

## Inhalt

### Kompetenznetz

Online-Registrierung	Seite 1
EU-Antrag	Seite 1
TP 4: Radiotherapie-Workshop	Seite 2
TP6: Patientenrekrutierung	Seite 2

### Niedergelassene Hämato-Onkologen

Analyse Versorgungssituation: Pilotphase abgeschlossen	Seite 2
--	---------

### Studiengruppen

DSHNHL:	
T-Zell-Lymphome	Seite 2
Neue Phase III-Studie	Seite 4
Die Lymphom-Studien der OSHO	Seite 4
PTLD-Studiengruppe	Seite 5
DHSG: HD-R2-Studie	Seite 7

### Patientenselbsthilfe

Cochrane-Patienten-Netzwerk	Seite 7
NHL-Patienten-Symposium	Seite 7

### Neues aus der Industrie

Seite 7

### Kongressbericht

Klinische Prüfung und AMG-Novelle, Köln	Seite 8
---	---------

### Termine

Seite 8

### Impressum

Seite 8

#### Gefördert vom



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



## Grußwort

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



diese Ausgabe des Newsletters haben wir schwerpunktmäßig wieder der Arbeit der Studiengruppen gewidmet. Erstmals finden Sie auch zwei ausführliche Berichte der assoziierten Gruppen: OSHO und PTLD. Der Einschluss möglichst aller deutschen Lymphom-Studiengruppen in unser Kompetenznetz war und ist uns ein zentrales Anliegen. In Kürze soll beispielsweise die Studiengruppe „Multiples Myelom“ aufgenommen werden.

Unserem Auftrag, uns auch international zu öffnen, sind wir mit der Beteiligung am 6. EU Forschungsrahmenprogramm gefolgt: Gruppen aus 14 Ländern

haben sich an unserem „Network of Excellence“ beteiligt. Um die Zukunft des Kompetenznetzes zu planen, haben wir zwischenzeitlich eine Arbeitsgruppe eingerichtet. Ein erstes Ergebnis ist, dass wir das Kompetenznetz als Verein weiterführen möchten, der sich sowohl Ärzten und Patienten als auch allen anderen Gruppen öffnen wird, die an der Behandlung und Versorgung von Lymphom-Patienten beteiligt sind. Näheres werden wir in der nächsten Ausgabe berichten.

Für heute wünsche ich Ihnen eine interessante Lektüre!

Ihr

Prof. Dr. Volker Diehl  
Sprecher des Kompetenznetzes

## Kompetenznetz

### European Platform for the Conquest of Lymphomas

ahf. Für das 6. Forschungs-Rahmenprogramm der EU hat das Kompetenznetz im April 2003 einen Antrag für ein so genanntes „Network of Excellence“ eingereicht. Gemeinsam mit klinischen Studien- und Forschergruppen aus 14 Ländern soll die Forschung und Behandlung der malignen Lymphome europaweit koordiniert werden: European Platform for the Conquest of Lymphomas (EPCOL). Dazu sind den Gutachtern neun Projekt-schwerpunkte vorgeschlagen worden. Neben der Koordination von klinischen Studien beinhalten diese „Task Forces“ die Strahlentherapie, die Pathologie sowie die klinische Grundlagenforschung. Analog zum Kompetenznetz wurden weitere Schwerpunkte zu den Themen Qualitätsmanagement, Telematik sowie Epidemiologie und Prävention eingerichtet. Der klinische Koordinator des Netzwerks ist Michael Pfreundschuh (Homburg/Saar). Mit einer Entscheidung über die Förderung des Projektes ist im Herbst 2003 zu rechnen.

#### Weitere Informationen:

Prof. Dr. Michael Pfreundschuh,  
Tel.: 06841 - 162-3002,  
E-Mail: michael.pfreundschuh@uniklinik-saarland.de,  
PD Dr. Annegret Herrmann-Frank,  
Tel.: 0221 - 478-7401,  
E-Mail: anne.herrmann-frank@medizin.uni-koeln.de.

### Online-Registrierung

as. Ärzte, die sich an mindestens einer Studie im Rahmen des Kompetenznetzes beteiligen, können sich ab sofort auf der Homepage des Kompetenznetzes ([www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)) online registrieren lassen. Sie erhalten dann nach Prüfung ihrer Angaben von der Netzwerkzentrale ein Passwort, mit dem sie Zugang zu allen geschützten Studienprotokollen und zugehörigen Ethikvoten der im Kompetenznetz zusammengeschlossenen Studiengruppen haben. Damit ist das Registrierungsverfahren für alle Beteiligten erheblich vereinfacht worden.

Das Online-Formular ist von verschiedenen Seiten der Homepage aus zugänglich: von der Startseite der Rubrik Studien & Studiengruppen ebenso wie von den Seiten der einzelnen Studiengruppen und der Ethikvoten.

#### Weitere Informationen:

Netzwerkzentrale,  
Tel.: 0221 - 478-7400 oder -7402,  
E-Mail: [lymphome@medizin.uni-koeln.de](mailto:lymphome@medizin.uni-koeln.de).

## Lymphomprojekt rekrutiert noch Patienten

A. Fink. Bevor im Oktober 2003 die Datenbank des Kölner und Saarländischen Lymphomprojektes geschlossen wird und dann die Auswertungsphase beginnt, möchten wir alle erwachsenen Lymphom-Patienten in Köln und im Saarland mit einer Diagnose zwischen Juni 2000 und Dezember 2002 sowie ihre behandelnden Ärzte darauf hinweisen, dass ein Einchluss in das Projekt noch möglich, sinnvoll und erwünscht ist.

### Weitere Informationen:

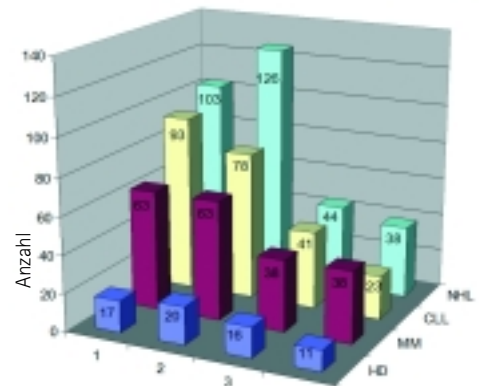
Köln: Anna Fink, Projektärztin,  
Tel.: 0221 - 478-6394,  
Saarland: Elisabeth Tscholl, Projektärztin,  
Tel.: 06841 - 162-7545.

## Radiotherapie-Workshop

H.T. Eich. Im Vorfeld des nächsten Studientreffens der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe am 17./18. Oktober 2003 in Köln wird wieder ein Workshop zur Radiotherapie des Morbus Hodgkin angeboten: Die Veranstaltung unter der Leitung von Rolf-Peter Müller und Hans T. Eich (Köln) findet am 16. Oktober 2003 voraussichtlich ab 14 Uhr statt.

### Weitere Informationen:

Referenzstrahlentherapie Köln,  
Tel.: 0221 - 478-5449,  
E-Mail:  
referenzstrahlentherapie-koeln@medizin.uni-koeln.de.



Quartale: 3/2001- 2/2002

Abb. 1: Patientenspektrum in den vier hämato-onkologischen Pilotpraxen innerhalb eines Jahres

HD = Morbus Hodgkin

MM = Multiples Myelom

CLL = Chronische Lymphatische Leukämie

NHL = Non-Hodgkin-Lymphome

## Niedergelassene Hämato-Onkologen

### TP 5: Hämato-onkologische Schwerpunktpraxen

#### Analyse der aktuellen Versorgungssituation von Lymphom-Patienten: Pilotphase abgeschlossen

F. Aly. Die Pilotphase der Datenerhebung in vier hämato-onkologischen Schwerpunktpraxen ist im März 2003 erfolgreich abgeschlossen worden. Neben der Erhebung von Daten wurde in der Pilotphase vor allem die Stabilität, Richtigkeit und Benutzerfreundlichkeit des eingesetzten EDV-Programms getestet. Dabei sind – speziell im Sinne des Datenschutzes – zahlreiche Anpassungen der Software vorgenommen worden. Alle in das Kompetenznetz eingebundenen Schwerpunktpraxen können sich nun nach und nach an der gemeinsamen Datenerhebung beteiligen.

Über einen Zeitraum von einem Jahr (3. Quartal 2001 bis 2. Quartal 2002) sind in der Pilotphase insgesamt 813 Patienten dokumentiert worden. Ziel der Datenerhebung ist es, eine gemeinsame Qualitätssicherung für die niedergelassenen Hämato-Onkologen im Rahmen des Kompetenznetzes aufzubauen. Hierbei soll sowohl eine gemeinsame Sicht auf die Qualität der Patientenversorgung in der hämato-onkologischen Regelversorgung als auch ein Korrektur- und Unterstützungsmechanismus für die Behandlung von Lymphom-Patienten geschaffen werden.

Die Daten werden in den Praxen in zwei aufeinander aufbauenden Schritten erfasst. Kernidee ist, die in den

Praxisinformationssystemen vorhandenen Daten zu nutzen und so aufzubereiten, dass sie für eine Auswertung zugänglich sind. So können zeitraubende Mehrfacheingaben vermieden werden. Alle im Projekt genutzten Daten fallen bei der normalen Versorgung der Patienten an. Es werden keine zusätzlichen Daten erhoben. Als Datenquelle wird der Abrechnungsdatenträger (ADT) des Praxisinformationssystems genutzt, dessen Aufbau verbindlich festgelegt ist. Er wird von allen Praxen eingesetzt und gut gepflegt. Da jedoch nicht alle gewünschten Informationen auf diese Art extrahiert werden können, werden die Daten durch das Programm in einen elektronischen Fragebogen übertragen, in dem dann die noch fehlenden Daten ergänzt oder Daten verbessert werden können. Alle personenbezogenen Informationen verbleiben in der Praxis des Arztes, so dass die im Auswertungsprogramm gespeicherten Daten anonym sind. Es werden auch keinerlei Informationen über finanzielle Abrechnungsfragen erhoben, sondern lediglich Daten über die Behandlung von Patienten mit Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen erfasst.

Die Diagnosen aus dem ADT werden über den ICD-10-Schlüssel identifiziert. Da die ICD-Klassifikation in der Hämato-Onkologie nicht ausreichend ist, werden die ICD-verschlüsselten Diagnosen vom Programm anhand einer Übersetzungstabelle, die von einer Arbeitsgruppe der am Projekt beteiligten Schwerpunktpraxen erstellt wurde, in die therapierelevantere WHO-Klassifikation

überführt. Sollte diese automatisierte Übersetzung fehlerhaft sein, kann der Mediziner oder der medizinische Dokumentar bei der anschließenden Überarbeitung der Daten den WHO-Diagnosevorschlag ändern.

Das Programm ist mittlerweile ausreichend getestet und soll nun mit Unterstützung der Geschäftsstelle des Teilprojektes 5 in weiteren Schwerpunktpraxen eingesetzt werden. Für die Betreuung der neu teilnehmenden Praxen stehen dem Projekt in der Erweiterungsphase studentische Hilfskräfte zur Verfügung. Die Praxen erhalten durch die Erhebung und Auswertung der Daten eine Möglichkeit, Informationen über die Qualität ihrer eigenen Arbeit zu gewinnen, ohne selbst aufwändige Dokumentationsprozesse zu unterhalten. Gleichzeitig ermöglichen der breite Datenpool und die einheitliche Diagnoseklassifikation erstmalig eine aussagekräftige Vergleichbarkeit der in der Regelversorgung angewandten Therapieoptionen. Schwerpunktpraxen, die sich an der gemeinsamen Erhebung beteiligen wollen, sind herzlich eingeladen, sich bei der Geschäftsstelle des Projektes registrieren zu lassen.

### Weitere Informationen:

Dr. Farid Aly,  
Geschäftsstelle Praxenprojekt,  
Tel.: 0221 - 379-8580,  
E-Mail: farid.aly@uni-koeln.de.

## Studiengruppen

### Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

#### T-Zell-Lymphome: Klinisches Bild und Behandlungsstrategien

L. Trümper. T-Zell-Lymphome sind in Europa und

Nordamerika wesentlich seltener als B-Zell-Lymphome und machen hier etwa zehn bis fünfzehn Prozent aller malignen Lymphome aus. Aufgrund ihrer vielfältigen klinischen Erscheinungsbilder ist die Diagnosestellung häufig schwierig. Der Verlauf ist durch ausgeprägte B-Symptome, eine hohe Infektneigung und häufig rasch auftretende Rezidive nach Therapie gekennzeichnet.

Klinisch repräsentieren die (seltene) chronische lymphatische Leukämie (CLL) vom T-Zelltyp (T-CLL) und

die primären kutanen Lymphome Erkrankungsbilder, die nur langsam progredient verlaufen, nicht geheilt werden können und differenzialdiagnostisch von den aggressiv verlaufenden T-NHL oder B-NHL in der Regel gut abgegrenzt werden können. Dazu gehört auch die Mykosis fungoides, die in ca. fünf Prozent der Fälle als so genanntes Sézary-Syndrom mit der Ausschwemmung charakteristischer Lymphozyten mit gewundenen Kernen auftritt. Wegen des Hautbefalls, der schwierigen Unterscheidung zwischen diesem Lym-

phom und entzündlichen Hauterkrankungen sowie wegen der in der Regel lokalen Behandlungsstrategie sollte diese Erkrankung von Hautärzten und Hämatologen gemeinsam behandelt werden.

Anaplastische (früher: Ki-1) Lymphome vom T/0-Zelltyp (ALCL) zählen zwar zu den aggressiven T-Zell-Lymphomen, Prognose und klinischer Verlauf sind jedoch häufig sogar günstiger als der von B-Zell-Lymphomen. Die in der Kiel-Klassifikation oft als pleomorph, häufig auch als kleinzellig bezeichneten, klinisch aber keinesfalls als niedrigmaligne einzustufenden peripheren (reifen) T-Zell-NHL hingegen nehmen einen so rasch progredienten Spontanverlauf wie diffus-großzellige B-NHL. Periphere T-NHL sind in Europa und Nordamerika die häufigsten T-Zell-NHL. Sie werden in der Regel wie aggressive B-NHL, d.h. in Abhängigkeit vom IPI-Score mit anthrazyklinhaltigen Chemotherapien behandelt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Prognose und klinischer Verlauf dieser wichtigsten Subgruppe von T-NHL schlechter sind als die der diffus-großzelligen B-NHL, so dass sich die Frage ergibt, ob es gerechtfertigt ist, periphere T-NHL weiterhin wie aggressive B-Lymphome zu behandeln.

In der größten publizierten Serie konnte die französische Lymphomstudiengruppe an einem 1595 Patienten umfassenden, homogen behandelten Patientenkollektiv belegen, dass die Prognose von T-NHL tatsächlich per se schlechter ist als die der aggressiven B-Zell-NHL, und dies nicht nur auf Grund der Tatsache, dass diese Patienten in der Regel einen etwas höheren IPI-Risikoscore (Internationaler Prognostischer Index) als Patienten mit B-Zell-Lymphomen aufweisen. 288 der in die französische Studie rekrutierten Patienten hatten ein T-NHL; von diesen hatten 49 Prozent ein pleomorphes T-NHL nach der Kiel-Klassifikation, 24 Prozent ein angioimmunoblastisches Lymphom (AILD) sowie 21 Prozent ein anaplastisches Lymphom. 78 Prozent der T-NHL-Patienten (58% der B-Zell-NHL-Patienten, Zahlen in Klammern zum Vergleich) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in den Stadien III und IV, B-Symptome waren bei 57 Prozent (40%) vorhanden, und 51 Prozent (57%) der Patienten hatten eine erhöhte LDH, so dass 69 Prozent (62%) der Patienten einen IPI Score >2 aufwiesen. Nur 54 Prozent (63%) der T-NHL erreichten eine komplette Remission, und die Fünfjahres-Überlebensrate betrug nur 41 Prozent (52%). In einer multivariaten Analyse zeigte sich, dass die Überlebensrate neben dem Alter (über 60), fortgeschrittenem Stadium, einer erhöhten LDH und schlechtem Allgemeinzustand auch durch die Diagnose T-Zell-NHL ungünstig beeinflusst wurde. Der T-Zell-Phänotyp ist somit bei den aggressiven Lymphomen als unabhängiger ungünstiger Prognosefaktor definiert.

An einem Kollektiv von 560 Patienten, davon 58 mit T-Zell-NHL, kam die MD-Anderson Arbeitsgruppe (Dana-Farber, Boston) zu ähnlichen Ergebnissen: Auch hier zeigte sich, dass unabhängig von den bekannten, im IPI-Score definierten Risikofaktoren das Vorhandensein des T-Zell-Phänotyps zu einer Verschlechterung sowohl der Rate kompletter Remissionen als auch des Überlebens führte. Die Endauswertung der NHL-B-Studie der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) ist auf dem ASH 2002 vorgestellt worden. 13,8 Prozent (NHL-B1, <60 Jahre) bzw. 6,0 Prozent (NHL-B2, 61–75 Jahre) der in diese Studie eingebrachten Patienten hatten ein T-Zell-Lymphom (einschließlich ALCL). Eine Auswertung der referenzpathologisch bestätigten T-NHL zeigte, dass die Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF) für Patienten mit ALCL (T/0-Typ) besser war als die der

Patienten mit B-Zell-NHL. Trotz mit B-NHL vergleichbarer Rate kompletter Remission war auch in dieser Studie die Prognose (TTTF) der (wenigen) Patienten mit peripherem T-NHL ungünstiger.

Die Behandlung peripherer T-Zell-NHL erfolgt im Rahmen von Therapiekonzepten wie sie bei anderen klinisch aggressiven Lymphomen durchgeführt werden, in der Regel im Rahmen derselben klinischen Studien (z.B. in den Studien der DSHNHL). Trotz „kleinzelliger“ pleomorpher Morphologie bei einigen T-NHL besteht also kein Zweifel an der klinischen Zuordnung wie auch an der Gültigkeit des IPI-Systems. Die im Vergleich zu aggressiven B-NHL schlechtere Prognose wirft jedoch die Frage auf, ob andere und/oder aggressive Therapiestrategien zur Verbesserung der unbefriedigenden Ergebnisse notwendig sind. Möglichkeiten der Therapieverbesserung bei den aggressiven Lymphomen sind einerseits Dosisescalation über Zeitintensivierung, Dosisescalation mit Stammzellsupport oder der Einsatz wirksamerer als der bisher bekannten und eingesetzten Zytostatika. Informationen über bessere Wirksamkeit solcher Strategien können aber nicht im „historischen“ Vergleich, sondern nur unter Einbeziehung aggressiver B- und T-Zell-NHL in die gleichen Therapiestudien gewonnen werden. Informationen über bei T-Zell-NHL „wirksamere“ Medikamente liegen nicht vor, insbesondere gibt es bis jetzt keine schlüssigen Hinweise darauf, dass Nukleosidanaloga wie das Fludarabinphosphat bei dieser Gruppe aggressiv verlaufender T-NHL wirksamer sind als Anthrazykline oder Cyclophosphamid. Studien der französischen Studiengruppe GELA mit cytarabin- und methotrexathaltigen Regimen (C. Gisselbrecht, pers. Mitteilung) und der italienischen Lymphomgruppe mit gemcitabinhaltigen Schemata (P.L. Zinzani, pers. Mitteilung) führten zu keiner Verbesserung der Therapieergebnisse, so dass die „klassische“ Polychemotherapie mit dem CHOP-Schema auch bei T-Zell-Lymphomen als Therapie der Wahl anzusehen ist.

Die primäre Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation ist wegen der schlechteren Prognose der T-NHL eine attraktive Therapieoption. Auf Grund der niedrigen Inzidenz peripherer T-NHL liegen jedoch nur wenige Informationen über die Wirksamkeit und Nebenwirkung vor. Blystad und Kollegen konnten 2001 an einem Kollektiv von 40 T-NHL-Patienten – darunter 20 mit peripheren T-NHL – zeigen, dass bei einer therapieassoziierten Letalität von 7,5 Prozent eine Dreijahres-Überlebensrate von 58 Prozent erreicht werden konnte, so dass diese Behandlungsform sicher durchführbar erscheint. Die DSHNHL schließt in die Protokolle mit sequenzieller Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation Patienten mit T-NHL und erhöhtem IPI-Index ein, so dass eine Analyse der Risikofaktoren und der Wirksamkeit dieser Therapieform im Vergleich zu aggressiven B-NHL gleichen IPI-Scores möglich wird. In einer Phase II-Studie hat die Würzburger Gruppe (M. Wilhelm, pers. Mitteilung) bis jetzt 37 Patienten mit CHOP gefolgt von Hochdosistherapie mit myeloablativer Radiochemotherapie-Konditionierung behandelt und dabei bei 70 Prozent der Patienten eine Remission erzielen können. Längerfristige Nachbeobachtungen stehen hier noch aus.

Monoklonale Antikörper, die in der Therapie von B-Zell-Lymphomen eine breite Anwendung erfahren, haben sich auf Grund der geringen Erfahrung, des Fehlens zugelassener, T-Zellepitop-spezifischer Antikörper und der zum Teil hohen immunsuppressiven Nebenwirkungen bei antikörpervermittelter T-Zell-Depletion noch nicht durchsetzen können. Der Anti-CD52-Antikörper Campath-1H (MabCampath®) zeigt bei CLL

sowie bei der T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) ermutigende Ergebnisse mit Responderaten zwischen 60 und 70 Prozent. Ob sich diese Ergebnisse auch auf periphere T-NHL übertragen lassen, ist Gegenstand aktueller Phase I/II-Studien. Bei kutanen, intensiv vorbehandelten, symptomatischen T-Zell-Lymphomen (Mykosis fungoides/Sézary Syndrom) wurden Ansprechraten von 71 Prozent (41% CR, 30% PR) erzielt. Insbesondere der sehr unangenehme Juckreiz wurde bei fast allen Respondern deutlich reduziert. Erste Erfahrungen liegen auch zum Einsatz von Alemtuzumab bei peripheren T-Zell-Lymphomen vor, die nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie rezidiert hatten und nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren. Sechs der zwölf eingeschlossenen Patienten (4 CR und 2 PR) sprachen auf die Behandlung mit dem Alemtuzumab-Standardschema an. Allerdings wurden erhebliche Toxizitäten beobachtet, so dass die Rekrutierung in die Studie vorzeitig gestoppt wurde. Es wurde eine deutlich höhere Rate an Cytomegalovirus (CMV)-Reaktivierungen als bei der CLL festgestellt, was mit dem intensiven T-Zell-Defekt dieser Patienten, der intensiven Vorbehandlung und der damit verbundenen geringeren Immunabwehr gegenüber viralen Erregern zusammenhängen könnte.

Im Rahmen einer neuen Studie der DSHNHL (2003-1; CHOP-Campath) soll die hohe Effektivität bei T-Zell-Lymphomen wie auch die Fähigkeit des Antikörpers überprüft werden, die minimale Resterkrankung im Knochenmark und im peripheren Blut zu eliminieren. Ziel der hier vorgeschlagenen Therapiesequenz ist es, die Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF) von Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen und AILD durch eine Konsolidierungstherapie mit Alemtuzumab nach einer Remissionsinduktion mit konventioneller Chemotherapie (CHOP/CHOEP-14-Schema über 6 Zyklen) zu verbessern. Das initial gute Ansprechen von Patienten mit diesen T-Zell-Lymphomen bei einer im Vergleich zu aggressiven B-Zell-NHL wesentlich höheren Rate an Rezidiven spricht dafür, in der Konsolidierung bei geringer Tumorlast eine wirksame, von der Chemotherapie im Wirkprinzip unterschiedliche Therapieform einzusetzen. Um das eventuell bei dieser Patientengruppe erhöhte Toxizitätsrisiko zu minimieren, wird die Behandlungsdauer von Alemtuzumab deutlich von vormals zwölf Wochen (Standarddosierung, wie z.B. in der CLL4B Studie) auf vier Wochen reduziert, da die meisten unter Alemtuzumab beobachteten Infektionen ab der fünften Therapiewoche auftreten. Da nur Patienten mit geringer Lymphom-Masse behandelt werden sollten, ist eine reduzierte Therapiedauer sinnvoll.

Solange keine T-Zell-spezifischen Therapieformen in Phase III-Studien erprobt sind, sollte dennoch außerhalb klinischer Prüfprotokolle weiterhin die Behandlung peripherer T-NHL, stratifiziert nach IPI-Kriterien, im Rahmen von Protokollen für aggressive Lymphome erfolgen. Die in großen Studien nachgewiesene schlechtere Prognose ermöglicht hier, weil spezifisch wirksamere Therapien fehlen, bis jetzt keine von der großen Gruppe der aggressiven Lymphomen unterschiedliche Therapie.

#### Weitere Informationen:

Prof. Dr. Lorenz Trümper,  
Tel.: 0551 - 398535,  
E-Mail: [lorenz.truemper@med.uni-goettingen.de](mailto:lorenz.truemper@med.uni-goettingen.de).  
Literatur auf Anfrage.

## Neue Phase III-Studie der DSHNHL

N. Schmitz. Seit März 2003 führt die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) eine prospektive randomisierte Studie für Patienten unter 60 Jahren mit hohem Rezidivrisiko gemäß dem IPI-score 2 und 3 durch. Diese von der Deutschen Krebshilfe geförderte Studie vergleicht eine aggressive, konventionelle Chemotherapie (8 Zyklen CHOEP in vierzehntägigem Abstand) mit einer neuen repetitiven Hochdosischemotherapie, die innerhalb des CHOEP-Protokolls die Substanzen Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid so weit dosiseskaliert, dass nach den Therapiezyklen 2 bis 4 eine Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen notwendig ist, um eine zeitgerechte Regeneration der Hämatopoese zu ermöglichen.

Abbildung 1 zeigt das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben von 110 Patienten, die im Rahmen einer Phase II-Studie mit Mega-CHOEP, Dosisstufe 1 und 2, behandelt wurden. In der gerade angelaufenen Phase III-Studie werden die in Mega-CHOEP verwandten Zytostatika entsprechend Dosisstufe 2 gegeben. Außerdem wird in beiden Therapiearmen überprüft, ob eine zusätzliche Applikation des monoklonalen Antikörpers Rituximab (Mabthera®) zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse führt. Während einer Gesamtlaufzeit von fünf Jahren müssen in der Phase III-Studie 360 Patienten behandelt werden, wenn ein Vorteil der Hochdosischemotherapie mit oder ohne Rituximab-Gabe bewiesen werden soll. (Abb. 2)

Das gesamte Studienprotokoll inklusive primärem Ethikvotum, Kopie der Versicherungspolice und Stellungnahme von Axel Heyll vom Kompetenzzentrum Onkologie in Düsseldorf zur Verwendung von Rituximab bzw. zur Inanspruchnahme von Fallpauschale 11.03 (autologe Knochenmarktransplantation) für Patienten im Hochdosisarm sind auf der Homepage des Kompetenznetzes – [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de), Rubrik Studien & Studiengruppen – abrufbar oder direkt bei Norbert Schmitz (Hamburg) erhältlich.

### Weitere Informationen:

Prof. Dr. Norbert Schmitz (Chairman der DSHNHL),  
Tel.: 040 - 2890 2005,  
E-Mail: [norbert.schmitz@ak-stgeorg.lbk-hh.de](mailto:norbert.schmitz@ak-stgeorg.lbk-hh.de).

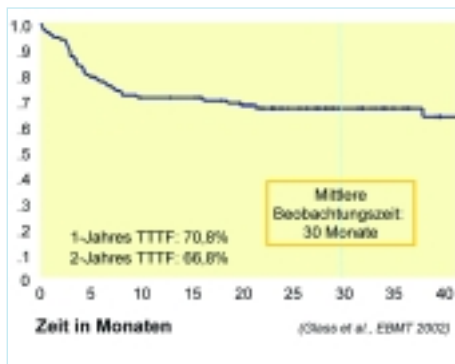


Abb. 1: Rolle der Hochdosischemotherapie in der primären Therapie – Phase II/III-Studie der DSHNHL: Intensivierte Polychemotherapie mit modifiziertem CHOEP und repetitiver Transplantation autologer Blutstammzellen bei Patienten mit primärem hochmalignem Non-Hodgkin Lymphom (DLCL, ALCL, PTL) <60 Jahren im Hochriskostadium – Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben

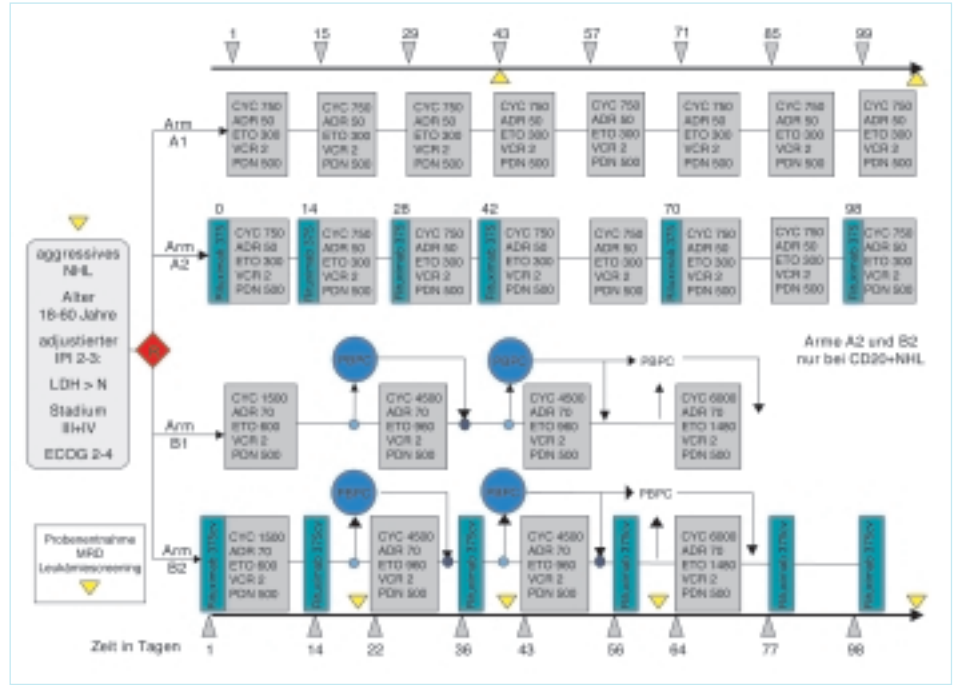


Abb. 2: Studiendesign einer prospektiven, randomisierten, offenen Phase III-Studie der DSHNHL: Vergleich einer konventionellen Chemotherapie (CHOEP-14) mit repetitiver Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (Mega-CHOEP) mit bzw. ohne Gabe von Rituximab bei Patienten mit Erstdiagnose eines aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms in besonderer Risikosituation im Alter von 18-60 Jahren

## Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie

### Aktuelle Lymphom-Studien

M. Herold. Klinische Studien bei malignen Lymphomen haben eine lange Tradition in der Ostdeutschen Studiengruppe Hämatologie und Onkologie (OSHO). Während sich diese Aktivitäten in den frühen achtziger Jahren auf das Hodgkin-Lymphom konzentrierten (Rezidivtherapie, zyklisch alternierende Primärtherapie und reduzierte kombinierte Strahlen- und Chemotherapie in der Primärbehandlung) traten später die malignen Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), insbesondere die indolenten NHL und das Mantelzell-Lymphom, in den Mittelpunkt des Interesses.

Eine erste klinische Phase III-Studie an 162 Patienten (OSHO-Studie #19) wurde von 1993 bis 1998 durchgeführt und prüfte die Effektivität und Toxizität einer Bendamustin-basierten Chemotherapie (BOP) im Vergleich zum klassischen COP-Protokoll bei fortgeschrittenen indolenten NHL und Mantelzell-Lymphomen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Bendamustin-Kombination eine effektive und gut verträgliche Behandlungsoption bei den indolenten NHL ist und bezüglich der Zeit bis zum Progress eine signifikante Überlegenheit gegenüber dem COP-Protokoll besitzt. Es konnte auch nachgewiesen werden, dass Patienten mit kompletter und partieller Remission (CR, PR), die eine Interferon-Erhaltungstherapie erhalten, bezüglich der Zeit bis zum Therapieversagen und im Gesamtüberleben einen signifikanten Vorteil haben (Blood 100 (2002) suppl. 1, 779a). (Abb. 1)

Als Nachfolgestudie wurde 1998 erneut eine prospektive randomisierte Phase III-Studie (OSHO-Studie #39, Leiter Michael Herold, Erfurt) initiiert, die den Stellenwert einer zusätzlichen Gabe des Anti-CD-20-Antikör-

pers Rituximab zu einer konventionellen Chemotherapie mit Mitoxantron, Chlorambucil und Prednison (MCP) bei behandlungsbedürftigen fortgeschrittenen indolenten NHL und Mantelzell-Lymphomen prüft. Derzeit sind über 350 Patienten in diese Studie rekrutiert. Die Rekrutierung wird in den nächsten Monaten abgeschlossen.

In einer Zwischenanalyse waren 106 Patienten auswertbar, davon 55 in der R-MCP-Gruppe und 51 in der MCP-Gruppe (Blood 98 (2001), 601a; Ann Hematol 82 (2003), 77-79). Hinsichtlich des Hauptzielkriteriums Ansprechrate (CR+PR) konnte bei dieser Patientenzahl erwartungsgemäß noch kein signifikanter Unterschied gefunden werden, die Ergebnisse in den einzelnen Behandlungsarmen wurden deshalb nicht offen gelegt.

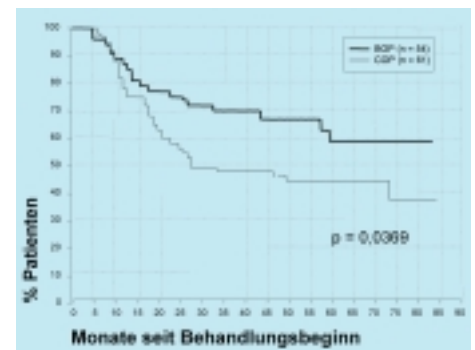


Abb. 1a: OSHO-Studie #19 (BOP vs COP): Zeit bis Progress (Patienten mit CR oder PR) – mediane TTP > 84 vs 28 Monate

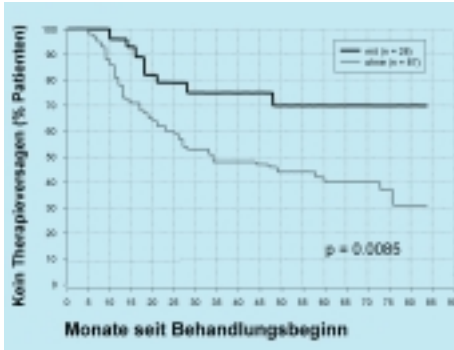


Abb. 1b: OSHO-Studie #19:  
Einfluss einer Interferon-Erhaltungstherapie;  
Zeit bis Therapieversagen (Patienten mit CR oder PR) –  
mediane TTF > 84 vs 33 Monate

In der Gesamtgruppe konnte eine Ansprechrate von 31 Prozent erreicht werden, davon ein hoher Anteil (42/106; 40%) kompletter Remissionen.

Daten zum Rezidivverhalten und zum Überleben liegen noch nicht vor. Die Toxizitätsanalyse zeigt einen Trend zu mehr Ereignissen im Kombinationsarm (R-MCP), signifikant ist dies jedoch nur für die Leukozytopenie CTC-Grad IV ( $p=0,008$ ). Mit der Offenlegung der ersten Daten ist nach Abschluss der Studie etwa Anfang des Jahres 2004 zu rechnen.

Weiterhin zu erwähnen sind zwei laufende Phase II-Studien:

Phase II-Studie zur Therapie des mediastinalen großzelligen B-Zell Lymphoms (OSHO-Studie #49, Koordination Wolfgang Knauf, Berlin). In dieser Studie wird das B-NHL-Programm mit intensivierter Methotrexat-Dosierung eingesetzt, und es erfolgt eine konsolidierende Strahlentherapie. Bisher wurden 20 Patienten rekrutiert, 13 sind für das Ansprechen auf die Chemotherapie auswertbar, 12/13 zeigten eine CR oder sehr gute PR. Die Toxizität des Programms ist moderat.

Phase II-Studie zur Chemotherapie refraktärer und rezidivierender indolenter NHL und Mantelzell-Lymphome mit Fludarabin und Bendamustin (OSHO-Studie #42, Koordination Astrid Franke, Magdeburg). Nachdem in einer Phase I-Dosisfindungstudie eine Dosierung von jeweils 30 mg/m<sup>2</sup> Fludarabin/Bendamustin, Tag 1–3 alle vier Wochen festgelegt wurde (Blood 98 [2001], 607a), sind in der laufenden Studie 20 Patienten rekrutiert. Die Ansprechrate (CR+PR) beträgt 14/20 mit einem hohen Anteil von elf kompletten Remissionen, darunter bei vier Mantelzell-Lymphomen. Die Hämatotoxizität des Programms bei den vorbehandelten Patienten ist deutlich, jedoch nicht problematisch. Es ist geplant, insgesamt 36 Patienten in die Studie einzuschließen.

Weitere Phase II-Studien sowie eine neue Phase III-Studie zur Primärtherapie indolenter NHL befinden sich in der Planungsphase.

**Weitere Informationen:**

PD Dr. Michael Herold,  
Tel.: 0361 - 781-5205,  
E-Mail: miherold@erfurt.helios-kliniken.de.

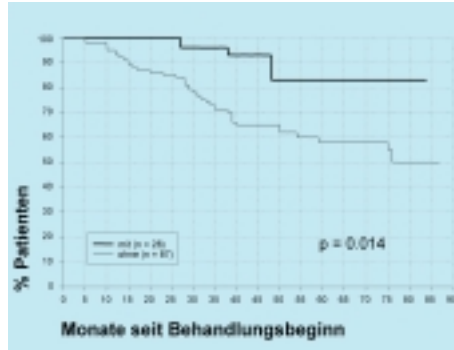


Abb. 1c: OSHO-Studie #19:  
Überlebensvorteil für Responder mit Interferon-Erhaltung;  
Zeit bis Tod (Patienten mit CR oder PR) –  
medianes Überleben > 84 vs 76 Monate

## Studiengruppe Post Transplant Lymphoproliferative Disorders

S. Oertel, H. Riess. „Post-transplant lymphoproliferative disorders“ (PTLD) sind klinisch betrachtet maligne Lymphome, die im Anschluss an Organtransplantationen (Herz, Leber, Lunge, Niere etc.), aber auch nach Knochenmarkstransplantation auftreten können. Die Inzidenz variiert in Abhängigkeit von der Art des Transplantats und der Intensität der Immunsuppression von 0,5 Prozent nach Nieren- bis zu 10 Prozent nach Herz-/Lungentransplantationen. Durch die PTLD wird der Erfolg einer Transplantation langfristig gefährdet. Mittlerweile liegen die Einjahresüberlebensraten oft schon bei 70-90 Prozent.

Um den Wissensstand zur PTLD und insbesondere zur kurativen Therapie zu verbessern, ist 1999, initiiert von der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie am Universitätsklinikum Charité (Campus Virchow Klinikum) die Studiengruppe PTLD entstanden. Sie ist Mitglied der europäischen PTLD-Arbeitsgruppe (Informationen: [www.pt-lpd.de](http://www.pt-lpd.de)).

**Pathogenese**

Für die Entstehung der PTLD werden neben anderen Faktoren vor allem die Immunsuppression zur Abstufungsprophylaxe und das Epstein-Barr Virus (EBV) verantwortlich gemacht. Die eingeschränkte Immunüberwachung latent EBV-infizierter B-Zellen oder seltener die inkomplette und verzögerte Immunantwort auf die primäre EBV-Infektion führen zunächst zur unkontrollierten Proliferation und im weiteren zur Transformation EBV-infizierter B-Zellen. Diese B-Zell Proliferation findet sich auch in der histologischen Klassifikation wieder, die von „early lesions“ (5 Prozent der Fälle) bis zu diffusen großzelligen B-NHL (>50 Prozent) reicht. Selten sind Burkitt, Multiples Myelom, T-Zell Lymphom und M. Hodgkin.

**Klinik**

Neben den Bedingungen, unter denen die PTLD entstehen kann, unterscheiden sich diese lymphatischen Neoplasien in Histologie, klinischer Präsentation und im Verlauf sowie in der therapeutischen Herangehensweise deutlich von „klassischen“ malignen Lymphomen bei immunkompetenten Patienten. Überwiegend liegen extranodale Manifestationen vor, am häufigsten Gastro-Intestinaltrakt, Lunge, Leber, Niere, ZNS und in

ca. 10 Prozent der Fälle das Transplantat selber. In der aktuellen WHO-Klassifikation wird dem klinisch und morphologisch untypischen Verhalten dadurch Rechnung getragen, dass jetzt eine separate Klassifikation für PTLD vorliegt.

Die klinische Präsentation kann von einem Zufallsbefund in einer Routineuntersuchung bis zum Multiorganversagen reichen. Wichtig zu unterscheiden ist die PTLD bei EBV-naiven Organempfängern von der PTLD bei Erwachsenen, die in der Regel latent EBV-infiziert transplantiert werden. EBV-naiv sind meist Kleinkinder und Kinder, die durch das Transplantat eines EBV-positiven Spenders oder über den üblichen Infektionsweg mit der Speichelflüssigkeit, obligat in den ersten Monaten nach der Operation eine atypische primäre EBV-Infektion durchmachen.

**Therapieoptionen**

Reduktion der Immunsuppression:

Therapeutisch ist nur die Reduktion der immunsuppressiven Medikation um ca. 50 Prozent als initiale Maßnahme allgemein akzeptiert und etabliert. Patienten mit PTLD und einer primären EBV-Infektion können durch diese Maßnahme in die Lage versetzt werden, die EBV-Infektion zu kontrollieren, oft gefolgt von dauerhaftem Verschwinden der PTLD. Auch bei latent EBV-infizierten Transplantatempfängern mit PTLD wird als erste Maßnahme die Immunsuppression reduziert, zeigt aber nur selten ein objektivierbares Ansprechen. In der weiteren Therapie stehen diverse Optionen zur Verfügung, die an größeren Kollektiven noch nicht prospektiv – schon gar nicht vergleichend – überprüft worden sind.

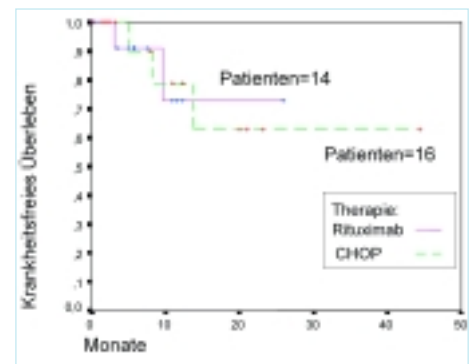
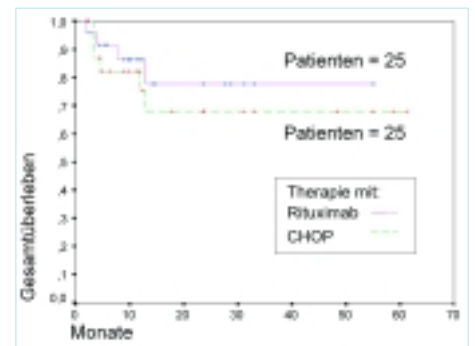


Abb. 1: Kaplan-Meier Funktion:  
Gesamtüberleben (oberes Diagramm)  
sowie krankheitsfreies Überleben (unteres Diagramm)  
von je 25 Patienten im PTLD 1 (gestrichelte Linie)  
und PTLD 2 Studienprotokoll behandelt

### Virustatische Therapie:

Aufgrund der Virusassoziation sind antivirale Therapien wiederholt beschrieben worden, wobei die „Pro-drugs“ Aciclovir und Ganciclovir als Monotherapie keinen Stellenwert in der Therapie der PTLD zu haben scheinen. Dagegen wurde für das Virustatikum Foscarnet in Einzelfällen auch von uns anhaltende Remission der PTLD berichtet.

### Zytostatische Chemotherapie:

Problematisch ist die Chemotherapie von Patienten mit PTLD, da diese Patienten durch die vorbestehende immunsuppressive Behandlung stärker infektionsgefährdet sind und häufig Organfunktionseinschränkungen, in der Regel auch eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen. Publierte Daten und auch unsere ersten eigenen Erfahrungen haben gezeigt, dass tatsächlich mit erhöhter chemotherapieassoziiierter Toxizität bis hin zu letalen Komplikationen gerechnet werden muss.

Eine erste Phase II-Studie (PTLD 1) konnte zeigen, dass CHOP 21 + G-CSF mit akzeptabler Toxizität durchführbar ist und eine gute Wirksamkeit zeigt, wenn sorgfältige Dosisanpassungen durchgeführt werden und eine maximale supportive Therapie gewährleistet ist (Abb. 1, vorherige Seite). Auch second-line Chemotherapiekonzepte sind in der Lage, nach „CHOP-Versagen“ noch andauernde komplette Remissionen zu induzieren.

### Therapie mit Rituximab:

Die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab ist in der Regel von einer geringen Hämato- und Organtoxizität gekennzeichnet und bietet sich daher für Patienten mit PTLD und reduziertem Allgemeinzustand bzw. reduzierter Organfunktion an. Auf dem ASH 2002 haben wir die Ergebnisse der multizentrischen PTLD 2-Studie präsentiert, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rituximab untersucht hatte. Hierbei erhielten 25 Patienten mit PTLD eine Monotherapie mit Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 und 22). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt der Auswertung 16,4 Monate. 13 Patienten (52 Prozent) erlangten eine komplette Remission, die zum Zeitpunkt der Auswertung im Mittel 25,1 Monate betrug. Die Antikörpergabe wurde sehr gut toleriert. Es traten nur in vier Fällen leichte infusionsbegleitende Reaktionen auf. Von 13 Patienten in kompletter Remission hatten drei Patienten ein Frührezidiv (3, 6 und 12 Monate). Alle drei Patienten erreichten durch eine CHOP-Chemotherapie erneut eine komplette Remission. (Tab.1)

Gesamtzahl Patienten	CR	PR	SD	PD
n=25	n=13	n=1	n=11	n=1

Tab. 1: Ergebnisse der multizentrischen PTLD 2-Studie

### Aktuelle Therapiestudie

Aufgrund dieser Ergebnisse hat die europäische Studiengruppe eine neue Phase II-Studie konzipiert. In einem sequentiellen Konzept erhalten die Patienten erst vier Gaben Rituximab und anschließend nach einem Intervall von vier Wochen 4 x CHOP 21 + GCSF (Abb. 2).

### Rationale für dieses Konzept ist:

- Durch die vorausgehende Antikörpergabe kommt es zu einer Senkung der Tumorzelllast vor Chemotherapie und durch eine Verbesserung des Allgemeinzustandes des Patienten nach Antikörpergabe ergibt sich eine bessere Verträglichkeit der CHOP-Chemotherapie.
- Mit der anschließenden Chemotherapie soll die Frührezidivrate (nach Rituximab ca. 25 Prozent innerhalb von zwölf Monaten) gesenkt, bzw. verhindert werden.
- Für die Patienten, die durch Rituximab keine komplette Remission erreichen, ergibt sich möglicherweise ein synergistischer Effekt.
- Die Anzahl der CHOP-Zyklen kann von 6 bzw. 8 auf 4 gesenkt werden, daraus resultiert eine Senkung der Toxizität bei diesen durch Infektionen stark gefährdeten Patienten.

Insgesamt beträgt die angestrebte Patientenzahl 100, wobei Deutschland 25–30 Patienten einbringen soll. Die Studie ist offen für weitere Zentren, wir freuen uns über jeden weiteren Teilnehmer und stehen für Rückfragen gerne zur Verfügung.

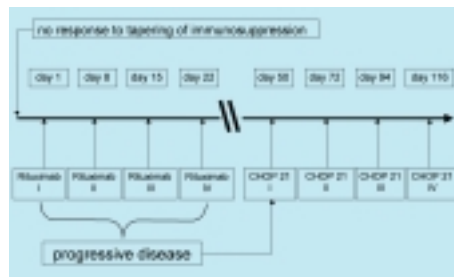


Abb. 2: Aktuelle PTLD-Phase II-Studie

### Ausblick

In der zahlenmäßig kleinen Gruppe EBV-negativer Transplantatempfänger würde eine EBV-Impfung vor der Transplantation das PTLD-Risiko wahrscheinlich auf das von latent EBV-infizierten Empfängern reduzieren. Perspektivisch rücken für alle Transplantatempfänger pre-emptive Strategien, wie sie in der Cytomegalievirus (CMV)-Infektion etabliert sind, in den Vordergrund. Bei Hochrisikopatienten (z.B. während mittel-hochgradiger Rejektionsepisoden, EBV-negative Empfänger, CMV-Infektion, Herz-/Lungen- oder Dünndarmtransplantation) hat sich das Monitoring der EBV-Viruslast im peripheren Blut etabliert. Aber genauso wie ein diagnostischer Standard noch aussteht, ist die Frage nach der adäquaten therapeutischen Reaktion auf eine erhöhte EBV-Viruslast, ohne Anhalt für eine manifeste Infektion oder EBV-getriggerte Lymphoproliferation, noch nicht beantwortet. In dieser Situation könnte eine „passive Immunisierung“ mit in vitro generierten autologen EBV-zytotoxischen T-Lymphozyten eine passagere „Immunitätslücke“ beim Patienten schließen. An der Charité - Campus Virchow ist ein entsprechendes Konzept auf den Weg gebracht worden.

### Weitere Informationen:

Dr. Stephan Oertel,  
Tel.: 030 - 450 5535-10,  
E-Mail: stephan.oertel@charite.de.

## Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe

### HD-R2: Eine prospektiv randomisierte, europäische Phase III-Studie bei Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom

A. Josting. Basierend auf den Ergebnissen einer multizentrischen Phase II-Studie zum Einsatz einer sequentiellen Hochdosis-Chemotherapie (Josting et al., Blood 100 [2002], 812a) führt die Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG) gemeinsam mit der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und der spanischen Grupo Español de Linfomas/Traspante Autólogo de Médula Ósea (GEL/TAMO) seit Januar 2001 eine prospektiv randomisierte Phase III-Studie durch, die den Stellenwert einer sequentiellen Hochdosis-Chemotherapie im Vergleich zu einer einmaligen Hochdosis-Chemotherapie bei Patienten mit Früh- oder Spätrezidiv eines Hodgkin Lymphoms, Patienten mit erstem Rezidiv nach primärer Chemotherapie und Patienten mit zweitem Rezidiv nach primärer Chemotherapie ohne vorherige Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation.

Von Januar 2001 bis Mai 2003 konnten bislang insgesamt 93 Patienten aus 47 Zentren in Europa in die Studie eingeschlossen werden. Es ist geplant, insgesamt 220 auswertbare Patienten zu rekrutieren. Die Studie ist weiter geöffnet für Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom. Aufgrund der hohen Akzeptanz und der engen europäischen Kooperation ist mit einem zeitgerechten Abschluss der Rekrutierung zu rechnen.

### Weitere Informationen:

PD Dr. Andreas Josting,  
Tel.: 0221 - 478-3745,  
E-Mail: andreas.josting@uni-koeln.de.

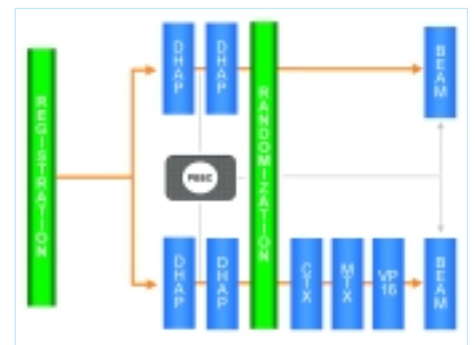


Abb. 1: Studiendesign HD-R2-Studie der DHSG

# Patientenselbsthilfe

## Patienten-Netzwerk der Cochrane Haematological Malignancies Group

S. Kluge/N. Skoetz. Die systematischen Übersichtsarbeiten (Cochrane Reviews) der Cochrane Haematological Malignancies Group (CHMG) sollen die Perspektive der Betroffenen mit aufnehmen: Ihre Fragen sollen in die Arbeiten einfließen, und es sollen Ergebnisse vorgestellt werden, die für Patienten von Bedeutung sind. Außerdem sollen die Reviews weitgehend allgemeinverständlich geschrieben sein. Dazu benötigen die Review-Autoren – in der Regel sind dies Ärzte und Wissenschaftler – das Feedback von Patienten, Angehörigen, Vertretern von Selbsthilfegruppen und Patientenorganisationen. Deshalb baut die CHMG derzeit ein Patienten-Netzwerk auf. Das Projekt, das im März 2003 begonnen hat, wird von der Deutschen Krebshilfe gefördert. Es besteht eine enge Kooperation mit der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe.



Die Cochrane Reviews der CHMG bewerten die tatsächliche Wirkungsweise von Therapien bei malignen Lymphomen und Leukämien auf der Basis von klinischen Studien. Um die Mitarbeit von Patienten an den Reviews zu fördern und zu unterstützen, plant die Gruppe zurzeit eine Veranstaltungsreihe. Ein erster Workshop wird im Herbst 2003 stattfinden: Wie können sich Patienten im Gesundheitswesen allgemein sowie speziell in den Cochrane Reviewgruppen aktiv beteiligen? Welche Bedeutung haben Cochrane Reviews? Wie kann die Patientenperspektive in ihnen vertreten werden? Außerdem wird Wissen zur Planung und Durchführung von klinischen Studien vermittelt, auf denen die Übersichtsarbeiten basieren. Die Kenntnisse werden praktisch umgesetzt und eingeübt. Das Workshop-Angebot richtet sich an alle, die Interesse an einer aktiven Beteiligung im Gesundheitswesen haben.

**Weitere Informationen:**  
Prof. Dr. Andreas Engert,  
(Projektleiter CHMG),  
Nicole Skoetz / Sabine Kluge,  
(Kordinatorinnen für Patientenmitarbeit),  
Tel. 0221 - 71077021,  
E-Mail: nicole.skoetz@medizin.uni-koeln.de.

## Internetseiten der Selbsthilfegruppen auf [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)

Das Kompetenznetz stellt allen Lymphom-Selbsthilfegruppen kostenfreien Serverplatz für ihre Webseiten zur Verfügung. Die Seiten sind per URL ([www.lymphome.de/Gruppen/SHG-Name](http://www.lymphome.de/Gruppen/SHG-Name)) zu erreichen und über die Patientenrubrik der Kompetenznetz-Homepage zu finden. Haben Sie Interesse? Bitte nehmen Sie Kontakt mit uns auf!

Tel.: 0221 - 478-7400 oder -7402,  
E-Mail: [lymphome@medizin.uni-koeln.de](mailto:lymphome@medizin.uni-koeln.de).

## Non-Hodgkin Lymphome: Patientensymposium in Dortmund im Oktober 2003

Am 11./12. Oktober 2003 findet im Kongresszentrum Westfalenhallen in Dortmund ein bundesweites Symposium für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und deren Angehörige statt. Gerhold Emmert, Initiator der Selbsthilfeorganisation „Non-Hodgkin-Lymphome-Hilfe NRW“, veranstaltet das Symposium zum vierten Mal. In diesem Jahr werden rund 600 Teilnehmer erwartet. Erstmals findet die Veranstaltung nun in Kooperation mit dem Kompetenznetz statt.

Das Symposium bietet Vorträge zu niedrig- und hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), zur chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) sowie zu gastrointestinalen Lymphomen. Daneben sind Beiträge zur Therapie älterer Patienten, zu Ursachen und Risikofaktoren, zur Bedeutung komplementärer Maßnahmen, zur Strahlen- und Hochdosisstherapie sowie zur Nachsorge und Rehabilitation geplant. Experten-Fra-

gerunden, eine Darstellung der aktuellen Studien im Kompetenznetz, ein Qi Gong-Workshop und eine Kontaktbörse für die Betroffenen runden das Programm ab.

Die „Non-Hodgkin-Lymphome-Hilfe NRW“ ist die einzige Selbsthilfeorganisation in Deutschland, die sich speziell um dieses Erkrankungsbild kümmert. Sie ist Mitglied der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe, die ihrerseits unter der Schirmherrschaft der Deutschen Krebshilfe steht. Die Teilnahme an dem Symposium ist kostenfrei. Aus organisatorischen Gründen ist jedoch eine Voranmeldung notwendig, die auch online erfolgen kann.

### Information und Anmeldung:

Gerhold Emmert,  
Non-Hodgkin-Lymphome-Hilfe NRW,  
Tel.: 02335 - 68 98 61,  
E-Mail: [nhl.sh.nrw@cityweb.de](mailto:nhl.sh.nrw@cityweb.de),  
[www.non-hodgkin-lymphome-hilfe-nrw.de](http://www.non-hodgkin-lymphome-hilfe-nrw.de).



# Neues aus der Industrie

## Fludara® zur CLL-1st-line-Therapie zugelassen

Das Purinanalogon Fludarabin (Fludara®) hat sich seit mehreren Jahren als ein Standard-Therapeutikum zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) etabliert. Bislang war Fludara® i.v. für die Behandlung von Patienten zugelassen, bei denen eine vorausgegangene Therapie mit einer alkylierenden Substanz versagt hat. Anfang Februar hat die europäische Zulassungsbehörde das EU-Verfahren zur Indikationserweiterung für Fludara® zur Primärtherapie der CLL mit einer positiven Entscheidung abgeschlossen. Die deutsche Zulassung erfolgte im März 2003.

Basis für die Zulassungsempfehlung war eine Überlegenheit von Fludarabin gegenüber der herkömmlichen Primärtherapie mit Chlorambucil. Die Ansprechrate der Substanz war signifikant besser als unter Chlorambucil (61,1% vs. 37,6%). Insbesondere der Anteil an Komplettremissionen war unter Fludarabin erhöht (14,9% vs. 3,4%). Ebenfalls war die mittlere Ansprechdauer auf die Therapie deutlich verlängert: Sie stieg von 12,2 Monaten bei den mit Chlorambucil behandelten Patienten auf 19 Monate bei den mit Fludarabin behandelten Patienten an. Die Therapie mit Fludarabin zeigte darüber hinaus eine gute subjektive Verträglichkeit mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen als unter Chlorambucil.

**Weitere Informationen:**  
Dr. Karin Grassmann, MedacSchering Onkologie GmbH,  
Tel.: 089 - 7451 4430,  
E-Mail: [info@mso-pharma.de](mailto:info@mso-pharma.de),  
[www.mso-pharma.de](http://www.mso-pharma.de).

## Neulasta™ : G-CSF mit verlängerter Halbwertszeit

Seit Anfang des Jahres 2003 ist Neulasta™ in Deutschland erhältlich. Neulasta™ ist ein neuartiger Granulozyten-koloniestimulierender Faktor, der den Wirkstoff Pegfilgrastim enthält. Wie der humane Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) fördert Neulasta™ die Reifung und Differenzierung neutrophiler Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark. Außerdem verbessert er die Funktion reifer neutrophiler Granulozyten.

Neulasta™ weist eine deutlich längere Serumhalbwertszeit auf als Filgrastim, was auf die Minimierung der renalen Clearance durch die Pegylierung des Moleküls zurückzuführen ist. Daher ist es möglich, mit einer Gabe von 6 mg Neulasta™ pro Chemotherapiezyklus eine wirksame Prophylaxe gegen Neutropenien über den gesamten Therapiezyklus zu erreichen.

Neulasta™ wird fast ausschließlich über neutrophile Granulozyten eliminiert. Daher verbleibt die Substanz so lange im Körper, wie sie wirklich dringend gebraucht wird, also während der Neutropenie-Phase des Patienten. Wenn die Neutrophilenzahl wieder normale Werte erreicht, wird Neulasta™ rasch abgebaut.

**Weitere Informationen:**  
Dr. Stefanie Hornung, AMGEN GmbH,  
Tel.: 089 - 149096-1602,  
E-Mail: [shornung@amgen.com](mailto:shornung@amgen.com),  
[www.onkologie.de](http://www.onkologie.de).

# Kongressbericht

## Symposium „Klinische Prüfung und AMG Novelle – Die besondere Problematik öffentlich geförderter Studien“ am 14.02.2003 in Köln

U. Paulus. In diesem Jahr muss die EU-Direktive zur Anwendung der Good Clinical Practice (GCP) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln in nationales Recht umgesetzt werden. Erstmals beziehen sich die Richtlinien ausdrücklich auch auf nicht-kommerzielle, wissenschaftsinitiierte Studien, die nicht der Zulassung von Arzneimitteln dienen. Das Kölner Symposium sollte aufzeigen, dass insbesondere die Durchführung von Therapieoptimierungs- und Off-Label-Use-Studien gefährdet sein könnte, wenn deren besondere Bedingungen gegenüber Zulassungsstudien in der Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) nicht differenziert berücksichtigt werden.

Therapieoptimierungsstudien dienen der Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten durch eine veränderte Dosierung oder eine neue Kombination von zugelassenen Substanzen oder Therapieverfahren. In Off-Label-Use-Studien wird überprüft, ob Medikamente auch in einer anderen Indikation als der, für die sie zugelassen sind, mit Erfolg eingesetzt werden können. Beiden Studientypen ist gemeinsam, dass die pharmakologische Unbedenklichkeit der Wirkstoffe bereits nachgewiesen ist. Der Aufwand könnte daher im Vergleich zu Studien mit noch nicht zugelassenen Medikamenten geringer gehalten werden.

Die verbindliche Einführung der GCP auch für unabhängig von der Industrie initiierte Therapiestudien kann die Qualität klinischer Studien beispielsweise hinsichtlich der Qualitätskontrolle der Daten, der Einhaltung des Datenschutzes und der Patienteneinwilligungen verbessern und deshalb eine Chance für die Fortentwicklung der klinischen Forschung in Deutschland bedeuten. Dazu muss es jedoch gelingen, qualitativ unzureichende Studien zu verhindern, ohne durch eine übermäßig restriktive Auslegung der GCP gute Studien unmöglich zu machen. Die meist öffentlich geförderten Studien müssen mit einem erheblich geringeren Budget auskommen als die Arzneimittelzulassungsstudien der Pharmaindustrie. Deshalb sollten die Anforderungen nicht höher gesteckt werden als unbedingt notwendig, da nicht-kommerzielle Studien sonst aus Kostengründen künftig häufig nicht mehr durchgeführt werden könnten. Dies würde auch eine Gefahr für die Qualität der Patientenversorgung bedeuten.

Zurzeit bereitet das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) die Novelle des AMG vor. Die Arbeitsgruppe der Koordinierungszentren für Klinische Studien in Deutschland (KKS-AG) und Studienleiter von nicht-kommerziellen Studien werden dies kritisch begleiten, um zu erreichen, dass die besonderen Bedingungen nicht-kommerzieller Studien gegenüber Zulassungsstudien differenziert berücksichtigt werden. Das Symposium wurde vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien Köln (KKS) in Zusammenarbeit mit der KKS-AG, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), dem Kompetenznetz Maligne Lymphome und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS) ausgerichtet.

### Weitere Informationen:

Dr. Ursula Paulus (Geschäftsführerin des KKS),  
Tel.: 0221 - 478-7978,  
E-Mail: Ursula.Paulus@kksk.de,  
Statements und Vorträge des Symposiums unter [www.kksk.de](http://www.kksk.de).

# Termine

28.-29.06. 2003	6. bundesweiter DLH-Patienten-Kongress, Leipzig
03.-05.07. 2003	Studientreffen der DSHNHL, Mannheim
17.-18.09. 2003	Studientreffen der GLSG, München
19.-20.09. 2003	3. Hamburger Lymphom-Symposium, Hamburg
20.09. 2003	Patiententag des LebensMut e.V., München
04.-08.10. 2003	Gemeinsame Jahrestagung 2003 der DGHO, ÖGH, SGH und SGMO, Basel/Schweiz
04.10. 2003	Patiententag im Rahmen der DGHO-Jahrestagung, Basel/Schweiz
05.10. 2003	Mitgliederversammlung TP 5, DGHO-Jahrestagung, Basel/Schweiz
06.10. 2003	Cochrane Workshop der CHMG, DGHO-Jahrestagung, Basel/Schweiz
07.10. 2003	Symposium des Kompetenznetzes, DGHO-Jahrestagung, Basel/Schweiz
09.-10.10. 2003	Arbeitsreffen der AG Qualitätsmanagement des Kompetenznetzes, Leipzig
11.-12.10. 2003	Non-Hodgkin-Lymphome – Symposium für Patienten und Angehörige, Dortmund
16.-17.10. 2003	Radiotherapie-Workshop – M. Hodgkin, Köln
17.-18.10. 2003	Studientreffen der DHSG, Köln
14.-15.11. 2003	Herbst-Studientagung der OSHO, Jena
28.-29.11. 2003	Kurs Evidenzbasierte Medizin (TP 5), Hannover

Weitere Informationen und aktuelle Termine finden Sie auf unserer Homepage.

# Impressum

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

Redaktion und Lektorat  
Antje Schütt M.A. (as) KÖLN  
Dr. Olaf Schickling (os) KÖLN  
PD Dr. Annegret Herrmann-Frank (ahf) KÖLN  
(verantwortlich)  
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 finden Sie auf unserer Homepage oder können in der Netzwerkzentrale erfragt werden.

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



[www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)  
Die Homepage des Kompetenznetzes  
hat eine neue URL: kurz und einfach.  
Besuchen Sie uns im Internet!