

Engerer Vorstand: Prof. Dr. M. Hallek KÖLN (Sprecher), Prof. Dr. V. Diehl KÖLN, 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



Gefördert vom  
Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

## Kompetenznetz

### Interview mit Prof. Hallek

Professor Hallek, seit wenigen Monaten sind Sie Sprecher des Kompetenznetzes Maligne Lymphome. Warum haben sie diese Verantwortung übernommen?

Weil es eine reizvolle Aufgabe ist, für die Zukunft patientenorientierte Projekte zu gestalten, die Wissen bündeln. Weil wir übergreifende Aktivitäten brauchen, um auch nach den gesetzgeberischen Veränderungen, die uns im Gesundheitswesen in der letzten Zeit begegnet sind, die Strukturen so zu prägen, dass wir in Deutschland trotzdem weiterhin Therapieoptimierungsstudien machen können und eine erstklassige Lymphom-Forschung haben. Dafür ist das Kompetenznetz ein ideales Forum.

Was ist Ihre Vision für das Kompetenznetz Maligne Lymphome?

Das Lymphom-Netz soll die zentrale Anlaufstelle für Patienten sein, die Rat für die optimale Behandlung bei ihrer Erkrankung suchen. Es soll die zentrale Einrichtung in Deutschland werden, die sicherstellt, dass Patienten mit dieser Erkrankung in Deutschland optimal behandelt werden – mit weltweit überlegenen oder mindestens an der Spitze liegenden Ergebnissen. Dazu soll das Kompetenznetz Maligne Lymphome einen wesentlichen Beitrag leisten.

Die Förderung des BMBF ist nun deutlich niedriger als bisher und läuft in absehbarer Zeit ganz aus. Was werden Ihrer Meinung nach die Kernaufgaben des Kompetenznetzes sein?

Die Reduktion der Fördermittel ist zwar schade, aber sie ist zugleich eine Chance. Man kann sich auf das Wesentliche besinnen und aus dieser Situation neu gestalten. Wir werden sicher auch andere Gelder einwerben. Wesentlich ist zum Beispiel, dass das Dokumentationsprojekt als ein Industrie-gefördertes Projekt fortgeführt wird, um das Monitoring von Therapieoptimierungsstudien auch nach der AMG-Novelle zu ermöglichen. Zweitens ist wichtig, die Öffentlichkeitsarbeit auszubauen und zu vertiefen. Dazu gehört auch, die Homepage weiter professionell auszubauen. Wesentlich ist drittens eine stärkere Beachtung des Datenschutzes; hier bietet dieses Kompetenznetz eine Lösung mit einem eigenen Datenschutzkonzept. Es erlaubt, in Zukunft anonymisiert oder pseudonymisiert Daten verschiedener Studien zusammenzuführen. Ohne das Netz gäbe es hier wahrscheinlich keinen Lösungsvorschlag. Viertens ist das Kompetenznetz ein wichtiges Gesprächsforum der verschiedenen Lymphom-Studiengruppen untereinander geworden. Dies gab es vorher so nicht. Ich werde mich dafür einsetzen, dass auch weitere Lymphom-Studiengruppen aktiv an diesem Netz teilnehmen.

Wie wird die Struktur des Netzes in Zukunft aussehen?

Geplant ist die Gründung eines Vereins für alle an Lymphom-Forschung interessierten Menschen in Deutschland, der hier in diesem Netz angesiedelt wird. Daneben wird es einen wissenschaftlichen Verein geben, der die Studien- und Forschergruppen zusammenfasst, um bestimmte Projekte wie das Dokumentationsprojekt weiterzuführen.

Welche Projekte haben Ihrer Meinung nach das Potenzial, sich langfristig selber zu tragen?

Ganz sicher das Dokumentationsprojekt. Auch die Homepage, wenn wir Maßnahmen finden, die trotz finanzieller Unterstützung durch bestimmte Sponsoren die Objektivität sicherstellen. Sicher hat auch die Nutzung der Konzepte aus dem Datenschutzprojekt hohes Verwertungs-Potenzial. Es gibt weitere Bereiche, die in anderer Weise wichtig sind. Zum Beispiel die Cochrane-Gruppe. Diese kann per Definition nicht durch industrielle oder andere private Sponsorengelder unterstützt werden. Hier werden wir uns bemühen, vom BMBF weiter öffentliche Gelder zu bekommen, weil eigentlich nur die Förderung aus der öffentlichen Hand die Objektivität eines solchen Projektes gewährleisten kann. Ich bin zuversichtlich, dass wir eine Förderung erhalten werden.

Seit im vergangenen August die Novelle des Arzneimittelgesetzes in Kraft getreten ist, sind die Lymphom-Studiengruppen in Gefahr. Was müsste passieren, damit sie „gerettet“ werden können, und was kann das Kompetenznetz möglicherweise dazu leisten?



Professor Dr. Michael Hallek, der neue Sprecher des Kompetenznetzes

Ich glaube, das Kompetenznetz hat entscheidend dazu beigetragen, dass eine Struktur entwickelt wurde, welche die erhöhten Anforderungen an das Datenmonitoring in unseren Studien nach der AMG-Novelle gewährleistet. Hier wird es möglich sein, nach GCP-Richtlinien zu dokumentieren und auch Zentren zu monitoren, was ohne das Dokumentationsprojekt kaum möglich wäre. Dieses Projekt ist ein Beispiel dafür, dass durch den Zusammenschluss der Studiengruppen die Qualität der Studien gesteigert werden kann, ohne die finanzielle Leistungsfähigkeit einzelner Studiengruppen zu überfordern.

Die Auswirkungen der AMG-Novelle auf Untersucher-gesteuerte Studien, die so genannten „Investigator Initiated Trials“, werden nur von wenigen richtig verstanden. Dass man damit unter Umständen die wenigen Leuchttürme der deutschen Medizinforschung zerstört, hat der Gesetzgeber möglicherweise gar nicht bedacht. Wenn das Gesetz streng ausgelegt wird, wird es zu einer massiven Behinderung der Industrie-unabhängigen, klinischen Forschung in Deutschland kommen. Dies wäre besonders tragisch für die deutschen Lymphom- und Leukämie-Studien, weil diese zu den wenigen Bereichen der medizinischen Forschung gehören, in denen Deutschland international führend ist.

Viele Aspekte der AMG-Novelle halte ich jedoch für leistbar. In den Lymphom-Studien haben wir eigentlich schon sehr gute Strukturen aufgebaut, um verschiedene regulatorische Anforderungen zu erfüllen. Zum Beispiel sind die Dokumentationsbögen nach bestimmten Standards erstellt. Da gibt es nur wenige Hürden, die wir nicht nehmen könnten.

Sollen künftig auch Lymphom-Studiengruppen aus anderen europäischen Ländern Mitglied in einem KML-Verein werden können?

Ich kann mir das sehr gut vorstellen, es gibt ja zum Beispiel bei den Mantelzell-Lymphomen europäische Studien. Es gab auch aus dem Kompetenznetz heraus sehr gute Initiativen für CLL, die aggressiven Lymphome und den Morbus Hodgkin, die hoffentlich eines Tages gefördert werden. Es ist absehbar, dass wir immer stärker auf europäischer Ebene zusammenarbeiten.

Prinzipiell ist das Kompetenznetz offen für alle europäischen Initiativen. Überhaupt halte ich die Offenheit und Aufnahmebereitschaft des Kompetenznetzes

## Inhalt

### Kompetenznetz

Interview mit Prof. Hallek	Seite 1
Neuerungen durch die AMG-Novelle	Seite 2
Verbundprojekt	Seite 3
Aktion „Setzen Sie ein Handzeichen gegen Krebs“	Seite 4

### Niedergelassene Hämato-Onkologen

Wissenschaftliches Institut gegründet	Seite 5
---------------------------------------	---------

### Studiengruppen

Multiple Myelome	Seite 5
Chronisch-lymphatische Leukämie	Seite 6

### Patientenselbsthilfe

Standpunkt	Seite 6
------------	---------

### Neues aus der Industrie

	Seite 7
--	---------

### EU-Förderung

Europäisches Mantelzell-Lymphom-Netzwerk	Seite 8
--	---------

### Termine

	Seite 8
--	---------

### Impressum

	Seite 8
--	---------

Maligne Lymphome für Interessierte für wichtig!  
**Im Mittelpunkt aller Bemühungen im Kompetenznetz stehen letztlich die Lymphom-Patienten.**  
**Welche Rolle werden sie künftig im Netz spielen?**  
 Ich glaube, wir müssen das die Patienten fragen. Wir sollten uns mit der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe regelmäßig zusammensetzen und hören, welche Bedürfnisse die Patienten haben. Anfangs

haben sie sicher nach einem Forum gesucht, wo die Studien einmal übersichtlich und klar dargestellt werden. Das ist durch die Arbeit in dem Kompetenznetz mittlerweile geleistet. Jetzt müssen wir die Patienten wieder fragen, was sie als nächstes von uns erwarten. Es ist sehr wichtig, dass wir uns mit den Patienten-Organisationen immer wieder unterhalten. Letztlich machen wir diese Arbeit für die Patienten.

**Professor Hallek, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.**

*Das Interview führte Antje Schütt.*

## Konsequenzen der 12. AMG-Novelle

### Unterstützungsangebote der AG QM

**M. Olderog, B. Pfistner.** Mit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle sind die Qualitätsanforderungen an alle Typen klinischer Studien deutlich angestiegen. Besonders stark betroffen von dieser Entwicklung sind die nicht kommerziell ausgerichteten Investigator Initiated Trials (IITs), insbesondere die Therapieoptimierungsstudien (TOS), in denen ausschließlich markt-zugelassene Medikamente eingesetzt werden. Während bislang nicht eindeutig geklärt war, ob das AMG auch für TOS bindend ist, wurde dieser Studientyp mit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle im August 2004 den zulassungsrelevanten Studien weitgehend gleichgestellt. Aus der 12. AMG-Novelle und den dieser nachgeordneten Dokumenten (GCP-Verordnung; Bekanntmachungen des BfArM [zzt. noch im Draft-Status]) resultieren für die Durchführung von TOS weitreichende Neuerungen, von denen die wesentlichsten im Folgenden aufgeführt sind:

#### 1. Sponsorschaft

- Für jede Studie muss ein Sponsor benannt werden. „Sponsor“ meint eine natürliche oder juristische Person, die die Gesamtverantwortung für die klinische Prüfung trägt.
- Der Sponsor ist u.a. verantwortlich für:
  - Sicherstellung der Finanzierung
  - Antrag auf Genehmigung von Studien bei Bundesoberbehörde und Ethikkommissionen
  - Sicherstellung der Einhaltung der Good Clinical Practice gemäß GCP-Verordnung.

#### 2. Antrag auf Genehmigung bei Ethikkommissionen (EK)

- Bei multizentrischen Studien prüft die federführende EK (EK des Leiters der Klinischen Prüfung [LKP]) den Prüfplan. Die weiteren beteiligten EK prüfen ausschließlich die Eignung des Prüfzentrums. Federführende und beteiligte EK stimmen sich untereinander ab und formulieren ein Votum.
- Entscheidung innerhalb definierter Fristen.

#### 3. Antrag auf Genehmigung bei der Bundesoberbehörde (BOB)

- Vor Antragstellung bei der BOB ist die EudraCT-Nummer (<http://eudract.emea.eu.int>) zu beantragen, die als Nachweis dafür dient, dass die Studie im europäischen Studienregister registriert ist.
- Folgende Unterlagen sind für den Genehmigungsantrag bei der BOB einzureichen:
  - ausgefüllte Formulare der Bundesoberbehörde (<http://www.bfarm.de>) in Papierform und elektronischer Form
  - Prüfplan, Patienteninformation, Fachinformation (statt des Dossiers über Prüfpräparat bei in Deutschland marktzugelassenen Prüfmedikamenten) und ggf. weitere Dokumente.

- umfangreiche Unterlagen zu den Prüfzentren und -ärzten, deren Teilnahme vor Studienbeginn feststehen muss. Jede Prüfzentrennachmeldung gilt als Amendment, das erneut bei Behörden und EK gemeldet werden muss.
- Im Allgemeinen implizites Genehmigungsverfahren: Genehmigung gilt als erteilt, wenn die BOB dem Sponsor innerhalb einer festgelegten Frist nach Eingang der Antragsunterlagen keine Einwände mitteilt.

#### 4. Pharmakovigilanz

- Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) sind BOB und federführender EK unverzüglich zu melden (wenn SUSARs lebensbedrohlich oder tödlich in Wochenfrist, sonst 14-Tage-Frist).
- Erstellung eines jährlichen Sicherheitsberichtes für BOB und EK  
 Inhalte:
  - Sicherheitsanalyse und Nutzen-Risiko-Analyse
  - Listung der Suspected serious adverse reactions (suspected SARs) inkl. SUSARs
  - Tabellarische Aggregation der SARs nach inhaltlichen Gesichtspunkten (gemeldete Ereignisse separat für jedes Körpersystem, jede Adverse drug reaction (ADR)-Kategorie, jeder Behandlungsarm).

#### 5. Patientenversicherung

- Vor Beginn einer klinischen Prüfung muss der Ethikkommission der Abschluss einer Patientenversicherung nachgewiesen werden.
- Die Versicherungsprämie wird auf Basis einer individuellen Risikoabschätzung festgelegt.  
*Es ist anzunehmen, dass aufgrund der individuellen Risikoabschätzung für TOS niedrigere Prämien resultieren. Für universitär eingebundene Studiengruppen empfiehlt sich die Nutzung von Gruppenverträgen, die an den meisten Universitätskliniken angeboten werden.*

#### 6. Etikettierung

- Für in Deutschland zugelassene Arzneimittel ist keine Sonder-Etikettierung der Prüfpräparate erforderlich, eine Information über die Prüfärzney muss aber in die Patienteninformation aufgenommen werden.  
*Die Frage, wer für die Kosten von Prüfpräparaten aufkommen muss, bleibt bestehen, ist aber durch die AMG-Novelle auch nicht verschärft worden.*



*Homburg, Start der Handzeichen-Aktion am 21. Juni 2004, v.l.n.r.: Andreas Walzer, Bürgermeister Dr. Klaus Zeßner, Anita Waldmann (DLH), Prof. Michael Pfreundschuh (s. Bericht Seite 3)*

#### 7. Monitoring

- Im Allgemeinen muss ein Monitoring vor Ort vor, während und nach der klinischen Prüfung stattfinden.
- In Ausnahmefällen kann der Sponsor entscheiden, dass ein zentrales Monitoring zusammen mit Maßnahmen wie Schulungen, Prüfertreffen und schriftlichen Anleitungen ausreichend ist.

#### 8. Inspektionen

- Die Behörden sind befugt, die GCP-Konformität einer Studie durch Inspektionen zu überprüfen.
- Inspektionen können erfolgen
  - im Prüfzentrum,
  - in den Einrichtungen des Sponsors sowie
  - in Einrichtungen sonstiger Kooperationspartner.*Da das wichtigste Dokument einer Inspektion in der Studienzentrale der Trial Sponsor File ist, sollte dieser stets akkurat geführt werden.*

Die vorangehende Übersicht über die Neuerungen, die sich aus der 12. AMG-Novelle für Therapieoptimierungsstudien ergeben, macht deutlich, dass TOS zwar weiterhin durchführbar sind, aber der Durchführungsaufwand deutlich gestiegen ist. Die Mehrzahl der TOS-orientierten Studiengruppen wird ihre Studienaktivitäten umstellen müssen. Dabei erfordert die meist restriktive Budgetierung von TOS eine maximale Ausschöpfung des Handlungsspielraums der Verordnungen. In dieser schwierigen Umbruchsituation sieht die AG QM ihre Aufgabe in der Unterstützung der Studiengruppen des KML im Aufbau und in der Pflege von an die neue Rechtslage angepassten QM-Systemen durch eine Reihe von Projekten und Aktivitäten.

In einem Projekt, das gegenwärtig in Kooperation mit der AG QM des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH) konzipiert wird, soll der Informationsbedarf der Studiengruppen kurzfristig gedeckt werden. Im Rahmen dieses Projektes werden Schulungsmaterialien erstellt, die spezifisch auf die unterschiedlichen Informationsbedürfnisse der Mitwirkenden von TOS eingehen (z.B. Studiengruppenleiter und -mitarbeiter; Prüfärzte). Diese Schulungsmaterialien sollen bereits im Juni 2005 allen Studiengruppen

pen zur Verfügung gestellt werden. Darüber hinaus werden die Studiengruppen im Rahmen dieses Projektes die Möglichkeit erhalten, gegen eine Aufwandsentschädigung Fortbildungsveranstaltungen für die unterschiedlichen Adressatengruppen von den Projektmitarbeitern durchführen zu lassen.

Auch in die Ausarbeitung eines Systems von Standard Operation Procedures (SOPs) – ein Projekt, das die AG QM bereits 1999 initiierte – werden die neuen gesetzlichen Bestimmungen unmittelbar einfließen. Auch hierdurch wird sichergestellt, dass die neuen Regularien ohne zeitliche Verzögerungen und Reibungsverluste in die Studienaktivitäten der einzelnen Studiengruppen Eingang finden.

Schließlich steht die AG QM auch weiterhin für die Studiengruppen des KML als Ansprechpartner in Fragen der Umsetzung der Gesetzesnovelle so wie in allen weiteren QM-Fragen zur Verfügung.

Die aufgeführten Projekte und Unterstützungsangebote der AG QM werden jeder Studiengruppe im KML die Möglichkeit geben, den nach Inkrafttreten der AMG-Novelle erforderlichen zusätzlichen Aufwand für TOS zu minimieren.

#### Weitere Informationen:

Dr. Miriam Olderog (Qualitätsmanagerin KML)

Tel.: 0221- 478-86078

E-Mail: [Miriam.Oldero@uk-koeln.de](mailto:Miriam.Oldero@uk-koeln.de)

## Verbundprojekt „Molekulare Mechanismen bei Malignen Lymphomen“

**B. Stürzenhofecker, L. Trümper.** Das Verbundprojekt „Molekulare Mechanismen bei malignen Lymphomen“ der Deutschen Krebshilfe ist ein Zusammenschluss von Klinikern, Pathologen, Genetikern, Immunologen und Bioinformatikern, die in diesem einmaligen Netzwerk eng zusammenarbeiten. Ziel des Projektes ist es, durch die Anwendung und anschließende Analyse neuer molekularer Verfahren, die eine umfassende Untersuchung der RNA und DNA aus Tumorzellen durch so genannte Gen-Chips erlauben, für Diagnostik, Prognose und Therapie maligner Lymphome wichtige Erkenntnisse zu gewinnen. Dadurch, dass sich in diesem im Kern aus dem Kompetenznetz Maligne Lymphome hervorgegangenen Forschungsverbund Studiengruppen und Wissenschaftler zusammengeschlossen haben, ist sowohl eine enge Verbindung zwischen Grundlagenwissenschaft und Klinik wie auch eine rasche Übertragung neuer Erkenntnisse in die Diagnostik und Therapie der Lymphome gewährleistet. Die Krebshilfe unterstützt dieses Verbundprojekt seit Mitte 2003 mit mehr als 1 Million Euro pro Jahr aus Spendenmitteln, ohne die ein solches Projekt nicht möglich wäre.

Wissenschaftlicher Hintergrund des Projektes sind die in den letzten Jahren gewonnenen neuen Erkenntnisse über die Biologie der Lymphome. Maligne Lymphome sind überwiegend durch einen Zugewinn neuer genetischer Funktionen – meistens über Gentranslokationen – charakterisiert, die sich in allen Zellen eines Lymphoms nachweisen lassen und die für die Entstehung eine zentrale Rolle spielen. Diese Gentranslokationen führen zu Rekombinationen normalerweise nicht benachbarter Gene. Beispielsweise können normalerweise „abgeschaltete“ Gene angeschaltet wer-

den, wenn sie unter die Kontrolle eines aktiven Promotors geraten und dadurch ihrer physiologischen Regulation entzogen werden. Die genetischen Veränderungen, die bei Lymphomen in den letzten Jahren beschrieben worden sind, sind jedoch nicht nur für das Verständnis der Lymphopathogenese von Bedeutung, sondern als Ursache für die Heterogenität maligner Lymphome möglicherweise der Ansatz, Prognose und Therapieansprechen bei individuellen Patienten besser zu verstehen und zukünftig für individuelle Therapiestrategien zu nutzen.

Der so genannte International Prognostic Index (IPI) ist derzeit Standard für die Unterteilung von Patientenkollektiven in klinischen Studien für aggressive Non-Hodgkin-Lymphome. Dem IPI-Prognosescore liegen jedoch sicherlich biologische Parameter zu Grunde, deren klinische Bedeutung zunächst in retrospektiven, zukünftig aber in prospektiven Studien evaluiert werden muss. Aus technischen Gründen mussten sich bisherige Analysen jedoch auf die Untersuchung weniger, aus genetischen Untersuchungen hervorgegangener „Kandidatengene“ und ihrer prognostischen Bedeutung beschränken. Ob Genexpressionsuntersuchungen mit Hilfe der Genchips in Zukunft die vertrauten klinisch-prognostischen Parameter oder die klassische Lichtmikroskopie und Immunhistologie ergänzen oder gar ablösen werden, werden nur prospektive klinische Studien unter Einbeziehung aller dieser Parameter zeigen können. Dieser wichtige und in dieser Form nur in der Kooperation großer Studiengruppen und kompetitiver wissenschaftlicher Arbeitsgruppen durchführbare Ansatz liegt dem Verbund „Molekulare Mechanismen bei malignen Lymphomen“ zu Grunde.

In der ersten retrospektiven Phase des Verbundprojektes werden Daten an Biopsaten, die bereits in den Zentren für Referenzpathologie und den zytogenetischen Referenzzentren vorhandenen sind (Genexpressionsdaten, zytogenetische Daten, FISH Daten), erhoben und mit den klinischen Daten der entsprechenden Patienten verknüpft. Die klinischen Daten werden aus den archivierten Akten erhoben. Ziel der retrospektiven

Phase ist es einerseits, die komplexe Daten- und Befundkorrelation zu etablieren, und andererseits, Aufschlüsse über die molekulargenetischen Grundlagen der Subklassifizierung diffus-großzelliger Lymphome zu erhalten. In diese Phase sind bis jetzt 200 Lymphomproben, vorwiegend von Patienten, die an aggressiven Lymphomen (zentroblastische Lymphome und Burkitt Lymphome) erkrankt sind, eingeschlossen. Die Auswertung der Genexpressionsdaten und der molekularzytogenetischen Daten wird im Verbund derzeit diskutiert und lässt für die Biologie des Burkitt Lymphoms bedeutsame neue Erkenntnisse erwarten.

Das Verbundprojekt bietet die wahrscheinlich auch international einmalige Möglichkeit, prospektiv erhobene klinische Daten mit Genexpressionsdaten, aber auch mit weiteren Daten wie Matrix-CGH zu verknüpfen und sie in einer gemeinsamen Datenbank zusammenzuführen und auszuwerten. Aussagekräftige und für valide klinische Aussagen unerlässliche prospektive Daten werden in der zweiten Verbundphase ab 2005 erhoben. Hierzu wird Lymphknotenmaterial von in prospektive Studien eingeschlossenen Patienten untersucht; die Auswertung der klinischen Daten erfolgt in Zusammenarbeit mit den Studienzentralen der Studiengruppe niedrigmaligne Lymphome (DLSG, München; Prof. Dr. W. Hiddemann) und der Deutschen Studiengruppe hochmaligne Lymphome (DSHNHL, Prof. Dr. M. Pfreundschuh, Homburg/Saar). Dazu ist der Verbund auf die Mitarbeit von Ärzten und Patienten angewiesen, da nur bei rechtzeitig eingesandtem Frischmaterial die komplizierten genetischen Untersuchungen durchgeführt werden können. Rufen Sie 0700-59674663 (0700-Lymphome) an, wenn Sie weitere Informationen benötigen. Informationen zum Verbundprojekt können Sie auch auf der Website des Kompetenznetzes finden.

#### Weitere Informationen

Dr. Benjamin Stürzenhofecker

Prof. Dr. Lorenz Trümper

Tel.: 0700-59674663

E-Mail: [lymphomverbund@medizin.uni-goettingen.de](mailto:lymphomverbund@medizin.uni-goettingen.de)

## „Setzen Sie ein Handzeichen gegen Krebs“

AS. Im Juni 2004 machten in sechs Städten in Deutschland bunte Leinwände auf das Krankheitsbild der malignen Lymphome, auf die Situation der Betroffenen und auf neue Möglichkeiten der Diagnose und Therapie dieser Erkrankungen aufmerk-

sam. Die zunächst leeren Leinwände waren an Orten mit viel Publikumsverkehr aufgestellt und luden die Vorüberkommenden dazu ein, mit einem farbigen Handabdruck ein Zeichen gegen Krebs zu setzen. Die Hoffmann-La Roche AG, Initiator der Aktion, versteigerte die großformatigen und farbenfrohen Bilder anschließend zugunsten der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) und des Kompetenznetzes Maligne Lymphome. Fotos der sechs Leinwände sind auf den Seiten dieses Newsletters zu finden.



Köln, Start der Handzeichen-Aktion am 21. Juni 2004, v.l.n.r.: Schauspieler Michael Lesch, Bürgermeisterin Renate Canisius, Prof. Volker Diehl

# Niedergelassene Hämato-Onkologen

## Niedergelassene Hämatologen und internistische Onkologen gründen wissenschaftliches Institut

F. Aly. Das Teilprojekt der hämatoonkologischen Schwerpunktpraxen stellt sich neuen Aufgaben und setzt damit auch den Punkt Nachhaltigkeit innerhalb des Kompetenznetzes um. Auf der Mitgliederversammlung des Praxenprojektes im Februar 2004 in Berlin hatte der Projektleiter PD Dr. Stephan Schmitz die Kernidee zur Weiterentwicklung des Teilprojektes erstmals vorgestellt: "Mit der Etablierung eines wissenschaftlichen Instituts der niedergelassenen Hämatologen und internistischen Onkologen soll ein Instrument geschaffen werden, das die Hämato-Onkologen in ihrer qualifizierten, auf den einzelnen Patienten bezogenen Arbeit transparent darstellt."

Nach einer knapp achtmonatigen Diskussionsphase mit Befragung der Mitglieder des Berufsverbandes der niedergelassenen Hämatologen und internistischen Onkologen (BNHO) wurde im Oktober 2004 auf der BNHO-Mitgliederversammlung von einer großen Mehrheit (105 Ja-Stimmen, 8 Enthaltungen, keine Gegenstimme) die Gründung des Instituts als GmbH beschlossen. Noch vor Beendigung der zweiten Förderphase des Kompetenznetzes konnte das Institut (zunächst als GmbH in Gründung) im November 2004 dann gegründet werden.

Die Unabhängigkeit des Institutes wird durch die Grundfinanzierung der BNHO-Mitglieder gewährleistet. Bisher haben bereits etwa 270 niedergelassene Hämato-Onkologen die Dienstleistungen des wissenschaftlichen Instituts der niedergelassenen Hämatologen und internistischen Onkologen (WINHO) subskribiert, womit die Basisfinanzierung des Institutes gewährleistet ist.

Das Institut soll die niedergelassenen Hämato-Onko-

logen interessensunabhängig in ihrer praktischen Arbeit darin unterstützen, im Sinne der Patienten die bestmögliche, dem aktuellen Stand des Wissens entsprechende Versorgung zu ermöglichen. Unter anderem soll insbesondere das Vertrauen der Patienten in die Arbeit der niedergelassenen Hämato-Onkologen gestärkt und die Transparenz über verschiedene Behandlungsmethoden und Alternativen der Versorgung erhöht werden.

Aufgrund der umfangreichen Vorarbeiten des Projektes in den Jahren 2000 bis 2004 besteht für das Institut bereits eine solide Basis, um die niedergelassenen Hämato-Onkologen zu unterstützen. Die Arbeit des Instituts basiert auf folgenden Säulen:

- Qualitätssicherung (§§135, 136 SGB V), speziell durch die Erstellung von Qualitätsberichten für niedergelassene Hämatologen und internistische Onkologen.
- Versorgungsforschung, insbesondere durch eine gemeinsame Datenerhebung bei den niedergelassenen Hämato-Onkologen als Grundlage für Patterns of Care-Studies in der ambulanten Onkologie.
- Gesundheitsökonomische Analysen von Kostenstrukturen der medizinischen Versorgung onkologischer Patienten.

In allen Projekten ist das Institut auch Informations-treuhänder zwischen den verschiedenen Akteuren des Gesundheitswesens (siehe Abbildung) und kann somit Transparenz schaffen, ohne die „gläserne“ onkologische Praxis zu erzeugen.

Bei der Verwirklichung des Projektes ist es erforderlich, Kooperationspartner einzubinden. Die bisher enge Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz Maligne



Lymphome und der Universität zu Köln bei der Schaffung von Qualitätsstandards in der Onkologie und der Verbesserung der onkologischen Regelversorgung im Rahmen der AG Qualitätsmanagement wird das Institut weiter fortführen. Auch die bestehenden Kooperationen im Bereich der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF) werden weiter ausgebaut. Eine enge Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und internistischen Onkologen (BNHO e. V.) ist geplant, da der überwiegende Teil der WINHO-Mitglieder auch im BNHO e. V. vertreten ist. Auch mit weiteren möglichen Kooperationspartnern sind bereits Gespräche geführt worden.

### Weitere Informationen:

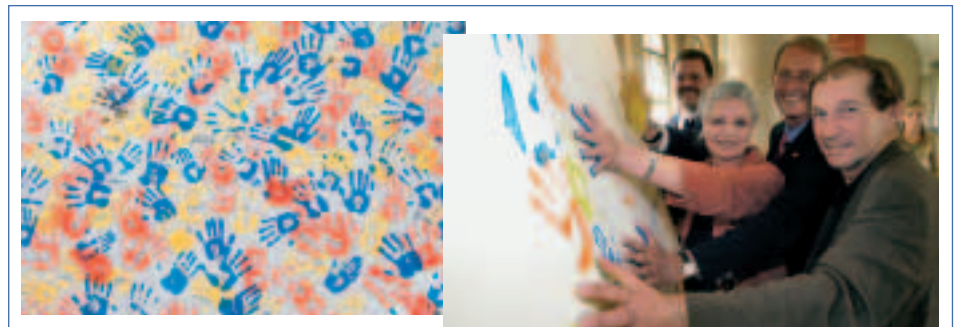
Dr. Farid Aly  
TP 5 im KML / WINHO GmbH  
Tel.: 0221-379 85 81  
E-Mail: info@winho.de  
Internet: www.lymphome.de

## Studiengruppen

### Multiple Myelome

#### German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

I. Breitkreutz, F. W. Cremer, H. Goldschmidt. Das Multiple Myelom ist eine bislang unheilbare, bösartige Erkrankung der Plasmazellen, welche im Knochenmark beheimatet sind. Jährlich erkranken ca. 3.500 Menschen in Deutschland neu an einem Multiplen Myelom. Durch die maligne Proliferation der Plasmazellen wird das blutbildende Knochenmark verdrängt und der Knochen zerstört. Die 1960 eingeführte Chemotherapie verlängerte die Lebenserwartung der Patienten auf etwa drei Jahre. In den letzten 15 Jahren wurde die Prognose der Patienten mit Multiplen Myelom durch die Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation sowie die Behandlung mit Thalidomid verbessert. Neue immunmodulatorische Medikamente wie Revimed oder der Proteasom-inhibitor Velcade sowie die allogene Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation wurden in die Behandlung der Patienten mit Multiplen Myelom integriert. Mit dem Ziel, die Behandlung der Patienten mit Multiplen Myelom zu optimieren, gründeten wir mit Kol-



München, Start der Handzeichen-Aktion am 22. Juni 2004, v.l.n.r.: Dr. H.-U. Jelitto (Hoffmann-La Roche), Anita Waldmann (DLH), Prof. Wolfgang Hiddemann, Schauspieler Michael Lesch (s. Bericht S.3)

legen aus den Universitätskliniken in Frankfurt und Berlin 1996 eine Myelom-Studiengruppe, an deren Aktivitäten sich bereits 1998 15 Kliniken aus Deutschland beteiligten. In unserer ersten multizentrischen Studie (HD-1) untersuchten wir prospektiv eine „Tandemtransplantation“ nach Hochdosis-Melphalan. 140 Patienten wurden in diese Studie aufgenommen. Wir konnten belegen, dass solch ein aggressives Therapie-konzept multizentrisch umsetzbar ist. In der HD-2 Studie prüften wir den Stellenwert der Tandemtransplantation prospektiv gegenüber einer einmaligen Transplantation. Eine zweite Fragestellung war der prospektive Vergleich einer Induktionstherapie mit VID

(Vincristin/Idarubicin/Dexamethasan) versus VAD (Vincristin/Adriamycin/Dexamethasan). 480 Patienten wurden in diese Studie aufgenommen. Die Endergebnisse dieser Studie werden mit großer Spannung erwartet, da sie mit ihrem Design und ihrer Power eine der wichtigsten Fragen zur Hochdosistherapie beantworten kann.

Seit 2001 führen wir den Namen der German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) und sind mit unserem Studiensekretariat am Universitätsklinikum Heidelberg ansässig. An unseren Studien beteiligen sich aktiv insgesamt 62 Kliniken und Praxen aus Deutschland, der Schweiz und Österreich. Seit 2001

entwickeln wir in Zusammenarbeit mit holländischen Kollegen der HOVON-Studiengruppe Studienkonzepte zur Therapieoptimierung von myelomwirksamen Medikamenten.

1996 wurden erstmalig Myelompatienten, die auf konventionelle Chemotherapie nicht mehr ansprachen, mit Thalidomid – in den sechziger Jahren auch als Contergan bekannt – erfolgreich behandelt. Um den Therapieeffekt und die Nebenwirkungen des Thalidomids zu objektivieren, entwickelten wir die GMMG-HD-3 Studie, die im September 2001 aktiv wurde. Die Hauptfragestellung, die innerhalb der HD-3 Studie untersucht wird, ist eine postulierte Verlängerung der Zeit bis zum erneuten Auftreten einer Krankheitsaktivität durch die zusätzliche Gabe von Thalidomid innerhalb eines Hochdosistherapiekonzeptes. Bei Hochrisikopatienten (Beta-2-Mikroglobulin erhöht und/oder Verlust des langen Armes oder des gesamten Chromosoms 13) wird die allogene Blutstammzelltransplantation nach reduzierter Konditionierung prospektiv in einer gemeinsamen Studie der European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT, (Studienleiter Prof. Gahrton, Huddinge, Schweden) geprüft. Die Evaluation des Einflusses von Chromosomenveränderungen in den bösartigen Plasmazellen auf die Prognose wurde durch die zentralen zytogenetischen Untersuchungen im Labor von Herrn Prof. Döhner in Ulm ermöglicht. Die Größe unserer GMMG-Studiengruppe sowie die Kooperation mit der HOVON Studiengruppe und der EBMT ermöglichte es, in nur drei Jahren gemeinsam über 900 Patienten zur Analyse der Fragestellungen des HD-3 Studienkonzeptes zu gewinnen. Gerade in einer Zeit, in der zahlreiche neue Substanzen zur Therapie des Multiplen Myeloms getestet werden, ist es notwendig, in kurzen Zeitabschnitten prospektive Studien zu vollenden.

Ebenso unverzichtbar wie die Primärtherapie ist ein wirkungsvolles Therapiekonzept zur Behandlung von Rezidiven durch das Multiple Myelom, was von entscheidender Bedeutung für das weitere Überleben der

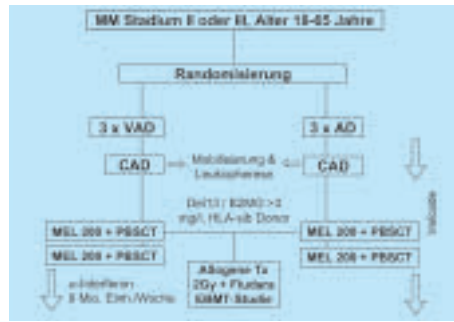


Abb 1.: Flussdiagramm zum Ablauf der GMMG-HD4 Studie. Im Arm B der Studie GMMG-HD4 wird der Proteasomeninhibitor Bortezomib (Velcade) sowohl in der Induktionstherapie (Kombination mit Doxorubicin und Dexamehason, PAD-Schema) als auch in der Erhaltungstherapie geprüft (B2MG: Beta-2-Mikroglobulin; Del 13: Deletion 13q; MEL 200: Melphalan 200 mg/m²; MM: Multiples Myelom; PBSCT: autologe periphere Blutstammzell-Transplantation; Tx: Transplantation; HLA-sib Donor: HLA-identischer Familienspendler).

betroffenen Patienten ist. Wir arbeiten daher seit fünf Jahren auf dem Gebiet der Rezidivtherapie eng mit der Studiengruppe „Refraktäres Multiples Myelom“ (Studienleiter Dr. Glasmacher, Prof. Schmid-Wolf, Univ. Bonn) zusammen. Elemente der Primär- und Rezidivtherapie finden so eine abgestimmte Evaluation.

Unter der Leitung von Prof. Knauf (Gemeinschaftspraxis Frankfurt) prüfen wir den Stellenwert der Hochdosistherapie bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind. Diese wichtige Frage soll erstmalig prospektiv untersucht werden.

#### Wissenschaftliche Begleitprogramme

Die multizentrischen Studienaktivitäten der GMMG ermöglichen wissenschaftliche Begleitprogramme, welche durch die Krebshilfe kontinuierlich gefördert wurden. Die Carerras-Stiftung finanziert eine prospek-

fizierten Ganzkörperbestrahlung (TMI) einer Tandemhochdosistherapie mit Melphalan200 und autologer Blutstammzelltransplantation in der Effektivität vergleichbar ist. Obwohl die Nebenwirkungsrate nach TMI/BU/CY höher war, unterschied sich die Transplantations-assoziierte Mortalität (< 5 %) nicht. Beide Regime eignen sich demnach für den Einsatz.

In der DSMM IV-Studie (O. Sezer, Berlin; M. Freund, Rostock) wird untersucht, ob ein Einsatz von Zoledronat bei Patienten mit multiplem Myelom im Stadium I das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu einer nicht behandelten Kontrollgruppe verbessern kann. Ein besonderes Augenmerk liegt in dieser Studie auf dem Auftreten von Skelettereignissen und dem Knochen-

metabolismus. Die Analyse geringster Restkrankheitsaktivität im Knochenmark und im peripheren Blut der Patienten mittels molekularbiologischer Untersuchungen. Durch die Unterstützung der Industrie konnten weitere Projekte erfolgreich begonnen werden.

#### Zusammenfassung und Ausblick

Die GMMG-Studiengruppe ist in den vergangenen sieben Jahren gewachsen und bildet aufgrund des großen Interesse und aktiven Teilnahme vieler Zentren eine sehr gute Grundlage für klinische und wissenschaftliche Studien. Es beteiligen sich aktuell 62 Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz aktiv am HD-3- Studienkonzept, welches am 13. September 2004 den 550igsten Patienten (von insgesamt >900) aufgenommen hat, womit die Patientenrekrutierung für die Studie erfolgreich beendet werden konnte. Die Nachfolgestudie HD-4 untersucht den Proteasominhibitor Velcade im Rahmen eines Hochdosistherapiekonzeptes und wird im Januar 2005 aktiviert (Abb. 1).

Neueste Ergebnisse der GMMG-Studien sowie weitere aktive und geplante Studien werden jährlich auf zwei Studientreffen diskutiert. Zur Intensivierung der Zusammenarbeit mit niedergelassenen Hämatologen und Onkologen werden Weiterbildungen in Form von Symposien angeboten, die auch über die neuesten Studienkonzepte und deren Durchführung informieren. Einen besonderen Dank möchten wir allen aktiven Teilnehmern der Studien, der Industrie für deren Support und den fördernden Institutionen sowie unseren Patienten für das entgegengebrachte Vertrauen in unsere Studienaktivitäten aussprechen.

#### Weitere Informationen:

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt

GMMG-Studiensekretariat

Tel.: 06221-56 81 98

E-Mail:

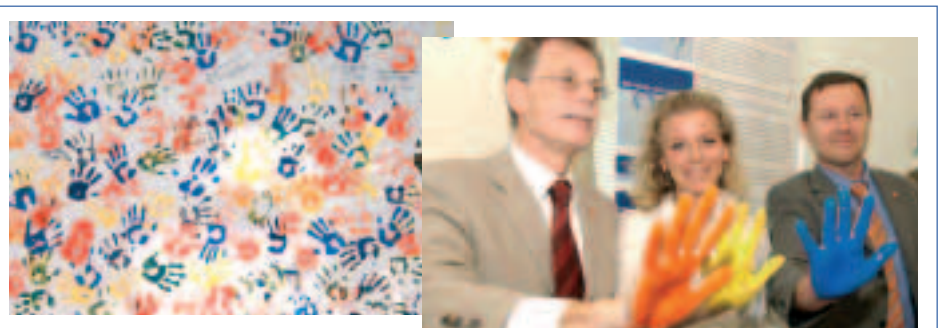
studiensekretariat\_GMMG@med.uni-heidelberg.de

## Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)

C. Straka, H. Einsele. Die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) besteht aus mehr als 50 aktiv teilnehmenden Zentren, die sich zusammengeschlossen haben, um die Therapie des Multiplen Myeloms zu optimieren. Die DSMM bietet verschiedene Studien für unterschiedliche Stadien und unterschiedliche Altersgruppen von Patienten mit multiplem Myelom an. Von besonderer Bedeutung sind hier die Studien zur Hochdosistherapie mit autologer und allogener Blutstammzelltransplantation sowie die Integration von neuen Substanzen (Thalidomid, IMiD's, Bortezomib) in die Studienprotokolle. Zentrale zytogenetische Begleituntersuchungen werden in Ulm (H. Döhner, P. Liebisch) und Wien (J. Drach) durchgeführt. Mittlerweile wurden mehr als 1500 Patienten in den Studien behandelt.

In der DSMM III-Studie (W. Pönisch, Leipzig) konnte gezeigt werden, dass eine konventionelle Chemotherapie mit BP (Bendamustin und Prednison) dem bisherigen Standard MP (Melphalan und Prednison) bei älteren Patienten, die nicht Kandidaten für eine Hochdosistherapie waren, zumindest gleichwertig ist. Ein Vorteil des Bendamustins besteht in der guten Einsatzmöglichkeit bei Niereninsuffizienz.

In der DSMM I-Studie (H. Einsele, Würzburg) wurde gezeigt, dass eine intensiviertere Konditionierung mit Busulfan (BU), Cyclophosphamid (CY) und einer modi-



Hamburg, Start der Handzeichen-Aktion am 22. Juni 2004, v.l.n.r.: Prof. Norbert Schmitz, Eva Habermann, Jörg Brosig (DLH) (s. Bericht S. 3)

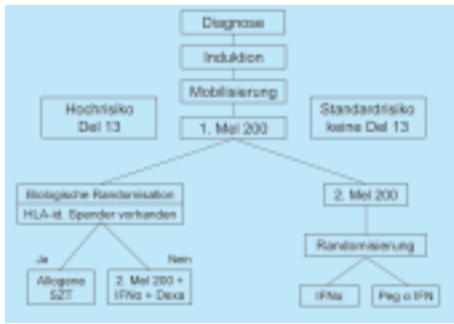


Abb. 1: Therapieschema der DSMM V-Studie zur autologen (nach MEL200) und allogenen (bei Hochrisikopatienten nach dosisreduzierter Konditionierung) Stammzelltransplantation bei jüngeren Patienten mit multiplem Myelom. (MEL200 = Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>; SZT = Stammzelltransplantation; IFNα = α-Interferon; Dexa = Dexamethason)

Induktionstherapie, Stammzellmobilisierung mit IEV-Chemotherapie (Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid) und G-CSF sowie eine erste autologe Blutstammzelltransplantation nach MEL200. Anschließend wird Hochrisikopatienten (Nachweis einer chromosomalen Deletion 13q14) bei vorhandenem HLA-identischen Spender eine allogene Stammzelltransplantation nach dosis-

duzierter Konditionierung zur Etablierung eines Graft-versus-Myelom Effektes angeboten (Auto-/Allo-Konzept). Bei Standardrisikopatienten erfolgt eine zweite Hochdosischemotherapie mit MEL200 und autologer Blutstammzelltransplantation (Abb. 1).

In der DSMM II-Studie (C. Straka, B. Emmerich, München) (Altersgruppe 60-70 Jahre) erhalten alle Patienten eine altersadaptierte Tandem-Hochdosischemotherapie mit MEL140 und autologer Blutstammzelltransplantation. Untersucht wird der Stellenwert der konventionellen Induktionstherapie, die etwa vier Monate dauert, jedoch häufig wenig effektiv und mit relevanten toxischen Nebenwirkungen (Infektionen, Thrombosen) verbunden sein kann. Im experimentellen Arm wird daher auf eine solche Induktionstherapie verzichtet und der Patient nach einer kurzen Anbehandlung mit Dexamethason zur Symptomkontrolle frühzeitig stammzellmobilisiert und mit Hochdosischemotherapie weiterbehandelt (Abb. 2).

In den Studien DSMM V und DSMM II sind mittlerweile mehr als 800 Patienten eingeschlossen. Die Anschlussstudien sollen demnächst aktiviert werden und sehen die Prüfung einer Konsolidierungstherapie mit dem Proteasomeninhibitor Bortezomib vor. Darüber hinaus ist vorgesehen, die Induktionstherapie der jüngeren Patienten unter Einschluss einer der neuen Substanzen zu intensivieren.

#### Weitere Informationen:

Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Tel.: 0931-201-70000  
einsele\_h@klinik.uni-wuerzburg.de

PD Dr. med. Christian Straka  
Tel.: 089-5160-2278  
Christian.Straka@med.uni-muenchen.de

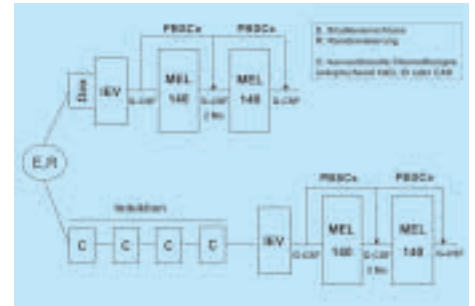


Abb. 2: Therapieschema der DSMM II-Studie zur autologen Blutstammzelltransplantation bei älteren Patienten mit multiplem Myelom. (MEL140 = Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>; PBSC = Periphere Blutstammzellen)

bieten sich derzeit zwei Studien an: Innerhalb des CLL3R-Protokolls für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren in der ersten oder zweiten Remission nach konventioneller Chemotherapie wird zwischen der Durchführung einer autologen Blutstammzelltransplantation nach Hochdosischemotherapie oder der Beobachtung randomisiert. Ziel der Studie ist es zu evaluieren, ob durch eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation das Überleben bei Patienten mit einer CLL verlängert werden kann. Im CLL-allo-Protokoll (CLL3X-Protokoll) der DCLLSG wird das Konzept der toxizitätsgeminderten Hochdosischemotherapie mit allogener peripherer Stammzelltransplantation und „Graft versus leukemia“ (GVL) induzierender Spender-Lymphozyten-Infusion geprüft.

#### Weitere Informationen:

Anna Fink  
Studienzentrale der DCLLSG  
0221 - 478-3988  
E-Mail: cllstudie@uk-koeln.de  
Internet: www.dcllsg.de

## Deutsche CLL-Studiengruppe

### Aktuelle Studien

**A. Fink.** Die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG) hat ihre Studienzentrale seit dem 01.08.2004 an die Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln (Direktor: Prof. Dr. med Michael Hallek) verlegt.

### Frühe Stadien

Die CLL1-Studie hat ihre Rekrutierungsphase abgeschlossen, es wurden ca. 900 Patienten eingebracht. Follow-up Daten werden weiterhin erhoben. Teilnehmende Zentren werden informiert, sobald die Nachfolgestudie, das internationale CLL7-Protokoll geöffnet wird. Patienten mit hohem Progressionsrisiko werden zwischen Beobachtung oder einer Kombinationstherapie aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab randomisiert. Die Hochrisikogruppe wird definiert durch das Vorliegen von mindestens zwei von vier Faktoren: erhöhte Serumspiegel von Thymidinkinase, niedrige Lymphozytenverdoppelungszeit unter einem Jahr, ungünstige Zytogenetik oder unmutierter IgVH-

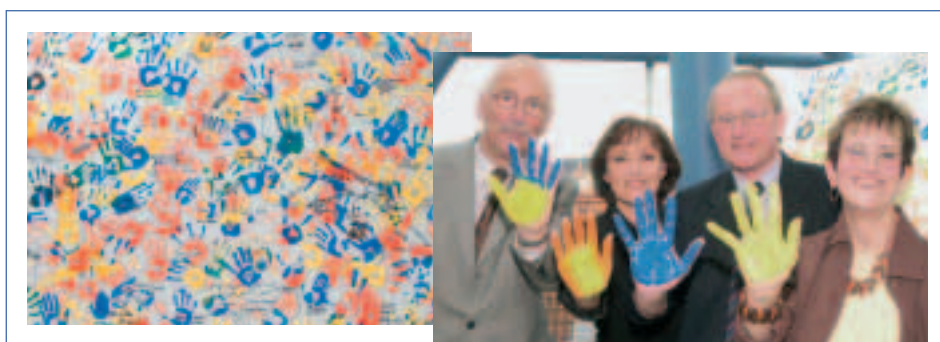
Status. Eine Pilotphase zur Harmonisierung der Labore der teilnehmenden Länder wird vorbereitet.

### Fortgeschrittene Stadien

Die CLL8-Studie, FC- Rituximab vs. FC für Patienten in guter klinischer Kondition (Kreatininclearance >70 ml/min, Komorbiditätsindex (CIRS-Score <6) ist eine internationale zulassungsrelevante Studie für die Primärtherapie der CLL mit Rituximab. Mehr als 100 deutsche Zentren sind bisher an der Rekrutierung der Patienten für diese Studie trotz des erhöhten Dokumentationsaufwandes beteiligt. Für Patienten, die wegen eines schlechteren Allgemeinzustands und mehrerer Komorbiditäten nicht mehr intensiv behandelt werden können, steht das CLL9-Protokoll (F-mono ± Erythropoetin) offen. Patienten im Rezidiv können derzeit innerhalb mehrerer Phase-II-Studien (CLL2 G-, CLL2 H-, CLL2 I- und CLL2K-Protokolle) behandelt werden.

### Hochdosischemotherapie für jüngere Patienten

Die CLL3C-Studie (Alemtuzumab-haltige Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation) wurde wegen auftretender Toxizitäten (protrahierte Neutropenien und vermehrt auftretende Infektionen) geschlossen. Als Transplantationsprotokolle



Erfurt, Start der Handzeichen-Aktion am 23. Juni 2004, v.l.n.r.: Bernd Winkler (Stadt Erfurt), Ute Freudenberg, Dr. Michael Herold, Gerlinde Fuhrmann (DLH) (s. Bericht S.3)

## Patientenselbsthilfe

### Standpunkt

**J. Brosig.** Selbsthilfe ist eine wichtige und notwendige Ergänzung professioneller Gesundheitseinrichtungen. Sie ist gekennzeichnet durch gegenseitige Unterstützung der Patienten und Angehörigen und trägt wesentlich dazu bei, Kompetenz und Eigenverantwortung der Betroffenen zu stärken. Dabei wollen, können und dürfen wir nicht die Ärzte ersetzen! Für eine gute ehrenamtliche Arbeit der Selbsthilfe im Bereich der Erkrankung Plasmazytom/Multiples Myelom ist die enge Kooperation mit fachkompetenten, patienten-

und selbsthilfefreundlichen Ärzten deswegen unabdingbar. Die enge Zusammenarbeit mit zahlreichen deutschen und international namhaften Experten ist ein Qualitätsmerkmal der Plasmozytom/Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e.V.

Das deutsche Gesundheitswesen gehört aus Sicht zahlreicher Selbsthilfeorganisationen noch zu den besten dieser Welt. Wenn man zudem als informierter Multiple Myelom Patient weiß, wo die medizinische Fachkompetenz hier zu finden ist, hat man als Patient mit dieser zurzeit noch meistens unheilbaren Krebserkrankung sehr gute Chancen, eine optimale medizinische Betreuung nach dem neuesten Stand des Wissens zu erhalten. Die neutral und unabhängig arbeitenden Selbsthilfeorganisationen haben dabei eine immer stärkere Wegweiserfunktion.

Im deutschen Gesundheitswesen droht nun aufgrund zunehmender Bürokratisierung und Rationalisierung ein Qualitätsverlust. Statt endlich erste wichtige Strukturreformen einzuleiten und auf der bestehenden guten medizinischen Qualität aufzubauen, sorgt unter anderem die Einführung neuer Verwaltungsstrategien dafür, dass unsere Ärzte zunehmend weniger Zeit für das wichtige Arzt-Patientengespräch haben. Außerdem werden die Ärzte durch nicht nachvollziehbare gerichtliche Urteile in ihrer Therapiehoheit deutlich eingeschränkt. Deswegen muss unsere Plasmozytom/Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e.V. ihr Aufgabenspektrum erweitern. Unsere Patienten- und Angehörigenseminare, die für die Betroffenen sehr wichtig sind, und die zahlreichen beratenden Gespräche mit Patienten - 2003 haben sich mehr als 1.500 Hilfe suchende MM Patienten und/oder deren Angehörige an uns gewendet - können wegen der einseitig geführten Gesundheitspolitik aller politischen Parteien nicht mehr das alleinige Ziel unserer Selbsthilfegruppe sein.

Das aktuelle Erstattungsproblem insbesondere bei Patienten der gesetzlichen Krankenversicherungen um das beim Multiplen Myelom recht wirksame, aber zurzeit noch nicht zugelassene Medikament Thalidomid zeigt, dass wir Selbsthilfeorganisationen nun ernsthaft in Erwägung ziehen müssen, diese Schwierigkeiten in der Öffentlichkeit bekannt zu machen.

Als Selbsthilfegruppe befürworten wir weiterhin das solidarisch finanzierte Gesundheitssystem, und wir betrachten die GKV auch weiterhin als sehr wichtigen Partner im Gesundheitswesen. Wenn aber unsere lebensbedrohlich erkrankten und auf Thalidomid dringend angewiesenen Mitpatienten so im Stich gelassen werden, werden wir mit einzelnen gesetzlichen Krankenkassen Gespräche suchen. Wenn mehr über die Wirtschaftlichkeit eines Medikaments als über die lebensrettende Wirksamkeit gesprochen wird, wird unserer Meinung nach das im Grundgesetz festgeschriebene Recht jedes Menschen auf Leben und körperliche Unversehrtheit untergraben.

#### Weitere Informationen:

Jörg Brosig  
Plasmozytom/Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e.V.  
Tel.: 02384-58 53  
E-Mail: JoBrosig@aol.com



Münster, Start der Handzeichen-Aktion am 23. Juni 2004, Schauspieler Leonard Lansink (s. Bericht S. 3)

## Neues aus der Industrie

### Aranesp®: Zulassung für verlängertes Dosierungsintervall

Die Europäische Kommission hat die Erweiterung der Zulassung für Aranesp® (Darbepoetin alfa) in der Europäischen Union vor kurzem genehmigt. Sie folgt damit der positiven Empfehlung des wissenschaftlichen Ausschusses (Committee for Medical Products for Human Use, CHMP) der europäischen Zulassungsagentur (EMA) vom 29. Juli 2004. Diese neue Zulassung erlaubt nun, dass Aranesp® in einem verlängerten Dosierungsintervall von drei Wochen zur Behandlung der Anämie bei erwachsenen Chemotherapie-Patienten mit Krebserkrankungen (nicht-myeloische Malignome) eingesetzt wird. In der Behandlung der Anämie bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wird das Dosierungsintervall bis zu einem Monat verlängert.

Die Anämie ist eine ernstzunehmende Begleiterkrankung bei chronischer Niereninsuffizienz und eine bekannte Nebenwirkung nach Chemotherapie. Bei der Behandlung der Anämie mit anderen Erythropoese-stimulierenden Faktoren sind in der Regel häufiger Injektionen notwendig als bei Aranesp®. Dadurch werden nicht nur die Ressourcen des Gesundheitssystems und der Ärzte in Anspruch genommen, sondern auch die der Patienten selbst, die mit den ohnehin anstrengenden Behandlungsregimen zurecht kommen müssen. Die Entscheidung der Europäischen Kommission stellt damit sowohl für Ärzte und Pflegepersonal als auch für Patienten eine deutliche Entlastung dar.

#### Weitere Informationen:

Amgen GmbH  
Tel.: 089.-149096-1601  
E-Mail: info@amgen.de

### ASH 2004 Update

#### Alemtuzumab bei Hochrisiko-CLL

Eine besondere therapeutische Herausforderung stellen CLL-Patienten dar, bei denen das Tumorsuppressorgen p53 durch eine Deletion am Chromosom 17 (17p-Deletion) ausgeschaltet wurde. Patienten mit diesem Hochrisikofaktor haben eine sehr

ungünstige Prognose und sprechen auf konventionelle Chemotherapien oder Rituximab meist nicht an. Der Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab (MabCampath,) hat sich jedoch in der CLL2H-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) auch bei dieser Hochrisikogruppe als wirksam erwiesen. Bisher wurden 50 stark vorbehandelte Fludarabin-refraktäre CLL-Patienten mit Alemtuzumab subkutan behandelt. 54 Prozent der Patienten mit 17p-Deletion, die fast ein Drittel des Studienkollektivs ausmachten, sprachen auf Alemtuzumab an. Damit lag die Ansprechrate bei dieser Hochrisikogruppe sogar höher als die des Gesamtkollektivs, die bei 37 Prozent lag. Die progressionsfreie Zeit von 10,8 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 17,4 Monaten bestätigten weiterhin die Wirksamkeit von Alemtuzumab. Nach Meinung des Studienleiters S. Stilgenbauer belegen die vorgestellten Daten außerdem, dass die subkutane Applikation von Alemtuzumab vergleichbar effektiv ist wie die intravenöse Anwendung. (Stilgenbauer et al. Abstract 478, Blood, 104, 11 (2004))

#### FluCam in der 2nd line Therapie der CLL

Die Kombination von Fludara, und MabCampath, (FluCam) hat die Arbeitsgruppe von A. Engert (Köln) in der Second-line-Therapie der CLL geprüft. Die Endauswertung der Studie, in die 36 CLL-Patienten mit median zwei Vortherapien eingeschlossen worden waren, zeigte mit einer Ansprechrate von 83 Prozent - darunter 30,5 % komplette Remissionen - eine sehr hohe Wirksamkeit des FluCam-Regimes. Bei 47 Prozent der Patienten wurde MRD-Negativität erreicht, was eine wichtige Voraussetzung für Langzeitremissionen ist. Die Verträglichkeit der Therapie war gut. Hauptnebenwirkungen waren reversible Neutropenien und Thrombozytopenien; schwere Infektionen traten in nur fünf Prozent der Zyklen auf. Die positiven Ergebnisse dieser Studie bilden die Grundlage für eine weltweite Zulassungsstudie sowie für die CLL2L-Studie der DCLLSG, in der die Kombination aus Fludara, Cyclophosphamid und Alemtuzumab (FC-Cam) in der Second-line-Behandlung der CLL geprüft wird. (Elter et al., Abstract 2517, Blood, 104, 11 (2004))

#### Weitere Informationen :

MedacSchering Onkologie GmbH  
Nördliche Auffahrtsallee 44  
80638 München  
Tel. 089-745144-0

# EU-Förderung

## Europäisches MCL-Netzwerk

### Aktuelle Therapiestrategien beim Mantelzell-Lymphom

M. Dreyling, W. Hidemann. Mantelzell-Lymphome (MCL) machen ungefähr acht bis zehn Prozent aller malignen Lymphome aus. In 80 bis 90 Prozent der Fälle liegt bereits bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Stadium III/IV vor, der Altersmedian liegt zwischen 65 und 70 Jahren. Klinisch zeichnen sich Mantelzell-Lymphome durch einen aggressiven Verlauf aus und weisen die schlechteste Langzeitprognose aller Lymphomsubtypen auf.



Um dieser schwer heilbaren Erkrankung besser begegnen zu können, haben Kliniker, Pathologen und molekulare Forscher in den vergangenen Jahren ein europaweites Netzwerk etabliert. Gemeinsam bewerten die Wissenschaftler innovative Therapiestrategien und erforschen die molekularen Mechanismen der malignen Transformation beim Mantelzell-Lymphom. Das Netzwerk hat nun eine EU-Förderung über 2,5 Millionen Euro erhalten, um auch molekularbiologische Untersuchungen durchzuführen und weitere molekulare Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

Die Wissenschaftler haben dazu bereits umfangreiche Vorarbeiten geleistet: Im Rahmen dieses Konsortiums sind strikte histologische Diagnosekriterien definiert worden. In einer randomisierten Phase III-Studie führte eine myeloablative Konsolidierung mit autologer Stammzelltransplantation (PBSCT) zu

einem signifikant verlängerten Progressions-freien Überleben und einem tendenziell verbesserten Gesamtüberleben, so dass dieser Therapieansatz nun bei jüngeren Patienten das aktuelle Standard-Therapieverfahren darstellt.

Außerdem wurde der Proliferationsmarker Ki67 als zentraler prognostischer Faktor beim Mantelzell-Lymphom identifiziert.

Auf dieser Basis wird in den aktuellen Studien ein umfangreiches wissenschaftliches Begleitprogramm durchgeführt, um verschiedene prädiktive Marker (minimale Resterkrankung, Pharmakogenomik) sowie prognostische molekulare Marker zu evaluieren. Dies soll nicht nur zu einer differenzierten risikostatifizierten Therapieplanung, sondern auch zur Konzeption zukünftiger molekularer Strategien (z.B. Proteasom-Inhibitoren) führen.

In der aktuellen Studiengeneration werden folgende Therapieansätze geprüft:

#### Primärtherapie

- Patienten >65 Jahre: Randomisierter Vergleich einer Fludarabin-haltigen Immunochemotherapie (R-FC) und einer Rituximab-Erhaltung gegenüber der aktuellen Standardtherapie (R-CHOP->IFN).
- Patienten <65 Jahre: Randomisierter Vergleich einer Ara-C-haltigen Induktion und Hochdosis-therapie mit der aktuellen Standardtherapie (R-CHOP->autologe PBSCT).

#### Rezidivtherapie

- Randomisierter Vergleich einer Proteasom-Kombination mit einer Ara-C-haltigen Immunochemotherapie (Aktivierung 2005).
- Phase II-Studie zur Radioimmunotherapie bei rezidierten MCL.
- Phase II-Studie zur Rolle der allogenen Stammzelltransplantation mit dosis-reduzierter Konditionierung.

Die aktuellen Studienprotokolle sind unter [www.lymphome.de/Gruppen/GLSG/Protokolle](http://www.lymphome.de/Gruppen/GLSG/Protokolle) zu finden.

#### Weitere Informationen:

Studienzentrale des Europäischen MCL-Netzwerks  
Tel.: 089 - 699-5830  
PD Dr. Martin Dreyling  
Tel.: 089 - 7095-2202  
E-Mail: [martin.dreyling@med.uni-muenchen.de](mailto:martin.dreyling@med.uni-muenchen.de)

# Impressum

#### Herausgeber

Kompetenznetz Maligne Lymphome  
Sprecher: Prof. Dr. M. Hallek KÖLN

#### Redaktion und Lektorat

Antje Schütt M.A. (AS) KÖLN  
Dr. Anke Strenge-Hesse (ASH) KÖLN  
Unter Mitarbeit der Projektleiter und der Studiengruppen des Kompetenznetzes

#### Layout

Stefanie Naumann KÖLN  
tv/web-design & illustration  
E-Mail: [snaumann@netcologne.de](mailto:snaumann@netcologne.de)

#### Druck

Druckhaus Locher GmbH KÖLN

#### 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  
Klinikum der Universität zu Köln  
Joseph-Stelzmann-Straße 9  
50924 Köln  
Tel.: 0221 - 478-7400  
Fax: 0221 - 478-7406  
E-Mail: [lymphome@medizin.uni-koeln.de](mailto:lymphome@medizin.uni-koeln.de)  
[www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)

Die vollständigen Adressen der Autoren sind auf unserer Homepage zu finden oder können in der Netzwerkzentrale erfragt werden.

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



# Termine

- |                  |   |
|------------------|---|
| 2. - 06.04.2005  | Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Wiesbaden  |
| 13. - 17.05.2005 | ASCO Annual Meeting, Orlando/Florida  |
| 27.05.2005       | 10 Jahre Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe, Bonn   |
| 02.06.2005       | Parlamentarischer Abend der Kompetenznetze in der Medizin, Berlin   |
| 06. - 07.06.2005 | EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Meeting in Lugano/Schweiz   |
| 08. - 11.06.2005 | 9th International Conference on Malignant Lymphoma in Lugano/Schweiz  |
| 15. - 17.06.2005 | Hauptstadtkongress Medizin und Gesundheit Berlin, Symposium der Kompetenznetze in der Medizin                             |
| 16. - 18.06.2005 | Studientreffen der DSHNHL, Berlin   |
| 25. - 26.06.2005 | 8. bundesweiter DLH-Patienten-Kongress für Leukämie- und Lymphom-Patienten, Angehörige, Pflegekräfte und Ärzte, Göttingen |
| 04. - 06.09.2005 | Studientreffen der DCLLSG (vorläufiger Termin)  |
| 01. - 05.10.2005 | Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Hannover                                    |

Weitere Informationen und aktuelle Termine finden Sie auf unserer Homepage.