Köln
Tel.: 0221-478-5966
E-Mail: a.engert@uni-koeln.de

Thilo Kober

Projektkoordinator
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 15
50924 Köln
Tel.: +49 (0)2 21-71 07 70 19
E-Mail: Thilo.Kober@medizin.uni-koeln.de

TP 1: Zentrale – Netzübergreifende Öffentlichkeitsarbeit

A. Schütt. Seit dem Frühjahr 2001 kooperieren die Kompetenznetze in der Medizin auch im Bereich Öffentlichkeitsarbeit. Die Arbeitsgruppe, die in Zusammenarbeit mit dem DLR stattfindet und vom BMBF finanziell unterstützt wird, erstellt derzeit ein Internetportal, eine Basispressemappe sowie eine Broschüre gemeinsam für alle Kompetenznetze. Während der Science Street im Kölner Gürzenich, die im Rahmen des Jahres der Lebenswissenschaften vom 31. Oktober bis 09. November 2001 stattfindet, haben die Kompetenznetze die Möglichkeit erhalten, sich mit einem gemeinsamen Stand zu präsentieren. Im Rahmen des Treffens aller Kompetenznetze in Darmstadt soll eine Pressekonferenz organisiert werden, die u.a. die Problematik der Durchführung von klinischen Studien zum Thema haben soll. Weitere öffentlichkeitswirksame Aktionen sollen folgen, Vorschläge und kreative Ideen hierzu sind herzlich willkommen.

Das Internetportal der Kompetenznetze soll in den nächsten Wochen unter der URL <http://www.kompetenznetze-medin.de> aktiviert werden.

Kontakt

Antje Schütt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Zentrale des Kompetenznetzes
Tel.: 0221-478-7405
E-Mail: antje.schuett@medizin.uni-koeln.de

FORUM DER NIEDERGELASSENEN HÄMATO-ONKOLOGEN

TP 5: Hämato-onkologische Schwerpunktpraxen EbM-Schulungen für niedergelassene Hämato-Onkologen

F. Aly, A. Ts amaloukas. Hämato-onkologische Patienten haben oft sehr komplexe Krankheitsbilder, die ein hohes Maß an Therapie und Diagnostik erfordern. Die Herausforderung für den behandelnden Arzt in der Regelversorgung ist es, eine suffiziente Diagnostik und Therapie durchzuführen, die unnötige Maßnahmen vermeidet, ohne eine Unterversorgung des Patienten zu bewirken. Evidence-based Medicine (EbM) unterstützt den Arzt darin, die

Relevanz von Informationen einzuschätzen, indem sie ihm die dazu notwendigen Werkzeuge an die Hand gibt. Dies ist ein wichtiger Schritt im Umgang mit dem rasanten Zuwachs an Information. Das Ziel der Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Hämato-Onkologen im Kompetenznetz Maligne Lymphome ist es, die Werkzeuge der Evidence-based Medicine in der Regelversorgung von hämato-onkologischen Patienten einzusetzen.

Daher bietet das Teilprojekt 5 des Kompetenznetzes in Zusammenarbeit mit der AG Klinische Ökonomie der Universität Ulm (<http://www.uni-ulm.de/cebml/>) seinen Teilnehmern Grundlagen- und Erweiterungskurse zur Evidence-based Medicine an, die speziell auf die Bedürfnisse niedergelassener Hämato-Onkologen ausgerichtet sind. In einem zweitägigen Seminar wird dargestellt, was unter Evidence-based Medicine zu verstehen ist und weshalb diese nicht

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung von Seite 3

ohne die drei Säulen "Attitude, Skills & Knowledge" bestehen kann. In Kleingruppen werden die grundlegenden Methoden der Evidence-based Medicine zur Bewertung einer Therapie- und einer Diagnostik-Studie erarbeitet. Hierbei wird auch das Thema Leitlinie angesprochen. Die Teilnehmer sollen am Ende des Kurses beurteilen können, ob eine Studie hält, was sie verspricht.

Es wird erläutert, was eine "Number Needed to Treat" und eine "Likelihood-Ratio" ist und wie diese Kriterien auf den ersten Blick verraten, ob eine Therapie und ein diagnostischer Test klinisch von Bedeutung sind. Es werden Techniken an die Hand gegeben, mit denen sich die erlernten Methoden umsetzen lassen.

Um den Ärzten den Einsatz von Methoden der Evidence-based Medicine zu erleichtern, wurde die Vorgehensweise nach den Konzepten von Porzsolt (Porzsolt et al., ZaeFQ (2000) 94: 619-620) formalisiert und in sechs Schritte unterteilt:

1. Präzisierung der Fragestellung, die mit den Methoden der Evidence-based Medicine beantwortet werden soll. Nach den Vorschlägen von

- Sackett (Sackett et al., Churchill Livingstone, 1997) wird eine vierteilige konkrete Frage erarbeitet.
2. Beantwortung der gestellten Frage mit interner Evidenz.
3. Recherche der externen Evidenz.
4. Kritische Bewertung der externen Evidenz in Bezug auf Validität, klinische Relevanz und Anwendbarkeit am Patienten.
5. Abstimmung zwischen interner und externer Evidenz.
6. Bewertung des erzielten Ergebnisses.

Evidence-based Medicine wird vom Netz der hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen als der gewissenhafte Gebrauch der besten verfügbaren Quellen bei der Entscheidung über die Behandlung einzelner Patienten verstanden. Ein wesentlicher Aspekt hierbei ist die Verbindung von individueller klinischer Fachkenntnis mit den besten verfügbaren externen Quellen klinischer Evidenz aus systematischer Forschung. Unter individueller klinischer Fachkenntnis verstehen wir das Können und das Urteil, das Ärzte durch klinische Erfahrung in ihrer täglichen praktischen Arbeit erwerben. Ohne

klinische Erfahrung läuft der Arzt Gefahr, Evidenz im Sinne von "Kochbuchmedizin" zu handhaben, denn sogar exzellente Evidenz aus externen Quellen kann auf einen individuellen Patienten nicht anwendbar oder für ihn unangebracht sein. Über den Prozess der formalen Entscheidungsfindung in sechs Schritten soll der behandelnde Arzt bei der Anwendung evidenzbasierter Verfahren unterstützt werden und erhält die Möglichkeit, seine eigene Erfahrung einzubeziehen. Der erste Kurs fand Anfang Mai 2001 in Köln statt und stieß auf sehr gute Resonanz.

Der nächste EbM-Kurs findet am 16./17.1.2001 in Köln statt.

Kontakt:
Dr. Farid Aly
 Hämato-onkologische Schwerpunktpraxen
 Geschäftsstelle
 Friedrich- Ebert-Str.6
 50996 Köln
 Tel. 0221-379-8580
 Fax. 0221-379-8582
 E-Mail: Farid.Aly@uni-koeln.de

4. Lymphom-Work shop für niedergelassene Hämato-Onkologen

L. Böning, S. Schmitz. Die Lymphom-Studiendokumentation der niedergelassenen Onkologen und das Teilprojekt der Schwerpunktpraxen im Kompetenznetz Maligne Lymphome haben für die Zukunft eine noch engere Kooperation vereinbart. So wird der jährliche Lymphom-Workshop für niedergelassene Hämatologen/Onkologen in Zukunft als gemeinsame Veranstaltung durchgeführt. Die Federführung und Leitung der Veranstaltung bleibt weiter in den Händen von Herrn Dr. Böning von der Lymphom-Studiendokumentation.

Von verschiedenen Seiten ist uns die Frage gestellt worden, inwieweit sich die beiden Projekte inhaltlich

überschneiden. Wir möchten an dieser Stelle noch einmal darauf hinweisen, dass sich die Projekte vielmehr ergänzen. Ziel des Münchener Lymphom-Projektes ist es, möglichst alle Lymphompatienten in den hämato-onkologischen Praxen zu erfassen. Im Projekt des Kompetenznetzes geht es dagegen darum, die Versorgungskette der Patienten in einer Stichprobe von Praxen nachzuvollziehen.

Wir möchten Sie heute schon auf den 4. Lymphom-Work shop für niedergelassene Hämatologen/Onkologen hinweisen, der am 14./15.12.01 in Freising stattfinden wird.

Kontakt:
Dr. L. Böning
 Elisenhof
 Prielmayerstr. 1
 80335 München
 Tel.: 089-5507-9820
 Fax: 089-5507-9821
 E-Mail: lymphomzentrale@hotmail.com
PD Dr. S. Schmitz
 Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie
 Sachsenring 69
 50667 Köln
 Tel.: 0221-9318-220
 Fax: 0221-9318-229
 E-Mail: oncokoln@netcologne.de

STUDIENGRUPPEN

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)

M. Pfreundschuh. Unter dem Begriff "hochmaligne oder aggressive Non-Hodgkin-Lymphome" werden Erkrankungen des lymphatischen Systems zusammengefasst, die durch ein aggressives und 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 schnell wachsenden Lymphomzellen sich zu einem großen Teil in einer Chemotherapie-empfindlichen Wachstumsphase befinden. Da die Heilungsmöglichkeiten bei einem Rückfall sehr beschränkt sind, konzentrieren sich die Bemühungen der Onkologen auf die Optimierung der Erstbehandlung. Die Optimierung der Therapieergebnisse bei aggressi-

ven Lymphomen, die in den letzten 25 Jahren nicht mehr entscheidend verbessert werden konnten, ist das erklärte Ziel der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL), die aus der Marburger (Prof. Dr. K. Havemann) und der Kieler/Essener Lymphomgruppe (Prof. Dr. G. Brittinger) hervorgegangen ist und sich Ende 1993 unter der Leitung von Prof. Dr. M. Pfreundschuh (Homburg) konstituiert hat.

Die DSHNHL hat seit 1993 mehr als 2500 Patienten in Therapiestudien der Phasen II und III rekrutiert: Sie hat sich damit innerhalb von wenigen Jahren als eine der schlagkräftigsten Studiengruppen weltweit auf dem Gebiet der aggressiven Lymphome etabliert. Dies war nur möglich durch die Unterstützung der

Deutschen Krebshilfe, die die DSHNHL seit 1994 fördert.

Etablierung von Strukturen zur Qualitätssicherung

Die DSHNHL hat wichtige Strukturen der Qualitätssicherung geschaffen: So wurden eine Referenzpathologie (Leitung Prof. Dr. A. Feller, Lübeck) sowie eine Referenzstrahlentherapie (Leitung Prof. Dr. C. Rübe, Homburg) eingerichtet. Durch zeitgerechte Einschaltung dieser Referenzzentren haben Studienpatienten die Gewähr, dass ihre Diagnose einer Zweitbegutachtung unterzogen wird - bei bis zu 10% der Fälle wird durch die Referenzpathologie die Diagnose korrigiert - und dass im Falle einer Strahlentherapie die Behandlung auf international höchstem Niveau erfolgt.

Fortsetzung von Seite 4

Beratung von teilnehmenden Ärzten und hilfesu- chenden Patienten

Neben dem zentralen Studiensekretariat in Homburg, der Biometrie in Leipzig (IMISE) sowie den klinischen Kompetenzzentren in Hamburg (Krankenhaus St. Georg) und der Universität Göttingen sorgt die enge Zusammenarbeit mit dem Referenzpanel der Lymphopathologen und der Referenzstrahlentherapie in Homburg für eine rasche und kompetente Beratung von teilnehmenden Ärzten und hilfesu- chenden 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 randomisier- ten klinischen Studien zu prüfen.

1. Studiengeneration der DSHNHL: Fortschritte in der Behandlung aggressiver Lymphome nach 25- jährigem Stillstand

Während die meisten Arbeitsgruppen Wachstumsfaktoren der Blutbildung wie G-CSF und GM-CSF zur Erhöhung der Dosis einsetzten, beschränkt die DSHNHL in der NHL-B-Studie einen anderen Weg: G-CSF wurde eingesetzt, um die Chemotherapie nach dem CHOP-Schema anstatt alle 3 alle 2 Wochen zu wiederholen. Gleichzeitig wurde geprüft, ob die Hinzunahme von Etoposid (CHOEP-Schema) die Ergebnisse weiter verbessern kann. Die NHL-B-Studie wurde zum einen bei älteren Patienten (60-75 Jahre), zum anderen bei jungen sog. "Niedrig-Risiko-Patienten" durchgeführt. Als letztere wurden Patienten im Alter von 18-60 Jahren mit einem nicht erhöhten Serum-LDH-Wert vor Therapie definiert, was als Surrogat-Marker für vergleichsweise langsam wachsende Tumoren gilt. Eine erste geplante Zwischenauswertung von 959 der insgesamt 1697 Patienten ergab überraschende Ergebnisse. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 34 Monaten zeigt sich bei den älteren Patienten, dass eine Verkürzung der Therapieintervalle zu signifikant bes- serten Ergebnissen führt. Bei älteren Patienten mit

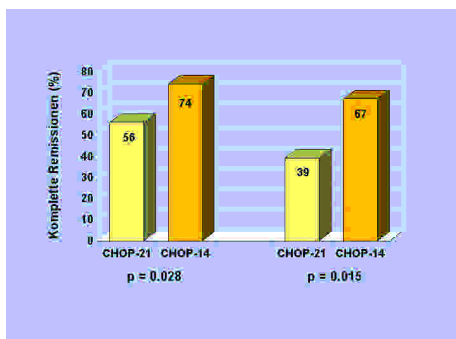


Abb. 1: NHL-B-Studie – Patienten >60 Jahre (n=456), l. Teil: alle Patienten (n=456), r. Teil: Patienten mit erhöhter LDH (n=213);

erhöhter LDH erhöhte sich die Remissionsrate von 39% auf 67% (Abb. 1). Damit wurde erstmals bewiesen, dass der seit 25 Jahren geltende Gold-Standard CHOP-21 zumindest bei älteren Patienten signifikant verbessert werden

kann (p=0,015). Zeitverkürzung plus Hinzunahme von Etoposid (CHOEP-14) erwies sich bei den älteren Patienten jedoch als nebenwirkungsreich und führte zu keiner wesentlichen Verbesserung. Im Gegen- satz hierzu wurde die Hinzunahme von Etoposid von den jüngeren Patienten sehr gut vertragen und erreichte bei diesem Patientenkollektiv eine Verbes- serung der Remissionsraten. Da die jungen "Niedrig- Risiko-Patienten" ausschließlich normale LDH-Werte (langsam wachsende Tumoren) hatten, ist es nicht

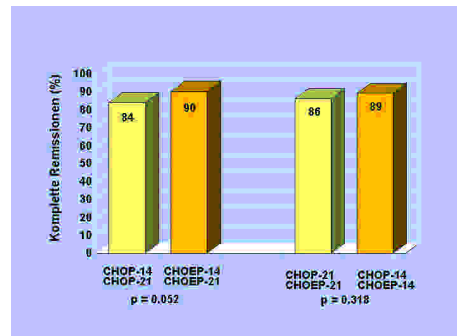


Abb. 2: NHL-B-Studie – Patienten ≤60 Jahre mit normaler LDH (n=503)

l. Teil: Effekt v. Etoposid
r. Teil: Effekt v. Zeitintensivierung
verwunderlich, dass hier die Verkürzung der Therapie- intervalle keinen wesentlichen Effekt hatte (Abb. 2).

Bei jungen Hochrisiko-Patienten konnte der Einsatz von Hochdosis-Therapien mit autologer Stammzell- transplantation bisher keine Verbesserung der Ergebnisse im Vergleich zum bisherigen Referenz- Standard CHOP-21 erreichen. Die DSHNHL sieht einen wichtigen Grund für dieses Versagen in der Tatsache, dass bisherige Hochdosis-Regime Zytostatika einset- zen, die nicht zur "ersten Wahl" bei aggressiven Lymphomen gehören. Prof. Dr. N. Schmitz (jetzt Hamburg) entwickelte deshalb mit Mega-CHOEP ein Hochdosis-Protokoll, bei dem die bei aggressiven Lymphomen wirksamsten Medikamente (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid) signifikant eskaliert in 4 Zyklen appliziert werden, davon in den letzten 3 Zyklen in einer Dosis, die eine Stammzelltrans- plantation nötig macht. Diese intensive Therapie erwies sich bei mittlerweile 150 Patienten als pro- blemlos durchführbar und soll in der 2. Studien- generation gegen eine konventionelle Chemotherapie geprüft werden (s.u.).

2. Studiengeneration der DSHNHL: Integration von Dosisintensivierung und Immuntherapie

Kurz nachdem die DSHNHL auf dem 1. International Symposium on Biology and Treatment of Aggressive Lymphomas im September 2000 in Saarbrücken die bahnbrechenden Ergebnisse der NHL-B-Studie der Öffentlichkeit vorgestellt hatte, berichtete die fran- zösische Lymphom-Studiengruppe GELA im Dezember 2000 über die Ergebnisse der LNH-98.5- Studie bei Patienten mit diffusen großzelligen B-Zell- Lymphomen im Alter von 60 bis 80 Jahren. In dieser Studie war die Kombination aus 8 Zyklen CHOP-21 und dem monoklonalen anti-CD20-Antikörper Rituximab (gegeben jeweils am Tag 1 der Chemo- therapie) einer alleinigen CHOP-21-Therapie signifi- kant überlegen. Dabei ist einschränkend anzumerken, dass die mittlere Beobachtungszeit der GELA-Studie mit nur 12 Monaten nicht ausreichend für eine end-

gültige Bewertung ist.

Die Erfahrungen der NHL-B-Studie haben gelehrt, dass Strategien, die bei einer biologischen Subgruppe von aggressiven Lymphomen wirken, nicht unbed- ingt auch bei anderen Kollektiven erfolgreich sind. Die Ergebnisse von Rituximab bei älteren Patienten sollten daher auch nicht ohne weiteres auf jüngere Patienten übertragen werden, sondern müssen bei diesen Patientenkollektiven erst durch entsprechen- de randomisierte Studien bestätigt werden. Da außerdem das 2-wöchentliche CHOP-14 im Vergleich zum 3-wöchentlichen CHOP-21 wesentlich bessere Ergebnisse erzielt, muss (ausgehend von einem höhe- ren Ausgangsniveau) erst bewiesen werden, ob die Hinzunahme von Rituximab zu CHOP-14 einen wei- teren signifikanten Schritt auf dem Weg zur Heilung der aggressiven Lymphome bei älteren Patienten bedeutet. Schließlich deutet ein Vergleich der fran- zösischen Ergebnisse mit den deutschen darauf hin, dass acht Zyklen einer CHOP-Therapie wirksamer sein könnten als sechs Zyklen. Deshalb werden in der DSHNHL-Studie 1999-1, in der Patienten im Alter von 61 bis 80 Jahren mit vier unterschiedlichen Therapien behandelt werden, zwei wichtige Fragen gestellt:

1. Sind acht Zyklen CHOP-14 wirksamer als sechs Zyklen?
2. Ist die Kombination CHOP-14 + Rituximab besser als CHOP-14 alleine?

Bei jungen Patienten (18-60 Jahre) mit gutem Risikoprofil (altersadaptierter IPI 0;1) führt die DSHNHL derzeit zwei Studien durch: in der MINT (Mabthera International Trial Group)-Studie prüfen wir in einem großen Intergroup-Ansatz, an dem kooperative Studiengruppen aus fast 20 Ländern teilnehmen, randomisiert (von Land zu Land un- terschiedliche) CHOP-ähnliche Regime mit Rituximab gegen jeweils dieselben Regime ohne Rituximab. In diese Studie sollen innerhalb von zwei Jahren 880 Patienten rekrutiert werden. DSHNHL-Zentren, die nicht an MINT teilnehmen, rekrutieren Patienten in die 1999-2 Studie, in der bei jungen Niedrig-



Abb. 3: Aktive Therapieprotokolle der DSHNHL. In sämtlichen Therapiearmen ist eine Nachbe- strahlung bei Bulk- und E-Befall mit 36 Gy obligat.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung von Seite 5

risikopatienten CHOEP-21 mit Hi-CHOEP-21, einer dosisgesteigerten Variante von CHOEP-21 verglichen wird, die in einer Phase-I/II Dosis-Eskalationsstudie bei 120 Patienten eine sehr gute Verträglichkeit gezeigt hat (Abb. 3).

Bei jungen Hochrisiko-Patienten (altersadaptierter IPI ≥ 2) werden wir Mega-CHOEP randomisiert mit CHOEP-14 verglichen. Zwar gibt es für dieses Patientenkollektiv keinen formalen Beweis für einen anderen Standard als CHOP-21; es erscheint aber angesichts der drastischen Verbesserung der

Therapieergebnisse mit CHOP-14 insbesondere bei älteren Patienten mit Hochrisiko (Verbesserung der CR-Rate von 39% auf 67%) ethisch problematisch, junge Hochrisiko-Patienten in einen Kontrollarm mit dem alten Standard CHOP-21 zu randomisieren. Da die NHL-B-Studie bei jüngeren Patienten außerdem eine Verbesserung der Ergebnisse durch die Hinzunahme von Etoposid bei guter Verträglichkeit gezeigt hat, hat die DSHNHL beschlossen, in der 2001-1-Studie CHOEP-14 als Kontrollarm zu Mega-CHOEP einzusetzen. Schließlich ist auch bei den jungen Hochrisikopatienten der Stellenwert von

Rituximab noch nicht definiert. Daher sollen in der 2001-1-Studie sowohl CHOEP-14 als auch Mega-CHOEP in einem 2 x 2 faktoriellen Design jeweils mit

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)
 Chairman: Prof. Dr. M. Pfreundschuh
 Studienzentrale: Medizinische Klinik und Poliklinik, Innere Medizin I
 66421 Homburg
 Tel.: +49 (0) 6841/16-23084
 Fax: +49 (0) 6841/16-23004
 E-mail: nhl.studiensekretariat@med-rz.uni-sb.de

Deutsche Studiengruppe Chronische Lymphatische Leukämie (DCLLSG)

M. Hallek. Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist als leukämisch verlaufendes Non-Hodgkin-Lymphom von niedrigem Malignitätsgrad mit einer Inzidenz von ca. 3/100.000 Einwohner pro Jahr das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom und die häufigste Leukämie der westlichen Welt. Bezüglich ihres Verlaufs ist die CLL eine sehr heterogene Erkrankung, kann aber aufgrund klinischer Parameter und des Blutbilds prognostisch unterschiedlichen Stadien zugeordnet werden.

Konzept der Studiengruppe

Die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG) wurde 1997 in Nachfolge einer Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in München/Berlin gegründet, um die Diagnostik und Therapie der CLL im Rahmen prospektiver Studien zu optimieren. Sie steht unter der Leitung von Prof. Dr. M. Hallek und Prof. Dr. B. Emmerich (beide LMU München).

Ziele der Studiengruppe sind die Entwicklung neuer Perspektiven zur Diagnostik und Therapie der CLL mit besonderer Berücksichtigung der langfristigen Krankheitskontrolle bei gleichzeitig hoher Lebensqualität. Ausgangslage ist hierbei die Tatsache, dass bislang keine Heilung der Erkrankung erzielt werden konnte. Angesichts neuer Prognoseparameter und neuer Therapien haben sich Ansätze ergeben, die einer systematischen Analyse im Sinne kontrollierter Studien unterzogen werden müssen und auch erstmals Aussichten auf die Möglichkeit einer Heilung eröffnet haben.

Seit 1997 hat die DCLLSG mehrere Phase I-III Protokolle aktiviert, in die mittlerweile mehr als 1000 Patienten aus über 368 Kliniken und onkologischen Schwerpunktpraxen aufgenommen worden sind. Seit 1999 wird die Arbeit der Studiengruppe durch Mittel der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Wesentlicher Aspekt der Arbeit der DCLLSG ist es, sich mit den niedergelassenen Onkologen abzustimmen und zu vernetzen, um die modernen Diagnostik- und Therapieoptionen möglichst vielen Patienten im ambulanten Bereich zukommen zu lassen. Weitere Aktivitäten der Studiengruppe betreffen die Unterstützung von Selbsthilfegruppen, die Erarbeitung eines Therapieleitfadens und dessen Bereitstellung über das Internet sowie die Initiierung verschiedener Projektgruppen zu den Themen Apoptose, Immuntherapie, Immunozytom, Haarzell-leukämie, B- und T-Prolymphozytenleukämie. Diese

Aktivitäten werden durch die Infrastruktur des Kompetenznetzes Maligne Lymphome unterstützt.

Die Therapiestudien

Da eine definitive Heilung der CLL bislang nicht erzielt werden konnte, galt die Regel, in den frühen Stadien abzuwarten und erst die späteren Stadien einer Therapie rein palliativen Charakters zu unterziehen. Neue Prognoseparameter, insbesondere der Zytogenetik bzw. Serumparameter sowie neue Chemo- und Immuntherapien haben jedoch zu einer Redefinition der therapeutischen Ziele geführt.

Für die Therapie sind besonders hervorzuheben:

1. Neue Wirkstoffe, vor allem Purinanaloga wie Fludarabin, mit deren Hilfe auch bei vorbehandelten, Alkylanzien-refraktären Patienten hohe Ansprechraten erzielt werden können;
2. Immuntherapien: Antikörper wie Rituximab oder Campath-1H, zelluläre Vakzine;
3. Hochdosistherapie gefolgt von Stammzelltransplantation.

Bevor diese Therapiekonzepte in die Regelversorgung der CLL übernommen werden können, muss ihr Stellenwert einer systematischen Analyse im Sinne kontrollierter Studien unterzogen werden. Erstmals eröffnen sich aber hiermit auch Aussichten auf die Möglichkeit einer Heilung. Bei der Prüfung der Konzepte in multizentrischen Studien verfolgt die DCLLSG die Strategie einer Risiko-, Alters-, und Stadien-angepassten Behandlung. Ziel ist die konsequente Optimierung der Therapie mit Erreichen von Langzeitremissionen bei guter Lebensqualität. Die Untersuchungen zu ökonomischen und psychosozialen Folgen für den Patienten und zur Lebensqualität sind daher integraler Bestandteil der Studien. Darüber hinaus werden Maßnahmen zur Qualitätssicherung, wie sie auch aus anderen Studiengruppen bekannt sind, durchgeführt. Beispiele sind die obligatorische Diagnosebestätigung durch Referenzpathologen oder die zentrale Diagnostik molekular-genetischer und immunzytologischer Merkmale.

Frühe Stadien (Binet-Stadium A)

Das CLL1-Protokoll prüft, ob der frühe Einsatz von Fludarabin randomisiert gegen eine Wait & Watch-Strategie bei Patienten im Binet-Stadium A mit hohem Risiko für Erkrankungsprogression (hohe Thymidinkinase, hohes B2-Mikroglobulin, Lymphozytenverdopplungszeit < 12 Monate, nicht-noduläre

CLL1 (Alter 18-75 J)	CLL + \uparrow Progressionsrisiko <ul style="list-style-type: none"> ↘ Fludarabin ↘ Beobachtung
	CLL + \downarrow Progressionsrisiko → Beobachtung
CLL4 (Alter 18-65 J)	Fortgeschrittene CLL (Primärtherapie) <ul style="list-style-type: none"> ↘ Fludarabin ↘ Fludarabin/CTX
CLL5 (Alter 66-79 J)	Fortgeschrittene CLL (Primärtherapie) <ul style="list-style-type: none"> ↘ Fludarabin ↘ Chlorambucil
CLL6 (Alter 18-70 J)	Rez. fortgeschritt. CLL <ul style="list-style-type: none"> ↘ FCM ↘ FCM + G-CSF

Abb. 1: Aktive Phase III-Studien. Weitere aktive Phase II- (CLL2x, CLL3) und Phase III-Studien (CLL4B: Konsolidierungstherapie mit Campath-1H) sind der Homepage der Studiengruppe zu entnehmen: www.lmb.uni-muenchen.de/groups/DCLL-Hallek/CLL-home.htm

Knochenmarkinfiltration) sinnvoll ist. In die Studie wurden bisher über 456 Patienten rekrutiert. Patienten mit geringem Progressionsrisiko werden als Kontrollgruppe nur beobachtet.

Fortgeschrittene Stadien (Binet-Stadien C, sowie B mit B-Symptomatik)

Das CLL4-Protokoll prüft in einer Phase III-Studie den Stellenwert einer FC-Kombination (FC = Fludarabin/Cyclophosphamid) gegen eine Fludarabin-Monotherapie bei Patienten mit Binet-Stadien B und C bis 65 Jahren. Sprechen die Patienten auf die Therapie mit Fludarabin oder FC an, können sie zusätzlich in das CLL4B-Protokoll eingebracht werden. Dieses Protokoll prüft, ob die Gabe des monoklonalen Antikörpers Campath-1H (Antikörper gegen CD52, auf T- und B-Lymphozyten exprimiert) das krankheitsfreie Überleben nach Chemotherapie verlängert und ob hierbei schwere Nebenwirkungen auftreten. Das Protokoll ist seit kurzem aktiv.

Ältere, nicht vorbehandelte Patienten (ab 65 Jahren) mit behandlungspflichtiger Erkrankung, die als Binet Stadium C bzw. Stadium B mit B-Symptomatik/rapid progredientem Krankheitsverlauf oder Gefahr der Organkomplikation durch große Lymphome definiert ist, können in das CLL5-Protokoll eingeschlossen werden. In einer Phase III-Studie wird hier der Stellenwert der Fludarabin-Monotherapie gegen Chlorambucil geprüft.

STUDIENGRUPPEN

Fortsetzung von Seite 6

Rezidiv nach erfolgreicher Primärtherapie oder Nichtansprechen auf die Primärtherapie

Im Rezidiv soll innerhalb der CLL6-Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination aus Fludarabin, Mitoxantron und Cyclophosphamid (FCM) getestet werden. FCM war in kleinen Pilotstudien auch bei therapierefraktären Fällen sehr wirksam. Es soll zusätzlich in dieser Studie geprüft werden, ob durch die prophylaktische Gabe von G-CSF die Infektionsrate gesenkt werden kann. In den bisher behandelten Patienten zeigte dieses Rezidivprotokoll eine sehr gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit.

Hochdosistherapie

Das CLL3-Protokoll ist eine experimentelle Phase II-Studie, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Hochdosistherapie gefolgt von Stammzelltransplantation bei ausgewählten, jüngeren CLL-Patienten (bis ca. 60 Jahre) mit hohem Risiko prüft. Rekrutiert wurden bisher 183 Patienten.

Phase II-Studien

Des Weiteren untersucht die DCLLSG in kleineren Phase II-Studien neue Substanzen oder Substanz-Kombinationen bei Patienten mit fortgeschrittener

CLL in den so genannten CLL2x-Protokollen. Derzeit sind Behandlungsprotokolle zur Anwendung von Bendamustin (CLL2E-Studie) und Rituximab (CLL2F-Studie) aktiv.

Kontakt:

Studiensekretariat der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) am Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Feodor-Lynen-Str. 25
81377 München
Tel.: 089/2180-6774
Fax.: 089/2180-6797
E-mail: cllstudie@lrz.uni-muenchen.de

NEUES AUS DER INDUSTRIE

Europaweite Zulassung von Alemtuzumab (CAMPATH-1H)

Seit kurzem steht nun auch für die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) ein monoklonaler Antikörper zur Verfügung. Im Juli 2001 wurde der humanisierte monoklonale Antikörper Alemtuzumab (CAMPATH-1H) von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA zur Behandlung der Alkylantien-vorbehandelten, Fludarabin-refraktären CLL zugelassen. Alemtuzumab erkennt spezifisch das auf B- und T-Lymphozyten stark exprimierte CD52-Antigen. In der zulassungsrelevanten Studie sprach ein Drittel der

insgesamt 93 intensiv vorbehandelten CLL-Patienten auf die Behandlung an, bei weiteren 54% stabilisierte sich die Erkrankung. Bei über der Hälfte der Patienten bildeten sich Krankheits-assoziierte Symptome, wie z.B. B-Symptomatik, Milz-/Lymphknotenschwellungen und Anämie/Thrombozytopenie, teilweise oder vollständig zurück. Die Hauptnebenwirkungen bestanden aus i.d.R. milden Infusions-assoziierten Symptomen, wie Schüttelfrost und Fieber, vorübergehende Myelosuppression und Infektionen. In Deutschland wird Alemtuzumab seit

August 2001 unter dem Handelsnamen MabCampath von MedacSchering Onkologie GmbH, München, vertrieben.

Weitere Informationen:

MedacSchering Onkologie GmbH
Noerdliche Auffahrtsallee 44
80638 Muenchen
Tel.: 089-7451-4430
www.mso-pharma.de

KONGRESSBERICHT

ASCO 2001

Vom 12. – 15. Mai 2001 fand in San Francisco die 38. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) statt. Die nahezu 20.000 Teilnehmer präsentierten dabei mehr als 3000 Abstracts und ermöglichten auch in diesem Jahr wieder eine Standortbestimmung in der Therapie maligner Erkrankungen.

Wie sich beim letzten ASH-Kongress 2000 bereits andeutete, scheint die Kombination monoklonaler Antikörper mit konventioneller Chemotherapie gerade für Patienten mit malignen Lymphomen eine neuartige und besonders effektive Therapieoption darzustellen. So konnte die französische GELA-Gruppe (Abstract 1131) die beim ASH-Kongress präsentierten, noch sehr präliminären Daten der Kombination des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab mit 8 Zyklen des CHOP-Regimes in konventioneller Dosisintensität bei Patienten im Alter von 60-80 Jahren bestätigen (CHOP vs. CHOP + Rituximab: CR 60%/75%; EFS 49%/69%; OS 68%/83%). Die Überlegenheit der Kombination mit Rituximab wurde sowohl bei Patienten mit niedrigem (IPI 0; 1) als auch mit hohem Risikoprofil (IPI ≥ 2) beobachtet.

Es ist daher auch Gegenstand einer großen randomisierten Studie der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (DSHNHL), inwiefern durch die Hinzunahme von Rituximab zu

CHOP-14 + Filgrastim die exzellenten Ergebnisse in der Gruppe der älteren Patienten noch weiter verbessert werden können.

Da die Ergebnisse sowohl der konventionellen als auch der Hochdosis-Chemotherapie in der Gruppe der aggressiven NHL mit hohem Risiko nach wie vor sehr unbefriedigend sind, muss weiterhin nach zusätzlichen therapeutischen Optionen gesucht werden. So stellte die DSHNHL die Phase I/II-Studie eines dosis-esskalierten CHOEP-Protokolls mit repetitiver Stammzelltransplantation (MEGA-CHOEP) in der First-line Therapie der aggressiven NHL vor. In zwei Dosisstufen wurden Cyclophosphamid und Etoposid auf maximal 6000 mg/m² Cyclophosphamid bzw. 1480 mg/m² Etoposid im vierten Zyklus gesteigert, ohne dass dosislimitierende Toxizitäten auftraten. Von 124 eingeschlossenen Patienten konnten bislang 101 Patienten ausgewertet werden. Die CR und CRu-Rate betrug 75%. Zwei Jahre nach Therapie lag das Überleben bei 69,6% und das FFTF bei 66% bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten. In einer weiteren Dosisesskalation wird der Therapieansatz des MEGA-CHOEP-Protokolls im Rahmen einer zukünftigen multizentrischen Phase III-Studie der DSHNHL geprüft werden.

Bei den indolenten NHL präsentierte die französische GOELAMS-Studiengruppe um Foussard (Abstract

1117) beeindruckende Studienergebnisse einer randomisierten Phase III-Studie, welche die Primärtherapie mit Fludarabin und Mitoxantron (FM) mit der CHEP-Standardtherapie bei 133 Patienten mit fortgeschrittenen indolenten Lymphomen verglich. Die signifikant erhöhte Remissionsrate im FM-Arm (83%, davon 50% CR) im Vergleich zum CHEP-Arm (58%, 15% CR) war mit einer Verdoppelung des medianen ereignis-freien Überlebens von 15 Monaten (CHEP-Arm) auf 31 Monate (FM-Arm; p=0,0002) verbunden, was die klinische Bedeutung des Nukleosidanalogs Fludarabin in der Initialtherapie der Lymphome unterstreicht.

T.E. Witzig et al. (Abstract 1115) zeigten in einer randomisierten Studie bei 143 Patienten mit rezidivierten NHL eine mögliche weitere Therapieoption. Die Ansprechraten konnten in dieser Studie mit Hilfe einer Radioimmuntherapie von 56% auf 80% (p=0,002) durch einen an Y90 gebundenen Anti-CD-20-Antikörper (Zevalin™) im Vergleich zu Rituximab signifikant gesteigert werden. Die Radioimmuntherapie erscheint auch interessant in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (Abstract 19): Eine Studie an 23 Patienten mit primär progredientem oder rezidiviertem hochmalignen NHL demonstrierte einen synergistischen Effekt der ambulanten 131-I Anti-CD20-Gabe (Bexxar™) mit nachfolgender BEAM-

Fortsetzung auf Seite 8

