

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
Gründung der „Stiftung Leukämie“	Seite 1
Signaltransduktionsmodulatoren Neue Substanzen zur Therapie von Leukämien	Seite 2
Minimale Resterkrankung bei akuten Leukämien: Methoden, Ergebnisse und Umsetzung in eine Risikostratifikation	Seite 4
Bedeutung des Kompetenznetzes „Leukämien“ für industrielle Kooperationspartner	Seite 5
Aufbau einer Homepage für Leukämie-Zytogenetik	Seite 6
Geplante neue Projekte im Kompetenznetz	Seite 7
Termine: Symposien, Studententreffen - Impressum	Seite 8

Gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,

das Erscheinen des vierten Rundbriefes fällt mit der Zwischenbegutachtung des Kompetenznetzes Leukämien zusammen. Wir haben zum 30. Juni einen Zwischenbericht beim Projektträger abgegeben. Dafür haben alle 26 bisher geförderten Projekte unseres Netzes einen englischsprachigen Bericht über die in der ersten Förderperiode geleistete und zukünftig geplante Arbeit in der Netzwerkzentrale eingereicht. Daneben wurden vier neue Projekte beantragt, die wir Ihnen in diesem Rundbrief auch kurz vorstellen. Der Zwischenbericht befindet sich derzeit in der Begutachtung durch den internationalen wissenschaftlichen Beirat. Im September findet dann die Entscheidung hinsichtlich der zweiten Förderperiode statt.

Gerne möchte ich Sie noch zu den nächsten Veranstaltungen des Kompetenznetzes Leukämien einladen. Im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie findet am 29. Oktober 2002 ein Symposium mit dem aktuellen Thema „Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung“ statt. Zusätzlich werden alle drei hämato-onkologischen Netze gemeinsam mit einem Ausstellungsstand vertreten sein. Das nächste Jahressymposium des Kompetenznetzes wird vom 4.-6. Februar 2003 im DKFZ in Heidelberg stattfinden. Es wäre schön, wenn Sie sich diesen Termin schon jetzt vormerken könnten. Ich würde mich freuen, Sie zu diesen Veranstaltungen begrüßen zu dürfen und wünsche Ihnen eine spannende Lektüre unseres 4. Rundbriefes.

Ihr

Prof. Dr. R. Hehlmann
Koordinator des Kompetenznetzes

STIFTUNG LEUKÄMIE des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“

„Stiftung Leukämie“ gegründet

Die Finanzierung des Netzes durch das BMBF ist auf fünf Jahre befristet und kann daher nur als Anschubfinanzierung verstanden werden. Im Hinblick auf eine zukünftige Trägerschaft des Kompetenznetzes ist es dem Kompetenznetz Leukämien gelungen, die gemeinnützige „Stiftung Leukämie“ mit Unterstützung der Deutschen Knochenmarkspenderdatei (DKMS) zu gründen. Die Stiftung Leukämie hat sich die Aufgabe gestellt, die Heilungschancen der an akuten und chronischen Leukämien und anderen lebensbedrohlichen Erkrankungen des blutbildenden Systems leidenden Menschen zu verbessern.

Spendenkonto Stiftung Leukämie

Dresdner Bank Mannheim (BLZ 670 800 50)
Konto Nr. 66 45 100 00



Einleitung

Dysreguliertes und autonomes Zellwachstum und gestörte Differenzierungsregulation sind Hauptmerkmale der malignen Transformation. Es resultiert eine gestörte Balance zwischen Zellzyklusprogression und Zellwachstum einerseits und programmiertem Zelltod (Apoptose) andererseits. Normalerweise unterliegt die Steuerung dieser Vorgänge v.a. zellulären Wachstumsfaktoren und Zytokinen: nach Bindung und Aktivierung spezifischer Zelloberflächenrezeptoren erfolgt die intrazelluläre Signalübertragung über Kaskaden von enzymatisch aktiven Vermittlermolekülen bis in den Zellkern, wo die Expression bestimmter Gene koordiniert aktiviert oder gehemmt wird. Bei zahlreichen Neoplasien werden Wachstumsfaktoren aberrant exprimiert oder überexprimiert, oder aber es lässt sich eine chronische Aktivierung von spezifischen Wachstumsfaktorrezeptoren nachweisen. Die Blockade solcher aberrant aktivierten Signalwege ist somit ein attraktives therapeutisches Konzept.

Da zahlreiche Wachstumsfaktorrezeptoren Tyrosinkinasen sind, oder aber mit Tyrosinkinaseaktivität assoziiert sind, werden Tyrosinkinase-Inhibitoren unterschiedlicher Spezifität derzeit in besonderem Maße auf ihr therapeutisches Potential untersucht. Darüberhinaus sind zahlreiche andere enzymatische Funktionen mit Störungen der Signaltransduktion oder Genexpression assoziiert und somit potentielle Zielstrukturen molekularer Therapieansätze. Hierzu gehören Serin-Threonin Kinasen, Phosphatase- und GTPase-Aktivität, sowie Modulatoren der Histonacetylierung und DNA-Methylierung.

Bei diesen Strategien ist zu beachten, dass sich die therapeutische Intervention häufig gegen leukämieassoziierte, nicht jedoch gegen leukämieauslösende oder leukämiespezifische zelluläre Ziele richtet. Hieraus ist abzuleiten, dass das Wirkprinzip der neu entwickelten Substanzen vielfach nicht die direkte zytotoxische Aktivität gegenüber Leukämiezellen ist und demzufolge Kombinationen mit anderen Therapiemodalitäten erforderlich sein werden um z.B. Apoptose oder Differenzierung der leukämischen Blasten zu bewirken.

Nachfolgend werden einige der derzeit am intensivsten untersuchten Klassen von Signaltransduktionsmodulatoren kurz dargestellt. Es handelt sich dabei um:

- a) Inhibitoren von Receptor-Tyrosinkinasen
 - Angiogenese-Inhibitoren
 - Inhibitoren hämatopoetischer Wachstumsfaktor-Rezeptoren
- b) Inhibitoren intrazellulärer Tyrosinkinasen
- c) Farnesyltransferase-Inhibitoren
- d) Modulatoren transkriptioneller Aktivität
 - Histondeacetylase-Inhibitoren
 - demethylierende Substanzen.

Inhibitoren von Receptor-Tyrosinkinasen

Angiogenese Inhibitoren

Die Bedeutung angiogenetischer Wachstumsfaktoren, z.B. des vascular endothelial growth factor (VEGF) und basic fibroblast growth factor (bFGF) oder des indirekt wirkenden platelet derived growth factor (PDGF) für die Vaskularisierung von soliden Tumoren ist allgemein bekannt. Neuere Daten weisen zudem daraufhin, daß angiogenetische Faktoren auch für die Pathogenese und Progression von hämatologischen Neoplasien bedeutsam sein können. Leukämische Zellen z.B. bei der CLL oder AML können angiogenetische Wachstumsfaktoren produzieren und exprimieren z.T. auch die entsprechenden Rezeptoren an ihrer Zellmembran. Diese Befunde stützen die Bedeutung sowohl einer autokrinen als auch parakrinen Stimulation von Leukämiezellen durch Zytokine mit angiogenetischer Aktivität und implizieren, daß Angiogeneseinhibition Teil einer therapeutischen Strategie bei Leukämien sein können. Tyrosinkinaseinhibitoren, die z.B. die VEGF- und PDGF-vermittelte Signaltransduktion blockieren, werden derzeit in klinischen Studien geprüft (Tabelle 1).

Inhibition der Tyrosinkinaseaktivität von hämatopoetischen Wachstumsfaktor-Rezeptoren

Die KIT Tyrosinkinase reguliert als Rezeptor für Stammzellfaktor (SCF) Proliferation, Überleben und Differenzierung hämatopoetischer Zellen auf multiplen Entwicklungsstufen und ist essentiell für die normale Hämatopoese. KIT wird neben unreifen myeloischen Zellen auch von Mastzellen, Melanozyten und Keimzellen exprimiert, sowie von zahlreichen AML Blasten. Demgegenüber ist FLT3 eine ausschließlich von hämatopoetischen Zellen exprimierte Tyrosinkinase, eine aberrante Expression des FLT3 Gens ist bei zahlreichen Leukämien (u.a. AML, ALL, CML) des Erwachsenen sowie im Kindesalter nachgewiesen worden. Beide Rezeptoren sind insofern attraktive therapeutische Ziele, als durch ihre Inhibition die autokrine und parakrine Stimulation leukämischer

Blasten v.a. der myeloischen Zellreihe unterdrückt werden kann. Da das als ABL-Kinase-Inhibitor für die Behandlung der CML zugelassene Imatinib auch ein effektiver Inhibitor von KIT ist, wird dessen mögliche Rolle bei der AML derzeit untersucht. Mehrere Substanzen, die analog dem Imatinib die Kinaseaktivität von FLT3 inhibieren, befinden sich derzeit in frühen Phasen der klinischen Entwicklung.

FLT3 ist als molekulare Zielstruktur v.a. deshalb von besonderem Interesse, weil es ein Protoonkogen mit transformierenden Eigenschaften darstellt. Somatische Mutationen des FLT3 Gens, die zur konstitutiven Aktivierung des Rezeptors führen, haben pathogenetische Bedeutung bei der leukämischen Transformation und sind bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen und akuter myeloischer Leukämie häufig: bei 25-30% der AML Patienten läßt sich eine sogenannte „interne tandem Sequenz-Duplikation“ demonstrieren, die zu Rezeptordimerisierung und somit Aktivierung führt; bei 5% der AML Patienten ist eine direkt aktivierende Punktmutation in der Tyrosinkinase Domäne des Rezeptors nachweisbar. Aktivierende Mutationen von Kit sind ebenfalls bei einigen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie nachgewiesen worden, so dass zumindest bei solchen Patienten die Rationale für einen Therapieversuch mit Imatinib bzw. anderen Inhibitoren von c-Kit gegeben ist.

Aufgrund von Sequenzhomologien zwischen verschiedenen Mitgliedern der Wachstumsfaktor-Rezeptoren, z.B. c-Kit, FLT3 sowie den PDGF- und VEGF-Rezeptoren (s.o.) weisen die meisten der gegenwärtig in klinischer Entwicklung befindlichen Kinaseinhibitoren Kreuzreaktivität gegenüber verschiedenen Rezeptorkinasen auf. Die begrenzte Spezifität dieser Substanzen ist dabei möglicherweise kein Nachteil, da die simultane Suppression mehrerer am Pathomechanismus beteiligten Signalwege theoretisch mit einer stärkeren antileukämischen Effektivität einhergehen könnte. Die klinische Wirksamkeit dieser neuartigen Substanzen wird allerdings auch von deren Bioverfügbarkeit, pharmakokinetischen Charakteristika und Toxizität abhängen, die derzeit systematisch im Rahmen von Phase-I- und II-Studien untersucht werden.

Inhibitoren von Nicht-Rezeptor Tyrosinkinasen

Die Analyse von chromosomalen Translokationen bei myeloischen Leukämien und myelodysplastischen Syndromen hat eine Anzahl von Genen identifiziert, die bei der Pathogenese dieser Erkrankungen involviert

sind oder als für die maligne Transformation ausschlaggebend angesehen werden. Bei der Mehrzahl dieser Gene handelt es sich um Transkriptionsfaktoren oder um Tyrosinkinasen, die nicht als Membranrezeptoren fungieren sondern im Zytosol lokalisiert sind. Prototyp einer solchen krankheitsspezifischen genetischen Aberration ist die dem Philadelphia (Ph) Chromosom zugrundeliegende reziproke Translokation (9;22), die charakteristisch für die chronische myeloische Leukämie (CML) und einen Subtyp der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) ist. Es kommt dabei zu einem molekularen Rearrangement zwischen dem c-ABL Protoonkogen auf Chromosom 9 und dem BCR Gen auf Chromosom 22. Das bcr/abl Fusionsgen kodiert eine chimäres Protein (BCR/ABL), welches eine gegenüber dem normalen ABL gesteigerte und aberrante Tyrosinkinase-Aktivität aufweist, die als Leukämieauslösend angesehen wird. Dementsprechend sind Ph⁺ Leukämien ideale Ziele einer pathogenetisch kausalen, „leukämiespezifischen“ Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren. Als Paradigma dient ein selektiver Inhibitor der ABL-Tyrosinkinase, Imatinib (Glivec, vormalis STI571), der eine ausgeprägte antileukämische Wirksamkeit gegenüber BCR/ABL-positiven Leukämien besitzt und mittlerweile für die Therapie der chronischen myeloischen Leukämie bei Interferon-Versagen oder -Intoleranz zugelassen ist. Dieses Therapieprinzip wurde unlängst in mehreren Übersichten ausführlich dargestellt, so dass hier auf eine detaillierte Beschreibung verzichtet werden kann.

Der Ras Signalweg als therapeutischer Angriffspunkt

Farnesyltransferaseinhibitoren

Die durch das Ras-Protoonkogen kodierten Proteine besitzen eine Schlüsselrolle bei der malignen Transformation zahlreicher hämatologischer Neoplasien und solider Tumoren. Ras Proteine sind an der Übermittlung von extrazellulären Signalen, z.B. nach Stimulation von Wachstumsfaktorrezeptoren beteiligt. Sie fungieren als molekulare Schalter, die zwischen einem inaktiven und einem aktiven Zustand wechseln. Eine mutationsbedingte oder konstitutive Aktivierung des Ras Signalweges ist bei etwa 10–30% der myelodysplastischen Syndrome und akuten myeloischen Leukämien nachweisbar.

Die biologische Aktivität der Ras-Proteine erfordert ihre Lokalisation an der inneren Plasmamembran. Dies setzt mehrere posttranslationale Modifikationen voraus, bei denen bestimmte Lipidreste an das Ras Protein gekoppelt werden um es hydrophobischer zu machen. Der erste Schritt hierbei ist die

Farnesylierung von Ras, die für seine transformierenden Eigenschaften essentiell ist, da nicht-farnesyliertes Ras im Zytosol verbleibt und somit inaktiv ist. Farnesyl-Protein-Transferase Inhibitoren (FTIs) unterbinden diesen ersten Prozessierungsschritt von Ras. Da die FTI auch die Farnesylierung weiterer zellulärer Polypeptide unterbinden können sind sie potentiell in der Lage, auch von Ras-Genmutationen unabhängige Antitumoreffekte ausüben zu können.

Zu den klinisch am weitesten entwickelten Farnesyltransferase-Inhibitoren gehören das trizyklische SCH66336 und das Methylquinolon R115777. Beide Substanzen weisen bei oraler Gabe eine gute Bioverfügbarkeit und ausreichend lange Halbwertszeit auf. In einer Phase I Studie mit R115777 wurden bei etwa einem Drittel der Patienten mit fortgeschrittener AML-Remissionen beobachtet. Da der Ras-Signalweg auch an der BCR/ABL-induzierten Transformation beteiligt ist, könnten FTI's auch gegenüber Philadelphia-positiven Leukämien wirksam sein. Dies wurde für den FTI SCH66336 in Mausmodellen demonstriert. Interessanterweise zeigen experimentelle und klinische Befunde, daß FTI's in Kombination mit bestimmten Zytostatika, z.B. Taxanen, synergistisch wirken.

Therapeutische Modulation der transkriptionellen Genregulation

Histondeacetylaseinhibitoren

Inhibition von Histondeacetylasen (HDAC) ist ein neuartiger Ansatz zur Behandlung von bösartigen Tumorerkrankungen. Histone sind Teil der zentralen Proteine von Nukleosomen, und Acetylierung und Deacetylierung dieser Proteine spielen eine bedeutsame Rolle bei der Regulation der Genexpression. Die gegensätzlichen Aktivitäten zweier Enzyme, der Histon-Acetyltransferasen (HAT) und der HDAC kontrollieren das Ausmaß der Histonacetylierung. In normalen Zellen besteht eine Balance zwischen HAT- und HDAC-Aktivität, die zu einem zellspezifischen Genexpressionsmuster führt. Störungen dieser Balance führen zu Änderungen der Genexpression. Einige prä-maligne oder maligne Erkrankungen, z.B. myelodysplastische Syndrome, therapieassoziierte sekundäre AML, Lymphome und einige Typen kolorektaler und gastrointestinaler Karzinome gehen mit Mutationen der HAT oder mit aberranter Rekrutierung der HDAC einher. Die hieraus resultierenden Änderungen der Genexpression können u.a. zu einer Herunterregulation von Tumorsuppressorgenen führen sowie von Genen, die an der Induktion von Apoptose, Zellzykluskontrolle und Differenzierungsindukti-

on beteiligt und pathogenetisch bedeutsam sind.

Die beim Menschen in klinischer Prüfung befindlichen HDAC Inhibitoren befinden sich vorwiegend in der Phase I, einzelne Kaustitiken mit beeindruckender Aktivität gegenüber Leukämien wurden berichtet. Es ist anzunehmen, daß die therapeutische Effektivität dieser Substanzklasse nur durch geeignete Kombinationstherapien zu realisieren sein wird, z.B. mit Zytostatika und Differenzierungsinduktoren.

Demethylierende Substanzen

Die DNA-Methylierung ist eine epigenetische Modifikation, die eine wichtige Funktion bei der Kontrolle der Genexpression ausüben kann. Das hieran beteiligte Enzym ist die DNA Methyltransferase, die den Transfer einer Methylgruppe auf Cytosin-Reste katalysiert und zur Bildung von 5-Methylcytosin (5-MC) führt. Diese modifizierte Base (5-MC) ist in der Lage, die Bindung von Transkriptionsfaktoren oder anderen DNA-bindenden Proteinen zu behindern und so die Transkription von Genen zu blockieren. Bei verschiedenen Tumorarten wurde eine aberrante Methylierung in den Promotorregionen zahlreicher tumorassoziiierter Gene nachgewiesen, deren Expression supprimiert wurde. Zu den betroffenen Genen gehören u.a. Tumor-suppressor-Gene, Gene die die Angiogenese und Metastasierung unterdrücken oder an der DNA-Reparatur beteiligt sind. Die beiden am meisten untersuchten effektiven Inhibitoren der DNA-Methylierung, Decitabine und 5-Azacytidin sind in der Lage, die Expression zahlreicher dieser „Malignitätsunterdrückenden“ Gene zumindest in Tumorzelllinien zu reaktivieren. Diese Gene sind möglicherweise interessante Ziele eine Therapie mit Methylierungsinhibitoren bei Patienten mit hämatologischen und soliden Neoplasien.

Von zunehmendem Interesse ist auch die Kombination dieser demethylierenden Substanzen mit HDAC-Inhibitoren (s.o.). Die Art der funktionellen Interaktion zwischen Histonacetylierung und DNA-Methylierung ist noch nicht im Detail geklärt; bedeutsam ist jedoch der Nachweis, daß die partielle Demethylierung einiger Gene durch 5-aza-2'-deoxycytidine synergistisch mit HDAC-Inhibitoren eine Aktivierung von Genen bewirken kann, die zuvor gegenüber HDAC Inhibitoren unempfindlich waren.



Zusammenfassung und Ausblick

Die Aufklärung der molekularen Grundlage vieler maligner Erkrankungen hat zur Identifikation strukturell und funktionell sehr unterschiedlicher molekularer Zielstrukturen geführt, die potentielle Angriffspunkte pharmakologisch-therapeutischer Interventionen darstellen. Das pharmakologische Prinzip dieser Therapieansätze ist die möglichst gezielte Modifikation der pathophysiologisch relevanten, deregulierten Signaltransduktion. Diese therapeutischen Eingriffe können sowohl eine spezifische funktionelle Blockade aberrant aktivierter Signalwege (z.B. Kinaseinhibitoren, Ras-Inhibitoren) beinhalten als auch die Derepression von Tumorsuppressorgenen oder differenzierungsinduzierenden Genen (z.B. HDAC-Inhibitoren, demethylierende Substanzen). Es ist zu erwarten, daß die neuen, gezielten Therapieformen eine bessere Effektivität bei ge-

Tabelle 1: Beispiele für Signaltransduktionsmodulatoren in klinischer oder präklinischer Prüfung mit Relevanz für hämatologische Neoplasien

Inhibitorotyp	Signalwege	Substanzen (Auswahl)
Tyrosinkinase-Inhibitoren	ABL (z.B. BCR/ABL, TEL/ABL) KIT, PDGF-Rezeptor VEGF-Rezeptoren (Typ 1 und 2) FLT3	Imatinib mesylat (Glivec™, STI571) Imatinib, SU5416, SU11248 SU5416, ZD4190, SU6668, AG1295, SU11248
Farnesyltransferase-Inhibitoren	Ras	SCH66336, R115777, BMS-214662
Histondeacetylase-Inhibitoren	HDAC	SAHA, Phenylbutyrat, Valproat, LAQ824
Demethylierende Substanzen	DNA-Methyltransferase	Decitabine, 5-Azacytidine

ringerer Toxizität mit sich bringen wird als die Therapie mit konventionellen zytotoxischen Substanzen. Trotz vielversprechender Ergebnisse ist aber bereits erkennbar, daß diese neuartigen Substanzen nicht als Einzelsubstanzen, sondern als Komponenten rationaler Kombinationstherapien zum Einsatz

kommen müssen, die durch konsequente Prüfung im Rahmen klinischer Studien etabliert werden müssen.

Literaturverzeichnis unter www.kompetenznetz-leukaemie.de

Minimale Resterkrankung bei akuten Leukämien: Methoden, Ergebnisse und Umsetzung in eine Risikostratifikation

N. Gökbüget¹, T. Raff¹, M. Brüggemann², M. Kneba², D. Hoelzer¹ (¹Universität Frankfurt, ²Universität Kiel)

Die Diagnostik der minimalen Resterkrankung (MRD) bei akuten Leukämien, d.h. die Quantifizierung verbliebener maligner Zellen im Untersuchungsmaterial, stützt sich gegenwärtig überwiegend auf den Nachweis von für den Tumorklon spezifischen Veränderungen der Nukleinsäuren mittels Polymerasekettenreaktion. Zielstrukturen sind bei Translokationen entstehende Fusionsgene (z.B. BCR-ABL) oder - bei lymphatischen Zellen - klonale Rearrangements der Immunglobulin- (IgH, IgK) und T-Zellrezeptor-Gene (TCR β , γ , δ). Damit läßt sich bei Einsatz von genomischer DNA etwa eine maligne Zelle vor einem Hintergrund von 100.000 nicht malignen Zellen nachweisen. Bei Verwendung von mRNA liegt die Sensitivität je nach Expression des Zielgenes unter Umständen noch um den Faktor 100 höher. Andere Methoden wie z.B. die durchflußzytometrische Analyse mit Mehrfarbenmarkierung berichten teilweise über Sensitivitäten in ähnlichen Größenordnungen.

Die ALL stellt für die MRD-Diagnostik unter anderem deshalb eine Modellerkrankung dar, weil hier die methodenabhängigen Voraussetzungen, d.h. das Vorliegen hinreichend stabiler individueller genetischer Merkmale des Tumorzellklons bei mehr als 80% der Patienten, die relativ leichte Zugänglichkeit des Untersuchungsmaterials (Knochenmark) und der klinische Bedarf zusammentreffen. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf mittels genomischer quantitativer Real-Time

PCR gewonnene MRD-Daten bei der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen im Rahmen der Therapiestudien GMALL 05/93 und GMALL 06/99.

Der Wert der MRD-Analyse als unabhängiger prognostischer Faktor konnte für die kindliche ALL bereits an größeren Fallzahlen unter Beweis gestellt werden, während für die ALL des Erwachsenen erste Ergebnisse im Rahmen der GMALL-Studie 05/93 gesammelt wurden. Hier zeigte sich, allerdings in einem aufgrund der retrospektiven Analyse selektionierten Kollektiv, daß Patienten mit verzögertem Abfall der Tumorzellen im Knochenmark (auf nicht unter 1% aller kernhaltigen Zellen nach der Induktionstherapie) oder persistierenden Leukämiezellen (auf einem Niveau von mehr als 0,01% aller kernhaltigen Zellen) ein sehr viel höheres Risiko eines frühen Krankheitsrezidivs besitzen als Patienten, deren Tumorlast unterhalb dieser Grenzen liegt.

In der Pilotstudie GMALL 06/99 wurden aufgrund dieser ermutigenden Ergebnisse die MRD-Untersuchungen zu insgesamt neun Zeitpunkten innerhalb des ersten Therapiejahres fortgeführt. Wichtigstes Ziel war hierbei die Identifikation neuer Prognosefaktoren für Patienten der Standardrisiko-Gruppe. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von etwa 40% der erwachsenen ALL-Patienten, bei denen eine Vorhersage des Rezidivrisikos bisher nicht möglich ist, da sie definitionsgemäß keinen der bekannten Risikofaktoren aufweisen. Die neuen MRD-basierten Prognosefaktoren sollten im Detail festgelegt und in eine Therapiestratifikation nach einem Jahr konventioneller Chemo-

therapie umgesetzt werden. Dieses innovative Vorgehen wurde weltweit erstmals bei der ALL des Erwachsenen geprüft.

Zunächst wurden einheitliche technische Voraussetzungen für die MRD-basierte Risikostratifikation, die Risikogruppen selbst sowie das entsprechende Therapievorgehen festgelegt. Die technischen Voraussetzungen umfassen u.a. die Identifikation von mindestens 2 klonalen Markern mit einer Sensitivität unter 10^{-4} bei negativem MRD-Befund.

Die Einteilung in eine MRD-Niedrigrisiko-Gruppe setzt negative MRD-Befunde (unter 10^{-4}) zu allen relevanten Untersuchungszeitpunkten im ersten Therapiejahr voraus. Bei Patienten, die diese Voraussetzungen erfüllen, kann die Therapie nach einem Jahr unter Fortsetzung der MRD-Kontrollen beendet werden. Dies bedeutet eine erhebliche Verkürzung der Therapie von bisher 2 1/2 Jahren auf ein Jahr.

Die MRD-Hochrisiko-Gruppe umfaßt Patienten mit hohem MRD-Niveau ($> 10^{-4}$) zu mehreren Zeitpunkten. Hier ist mit einem Rezidivrisiko von über 90% zu rechnen. Die Patienten sollen daher zur Therapieintensivierung eine Stammzelltransplantation erhalten. Zwischenauswertungen der laufenden Studie haben gezeigt, daß diese Patientengruppe bereits früher während des ersten Therapiejahres (Woche 16) identifiziert werden kann. Bei den verbleibenden Patienten kann das Rezidivrisiko auf MRD-Basis bisher nicht eingeschätzt werden; sie erhalten eine Standard-Therapie (intensivierte Erhaltungstherapie). Die bisherigen Erfahrungen zeigen, daß diese MRD-Intermediärisiko-Gruppe, der auch Patienten mit nicht

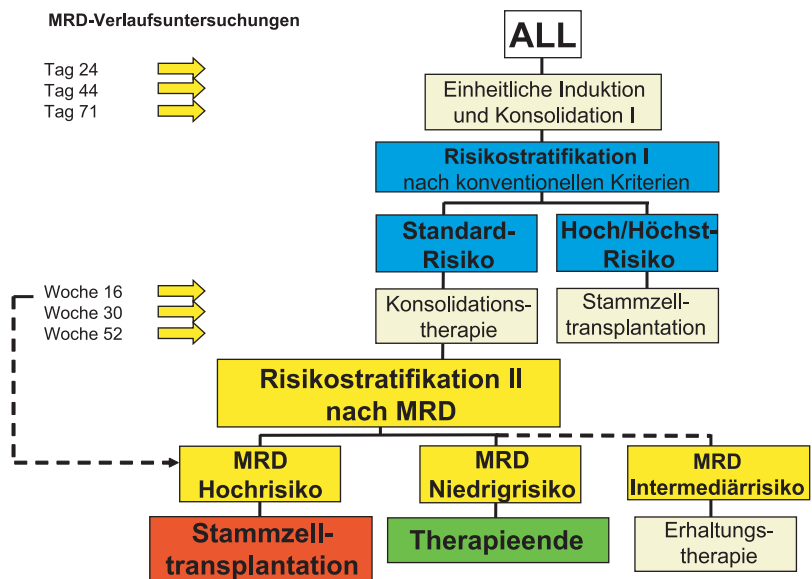
erfüllten technischen Voraussetzungen zu-geordnet werden, relativ groß ist. Weitere Analysen der MRD-Verlaufsmuster sind geplant, um auch in dieser Gruppe eine Risikoeinschätzung zu erreichen.

Ingesamt konnte gezeigt werden, daß aufgrund der hervorragenden Beteiligung der Studienkliniken bei der Mehrzahl der Patienten eine vollständige Serie von MRD-Verlaufsbefunden untersucht werden kann. So wurden von 97% der Standardrisiko-Patienten Proben für die MRD-Diagnostik eingeschickt, was für eine große Multicenter-Studie mit mehr als 100 Zentren ein hervorragendes Ergebnis ist. Die Methodik konnte etabliert und erstmals in eine Risiko- und Therapiestratifikation umgesetzt werden. Damit sind die Voraussetzungen für eine Prüfung eines innovativen, individualisierten Therapiekonzepts und die Fortentwicklung der MRD-abhängigen Risikostratifikation in der Nachfolgestudie GMALL 07/2001 geschaffen.

Referenzen unter

www.kompetenznetz-leukaemie.de

Schematische Darstellung der Therapie der ALL nach MRD-Status GMALL-Studie 07/2001



Bedeutung des Kompetenznetzes "Leukämien" für industrielle Kooperationspartner

E. Enghofer, Geschäftsführer MedacSchering Onkologie GmbH

In meiner Eigenschaft als Sprecher des Industrieforums im Kompetenznetz „Maligne Lymphome“ verfolge ich die Aktivitäten des Kompetenznetzes „Leukämien“ seit seiner Gründung. Die in dem Industrieforum vertretenen und im Bereich der hämatologischen Onkologie tätigen Firmen beauftragten mich, zum Kompetenznetz „Leukämien“ Verbindung aufzunehmen und unser Kooperationsinteresse zu bekunden. Im Folgenden nenne ich Gründe, warum wir einer engen Kooperation hohe Bedeutung beimessen, insbesondere auf dem Gebiet der Forschung und Entwicklung von Krebsmedikamenten bis hin zu ihrer Zulassung und ihrem Einsatz an Patienten mit Leukämien.

Grundlagenforschung am Standort Deutschland

Sie genießt zwar Weltruf, krankt aber an der mangelnden Umsetzung in die klinische Forschung; darüber hinaus fehlt die Rückkopplung aus der klinischen Anwendung. Wirkstoffsuche und Screening-Methoden richten sich zunehmend nach molekulargenetischen Kriterien. Dasselbe gilt für die Bewertung des Verlaufs und Erfolgs einer Therapie. Diesem Entwicklungstrend wird das Kompetenznetz „Leukämien“ in mehreren Projekten gerecht. Die institutionalisierte Verknüpfung zwischen akademischer und klinischer Forschung, wie sie im Kompetenznetz praktiziert und von Seiten der Industrie favorisiert wird, ist unverzichtbar für moderne Leukämieforschung und -therapie.

Klinische Forschung in Deutschland

Sie besitzt nur auf wenigen klinischen Forschungsfeldern eine international führende Rolle. Auf dem Gebiet der Leukämie- und Lymphomforschung zählt Deutschland allerdings zur Weltspitze. Damit Deutschland seine herausragende Stellung im globalen Wettbewerb behaupten kann, müßte innovative Medizinforschung „belohnt“ werden – auch durch bessere finanzielle Anreize. Die Führungsstellung zu behaupten ist kein Selbstzweck. Vielmehr profitieren Ärzte und Patienten von einer qualifizierten klinischen Forschung, weil sie nicht nur besser über neue Diagnose- und Therapiemöglichkeiten informiert sind, sondern weil sie auch früher Zugang zu innovativen Medikamenten haben. Das Kompetenznetz verfügt mit seiner Netzwerkzentrale und seinem Informationszentrum über die nötigen Ressourcen und Verbindungen und ist damit für die Industrie ein hoch geschätzter Partner.

Darüber hinaus ist in der klinischen Spitzenforschung die Konzentration auf Kernkompetenzen in spezialisierten Schwerpunktzentren unabdingbar. Zwar gibt es erste „Centers of Excellence“ in der deutschen Hämatologie; um die Arzneimittelforschung aber weiter zu professionalisieren, ist es nötig, Infrastrukturen zu schaffen, die ausschließlich der klinischen Forschung gewidmet und von der Routineversorgung abgekoppelt sind. Für diese notwendige Trennung könnte sich das Kompetenznetz im Verbund mit der Industrie

gegenüber der Politik und den Klinikumsverwaltungen stark machen.

Expertise und Infrastruktur des Kompetenznetzes sind noch auf einem weiteren Sektor der Entwicklung von Krebsmedikamenten gefragt: Arzneimittelstudien in der Onkologie verschlingen bereits jetzt mehr als 50% der Gesamtkosten und mehr als 50% der gesamten Zeit, die für die komplette Entwicklung eines Wirkstoffs bis zum fertigen Medikament aufgewendet werden. Standortkriterien für forschende, international operierende Pharmaunternehmen sind deshalb – neben der Qualität – das Tempo und die Kosten der klinischen Prüfungen. Deshalb wäre es für die pharmazeutische Industrie attraktiv, in dem Kompetenznetz „Leukämien“ einen Partner zu haben, der über ein Netzwerk von international anerkannten und effizient arbeitenden Studiengruppen verfügt, die zur Vermeidung von parallel laufenden Projekten zentral koordiniert werden.

Damit sich Patienten vermehrt in Studien rekrutieren lassen, muß ihnen ein vereinfachter Zugang zu aktualisierten Informationen über klinische Prüfungen und Behandlungsalternativen ermöglicht werden.

Das Kompetenznetz bietet in diesem Zusammenhang eine zentrale Informationsquelle für Patienten und Angehörige.



Arzneimittel-Zulassung

Die Leistungsfähigkeit der nationalen Zulassungsbehörde trägt – auch im Zeitalter der europäischen Zulassungsverfahren – zum Stellenwert eines Landes in der klinischen Forschung und Entwicklung bei. Zügige Bearbeitung der Zulassungsunterlagen und Transparenz der Entscheidungsprozesse gegenüber dem Antragsteller sind wichtige Faktoren. Außerdem sollte sicher gestellt sein, dass derselbe Maßstab, der an die Qualität der zur Zulassung eingereichten Studiendaten angelegt wird, seine Entsprechung in der Expertise des Personals findet, das die Unterlagen beurteilt. Gegenüber der deut-

schen Zulassungsbehörde, dem BfArM, besteht seitens der Industrie der Wunsch nach einer verbesserten Prozesstransparenz und optionalen Beratung. Darüber hinaus sollte die externe Expertenbasis, die das BfArM berät, erweitert werden. Pharmaunternehmen können diese dringend nötigen Reformen nur anregen, und sie sind auf die tatkräftige Unterstützung seitens des Kompetenznetzes angewiesen.

Fazit

Das Thema: „Bedeutung des Kompetenznetzes „Leukämien“ für industrielle Kooperationspartner“ war Anlaß für mich, das über-

aus große Interesse an einer Zusammenarbeit aus dem Blickwinkel des Industrieforums zu begründen. Ich hoffe, dass es mir gelungen ist, Ansatzpunkte für gemeinsame Aktivitäten aufzuzeigen, deren konsequente Umsetzung dem Standort Deutschland einen deutlichen Impuls geben und dazu führen könnte, dass global agierende, forschende Pharmaunternehmen Deutschland in verstärktem Maße wieder für ihre Arzneimittelforschung und –entwicklung wählen.

Aufbau einer Homepage für Leukämie-Zytogenetik

J. Bradtke, H. Rieder, Universität Marburg

Unter dem Link www.kompetenznetz-leukaemie.de/tumorzytogenetik ist ab sofort der deutschsprachige Internetauftritt des Teilprojektes 5 „Zentrale Zytogenetik“ verfügbar. Der Schwerpunkt liegt auf den praktischen Aspekten der Leukämiezytogenetik. Damit füllt das Portal eine Lücke in den bereits bestehenden Internetangeboten. Die Inhalte sind größtenteils frei abrufbar, nur ein kleiner Teil ist über das Intranet der Kompetenznetz-Seiten geschützt.

Zu den Inhalten des Internetportals gehört die Beschreibung zytogenetischer Techniken mit einer Sammlung von unterschiedlichen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern bereitgestellten Laborprotokollen (als pdf-Dateien abrufbar) sowie eine illustrierte Seite mit einer Beschreibung einzelner Entitäten der akuten und chronischen Leukämien aus zytogenetischer Sicht. Zur Fortbildung gibt es eine nach klinischen Krankheitsbildern strukturierte Fallsammlung. Unterschiedliche Gesichtspunkte der Interpretation und Befundung von zytogenetischen Untersuchungsergebnissen werden anhand von Fallbeispielen dargestellt. Die Untersuchung und Karyotypisierung kann anhand ausgesuchter Fälle online nachvollzogen und geübt werden. Dabei werden unterschiedliche Techniken der Bandendarstellung und der weiterführenden Untersuchungen wie z.B. molekulare Zytogenetik berücksichtigt.

Zur Diskussion mit Mitgliedern der Expertengruppe, anderen Zytogenetikern oder Klinikern wurde ein Diskussionsforum aufgebaut, welches in vier Themenbereiche unterteilt ist. So kann z.B. bei unklaren Befundergebnissen oder bei methodischen Problemen ein rascher Informationsaustausch stattfinden, der Viele erreicht.

Eine Seite, die sich mit der im Entstehen begriffenen Qualitätssicherung in der Leukämiezytogenetik beschäftigt, eine Kurzdarstellung der Aktivitäten des Teilprojektes 5, eine Linksammlung, eine Sammlung von Adressen der betreffenden Berufsverbände und eine Seite mit aktuellen Veranstaltungs- und Weiterbildungshinweisen runden die Homepage ab.

Zukünftig soll sich eine Sektion in deutscher Sprache der Kurzdarstellung von aktuellen Publikationen auf dem Gebiet der Leukämiezytogenetik widmen und so helfen, den Wissenstransfer von den wissenschaftlichen Institutionen in die Praxis zu beschleunigen.

Die Beiträge sollen in ein Literaturarchiv überführt werden, das als Datenbank online recherchiert werden kann. Interessante Fälle, die sich nicht zur Veröffentlichung in einem Fachjournal eignen, sollen auf der Homepage als online-Publikation veröffentlicht werden können. Vorrangiges Ziel ist der zügige Ausbau der Fallsammlung. Hierzu sind Beiträge aus allen zytogenetischen Einrichtungen herzlich willkommen. Darüber hinaus soll das Internetportal die Infrastruktur für den Datenaustausch zwischen dem Projekt „Zentrale Zytogenetik“ und den übrigen Projekten des Netzwerkes bereitstellen.

Es handelte sich um eine 1950 geborene Patientin mit bekannter CML und Verdacht auf eine Knochenmarkseosinophilie. Für die Analysen wurde Blut zur Verfügung gestellt, aus dem 24h, 48h und 72h-Kulturen angelegt wurden. Bei der FISH-Analyse an Zellen aus den 24-Stunden Kulturen mit BCR/ABL-ES-Sonden (Fa. Vysis) wurde in 49 % der ausgezählten Zellen eine Kolkollisation mit normaler Sondenkonstellation gefunden. 80 % dieser Zellen zeigten ein für die CML typisches Extra-Signal der ABL-Sonde (Aufspaltung der ABL-Sonde). Bei der anschließenden Chromosomenbandenanalyse nach GAG-Bänderung wurde ein aberranter Klon mit einem typischen Philadelphia-Chromosom ohne sichtbare Beteiligung der Chromosomenbande 9q34, vermutlich unter der Beteiligung von Chromosom 3p und 17p gefunden. Ein zweiter Klon zeigte die gleichen Translokationen, jedoch mit einem zusätzlichen Chromosom 11. Bei einer ausschließlichen FISH- oder PCR-Analyse auf ein BCR/ABL-Rearrangement wären diese Zusatzaberrationen nicht gefunden worden.

Klon 1: 46,XX,t(3;17;22)(p21;p13;q11)

Unter maßgeblicher Beteiligung von Mitgliedern des Kompetenznetzes Leukämien ist ein Sonderheft „Leukämien“ der Zeitschrift „Der Onkologe“ (Band 8/8) erschienen. Es umfaßt Beiträge zur Molekulargenetik bei Leukämien, Diagnostik und Therapie der ALL, AML, CML und CLL, zu Supportivtherapie, chirurgischen und strahlentherapeutischen Interventionen bei Leukämien und zu dem Informationsangebot im Kompetenznetz.

Am 9. und 10. September 2002 findet die Zwischenbegutachtung des Kompetenznetzes durch den Förderer und ein internationales Gutachter-Gremium statt. Neben den bekannten 26 Projekten unseres Netzes wurden vier neue Projekte beantragt, die das inhaltliche Spektrum sinnvoll ergänzen und im folgenden kurz vorgestellt werden.

Genomics / Proteomics

B. Schlegelberger, Universität Hannover

Das neu beantragte Projekt Genomics / Proteomics hat zum Ziel, die Schlüsseltechnologien des „Gene und Protein Expression Profiling“ im Kompetenznetz Leukämien zu implementieren. Insbesondere sollen die bereits bestehenden Aktivitäten der Netzwerkpartner aus München (LMU, TU), Tübingen, Heidelberg, Mannheim, Frankfurt, Dresden, Marburg und Hannover stärker vernetzt werden. Ziel ist es, mittels Mikroarray-Technologie und Chip-basierten Proteinexpressions-Analysen (SELDI) eine umfassende molekulare Charakterisierung der akuten und chronischen myeloischen Leukämien, Myelodysplastischer und Myeloproliferativer Erkrankungen zu erreichen. Durch Maßnahmen der Qualitätskontrolle soll sichergestellt werden, dass einheitlich hohe Qualitätsstandards angelegt werden. Eine fundamentale Voraussetzung für die Vernetzung ist der Aufbau einer gemeinsamen Datenbank, in der die riesigen Datenmengen aus den Ergebnissen aller Netzwerkpartner zusammengefasst und mit modernen bioinformatischen Methoden analysiert werden. Die Herausforderung des Projekts ist es, das Gen- und Proteinexpressionsprofil verschiedener Leukämiesubtypen mit typischen zytogenetischen oder molekularen Veränderungen wie der t(8;21) oder den FLT3-Mutationen zu definieren und Signalübertragungswege mit Bedeutung für die Leukämieentstehung und -progression zu identifizieren. Die Einbindung in das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ birgt die Chance, nicht nur neue Mechanismen aufzudecken, sondern unmittelbar die klinische Relevanz neuer Ergebnisse zu überprüfen.

Ökonomische Evaluation der Leukämiebehandlung:

Kostenskalkulation und Prozeßevaluation
C. Teubner, Harrison Consulting GmbH

Ziel des Projektes ist, sowohl eine realitätsgetreue Abbildung der Behandlungskosten für die Leukämiebehandlung differenziert nach Krankheitsbildern (ALL, AML und CML) zu schaffen, als auch eine zentrenspezifische Kostenkalkulation durchzuführen, welche die Besonderheiten jedes Behandlungszentrums – wie z.B. kurze Wartezeiten in der Diagnostik oder ambulante statt stationäre Verabreichung von Zytostatika – berücksichtigt.

Die Behandlung von Leukämiepatienten in den jeweiligen Zentren weist Unterschiede auf, die mit erheblichen Schwankungen in Art und Höhe der entstehenden Kosten einhergehen. Neben der Art der Erkrankung selbst sind die Organisation und Handhabung der Patientenanmeldung, die Organisation der Polikliniken bis hin zum Konzept und zur Qualität der ambulanten Patientenbehandlung bedeutend für die anfallenden Kosten. Die übrigen Faktoren – medizinische und pflegerische Inhalte sowie Organisation und Management der Patientenbetreuung und -behandlung an den jeweiligen Standorten – sind in hohem Maße beeinflussbar. Zentrales Element in der Kalkulation ist die Prozessbetrachtung, d.h. die Frage, wie der Leukämiepatient im Rahmen des Behandlungskonzeptes betreut wird und was die Krankenhausbetreuung kostet. Ziel des Projektes ist außerdem, aus den gewonnenen Informationen gesundheitsökonomische Argumente abzuleiten, die in Case-Management-Strategien münden. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu garantieren und damit ihre Schlagkraft zu erhöhen, findet eine konzentrierte und koordinierte Kalkulation der Kosten statt. Die Zentren werden so gewählt, dass ein möglichst hoher Anteil an den gesamten Behandlungen in Deutschland abgedeckt ist.

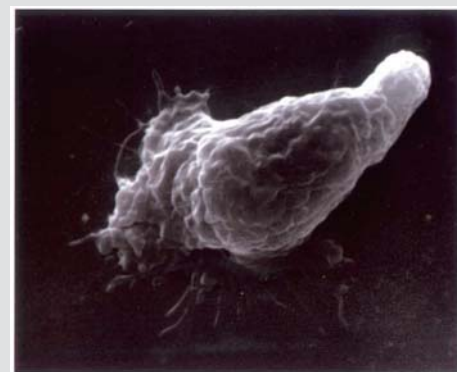
Normale und leukämische Blutstammzellen

J. Perz, A.D. Ho, Universität Heidelberg

Blutstammzellen entstehen überwiegend im Knochenmark. Sie besitzen unter anderem die Fähigkeit zur Selbsterneuerung, zur Differenzierung und durch Podienbildung zur Migration. Normale Blutstammzellen verbleiben im Knochenmark und differenzieren dort zu hochspezialisierten zellulären Blutbestandteilen, die dann aus der Knochenmarknische in die Blutbahn gelangen. Sie können aber nach Stimulation bereits vor der Ausreifung aus dem Knochenmark ins Blut auswandern und sogar aus der Peripherie ins Knochenmark zurückkehren. Diese Tatsache machen wir uns bei der Blutstammzelltransplantation zunutze.

Leukämien entstehen als klonale Erkrankungen durch molekulare Veränderungen einzelner Blutstammzellen. In Kontrast zu normalen Blutstammzellen sind leukämische Stammzellen sehr migrationsfreudig und wandern unkontrolliert in die Blutbahn aus ohne vorher zu differenzieren. Im gesunden Knochenmark herrscht ein Gleichgewicht aus Selbsterneuerung und Differenzierung, das durch die Asymmetrie der Zellteilung aufrechterhalten wird. Dieses Gleichgewicht wird entscheidend reguliert durch den Kontakt der Stammzellen zu deren Nische, d.h. zu den Stromazellen. Bei einer Leukämie ist das Verhältnis aus Selbsterneuerung und Ausdifferenzierung stark zugunsten von Selbsterneuerung verschoben. Das Verständnis der Mechanismen der Balance zwischen Selbsterneuerung und Differenzierung der leukämischen Stammzellen im Vergleich zu normalen Blutstammzellen wird Grundlegendes zur Entwicklung innovativer Therapieansätze der Leukämien beitragen. Mit Hilfe moderner mikroskopischer Bildverarbeitungstechnologien und der Einzelzellkulturtechnik werden wir die Interaktion zwischen Blutstammzellen und deren Nische präzisieren und molekularbiologisch charakterisieren. Möglicherweise sind es Faktoren und Moleküle aus der Membran der Stromazellen, die diese Interaktion steuern.

Die erste befasst sich mit einem randomisierten Vergleich zwischen Mito/Flag und Mitoxantrone/AraC zur Erhöhung der kompletten Remissionsrate bei Patienten, die nach



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer normalen CD34+ Stammzelle mit Lamillopodiabildung

Behandlung der akuten myeloischen Leukämie unter Berücksichtigung biologischer Risikofaktoren

D. Niederwieser, Universität Leipzig

Im Rahmen des Kompetenznetzes Leukämien wurde ein Neuantrag der OSHO über die Behandlung der AML eingebracht. Dieses vor kurzem entwickelte Protokoll AML 2002 #061 ist als Weiterentwicklung der in den letzten 10 Jahren innerhalb der Studiengruppe entwickelten Protokolle (insgesamt 6) mit mehr als 1500 behandelten Patienten aus mehr als 35 deutschen Zentren zu sehen. Untersuchungen über die Optimierung der AraC-Verabreichung in Induktion und Konsolidierung der AML waren bisher ein wesentlicher Schwerpunkt der Studiengruppe. Mit dem neuen Protokoll sollen die Resultate mit der optimierten AraC-Dosierung mit denen eines gemeinsamen Armes innerhalb der deutschen AML-Intergroupstudie verglichen werden. Neben dieser gemeinsamen Fragestellung soll das im März aktivierte Protokoll studienintern drei weitere Fragen beantworten.

Die erste befasst sich mit einem randomisierten Vergleich zwischen Mito/Flag und Mitoxantrone/AraC zur Erhöhung der kompletten Remissionsrate bei Patienten, die nach



der ersten Induktionstherapie keine komplette Remission erreicht haben. Zweitens wird der Stellenwert einer gegenüber zwei Konsolidierungstherapien vor der autologen oder allogenen Stammzelltransplantation analysiert. Schließlich wird bei Patienten mit ungünstigem Karyotyp (-5/5q, -7/7q, abnormal (11q23) und komplexem Karyotyp) die Rolle der frühen allogenen verwandten oder unverwandten Stammzelltransplantation untersucht. Patienten, die sich aus Altersgründen oder zusätzlichen Erkrankungen nicht für eine konventionelle Transplantation qualifizieren, sollen eine allogene Stammzelltransplantation mit minimaler Konditionierung erhalten. Insgesamt sollen 300 Patienten ausreichen, um die oben erwähnten studieninternen Fragestellungen zu beantworten. Durch den gemeinsamen Studienarm in der deutschen Intergruppe

ist zudem noch die Rolle der optimierten AraC-Dosierung in der Behandlung der AML schlüssig zu beantworten. Ein wesentlicher Punkt dieser Studie, dessen Einschlusskriterien jener aller anderen deutschen Studiengruppen angepasst ist, ist die Etablierung einer Materialbank. Durch diese Maßnahme kann Grundlagenforschung im Bereich seltener AML-Subgruppen nicht nur innerhalb der Studiengruppe sondern auch deutschlandweit ermöglicht werden. Gleichzeitig führt die Kooperation mit den anderen Studiengruppen zur Verbesserung diagnostischer Methoden. Schließlich ist die Bereitstellung von Protokollen und eine enge Kooperation im Bereich der Stammzelltransplantationen älterer Patienten vorgesehen. Bei Fragen steht Ihnen der Studienkoordinator gerne zur Verfügung: krar@medizin.uni-leipzig.de

TERMINE

Symposien / Studientreffen

Symposium des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“

Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung
im Rahmen des DGHO/ÖGHO-Kongresses
29.10.2002, München

Jahressymposium des Kompetenznetzes

„Akute und chronische Leukämien“

Netzwerkkoordinator: Prof. Dr. R. Hehlmann
4. - 6.2.2003, DKFZ, Heidelberg

GMALL

Prof. Dr. D. Hoelzer
15.11.2002, Frankfurt

Deutsche CML-Studiengruppe

Prof. Dr. R. Hehlmann
22.11.2002, Tübingen
(im Rahmen der SHG-Sitzung)

OSHO Herbstberatung

15. - 16.11.2002, Berlin

AMLCG

Prof. Dr. T. Büchner
22.11.2002, Münster

GMALL und AMLCG

Prof. Dr. D. Hoelzer, Prof. Dr. T. Büchner
14. - 16.2.2003, Reisenburg

AMLSG Ulm

Prof. Dr. H. Döhner
16.5.2003, Ulm

Deutsche CML-Studiengruppe und 12th International Workshop

Prof. Dr. R. Hehlmann
27. - 28.6.2003, Weinheim

Kongress

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie

Kongresspräsident: Prof. Dr. W. Hiddemann
26.10.-30.10.2002, München
Internet: www.dgho-muenchen2002.de

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, Dr. J. Bradtke,

Dr. M. Brüggemann, Dr. E. Enghofer,

Dr. N. Gökbüget, Prof. Dr. A. D. Ho,

Prof. Dr. D. Hoelzer, Prof. Dr. M. Kneba,

Prof. Dr. D. Niederwieser,

PD Dr. O. G. Ottmann, Dr. J. Perz,

PD Dr. H. Rieder, Dr. T. Raff,

Prof. Dr. B. Schlegelberger, Dr. C. Teubner,

und den Leitern der Studiengruppen im

Kompetenznetz

Gestaltung und Realisation:

Schäfer & Partner Werbeagentur

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 4234/4233

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: goekbuget@em.uni-frankfurt.de

Die CML-Studie IV (Imatinib vs Imatinib+Interferon vs Imatinib+AraC vs Interferon-Standardtherapie) wurde Anfang Juli als Pilotphase eröffnet. Alle weiteren Informationen einschließlich des Studienprotokolls finden Sie unter www.kompetenznetz-leukaemie.de. Ein ausführlicher Bericht über die CML-Studie IV folgt im nächsten Rundbrief.