

Vorstand: Prof. Dr. R. Hehlmann (Koordinator), Prof. Dr. D. Hoelzer (stellv. Koordinator), Prof. Dr. C. Aul, Prof. Dr. Th. Büchner, Prof. Dr. H. Döhner, Prof. Dr. G. Ehninger, Prof. Dr. A. Ganser, Prof. Dr. K. Überla.

Vorwort	Seite 1
European LeukemiaNet	Seite 2
Neue Entwicklungen in Stammzelltransplantation und Immuntherapie bei Leukämien	Seite 3
German AML Intergroup - Fortschrittsbericht	Seite 4
Ökonomische Evaluation der Leukämietherapie	Seite 4
Änderungen auf den Internetseiten des Kompetenznetzes	Seite 5
Online-Randomisierung über das Internet	Seite 6
Ausschreibung	Seite 6
Neue Studien für die ALL des Erwachsenen	Seite 7
Übersicht über laufende Studien im Netzwerk	Seite 7
Internet-Diskussionsforum für diagnostische Problemfälle	Seite 8
Termine: Symposien, Studientreffen - Impressum	Seite 8

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,

der wissenschaftliche Beirat unseres Kompetenznetzes hat uns in der Zwischenbegutachtung ermuntert, uns auch international zu engagieren. Dieser Empfehlung haben wir Rechnung getragen und im Rahmen des 6. EU Forschungsprogramms einen Antrag für ein „European LeukemiaNet“ gestellt. Die Europäische Kommission hat uns jetzt informiert, dass unser Antrag positiv begutachtet wurde. Damit wird die Grundlage geschaffen für eine Integration der großen europäischen Leukämie-Studiengruppen. Die Vertragsverhandlungen werden im Frühherbst dieses Jahres aufgenommen mit dem Ziel eines Starts des „European LeukemiaNet“ zu Beginn des Jahres 2004. Wir sehen dies als einen Erfolg auch für das Modell der Kompetenznetze in Deutschland an.

Wir möchten Sie schon heute zum nächsten Jahressymposium des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ einladen, das vom 27. bis 29. Januar 2004 in Heidelberg stattfinden wird.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre,

Ihr



Prof. Dr. R. Hehlmann
Koordinator des Kompetenznetzes

European LeukemiaNet



Nahezu 900 Wissenschaftler aus 23 europäischen Ländern haben sich im European LeukemiaNet zusammengeschlossen.

Gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

European LeukemiaNet

R. Hehlmann, U. Berger, G. Engelich, Universitätsklinikum Mannheim

Leukämien sind wegen ihrer Häufigkeit in allen Altersgruppen eine große gesellschaftliche Herausforderung und ein erheblicher wirtschaftlicher Kostenfaktor. In der Grundlagenforschung und der medizinischen Versorgung besitzen Leukämien Modellcharakter für eine Vielzahl von Erkrankungen und gaben im letzten Jahrzehnt entscheidende Impulse für die Krebsforschung und -therapie. Diesbezüglich nehmen europäische Studiengruppen eine Vorreiterrolle ein sowohl bei der Durchführung von Therapiestudien als auch bei der Standardisierung und Anwendung molekulargenetischer Methoden in der Leukämiediagnostik. Jedoch wurde bislang eine globale Führungsposition noch nicht erreicht. Dies liegt hauptsächlich an mangelnder Kooperation nationaler Studiengruppen hinsichtlich Methodik, Forschungsrichtlinien und dem Fehlen zentraler Informations- und Kommunikationsstrukturen.

Für das 6. Forschungsrahmenprogramm (FRP) 2002 – 2006 (Gesamtbudget 17,5 Milliarden) der Europäischen Union werden die Integration und Bündelung europäischer Forschung sowie die Bekämpfung struktureller Schwächen als Hauptziele der Forschungsmaßnahmen betrachtet. Dabei nimmt die Krebsbekämpfung einen Schlüsselbereich von außerordentlichem Interesse und Mehrwert für Europa ein. Exzellenznetze stellen eine neuartige Maßnahme zur Förderung großer Forschungsinfrastrukturen in Europa dar, wobei gezielt Projekte von Partnern („participants“) mit herausragenden wissenschaftlichen und technologischen Kapazitäten gestärkt werden sollen, indem die kritische Masse an Ressourcen und Fachwissen auf europäischer Ebene zusammengeführt wird, die erforderlich ist, um europaweit die Führung zu übernehmen und Weltniveau zu erreichen.

Unter der Federführung des Vorstands des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ wurde im April des Jahres 2002 das Leukemia Network ins Leben gerufen. Die Zielsetzung des European LeukemiaNet (Akronym) besteht in der Integration

1. der führenden Leukämiestudiengruppen für alle Leukämieformen (CML, AML, ALL, CLL, MDS, CMPE),
2. ihrer interdisziplinären Partner (Diagnose- und Behandlungsforschung, Leukämieregister, Therapieleitlinien),
3. von Industrie bzw. kleinen und mittleren Biotechnologiebetrieben in ganz Europa zum Aufbau eines europäischen kooperativen Netzwerks für die leukämiebezogene Forschung und Krankenversorgung. Die Integration wird durch zentrale Informations-, Kommunikations-, Weiterbildungs- und Managementstrukturen unterstützt.

Als erster Schritt wurde im Juni 2002 die „Expression of Interest“ (Eoi) in Brüssel eingereicht. Mit der Einladung zur Einreichung von Eois versuchte die Europäische Kommission die Bereitschaft europäischer Forscherteams für die oben genannten thematischen Prioritäten im 6. FRP zu sondieren. Die Einreichung des Eoi war wichtig, um thematisch das Terrain zu besetzen und die Wichtigkeit einer zukünftigen gemeinsamen europäischen Leukämieforschung darzulegen. Nachdem im September 2002 nach erfolgreicher Begutachtung der Themenschwerpunkt des European LeukemiaNet, nämlich die Umsetzung molekularbiologischer Erkenntnisse in die klinische Versorgung im Rahmen eines Exzellenznetzwerks als förderungswürdige thematische Priorität im Bereich Krebsbekämpfung genannt wurde, bestanden nun zwar kleine aber reelle Chancen auf Förderung und dies angesichts einer Konkurrenz von über 10.000 eingereichten Eois.

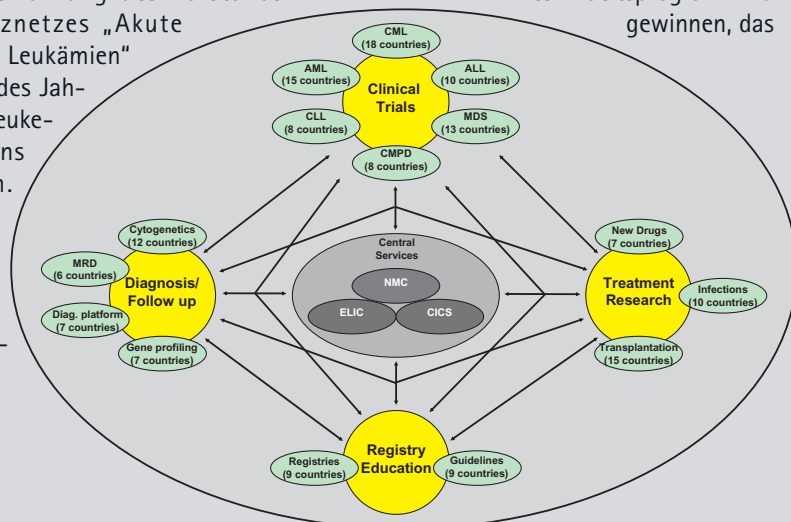
Das Interesse der Forscherteams war groß. Bei Antragstellung im März 2003 betrug die Zahl der Partner ca. 900 aus 23 europäischen Ländern. Seit Herbst 2002 liefen die Vorbereitungen auf Hochtouren, die einzelnen Forscher- und Studiengruppen für ein gemeinsames Arbeitsprogramm zu gewinnen, das

in erster Linie auf die schrittweise und dauerhafte Integration der Forschungskapazitäten der Netzpartner abzielt und dabei gleichzeitig das einschlägige Wissen voranbringen soll. An zwei Veranstaltungen, im Dezember 2002 in Philadelphia und im Februar 2003 in Heidelberg trafen sich führende Forscherpersönlichkeiten zur Entscheidungsfindung und Konkretisierung des EU Antrags. Der Abgabetermin war der 25. März 2003.

Mit beträchtlichem Einsatz aller und unter der Koordination von Prof. Dr. R. Hehlmann wurde der EU Antrag für das Exzellenznetzwerk European LeukemiaNet zeitgerecht eingereicht. Das Projekt gliedert sich in 18 Teilbereiche (Network Management Center, European Leukemia Information Center, Central Information and Communication Services, CML, AML, ALL, CLL, MDS, CMPD, Diagnostic Platform, Cytogenetics, Minimal Residual Disease, Gene Profiling, Stem Cell Transplantation, Supportive Care / Anti-Infection Prophylaxis and Treatment, Treatment Research / New Targets / New Drugs, Biometry for Registry / Epidemiology / Meta-analysis / Prognosis, Guidelines Platform). Insgesamt sind darin 230 Exzellenzpartner und 77 nationale Leukämietherapiestudiengruppen vertreten.

Hauptziele sind die Intensivierung der Suche nach neuartigen Therapieansätzen und Wirksubstanzen, die Verkürzung der Medikamentenentwicklung, der Einsatz von Genomforschung, Telematik und Biotechnologie für den therapeutischen Fortschritt und die Förderung des Wissenstransfers über klinische Studien. Ergebnisse haben auch Modellcharakter für die soliden Tumoren.

Aus solch einer umfassenden Zusammenarbeit ergeben sich einzigartige Forschungsperspektiven, wie z. B. Metaanalysen, molekulare Klassifikation der Leukämien, neue Prognose-Scores, Erforschung geschlechtsspezifischer Merkmale bei Leukämien, Festlegung eines einheitlichen Datensatzes für klinische Studien, standardisierte Diagnose- und Behandlungsverfahren sowie die Entwicklung evidenzbasierter Therapieleitlinien. Das vorgeschlagene Netzwerk wird die Expertise und die kritische Masse besitzen für einen europäischen Mehrwert und eine Führungsrolle weltweit. Es wird die europäische Forschung dauerhaft restrukturieren, die wissenschaftliche Exzellenz auf dem Gebiet der Leukämien fördern und kann so fort beginnen.



Neue Entwicklungen in der Stammzelltransplantation und Immuntherapie bei Leukämien

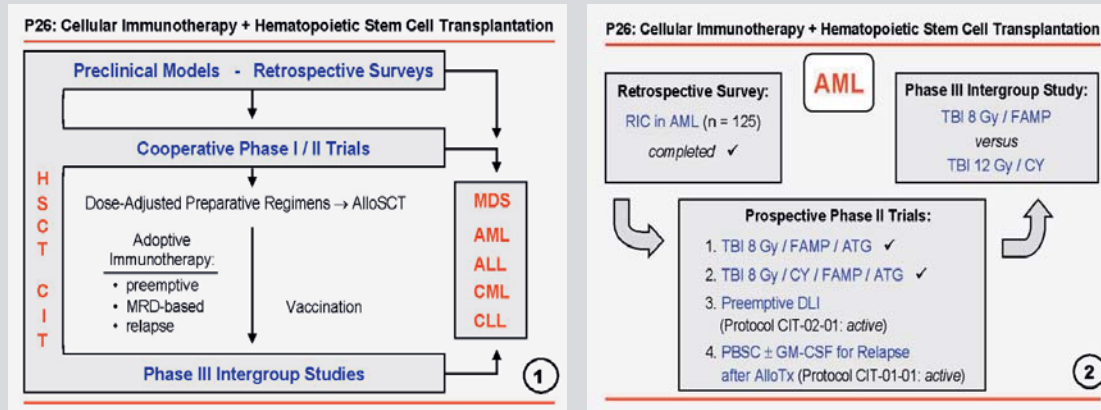
J. Kienast, Universitätsklinikum Münster für TP 26

Gerade bei den Leukämien sind versorgungsrelevante Therapieinnovationen derzeit eher von der allogenen als von der autologen hämatopoietischen Stammzelltransplantation zu erwarten. Grund ist der durch zahlreiche klinische Beobachtungen und vor allem die erfolgreiche Rezidivbehandlung mit Spenderlymphozyten dokumentierte „Graft-versus-Leukemia“ (GvL)-Effekt, dem ein wesentlicher Teil des kurativen Potenzials der allogenen Transplantation zugeschrieben wird. Andererseits ist die allogene Stammzelltransplantation trotz ständiger Verbesserungen der Spender-Empfänger-Typisierung sowie der Supportivtherapie noch immer mit einer namhaften behandlungsassoziierten Morbidität und Letalität verbunden. Verfahrensmodifikationen haben zum Ziel, den GvL-Effekt stärker und selektiver zu

pie bietet sich die Vakzinierung gegen leukämie-assoziierte Antigene als komplementärer Therapieansatz nicht nur im Rahmen der allogenen Zelltherapie an. Ebenso wichtig wie die klinische Prüfung von Verfahrensmodifikationen ist die weitergehende und prospektiv validierte Definition von Risikogruppen der verschiedenen Leukämieentitäten, die wegen primär ungünstiger Prognosefaktoren oder aufgrund einer immunphänotypisch oder molekulargenetisch nachgewiesenen minimalen Rest- oder Rezidivkrankung (MRD-Kinetik) einer allogenen Zelltherapie zugeführt werden sollten. Das Projekt „Zelluläre Immuntherapie und Stammzelltransplantation“ im Kompetenznetz Leukämien hat die vorrangige Zielsetzung, eine Plattform für wissenschaftlichen Informationsaustausch und kooperative Stu-

den auch Patienten mit fortgeschrittener AML, vor allem aber solche mit Kontraindikationen bzw. Risikofaktoren für eine klassisch dosierte Konditionierung eingeschlossen. Die inzwischen vorliegenden Daten haben schließlich zur Aktivierung einer multizentrischen Phase III-Studie geführt, die bei Standardrisiko-AML in 1. CR (fakultativ auch Hochrisiko-AML) als Konditionierung vor allogener Blutstammzelltransplantation TBI 8 Gy/Fludarabin gegen die klassische Variante TBI 12 Gy/Cyclophosphamid prüft. Die Studie mit einem geschätzten Rekrutierungsumfang von 200 Patienten hat die Halbierung der therapieassoziierten Letalität mit entsprechender Verbesserung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens zum Ziel. Sie wird als „Intergroup-Transplantationsmodul“ von der SHG Dresden und der AMLCG übernommen.

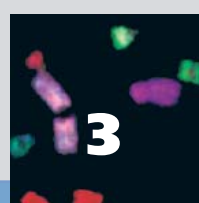
Parallel wird bei Patienten über 60 Jahre in einem Phase III-Protokoll der OSHO eine konventionelle Postremissionstherapie gegen eine allogene Stammzelltransplantation nach minimaler Konditionierung (TBI 2 Gy) geprüft. Bei der wachsenden Zahl kooperativer Studien der Netzwerkgruppe zu den verschiedenen Leukämieentitäten kann an dieser Stelle nur ausschnittsweise über die laufenden Akti-



nutzen und gleichzeitig die Inzidenz therapieassoziiierter Komplikationen wie konditionierungsbedingte Toxizität, schwere Transplantat-gegen-Wirt Erkrankungen (GvHD) und Infektionen zu senken. Damit würde die allogene Stammzelltransplantation nicht nur verträglicher und effektiver, sie käme gleichzeitig für einen größeren Kreis von Leukämiepatienten (z. B. ältere und/oder anderweitig vorerkrankte Patienten) in Betracht. Klinisch evaluiert werden einerseits dosisadaptierte Konditionierungsregime, z. T. unter Einbezug tumorselektiver Antikörper oder Antikörperkonjugate, andererseits verschiedene Strategien der adoptiven Immuntherapie nach Transplantation. Diese reichen von der präemptiven Spenderlymphozytengabe bei Hochrisikoleukämien über die zeitlich versetzte Lymphozytentransfusion nach T-Zell-Depletion des Transplants („add back“) bis zum Einsatz von leukämiespezifischen oder transgenen T-Zellen. Als besondere Herausforderung an die Transplantationsimmunologie gilt die Frage, ob GvHD und GvL-Effekt grundsätzlich trennbar sind, d. h. eine GvHD ohne Beeinträchtigung des erwünschten GvL-Effektes regelhaft vermieden werden kann. Neben der adoptiven Immunthera-

dien zu den oben skizzierten Fragestellungen zu etablieren. Instrumente der Umsetzung sind regelmäßige Arbeitstreffen (3-4mal jährlich seit dem Jahr 2000), gemeinsame retrospektive Erhebungen, z. B. zur dosisreduzierten Konditionierung, die Abstimmung und Durchführung kooperativer Pilotstudien (analog Phase I und II-Prüfungen) und – nach deren erfolgreichem Abschluss – die Konzeption randomisierter Transplantations- und Immuntherapiestudien analog Phase III/IV-Prüfungen. Diese sollen in enger Abstimmung mit den Leukämieerhebungsgruppen als Behandlungsmodul in die jeweils aktuellen Therapieprotokolle integriert werden. Abbildung 1 illustriert den „Pipeline“-Charakter des Projektauftrags, der sich exemplarisch in den bisherigen Aktivitäten der Arbeitsgruppe bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) wiederfindet. Ausgehend von einer retrospektiven multizentrischen Erhebung zur dosisreduzierten Konditionierung bei AML (Sayer HG et al., Bone Marrow Transplantation, in press) wurden prospektive Phase II-analoge Studien zur Konditionierung mit reduzierter TBI-Dosis (8 Gy) in Kombination mit Fludarabin ± Cyclophosphamid ± ATG initiiert (Abb. 2). In diese Studien wur-

den auch Patienten mit fortgeschrittener AML, vor allem aber solche mit Kontraindikationen bzw. Risikofaktoren für eine klassisch dosierte Konditionierung eingeschlossen. Die inzwischen vorliegenden Daten haben schließlich zur Aktivierung einer multizentrischen Phase III-Studie geführt, die bei Standardrisiko-AML in 1. CR (fakultativ auch Hochrisiko-AML) als Konditionierung vor allogener Blutstammzelltransplantation TBI 8 Gy/Fludarabin gegen die klassische Variante TBI 12 Gy/Cyclophosphamid prüft. Die Studie mit einem geschätzten Rekrutierungsumfang von 200 Patienten hat die Halbierung der therapieassoziierten Letalität mit entsprechender Verbesserung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens zum Ziel. Sie wird als „Intergroup-Transplantationsmodul“ von der SHG Dresden und der AMLCG übernommen. Parallel wird bei Patienten über 60 Jahre in einem Phase III-Protokoll der OSHO eine konventionelle Postremissionstherapie gegen eine allogene Stammzelltransplantation nach minimaler Konditionierung (TBI 2 Gy) geprüft. Bei der wachsenden Zahl kooperativer Studien der Netzwerkgruppe zu den verschiedenen Leukämieentitäten kann an dieser Stelle nur ausschnittsweise über die laufenden Akti-



German AML Intergroup - Fortschrittsbericht

Th. Büchner, Universitätsklinikum Münster für die German AML Intergroup

Die German AML Intergroup ist eine Kooperation von fünf AML-Studiengruppen im Rahmen des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“. Die aktuellen Studien der fünf Gruppen befassen sich mit Therapieeffekten und prognostischen Faktoren bei AML-Patienten im Alter bis 60 Jahren. Speziell geprüfte Therapien sind unterschiedlich intensive Induktionsschemata, Priming durch Growth Factors, intensive Konsolidierungs-Chemotherapie, Erhaltungskemotherapie, autologe Transplantation und allogene Transplantation von Familien- bzw. Fremdspendern. Prognostische Subgruppen sind definiert durch Zytogenetik, früher Response auf die Induktionstherapie, Flt3 Mutationsrate, LDH im Serum und Diagnose nach de novo oder sekundäre AML oder Hochrisiko-MDS. Die Studienstrategien basieren hauptsächlich auf risikoadaptierter Therapiewahl

oder auf strikt randomisierter faktoriell balancierter Therapieentscheidung. Die unterschiedlichen Therapiestrategien werden validiert und untereinander vergleichbar durch eine Vernetzung mit Hilfe der generellen Up-front Randomisation, bei der jeweils 10 % der Patienten einem gemeinsamen Standard-Therapiearm zugeteilt werden (s. Abb.). Inzwischen wurden 600 Patienten aus vier Studien aufgenommen und randomisiert. Die fünf Studiengruppen werden pro Jahr 620 Patienten einbringen. Wesentliche alternative Therapiekonzepte werden mit Hilfe des Vernetzungsprotokolls nach intent-to-treat verglichen und bewertet werden können. Das German AML Intergroup Modell dient auch als Struktur für ein European AML Network als Teil des 6. Rahmenplans im Antrag an die Europäische Kommission.

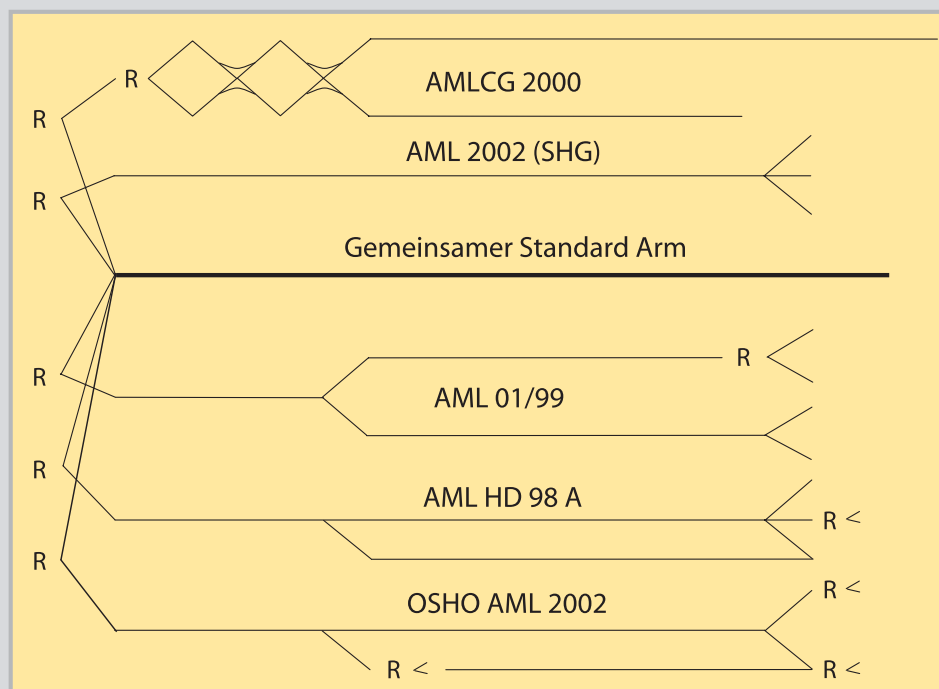


Abbildung: German AML Intergroup: Kooperatives Studiendesign von 5 individuellen Studien, die eine generelle Upfront-Randomisation in einen gemeinsamen Standardarm durchführen. Der Standardarm rekrutiert sich aus jeweils 10 % der Patienten jeder Studie durch Randomisation (R). Die Therapie im gemeinsamen Standardarm für Patienten im Alter bis 60 Jahre enthält zur Remissionsinduktion 2 Kurse aus AraC 100 mg/m²/Tag als kontinuierliche i.v. Infusion an den Tagen 1-7 und Daunorubicin 60 mg/m²/Tag an den Tagen 3, 4 und 5 und als Postremissionstherapie 3 Kurse AraC 3 g/m² als i.v. Infusion alle 12 Stunden an den Tagen 1, 3 und 5. In den individuellen Studien erfolgen die Entscheidungen zwischen Therapiealternativen entweder durch Randomisation (R) oder risikoadaptiert (Verzweigungen ohne R). Ausschließliche Randomisation und zwar upfront gilt für die Studie AMLCG 2000. Die vier anderen Studien benutzen risikoadaptierte Therapieentscheidungen und in Subgruppen zusätzliche Randomisationen (AML 2002 SHG, AML 01/99, AML HD 98 A, OSHO AML 2002). Durch Randomisationen werden in der Regel experimentelle Therapiearme mit studieninternen Standardarmen verglichen. Der gemeinsame Standardarm als externer Standard dient der Validierung kompletter Therapiestrategien und hierdurch auch dem Vergleich zwischen den Strategien der fünf beteiligten Einzelstudien. Durch die generelle Upfrontrandomisation in den Standardarm sind objektive intent-to-treat Bedingungen gewährleistet.

Reference: Büchner T, Döhner H, Ehninger G, Ganser A, Hasford J for the German AML Intergroup. Up-front randomization and common standard arm: a proposal for comparing AML treatment strategies between different studies. *Leukemia Research* 26:1073-1075, 2002

Studienverantwortliche

> AMLCG 2000

Th. Büchner, W. E. Berdel, *Univ. Münster*
W. Hiddemann, *Univ. München*
E. Lengfelder, *Klinikum Mannheim, Univ. Heidelberg*
R. Hehlmann, *Klinikum Mannheim, Univ. Heidelberg*

> AML HD 98 A

H. Döhner, R. F. Schlenk, *Univ. Ulm*
M. Kneba, *Univ. Kiel*

> AML 2002 (SHG)

G. Ehninger, *Univ. Dresden*
A. Neubauer, *Univ. Marburg*
M. Gramatzki, *Univ. Erlangen*

> AML 01/99

A. Ganser, G. Heil, *Univ. Hannover*
D. Hoelzer, *Univ. Frankfurt*

> OSHO AML 2002

D. Niederwieser, L. Uharek, *Univ. Leipzig*

> Biometrie

J. Hasford, *Univ. München*

Ökonomische Evaluation der Leukämitherapie

C. Teubner, Harrison Consulting GmbH, Berlin für TP 23

Einen besonderen Schwerpunkt legt das Projekt auf die drei Eckpunkte der ökonomischen Evaluation von Gesundheitssystemen: Evaluierung der Behandlungskosten (wirtschaftlich-finanzielle Aspekte), Evaluierung der organisatorischen Effizienz (Prozessbetrachtung) und Evaluation der gesundheitspolitischen Alternativen, d.h. Kosten-Nutzen-Analyse der Entscheidungsalternativen bezüglich Art, Ort und zugehöriger Intensität der Patientenbehandlung und -betreuung.

Der gewählte Ansatz ist einzigartig: es hat bisher keine vergleichbaren Evaluationen von Kosten und Prozessen für die Behandlung akuter und chronischer Leukämien in spezialisierten Zentren in Deutschland gegeben. Deshalb wird die geschaffene Informationstransparenz jedem teilnehmenden Zentrum einen Referenzpunkt liefern, nicht nur im Hinblick auf die absoluten Behandlungskosten sondern auch im Vergleich zu anderen Behandlungszentren (bspw. bezüglich Dauer der stationären Behandlung, Frequenz und Intensität der ambulanten Behandlung etc.).

Das Evaluationsprojekt beginnt zum 1. Juli 2003 und gliedert sich in die drei Phasen „Erfassung der Istkosten“, „Prozessevaluierung“ sowie „Evaluierung der Effizienz und Ableitung optimaler Behandlungspfade“. Die Ergebnisse aus dem Projekt werden abschließend zusammengefasst und für die Mitglieder des Kompetenznetzes zugänglich gemacht. Die Meilensteine des Projektes wer-

den in Form von Berichten dokumentiert. Der erste Bericht beinhaltet eine Evaluierung der Behandlungskosten in allen beteiligten Zentren, bestehend aus: (a) Kalkulation der fallbezogenen Kosten auf Basis der dokumentierten Leistungen in den Patientenakten und Evaluierung von Personaleinsatz, direkten Materialkosten sowie diagnostischen Dienstleistungen anderer Abteilungen. (b) Kalkulation der nicht fallbezogenen Kosten mit Hilfe von Daten aus der Kostenstellenrechnung bzw. bei Praxen aus den Rechnungen durch Zuordnung über Verteilungsschlüssel. (Okt.-Nov. 2003)

Der zweite Bericht umfasst die Prozessevaluierung, inklusive eines Vergleiches unterschiedlicher Behandlungsschemas. Er beinhaltet eine differenzierte Betrachtung des Ressourceneinsatzes im Therapieverlauf (wer macht was, zu welchem Zeitpunkt und wo). (Jan. 2004)

Der dritte Bericht baut auf den beiden oben genannten Berichten auf. Unter der Messlatte der ökonomischen Effizienz werden optimale Behandlungspfade abgeleitet, bspw. unter Einbeziehung von Praxen, Tageskliniken etc. (April 2004) und Empfehlungen für eine volks- und betriebswirtschaftliche Organisation der Patienten Behandlungspfade dargelegt.

Der abschließende Projektbericht ist als Follow-up zu sehen: Darin werden die Konsequenzen aus den Maßnahmen, die in den jeweiligen Zentren zur Effizienzsteigerung umgesetzt wurden (Beispiele aus den Zentren), aufgeführt. (Juli 2004)

An dem Projekt „Ökonomische Evaluation der Leukämitherapie“ nehmen bundesweit folgende 17 Zentren teil:

> Universitätskliniken

Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus, Dresden
Klinikum der J.-W.-Goethe-Universität, Frankfurt
Universitätsklinikum, Freiburg
Medizinische Hochschule, Hannover
Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim
Universitätsklinikum, Münster
Medizinische Universitätsklinik, Ulm

> Kommunale Krankenhäuser

Zentralkrankenhaus, Bremen
St.-Johannes-Hospital, Duisburg
Kliniken Essen-Süd, Essen
Allg. Krankenhaus St. Georg, Hamburg
Evang. Krankenhaus, Hamm
Städtisches Klinikum, Karlsruhe
Klinikum der Stadt Ludwigshafen, Ludwigshafen

> Schwerpunktpraxen

Praxis Abenhardt/Böning/Bosse/Tigges, München
Praxis Klausemann, Aschaffenburg
Praxis Tesch/Grunewald/Klippstein/Walther, Frankfurt

Die zentrale Homepage im Kompetenznetz wird im Rahmen von Projekt 2 (Informationszentrum) inhaltlich und von Projekt 18 technisch gestaltet. Sie hat seit ihrer Initiierung einen Anstieg der Nutzerzahlen von durchschnittlich ca. 10 000 Zugriffen pro Monat im Jahr 2000 auf über 73 000 im Jahr 2002 erreicht. Die Nutzerzahlen der ersten fünf Monate des laufenden Jahres zeigen eine weiter steigende Tendenz.

Neue Form

Eine der wesentlichsten Änderungen auf den Internetseiten des Kompetenznetzes bestand im Entwurf einer neuen Startseite und der optischen Umgestaltung der Unterseiten. Ziel war es, vor allem die Navigationsleistung übersichtlicher und bedienungsfreundlicher zu gestalten und damit der Kritik von Benutzern Rechnung zu tragen. Gleichzeitig sollte die bisherige schnelle Ladezeit der Seiten erhalten bleiben.

Nutzerevaluierung

Auf der Startseite werden nunmehr in regelmäßigen Abständen Umfragen in Form von Pop-up Fragebögen durchgeführt. Ziel ist eine Analyse der Nutzer und die Qualitätsevaluierung, um Form und Inhalte künftig noch besser den Bedürfnissen der Nutzer anzupassen. Eine Auswertung der zwischen Dezember 2002 und März 2003 durchgeführten Online Umfragen ergab u.a., dass die Hauptnutzer des Internetangebotes Patienten und Angehörige sind (45%), während die Ärzte und Wissenschaftler mit 33% auf Platz 2 lagen. Von Ärzten wurden die Seiten im Durchschnitt mit der Note 1,9 bewertet.

Änderungen auf den Internetseiten des Kompetenznetzes

N. Gökbuget, A. Hellenbrecht, Universitätsklinikum Frankfurt für TP 2;

T. H. Müller, S. Hahn, Inst. f. Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Universität München

Neue Inhalte

Im Februar wurde eine Ärzte-Information zur Epidemiologie der Leukämien in Deutschland auf Grundlage von Daten aus dem größten US-amerikanischen Krebsregister erstellt. Anfang Mai wurde der erste elektronische Newsletter an alle – mit e-mail Adresse registrierten – Netzwerkmitglieder versandt, der neben Informationen über Änderungen, Hinweisen auf aktuelle Termine und Veranstaltungen auch direkte Links zu neuen Studien und Inhalten enthielt. Die zahlreichen positiven Rückmeldungen ermutigen, künftig in zweimonatigen Abständen weitere Newsletter folgen zu lassen, die von den Netzwerkteilnehmern selbst für Mitteilungen genutzt werden können. Im Juni konnten die Informationen für Ärzte um den Themen-

Online-Randomisierung über das Internet

T. H. Müller, Inst. f. Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Universität München

bereich „Chronische myeloproliferative Erkrankungen“ (Projekt 25) erweitert werden. Damit stehen nun zu allen Leukämieformen aktuelle Informationen bereit. Auch zu den wichtigsten Themenbereichen der Diagnostik sind nunmehr umfangreiche neue Informationen wie z.B. Diaserien verfügbar.

Aktuell wurde eine Ärztinformation zum Thema „Fertilitätserhaltung bei Leukämiepatienten“ integriert.

Studien

In das Studienregister wurden drei neue Studien - zur Polycythaemia vera, zur Osteomyelofibrose und zur essentiellen Thrombozythämie - aufgenommen. Seit Juni stehen auch die neuen ALL- Studienprotokolle der GMALL 07/2003 und GMALL Elderly 1/2003 online zur Verfügung.

In Vorbereitung

In naher Zukunft sollen erstmals Informationen für Pflegepersonal auf der Webseite präsentiert werden. Über eine Zusammenarbeit mit interessierten Arbeitsgruppen von Pflegekräften würden wir uns deshalb sehr freuen.

Geplant ist außerdem eine Sammlung von interessanten Fällen und Verläufen (Case Reports), sowie eine Sammlung häufiger Fragen (FAQ-Sammlung). Auch hier würden wir die Mitarbeit interessierter Kollegen sehr begrüßen.

Die zentrale Randomisierung von Studienpatienten ist ein wesentliches Qualitätsmerkmal von multizentrischen klinischen Studien. Das Teilprojekt 18 (Zentraler Informationsserver) hat einen automatisierten, Web-basierten Randomisierungsdienst entwickelt und realisiert. Damit können zwei- oder mehrarmige Randomisierungen jederzeit vorgenommen werden, ohne dass ständig Personal in der zentralen Stelle vorgehalten werden muss. Benötigt wird lediglich ein Computer-Arbeitsplatz mit Internetzugang und „Browser“.

Die technischen Anforderungen wurden bewusst sehr niedrig gehalten, um Probleme durch unterschiedliche Computertypen und Schutzeinrichtungen zu vermeiden.

Insbesondere muss keine spezielle Software installiert oder geladen werden. Neben der

verbreiteten Blockrandomisierung können auch andere Randomisierungsmodelle unterstützt werden. Durch die Verwendung standardisierter, verschlüsselter Übertragung (SSL) und durch die Beschränkung der Angaben auf Initialen, Geschlecht und Geburtsdatum wird der Datenschutz gewährleistet.

Der Dienst ist seit Februar 2002 im Einsatz und wird derzeit im Rahmen der Studien „AML-Intergroup“ und „CML IV“ für die Randomisierung von bisher ca. 800 Patienten genutzt. Er steht allen Studien des Kompetenznetzes offen. Interessierte können sich an den Autor (eMail: mueller@ibe.med.uni-muenchen.de) wenden.

Studie	CML IV, Zentrum 001 (Aachen) CML IV, Zentrum 001 (Aachen) - Hochrisiko CML IV, Zentrum 001 (Aachen) - SZT CML IV, Zentrum 002 (Basel) CML IV, Zentrum 002 (Basel) - Hochrisiko CML IV, Zentrum 002 (Basel) - SZT CML IV, Zentrum 003 (Bonn) CML IV, Zentrum 003 (Bonn) - Hochrisiko CML IV, Zentrum 003 (Bonn) - SZT CML IV, Zentrum 005 (Bremhaven)
Vorname des Patienten (Initial)	<input type="text"/>
Name des Patienten (Initial)	<input type="text"/>
Geschlecht	männlich
Geburtsdatum	<input type="text"/>
Klinik-Kennzeichen bzw. Patientennr. (studien-spezifisch)	<input type="text"/>
Randomisierungsergebnis	-
Studienarzt	Dr. Thomas H. Müller, Uni München, IBE

Ausschreibung



Das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ schreibt EUR 54.000 aus. EUR 50.000 werden von der „Tour der Hoffnung“ (Prof. Gassmann) zur Verfügung gestellt und EUR 4.000 aus der Stiftung Leukämie.

Gefördert werden innovative wissenschaftliche Forschungsprojekte im Bereich „Akute und chronische Leukämien“.

Die Begutachtung erfolgt durch den Vorstand des Kompetenznetzes.

Anträge sind bis 15.9.2003 zu richten an den Netzwerk-Koordinator, Prof. Dr. R. Hehlmann, III. Medizinische Universitätsklinik, Klinikum Mannheim, Wiesbadener Str. 7-11, 68305 Mannheim

Neue Studien für die akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen

D. Hoelzer, N. Göbkuget, Universität Frankfurt für TP 9

Im April 2003 wurden zwei neue Studien der deutschen Studiengruppe für die akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen (GMALL) aktiviert.

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der ALL des Erwachsenen (15–65 Jahre) – GMALL 07/2003

Diese Hauptstudie der GMALL zielt auf eine Verbesserung der Heilungschancen durch ein individualisiertes Therapiekonzept. Auf eine einheitliche, verkürzte und intensivierete Induktions- und Konsolidationstherapie folgt eine risikoadaptierte Therapie auf der Grundlage einer neuen Risikostratifikation. Bei Hochrisiko- (auch MRD-Hochrisiko) und Höchstisikopatienten (Ph/BCR-ABL positiv) wird im Anschluß eine rasche Familien- oder Fremdspendertransplantation (SZT) angestrebt. Für Patienten ohne Spender folgt eine subgruppenspezifische Konsolidationstherapie und eine autologe SZT. Bei Standardrisikopatienten wird während der zyklischen Konsolidationstherapie im ersten Therapiejahr der Verlauf der minimalen Resterkrankung (MRD) im Knochenmark gemessen. Nach einem Jahr erfolgt dann eine Risikostratifikation aufgrund des MRD-Verlaufs. Bei MRD-Niedrigrisiko wird die Therapie beendet. Bei MRD-Hochrisiko ist eine SZT oder der Einsatz subgruppenspezifischer Therapieelemente geplant. Bei MRD-Intermediärrisiko wird über ein Jahr eine intensivierete Erhaltungstherapie durchgeführt. Die Studie wird über sechs Jahre von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

tionstherapie im ersten Therapiejahr der Verlauf der minimalen Resterkrankung (MRD) im Knochenmark gemessen. Nach einem Jahr erfolgt dann eine Risikostratifikation aufgrund des MRD-Verlaufs. Bei MRD-Niedrigrisiko wird die Therapie beendet. Bei MRD-Hochrisiko ist eine SZT oder der Einsatz subgruppenspezifischer Therapieelemente geplant. Bei MRD-Intermediärrisiko wird über ein Jahr eine intensivierete Erhaltungstherapie durchgeführt. Die Studie wird über sechs Jahre von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Therapieoptimierungsstudie für ältere ALL-Patienten (> 55 Jahre, ohne obere Altersgrenze) – GMALL Elderly 1/2003

Diese Studie zielt primär darauf auch für ältere ALL-Patienten, die häufig außerhalb von Studien behandelt werden, eine prospektiv definierte und kontrollierte Therapie anzubieten. Die Chemotherapie ist dosisreduziert, um Morbidität und Mortalität zu sen-

ken, aber dennoch einen kurativen Ansatz zu bieten. Neu ist insbesondere das an biologischen Faktoren orientierte Studienkonzept. So erfolgt bereits die Aufnahme in die Studie bei 55–65jährigen Patienten aufgrund des biologischen Alters. Nach einer Vorphasetherapie von 5 Tagen, während derer die Bestimmung von BCR-ABL und der CD20-Expression erfolgen, werden die Patienten verschiedenen Studien zugeordnet. Ältere Patienten mit Ph/BCR-ABL-positiver ALL können im Rahmen einer randomisierten Begleitstudie mit Imatinib (Glivec®) behandelt werden. Patienten mit CD20-Expression erhalten die Chemotherapie in Kombination mit antiCD20 (Rituximab). Insgesamt sind 8 Gaben vorgesehen, wobei die Medikation bei den ersten 20 Studienpatienten kostenlos gestellt wird. Durch diese Kombination soll eine Verbesserung der antileukämischen Wirkung ohne die typische Chemotherapie-assoziierte Toxizität erreicht werden. Bei CD20- und BCR-ABL-negativen Patienten wird die alleinige Chemotherapie durchgeführt.

Übersicht über laufende Studien im Netzwerk

Akute lymphatische Leukämie

De novo ALL

- GMALL-Studie 07/2003
- GMALL B-ALL/NHL 2002
- STI bei Ph/BCR-ABL positiver ALL mit MRD

Bei älteren Patienten (> 55 Jahre)

- GMALL Elderly 01/2003
- GMALL-STI571-Elderly-0102
- GMALL B-ALL/NHL 2002

Rezidivstudien

- ALL-REZIDIV
- GMALL-STI571-Flag-Ide
- GMALL-STI571-IFN

- SHG AML-REZ
- ATRA / Valproinsäure
- AMLSG ULM 5a-03 (in Kürze)
- PKC 412

Chronische myeloische Leukämie

Chronische Phase

- CML-IIIa
- CML-IV (Pilotphase)

Blastenkrise

- CSTI571A-DE-01
- SHG-AML-REZ
- GMALL-STI571-IFN

- Carboxypeptidase G2
- Ceftazidim vs Piperacillin-Tazobactam
- Granulozytentransfusion Studie Köln
- Granulozytentransfusion Studie Tübingen
- Infektionen bei CLL
- Itraconazolstudie
- Micafungin vs. AmBisome bei Candidosen
- Orale empirische antimykotische Therapie
- Pharmakokinetik bei schweren Infekten
- Piperazillin-Tazobactam vs. Meronem
- Posaconazol Prophylaxe
- Posaconazol Therapie
- Thorakale Computertomographie

Akute myeloische Leukämie

De novo AML, sekundäre AML, AML nach MDS (<60 Jahre)

- AMLCG-2000
- AML 96 SHG
- AML-HD98A
- AML-SHG
- AMLCG-M3
- AML-OSHO(033)
- AML Intergroup

De novo AML, sekundäre AML, AML nach MDS (>60 Jahre)

- AMLCG-2000
- AML 96 SHG
- AML Elderly
- AML 97 OSHO (038, 045)
- AMLSG ULM 4-03 (in Kürze)

Rezidivstudien

- AMLCG-Rezidiv
- LAQ824

Myelodysplastische Syndrome

- ATGCSA
- ATRA bei MDS mit isoliertem 5qminus-Defekt
- Thalidomid bei MDS
- Thalidomid bei MDS oder OMF
- ATRA/Valproinsäure
- Decitabine
- EORTC MDS
- AMLSG ULM 6-03-ATO (in Kürze)

Chronische myeloproliferative Erkrankungen

- PegIntron bei Osteomyelofibrose
- PegIntron bei Polycythaemia vera
- PegIntron bei essentieller Thrombozythämie

Supportivtherapie

- AmBisome loading
- AmBisome-EORTC
- Antimykotische Sekundärprophylaxe
- Bronchoalveoläre Lavage

Zelluläre Immuntherapie

- Allo SZT mit reduzierter Konditionierung bei AML
- AlloBPPZT und nachfolgende Immuntherapie
- Chemo-Immuntherapie mit AlloSCT bei CLL
- DLI nach allo SZT bei CML
- DLI und GM-CSF bei AML
- Dendrit. Zellen bei älteren Pat. mit rez/ref. AML
- Dendritische Zellen bei BCR-ABL positiver CML
- Gen-modifizierte T-Zellen
- MMF + CsA + MTX zur GvHD-Prophylaxe
- Modifizierte Konditionierung bei CML
- Prophylaktische Spenderlymphozytentransfusion
- Radioimmunkonjugate bei ALL, AML und CML
- Reduzierte Konditionierung bei AML



Internet-Diskussionsforum für diagnostische Problemfälle

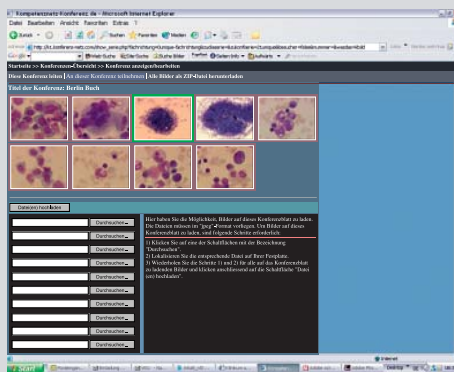
W. Gassmann, Marienkrankenhaus Siegen für TP 3

Zusätzlich zu dem bestehenden Telemikroskopie-Netzwerk mit „Live“-Mikroskopie wurde jetzt ein Internet-Diskussionsforum aufgebaut, in dem Mikroskopie-Fotos und andere Bilddokumente – zum Beispiel immunologische Befunde – diskutiert werden können. Kommerziell wird ein solches Programm nicht angeboten. Ein wesentlicher Vorteil dieses neu entwickelten Systems liegt darin, dass die Teilnehmer einer Konferenz zeitgleich immer dasselbe Bild sehen. Die Bildauswahl wird jeweils durch einen Konferenzleiter getroffen. Diese Funktion kann von einem beliebigen Teilnehmer der Konferenz übernommen werden.

Das Diskussionsforum kann unter der Internetadresse

www.kompetenznetz-konferenz.de

aufgerufen werden. An der Optimierung des Programms wird kontinuierlich gearbeitet.



TERMINE

Symposien / Studientreffen

Deutsche ALL-Studiengruppe
Prof. Dr. D. Hoelzer
7. November 2003, Frankfurt

Deutsche CML-Studiengruppe
Prof. Dr. R. Hehlmann
Im Rahmen der SHG-Sitzung,
14. November 2003, Kaiserslautern
3. – 4. Juli 2004, Weinheim

**Ostdeutsche Studiengruppe
Hämatologie/Onkologie (OSHO)**
Prof. Dr. D. Niederwieser
14. – 15. November 2003, Jena
7. – 8. Mai 2004, Wörlitz

AMLCG-Studiengruppe
Prof. Dr. T. Büchner
21. November 2003, Münster

**Jahressymposium des Kompetenznetzes
„Akute und chronische Leukämien“**
Kompetenznetzkoordinator:
Prof. Dr. R. Hehlmann
27. – 29. Januar 2004, Heidelberg

**Deutsche ALL-Studiengruppe und
AMLCG-Studiengruppe**
Prof. Dr. D. Hoelzer, Prof. Dr. T. Büchner
13. – 15. Februar 2004, Reinsburg

Kongresse

**Symposium des Kompetenznetzes
„Akute und chronische Leukämien“ i. R. der
Gemeinsamen Jahrestagung
der DGHO/ÖGHO/SGH/SGMO**
7. Oktober 2003, Basel (Schweiz)

**110. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
für Innere Medizin**
Kongresspräsident: Prof. Dr. U. R. Fölsch
17. – 21. April 2004
Wiesbaden

IMPRESSUM

Herausgeber:

Kompetenznetz

„Akute und chronische Leukämien“

Koordinator: Prof. Dr. R. Hehlmann

Geschäftsführerin: Dr. U. Berger

Redaktion:

Dr. N. Gökbüget, Prof. Dr. D. Hoelzer

Unter Mitarbeit von:

Dr. U. Berger, Prof. Dr. T. Büchner,

Dr. G. Engelich, Dr. N. Gökbüget, S. Hahn,

Prof. Dr. R. Hehlmann, A. Hellenbrecht,

Prof. Dr. D. Hoelzer, Prof. Dr. J. Kienast,

Dr. T. H. Müller, Dr. C. Teubner

und den Leitern der Studiengruppen im

Kompetenznetz

Gestaltung und Realisation:

Schäfer Werbeagentur GmbH

Telefon 06203 107182

www.Werbeagentur-Schaefer.com

Copyright: Kompetenznetz

„Akute und chronische Leukämien“

Bezugsquelle:

Der Rundbrief erscheint halbjährlich und

kann kostenlos bei der Netzwerkzentrale

angefordert werden.

Anschrift der Netzwerkzentrale:

Dr. U. Berger

III. Medizinische Universitätsklinik

Fakultät für Klinische Medizin Mannheim

der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Wiesbadener Straße 7-11

68305 Mannheim

Telefon 0621 383 4234

Telefax 0621 383 4239

eMail: zentrale@kompetenznetz-leukaemie.de

Anschrift des Informationszentrums:

Dr. N. Gökbüget

Medizinische Klinik III

Universitätsklinik

Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt

Telefon 069 6301 6365

Telefax 069 6301 7463

eMail: Info@kompetenznetz-leukaemie.de

Homepage: www.kompetenznetz-leukaemie.de

ISSN 1612-2496