

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

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,

ein interessantes Jahr ist für das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ zu Ende gegangen. Nach dem Besuch der Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn im Januar 2002 haben wir in den darauffolgenden Monaten einen englischen Zwischenbericht über die in der ersten Förderperiode bisher geleistete und zukünftig geplante Arbeit des Netzwerkes erarbeitet. Im September erfolgte die Zwischenbegutachtung durch den internationalen wissenschaftlichen Beirat, der unsere Arbeit positiv bewertete und das Kompetenznetz Leukämien für weitere zwei Jahre zur Förderung empfahl.

Wie Sie wissen, sind die Therapieoptimierungsstudien ein Kernstück unseres Netzes. In dieser Ausgabe des Rundbriefes stellen wir Ihnen zwei neue Studien vor, die CML-Studie IV der CML Studiengruppe, die im Juli 2002 als Pilotphase eröffnet wurde, und die B-ALL/NHL-Studie der GMALL. Die Studienprotokolle finden Sie wie gewohnt auf unserer Homepage (www.kompetenznetz-leukaemie.de). Ein weiterer Schwerpunkt dieses Rundbriefes ist die Qualitätssicherung in der Diagnostik der Leukämien, einer weiteren wichtigen Aufgabe unseres Netzes.

Die enge Zusammenarbeit mit den Kompetenznetzen „Maligne Lymphome“ und „Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ haben wir auch in diesem Jahr mit einem gemeinsamen Ausstellungsstand bei der DHGO/ÖGHO-Jahrestagung fortgesetzt. Wir werden Sie auch im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden (26.-30.4.2003) gemeinsam mit anderen Kompetenznetzen in der Medizin in zwei wissenschaftlichen Symposien und einem Ausstellungsstand über die neuesten Entwicklungen informieren.

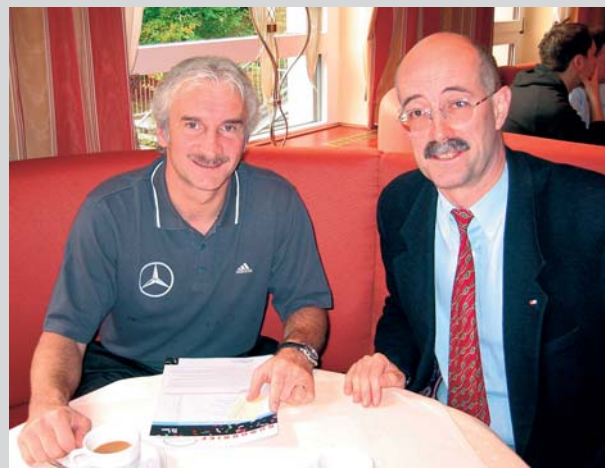
Gerne möchte ich Sie an dieser Stelle an das Jahressymposium des Kompetenznetzes „Leukämien“ erinnern, das vom 4. bis 6. Februar 2003 in Heidelberg stattfinden wird. Frau Professor Clara Bloomfield aus Columbus, Ohio und Herr Professor Alan K. Burnett aus Cardiff als Mitglieder unseres Beirates werden das wissenschaftliche Programm mit Übersichtsvorträgen eröffnen.

Ich würde mich freuen, Sie im Februar bei unserem Jahressymposium begrüßen zu können, und wünsche Ihnen eine anregende Lektüre.

Ihr



Prof. Dr. R. Hehlmann
Koordinator des Kompetenznetzes



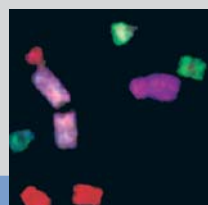
Treffen von Herrn Rudi Völler und unserem Vorstandsmitglied Professor Ganser am Rande des EM-Qualifikationsspiels der Deutschen Fußballnationalmannschaft gegen die Färöer-Inseln am 16.10.2002 zum Informationsaustausch.

Vorwort	Seite 1
CML-Studie IV	Seite 2
GMALL-B-ALL/NHL-Studie 2002	Seite 3
Qualitätssicherung der zentralen Diagnostik bei Leukämien	
› Morphologie	Seite 3
› Zytogenetik	Seite 4
› Immunphänotypisierung	Seite 5
› Molekulargenetik	Seite 6
Wie viele Patienten mit AML werden in Deutschland in klinischen Studien behandelt?	Seite 6
Datenschutzgesetzgebung und Konsequenzen für das Kompetenznetz Leukämien	Seite 7
Präsentation des Kompetenznetzes auf der DGHO/ÖGHO-Jahrestagung in München	Seite 8
Termine: Symposien, Studientreffen - Impressum	Seite 8

Gefördert vom



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



CML-Studie IV

R. Hehlmann, U. Berger, A. Hochhaus, A. Reiter, Mannheim

Die Durchführung multizentrischer Studien zur Therapieoptimierung und Qualitätssicherung in der Medizin ist in den letzten Jahren schwieriger und aufwändiger geworden. Gründe hierfür liegen weniger in den Studien selbst als in den Rahmenbedingungen. Hierzu gehört der auf den Kassen lastende Kostendruck, der zu Regressforderungen gegenüber den Krankenhäusern wegen der stationären Grundversorgung von Studienpatienten führt, und gegenüber niedergelassenen Kollegen wegen des Off-Label-Einsatzes zugelassener Medikamente. Hinzu kommen die multiplen Ethikvoten und die Verpflichtung zu Probandenversicherungen trotz fehlenden Risikos. Die Studienleitung hat versucht, diese Probleme im Schulterschluss mit allen Betroffenen möglichst auszuräumen. Die Vorbereitung der CML-Studie IV hat dementsprechend fast 2 Jahre gedauert. Netzwerkstrukturen haben zur raschen Umsetzung von innovativen Forschungsergebnissen in die klinische Praxis beigetragen – Imatinib zählt zu den Prototypen von neuartigen molekularen maßgeschneiderten Medikamenten, die die moderne Krebstherapie auf eine neue Basis stellen könnten.

Der CML-Studie IV, die im Juli 2002 als Pilotphase aktiviert worden ist, liegt ein umfassendes Therapiekonzept mit einer sequentiellen Behandlungsstrategie zugrunde, das die wirksamsten und modernsten Therapieverfahren bei CML randomisiert und kontrolliert evaluiert. Durch die Einführung des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib ist für die Therapie der CML eine vollkommen neue Situation entstanden. Primärziele der Studie sind die Prüfung von zwei Imatinib-Kombinations-Therapien im Vergleich zur Imatinib-Monotherapie und der Interferon (IFN)-Standard-Therapie bei neu diagnostizierter CML in chronischer Phase sowie die Ermittlung des Stellenwertes der allogenen Stammzelltransplantation (SZT).

Die hämatologischen und zytogenetischen Ansprechraten auf Imatinib liegen bei primärem und bei sekundärem Einsatz nach IFN-Versagen deutlich höher als auf IFN bei bislang deutlich niedrigerem Nebenwirkungsprofil. Die Beobachtungszeiten unter Imatinib von etwa 2 Jahren sind jedoch noch zu kurz, um Aussagen bezüglich Überleben und Langzeitnebenwirkungen zuzulassen. Hinzu kommt, dass selbst bei

Patienten mit kompletter zytogenetischer Remission BCR-ABL-Transkripte als Marker der minimalen Resterkrankung nachweisbar bleiben, und dass Imatinib-Resistenzen bereits nach relativ kurzer Therapiedauer auch in chronischer Phase auftreten können. Daher bestehen noch nicht abschätzbare Risiken einer Imatinib-Langzeittherapie. Es erscheint wahrscheinlich, dass Kombinationen von Imatinib mit den bisherigen Standardmedikamenten IFN und Arabinosylcytosin (AraC), die in vitro synergistisch wirkten, einen weiteren Therapiefortschritt bieten.

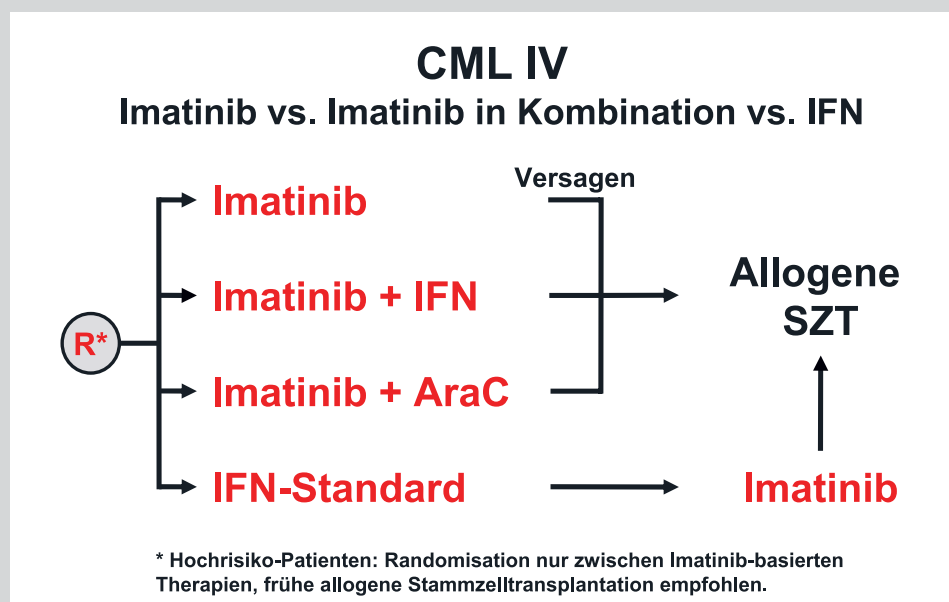
Nach Erfüllung der Aufnahmekriterien (BCR-ABL positive CML, Einverständnis des Patienten, Vorbehandlung mit HU oder Anagrelide kein Ausschlussgrund, keine Altersbegrenzung) werden Patienten mit neu diagnostizierter CML in chronischer Phase in vier Therapiearme randomisiert: Imatinib in Kombination mit IFN oder niedrig dosiertem AraC, Imatinib als Monotherapie und IFN-Standardtherapie. Da IFN bei Hochrisikopatienten keinen Vorteil bietet, werden diese Patienten nur unter den drei Imatinib-armen randomisiert und frühestmöglich, falls ein geeigneter Spender vorhanden ist, allogent transplantiert. Kommt es unter Imatinib zu keiner ausreichenden Kontrolle der Grunderkrankung oder tritt eine Imatinibresistenz ein, sollte eine allogene SZT erfolgen. Im Rahmen der CML-Studie IV wird bei Patienten über 45 Jahre ein neuartiges standardisiertes Konditionierungsverfahren mit reduzierter Intensität (Minitransplantation) randomisiert geprüft mit dem Ziel, die transplantationsassoziierte Mortalität zu senken und dadurch die allogene SZT auch älteren Patienten mit HLA-kompatiblen

Spendern als Therapieoption zu ermöglichen. Obwohl die allogene SZT als einzige Therapieform in etwa 60 % der Fälle eine echte Heilung bietet, liegt ihr wesentlicher Nachteil in der transplantationsassoziierten Mortalität (zur Zeit 25 - 30%) und Morbidität.

Die Studie ist Anfang Juli 2002 zunächst als Pilotphase zur Überprüfung von Randomisierungsverfahren, Dokumentation und Protokollanweisungen aktiviert worden. Erfreulicherweise ist Imatinib für die Primärtherapie der CML zwischenzeitlich in Deutschland zugelassen. Durch eine rasche Rekrutierung einer ausreichend großen Anzahl von Patienten ist zu erwarten, dass Studienergebnisse rasch vorliegen und die Therapie der CML auf rationaler Basis und unter qualitätskontrollierten Bedingungen nachhaltig verbessert werden kann.

Sofern sich im Rahmen der Pilotphase keine grundsätzlichen Änderungen ergeben, wird die Pilotphase im Jahre 2003 lückenlos in die Hauptphase übergehen.

Das gesamte Studienprotokoll ist im Internet unter www.kompetenznetz-leukaemie.de abrufbar. Die Randomisation erfolgt über die CML-Studienzentrale in Mannheim unter der Telefonnummer: 0621-383-4168.

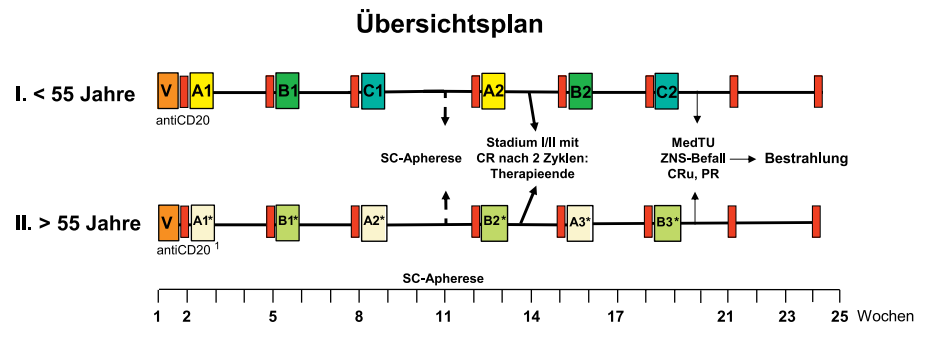


Neue Studie für reifzellige B-ALL, Burkitt-Lymphome und andere hochmaligne NHL

D. Hoelzer, N. Gökbuget, Universität Frankfurt

Im Oktober 2002 wurde eine neue Studie der deutschen Studiengruppe für die akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen (GMALL) aktiviert. Sie ist für Patienten mit reifzelliger B-ALL (L3-ALL mit Expression von Oberflächen-Immunglobulin), Burkitt-Lymphom oder anderen hochmalignen B-NHL geöffnet. Die Studie basiert auf den günstigen Ergebnissen der Vorgängerstudien (Hoelzer 1996), in denen gezeigt werden konnte, daß durch ein Therapieschema mit kurzen, intensiven Zyklen auf der Basis von Hochdosis-Methotrexat und fraktioniertem Cyclophosphamid / Ifosfamid eine deutliche Prognoseverbesserung für reifzellige B-ALL und verwandte Erkrankungen wie das Burkitt-Lymphom erreicht werden konnte. Ziel der Studie ist eine weitere Verbesserung der Remissionsdauer und der Überlebensraten. Neue Therapieelemente sind ein Chemotherapiezyklus C, der neben Hochdosis-Methotrexat auch Hochdosis-Cytarabin beinhaltet und zur Stammzellmobilisierung eingesetzt wird. Weiterhin wird bei CD20-

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie (Pilotstudie) für die Therapie der B-ALL und hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen (GMALL-B-ALL/NHL 2002)



positiven ($\geq 20\%$) Patienten vor jedem der sechs Therapiezyklen Rituximab eingesetzt. Zwei weitere Gaben Rituximab erfolgen nach Ende der Chemotherapie. Neu ist auch der prospektive Einsatz der Strahlentherapie bei Patienten mit ZNS-Befall, Mediastinal-Tumor oder Rest-Lymphom nach sechs Zyklen. Die Studie beinhaltet zwei Arme, die sich an dem biologischen Alter ($< > 55$ Jahre) orientieren.

Für ältere Patienten wird eine dosisreduzierte Chemotherapie durchgeführt (Abbildung). Die Rekrutierung für die Pilotphase der Studie verläuft ausgezeichnet. Seit Oktober 2002 wurden bereits 25 Patienten eingeschlossen.

Qualitätssicherung der zentralen Diagnostik bei Leukämien

› Morphologie

W. Gassmann, St. Marienkrankenhaus Siegen für TP3

Rationale des Morphologieprojektes ist die Optimierung der morphologischen Diagnostik und die Optimierung der Vernetzung mit den anderen diagnostischen Teilbereichen.

Qualitätssicherung auf Experten-Ebene

Im Sinne der Qualitätskontrolle muß das Diagnostik-Verhalten der Referenz-Institutionen der morphologischen Leukämie-Diagnostik kontrolliert werden. Hierbei geht es naturgemäß nicht um die Überprüfung der fachlichen Kompetenz, sondern um die Frage, ob jede Institution den gleichen diagnostischen Kriterien folgt. In diesem Sinne wurde überprüft, inwiefern die Gruppen in ihren Diagnostik-Ergebnissen übereinstimmen.

Da Experten für morphologische Leukämie-Diagnostik sich erfahrungsgemäß scheuen, in kontroversen Grenzfall-Situationen eine eigene Diagnose öffentlich zur Diskussion zu stellen, wurde das Instrument des anonymisierten Ringversuchs eingesetzt und in einem ersten Versuch mikroskopische Präparate aus dem Grenzgebiet zwischen MDS und AML versandt. Dabei gaben die Experten recht unterschiedliche Blasten-Prozentsätze an, wie die Tabelle zeigt. Aus solch unterschiedlichen Beurteilungen ergeben sich nominell unterschiedliche Diagnosen und

	Fall 1	Fall 2	Fall 3
Blasten unter 5%	8 Untersucher	1 Untersucher	
Blasten 5 - 9%	4 Untersucher	4 Untersucher	
Blasten 10 - 19%		5 Untersucher	
Blasten 20 - 29%		2 Untersucher	2 Untersucher
Blasten 30 - 39%			7 Untersucher
Blasten 40 - 59%			3 Untersucher

Prognose-Scores. Auch andere Parameter wie Dysplasie-Beurteilung etc. wurden untersucht (www.marienkrankenhaus.com). In einem zweiten Ansatz wurde untersucht, welche Zellen unterschiedlich und welche einheitlich bezüglich der Blastenfrage beurteilt werden. Abbildung 1 zeigt, wie viele der Zellen der Videoprints von den einzelnen Untersuchern als Blasten bezeichnet wurden. In den Abbildungen 2 und 3 kann man nachschauen, welche Zelle wie viele „Blasten-Voten“ erhalten hat. Auch hier ergeben sich sehr deutliche Unterschiede.

Qualitätssicherung für die Kompetenz-Netz-Teilnehmer

Die mikroskopisch-diagnostische Kompetenz der Netz-Teilnehmer wird in Ringversuchen in Kooperation mit Instand e.V. (Institut für Standardisierung und Dokumentation im Medizinischen Laboratorium e.V.) und der Arbeitsgemeinschaft Labor in der DGHO regelmäßig auf freiwilliger Basis überprüft. Für die mikroskopier-technische

Allgemeinheit werden Ringversuche organisiert, bei denen jeder Teilnehmer zwei Knochenmarkpräparate erhält. Die Ergebnisse werden schriftlich-tabellarisch mitgeteilt und können im Internet (siehe oben) nachgesehen werden; zusätzlich werden diagnostische Hilfen gegeben. Besonders interessierte Gruppen nehmen an Instand-Ringversuchen mit 10 Einzelpräparaten und individueller Beurteilung/Beratung teil. Die Ergebnisse für MDS, AML und die Remissionsbeurteilung sind in den Abbildungen 4 bis 6 dargestellt. Es fällt auf, dass es besondere Schwierigkeiten gibt bei Myelodysplasien und bei der Remissionsbeurteilung bei akuten Leukämien. Letzteres sollte besonders beachtet werden, da die Remissionsbeurteilung in den Studien nicht einer zentralen Kontrolle unterliegt.



Weiteres Vorgehen

Die Experten-Ringversuche werden ausgeweitet; sie werden für alle interessierten Gruppen geöffnet. Die Auswertung erfolgt stratifiziert nach dem Kriterium Referenzdiagnostiker versus Kompetenznetz-Teilnehmer. Es bleibt abzuwarten, ob durch derartige Untersuchungen und die darauf folgenden Diskussionen eine Konvergenz der diagnostischen Strategien erreicht werden kann.

Eine Internationalisierung wird angestrebt, um zu untersuchen, ob die Diskrepanz der Referenzdiagnostiker ein rein deutsches oder ein universelles Problem ist. Neben der regelmäßig durchgeführten Telemikroskopie soll eine regelmäßig stattfindende interdisziplinäre Internet-/Telefonkonferenz der Referenz-Diagnostiker etabliert werden, um Problemfälle gemeinsam diskutieren zu können.

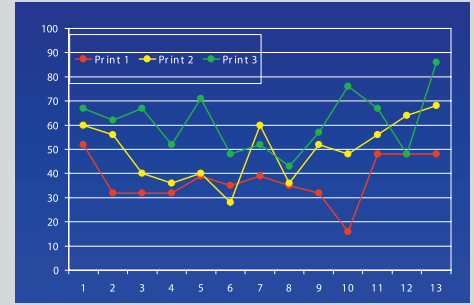


Abbildung 1: Auf drei Videoprints sollten Referenzdiagnostiker alle Zellen markieren, die sie als Blasten bezeichnen würden. Die Abbildung gibt die Blasten-Prozentsätze der 13 Untersucher wieder.

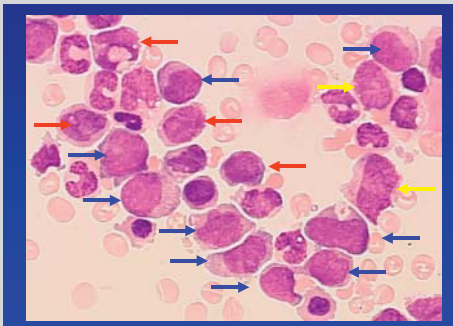


Abbildung 2: Original-Videoprint Nr. 1, auf dem die Referenz-Diagnostiker die Zellen markieren sollten, die sie als Blasten bezeichnen würden. Blau markierte Zellen wurden von mindestens 12 der 13 Untersucher als Blasten bezeichnet; rote Pfeile stehen für 5 bis 11 und gelbe Pfeile für 3 bis 4 Blasten-Voten.

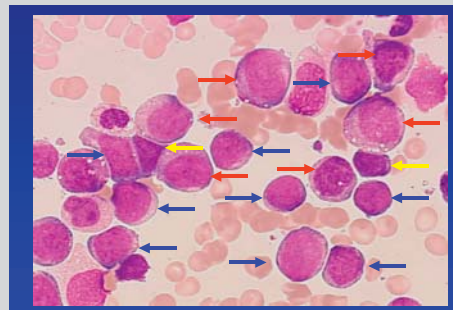


Abbildung 3: Original-Videoprint Nr. 3

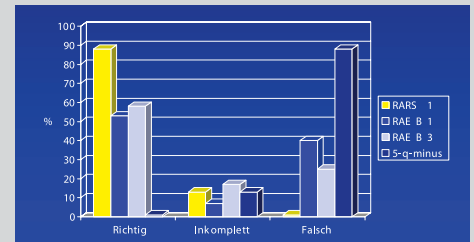


Abbildung 4: Ergebnisse der Instand-Ringversuche mit MDS-Präparaten. „Richtig“ bedeutet hier, dass der Teilnehmer das MDS erkannt hat. „Inkomplett“ bedeutet, dass die Diagnose nur als Verdachtsdiagnose angegeben wurde oder dass eine andere als geforderte MDS-Kategorie diagnostiziert wurde. „Falsch“ bedeutet, dass die geforderte Diagnose auch nicht als differentialdiagnostische Möglichkeit angegeben wurde.

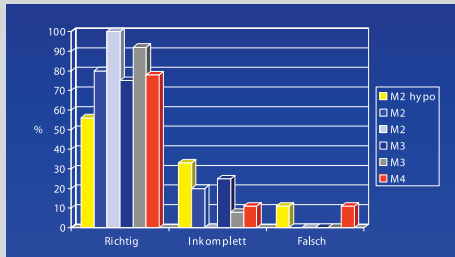


Abbildung 5: Ergebnisse der Instand-Ringversuche mit AML-Präparaten.

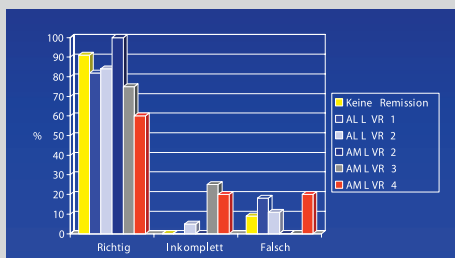


Abbildung 6: Ergebnisse der Instand-Ringversuche mit Remissions-Präparaten. Nur in einem der verteilten Präparate bestand eine Leukämie-Persistenz, die anderen stellen VR-Präparate dar. „Inkomplett“ bedeutet hier, dass fälschlicherweise der „Verdacht auf ein Rezidiv oder eine Blastenpersistenz“ angegeben wurde. „Falsch“ heißt, dass der Teilnehmer fälschlich eine sichere Leukämie-Persistenz diagnostiziert hat.

Qualitätssicherung der zentralen Diagnostik bei Leukämien

Zytogenetik

H. Rieder, Universität Marburg für TP4

Bei der Qualitätssicherung in der zytogenetischen Diagnostik müssen prinzipiell Analysen an Metaphasechromosomen von denen an Interphasezellkernen getrennt betrachtet werden. So sind bei der Untersuchung von Metaphasechromosomen die eingesetzten Kulturverfahren zur Gewinnung von mitotischen Zellen von entscheidendem Einfluß, weil sie die Qualität und Auflösung sowohl der Chromosomenbandenfärbung als auch der molekularzytogenetischen Verfahren bestimmen. In einer Umfrage bei insgesamt 31 Institutionen in Deutschland und Österreich zeigte sich, dass bei einzelnen Entitäten von hämatologischen Neoplasien äußerst unterschiedliche Kultivierungsverfahren angewandt werden. Die Anzahl der analysierten Metaphasen ist maßgebend für die Wahrscheinlichkeit, dass eine chromosomal aberrante Zellpopulation aufgedeckt wird. Hier zeigte die Umfrage, dass im Median 20 Zellen in Teilung ausgewertet werden. Diese Anzahl entspricht internationalen Empfehlungen. Der Zeitaufwand für die komplette Analyse einer Metaphase wurde im Median mit 8 min. angegeben. Die Spannweite betrug 1-35 min und dürfte zum Teil den bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen unterschiedlichen Anteil von höhergradig veränderten und/oder auf Grund eingeschränkter Chromosomenmorphologie schwierig zu analysierenden Chromosomen-

sätzen widerspiegeln.

Die Analyse von Interphasezellkernen erfolgt über Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung mit geeigneten DNA-Sonden (Interphase-FISH). Die Auswahl der Sonden, das eingesetzte Hybridisierungsverfahren sowie die bei der Analyse verwendete Mikroskop-Einrichtung sind für das Ergebnis ausschlaggebend. In der Umfrage boten 90% der Institutionen FISH-Analysen an. Darunter befanden sich Angebote für mehr als 15 unterschiedliche Translokationen bzw. Bruchereignissen, die zum Teil selbst angefertigte Sonden umfaßten. Für die Qualitätssicherung in der Zytogenetik sind daher folgende Maßnahmen geplant:

- Erstellung von Konsensus-Protokollen für Verfahren und Auswertung
- Erarbeitung eines Maßnahmenkatalogs zur Labor-internen Qualitätssicherung
- Einrichtung eines zentralen Begutachtungskomitees einschließlich einer stichprobenartigen Überprüfung von Chromosomenbefunden

Ergänzend hierzu bietet sich als Forum für den Austausch über aktuelle Neuerungen in der Zytogenetik bei Leukämien die seit nunmehr über 15 Jahren jährlich stattfindende Tumorzytogenetische Arbeitstagung an. Praktische Fertigkeiten können in dem ebenfalls jährlich angebotenen Workshop „Tumorzytogenetik – hämatologische Neoplasien“ erlernt und erprobt werden.

Qualitätssicherung der zentralen Diagnostik bei Leukämien

› Immunphänotypisierung

R. Schabath, W. D. Ludwig, Universität Berlin für TP 4

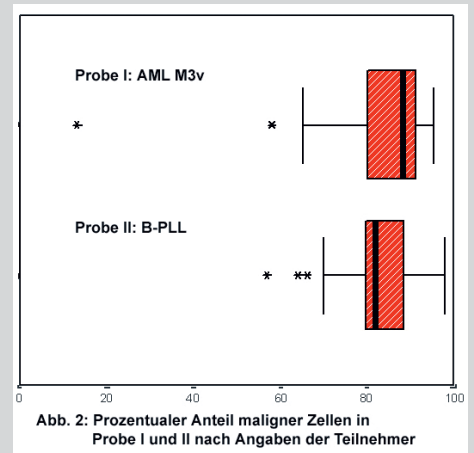
Die Immunphänotypisierung ist eine technisch anspruchsvolle Methode, die verschiedenen Einflussfaktoren unterliegt. Diese können zu falschen Messungen bzw. Ergebnissen und somit schließlich zu Fehlinterpretationen führen. Schon die unterschiedliche Gewinnung und Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials in der präanalytischen Phase beeinflusst die Messergebnisse. Weiterhin beispielhaft anzuführende potentielle Störquellen während des Analyseprozesses sind die Qualität der optischen Bank (Laser und Detektoren des Durchflußzytometers), Alter der verwendeten Antikörperkonjugate oder die verwendete Auswertungs- („Gating“)-Strategie. Schließlich unterliegt die Ergebnis-Interpretation und endgültige Diagnosestellung der jeweiligen Erfahrung und Methodik des befundenden Arztes. Um diese Störfaktoren möglichst zu minimieren, ist die Einführung und Anwendung einheitlicher Standard Operating Procedures (SOP) unabdingbar. Innerhalb unseres Projektes haben wir hierzu bereits verschiedene SOP erstellt, die für die wesentliche Arbeitsschritte – beginnend bei der Probengewinnung bis zur Messung der Proben – ein einheitliches Vorgehen vorschlagen. Weitere Schritte hin zu einer Vereinheitlichung der durchflußzytometrischen Diagnostik werden in Absprache mit anderen international tätigen Gruppen wie der Niederländischen Vereinigung zur Immunphänotypisierung hämatologischer Neoplasien (SIHON) und der europäischen Arbeitsgruppe für klinische Zellanalyse (EWGCCA) durchgeführt.

Zur Qualitätssicherung der immunologischen Diagnostik bieten sich Ringversuche an. Diese sollten idealer Weise alle Schritte der Immunphänotypisierung (präanalytischen, analytischen und postanalytischen

Arbeitsschritte) umfassen und erkannte Fehler in Zukunft vermeiden bzw. ursächlich korrigieren.

In einem Vorlauf zu ersten Ringversuchen, an dem sich 7 Labore beteiligten, wurden im Oktober 2001 die durchflußzytometrischen Daten von 85 Patienten hinsichtlich methodischer Aspekte wie Gerätestatus und Kompensation sowie diagnostischer Übereinstimmung zentral ausgewertet. Die Ergebnisse sind auf dem Kompetenznetz-Symposium im Januar 2002 in Heidelberg ausführlich dargestellt und diskutiert worden. Sie zeigten eine große Variation im Gerätestatus, wobei die von den einzelnen Zentren gestellten Diagnosen jedoch im Referenzbefund durchweg bestätigt wurden. Wir beschlossen daraufhin im Juni 2002 mit Unterstützung von Instand e.V. mit Ringversuchen zu beginnen. Hierbei lag der Schwerpunkt zunächst auf der post-analytischen Phase – hauptsächlich der Dateninterpretation. Durch den Versand von Listmode Daten und Ausstrichpräparaten von 2 Patienten (AML-M3v und B-Prolymphozytenleukämie, Abb. 1) an die einzelnen Kliniken sollte vor allem die Gating-Strategie und die diagnostische Genauigkeit überprüft werden. Bei der Messung der Proben wurde das Konsensus-Panel des Kompetenznetzes zur Diagnose akuter Leukämien sowie ein speziell für den Ringversuch zusammengestelltes Lymphom-Panel verwendet, beide in Dreifarben-Ansätzen.

Gefragt wurde nach: (1) der morphologischen Diagnose, da der Blick durch das Mikroskop zu einer rationalen Auswahl des Antikörperpanels nach wie vor unabdingbar ist; (2) der Diagnose gemäß Immunphänotyp; (3) dem Anteil an malignen Zellen in der jeweiligen Probe; (4) einer quantitativen Einschätzung des Anteils von Granulozyten,



Monozyten, Lymphozyten und neoplastischen Zellen anhand eines CD45-SSC-Plots und (5) weiterführenden Untersuchungen, die man durchführen könnte (Zusatzpunkte).

Insgesamt meldeten sich 86 Teilnehmer deutschlandweit für den Ringversuch an, von denen uns 81 Rückmeldungen (94%) erreichten. Die Bestehensgrenze lag bei 60% aller möglichen Punkte. Insgesamt konnten 77 Labore erfolgreich zertifiziert werden (95%). Von den 4 nicht zertifizierten Teilnehmern wurden Diagnosen gestellt, die zu falschen therapeutischen Entscheidungen geführt hätten. Die Ergebnisse der Fragen (3) und (4) zeigten bedingt durch das individuelle „Gating“ der Teilnehmer eine erhebliche Spannweite (Abb. 2). Eine ausführliche Darstellung des Ringversuchs 2002 ist auf den Seiten des Kompetenznetzes abrufbar:

www.kompetenznetz-leukaemie.de

(-> Ärzte -> Diagnostik -> Immunphänotypisierung -> Ringversuche).

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass im Bereich der Durchflußzytometrie Bestrebungen zur Standardisierung und Qualitätssicherung dringend notwendig sind. Die reine Evaluation der diagnostischen Kompetenz der Labore muss hierbei jedoch von weiteren Bestrebungen zur Standardisierung und Weiterbildung begleitet werden. Basierend darauf werden wir den Ringversuch des nächsten Jahres konzipieren und weiter ausbauen.

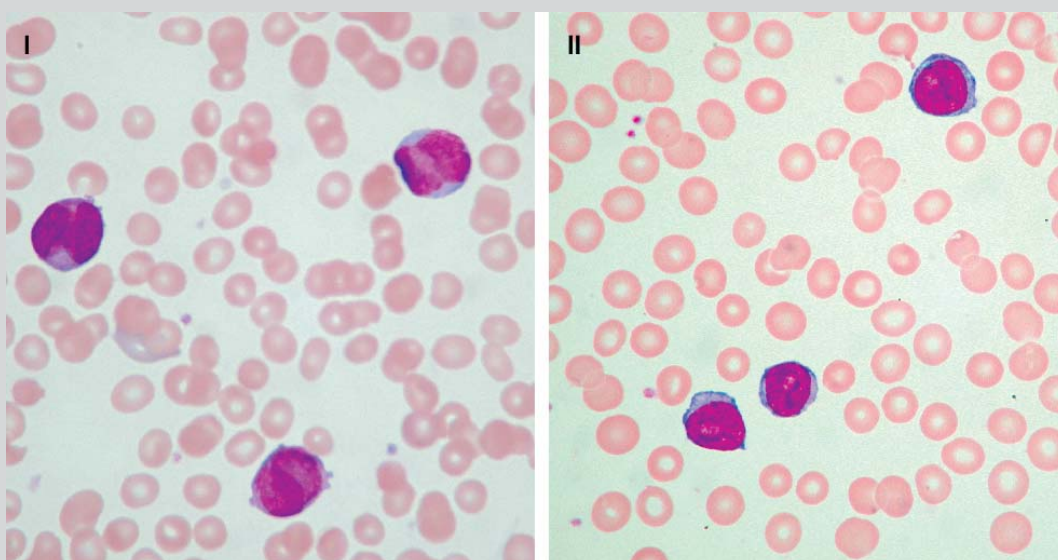


Abb. 1: Morphologie Probe I und II



Qualitätssicherung der zentralen Diagnostik bei Leukämien › Molekulargenetik

T. Raff, M. Kneba, Universität Kiel für TP6

Nachdem molekulargenetische Untersuchungen in wenigen Jahren den Sprung vom Labor ans Krankenbett vollzogen haben und ihre Ergebnisse zu Entscheidungen im Rahmen von Therapiestudien herangezogen werden, kommt auch der Qualitätskontrolle und -sicherung eine zunehmende Bedeutung zu. Steht bei den Untersuchungen im wissenschaftlichen Rahmen die Richtigkeit des Gesamtergebnisses im Vordergrund, so geht es bei dem Einsatz im Zusammenhang mit der Behandlung des Patienten um die Richtigkeit des einzelnen Ergebnisses, auf dem dann unter Umständen eine Therapieentscheidung fußt. Das bezieht sich sowohl auf qualitative Untersuchungen wie z.B. das Vorliegen einer bestimmten Translokation, zunehmend aber auch auf quantitative Untersuchungen zur Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD), die Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Therapie bzw. das individuelle Rezidivrisiko des Patienten erlaubt.

Das Teilprojekt Molekulargenetik/Minimale Resterkrankung hat im Rahmen des Kompetenznetzes unter der Federführung von T. Burmeister (Berlin) und A. Weissner sowie A. Hochhaus (beide Mannheim) daher zwei Ring-

versuche zur Qualitätskontrolle der qualitativen und quantitativen molekulargenetischen Diagnostik des bcr/abl-Fusionsgens durchgeführt, die bei der chronischen myeloischen Leukämie und Ph+-ALL eingesetzt wird. Besondere Bedeutung erhalten diese Untersuchungen auch dadurch, dass eines der zentralen neuen Therapieprinzipien für diese Erkrankungen die Inhibition des Genproduktes des bcr/abl-Fusionsgens durch den Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib (STI571, Glivec) ist. Bei diesem Ringversuch wurden mit einer bekannten Zahl an Tumorzellen kontaminierte Blutproben an die teilnehmenden Labors mit dem Auftrag versandt, festzustellen, ob und in welcher Menge Tumorzellen in diesen Proben vorhanden sind. Erfreulicherweise zeigte sich bei der Auswertung der Ergebnisse eine hohe Übereinstimmung sowohl hinsichtlich des Vorhandenseins der Tumorzellen als auch der quantitativen Reihung der Proben; nicht direkt vergleichbar waren die Ergebnisse bezüglich absoluter Kopien des Fusionsgentranskripts bzw. deren Verhältnis zu einem Referenzgen. Eine solche direkte Vergleichbarkeit bleibt jedoch das Ziel künftiger Ringversuche unseres Teilprojektes.

Eine weitere, über den Rahmen des Kompetenznetzes hinausgehende Maßnahme zur Qualitätssicherung ist die Teilnahme mehrerer Studiengruppen, die quantitative MRD-Diagnostik bei akuter lymphatischer Leukämie mit Hilfe spezifischer Immungen-Rearrangements durchführen, an der im April 2002 gegründeten European Study Group on Minimal Residual Disease Detection in ALL (ESG MRD-ALL, Leiter: Prof. J. J. M. van Dongen, Rotterdam). Im Rahmen dieser europäischen Gruppe wurden bisher zwei Ringversuche durchgeführt, in denen sowohl die Detektion spezifischer Immungen-Rearrangements als auch die quantitative Bestimmung der MRD im Verlauf verglichen wurden. Die teilnehmenden deutschen Laboratorien erzielten bei diesen Versuchen im europäischen Vergleich gute Resultate, so dass in dieser Hinsicht ein hohes qualitatives Niveau für die klinischen Studiengruppen gesichert ist.

Wie viele Patienten mit AML werden in Deutschland in klinischen Studien behandelt?

D. Messerer, M. Dugas, T. Müller, J. Hasford, Universität München

Aufgrund von Ein-/Ausschlusskriterien wird nur ein Teil aller Patienten einer Diagnose für eine klinische Studie rekrutiert. Daher kann die externe Validität von Studienergebnissen nicht garantiert werden. Die Repräsentativität der rekrutierten Patienten ist das wichtigste Kriterium für die externe Validität und muss daher bestimmt werden. Im folgenden wird untersucht, wie viele Patienten mit AML in Deutschland in klinische Studien aufgenommen werden und wie hoch die externe Validität der AML-Intergroup ist. Die AML-Intergroup stellt den Rahmen für die fünf im Rahmen des Kompetenznetzes rekrutierenden, multizentrischen AML-Therapiestudien dar (AMLCG Münster, Prof. Dr. Th. Büchner; München, Prof. Dr. W. Hiddemann; AML HD Ulm, Prof. Dr. H. Döhner; SHG Dresden, Prof. Dr. G. Ehninger; SHG Hannover, Prof. Dr. A. Ganser, Prof. Dr. G. Heil; OSHO Leipzig, Prof. Dr. D. Niederwieser, PD Dr. L. Uharek). In der Altersklasse der 15-19-jährigen wurden auch die Patienten der pädiatrischen Therapiestudie AML-BFM 98 (Frau Prof. Dr. U. Creutzig) berücksichtigt.

Um die Repräsentativität der AML-Patienten in Deutschland beurteilen zu können, müssen die Inzidenzen, die aus den in den Zentren der Therapiestudien dokumentierten Patienten für

die Jahre 2000 und 2001 errechnet worden sind, mit den international publizierten Inzidenzen verglichen werden, da bislang keine gültigen AML-Inzidenzen für Deutschland veröffentlicht worden sind. Die Inzidenzen errechnen sich aus der Anzahl der neu erkrankten AML-Patienten eines Jahres bezogen auf 100.000 Einwohner in Deutschland je Geschlechts- und 5-Jahres-Altersklasse.

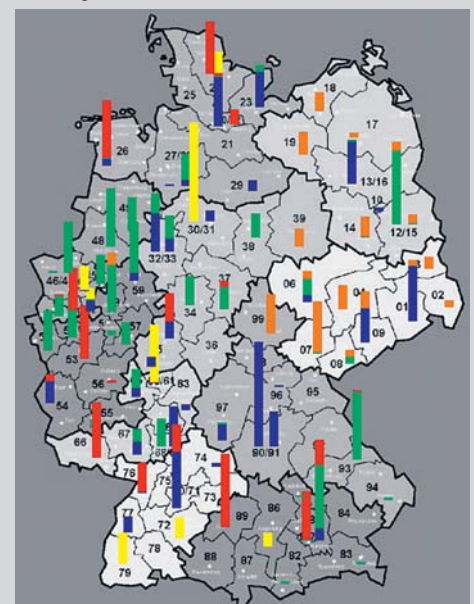
Der Vergleich der AML-Inzidenzen aus den internationalen Krebsregistern (Tab. 1 ab Spalte 4) zeigt eine große Übereinstimmung der Kennzahlen für Patienten unter 60 Jahren. Im höheren Alter variieren die Kennziffern stärker, die Inzidenzen von SEER steigen bis auf 28 Fälle pro 100.000 Einwohner an.

Unter der Annahme, dass die Inzidenzen der Krebsregister wahr und auch für Deutschland annähernd gültig sind, können sie mit den Inzidenzen der deutschen Therapiestudien (AML Intergroup und AML-BFM 98, Spalte 2-3) in Beziehung gesetzt werden. Hier wurde nicht unterschieden, ob die Patienten protokollgerecht behandelt oder wegen eines Ausschlusskriteriums nur dokumentiert und außerhalb des Protokolls geführt werden; entscheidend ist der Kontakt zur Studiengruppe.

Der Vergleich lässt erkennen, dass jüngere Patienten in Deutschland mit größerer Wahr-

scheinlichkeit einer Therapiestudie zugeführt werden als ältere. Das entspricht den Einschlusskriterien einiger Studienprotokolle und der allgemeinen klinischen Erfahrung, dass ältere Patienten häufiger mit individuell angepassten Therapieschemata behandelt werden. Wie groß ist daher die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Therapiestudien auf alle AML Patienten in Deutschland, d.h. wie hoch ist die Repräsentativität der Studien?

Abbildung 1



- SHG Dresden, Prof. Dr. G. Ehninger
- AMLCG Münster, Prof. Dr. Th. Büchner, Prof. Dr. W. Hiddemann
- AML HD Ulm, Prof. Dr. H. Döhner
- OSHO Leipzig, Prof. Dr. D. Niederwieser, PD Dr. L. Uharek
- SHG Hannover, Prof. Dr. A. Ganser, Prof. Dr. G. Heil

Tabelle 1: AML-Inzidenzen

Alter	Inzidenzen (x 100,000 der Bevölkerung)									
	AML Studien AML-Intergroup und AML-BFM 98		The Leukaemia Research Fund UK 1984-93		SEER White 1995-1999		Netherlands Cancer Registry 1994-1998		Saarland 1980-1999	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
15-19	0,8	0,5	0,8	0,6	0,9	-	1,1	0,7	0,3	0,5
20-24	0,6	0,8	0,7	0,9	1,3	1,1	1,0	0,8	0,4	0,5
25-29	0,7	0,7	1,0	0,5	1,1	0,9	1,0	0,8	0,8	0,9
30-34	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,7	1,5	1,2	1,7
35-39	1,0	1,2	1,1	1,1	1,3	1,2	1,0	1,9	0,6	1,1
40-44	1,3	1,3	1,4	1,5	1,9	1,8	1,7	1,9	1,7	1,5
45-49	1,7	1,8	1,6	1,8	2,1	2,3	2,4	2,1	3,0	2,0
50-54	2,3	1,7	2,8	2,7	4,0	3,3	3,5	2,9	2,4	1,6
55-59	3,7	3,3	4,2	2,9	4,9	4,6	4,4	4,7	4,0	2,4
60-64	4,0	3,1	6,5	3,9	8,3	6,5	9,2	4,5	6,2	3,3
65-69	4,3	3,6	8,5	5,5	14,8	8,7	10,9	6,9	8,4	4,7
70-74	4,1	3,2	11,7	7,5	21,6	11,8	14,0	7,7	11,8	4,9
75-79	3,7	1,5	14,6	7,9	25,8	14,6	23,0	13,4	9,9	8,8
≥80	1,8	0,9	-	-	28,3	17,9	21,0	12,6	14,7	5,6

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist altersabhängig. In den jüngeren Altersklassen darf angenommen werden, dass die Patienten stets in einer der Studiengruppe behandelt werden, während die alten Patienten auffällig selten in der AML-Intergroup dokumentiert werden. Das heißt, dass keine umfassenden Erfahrungen mit den Therapieprotokollen in der älteren Altersgruppe vorliegen.

In Abbildung 1 werden die Zentren, die in Deutschland AML-Patienten nach multizentrischen Protokollen im Rahmen der Kompetenznetze behandeln, dargestellt. Die pädiatrischen Zentren sind – aufgrund der geringen Fallzahl – nicht gesondert markiert.

Datenschutzgesetzgebung und Konsequenzen für das Kompetenznetz Leukämien

K. Adelhard, Universität München

Kompetenznetze in der Medizin und ähnliche Kooperationen sind eine wichtige Chance für die medizinische Forschung. Sie werden jedoch durch zahlreiche Vorschriften erschwert. Dies betrifft auch das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“.

Eine wesentliche Komponente der Vernetzung ist der Aufbau einer telematischen Infrastruktur, die es erlaubt, personenbeziehbare Daten bundesweit zu erfassen, über öffentliche Leitungen, wie das Internet, zu übertragen und in zentralen Datenbanken zusammenzuführen. Das Kompetenznetz Leukämien wird u.a. die Arbeit der diagnostischen Speziallabore unterstützen. Eine gemeinsame Datenbank wird aufgebaut, um die Ergebnisse der Morphologie, Zytogenetik, Molekulargenetik und Immunphänotypisierung für aktuell behandelte Patienten zusammenzuführen. Damit wird die diagnostische Entscheidung schneller herbeigeführt; mit der Therapie der Patienten kann früher begonnen werden.

Ein weiteres wichtiges Ziel des Kompetenznetzes Leukämien ist der Aufbau einer zentralen Materialdatenbank, die die Verknüpfung von Materialproben mit klinischen Daten der Patienten erlaubt. Materialbanken, zu denen auch die Genombanken zählen, stellen hohe Anforderungen an den Datenschutz.

Den inhaltlichen Aufgaben der Kompetenznetze stehen zahlreiche rechtliche Vorschriften gegenüber. Dies sind nicht allein die Datenschutzgesetze der Länder, sondern auch das Strafgesetz und die Strafprozessordnung mit den Bestimmungen zur ärztlichen Schweigepflicht und dem Zeugnisverweigerungsrecht sowie die Berufsordnung der Ärzte.

Aufklärung und Einverständniserklärung der Patienten

Die Speicherung personenbezogener Daten ist nur auf Grund eines Gesetzes oder mit der Einwilligung des Patienten zulässig. Die Teilnahme an den Studien innerhalb des Netzes erfolgt freiwillig. Damit wird die Aufklärung und Einwilligung der Patienten zu einem zentralen Baustein des gesamten Datenschutzkonzepts. In klassischen Studien konzentriert sich die Aufklärung auf die konkreten Ziele der Studie und eventuelle zusätzliche Risiken bei der Entnahme von Biomaterial wie Blut oder Knochenmark. Damit ist die Zweckbindung der erhobenen Daten und des Materials festgelegt

und es kann nicht für andere Forschungsfragen genutzt werden.

Der übergreifende Forschungsansatz der Kompetenznetze erfordert weitergehende Strategien. Hier ist der Zweck allgemeiner gefasst als bei klinischen Studien und die Dauer der Speicherung a priori nicht begrenzt. Gegenüber dem Patienten muss festgelegt werden, wo die Daten gespeichert werden und wer unter welchen Bedingungen Zugriff hat.

Anonymisierung und Pseudonymisierung

Name und Anschrift des Patienten dürfen für Zwecke der Patientenbehandlung verwendet werden. Für die Identifizierung von Patienten in Forschungsdatenbanken eines Kompetenznetzes muss die direkte Patientenidentifikation durch ein Pseudonym ersetzt werden. Das Pseudonym erlaubt die Zusammenführung von Daten aus verschiedenen Quellen ohne den Namen des Patienten preisgeben zu müssen. Technische, organisatorische und juristische Verfahren zur Bildung des Pseudonyms und der Re-Identifizierung werden derzeit von der Telematikplattform erarbeitet und mit den Datenschutzbeauftragten diskutiert.

Verträge und Rechtsform der Netze

Alle Beteiligten müssen auf den korrekten Umgang mit personenbezogenen Daten bzw. biologischen Material verpflichtet werden. Dazu müssen Verfahrensregeln aufgestellt und Verträge zwischen dem Kompetenznetz und den behandelnden Ärzten, den Forschern und den Betreibern der zentralen Datenbank abgeschlossen werden. Dies erfordert, dass das Kompetenznetz eine juristische Person ist. Die Gründung eines eingetragenen Vereins oder einer ähnlichen Gesellschaft ist zwingend. Das Kompetenznetz Leukämien hat die Rechtsform einer Stiftung gewählt.

Die juristische Person legt die Regeln für den Umgang mit den Daten fest. Muster für solche Verträge wurden innerhalb der Telematikplattform erarbeitet und werden nach der abschließenden Bewertung durch die Datenschutzbeauftragten dem Kompetenznetz Leukämien zur Verfügung stehen.

Technische Sicherheit

Die technische Sicherheit muss während der Übertragung und der Speicherung patientenbeziehbarer Daten gewährleistet sein. Wichtige Bausteine sind sichere Hardware und Betriebssystem, Einsatz von Software

nach dem aktuellen Stand der Technik, Verschlüsselung der Daten, sichere Identifizierung und Autorisierung der Nutzer und der Einsatz geschulter Personals.

Durch den Einsatz von Smartcards kann die eindeutige Identifizierung der Nutzer sichergestellt werden. Das deutsche Signaturgesetz unterscheidet dabei mehrere Stufen der Sicherheit. Auf der obersten Stufe stehen qualifizierte Zertifikate, mit denen Dokumente, wie z.B. Arztbriefe rechtssicher unterschrieben werden können. Ein flächendeckender Einsatz solcher Technologien wird erst mit der offiziellen Health Professional Card, dem digitalen Arztausweis, möglich sein.

AK Wissenschaft der Datenschutzbeauftragten

Datenschutz ist Ländersache. Dies erschwert den Aufbau der bundesweiten Kompetenznetze, da in jedem Bundesland eigene Gesetze und Behörden existieren. Für die einheitliche Bewertung wissenschaftlicher Projekte wurde der Arbeitskreis Wissenschaft von den Beauftragten für den Datenschutz gegründet, der auch mit der Telematikplattform zusammenarbeitet. Durch die Kompetenznetze in der Medizin kamen neuartige datenschutzrelevante Fragestellungen auf. Generische Modelle werden derzeit erarbeitet, um akute Probleme lösen zu können. Das Kompetenznetz Leukämien ist daran in der Arbeitsgruppe Datenschutz der Telematikplattform über den Projektleiter des Informationsservers, Herrn PD Dr. Adelhard, und im Koordinierungsrat der Forschungsverbände über sein Vorstandsmitglied, Herrn Prof. Überla, beteiligt.

Ausblick

Gegenwärtig etablieren sich datenschutzrechtliche Standards für die Durchführung von Kompetenznetzen in der Medizin. Dies wurde durch einen langwierigen Diskussionsprozess erreicht, in dem sich die Standpunkte der Forschungsverbände und der Datenschutzbeauftragten angenähert haben. Dies ist ein wichtiges Ergebnis der bundesweiten Förderung. Für das erste Quartal 2003 wird eine abschließende Stellungnahme der Datenschutzbeauftragten zu den generischen Datenschutzmodellen erwartet. Für Materialbanken steht diese Diskussion erst an Anfang.



Präsentation des Kompetenznetzes auf der DGHO/ÖGHO-Jahrestagung in München

U. Berger, G. Strunskus, Mannheim, für die Netzwerkzentrale

Das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ präsentierte sich bei der diesjährigen Tagung der DGHO gleich dreifach: Wie auch schon im Vorjahr wurden die Besucher mittels eines Ausstellungsstandes über die Neuigkeiten aus dem Kompetenznetz informiert. Dabei zeigte sich ein besonders großes Interesse der Tagungsteilnehmer an der von Professor Gassmann aus Siegen (P3) produzierten CD bzw. DVD des sog. Kieler Mikroskopkurses, die kostenlos abgegeben wurde. Der Informationsstand wurde in diesem Jahr erstmals gemeinsam mit den beiden anderen vom BMBF geförderten Kompetenznetzen „Maligne Lymphome“ und „Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ organisiert. Diese drei Netze

baten die Journalisten im Rahmen der Tagung zu einer Pressekonferenz. Auch das wissenschaftliche Symposium „Leukämien“ zum hochaktuellen Thema „Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung“ war wie bei den vergangenen Veranstaltungen gut besucht.

Aufgrund des großen Interesses sind weitere Aktivitäten geplant, zunächst im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin vom 26. – 30. April 2003. Hier wird das Kompetenznetz „Leukämien“ mit einem wissenschaftlichen Beitrag sowie einem gemeinsamen Ausstellungsstand der Kompetenznetze in der Medizin vertreten sein. Schauen Sie doch einfach mal vorbei!

TERMINE

Symposien / Studientreffen

Jahressymposium des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“
Netzwerkkordinator: Prof. Dr. R. Hehlmann
4. – 6.2.2003, DKFZ, Heidelberg

Deutsche ALL-Studiengruppe und AMLCG-Studiengruppe
Prof. Dr. D. Hoelzer, Prof. Dr. T. Büchner
14. – 16.2.2003, Schloss Reisenburg

AML OSHO
Prof. Dr. D. Niederwieser
11. – 12.4.2003, Wörlitz, Hotel zum Stein

AMLSG Ulm
Prof. Dr. H. Döhner
16.5.2003, Hotel Mövenpick Neu-Ulm

AMLCG-Studiengruppe
Prof. Dr. T. Büchner
23.5.2003, Zentralklinikum Münster

1. Bundesweites DHL-Patienten-Forum
in Kooperation mit der Deutschen MDS-Studiengruppe
Prof. Dr. C. Aul
17.5.2003
St.-Johannes-Hospital Duisburg

13. Symposium zur Leukämie- und Lymphomdiagnostik („Kieler Symposium“)
Prof. Dr. W. D. Ludwig
18. – 21.6.2003
Max-Delbrück-Communications-Center Berlin

Deutsche CML-Studiengruppe und 12th International Workshop
Prof. Dr. R. Hehlmann
27. – 28.6.2003, Weinheim

Deutsche ALL-Studiengruppe
Prof. Dr. D. Hoelzer
4.7.2003, Frankfurt
7.11.2003, Frankfurt

Kongresse

109. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
Symposium „Kompetenznetze in der Inneren Medizin: Verknüpfung von Forschung und klinischer Versorgung“
29.4.2003, 8.15 Uhr – 9.45 Uhr
Rhein-Main-Hallen Wiesbaden

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie
5. – 8.10.2003, Basel (Schweiz)

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. K. Adelhard, Dr. U. Berger,
PD Dr. M. Dugas, Prof. Dr. W. Gassmann,
Dr. N. Gökbüget, Prof. Dr. J. Hasford,
PD Dr. A. Hochhaus, Prof. Dr. D. Hoelzer,
Prof. Dr. M. Kneba, Prof. Dr. W. D. Ludwig,
Dr. D. Messerer, Dr. T. Raff, PD Dr. A. Reiter,
PD Dr. H. Rieder, Dr. R. Schabath,
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: Info@kompetenznetz-leukaemie.de