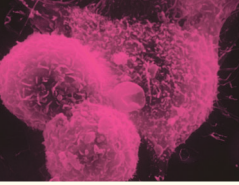


2/2003

Onkologisch

Lymphome



中外製薬



Springer



Prof. Dr. Norbert Schmitz,
Hamburg

Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome

McKelvey et al. berichteten 1976 über die Ergebnisse einer neuen Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Hydroxyldaunomycin, Oncovin und Prednison bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen (1976, *Cancer* 38: 1484–1493). Patienten, die eine komplette Remission erreichten, erhielten 3 weitere Zyklen Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (CHOP) und wurden randomisiert mit einer Erhaltungstherapie mit Cyclophosphamid oder Cytosin-Arabinosid jeweils in Kombination mit Vincristin und Prednison behandelt. Mit dieser Therapie konnte bei 67 % der 128 Patienten mit „diffuse lymphoma“ (Rappaport-Klassifikation) eine komplette Remission erzielt werden; die projektierte 1-Jahres-Überlebensrate betrug 70 %. In der Folgezeit wurden

neue Medikamente in die Therapieprotokolle für Patienten mit aggressiven Lymphomen integriert. Als Beispiele seien Bleomycin im BACOP-, Bleomycin und Procarbazin im COP-BIAM- oder Bleomycin und Methotrexat im

m-BACOD-Protokoll genannt. Darüber hinaus wurden folgende Therapiestrategien eingesetzt, um die Ergebnisse zu verbessern:

- Applikation wirksamer Medikamente innerhalb eines kürzeren Zeitraums (wie im Methotrexat/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison plus Bleomycin (MACOP-B)-Protokoll),
- Dauerinfusion von Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid oder Etoposid),
- schneller Wechsel verschiedener Zytostatikakombinationen (z. B. Prednison/Methotrexat/Doxorubicin/

Cyclophosphamid/Etoposid (ProMACE) und Mustargen/Vincristin/Procarbazin/Prednison (MOPP)) oder → Austausch einzelner Substanzen gegen vermeintlich wirksamere Neuentwicklungen der gleichen Stoffklasse.

1993 zeigte die amerikanische Intergroup-Studie, dass keines der „third-generation regimes“ wie Methotrexat/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Bleomycin/Vincristin/Dexamethason (m-BACOD), Prednison/Methotrexat/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid-Cytarabin/Bleomycin/Vincristin/Methotrexat (ProMACE-CytaBOM) oder MACOP-B die Häufigkeit kompletter Remissionen und das Gesamtüberleben der Patienten mit hochmalignen Lymphomen verbesserte im Vergleich zu dem Standardregime CHOP (Fisher et al., 1993, *N Engl J Med* 328: 1002–1006). Aufgrund dieses Ergebnisses wendeten die Kliniker vor allem bei älteren Patienten wieder das CHOP-Regime an.

Im Jahre 2002 erreichte die Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) eine Verbesserung der Häufigkeit kompletter Remissionen und des Gesamtüberlebens durch Hinzunahme des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab zum klassischen CHOP-Regime (Coiffier et al., 2002, *N Engl J Med* 346: 235–242). Die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) nutzte den hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF und verkürzte das Therapieintervall zwischen den einzelnen Therapiekursen von 3 auf 2 Wochen (Pfreundschuh et al., 2000, *Hematology J* 1 (Suppl 1): 194, # 720). Mit CHOP-14 gelang auch eine Verbesserung der Therapieergebnisse für ältere Patienten in einer Größenordnung, die derjenigen durch Rituximab-Applikation gleichkommt.

Jüngere Patienten ohne besondere Risikokonstellation scheinen ebenfalls von einer Therapieintensivie-

[„Die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome nutzte den hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF.“

rung, z.B. durch die Hinzunahme von Etoposid im CHOEP-Protokoll oder die Gabe von Rituximab, zu profitieren (Pfreundschuh et al., 2002, Blood 100: 92a, # 340). Der formale Nachweis der Überlegenheit rituximabhaltiger Therapieprotokolle bei jüngeren Patienten mit Standardrisiko steht jedoch aus und wird in Studien untersucht.

„Der Einsatz innovativer Therapieprinzipien wirft im klinischen Alltag oft erhebliche ökonomische Probleme auf.“

Junge Patienten mit aggressiven Lymphomen und hohem Risiko haben eine schlechte Prognose. Bisher ist ungeklärt, ob der Einsatz von Rituximab oder die Integration der Hochdosistherapie in die Primärbehandlung die Ergebnisse verbessern kann. Die DSHNHL untersucht derzeit ein neues Hochdosis-Konzept (Mega-CHOEP) und vergleicht dieses mit einer aggressiven konventionellen Therapie (CHOEP-14). Ferner wird geprüft, ob die zusätzliche Gabe von Rituximab die Ergebnisse weiter verbessert.

Während es nur wenige neue viel versprechende Zytostatika gibt, wird die Wirksamkeit anderer Therapiekonzepte in den nächsten Jahren zu überprüfen sein. Dazu gehören neue monoklonale Antikörper, der Einsatz von Radioimmunkonjugaten oder Molekülen, die gezielt die Signaltransduktion in den Lymphomzellen stören oder die Überexpression bestimmter Onkogene korrigieren sollen, sowie die allogene Blutstammzelltransplantation.

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass der Einsatz innovativer Therapieprinzipien im klinischen Alltag oft erhebliche ökonomische Probleme aufwirft, die es dem behandelnden Arzt nicht leicht machen, den therapeutischen Fortschritt allen Patienten zugute kommen zu lassen. Diese Tatsache ist ein Argument für die Behandlung von Patienten innerhalb klinischer Studien. Denn nur diese Studienergebnisse veranlassen die Investoren, auch zukünftig neue Therapiekonzepte zu finanzieren.



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

INHALT

04 Erhaltungstherapie diffus-großzelliger B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome

Dr. Mathias Witzens, Johann Schmier, PD Dr. Alwin Krämer, Prof. Dr. Anthony D. Ho, Medizinische Klinik und Poliklinik V (Schwerpunkte: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie), Heidelberg

06 Aktuelle Therapiestrategien der aggressiven Lymphome

Dr. Bärbel Seyfarth, Prof. Dr. Norbert Schmitz, Hämatologische Abteilung, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg

08 Therapieaspekte der chronischen lymphatischen Leukämie

PD Dr. Peter Dreger, Hämatologische Abteilung, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg

10 Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

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

11 Integriertes klinisch-wissenschaftliches Behandlungszentrum

Prof. Dr. Anthony D. Ho, Medizinische Klinik und Poliklinik V (Schwerpunkte: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie), Heidelberg

13 Literatur

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren – Patienten mit Neutropenie profitieren

14 Service

Im Dienst der Wissenschaft – Interview mit Dr. Markus Harwart, Geschäftsführer der Chugai Pharma Marketing Ltd., Deutschland

15 Impressum

Erhaltungstherapie diffus-großzelliger B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome

Dr. Mathias Witzens, Johann Schmier, PD Dr. Alwin Krämer, Prof. Dr. Anthony D. Ho, Medizinische Klinik und Poliklinik V (Schwerpunkte: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie), Universitätsklinikum Heidelberg

Der Einsatz des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab hat das Therapiespektrum bei Non-Hodgkin-Lymphomen in den letzten Jahren entscheidend erweitert. Neben der Anwendung in der Primär- und Rezidivtherapie wurde Rituximab in letzter Zeit auch in der Erhaltungstherapie beim folliculären Lymphom erfolgreich eingesetzt. Eine aktuelle Studie der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg prüft die Rituximab-Erhaltungstherapie bei diffus-großzelligen („hochmalignen“) Non-Hodgkin-Lymphomen.

Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) führen unbehandelt schnell zum Tod. Eine Strahlentherapie ist nur bei lokal begrenztem Lymphombefall kurativ. Nach der Einführung von Polychemotherapieschemata wie Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (CHOP) gelang es, auch bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien des NHL komplette Remissionen und Heilungen zu erzielen. Seit der Einführung des CHOP-Protokolls vor 20 Jahren konnten die Ergebnisse der Chemotherapie bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen trotz der Dosissteigerung einzelner und der Hinzunahme neuer Zytostatika in die Therapieschemata der 2. und 3. Generation nicht verbessert werden. In Abhängigkeit von der Patientenselektion kann man davon ausgehen, dass 50 % bis 80 % aller Patienten eine komplette Remission erreichen, von denen etwa die Hälfte dauerhaft ist.

Internationaler Prognoseindex

Auf der Grundlage einer gemeinsamen Analyse verschiedener Studiengruppen zur Wertigkeit prognostischer Faktoren (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor Project) konnten klinische Parameter definiert werden, die vor Therapiebeginn erhoben werden und entscheidenden Einfluss auf die Prognose haben [1]. Als unabhängige Risikofaktoren erwiesen sich ein Alter > 60 Jahre, Stadium III/IV, > 1 extranodaler Befall, schlechter Allgemeinzustand (ECOG \geq 2) und eine über den oberen Normwert erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH). Je nach der Anzahl der Risikofaktoren (bis 1, 2, 3, >3) können nach dem Internationalen Prognoseindex (IPI) 4 Risikogruppen unterschieden

werden, deren Remissions- und Überlebenshäufigkeiten sich unterscheiden. In der Niedrigrisikogruppe beträgt die Häufigkeit kompletter Remissionen (CR) 87 %, die Rezidivfreiheit nach 2 Jahren 79 % und das 5-Jahres-Überleben 73 %, bei der Hochrisikogruppe beträgt die Häufigkeit der CR 44 %, die Rezidivfreiheit nach 2 Jahren 58 % und das 5-Jahres-Überleben 26 %.

Autologe Transplantation

Bei Patienten mit diffus-großzelligen B-Zell-NHL und schlechter Prognose (alterskorrigierter IPI \geq 2) konnte in verschiedenen Studien ein Überlebensvorteil mit primärer Hochdosischemotherapie im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie nachgewiesen werden. In der LNH-87-Studie der Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) zeigte sich beim Vergleich von Hochdosis- und konventioneller Chemotherapie ein Vorteil für die Hochintermediär- und Hochrisikopatienten (krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren 59 % versus 39 %, Gesamtüberleben nach 5 Jahren 65 % versus 52 %) [2].

Für Patienten mit chemosensitivem ersten Rezidiv eines aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms konnte in einer prospektiv randomisierten Studie ein Überlebensvorteil durch eine intensiviertere Therapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie nachgewiesen werden. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug 53 % bei den Transplantierten und 32 % bei den Patienten in der konventionell dosierten Chemotherapie-Gruppe [3].

Patienten, die nach erfolgreicher Hochdosisrezidivtherapie bzw. bei Hochrisikosituation nach Primärtherapie mit anschließender konsolidierender autologer Blutstammzelltransplantation rezidivieren, haben eine schlechte Prognose. Konventionelle Rezidivschemata erzielen zwar noch Remissionsraten von 20 % bis 40 %, das Ansprechen ist meist jedoch nur von kurzer Dauer. Letztlich überleben nur 5 % bis 10 % dieser Patienten einen Zeitraum von 5 Jahren. Daher hat die Vermeidung eines Rezidivs für einen langfristig günstigen klinischen Verlauf höchste Priorität.

Rituximab bei aggressiven NHL

Erste Daten zur Wirksamkeit des chimären Maus/Mensch monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab liegen bereits seit 1994 vor [4]. Kürzlich wurde in einer großen randomisierten Studie mit 399 älteren Patienten (60 bis 80 Jahre) die Kombination aus 8 Zyklen Rituximab und CHOP-Chemotherapie mit 8 Zyklen alleiniger CHOP-Chemotherapie verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Rituximab/CHOP-Gruppe bei der Anzahl der kompletten Remissionen (76 % versus 63%), dem Gesamtüberleben (70 % versus 57 %, $p = 0,007$) und dem ereignisfreien Überleben nach 2 Jahren (57 % versus 38 %, $p < 0,001$) [5]. In der Mabthera® International Trial (MINT)-Studie wird derzeit die gleiche Fragestellung für jüngere Patienten (< 60 Jahre) mit einem niedrigen Risikoprofil (alterskorrigierter IPI ≤ 1) untersucht.

Erhaltungstherapie mit Rituximab

Präliminare Daten aus verschiedenen Studien zur Erhaltungstherapie bei niedrigmalignen Lymphomen sind viel versprechend. In einer Studie wurden in der First-line-Therapie mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie über 2 Jahre bei follikulären und lymphozytischen Lymphomen Gesamtansprechraten von 65 % erreicht [6, 7]. Die Anzahl der kompletten Remissionen nahm dabei im Verlauf der Erhaltungstherapie von 7 % auf 27 % zu. Neueren Daten einer Studie mit 202 Patienten der Schweizer Lymphomgruppe zufolge verbessert eine andauernde Erhaltungstherapie mit Rituximab beim follikulären Lymphom das ereignisfreie Überleben (z. B. [8]).

Heidelberger Konzept

Mögliche Ursachen für Rezidive nach Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation sind neben einer Tumorzellkontamination des Transplantats auch nach Chemotherapie in vivo verbliebene residuelle Tumorzellen. Ziel der Studie ist es, prospektiv randomisiert zu prüfen, ob eine Rituximab-Erhaltungstherapie die Anzahl der Posttransplantationsrezidive bei Patienten mit diffus-großzelligem CD20-positiven Lymphom reduzieren kann. Dazu werden 8 Zyklen Rituximab appliziert (jeweils eine Gabe alle 3 Monate über einen Gesamtzeitraum von 2 Jahren, **Abb. 1**). Patienten, die in die Kontrollgruppe randomisiert werden, erhalten keine Rituximab-Erhaltungstherapie. Ziel ist es, die ereignisfreie und Gesamtüberlebenszeit und damit die Heilungsrate zu erhöhen. Hypothese ist, dass durch die Rituximab-Er-

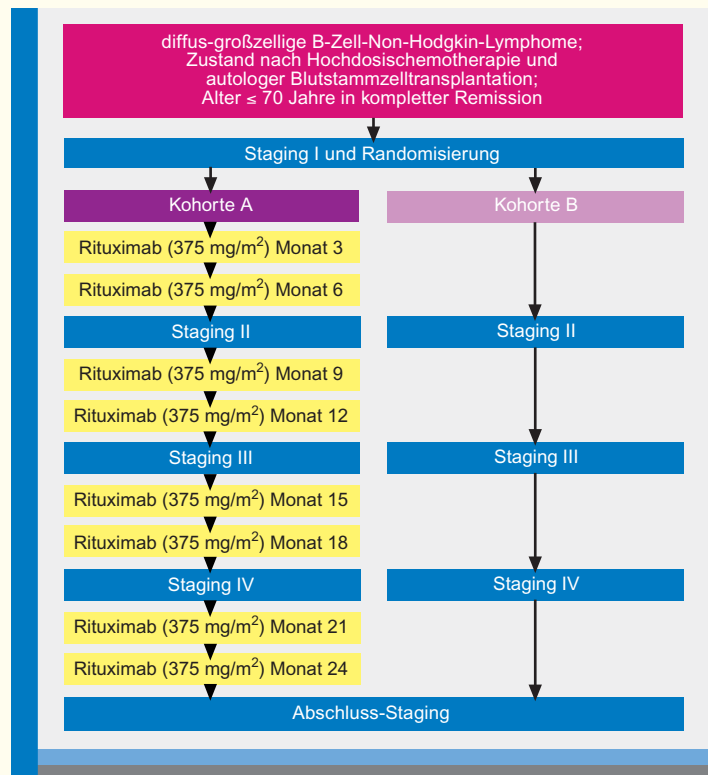


Abbildung 1 ► Heidelberger Konzept – Studiendesign für die Therapie diffus-großzelliger B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome

haltungstherapie nach Hochdosischemotherapie in vivo verbliebene residuelle und wenig teilungsaktive sowie mit dem Transplantat retransfundierte Lymphomzellen abgetötet werden. In Analogie zur etwa 3 Monate anhaltenden Depletion normaler B-Lymphozyten nach Rituximabgabe wurde zur Eradikation residueller Lymphomzellen ein 3-monatiger Abstand zwischen den Erhaltungstherapiezyklen zugrunde gelegt. Die ersten Patienten wurden im Herbst 2002 in die Studie randomisiert. Nähere Informationen sind in der Studienzentrale der Medizinischen Klinik und Poliklinik V erhältlich (E-Mail: mathias_witzens@med.uni-heidelberg.de, anne-marie_geueke@med.uni-heidelberg.de). ■

Literatur

- [1] The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) *N Engl J Med* 329: 987–994
- [2] Haioun C et al. (1997) *J Clin Oncol* 15: 1131–1137
- [3] Philip T et al. (1995) *N Engl J Med* 333: 1540–1545
- [4] Maloney DG (1994) *Blood* 84: 2457–2466
- [5] Coiffier B et al. (2001) *Blood* 99 (Suppl): # 3025
- [6] Hainsworth JD et al. (2001) *Proc Am Soc Clin Oncol* # 1175
- [7] Hainsworth JD et al. (2002) *Semin Oncol* 29: 25–29
- [8] Ghilmini M et al. (2002) *Ann Oncol* 13 (Suppl 2): # 13

Aktuelle Therapiestrategien der aggressiven Lymphome

Dr. Bärbel Seyfarth und Prof. Dr. Norbert Schmitz, Hämatologische Abteilung, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg

Der mit der neuen WHO-Klassifikation eingeführte Begriff der aggressiven Lymphome beschreibt eine Gruppe histologisch unterschiedlicher Lymphomentitäten, die sich klinisch ähnlich sind und primär kurativ behandelt werden können. Therapeutisch abzugrenzen sind weiterhin die lymphoblastischen Lymphome (B- und T-Vorläuferzell-Non-Hodgkin-Lymphome nach WHO) sowie das Burkitt-Lymphom, die eigene charakteristische Krankheitsbilder darstellen und in Deutschland traditionell mit aus der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie entlehnten Strategien therapiert werden.

Die wichtigsten aggressiven Lymphome nach WHO sind in **Tabelle 1** dargestellt. Mit dem Internationalen Prognoseindex (IPI) wurden 5 klinische prognostische Faktoren für aggressive Lymphome definiert, die entsprechend den daraus resultierenden Risikogruppen die Remissionsraten und das Gesamtüberleben beeinflussen [1]. Mit der Einführung des Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (CHOP)-Schemas wurde es möglich, auch in fortgeschrittenen Stadien komplette Remissionen (50 %–70 %) und Heilungen (30 %–50 %) zu erreichen [2].

Die Protokolle der 2. und 3. Generation, wie Methotrexat/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Bleomycin/Vincristin/Dexamethason (m-BACOD) [3], Prednison/Methotrexat/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid-Cytarabin/Bleomycin/Vincristin/Methotrexat (ProMACE-CytaBOM) [4] oder Methotrexat/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison plus Bleomycin (MACOP-B) [5], waren in der großen amerikanischen Intergroup-Studie [6] dem CHOP-Protokoll nicht überlegen; teilweise waren mit diesen Therapie-schemata jedoch deutlich höhere Toxizitäten verbunden. Diese Ergebnisse haben dazu geführt, insbesondere bei älteren Patienten das CHOP-Protokoll einzusetzen, während bei jüngeren Patienten versucht wurde, die Therapieergebnisse durch Integration von Hochdosis-Therapie-Elementen in die Primärbehandlung zu verbessern.

Die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) verfolgte seit 1994 ein

alternatives Therapiekonzept und untersuchte den Effekt einer Therapieintensivierung durch Verkürzung der Therapieintervalle von 3 auf 2 Wochen. In der NHL-B2-Studie für ältere Patienten aller Risikogruppen wurden randomisiert 4 Therapiearme verglichen (CHOP-21, CHOEP-21, CHOP-14 und CHOEP-14). Die besten Ergebnisse wurden mit CHOP-14 erreicht: Das Ansprechen auf die Therapie konnte gegenüber CHOP-21 von 41 % auf 56 % gesteigert werden ($p=0,03$), das Gesamtüberleben wurde von 52 % für CHOP-21 auf 66 % für CHOP-14 verbessert ($p=0,04$) [7]. Interessanterweise profitierten ältere Patienten mit initial erhöhter Laktatdehydrogenase (LDH) deutlich von der Verkürzung des Therapieintervalls; in dieser Patientengruppe stieg der Anteil kompletter Remissionen von 48 % für CHOP-21 auf 70 % für CHOP-14. Im Gegensatz dazu erwies sich das doppelt intensive CHOEP-14-Regime als zu toxisch für ältere Patienten. Einer verbesserten Tumorkontrolle stand eine höhere Toxizität gegenüber, sodass letztendlich keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt wurde.

Monoklonaler Antikörper Rituximab

Ein anderer viel versprechender Ansatz in der Therapie aggressiver Lymphome bei älteren Patienten ist der monoklonale Antikörper Rituximab. Mit der LNH-98-5-Studie konnte die Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) eine deutliche Verbesserung der Therapieergebnisse erzielen, wenn Rituximab vor CHOP in 3-wöchigem Abstand appliziert wurde. Die Kombination aus Chemotherapie und Antikörper erhöhte die Häufigkeit kompletter Remissionen um 15 % und verlängerte auch das ereignisfreie und das Gesamtüberleben; allerdings ist die Nachbeobachtungszeit noch relativ kurz [8]. In dieser Studie profitieren insbesondere Patienten mit niedrigem und intermediär niedrigem Risiko vom Einsatz des Antikörpers.

Auch bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) wurde in der NHL-B 1-Studie die Wirksamkeit einer Intervallverkürzung von 3 auf 2 Wochen sowie die Hinzunahme von Etoposid zum CHOP-Protokoll überprüft. Pa-

tienten, die etoposidhaltige Therapieprotokolle erhielten, zeigten eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Therapieversagen ($p = 0,014$). Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigten die etoposidhaltigen Protokolle ebenfalls einen Vorteil [9].

Nur eine randomisierte Studie konnte bislang bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) einen Vorteil der Hochdosistherapie in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben belegen [10]. Einer Subgruppenanalyse der LNH-87-Studie der GELA zufolge können Patienten mit hohem und intermediär hohem Risiko von einer Hochdosistherapie profitieren, wenn diese sich an die komplette Chemotherapie anschließt [11]. Die NHL-A-Studie verglich 5 Zyklen CHOEP mit 3 Zyklen CHOEP gefolgt von einer Hochdosistherapie nach dem BEAM-Protokoll [12]. Diese Studie konnte keinen signifikanten Vorteil der Hochdosistherapie demonstrieren. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass nur 2/3 aller Patienten, die für eine Hochdosistherapie randomisiert wurden, diese auch tatsächlich erhielten, dass es im Hochdosisarml zu einer deutlichen Therapieverzögerung kam und dass die im Studienprotokoll vorgesehene Strahlentherapie im Hochdosisarml wesentlich seltener durchgeführt werden konnte als dies nach konventioneller Chemotherapie möglich war.

Fazit

Für die DSHNHL ist bei älteren Patienten (> 60 Jahre) derzeit die 6-malige Gabe von CHOP-14 neue Standardtherapie. Wie in der französischen Studie der GELA gezeigt wurde, kann auch Rituximab die Therapieergebnisse verbessern, wenn es zusätzlich zu CHOP-21 verabreicht wird.

Für jüngere Patienten (< 60 Jahre) mit niedrigem bzw. intermediär-niedrigem Risiko gilt 6-mal CHOEP-21 als Standardtherapie. Derzeit wird in verschiedenen Studien für diese Patienten untersucht, ob die Hinzunahme von Rituximab (Mabthera® International Trial (MINT)-Studie) bzw. eine Dosisescalation von Cyclophosphamid und Etoposid ohne die Notwendigkeit einer anschließenden autologen Stammzelltransplantation (DSHNHL-99-2) die Ergebnisse verbessern kann.

Bei jungen Hochrisikopatienten sind die Therapieergebnisse weiterhin unbefriedigend; die Ergebnisse klinischer Studien rechtfertigen es nicht, alle Patienten mit einer Hochdosistherapie zu behandeln. In einer großen Phase-II-Studie untersuchte die DSHNHL die Durchführbarkeit und Sicherheit einer repetitiven Hochdosistherapie (Mega-CHOEP-Protokoll) [13]. Unter Verwendung von peripheren Blutstammzellen gelingt es, Patienten in schneller Reihenfolge mehrfach mit Hochdosistherapie zu behandeln. Im Mega-CHOEP-Proto-

aggressive B-Zell-Lymphome

periphere B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

- diffus-großzelliges NHL
 - zentroblastisch
 - immunoblastisch
 - großzellig anaplastisch
- mediastinales großzelliges NHL (des Thymus)
- intravaskuläres großzelliges NHL
- primäres Körperhöhlenlymphom
- follikuläres NHL Grad III
- Burkitt-Lymphom
 - hochmalignes B-Zell-Lymphom vom Burkitt-Typ
 - Burkitt-Lymphom mit plasmazytoider Differenzierung

Vorläufer (Precursor)-Lymphome

- Precursor-B-lymphoblastisches Lymphom

aggressive T-Zell-Lymphome

periphere T-Zell-Lymphome – nodal

- peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter klassifiziert (NOS)
- angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
- großzellig anaplastisches Lymphom vom T/0-Typ (ALK+, ALK-)

periphere T-Zell-Lymphome – extranodal

- extranodales NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ
- T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ
- hepatoesplenisches T-Zell-Lymphom
- subkutanes panniculitisartiges T-Zell-Lymphom

Vorläufer (Precursor)-Lymphome

- Precursor-T-lymphoblastisches Lymphom

Tabelle 1 ▶ Aggressive Lymphome (Auswahl) der von der WHO definierten Entitäten

koll sind die Doxorubicin-Dosierungen, insbesondere aber die Cyclophosphamid- und Etoposid-Dosierungen, deutlich gesteigert. Dieser Ansatz wurde auch mit der Applikation von Rituximab kombiniert. ■

Literatur

- [1] The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) *N Engl J Med* 329: 987–994
- [2] McKelvey EM et al. (1976) *Cancer* 38: 1484–1493
- [3] Shipp MA et al. (1990) *J Clin Oncol* 8: 84–93
- [4] Longo DL et al. (1991) *J Clin Oncol* 9: 25–38
- [5] Klimo P et al. (1985) *Ann Intern Med* 102: 596–602
- [6] Fisher RI et al. (1993) *N Engl J Med* 328: 1002–1006
- [7] Hartmann F et al. (2002) *Dtsch Arztebl* 99: A3254–3264
- [8] Coiffier B et al. (2002) *N Engl J Med* 346: 235–242
- [9] Pfreundschuh M et al. (2002) *Blood* 100: 92 a, # 340
- [10] Gianni AM et al. (1997) *N Engl J Med* 336: 1290–1297
- [11] Haioun C et al. (2000) *J Clin Oncol* 18: 3025–3030
- [12] Kaiser U et al. (2002) *J Clin Oncol* 20: 4413–4419
- [13] Glass B et al. (2000) *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 289a, #1154

Therapieaspekte der chronischen lymphatischen Leukämie

PD Dr. Peter Dreger, Hämatologische Abteilung, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg

Bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) haben sich sowohl die individuelle Prognoseabschätzung als auch die therapeutischen Möglichkeiten erheblich verbessert, u. a. durch Kombinationstherapien mit Purinanaloga und monoklonalen Antikörpern sowie durch die zunehmenden Erfahrungen mit der Stammzelltransplantation. Da es bislang keine verbindlichen Therapieempfehlungen gibt, ist es wichtig, alle Patienten mit CLL innerhalb klinischer Studien zu therapieren bzw. zu dokumentieren.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämieform. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist langsam; die mittlere Überlebenszeit beträgt etwa 10 Jahre. Zur Abschätzung der Prognose werden die Stadieneinteilungen nach Binet und Rai verwendet [1, 2], die palpable Lymphadenopathie, Hepato- und Splenomegalie, Thrombopenie und Anämie berücksichtigen. Darüber hinaus helfen biologische und genetische Risikofaktoren, Patienten mit ungünstiger Prognose zu identifizieren. Dazu zählen eine Lymphozytenverdopplungszeit von < 12 Monaten, eine erhöhte Serumthymidinkinase, die Expression von CD38 auf den Leukämiezellen, Aberrationen der Chromosomen 11 (del 11q-) und 17 (del 17p-) sowie das Fehlen somatischer Hypermutationen des Immunglobulinschwerkettengens [3, 4]. Dieser so genannte Mutationsstatus erlaubt es, mit großer Sicherheit aggressive Verlaufsformen zu erkennen.

Da es außer der allogenen Stammzelltransplantation (SCT) keine kurative Therapie gibt, ist das Behandlungskonzept in der Regel palliativ symptomorientiert. Indikationen für eine spezifische Therapie sind B-Symptome, Komplikationen durch Organomegalie oder Lymphadenopathie, hämatopoetische Insuffizienz und CLL-assoziierte Autoimmunopathien wie die Autoimmunhämolyse. Basis der CLL-Behandlung war Chlorambucil, mit dem in 40 % bis 70 % der Fälle ein Ansprechen erreicht werden kann. In den letzten Jahren wurden die therapeutischen Möglichkeiten bei der CLL durch eine Reihe neuer Modalitäten erweitert.

Purinanaloga

Purinanaloga, speziell Fludarabin, sind allein oder in Kombination mit Alkylanzien Chlorambucil sowohl im Ansprechen als auch in der Remissionsdauer überlegen [5]. Ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben ist wahrscheinlich und wird derzeit in Phase-III-Studien der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) untersucht: Das CLL-4-Protokoll vergleicht bei jüngeren unbehandelten Patienten mit Therapieindikation die etablierte Fludarabinmonotherapie mit einer Fludarabin/Cyclophosphamid-Kombination. Das CLL-5-Protokoll untersucht bei älteren Patienten Fludarabin bzw. Chlorambucil in der Primärtherapie.

Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper binden an Antigene mit definierter Oberflächenexpression und führen über Mechanismen wie Apoptoseinduktion, Komplementaktivierung oder antikörpervermittelter zellulärer Zytotoxizität zu einer spezifischen Elimination der Leukämiezellen. Für die Therapie der CLL stehen derzeit 2 monoklonale Antikörper zur Verfügung: Rituximab und Alemtuzumab. Rituximab bindet an das B-Zell-spezifische Antigen CD20 und ist zur Behandlung maligner B-Zell-Lymphome zugelassen. Aufgrund der vergleichsweise geringen CD20-Expression ist die Effektivität einer Monotherapie bei der CLL begrenzt. In Kombination mit Zytostatika – speziell fludarabinhaltigen Kombinationen – scheint sich aber ein synergistischer Effekt zu entwickeln, der sich vor allem in einer hohen Rate an Komplettremissionen zeigt [4]. Inwieweit sich prognostische Verbesserungen erreichen lassen, soll durch die in Kürze beginnende CLL-8-Studie der DCLLSG geklärt werden: In randomisierter Form wird in der Primärtherapie die Kombination Rituximab/Fludarabin/Cyclophosphamid mit der Kombination Fludarabin/Cyclophosphamid verglichen.

Zielstruktur von Alemtuzumab ist das CD52-Antigen, das sich neben B-Zellen u. a. auch auf T-Zellen und Monozyten findet. Alemtuzumab ist als Mono-

substanz wirksamer als Rituximab – auch bei gegenüber Purinanaloga resistenten Fällen kann oft noch ein Ansprechen erzielt werden. Daher ist Alemtuzumab für diese Therapiesituation der CLL zugelassen. Problematisch ist allerdings die T-Zell-Wirkung des Antikörpers, die sich einerseits regelmäßig in einem Zytokinfreisetzungssyndrom bei Erstapplikation sowie andererseits in schwerwiegenden infektiösen Komplikationen äußert. Ob sich im Rahmen der zugelassenen Indikation eine Verbesserung der Verträglichkeit durch subkutane Gabe erreichen lässt [6], wird derzeit in der CLL-2H-Studie der DCLLSG untersucht.

Stammzelltransplantation

Wie die CLL-3-Studie der DCLLSG und andere multizentrische Studien zeigen, kann eine vollständige Eradikation des leukämischen Klon durch eine myeloablative Hochdosistherapie mit autologer SCT bei der prognostisch ungünstigen Gruppe mit unmutiertem Schwerkettengenstatus meistens nicht erreicht werden. Dennoch scheinen sich gerade bei dieser Hochrisikogruppe durch die autologe SCT Verlängerungen der Überlebenszeit realisieren zu lassen: Die bisher einzige vergleichende Untersuchung zwischen SCT und konventioneller palliativer Therapie, die in Form einer Matched-Pair-Analyse relevante prognostische Faktoren wie Alter, Stadium, Genetik und Mutationsstatus berücksichtigte, belegte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die SCT um etwa 5 Jahre [7].

Daher wird derzeit die autologe SCT randomisiert durch die CLL-3R-Studie geprüft. Verglichen wird bei Patienten mit Hochrisiko-CLL in erster oder zweiter Remission nach beliebiger konventioneller Therapie eine unmittelbare konsolidierende autologe SCT mit einer „Wait & Watch“-Strategie einschließlich der Möglichkeit einer späteren Transplantation (**Abb. 1**). Endpunkte sind ereignisfreies Überleben, Gesamtüberleben, Toxizität und Lebensqualität. Einen innovativen Hochdosisansatz in Form der zusätzlichen Gabe des monoklonalen Antikörpers Alemtuzumab zu Ganzkörperbestrahlung und Cyclophosphamid untersucht das CLL-3C-Protokoll der DCLLSG.

Allogene Transplantation

Die CLL gehört zu den wenigen Entitäten, für die das kurative Potenzial einer immuntherapeutischen Therapie in Form der allogenen SCT gut dokumentiert ist [8]. Die bei klassischer myeloablativer Transplantation hohe Mortalität scheint sich durch intensitätsreduzierte

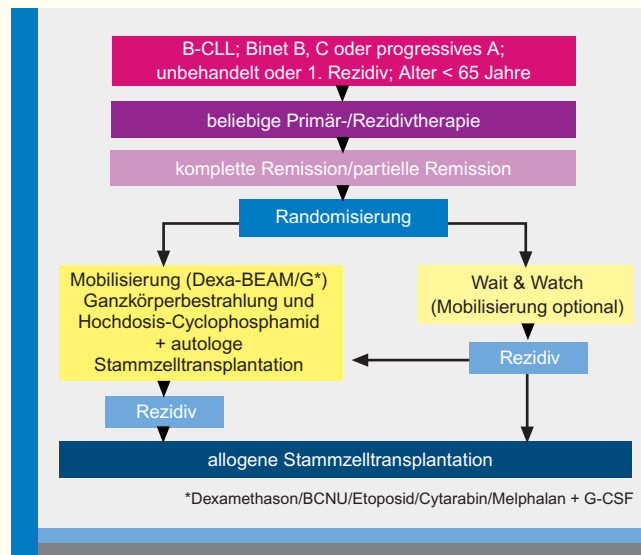


Abbildung 1 ► CLL-3R-Studie – Studiendesign für die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie vom B-Zelltyp

Konditionierungsansätze vermindern zu lassen. Eine derartige Strategie realisiert das CLL-3X-Protokoll der DCLLSG, das bei Patienten mit aggressiver CLL die allogene SCT von HLA-identischen Geschwister- oder Fremdspendern nach Konditionierung mit Fludarabin plus Cyclophosphamid untersucht. Bei den derzeit 18 nach diesem Protokoll behandelten Patienten beträgt das krankheitsfreie 2-Jahres-Überleben 83 %. Bei allen Patienten mit quantifizierbarem molekularem Marker sank die minimale Resterkrankung nach allogener SCT anhaltend unter die Nachweisbarkeitsgrenze. Zur Prüfung des Einflusses einer In-vivo-T-Zell-Depletion wurde im September 2002 ein zweiter Arm aktiviert, der die zusätzliche Applikation von Alemtuzumab und eine niedrig dosierte Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung vorsieht. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass sowohl allogene als auch autologe SCT aufgrund der Altersbeschränkungen nur für den kleineren Teil der Patienten in Frage kommen.

Literatur

- [1] Binet JL et al. (1981) Cancer 48: 198–206
- [2] Zwiebel JA, Cheson B (1998) Semin Oncol 25: 42–59
- [3] Rozman C, Montserrat E (1995) N Engl J Med 333: 1052–1057
- [4] Hallek M et al. (2002) Internist 43: 1245–1254
- [5] Rai KR et al. (2000) N Engl J Med 343: 1750–1757
- [6] Lundin J et al. (2002) Blood 100: 768–773
- [7] Dreger P et al. (2002) Blood 100: 217a
- [8] Dreger P, Montserrat E (2002) Leukemia 16: 985–992

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

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

Seit 1994 führt die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe Therapiestudien bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen durch. Die Ergebnisse der 1. Studiengeneration sind publiziert (NHL-A-Studie) bzw. die Publikation steht unmittelbar bevor (NHL-B-Studie) [1].

Zur Vorbereitung der 2. Studiengeneration wurden Phase-I-/ Phase-II-Studien durchgeführt, mit denen die derzeit laufenden Studienprotokolle in der Primärtherapie pilotiert wurden. Zurzeit werden in der Primärbehandlung folgende Studien durchgeführt:

→ In der Studie DSHNHL-1999-1 (Rituximab and CHOP in Patients over 60 years (RICOVER-60)-Studie) wird bei Patienten im Alter von 61 bis 80 Jahren untersucht, ob die zusätzliche Applikation des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab und/oder die Erhöhung der Zykluszahl von 6 auf 8 eine Verbesserung der Standardtherapie, die aus 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (CHOP)-14 besteht, erreicht werden kann.

→ Das Studienprotokoll DSHNHL-1999-2 untersucht bei jüngeren Patienten (18 bis 60 Jahre) mit günstiger Prognose (Internationaler Prognoseindex (IPI)-Risikoscore 0 oder 1), ob durch Dosiserhöhung von Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid eine Verbesserung der Therapieergebnisse erzielt werden kann. Der Standardarm besteht aus 6 Zyklen einer Chemotherapie nach dem CHOEP-21-Protokoll.

→ Bei jungen Patienten (< 60 Jahre) mit altersadjustiertem IPI-Score 2 bis 3 untersucht die DSHNHL im Rahmen des Protokolls DSHNHL-2002-1 (Mega-CHOEP), ob eine repetitive Hochdosistherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation zu besseren Therapieergebnissen führt als ein intensiviertes konventionelles Therapieregime (CHOEP-14), das 8-mal ohne Stammzelltransplantation appliziert werden kann. In einem 2-mal 2-armigen, faktoriellen

Design wird gleichzeitig untersucht, ob die Hinzunahme des monoklonalen Antikörpers Rituximab die Therapieergebnisse sowohl von CHOEP-14 als auch von Mega-CHOEP optimieren kann.

Rezidivstudien

Derzeit wird in Kooperation mit anderen nationalen Studiengruppen, wie der Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) und der British National Lymphoma Investigation (BNLI), die Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma (CORAL)-Studie durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine randomisierte Studie für jüngere Patienten (< 60 Jahre) mit erstem Rezidiv eines aggressiven Lymphoms. Die Patienten erhalten 3 Zyklen einer Dexamethason/Cytosin-Arabinosid/Cisplatin (DHAP)- bzw. Ifosfamid/Etoposid/Carboplatin (ICE)-Rezidivtherapie, jeweils in Kombination mit Rituximab. Patienten, die eine komplette oder partielle Remission erreichen, erhalten eine Hochdosistherapie nach dem BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan (BEAM)-Protokoll. Anschließend erfolgt eine zweite Randomisierung für eine Erhaltungstherapie mit Rituximab bzw. Beobachtung.

Studienergebnisse bei älteren Patienten (> 60 Jahre) mit rezidiviertem Lymphom werden in Kürze erwartet.

Weitere Informationen zu allen Studien der DSHNHL sind im Studiensekretariat der DSHNHL in Homburg/Saar erhältlich (E-Mail: nhl.studiensekretariat@uniklinik-saarland.de).

Für das Mega-CHOEP-Protokoll bzw. die CORAL-Studie ist auch direkte Kontaktaufnahme mit der klinischen Referenzstelle in Hamburg möglich: Prof. Dr. Norbert Schmitz/Dr. Bärbel Seyfarth (E-Mail: norbert.schmitz@ak-stgeorg.lbk-hh.de oder baerbel.seyfarth@ak-stgeorg.lbk-hh.de).

Literatur

- [1] Kaiser U et al. (2002) J Clin Oncol 20: 4413–4419

Integriertes klinisch-wissenschaftliches Behandlungszentrum

Prof. Dr. Anthony D. Ho, Medizinische Klinik und Poliklinik V (Schwerpunkte: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie), Universitätsklinikum Heidelberg

Die zunehmende Globalisierung, die rasche Entwicklung moderner Biotechnologien, die Fortschritte in der kurativen Medizin und die Notwendigkeit fachübergreifender Zusammenarbeit erfordern neue Kooperationsformen in der klinischen Forschung und Patientenbetreuung. Dies ist insbesondere für die Onkologie wichtig. Ein integriertes klinisch-wissenschaftliches Behandlungszentrum ermöglicht die schnelle Umsetzung der Ergebnisse innovativer Therapie- und Präventionsansätze für die Tumorpatienten.

In den USA wurde schon seit den 60er Jahren die Entstehung von „Cancer Research Facilities“ und „Cancer Clinical Research Centers“ gefördert. Aufgrund dieser Erfahrungen wurden im Juni 1973 Leitlinien für die so genannten „Comprehensive Cancer Centers“ erarbeitet. Die Ziele der Comprehensive Cancer Centers (CCC) sind die Entwicklung langfristiger, multidisziplinärer Krebsprogramme für die biomedizinische und klinische Forschung, die Weiterbildung und regional orientierte Programme. Die Aktivitäten umfassen:

- Screening,
- Diagnostik,
- Patientenaufklärung,
- Epidemiologie,
- Rehabilitation und
- Weiterbildung.

Im Jahr 2000 unterstützte das National Cancer Institut 37 designierte Comprehensive Cancer Centers flächendeckend.

Zielsetzung der Comprehensive Cancer Centers

Die Zielsetzung eines klinisch-wissenschaftlichen Behandlungszentrums für Tumorpatienten ist ein bestmöglicher Standard bei der klinischen Forschung, Vorbeugung, Diagnostik, Behandlung sowie der Betreuung. Dies beinhaltet die Umsetzung moderner und zukunftsweisender Forschungsergebnisse, Methoden und Verfahren, zugleich aber auch die Befriedigung von

Bedürfnissen der Patienten nach Fürsorge und Hilfe bei tumorassoziierten Symptomen. Dazu zählen eine effiziente Schmerztherapie und Symptomkontrolle, Ernährungsberatung, palliative Behandlung von Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien sowie psychosoziale Betreuung und Behandlung der Spätfolgen nach erfolgreicher Krebsbehandlung.

In diese Richtung zielt auch die Entwicklung neuer Therapieverfahren sowie Strategien zur primären und sekundären Prävention von Tumorerkrankungen bzw. von Rezidiven. Diese gewinnen aus klinischer, wissenschaftlicher und ökonomischer Sicht an Bedeutung. Darauf deuten u. a. Untersuchungsergebnisse hin, die belegen, dass trotz rückläufiger, altersbereinigter Krebssterblichkeit in Deutschland die Tumorprävalenz, d. h. die Zahl aller Tumorfälle in der Bevölkerung, weiter ansteigt. Das Gesundheitssystem ist folglich mit einer ständig wachsenden Zahl von Tumorpatienten konfrontiert. Vorbeugung, Behandlung und Betreuung dieser Patienten werden zukünftig auch unter volkswirtschaftlichen Aspekten an Bedeutung gewinnen.

Multidisziplinärer Ansatz

Patienten nutzen schon heute das Internet, um sich über die bestmögliche Behandlung zu informieren und um herauszufinden, wo eine umfassende, wissen-

Aufgabenspektrum

- Rekrutierung in klinische Studien
- Qualitätsassessment/Qualitätskontrolle
- neue Verfahren der Immun- und Zelltherapie
- „targeted“ Chemotherapie
- neue Ansätze der Strahlendiagnostik und Strahlentherapie

Tabelle 1 ▶ Zielsetzungen der experimentellen onkologischen Therapie

schaftlich und therapeutisch gute Tumorthherapie gewährleistet wird. Es ist damit zu rechnen, dass das Bedürfnis für „hochkarätige“, effiziente und umfassende Behandlungen und Betreuung zunimmt. Alle strategischen Planungen für ein integriertes klinisch-wissenschaftliches Behandlungszentrum für Krebspatienten (IKWB) sollen diese vorhersagbare Entwicklung berücksichtigen. Der multidisziplinäre Ansatz in der Tumorbehandlung zielt durch Zusammenarbeit erfahrener Spezialisten verschiedener Fachrichtungen auf die Optimierung der Krebsprävention und auf eine bestmögliche Versorgung der Patienten. Dieses Konzept ermöglicht die adäquate Berücksichtigung neuer Entwicklungen in

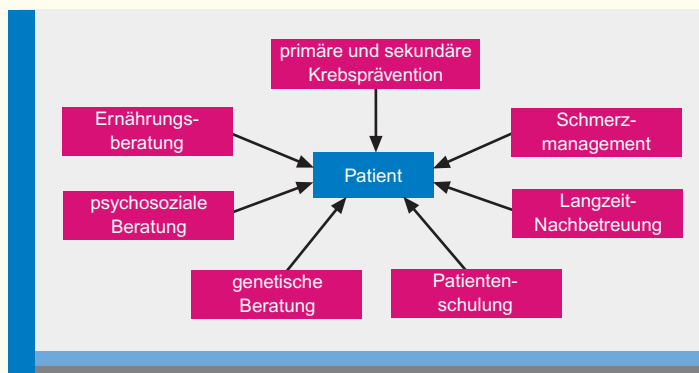


Abbildung 1 ▶ Der Tumorpatient steht im Mittelpunkt des Comprehensive Cancer Centers

der Biomedizin im immer komplexeren Kontext individualisierter Medizin. Die rasche Umsetzung der Forschungsergebnisse in der angewandten Medizin nutzt den Patienten. Die Zusammenarbeit vieler Disziplinen wurde schon seit langem von einigen Institutionen wie Roswell Park, Memorial Sloan-Kettering, M.D. Anderson und Fox Chase propagiert und praktiziert. Sie wird heute in den vom National Cancer Institute (NCI) anerkannten CCC erfolgreich umgesetzt.

Optimierung der Tumorthherapie

Von einem integrierten klinisch-wissenschaftlichen Krebsbehandlungszentrum wird einerseits erwartet, dass es zu einer Optimierung der Tumorthherapie mit verbesserten Überlebensraten führt, dass der Transfer wissenschaftlicher Ergebnisse in die Praxis beschleunigt wird und dass primäre und sekundäre Krebsprävention sich deutlich verbessern lassen. Andererseits sollten Erkenntnisse und Ergebnisse der Behandlungen von Tumorpatienten wiederum von der Wissenschaft aufgegriffen und weiter untersucht werden.

Das CCC stellt eine zentrale Anlaufstelle für alle neu erkrankten Tumorpatienten dar. Nach Aufnahme und Erhebung des Ausgangsbefunds wird die Diagnostik ergänzt und interdisziplinär optimiert. Nach Bestätigung der Diagnose wird die optimale Therapiestrategie in einer interdisziplinären Konferenz mit Beteiligung der Spezialisten und Entscheidungsträger festgelegt. Die Einrichtung solcher tumorbezogenen wöchentlichen Konferenzen stellt ein wesentliches Merkmal dieses Zentrums dar. In dieser Konferenz wird auch die Eignung des betroffenen Patienten für nationale und internationale klinische Studien geprüft – die Beteiligung an Studien kann so wesentlich verbessert werden.

Die Verfügbarkeit aller in der Onkologie tätigen Spezialisten in der interdisziplinären Ambulanz führt zu einer Steigerung des Wohlbefindens der Patienten. Das Zentrum ermöglicht eine einfachere Kontaktaufnahme für Patienten, niedergelassene Onkologen und Kliniken. Ein reibungsloser Ablauf wird durch eine effiziente Koordination zwischen beteiligten Abteilungen und niedergelassenen Ärzten gewährleistet.

Schnittstellen von klinischer und biomedizinischer Forschung

In einem CCC ist eine Einrichtung für experimentelle Onkologie verankert (**Tabelle 1**) – Grundlagenforschung und klinische Forschung finden kooperative Partner. Das Zentrum dient daher als Bindeglied verschiedener Arbeitsgruppen aus unterschiedlichen wissenschaftlichen Einrichtungen, die sich mit onkologischen Therapiemöglichkeiten befassen. Es stellt eine Weiterentwicklung des Prinzips der regionalen Tumorzentren dar.

Zusammenfassend steht bei der Zielsetzung eines CCC der Patient im Mittelpunkt (**Abb. 1**). Dies wird gefördert durch die Einrichtung von spezifischen Sprechstunden der beteiligten Kliniken in der interdisziplinären Tumorambulanz. Die Experten kommen zum Patienten, die Effizienz wird durch die kurzen Wege sowie durch die optimale Therapie erhöht. Über regelmäßige Treffen in Form von Fallbesprechungen, Seminarreihen und durch die enge Interaktion vor Ort fördert das Zentrum eine effiziente Kommunikation und Kooperation unter den Arbeitsgruppen. Die Integration der Wissenschaftler in das Zentrum gewährleistet auch eine beschleunigte Umsetzung moderner und zukunftsweisender Forschungsergebnisse, Methoden und Verfahren zum Wohle der Tumorpatienten. ■

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren – Patienten mit Neutropenie profitieren

Die Ergebnisse von Metaanalysen zeigen Vorteile für den Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren sowohl bei Patienten mit febriler Neutropenie als auch bei der prophylaktischen Applikation bei Patienten mit erhöhtem Neutropenierisiko.

Der Nutzen hämatopoetischer Wachstumsfaktoren als Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit febriler Neutropenie wird immer wieder diskutiert. Dies war Anlass für eine Metaanalyse, bei der Daten von 1.518 Patienten mit soliden Tumoren bzw. hämatologischen Malignomen ausgewertet wurden. Clark et al. untersuchten retrospektiv die Daten aus 13 randomisierten klinischen Studien [1]: Alle Patienten entwickelten unter der Chemotherapie eine febrile Neutropenie und wurden daraufhin entweder mit Antibiotika oder mit Antibiotika und einem hämatopoetischen Wachstumsfaktor behandelt.

Die Metaanalyse ergab Vorteile für den Einsatz der kombinierten Therapie mit einem hämatopoetischen Wachstumsfaktor plus Antibiotika: Die Dauer der notwendigen Hospitalisierung sowie die Regenerationsphase der Neutrophilen waren jeweils signifikant kürzer (Odds Ratio 0,63, $p = 0,0006$ bzw. Odds Ratio 0,32, $p < 0,00001$), und es starben signifikant weniger Patienten an neutropeniebedingten Infektionen (Odds Ratio 0,51, $p = 0,05$). Patienten mit hämatologischen Tumoren profitierten deutlicher von einem hämatopoetischen Wachstumsfaktor als jene mit soliden Tumoren (Odds Ratio 0,32, $p = 0,01$).

Prophylaktische Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren

In einer zweiten Metaanalyse wurde der primär-prophylaktische Einsatz des Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktors (G-CSF) bei Patienten mit soliden Tumoren und Lymphomen mit erhöhtem Neutropenierisiko aufgrund einer intensiven Chemotherapie untersucht [2]. Die Metaanalyse umfasst 8 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 1.144 Patienten, in denen der prophylaktische G-CSF-Einsatz randomisiert

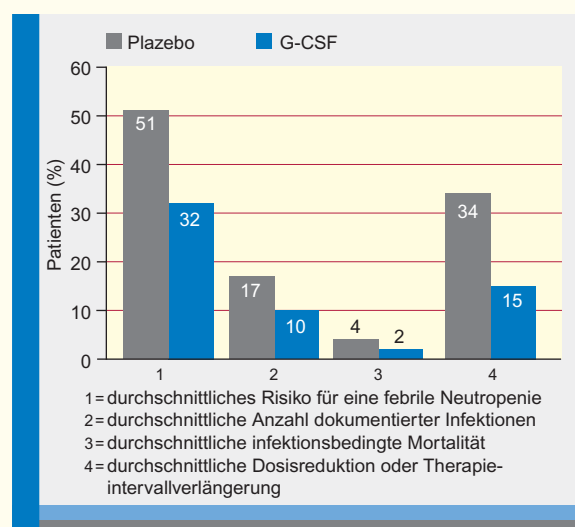


Abbildung 1 ▶ Prophylaktischer Einsatz von G-CSF – Ergebnisse einer Metaanalyse auf der Basis von 8 Studien mit 1.144 Patienten mit soliden Tumoren und Lymphomen (modifiziert nach [2])

im Vergleich zu Plazebo oder unbehandelten Kontrollen geprüft wurde. Ziel der Metaanalyse war es, die positiven Effekte der G-CSF-Prophylaxe zu quantifizieren und die Allgemeingültigkeit für verschiedene maligne Erkrankungen und Therapieregime zu untersuchen. Die Ergebnisse sind (Abb. 1): Das durchschnittliche Risiko der Patienten für eine febrile Neutropenie sowie die Anzahl dokumentierter Infektionen war jeweils signifikant reduziert (Odds Ratio 0,38, $p = 0,001$ bzw. Odds Ratio 0,51, $p = 0,001$). Die durchschnittliche infektionsbedingte Mortalitätsrate war halbiert (Odds Ratio 0,60, $p = 0,16$), und es kam deutlich seltener zu Dosisreduktionen oder Therapieintervallverlängerungen (Odds Ratio 0,32, $p = 0,001$). ■

Literatur

- [1] Clark O et al. (2002) Colony-Stimulating Factor (CSF) Treatment of Patients with Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia: A Meta-Analysis of the Randomized Clinical Trials (RCTs). *Blood* 100 (Suppl): # 4195
- [2] Lyman GH et al. (2002) Prophylactic Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients Receiving Dose-Intensive Cancer Chemotherapy: A Meta-Analysis. *Am J Med* 112: 406–411

Im Dienst der Wissenschaft



Interview mit Dr. Markus Harwart,
Geschäftsführer der Chugai Pharma
Marketing Ltd., Deutschland

SERVICE

Chugai Pharma ist ein weltweit agierendes japanisches Pharmaunternehmen, das seit 5 Jahren auch in Deutschland vertreten ist. Eines der wichtigsten Produkte ist der Granulozyten-Kolonie stimulierende Wachstumsfaktor (G-CSF) Lenograstim, der von Chugai Pharma entwickelt wurde. Vor kurzem schloss das Unternehmen mit Hoffmann-La Roche eine strategische Allianz.

■ **Was verbirgt sich hinter dem Pharmakonzern Chugai Pharma?**

Harwart: Chugai Pharma wurde 1925 in Japan gegründet und hat sich dort als Pharmakonzern in ganz unterschiedlichen Indikationsbereichen etabliert. In den 70er Jahren entschloss sich die Unternehmensführung, in den Bereich der Biotechnologie einzusteigen und im europäischen Markt, langfristig auch im US-amerikanischen Markt zu expandieren. Heute haben wir weltweit Niederlassungen, darunter eine in Deutschland, eine in England und eine in Frankreich. In Ländern, die wir nicht selbst abdecken, nutzen wir Kooperationspartnerschaften.

■ **Hat das Unternehmen eine eigene Abteilung für Forschung und Entwicklung?**

Harwart: Wir haben große Forschungslabors in Japan. Die 4 wichtigsten Forschungsbereiche sind Kardiologie, Pneumologie, Metabolismus (Schwerpunkt Hormone/Vitamine) und in den letzten Jahren verstärkt die Hämatologie/Onkologie.

■ **Wie kommt es, dass man Chugai Pharma in Deutschland als Unternehmen kennt, das nur im onkologischen Bereich tätig ist?**

Harwart: Es war eine Entscheidung der Unternehmensführung, in den europäischen Markt nur mit den neuen biotechnologisch hergestellten, so genannten „high-tech“-Produkten einzutreten. Lenograstim (Granocyte®) ist seit 9 Jahren in Deutschland erhältlich. Seit 5 Jahren vertritt Chugai Pharma Lenograstim in

Deutschland, seit Mitte 2000 in alleiniger Verantwortung.

■ **Welche Präparate haben Sie in Ihrer Pipeline?**

Harwart: In der klinischen Prüfung haben wir einen Anti-Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper. Er wird im Rahmen klinischer Phase-II-Studien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht und befindet sich in der Phase-I-Prüfung bei Patienten mit multiplen Myelom. Mit AHM haben wir einen weiteren, sehr spezifisch wirkenden Antikörper gegen das auf den multiplen Myelomzellen lokalisierte Antigen HM 1.24 in der Entwicklung.

■ **Inwieweit beeinflusst die japanische Tradition Chugai Pharma Deutschland?**

Harwart: Wir schätzen die hohe Verlässlichkeit der Japaner. Dies ist eine gute Voraussetzung, um auf einer soliden Basis unsere Produkte auf dem deutschen Markt einzuführen. Ad-hoc-Entscheidungen passen nicht in die japanische Unternehmensführung. Wir können in Deutschland eigenständig arbeiten und sind ein verlässlicher Partner, mit dem man Verträge über mehrere Jahre schließen kann. Die langfristige Orientierung zeigt sich auch in den hohen Forschungsinvestitionen. Chugai Pharma

investiert jedes Jahr über 22 % des Gesamtumsatzes in die Forschung.

■ Was haben Sie in den letzten 5 Jahren erreicht?

Harwart: Es ist uns gelungen, sowohl Chugai Pharma als auch Lenograstim (Granocyte®) in Deutschland zu etablieren. Wir sind heute mit Lenograstim in vielen wichtigen multizentrischen Therapieoptimierungsstudien vertreten. Dazu gehören u. a. die aktuellen Studien HD 13 bis HD 15 der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe, die Studien der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome, die Studie GMMG-HD3 der Deutschen Myelom-Multizenter-Gruppe und im Bereich der akuten myeloischen Leukämien die AML-96-Studie. Als Unternehmen haben wir den Anspruch Partner zu sein und tragen deshalb auch den zunehmend dominierenden Zwängen der Budgetrestriktionen der Krankenhäuser Rechnung, indem wir beispielsweise multizentrische Therapieoptimierungsstudien in den Kliniken mit einem 50 %igen Rechnungsrabatt für Lenograstim unterstützen.

Die Unterstützung der Grundlagenforschung ist uns ebenfalls ein wichtiges Anliegen. Letztes Jahr haben wir beispielsweise den Chugai Science Award ins Leben gerufen, ein Wissenschaftspreis, der einmal jährlich für hervorragende Arbeiten auf dem Gebiet der Stammzellforschung verliehen wird. Erst kürzlich wurde die Multiple Myeloma Foundation gegründet, um auch auf diesem Gebiet Forschungsarbeiten zu unterstützen.

■ Was sind die Hintergründe Ihrer Allianz mit Hoffmann-La Roche und welche Konsequenzen hat dies speziell für Chugai Pharma Deutschland?

Harwart: Diese strategische Allianz hat dazu geführt, dass Hoffmann-La Roche

und Chugai Pharma gemeinsam ihre Position auf dem japanischen Markt deutlich verbessern konnten. Wir stehen jetzt an Position 5 auf diesem weltweit zweitgrößten Markt. Auch die Forschungsmöglichkeiten erweitern sich durch die Kooperation. In Europa und Deutschland bleiben beide Unternehmen in ihrem Agieren und Auftreten jedoch eigenständig.

■ Was sind Ihrer Ansicht nach die wichtigsten gesundheitspolitischen Herausforderungen in Deutschland und wie wird Chugai Pharma damit umgehen?

Harwart: Die große Herausforderung sehe ich derzeit in der mangelnden Planungssicherheit. Auch der Umbau der Versorgungsstrukturen für die Patienten ist ein wichtiger Aspekt. Ein weiterer Punkt ist, dass sich die Vertragspartner im Gesundheitswesen ändern können: Werden die Krankenkassen Vertragspartner der Ärzte bzw. der Industrie? Ein positiv zu bewertendes Thema ist die Diskussion um Qualitätsstandards und Therapieleitlinien. Dabei muss allerdings uneingeschränkt der Patientennutzen im Mittelpunkt stehen. Kostenaspekte dürfen die Therapiefreiheit nicht einengen. Wir sehen die Herausforderung darin – auch bei sich ändernden Rahmenbedingungen – flexibel auf die Bedürfnisse unserer Partner einzugehen.

■ Wo wird Chugai Pharma Deutschland in 5 bis 10 Jahren stehen?

Harwart: Wir haben in den letzten 5 Jahren eine solide Basis geschaffen, uns in Deutschland als wissenschaftlich arbeitendes Unternehmen zu positionieren. Diese Arbeit werden wir fortführen, nicht nur mit Lenograstim, sondern auch mit den neuen Produkten, die wir in der Pipeline haben. ■

EDITORIAL BOARD

Basara, Nadezda,
Klinik für Knochenmarktransplantation
und Hämatologie/Onkologie 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