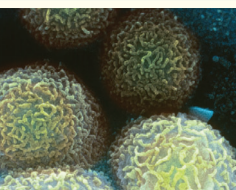


1/2003

Onkologisch[®]

Kolonkarzinom



中外製藥



Springer



Prof. Dr. Gerhard Ehninger,
Dresden

Kolorektales Karzinom – therapeutische Möglichkeiten

Bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom sind die therapeutischen Möglichkeiten vielfältiger geworden. Zur Therapie stehen derzeit unterschiedliche Behandlungsoptionen zur Verfügung:

- intravenöse Monotherapie mit Folinsäure-moduliertem 5-Fluorouracil (5-FU),
- Einsatz von oralen Fluoropyrimidin-basierten Prodrugs und
- Kombinationstherapie von 5-FU/Folinsäure mit Irinotecan oder Oxaliplatin.

„Mit Kombinationstherapien können heute bei Patienten mit kolorektalem Karzinom Remissionsraten von bis zu 50 % erreicht werden.“

Patienten, bei denen ein potenziell kurativer Behandlungsansatz durch sekundäre Resektion der Metastasen möglich erscheint, und Patienten mit günstigen Prognosefaktoren sollten angesichts der deutlich erhöhten antitumoralen Effektivität mit einer Kombination von 5-FU/Folinsäure mit Irinotecan oder Oxaliplatin in der First-line-Therapie behandelt werden. Orale Fluoropyrimidin-basierte Prodrugs (Capecitabin oder Ftorafur/Uracil) stellen eine therapeutische Alternative zur intravenösen Monotherapie mit 5-FU/Folinsäure dar.

Mit Kombinationstherapien können heute Remissionsraten von bis zu 50 % erreicht werden. Mit anschließenden chirurgischen Resektionen können 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 25 % erzielt

werden. Ein therapeutischer Nihilismus entspricht daher nicht mehr dem heutigen Wissensstand.

Wird bei einem Patienten mit kolorektalem Karzinom eine Metastasierung diagnostiziert, sollte rasch eine Kombinationstherapie eingeleitet werden. Selbst wenn die Primärtherapie versagen sollte, können mit einer weiteren Kombination Remissionen erzielt werden.

In kleineren Studien bei Patienten mit kolorektalem Karzinom konnte bereits gezeigt werden, dass durch Untersuchungen zur Expression metabolisierender Enzyme mit hoher Treffsicherheit das therapeutische Ansprechen vorhergesagt werden kann [Pullarkat ST et al. (2001) *Pharmacogenomics J* 1: 65–70; Stoehlmacher J (2001) *Anticancer Res* 21: 3075–3079]. Darüber hinaus stand die Überlebensrate der behandelten Patienten in enger Korrelation mit dem Polymorphismus der Thymidilatsynthase oder der Glutathion-S-Transferase [Pullarkat ST et al. (2001) *Pharmacogenomics J* 1: 65–70; Park D J et al. (2002) *Int J Colorectal Dis* 17: 46–49; Shirota Y et al. (2001) *J Clin Oncol* 19: 4298–4304; Stoehlmacher J et al. (2002) *J Natl Cancer Inst* 94: 936–942]. Die hohe Treffsicherheit sowohl in der Vorhersage der Toxizitäten als auch in der Wirksamkeit der Therapeutika sollte nun in prospektiven, multizentrischen Studien überprüft werden. Wenn die pharmakogenomischen Untersuchungen dieser Prüfung standhalten, könnte individualisiert für jeden Patienten ein Therapieplan erstellt werden.

„Vermutlich wird auch beim kolorektalen Karzinom bald das Zeitalter der „targeted therapy“ anbrechen.“

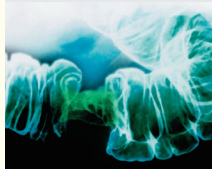
Weitere Therapieoptionen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom werden derzeit in klinischen Studien untersucht: Der Signalweg des Epidermal Growth Factors (EGF) kann durch spezifische Antikörper oder EGF-Tyrosinkinase-Inhibitoren blockiert werden. Ob andere „small molecules“ in der Therapie von Patienten mit kolorektalem Karzinom ebenso wirksam sind wie der selektive Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib bei der chronischen myeloischen Leukämie und den gastralen Stromazelltumoren wird untersucht. Man darf aber vermuten, dass auch beim kolorektalen Karzinom das Zeitalter der „targeted therapy“ bald anbrechen wird.

Bleibt zu hoffen, dass diese Innovationen in einem solidarischen Versicherungssystem allen Betroffenen zugute kommen und den Patienten diese Entwicklungen nicht als falsch verstandene Sparmaßnahme – und aus Angst vor der Auseinandersetzung mit Kostenträgern – vorenthalten werden.



Prof. Dr. Gerhard Ehninger,
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Dresden

INHALT



04 Systemische Chemotherapie des metastasierten Kolonkarzinoms

Prof. Dr. Claus-Henning Köhne,
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Dresden

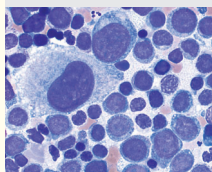


07 Wissenstransfer zeitnah umsetzen

Im Gespräch mit PD Dr. Stephan Schmitz,
Vorsitzender des Berufsverbands der
Niedergelassenen Hämatologen und
Internistischen Onkologen in Deutschland
(BNHO) e. V., Köln

09 Entwicklung neuer Suizidstrategien für die adoptive Immuntherapie

PD Dr. Nadezda Basara und
Prof. Dr. Dr. Axel A. Fauser,
Klinik für Knochenmarktransplantation
und Hämatologie/Onkologie GmbH,
Idar-Oberstein



11 AML-Studiengruppe der Süddeutschen Hämoblastosegruppe

Prof. Dr. Gerhard Ehninger,
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Dresden

13 Experimentelle Knochenmark- und Stammzelltransplantation – Chugai Science Award

15 Service
Zytologieseminare

15 Impressum

Systemische Chemotherapie des metastasierten Kolonkarzinoms

Prof. Dr. Claus-Henning Köhne, Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Der Stellenwert der systemischen Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom ist gesichert. Im Vergleich zu einer supportiven Behandlung verlängert eine systemische Chemotherapie die Überlebenszeit der Patienten und führt in den meisten Fällen zu einer Verringerung Tumor-bedingter Symptome und zu einer Verbesserung der Lebensqualität [1]; davon profitieren auch ältere Patienten [2].

Eine systemische Chemotherapie sollte bei gutem Allgemeinzustand des Patienten frühzeitig eingeleitet werden, da ein Zuwarten bis zum Auftreten Tumor-bedingter Symptome die Prognose verschlechtert [3]. Medikamentöse Therapieoptionen des metastasierten kolorektalen Karzinoms sind:

- die intravenöse Therapie mit Folinsäure-moduliertem 5-Fluorouracil (5-FU),
- der Einsatz oraler Fluoropyrimidin-basierter Prodrugs und
- die Kombinationstherapie von 5-FU/Folinsäure mit Irinotecan oder Oxaliplatin.

Intravenöse Therapie mit 5-FU und Folinsäure

Das Fluoropyrimidin 5-FU ist seit mehr als 40 Jahren die Grundlage für die Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms. Metaanalysen randomisierter Studien zufolge erhöhen sowohl die biochemische Modulation von 5-FU mit Folinsäure im Vergleich zur Monotherapie als auch die 5-FU-Applikation als Dauerinfusion gegenüber einer Bolusgabe die objektive Remissionsrate und verlängern die Zeit bis zur Tumorprogression. Dabei wird die mediane Überlebenszeit jedoch kaum beeinflusst [4, 5]. Mittlerweile hat sich die 5-FU-Dauerinfusion in Kombination mit Folinsäure entweder als de Gramont-Schema oder als AIO-Schema durchgesetzt [7, 8]. Nach einer retrospektiven Metaanalyse von 3.825 Patienten mit einer 5-FU-basierten First-line-Therapie konnten anhand von 4 klinischen Parametern 3 Patientengruppen mit medianen Überlebenszeiten von 6 Monaten

(„poor risk“), 11 Monaten („intermediate risk“) und 15 Monaten („good risk“) unterschieden werden [6].

Fluoropyrimidin-basierte Prodrugs

Die oralen Fluoropyrimidin-basierten Prodrugs Ftorafur/Uracil und Capecitabin besitzen in der First-line-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms eine mit dem Mayo-/NCCTG-Schema vergleichbare antineoplastische Wirksamkeit [9–12]. Capecitabin und Ftorafur/Uracil/Folinsäure sind besser verträglich als die intravenöse 5-FU/Folinsäure-Bolusgabe – Mukositiden oder Neutropenien treten seltener auf. Für Capecitabin ist ein Hand-Fuß-Syndrom charakteristisch. Für Patienten, bei denen eine intravenöse Therapie mit 5-FU-Bolus/Folinsäure vorgesehen ist, sollten Capecitabin bzw. Ftorafur/Uracil in der palliativen Therapie bevorzugt werden. Ob die oralen Prodrugs auch eine modulierte 5-FU-Dauerinfusion in der Kombinationstherapie ersetzen können, wird derzeit in klinischen Studien untersucht.

Kombinationstherapie mit Irinotecan

Die Kombination von Irinotecan mit 5-FU/Folinsäure in der primären Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms erhöht die Rate objektiver Remissionen und verlängert das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben [13–15]. Dabei scheinen besonders Patienten in einem guten Allgemeinzustand (Performance Status 0 nach Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) und mit günstigen prognostischen Parametern – d. h. Normwerten für Laktatdehydrogenase, Bilirubin, Leukozyten und Hämoglobin – sowie Beteiligung von nur einem Organsystem von einer solchen Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit 5-FU/Folinsäure zu profitieren [16]. Irinotecan sollte vorzugsweise mit einer 5-FU-Dauerinfusion kombiniert werden, da bei dieser Kombination eine geringere Toxizität als mit der 5-FU-Bolusgabe beobachtet wird. Die gastrointestinale Toxizität – insbesondere Diarrhöe – ist eine charakteristische Nebenwirkung der Irinotecan-Therapie.

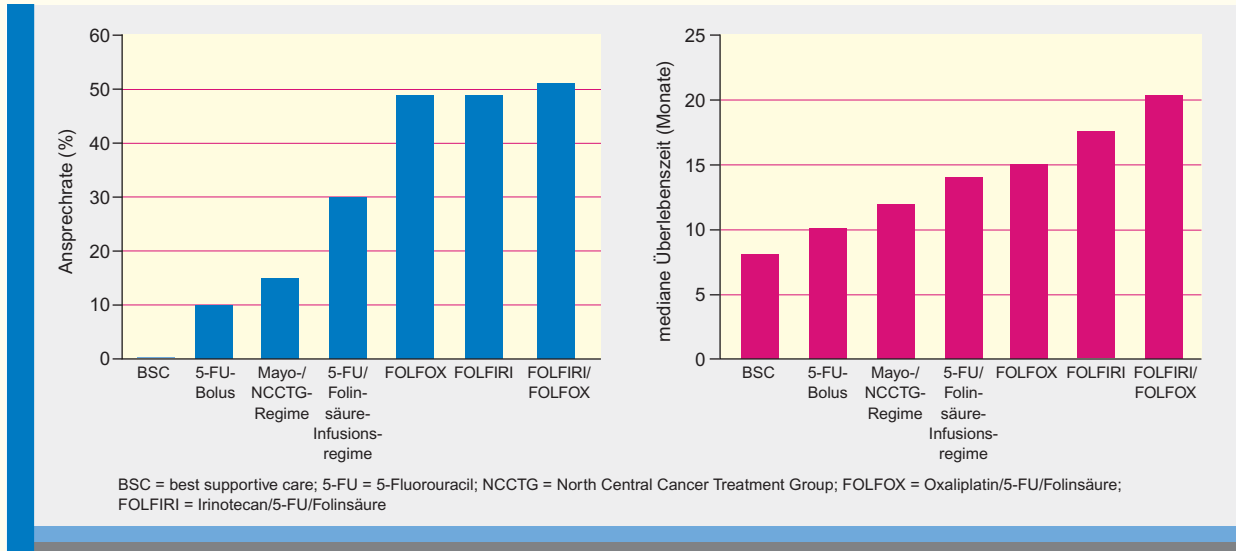


Abbildung 1 ▶ Steigerung der Effizienz der Chemotherapieregime bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom

Darüber hinaus wird unter dieser Behandlung einem vaskulären Syndrom mit Thrombosen und Lungenembolien zunehmend Beachtung geschenkt.

Kombinationstherapie mit Oxaliplatin

Studien zum Einsatz von Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU/Folinsäure zeigten einen Vorteil im Vergleich zu 5-FU/Folinsäure. Die objektive Remissionsrate und das progressionsfreie Intervall werden verbessert, signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben wurden jedoch im Gegensatz zur Irinotecan-Therapie nicht beobachtet. Die wichtigsten limitierenden Nebenwirkungen einer längerfristigen Therapie mit Oxaliplatin sind kumulative neuropathische Symptome, insbesondere die periphere kälteassoziierte sensorische Neuropathie [17–19].

Kombinationschemotherapie oder sequenzielle Behandlung?

Der Stellenwert einer Second-line-Therapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom gilt als gesichert, da in zwei randomisierten Phase-III-Studien gezeigt werden konnte, dass Irinotecan die Überlebenszeit gegenüber einer rein supportiven Behandlung oder einer 5-FU-Dauerinfusion bei gleichzeitiger Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität verlängert [20, 21]. Auch die 5-FU-Dauerinfusion plus Folinsäure in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin ist nach dem Versagen von 5-FU/Folinsäure eine Therapieoption.

Die Frage, ob eine Kombinationstherapie in der First-line-Therapie eingesetzt werden sollte oder ob

ein sequenzieller Einsatz der Substanzen (z.B. Fluoropyrimidin gefolgt von einer Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierter Therapie) eine gleichwertige Strategie darstellt, wird derzeit kontrovers diskutiert. Zumindest in den Studien mit Irinotecan wurde – trotz Einsatz einer Second-line-Therapie – ein Überlebensvorteil festgestellt. Diese Beobachtung kann als Argument für die Kombinationsbehandlung in der First-line-Therapie dienen [14, 15].

Vergleich der Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin in der First-line-Therapie

In 2 Studien wurde die Kombinationsbehandlung von einer 5-FU-Dauerinfusion plus Folinsäure mit Irinotecan oder Oxaliplatin untersucht [22, 23]. Die Kombination von 5-FU/Folinsäure mit Oxaliplatin (FOLFOX4) zeigte gegenüber dem Irinotecan/Folinsäure/5-FU-Bolus (ILF)-Regime eine jeweils verbesserte Remissionsrate sowie ein verlängertes medianes progressionsfreies- und Gesamtüberleben. Die Unterschiede in dieser Studie beruhen wahrscheinlich weniger auf einer unterschiedlichen Wirkungsstärke von Irinotecan oder Oxaliplatin, sondern vor allem auf einer unterschiedlichen Rate der Second-line-Therapien (17% im ILF-Regime versus 52% im FOLFOX-Regime). Zusätzlich wurde ein Schema mit einer 5-FU-Bolusgabe (ILF) und einer 5-FU-Dauerinfusion (FOLFOX) verglichen. In einer weiteren Studie (Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure, FOLFOX, versus Irinotecan/5-FU/Folinsäure, FOLFIRI) bekamen alle Patienten eine 5-FU-Dauerinfusion sowie eine festge-

legte Second-line-Therapie (FOLFOX nach FOLFIRI bzw. FOLFIRI nach FOLFOX) [23]. Beide Therapie-strategien induzierten in der First-line-Therapie eine Remissionsrate > 50 % und eine mediane progressionsfreie Zeit von 8,5 Monaten bzw. 8,1 Monaten sowie eine mediane Überlebenszeit von 20,4 Monaten bzw. 21,5 Monaten. Mit dem konsequenten Einsatz der Substanzen Oxaliplatin bzw. Irinotecan in der First- und Second-line-Therapie kann die mediane Überlebenszeit der Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom deutlich verlängert werden (**Abb. 1**).

In Phase-III-Studien wird derzeit untersucht, ob die oralen Fluoropyrimidin-basierten Prodrugs die Folsäure-modulierte 5-FU-Dauerinfusion in der Kombination mit Irinotecan (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC]-Studie 40015) oder Oxaliplatin (Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie [AIO]) ersetzen können. Außerdem wird untersucht, ob der spezifische Cyclooxygenase-Typ-2 (COX-2)-Inhibitor Celecoxib die antineoplastische Aktivität einer Kombinationstherapie weiter verbessern kann (EORTC-Studie 40015).

Sekundäre Resektion nach systemischer Chemotherapie

Durch die mit der Kombinationstherapie induzierten hohen Remissionsraten können etwa 10 % bis 20 % der Patienten, bei denen initial keine kurative Resektion von Metastasen möglich war, sekundär R0 reseziert werden [24]. Im Verlauf der Therapie sollte daher bei jedem Patienten geprüft werden, ob eine sekundäre Resektion von Metastasen möglich ist (5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit etwa 25 %).

Neue molekulare Ansätze in der Therapie des kolorektalen Karzinoms

Aktuelle Therapiestrategien bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom beinhalten u.a. die Hemmung Wachstumsfaktor-vermittelter zellulärer Proliferations- und Differenzierungsprozesse und Konzepte zur Angiogenese-Inhibition [25].

Bei Patienten mit Tumorexpression des Epidermal Growth Factor (EGF)-Rezeptors und Progression während einer Irinotecan-basierten Therapie konnte der gegen den EGF-Rezeptor gerichtete chimäre Antikörper IMC-C225 (Cetuximab) objektive Remissionen induzieren [26]. In der Kombination mit 5-FU/Folsäure und Irinotecan entweder als 5-FU-Bolus oder als Dauerinfusion sind die Therapieergebnisse in der First-line-Therapie derzeit viel versprechend [26]. Häufigste Nebenwirkung ist eine cha-

rakteristische aknoide Hauttoxizität. Humanisierte Anti-EGF-Rezeptor-Antikörper (EMD72000 oder ABX-EGF und andere) sowie die Inhibition der EGF-Rezeptor (EGFR)-assoziierten Signaltransduktion durch spezifische niedermolekulare intrazellulär wirkende EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren sind weitere Ansätze. Der Stellenwert dieser neuen molekularen Ansätze und der molekularen Prädiktion des Tumoransprechens (u. a. Thymidilatsynthase-, Dihydropyrimidin-dehydrogenase-, Thymidinphosphorylase-Expression im Tumorgewebe) im Sinne einer individualisierten Therapie werden derzeit in klinischen Studien untersucht.

Fazit

Patienten mit potenziell sekundär resektabler Erkrankung und Patienten in gutem Allgemeinzustand (günstige Risikofaktoren) sollten primär eine Kombinationschemotherapie erhalten. Wahrscheinlich sind für Patienten in schlechterem Allgemeinzustand (oder mit anderen Risikofaktoren) eine intravenöse Monotherapie von 5-FU/Folsäure oder orale Fluoropyrimidine eine gute Alternative. ■

Literatur

- [1] Scheithauer W et al. (1993) *BMJ* 306: 752–755
- [2] Köhne CH et al. (2001) *Ann Oncol* 2001 12: 435–442
- [3] Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group (1992) *J Clin Oncol* 10: 904–911
- [4] Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project (1992) *J Clin Oncol* 10: 896–903
- [5] Meta-Analysis Group in Cancer (1998) *J Clin Oncol* 16: 301–308
- [6] Köhne CH et al. (2002) *Ann Oncol* 13: 308–317
- [7] de Gramont A et al. (1997) *J Clin Oncol* 15: 808–815
- [8] Schmoll HJ (2000) *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 241a
- [9] Carmichael J et al. (1999) *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 264 a
- [10] Pazdur R et al. (1999) *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 263 a
- [11] Van Cutsem E et al. (2001) *J Clin Oncol* 19: 4097–4106
- [12] Hoff PM et al. (2001) *J Clin Oncol* 19: 2282–2292
- [13] Saltz LB et al. (2000) *N Engl J Med* 343: 905–914
- [14] Douillard JY et al. (2000) *Lancet* 355:1041–1047
- [15] Köhne CH et al. (2002) *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 134 a
- [16] Knight RD et al. (2000) *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 255 a
- [17] de Gramont A et al. (2000) *J Clin Oncol* 18: 2938–2947
- [18] Giacchetti S et al. (2000) *J Clin Oncol* 18: 136–147
- [19] Grothey A et al. (2002) *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 129 a
- [20] Cunningham D et al. (1998) *Lancet* 352: 1413–1418
- [21] Rougier P et al. (1998) *Lancet* 1998 352: 1407–1412
- [22] Goldberg RM et al. (2002) *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 128 a
- [23] Tournigand C et al. (2001) *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 124 a
- [24] Bozzetti F, Bignami P (2000) *Ann Oncol* 11: 243–244
- [25] Rosen LS (2002) *Curr Opin Oncol* 14: 431–438
- [26] Folprecht G et al. (2003) *Proc Am Soc Clin Oncol* (in press)

Wissenstransfer zeitnah umsetzen

Etwa 90% aller Tumorpatienten werden weitgehend ambulant behandelt. In den letzten Jahren sind daher nahezu flächendeckend Schwerpunktpraxen für Hämatologie und Onkologie entstanden. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen des Kompetenznetzwerks Lymphome das Projekt „Qualitätsmanagement von Lymphompatienten in der Regelversorgung hämatoonkologischer Schwerpunktpraxen“ initiiert.



Interview mit PD Dr. Stephan Schmitz, Vorsitzender des Berufsverbands der Niedergelassenen Hämatologen und Internistischen Onkologen in Deutschland (BNHO) e. V., Köln

■ **Sie sind Leiter des Projekts „Qualitätsmanagement von Lymphompatienten in der Regelversorgung hämatoonkologischer Schwerpunktpraxen“, das im Rahmen des Kompetenznetzwerks Lymphome entstanden ist. Welche Ziele verfolgen Sie?**

Schmitz: Hinter diesem Projekt steht die Idee des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, Informationstransfer im Gesundheitssystem zu fördern, und zwar sowohl horizontal zwischen den verschiedenen Forschungseinrichtungen als auch vertikal, d. h. Transfer neuer wissenschaftlicher Ergebnisse in die Regelversorgung, also direkt zu den Patienten.

■ **Was haben Sie bislang erreicht?**

Schmitz: Unser Projekt ist auf erfreulich große Resonanz bei den niedergelassenen Kollegen gestoßen. Mittlerweile haben sich uns 80 Schwerpunktpraxen angeschlossen, von denen ungefähr 20 Praxen sehr aktiv an verschiedenen Teilprojekten mitarbeiten. Wir haben zwischen den Praxen eine EDV-gestützte Kommunikationsstruktur aufgebaut. Die Koordination erfolgt über unsere Geschäftsstelle. Die teilnehmenden Hämatologen der Schwerpunktpraxen treffen sich regelmäßig, um die Versorgung von Lymphompatienten stetig zu verbessern.

■ **Sie sprachen verschiedene Teilprojekte an. Welche sind dies?**

Schmitz: Wir haben derzeit drei Teilprojekte. Wir wollen zum einen „Evidenz-basierte Medizin“ in der Regelversorgung von Tumorpatienten zuverlässig etablieren. Wir bieten daher Kurse an, um den Teilnehmern

den kritischen Umgang mit publizierten Daten zu erleichtern.

In einem weiteren Projekt geht es darum, den Status quo der jetzigen Behandlung von Lymphompatienten zu ermitteln, eventuelle Defizite zu identifizieren und entsprechende Verbesserungsvorschläge zu erarbeiten.

Das dritte Teilprojekt beschäftigt sich mit der Teilnahme an guten klinischen Studien. Diese möchten wir forcieren, denn Ergebnisse valider klinischer Studien sind die Voraussetzung für medizinischen Fortschritt. Die Studienteilnahme ist ein geeignetes Instrument der Qualitätssicherung und ein entscheidendes Vehikel, um medizinischen Fortschritt zeitnah umzusetzen.

■ **Wie bewerten Sie in diesem Zusammenhang neue Ergebnisse, wenn dies mit einer Off-Label-Verwendung der Medikamente einhergeht?**

Schmitz: Der therapierende Arzt ist laut Gesetz verpflichtet, jeden Patienten gemäß dem Stand des medizinischen Wissens unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts zu behandeln. Darüber hinaus hat das Bundessozialgericht in seinem Urteil vom 19. März 2002 festgehalten, dass es Situationen geben kann, in denen der Arzt verpflichtet ist, off-label zu behandeln und dass diese Off-Label-Therapie erstattungspflichtig ist.

■ **Welche Kriterien nennt das Bundessozialgericht für die Off-Label-Verwendung?**

Schmitz: Erstens muss eine lebensbedrohliche Erkrankung vorliegen, was bei Tumorpatienten der Fall ist. Zweitens darf es keine therapeutische Alternative

mit einem bereits für die Indikation zugelassenen Medikament geben, und drittens müssen wissenschaftliche Belege für die Wirksamkeit der Off-Label-Verwendung vorliegen. Wird also die Überlegenheit einer neuen Therapie im Rahmen einer validen klinischen Studie gezeigt und sind die anderen Kriterien erfüllt, muss der Arzt diese Therapie verschreiben, und das Medikament ist erstattungspflichtig.

■ **Warum nehmen hämatonkologische Schwerpunktpraxen so selten an klinischen Studien teil?**

Schmitz: Die Studienteilnahme ist in Deutschland insgesamt viel zu niedrig. Das hat viele Gründe. Die ungünstigen politischen Rahmenbedingungen sind jedoch der entscheidende Punkt. So wird dem Arzt trotz

„Innovationen müssen grundsätzlich finanzierbar sein.“

eines oft nicht unerheblichen Aufwands keine Aufwandsentschädigung geleistet. Die gesetzlichen Krankenkassen erstatten weder die Medikamentenkosten noch die ärztliche Leistung. Wunsch und Wille der Ärzte, an klinischen Studien teilzunehmen, sind vielfach vorhanden, aber die politischen Rahmenbedingungen müssen sich ändern.

■ **Was müsste konkret geschehen?**

Schmitz: Eine wichtige politische Lösung sehe ich darin, klinische Studien bezüglich ihrer Güte zu zertifizieren und als Qualitätssicherungsuntersuchung auszuweisen. Dies müsste durch ein unabhängiges Institut geschehen, wie z.B. das „Clearing House“ der Deutschen Krebsgesellschaft. Die Teilnahme an solchen zertifizierten Studien sollte von den Krankenkassen unterstützt werden, denn diese Studien dienen der Qualitätssicherung und dem wissenschaftlichen Fortschritt. Von beidem profitiert die Versichertengemeinschaft.

■ **Wieso tut man sich mit politischen Lösungen so schwer, obgleich das Bundesministerium für Bildung und Forschung mit der Förderung der Kompetenznetzwerke signalisiert, das Problem erkannt zu haben?**

Schmitz: In der Tat stellt das Bundesministerium für Bildung und Forschung jährlich etwa 25 Millionen Euro für alle Kompetenznetzwerke zur Verfügung, u. a. mit dem Ziel, die Studienteilnahme zu fördern. Zur gleichen Zeit gibt das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung den Krankenkassen aber das Recht, die für die Behandlung von Patienten in klinischen Studien anfallenden Kosten nicht zu erstatten.

Die Politik muss entscheiden, ob in Deutschland medizinische Forschung und medizinischer Fortschritt gewünscht sind oder nicht.

■ **Innovative Medikamente haben die Therapieoptionen von Tumorpatienten erweitert. Sind Innovationen noch finanzierbar?**

Schmitz: Die Medikamentenkosten stellen ein zunehmendes Problem dar. Innovationen müssen grundsätzlich finanzierbar sein. Die Finanzierbarkeit ist eine relative Frage. Innovative und entsprechend teure Medikamente sollten daher nur von ausgewiesenen Experten auf dem jeweiligen Fachgebiet verschrieben werden. Eine strenge Indikationsstellung stellt sicher, dass diese Medikamente nur dann eingesetzt werden, wenn sie notwendig sind. Dann müssen sie auch bezahlt werden. Daneben trägt die Industrie Verantwortung bei der Preisbildung.

■ **Was halten Sie davon, bei gleichwertigen Präparaten das günstigere zu verordnen ohne dabei gleich auf Generika auszuweichen?**

Schmitz: Das ist das Wirtschaftlichkeitsgebot. Der Kassenarzt ist nach dem Sozialgesetzbuch verpflichtet, unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots zu behandeln.

■ **Ist es sinnvoll, an prophylaktischen supportiven Maßnahmen zu sparen, um die Kosten niedrig zu halten?**

Schmitz: Das ist nicht vertretbar. Wir haben in vielen Bereichen Therapierichtlinien, wie z. B. die Guidelines der American Society of Clinical Oncology zum Einsatz von Zytokinen oder von Antiemetika. Ist die medizinische Indikation gegeben, darf nicht aus Kostengründen auf die Therapie verzichtet werden. Im Übrigen kann ein Verzicht auf die prophylaktische Applikation die Kosten nachträglich in die Höhe treiben.

■ **Welche Änderungen in der Versorgung der Tumorpatienten sehen Sie kurz- und mittelfristig auf Patienten und Ärzte zukommen?**

Schmitz: Ich gehe davon aus, dass der Kostendruck im Gesundheitswesen zunehmen wird, wenn die Politik nicht zu einschneidenden Reformen in der Lage ist. Positiv fällt mir auf, dass die Grenzen zwischen den hämatonkologischen Schwerpunktpraxen und den Krankenhäusern flexibler werden. Dabei hoffe ich auf eine immer bessere Kooperation. Allerdings ist zwingend zu fordern, dass äquivalente Leistungen auch gleich honoriert werden. In diesem Fall des fairen Wettbewerbs sehe ich die niedergelassenen Hämatologen und internistischen Onkologen gut positioniert. ■

Entwicklung neuer Suizidstrategien für die adoptive Immuntherapie

PD Dr. Nadezda Basara und Prof. Dr. Dr. Axel A. Fauser,
Klinik für Knochenmarktransplantation und Hämatologie/Onkologie GmbH, Idar-Oberstein

Die adoptive Immuntherapie wird seit einigen Jahren erfolgreich zur prophylaktischen Eliminierung leukämischer Zellen, zur Rezidivbehandlung bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie und zur Therapie von auf die schwere Immunsuppression zurückzuführenden Epstein-Barr-Virus (EBV)-induzierten lymphoproliferativen Erkrankungen sowie von Cytomegalie-Virus-Infektionen eingesetzt [1–4].

Eine bei der adoptiven Immuntherapie häufig auftretende Komplikation ist die Spender-gegen-Wirt-Krankheit (Graft-versus-Host-Disease, GvHD), die auch im Rahmen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) durch kotransplantierte immunkompetente T-Lymphozyten ausgelöst werden kann [1]. Die Ex-vivo-Depletion der T-Zellen kann die Entwicklung einer GvHD zwar verhindern, jedoch führt die Abwesenheit der T-Zellen zu einem schlechteren Anwachsen des Transplantats, zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos und zu einer höheren Rezidivrate bei der Grunderkrankung. Letztere Beobachtung wird auf den so genannten Transplantat-gegen-Leu-

kämie-Effekt bzw. Transplantat-gegen-Tumor-Effekt (Graft-versus Leukemia-Effect, GvL; Graft-versus-Tumor-Effect, GvT) zurückgeführt, für den ebenfalls eine T-Zell-vermittelte Immunantwort verantwortlich ist [5]. Mit dem Ziel, die positiven Effekte der Infusion allogener T-Zellen, den „adoptiven“ Immunschutz, unter gleichzeitiger Minimierung des GvHD-Risikos zu erhalten, wurde von Tiberghien et al. sowie Bonini et al. die Infusion gentechnisch veränderter T-Zellen vorgeschlagen [6–8]. Diese Zellen sollten das so genannte Selbstmord („Suicide“)-Gen für die Thymidinkinase aus dem Herpes-Simplex-Virus (HSV-tk) tragen, das ihre selektive Eliminierung bei der Entwicklung einer GvHD ermöglichen soll.

HSV-tk-Gen kodiert für virale Thymidinkinase

Suizidgene wurden bereits in einer Vielzahl gentherapeutischer klinischer Studien insbesondere in der Onkologie eingesetzt – besonders häufig das HSV-tk-Gen (Tabelle 1). Dieses kodiert für eine virale Thymidinkinase, ein Enzym, das eine wichtige Rolle im

Merkmal	HSV-tk	LNGFR-2FKBPv-Fas
kodiertes Protein	virale Thymidinkinase	chimäres Protein bestehend aus verschiedenen Domänen
Prodroge	Ganciclovir (GCV)	„artificial dimerizers“ AP1903
Vorteile	→ klinische Erfahrung mit GCV	→ keine Immunogenität → erlaubt Positivselektion transduzierter Zellen → keine Interferenz der Prodroge mit anderen Therapien
Nachteile	→ Behandlung der Cytomegalie-Virus (CMV)-Infektion mit GCV → Antikörper gegen genetisch modifizierte Zellen	→ kaum klinische Erfahrung mit der Prodroge
klinische Studien	ja, Effekt in etwa 60 % der Fälle	derzeit nur präklinische Studien

Tabelle 1 ▶ Vergleich zweier Suizidgene

Zuge der DNA-Synthese spielt. HSV-tk phosphoryliert auch verschiedene Analoge der normalen DNA-Bausteine, u. a. das Guanosin-Analogon Ganciclovir (GCV) zu Ganciclovir-Monophosphat (GCV-MP). Letzteres wird schließlich durch zelluläre Kinasen zu GCV-Triphosphat (GCV-TP) phosphoryliert. GCV-TP inhibiert direkt die DNA-Polymerase. Darüber hinaus führt der Einbau in die DNA zu einem Kettenabbruch [9]. Ein großer Vorteil des Einsatzes des HSV-tk-Gens beruht auf der klinischen Erfahrung mit der für die Negativselektion benutzten Prodroge, dem Nucleosid-analogon Ganciclovir. Ganciclovir wird häufig in der Behandlung von Cytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen eingesetzt und ist relativ nebenwirkungsarm. Die Ganciclovir-Anwendung ist in bisherigen Studien zur adoptiven Immuntherapie mit Suizidgen-exprimierenden Zellen nach Knochenmarktransplantation eingeschränkt, da Ganciclovir als Mittel der Wahl bei CMV-Infektionen angesehen wurde. Kürzlich wurde gezeigt, dass Foscarnet, das transduzierte Zellen nicht eliminiert, eine vergleichbare Effizienz und Toxizität bei der Behandlung von CMV-Infektionen aufweist wie Ganciclovir und dieses folglich ersetzen kann [10].

Ein Nachteil des HSV-tk-Gens ist die Tatsache, dass gegen das Genprodukt, ein virales Protein, eine Immunantwort ausgelöst werden kann. Dies kann zu einer vorzeitigen Eliminierung der genetisch veränderten Zellen führen. Ein solcher Effekt wurde von Bonini et al. beobachtet [8].

Alternativen entwickeln

Aus diesem Grunde ist es nötig, Alternativen zu diesem Suizidsystem zu entwickeln und eventuell klinisch zu erproben.

Ein Gen, welches die theoretischen Anforderungen an ein Suizidgen erfüllt, kodiert für ein von Spencer et al. beschriebenes und von Amara et al. weiterentwickeltes chimäres Protein, das aus drei Komponenten besteht [11, 12]:

- der intrazellulären Domäne des humanen Fas als Effektor-domäne,
- einer Dimerisierungsdomäne (FK-506 binding protein 12, FKBP12) und
- der extrazellulären Domäne des „Nerve Growth Factor Receptors“ (NGFR).

Zellen, die das Gen für low-affinity NGFR (LNGFR)-2FKBPv-Fas exprimieren, werden nach Zugabe eines „Dimerizers“ apoptotisch, da nach Dimerisierung des chimären Proteins die intrazelluläre Domäne von Fas ein proapoptotisches Signal übermittelt. Die extrazelluläre Domäne des chimären Pro-

teins erlaubt eine Aufreinigung transduzierter Zellen über immunomagnetische Techniken.

Dieser Mechanismus wird zurzeit bei der selektiven Eliminierung von Tumorzellen untersucht [13, 14].

Rückgang der Krankheitssymptome

Erste Ergebnisse einer klinischen Studie zur adoptiven Immuntherapie mit gentechnisch modifizierten Lymphozyten wurden 1997 vorgestellt [8]. Wie gezeigt werden konnte, führt die Behandlung mit Ganciclovir bei 2 von 3 Patienten, die eine GvHD entwickelt hatten, zu einer vollständigen Eliminierung der infundierten Lymphozyten sowie zu einem Rückgang der Krankheitssymptome. Bei einem Patienten konnte allerdings keine Eliminierung der infundierten gentechnisch modifizierten T-Zellen durch Ganciclovir-Behandlung erreicht werden. Dieser Patient entwickelte eine chronische GvHD [8].

Ersten klinischen Daten der Gruppe von Tiberghien zufolge konnte nur eine unbefriedigende T-Zelldepletion erreicht werden [7]. Trotzdem gelang in 2 von 3 Fällen eine Resolution der GvHD durch Ganciclovir-Applikation.

Schlussfolgerung

Sowohl das HSV-tk-Gen als auch Fas-induzierte Suizidgenstrategien sind geeignet, um T-Lymphozyten zu kontrollieren. Insbesondere bei dem HSV-tk-Gen zeigten die Ergebnisse klinischer Untersuchungen eine vollständige Eliminierung der infundierten Lymphozyten sowie eine Resolution der Krankheitssymptome. Trotzdem sollten aber auch auf Fas-basierende Suizidgene weiter untersucht werden, da sie eine zusätzliche Verbesserung dieser Therapieansätze möglich erscheinen lassen. ■

Literatur

- [1] Sullivan KM et al. (1989) N Engl J Med 320: 828–834
- [2] Kolb HJ et al. (1990) Blood 76: 2462–2465
- [3] Papadopoulos EB et al. (1994) N Engl J Med 330: 1185–1191
- [4] Riddell SR et al. (1992) Science 257: 238–241
- [5] Horowitz MM et al. (1990) Blood 75: 555–562
- [6] Tiberghien P et al. (1994) Blood 84: 1333–1341
- [7] Tiberghien P et al. (2001) Blood 97: 63–72
- [8] Bonini C et al. (1997) Science 276: 1719–1724
- [9] Tiberghien P et al. (1997) Hum Gene Ther 8: 615–624
- [10] Moretti S et al. (1998) Bone Marrow Transplant 22: 175–180
- [11] Spencer DM et al. (1996) Curr Biol 6: 839–847
- [12] Amara JF et al. (1999) Hum Gene Ther 10: 2651–2655
- [13] Thomis DC et al. (2001) Blood 97: 1249–1257
- [14] Iulucci JD et al. (2001) J Clin Pharmacol 41: 870–879

AML-Studiengruppe der Süddeutschen Hämoblastosegruppe

Prof. Dr. Gerhard Ehninger, Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Während die AML-96-Studie vor dem Abschluss steht, wird die Nachfolgestudie AML 2003 entwickelt. Im neuen Konzept sollen der aktuelle Stand des medizinischen Wissens, die Weiterentwicklung des bisherigen Konzepts der Süddeutschen Hämoblastosegruppe (SHG) und des „Intergroup“-Gedankens, aber auch die ökonomischen Rahmenbedingungen weitgehend integriert werden.

Die Zytogenetik der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) ist neben dem Alter der wichtigste prognostische Faktor. Die Einteilung in eine Niedrig-, Standard- und Hochrisikogruppe ist dabei nicht einheitlich. **Tabelle 1** zeigt einige unterschiedliche Konzepte.

Nach einer aktuellen Analyse von Byrd et al. sollte ein internationaler Konsens über erforderliche Modifikationen angestrebt werden [(2002) Blood 100: 4325–4336]. Dabei sollten auch die Untersuchungen zur Flt3-Mutation berücksichtigt werden [Thiede C et al. (2002) Blood 99: 4326–4335]. Die Flt3-Mutatio-

nen stellen mit 28,1 % die bei der akuten myeloischen Leukämie häufigste Mutation dar. Patienten mit einem hohen Quotienten des mutierten Rezeptors/Wildtyp-Rezeptors haben mit einem medianen Überleben von 10 Monaten eine sehr schlechte Prognose.

Nach Diagnosestellung muss unverzüglich eine Induktionstherapie eingeleitet werden. Sie besteht aus 2 (bis 3) Therapiezyklen. Üblicherweise wird ein Anthrazyklin mit einem Cytosinarabinosid kombiniert. Die zusätzliche Gabe von Etoposid oder hoch dosiertem Cytosinarabinosid wird kontrovers diskutiert. Bei der Promyelozytenleukämie werden gute Induktionsergebnisse mit einer Alltransretinsäure (ATRA)-plus Idarubicin-Behandlung erzielt.

Nach Erreichen einer kompletten Remission ist eine Konsolidationstherapie erforderlich. Eine Überlegenheit der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) wurde nur bei Patienten mit Niedrigrisikozytogenetik belegt. Nach einer allogenen HSCT wurden bei Patienten mit Hochrisikozytogenetik im Vergleich zur autologen HSCT oder Chemotherapie bessere Ergebnisse erzielt. Die Er-

Risikostatus	Klassifizierung der Southwest Oncology Group	Patienten (n = 609)	Klassifizierung des Medical Research Council	Patienten (n = 609)
günstig	inv(16)/t(16;16)/del(16q),t(15;17) mit/ohne sekundäre Aberrationen; t(8;21) ohne del(9q) oder komplexe Karyotypen	121 (20 %)	inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17), t(8;21) mit/ohne sekundäre Aberrationen	130 (21 %)
intermediär	normal, +8, +6, -Y, del(12p)	278 (46 %)	normal, 11q23 Aberrationen, +8, del(9q), del(7q), +21, +22, alle anderen	375 (62 %)
ungünstig	del(5q)/-5, -7/del(7q), Aberrationen 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22) und komplexe Karyotypen (≥ 3 nicht in Zusammenhang stehende Aberrationen)	184 (30 %)	del(5q)/-5, -7, Aberrationen (3q), Karyotypen-Komplex (≥ 5 nicht in Zusammenhang stehende Aberrationen) t(9;22) und t(6;9)	104 (17 %)
unbekannt	alle anderen Abnormalitäten	26 (4 %)	nicht benannte Kategorie	–

inv = Inversion; t = Translokation; del = Deletion

Tabelle 1 ▶ Einteilung der zytogenetischen Risikogruppen der Southwest Oncology Group und des Medical Research Council (modifiziert nach Slovak ML et al., 2000, Blood 96: 4075–4083)

	alle Patienten	günstig	intermediär	ungünstig
allogene Stammzelltransplantation	52 %	63 %	52 %	44 %
autologe Stammzelltransplantation	42 %	71 %	36 %	13 %
Chemotherapie	39 %	35 %	55 %	15 %

Tabelle 2 ▶ 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach Zytogenetik und Behandlungsarm. Ergebnisse der amerikanischen Intergroupstudie (modifiziert nach Slovak ML et al., 2000, Blood 96: 4075–4083)

gebnisse der amerikanischen Intergroup-Studie sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Die Dresdner Transplantationsgruppe hat aufgrund viel versprechender Ergebnisse nach früher allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit Hochrisikozytogenetik [Platzbecker U et al. (2001) Bone Marrow Transplant 27: 543–546] die Strategie in einer Pilotstudie fortgeführt. In der AML-2003-Studie soll nun multizentrisch untersucht werden, ob in der Hochrisikogruppe die Ergebnisse durch eine frühestmögliche allogene Stammzelltransplantation verbessert werden können. Im Rahmen der zentralen Diagnostik sollen auch Ressourcen für eine schnelle Familien- oder Fremdspendersuche bereitgestellt werden.

Konzept der Deutschen Intergroup-Studie

Die Studiengruppen in Deutschland haben sich im Rahmen des Kompetenznetzwerks „Akute und chronische Leukämien“ auf ein Intergroup-Studienkonzept festgelegt. Die Therapie wurde in Anlehnung an die von Mayer et al. publizierte Cancer and Leukemia Group B Studie entwickelt [(1994) N Engl J Med 331: 896–903]. 10 % der Patienten einer Studie werden nach Randomisierung innerhalb der Deutschen Intergroup-Studie behandelt.

Induktionstherapie

In der Deutschen Intergroup-Studie wird bei der Induktionstherapie mit DA (60 mg/m² Daunorubicin als 2-Stunden-Infusion an den Tagen 3, 4 und 5; 100 mg/m² Cytarabin (Ara-C) als kontinuierliche I.v.-Infusion an den Tagen 1 bis 7) am Tag 28 nach Therapiebeginn mit DA I, bei mäßigem Ansprechen am Tag 21 eine Therapiefortführung mit DA II angestrebt. Bei schweren Nebenwirkungen kann das Intervall bis zur klinischen Stabilisierung bzw. peripheren Regeneration ausgedehnt werden.

Bei Patienten der Hochrisikogruppe ist eine allogene Familien- oder Fremdspender-Stammzelltransplantation frühestmöglich indiziert.

Konsolidationstherapie

Die Postremissionstherapie beinhaltet 4 identische Regime AraC (3 g/m² als I.v.-Infusion über 3 Stunden alle 12 Stunden an den Tagen 1, 3 und 5 (also x 6)). Die Postremissionstherapie beginnt 2 bis 4 Wochen nach Eintritt der kompletten Remission. Das folgende Postremissionsregime startet jeweils eine Woche nach Wiedererreichen der Kriterien der kompletten Remission im Blut, jedoch nicht früher als am Tag 28 des vorherigen Regimes.

Konzept der AML-2003-Studie

In der Nachfolgestudie der AML-Studiengruppe der Süddeutschen Hämoblastosegruppe wird ein risikostratifizierter Therapiearm (Studienarm) mit dem Konzept der Deutschen Intergroup-Studie (Standardarm) verglichen.

Die Induktionstherapie wird in beiden Armen einheitlich mit Daunorubicin-AraC durchgeführt. Patienten im Studienarm, die eine Hochrisikozytogenetik (u.a. Verlust von Chromosom 5 oder 7, komplexer Karyotyp) oder eine hohe Flt3-Mutationsrate aufweisen, werden unmittelbar nach Identifikation eines Familien- oder Fremdspenders (zentrales „Fast-Search-Programm“) allogene transplantiert.

Patienten mit Niedrigrisikozytogenetik [t(8;21); inv16] erhalten im Studienarm eine Konsolidationsbehandlung mit den Therapieblöcken iMAC (intermediäre AraC-Dosierung plus Mitoxantron) und MAMAC (M-Amsacrin plus intermediäre AraC-Dosierung).

In der Standardrisikogruppe wird die autologe Konsolidationstherapie beibehalten. Patienten mit Familienspendern erhalten ebenso wie Patienten im Intergroup-Arm eine allogene Stammzelltransplantation.

Die AML-2003-Studie wird von einem intensiven Forschungsprogramm begleitet. Im Rahmen der zentralen Diagnostik wird auch die allogene Spendersuche unterstützt.

Mit der deutlichen Gewichtung der Intergroup-Studie soll die Zusammenarbeit zwischen den Studiengruppen verstärkt und darüber hinaus ein wissenschaftlich und ökonomisch interessantes Konzept verfolgt werden.

Die AML-2003-Studie soll entsprechend der aktuellen Planung im Juni 2003 beginnen. ■

Experimentelle Knochenmark- und Stammzelltransplantation

Anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie im Oktober 2002 wurde erstmals der Chugai Science Award verliehen. Mit dieser Auszeichnung möchte Chugai Pharma auf neue Forschungsansätze auf dem Gebiet der klinischen und experimentellen Knochenmark- und Stammzelltransplantation hinweisen und innovative Ansätze unterstützen.

Der mit 5.000 Euro dotierte Chugai Science Award wurde Markus Y. Mapara, Berlin, und Ulrich Steidel, Düsseldorf, für ihre Forschungsarbeiten zum Thema Knochenmark- und Stammzelltransplantation verliehen.

Zentrale Rolle Antigen-präsentierender Zellen bei der GvL-Reaktion

Die Arbeitsgruppe um Mapara untersuchte am Mausmodell den Einfluss der Antigen-präsentierenden Zellen des Empfängers auf die Graft-versus-Leukämie (GvL)-Reaktion, die nach allogener Transplantation durch Spender-T-Lymphozyten vermittelt wird [1].

Die allogene Knochenmarktransplantation nach myeloablativer Konditionierungstherapie ist häufig die einzige kurative Therapieoption für eine Vielzahl hämatologischer Tumorerkrankungen. Nach myeloablativer Konditionierung kommt es meistens zum kompletten Austausch der Empfängerhämatopoese durch die Hämatopoese des Spenders (= voller Spenderchimärismus). Unter bestimmten Bedingungen kann es jedoch nach allogener Transplantation zur Koexistenz von Empfänger- und Spenderhämatopoese (= gemischter hämatopoetischer Chimärismus) kommen. Wie Untersuchungen vermuten ließen, könnte die Infusion nicht toleranter Spender-Lymphozyten in gemischte hämatopoetische Chimären einen ausgeprägteren GvL-Effekt hervorrufen als die Infusion in volle hämatopoetische Chimären.

Mapara et al. konnten dies bestätigen und zeigen, dass dabei die Antigen-präsentierenden Zellen des Empfängers eine zentrale Rolle spielen: Stoßen die Spender-Lymphozyten auf Antigen-präsentierende Zellen des Empfängers, werden sie von diesen aktiviert, sich gegen die Leukämiezellen zu richten. Mäuse mit gemischtem hämatopoetischen Chimärismus hatten eine ausgeprägtere GvL-Reaktion und damit einen besseren Antitumoreffekt als jene Tiere mit vollem Chimärismus (**Abb. 1**).

Nachteil des GvL-Effekts ist die Entwicklung einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Wie Mapara et al. in ihrem Modell zeigen konnten, blieb die GvL-Reaktion im Wesentlichen auf das lymphohämatopoetische Gewebe begrenzt, und die Anwesenheit von Antigen-präsentierenden Zellen geht nicht

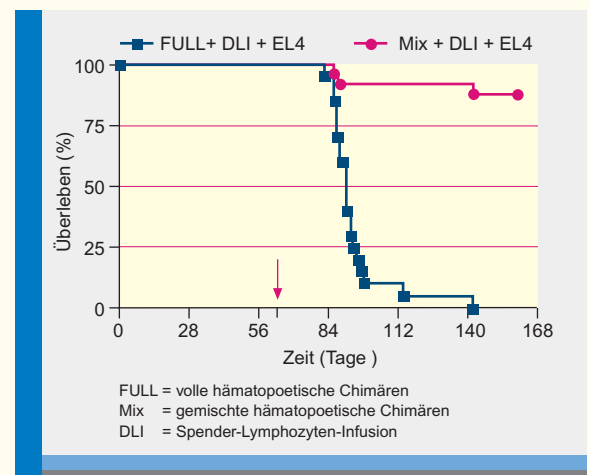


Abbildung 1 ▶ Überlebensrate im Mausmodell nach Infusion von Spender-T-Lymphozyten in gemischte bzw. volle hämatopoetische Chimären (modifiziert nach Mapara MY et al., 2002, Blood 100: 1903–1909)

zwangsweise mit einer GvHD einher. Somit konnte exemplarisch belegt werden, dass GvHD und GvL separiert werden können.

Klinische Relevanz haben die Ergebnisse vor dem Hintergrund der nicht myeloablativen Konditionierungsverfahren, bei denen der immunologische ver-

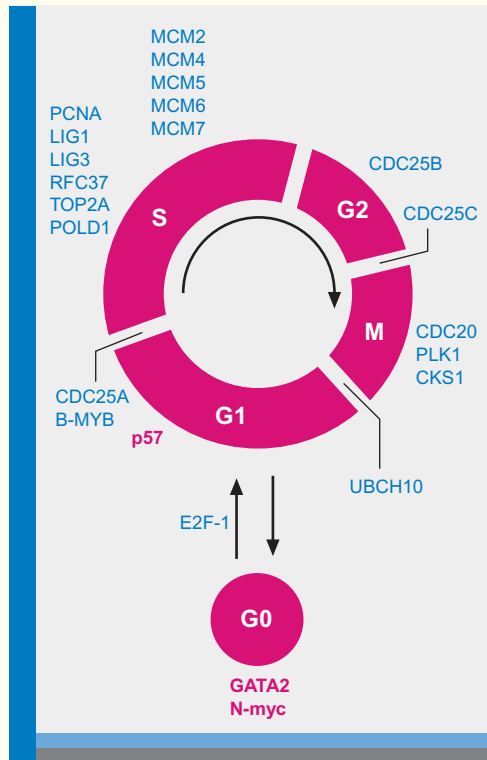


Abbildung 2 ▶ Differenzielle Expression Zellzyklus-assoziiierter Gene in CD34⁺-Zellen des Knochenmarks und des peripheren Bluts. In CD34⁺-Zellen des Knochenmarks stärker exprimierte Gene sind blau dargestellt. Die Gene sind den jeweiligen Zellzyklusphasen zugeordnet, deren Funktion sie regulieren (modifiziert nach Steidl U et al., 2002, *Blood* 99: 2037–2044)

mittelte Antitumoreffekt zentrale Bedeutung hat und es zur Ausbildung eines gemischten Chimärismus kommt. Problematisch ist, dass der gemischte Chimärismus bei den meisten üblichen Konditionierungsverfahren nur transient ist und viele Patienten nach einer gewissen Zeit 100 % Spenderzellen im Knochenmark aufweisen. Es könnte daher sinnvoll sein, die nicht myeloablativen Verfahren so weiter zu entwickeln, dass es zu einem dauerhaften gemischten Chimärismus kommt, der als Plattform für die Anwendung von Spender-Lymphozyteninfusionen dienen könnte.

Blutstammzellen mit unterschiedlichem molekularem Phänotyp identifiziert

Wie die Arbeitsgruppe um Steidl anhand von Genaktivitäts-Analysen zeigen konnte, weisen hämato-

poetische Stammzellen (CD34⁺), die sich innerhalb der Blutbahn bewegen (periphere Blutstammzellen), ein anderes genetisches Programm auf als jene im Knochenmark [2]. Mit diesen Erkenntnissen lassen sich funktionelle Unterschiede zwischen beiden Blutstammzellquellen erklären, die sich beispielsweise im Rahmen der Knochenmark- und peripheren Blutstammzelltransplantation zeigen. Darüber hinaus liefern die Ergebnisse neue Einblicke in die molekulare Biologie und das funktionelle Potenzial der hämatopoetischen Stammzellen. Untersucht wurden insgesamt 1.185 Gene bei 18 Probanden.

Die Hämatopoese funktioniert aufgrund eines ausbalancierten Selbsterneuerungsprozesses, der strengen Regeln unterliegt, die die Differenzierung und Migration der pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen ermöglichen. Welche molekularen Eigenschaften Blutstammzellen besitzen müssen und ob Unterschiede bestehen, die eine Klassifizierung in verschiedene Subgruppen ermöglichen, ist derzeit unklar. Die Ergebnisse von Steidl et al. können dabei einen wichtigen Beitrag leisten. Sie begründen u. a., warum hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark eine höhere Zellzyklus-Aktivität haben als jene aus dem peripheren Blut (**Abb. 2**). Der vollständige Datensatz der Genaktivitäts-Analyse ist auf der Homepage des Deutschen Ressourcen-Zentrums für Genom-Forschung einsehbar: <http://www.rzpd.de>.

Neuere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass hämatopoetische Stammzellen auch in nicht hämatopoetisches Gewebe differenzieren können, z. B. in Hepatozyten, Herzmuskelzellen oder vasculäre Endothelzellen, möglicherweise sogar in neuronale Zellen. Vor diesem Hintergrund könnte das verbesserte Verständnis der Physiologie hämatopoetischer Stammzellen die Basis für innovative Therapieansätze zur Behandlung degenerativer Erkrankungen sein. ■

Literatur

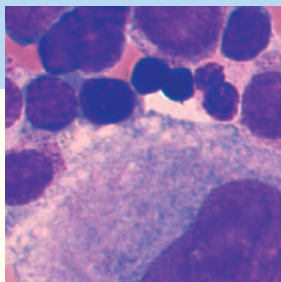
- [1] Mapara MY, Kim YM, Wang SP, Bronson R, Sachs DH, Sykes M, 2002, Donor lymphocyte infusions mediate superior graft-versus-leukemia effects in mixed compared to fully allogeneic chimeras: a critical role for host antigen-presenting cells. *Blood* 100: 1903–1909
- [2] Steidl U, Kronenwett R, Rohr UP, Fenk R, Kliszewski S, Maercker C, Neubert P, Aivado M, Koch J, Modlich O, Bojar H, Gattermann N, Haas, R, 2002, Gene expression profiling identifies significant differences between the molecular phenotypes of bone marrow-derived and circulating human CD34⁺ hematopoietic stem cells. *Blood* 99: 2037–2044

Zytologieseminare

Grundkenntnisse der Feinnadelzytologie

SERVICE

Bei dem jährlich stattfindenden Zytologieseminar werden in diesem Jahr Grundkenntnisse der Feinnadelzytologie vermittelt. Eine Großbildprojektion ermöglicht es allen Teilnehmern, die zytologischen Präparate zu beurteilen und zu diskutieren.



Die eintägigen Zytologieseminare unter der Leitung und Organisation von Roland Fuchs, Eschweiler, und Jörg Thomalla, Koblenz, finden seit 1999 jährlich in Kooperation mit Chugai Pharma statt. Jedes Jahr wird ein Themenschwerpunkt gewählt. Der diesjährige Schwerpunkt ist die Vermittlung von Grundkenntnissen der Feinnadelzytologie.

Im letzten Jahr wurde das Seminar mit der Thematik „Myelodysplastische Syndrome“ erstmalig an zwei Terminen durchgeführt – in Köln und in Potsdam – um dem großen Interesse gerecht zu werden. Interessenten können sich dieses Jahr entweder für den 22. März in Köln oder den 24. Mai in Potsdam anmelden. Die Teilnehmerzahl ist begrenzt, sodass die Registrierung nach der Reihenfolge der Anmeldungen erfolgt.

Großbildprojektion

Die Zytologieseminare zeichnen sich durch die qualitativ hochwertige Großbildprojektion aus, die es allen Teilnehmern ermöglicht, die Präparate parallel zu

betrachten und zu diskutieren. Die gute Bildqualität wird erreicht, indem digitalisierte Bilder der Präparate erstellt werden.

Die Teilnehmer können das Seminar aktiv mitgestalten, indem Sie eigene Kasuistiken zur Diskussion stellen; entsprechende Präparate sollten vorab eingesendet werden.

Durch den Einsatz des so genannten Digi-Vote-Systems können die Teilnehmer anonym Multiple-Choice-Fragen zu dem jeweiligen Präparat beantworten. Die Häufigkeit, mit der die verschiedenen Antworten ausgewählt wurden, wird sofort angezeigt, sodass die unterschiedlichen Beurteilungen eines Präparats diskutiert werden können.

Das Bildmaterial mit den Falldarstellungen wird als CD-ROM veröffentlicht, die bei Chugai Pharma, Lyoner Str. 15, 60528 Frankfurt, Tel.: 069/663000-0, Fax: 069/663000-50, angefragt werden kann. Aufgrund der ausführlichen Aufarbeitung der Falldarstellungen und des guten Bildmaterials sind diese Zusammenstellungen auch für Nichtteilnehmer interessant.

EDITORIAL BOARD

Basara, Nadezda,
Klinik für Knochenmarktransplantation
und Hämatologie/Oncologie GmbH,
Idar-Oberstein

Ehninger, Gerhard,
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
Dresden

Ho, Anthony D.,
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg

Link, Hartmut,
Medizinische Klinik I,
Westpfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Schmitz, Norbert,
Hämatologische Abteilung, Allgemeines
Krankenhaus St. Georg, Hamburg

Straka, Christian,
Medizinische Klinik Innenstadt,
Ludwig-Maximilians-Universität, München

IMPRESSUM

Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.
Frankfurt am Main

Springer-Verlag GmbH & Co. KG
Wissenschaftliche Kommunikation
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg

Corporate Publishing:

PD Dr. Beate Fruhstorfer (Leitung),
Ulrike Hafner (verantwortlich),
Ursula Hilpert, Dr. Friederike Holthausen,
Sabine Jost, Dr. Claudia Krekeler,
Dr. Christine Leist, Katrin Stobbe,
Sandra Thake, Teresa Windelen

Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2003

Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: grafische gestaltung buske, Heidelberg

Druck: Knopf-Druck, Edingen-Neckarhausen

Titelbild: Focus GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.



Springer