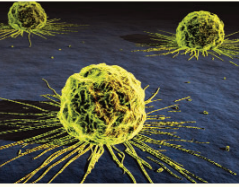


# Onkologisch<sup>®</sup>



Dosisintensivierte  
bzw. dosisreduzierte  
Therapie

中外製藥



Prof. Dr. Norbert Schmitz,  
Hamburg

## Dosiseskalation oder Dosisreduktion?

Leukämien, Lymphome und das multiple Myelom gehören zu den Erkrankungen in der Hämatonkologie, die – mit wenigen Ausnahmen – auf eine Chemotherapie gut ansprechen. In vielen Fällen sind langjährige Remissionen oder eine Heilung der Krankheit möglich. Neben neueren Substanzen, beispielsweise den monoklonalen Antikörpern und den so genannten Small Molecules, die spezifisch in Signalübertragungswege

bzw. den Stoffwechsel der Tumorzelle eingreifen, sind Zytostatika die Grundlage des therapeutischen Handelns.

Bezüglich der Dosierung zytostatischer Substanzen gibt es unterschiedliche Meinungen:

Lorenz Trümper und Bertram Glaß erläutern in ihrem Beitrag, wie bei Patienten mit aggressiven Lymphomen eine Verkürzung der therapiefreien Intervalle (Steigerung der Dosisdichte) und/oder eine Erhöhung der Zytostatikadosis in der Zeiteinheit (Steigerung der Dosisintensität) zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse führen können. Mithilfe geeigneter supportiver Maßnahmen (Transfusionen, Infektionsprophylaxe und -behandlung, Applikation hämatopoetischer Wachstumsfaktoren) gelingt es, diese Dosiseskalation ohne deutlich gesteigerte Toxizität umzusetzen. Weder nach intensivierter konventioneller Behandlung noch nach Hochdosistherapie

mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation wurden wesentlich höhere Toxizitäten als nach konventioneller Chemotherapie beobachtet.

Im Gegensatz dazu weisen Thoralf Lange und Dietger Niederwieser in ihrem Artikel auf die Vorteile einer Dosisreduktion der Konditionierung vor allogener Blutstammzelltransplantation hin. Grundlage dieser Empfehlung ist die Beobachtung, dass der durch T-Zellen im Transplantat vermittelte immunologische Antitumoreffekt (bei Lymphom- bzw. Leukämiepatienten: Graft-versus-Lymphoma- oder Graft-versus-Leukemia-Effekt) bisher unterschätzt wurde und für das Eintreten der Remission wesentlich verantwortlich ist. Demgegenüber scheint die vorausgehende myeloablative Radiochemotherapie insbesondere bei Patienten mit geringer Tumorzellmasse nicht auf jeden Fall notwendig, um die Effekte der allogenen Transplantation wirksam werden zu lassen. Eine mäßige, im Wesentlichen immunsuppressive, aber nicht unbedingt myeloablative Behandlung mit niedrig dosierter Ganzkörperbestrahlung oder Chemotherapie reicht aus, um nach Anwachsen des Transplantats und Vermehrung der mit dem Transplantat übertragenen T-Zellen eine immunologisch vermittelte antitumorale Wirkung zu erreichen. Die durch die myeloablative Vorbehandlung ausgelöste Toxizität entfällt, sodass die transplantationsbedingte Mortalität der Patienten in vielen Fällen halbiert werden konnte.

Besonders für ältere Patienten und für Patienten mit erheblicher Komorbidität ist die allogene Trans-

„Mithilfe geeigneter supportiver Maßnahmen kann die Zytostatikadosis ohne deutlich gesteigerte Toxizität eskaliert werden.“

„Durch eine strukturierte weiterentwickelte Chemotherapie und Transplantation können die Überlebenschancen der Patienten deutlich verbessert werden.“

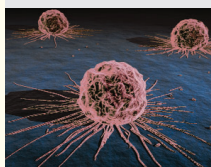
plantation nach dosisreduzierter Konditionierung ein großer Fortschritt, obwohl auch dabei Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen auftreten und die Durchführung dieser neuen Form der Transplantation unbedingt einem erfahrenen Transplanteur vorbehalten sein sollte. In Studien wird zu untersuchen sein, welche Erkrankungen in welchem Stadium sich besonders für dieses Transplantationsverfahren eignen und für welche Patienten ein Festhalten an der klassischen Konditionierung vor allogener Transplantation notwendig ist.

Beide Ansätze – Dosisescalation vor autologer Transplantation und Dosisreduktion vor allogener Transplantation – zeigen, dass durch eine strukturierte weiterentwickelte Chemotherapie und Transplantation die Überlebenschancen der Patienten deutlich verbessert werden können.



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

## INHALT



### 04 Aggressive Lymphome – Dosisintensivierung der Chemotherapie

Prof. Dr. Lorenz Trümper und  
Prof. Dr. Bertram Glaß, Göttingen

### 06 Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung

Dr. Thoralf Lange und  
Prof. Dr. Dietger Niederwieser, Leipzig

### 08 Deutsche Studiengruppe Chronische Lymphatische Leukämie

Prof. Dr. Michael Hallek und  
Dr. Kirsten Leiwig, Köln



### 10 12. AMG-Novelle und ihre Auswirkungen

Im Gespräch mit  
Rechtsanwalt Carsten Krüger,  
Frankfurt/Main

### 12 Literatur

- G-CSF und hämatopoetisches Mikroenvironment  
PD Dr. Christian Straka, München
- Mehr G-CSF – stärkere Neutropenie

### 15 Service

Chugai Science Award 2004 –  
Immunregulation nach  
allogener Transplantation

### 15 Impressum

# Aggressive Lymphome – Dosisintensivierung der Chemotherapie

Prof. Dr. Lorenz Trümper und Prof. Dr. Bertram Glaß, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Klinikum der Georg-August-Universität, Göttingen

**Um die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit malignen Tumoren zu verbessern, werden in klinischen Studien nicht nur neue Substanzen untersucht, sondern auch bewährte Therapieregime weiterentwickelt. Studienergebnissen zufolge kann vor allem auch bei älteren Patienten mit aggressiven Lymphomen durch eine gezielte Optimierung der Standardchemotherapie eine Verbesserung der Heilungsraten erreicht werden [1–3].**

Mit der Einführung einer neuen Klassifikation der Lymphome durch die Weltgesundheitsorganisation, der Etablierung eines klinisch einfach anwendbaren Prognosescores bei Patienten mit aggressiven Lymphomen und der Identifikation der genetischen Basis der Heterogenität dieser Lymphome durch die Genexpressionsanalyse sind Grundlagen geschaffen worden, um einerseits Ergebnisse verschiedener klinischer Studien vergleichend interpretieren zu können und andererseits in zukünftigen prospektiven Studien biologische Prognosefaktoren und klinische Behandlungsergebnisse gemeinsam auszuwerten [4–6]. Studienergebnissen zufolge kann eine Verbesserung der Heilungsrate durch dosisdichte Chemotherapie oder die kombinierte Chemo-Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern erzielt werden [7].

## Goldstandard: CHOP-Regime

Mit dem CHOP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison)-Schema kann bei nahezu zwei Drittel der Patienten mit aggressiven Lymphomen initial eine Remission erreicht werden. Langfristig kann jedoch nur ein Drittel der Patienten unter der alleinigen CHOP-Therapie geheilt werden [3]. Klinische Ansätze, die Ergebnisse dieser Therapie zu verbessern, konzentrierten sich dabei zunächst auf Dosis- oder Applikationsveränderungen des CHOP-Regimes. Sowohl die Norton-Simon-Hypothese als auch retrospektive Analysen zeigten, dass die Dosisintensität der bei Patienten mit aggressiven Lymphomen applizierten Chemotherapie für den Therapieerfolg von großer Bedeutung ist [8, 9]. Als Konsequenz dieser Erkenntnisse

wurde die Dosisintensität gesteigert – d.h. entweder die absolute Dosis der verabreichten Zytostatika erhöht (Dosisescalation) oder die Zeit zwischen den Chemotherapiezyklen verkürzt (Steigerung der Dosisdichte). In Phase-II-Studien mit selektionierten Patienten wurde auf diese Weise eine bessere Wirksamkeit erreicht. Diese Ergebnisse wurden jedoch in der ersten großen Phase-III-Studie zur Dosisintensivierung bei Patienten mit aggressiven Lymphomen nicht bestätigt: In der Intergroup-Studie wurde bei mehr als 1.000 Patienten das CHOP-Regime mit drei dosisintensivierten Regimen verglichen: m-BACOD (Methotrexat/Bleomycin/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin/Dexamethason), ProMACE-CytaBOM (Prednison/Methotrexat/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid-Cytarabin/Bleomycin/Vincristin/Methotrexat) und MACOP-B (Methotrexat/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison plus Bleomycin) [10–12]. Das CHOP-Schema war den drei dosisintensivierten Regimen überlegen; das krankheitsfreie Überleben nach vier Jahren war nicht signifikant unterschiedlich und betrug etwa 40% in allen Armen [13]. Unter den intensivierten Regimen traten mehr Nebenwirkungen auf als unter dem CHOP-Schema.

In nachfolgenden Untersuchungen wurden die im Goldstandard CHOP enthaltenen Einzelsubstanzen eskaliert. Dabei ermöglichte der Einsatz des Wachstumsfaktors G-CSF eine wesentliche Erhöhung der Dosis einzelner Substanzen.

## Intervallverkürzung

In Phase-III-Studien der DSHNHL (Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome) wurde eine Verbesserung der Remissions- und Überlebensraten bei 1.597 Patienten mit aggressiven Lymphomen erreicht. In diesen bei jungen Niedrigrisikopatienten (NHL-B1-Studie) und bei 60 bis 75 Jahre alten Patienten (NHL-B2-Studie) durchgeführten Studien wurde einerseits Etoposid dem CHOP-Schema hinzugefügt und andererseits der Abstand zwischen den Chemotherapiezyklen von 21 Tagen auf 14 Tage reduziert. Die Intervallverkürzung konnte bei mehr als

95 % der Patienten in den 14-tägigen Regimen durchgeführt werden, da der Wachstumsfaktor G-CSF zur Unterstützung der Blutbildung eingesetzt wurde. Wie die Ergebnisse der NHL-B2-Studie zeigen, konnte durch die Intervallverkürzung bei älteren Patienten eine Verbesserung der Heilungsrate erreicht werden. Bei guter Protokolladhärenz in der NHL-B2-Studie konnte die Quote kompletter Remissionen bei älteren Patienten von 60 % im CHOP-21-Regime auf 76 % im CHOP-14-Regime erhöht werden. Dadurch wurde – bei einer medianen Beobachtungsdauer von 58 Monaten – der Anteil der Patienten, die nach fünf Jahren krankheitsfrei waren, von 33 % auf 44 % und das Gesamtüberleben von 41 % auf 53 % gesteigert. Daher wurde das CHOP-14-Schema – auch unter Berücksichtigung des günstigen Nebenwirkungsprofils – zum neuen Goldstandard bei älteren Patienten mit aggressiven Lymphomen [1]. Das noch intensivere CHOEP-14-Regime konnte aufgrund der vermehrten Nebenwirkungen bei den 60- bis 75-jährigen Patienten nicht in äquivalenter hoher Dosisintensität appliziert werden. Bei den jüngeren Patienten, von denen allerdings nur solche mit niedriger Laktatdehydrogenase (LDH) eingeschlossen wurden, konnte hingegen Etoposid in Kombination mit CHOP weitgehend problemlos appliziert werden. Bei guter Protokolladhärenz wurde bei den mit dem CHOEP-Regime behandelten Patienten in der NHL-B1-Studie im Vergleich zu den mit dem CHOP-Schema therapierten Patienten eine Verbesserung der Quote kompletter Remissionen von 80 % auf 88 % erreicht; der Anteil krankheitsfreier Patienten nach fünf Jahren erhöhte sich von 58 % auf 70 % [2]. Trotz der höheren Hämatotoxizität ist bei jüngeren Patienten mit niedriger LDH das CHOEP-Regime zu bevorzugen.

## Stammzelltransplantation

Eine weitere Dosisescalation der wirksamen Substanzen ist möglich, wenn mit dem Wachstumsfaktor G-CSF-mobilisierte autologe periphere Blutstammzellen zur Unterstützung eingesetzt werden. Im Rezidiv ist die Blutstammzelltransplantation nach den Daten der so genannten PARMA-Studie als Standardbehandlung bei jüngeren Patienten etabliert [14]. Derzeit liegen die Ergebnisse zwölf randomisierter Studien vor, die die Hochdosistherapie (HDT) mit Stammzelltransplantation in die Primärbehandlung integriert haben. Ein eindeutiger Vorteil für die Hochdosistherapie wurde nicht dokumentiert [15–18]. In einigen Studien finden sich Vorteile für Subgruppen der untersuchten Patienten oder für das Gesamtkollektiv bezüglich einzelner Endpunkte [19–21]. Bei der Analyse der Studiendesigns fällt auf, dass gute Ergebnisse mit der HDT er-

reicht werden, wenn eine Therapie mit früh einsetzender und ausreichend hoher Dosisintensität während des gesamten Therapieverlaufs gewährleistet ist. Ein solches Konzept wurde von der DSHNHL in der Mega-CHOEP-Phase-II-Studie optimiert und erfolgreich eingesetzt [22]. In einer Gruppe von 110 Patienten mit erhöhtem Risiko hatten nach fünf Jahren 62 % der Patienten kein Therapieversagen und 67 % der Patienten überlebten.

Die französische Studiengruppe GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) veröffentlichte Studienergebnisse, in denen eine deutliche Verbesserung der Heilungsraten bei älteren Patienten mit aggressiven Lymphomen durch die Kombination von CHOP mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab beschrieben wurde. Die Daten der Studie MINT (MabThera® International Trial) bei jüngeren Patienten bestätigen diese Ergebnisse [23].

Aktuelle Studien der DSHNHL und der GELA untersuchen nun, ob die Kombination dosisdichteter Chemotherapien mit G-CSF und einer Rituximab-Immuntherapie eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse ermöglicht. ■

## Literatur

- [1] Pfreundschuh M et al. (2004) *Blood* 104: 634–641
- [2] Pfreundschuh M et al. (2004) *Blood* 104: 626–633
- [3] McKelvey EM et al. (1976) *Cancer* 38: 1484–1493
- [4] Jaffe ES et al. (Eds, 2001) *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 1 ed. IARC Press, Lyon
- [5] The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) *N Engl J Med* 329: 987–994
- [6] Rosenwald A et al. (2002) *N Engl J Med* 346: 1937–1947
- [7] Coiffier B et al. (2002) *N Engl J Med* 346: 235–242
- [8] Norton L (1982) In: Greenspan EM (Ed) *Clinical interpretation and practice of cancer chemotherapy*. Raven, New York, pp 53–70
- [9] Coiffier B (1995) *Ann Oncol* 6: 211–217
- [10] Canellos GP et al. (1987) *Semin Hematol* 24: 2–7
- [11] Fisher RI et al. (1991) *Ann Oncol* 2 (Suppl 1): 33–35
- [12] Klimo P, Connors JM (1987) *Semin Hematol* 24 (Suppl 1): 26–34
- [13] Fisher RI et al. (1993) *N Engl J Med* 328: 1002–1006
- [14] Philip T et al. (1995) *N Engl J Med* 333: 1540–1545
- [15] Verdonck LF et al. (1995) *N Engl J Med* 332: 1045–1051
- [16] Santini G et al. (1998) *J Clin Oncol* 16: 2796–2802
- [17] Kluin-Nelemans HC et al. (2001) *J Natl Cancer Inst* 93: 22–30
- [18] Kaiser U et al. (2002) *J Clin Oncol* 20: 4413–4419
- [19] Haioun C et al. (2000) *J Clin Oncol* 18: 3025–3030
- [20] Gianni AM et al. (1997) *N Engl J Med* 336: 1290–1297
- [21] Milpied N et al. (2004) *N Engl J Med* 350: 1287–1295
- [22] Glass B et al. (2004) *Bone Marrow Transpl (Suppl 1)*: # O103
- [23] Pfreundschuh M et al. (2004) *J Clin Oncol* 23: 556

# Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung

Dr. Thoralf Lange und Prof. Dr. Dietger Niederwieser, Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Leipzig

**Dosisreduktionen der Konditionierung junger Patienten mit Begleiterkrankungen werden seit Jahrzehnten in fast allen Transplantationszentren durchgeführt. Seit Mitte der 90er Jahre wird durch den Einsatz spezifischer Immunsuppressiva die allogene Stammzelltransplantation (SCT) mit reduzierter Konditionierung systematisch angewandt. Diese Weiterentwicklung der konventionellen SCT ist heute eine etablierte und, insbesondere bei älteren Patienten mit hämatologischen Neoplasien, die einzige kurative Therapie.**

Die allogene SCT hat das größte kurative Potenzial für Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen. Diese Behandlung ist jedoch mit einem hohen Toxizitätsrisiko verbunden, das je nach Alter, Spendercharakteristika und maligner Erkrankung zwischen 10 % und mehr als 50 % beträgt. Daher ist diese Therapie in den meisten Transplantationszentren auf jüngere Patienten ohne lebensbedrohliche Zusatzkrankungen begrenzt (50 Jahre für Patienten mit nicht verwandten und 55 Jahre für Patienten mit verwandten Spendern). Da viele maligne hämatologische Erkrankungen erst im Alter besonders häufig auftreten, ist die Anwendung dieser Behandlung limitiert. Um diese kurative Option für ältere Patienten mit schlechter Prognose, wie beispielsweise für ältere Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, verfügbar zu machen, wurden Möglichkeiten zur Reduktion der behandlungsbedingten Mortalität gesucht. Die Hauptursache der Toxizität ist die Konditionierung. Daher wurde diese reduziert, ohne das Anwachsen der Spenderstammzellen zu beeinträchtigen.

Der Erfolg der konventionellen SCT wird von zwei Wirkungsmechanismen bestimmt: erstens der Chemotherapie mit/ohne Ganzkörperbestrahlung (Konditionierung), die das patienteneigene Knochenmark mit den noch verbliebenen Tumorzellen vernichtet und Raum für neue Stammzellen schafft; zweitens einer immunologischen Reaktion zwischen Spender- und Empfängerzellen, der Graft-versus-Host-Disease (GvHD) und der Graft-versus-Tumor (GvT)-Reaktion. Die GvT-Reaktion kann mit der GvHD gemeinsam auf-

treten, ist aber auch ohne GvHD möglich und wird durch Immunzellen des Spenders (T-Lymphozyten, natürliche Killerzellen u.a.) vermittelt. Während die GvT-Reaktion über viele Jahrzehnte unterschätzt wurde, ist seit den 90er Jahren bekannt, dass durch diese Reaktion molekulare Remissionen ohne Einsatz einer Chemotherapie erzielt werden können. Um bei reduzierter Toxizität den kurativen Effekt der GvT-Reaktion auch bei älteren Patienten zu nutzen, wurde die allogene SCT mit reduzierter Konditionierung entwickelt. Derzeit werden in Europa durchschnittlich 25 % bis 30 % aller allogenen Stammzelltransplantationen mit reduzierter Konditionierung durchgeführt; dies entspricht einer Frequenz von etwa 2.000 SCT/Jahr [1] (**Abbildung 1**).

Bedingung für eine GvT-Reaktion ist das Anwachsen der Spenderstammzellen. Durch die gezielte Inhibition von Empfängerimmunen, die fremde Zellen normalerweise zerstören, können kompatible Spenderstammzellen im Körper des Patienten anwachsen und das patienteneigene Knochenmark und Immunsystem ersetzen.

## Zwei prinzipielle Konditionierungsschemata weltweit durchgesetzt

Ein Konditionierungsschema nutzt die zytostatische Wirkung einer Chemotherapie in Kombination mit der immunologischen GvT-Reaktion. Bei diesem Konzept wird als Basis Fludarabin in Kombination mit einer alkylierenden Substanz wie Busulphan, Melphalan oder Cyclophosphamid appliziert. Diese Therapie führt in Abhängigkeit der eingesetzten alkylierenden Substanz zur Myelosuppression und zu Nebenwirkungen (Haarausfall, Übelkeit). Ein weiteres Konditionierungsschema basiert auf einer niedrig dosierten Ganzkörperbestrahlung mit/ohne Fludarabin und nachfolgender Immunsuppression mit Ciclosporin A und Mycophenolatmofetil. Dieses Konzept basiert fast ausschließlich auf der GvT-Reaktion, da die Bestrahlung vorwiegend die Patientenstammzellen schädigt und meistens nur zu einer sehr geringen Myelosuppression führt. Diese Therapieform wird von Patienten bis zu 75 Jahren gut

toleriert und hat nahezu keine wesentlichen akuten Nebenwirkungen (keine Alopezie, weniger Infektionen).

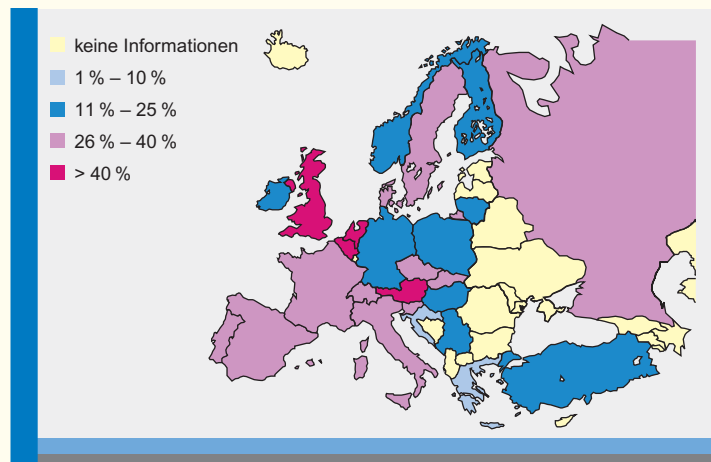
Ein Anwachsen der Spenderzellen ist mit diesem immunsupprimierenden Schema bei mehr als 90 % der Patienten möglich geworden. Die Mortalität einer SCT konnte im Vergleich zur konventionellen SCT deutlich gesenkt werden. Obwohl die überwiegende Anzahl der Patienten mit niedrig dosierter Ganzkörperbestrahlung aufgrund des Alters oder der Begleiterkrankungen nicht für eine konventionelle SCT geeignet war, wiesen diese unter der SCT mit reduzierter Konditionierung eine behandlungsbedingte Mortalität von 15 % bei Verwandten und von 20 % bei nicht verwandten Spendern auf. Die GvHD ist mit einer Letalität von etwa 10 % die häufigste Komplikation dieser Transplantationsform. Versuche, mittels Antikörper T-Lymphozyten vom Empfänger und vom Transplantat zu entfernen, führten zwar zu einer deutlichen Reduktion der GvHD-Rate, die Rezidivhäufigkeit und die Virusinfektionsquote nahmen aber erwartungsgemäß zu [2].

Auch bei der auf immunologischen Mechanismen beruhenden SCT sind molekulare Remissionen bei therapieresistenten Erkrankungen beobachtet worden. Die Rezidivrate ist von der Immunogenität und vom Stadium der Grunderkrankung, aber auch vom Spender-typ (verwandt oder nicht verwandt) abhängig. In den frühen Phasen vieler Erkrankungen scheint die Rezidivhäufigkeit nur unwesentlich höher als bei der konventionellen SCT zu sein.

## Indikationen

Eine gute Übersicht über die Indikationen für eine SCT mit reduzierter Konditionierung gibt das EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation)-Register. Bisher wurden 1.527 SCT bei Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen, 1.380 SCT bei Patienten mit multiplen Myelom (MM), 1.348 SCT bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), 860 SCT bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS), 671 SCT bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML), 364 SCT bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und 319 SCT bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) gemeldet. Auch Patienten mit nicht malignen Erkrankungen wie beispielsweise paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) wurden erfolgreich transplantiert [3].

Interessant sind die Ergebnisse bei Patienten mit AML [4, 5], die aufgrund des Alters und der Begleiterkrankungen nicht für eine konventionelle SCT geeignet sind. Während die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Patientengruppe ohne SCT bei 10 % bis 20 % nach zwei Jahren liegt, beträgt die Überlebenswahrschein-



**Abbildung 1 ▶ Anteil allogener Stammzelltransplantationen (SCT) mit reduzierter Konditionierung an den SCT in Europa im Jahr 2003 (EBMT Activity Survey, nicht publiziert)**

lichkeit nach SCT mit reduzierter Konditionierung je nach Krankheitsstadium 20 % bis 60 %. Insgesamt waren aufgrund der deutlich gesenkten Toxizität die Ergebnisse der SCT mit nicht verwandten Spendern äquivalent, bei manchen Erkrankungen sogar besser als jene der SCT mit verwandten Spendern [6, 11]. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit MDS dokumentiert [5, 8]. Auch bei Patienten mit CML und mit CLL sowie bei Patienten mit Lymphomen – insbesondere mit therapierefraktärem Mantelzelllymphom – liegen viel versprechende Studiendaten vor [9–14].

Zusammenfassend handelt es sich bei der SCT mit reduzierter Konditionierung um eine Weiterentwicklung der konventionellen SCT, die zu einer deutlichen Senkung der Toxizität geführt hat und eine Kuration auch bei älteren Patienten mit malignen Erkrankungen ermöglicht.

## Literatur

- [1] Gratwohl A et al. (2002) Bone Marrow Transplant 30: 813–831
- [2] Chakraverty R et al. (2002) Blood 99: 1071–1078
- [3] Hegenbart U et al. (2003) Biol Blood Marrow Transplant 9: 689–697
- [4] Feinstein LC et al. (2003) Br J Haematol 120: 281–288
- [5] Martino R et al. (2002) Blood 100: 2243–2245
- [6] Hegenbart U et al. (2004) Blood, submitted
- [7] McSweeney PA et al. (2001) Blood 97: 3390–3400
- [8] Niederwieser D et al. (2003) Blood 101: 1620–1629
- [9] Schmitz N et al. (2004) Semin Oncol 31: 27–32
- [10] Khouri IF et al. (2004) Semin Oncol 31: 22–26
- [11] Maris MB et al. (2004) Blood, prepublished online August 10
- [12] Lange T et al. (2004) Leukemia 18: 1468–1475
- [13] Qazilbash MH et al. (2004) Hematol Oncol Clin North Am 18: 703–713
- [14] Dreger P et al. (2003) Leukemia 17: 841–848

# Deutsche Studiengruppe Chronische Lymphatische Leukämie

**Prof. Dr. Michael Hallek und Dr. Kirsten Leiwig, Klinik I für Innere Medizin, Schwerpunkte: Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Infektiologie und Internistische Intensivmedizin, Universität zu Köln**

**Seit 1997 führt die Deutsche Chronische Lymphatische Leukämie Studiengruppe (DCLLSG) mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe zahlreiche kontrollierte prospektive Studien bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) durch.**

**Z**iel der DCLLSG ist, unter Anwendung aller derzeit verfügbaren Möglichkeiten die Lebensdauer und die Lebensqualität von CLL-Patienten zu verlängern bzw. zu verbessern. Dazu hat die DCLLSG eine risiko-, alters- und stadienangepasste Behandlungsstrategie entwickelt. Darüber hinaus werden die ökonomischen und psychosozialen Folgen der Erkrankung für den Patienten untersucht.

Ein weiterer Aspekt der Tätigkeit der Studiengruppe ist, die Arbeit mit den behandelnden Onkologen abzustimmen und zu vernetzen, um moderne Diagnostik- und Therapieoptionen vielen Patienten im ambulanten Bereich zukommen zu lassen.

Ein wichtiges Qualitätsmerkmal der DCLLSG ist ein interdisziplinär besetztes Studienzentrum, das neben der Randomisierung, Dokumentation und Auswertung der aktuellen Therapiestudien auch einen wichtigen Schwerpunkt in der konsiliarischen ärztlichen Beratung sieht.

## Aktuelle Studien der DCLLSG

Sowohl die individuelle Prognoseabschätzung (anhand verschiedener Risikofaktoren wie beispielsweise Thymidinkinase, Lymphozytenverdoppelungszeit,  $\beta_2$ -Mikroglobulin, Zytogenetik, IgV<sub>H</sub>-Mutationsstatus, ZAP 70, CD 38) als auch die therapeutischen Möglichkeiten haben sich in den letzten Jahren erheblich verbessert. Dies zeigt sich in der Verfügbarkeit neuer therapeutischer Strategien, beispielsweise der Purinanaloga-Kombinationstherapien, der monoklonalen Antikörpertherapien mit Rituximab bzw. Alemtuzumab sowie in den zunehmenden Erfahrungen mit Behandlungsmodalitäten wie der autologen und der potenziell kurativen allogenen Stammzelltransplantation (SCT).

Da bislang keine verbindlichen Therapieempfehlungen vorliegen, ist es wichtig, alle CLL-Patienten innerhalb klinischer Studien zu therapieren und die Ergebnisse zu dokumentieren, um so einen schnellen Fortschritt zu ermöglichen. Durch eine konsequente Nachbetreuung der in den Primärstudien behandelten Patienten werden potenzielle Langzeitschäden der Initialtherapie erfasst. Die Therapie kann somit in nachfolgenden Studien optimiert werden. Darüber hinaus wird eine qualitativ hochwertige Behandlung und Beratung von CLL-Patienten sowie den sie betreuenden Ärzten in Deutschland gewährleistet.

## Studien bei Patienten in frühen CLL-Stadien

Im CLL1-Protokoll wurde geprüft, ob Patienten im frühen Stadium (Stadium Binet A) mit einem hohen Progressionsrisiko, das durch erhöhte Serumspiegel der Thymidinkinase oder des  $\beta_2$ -Mikroglobulins und durch eine niedrige Lymphozytenverdoppelungszeit unter einem Jahr oder durch eine nicht noduläre Knochenmarkinfiltration definiert ist, von einer Therapie mit Fludarabin profitieren. Aufgrund der noch unzureichenden Nachbeobachtungszeit liegen bisher keine Daten zum Einfluss von Fludarabin auf das Gesamtüberleben vor. Mithilfe der Parameter Serum-Thymidinkinase sowie Lymphozytenverdoppelungszeit und der Zytogenetik konnte eine Hochrisikogruppe definiert werden, die einen deutlich schnelleren Krankheitsprogress zeigte. In der Nachfolgestudie, dem internationalen CLL7-Protokoll, werden Patienten mit hohem Progressionsrisiko randomisiert und entweder mit der Kombinationstherapie Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab behandelt oder beobachtet.

## Studien bei Patienten in fortgeschrittenen CLL-Stadien

Erste Auswertungen des CLL4-Protokolls für Patienten in fortgeschrittenen Stadien (Binet B und C) haben gezeigt, dass Patienten unter der Fludarabin/



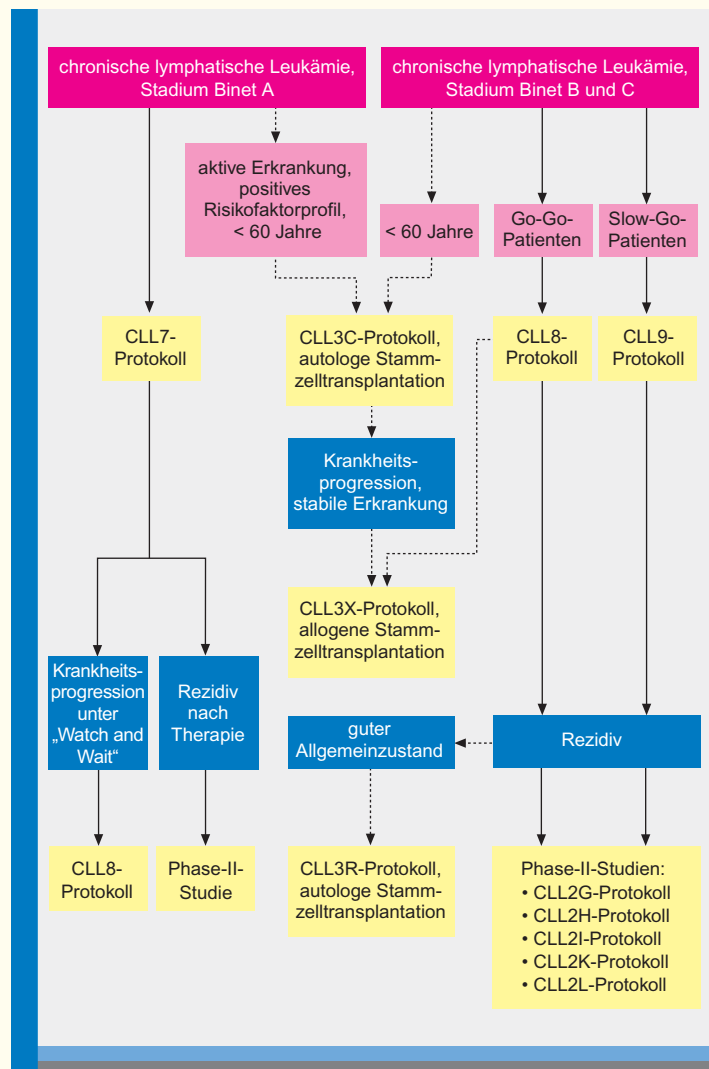
Cyclophosphamid (FC)-Kombinationstherapie bei insgesamt vertretbarer Verträglichkeit besser ansprechen als unter einer Fludarabin-Monotherapie. In der nachfolgenden Phase-III-Studie wird untersucht, ob die Kombination der FC-Therapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab der alleinigen zytostatischen FC-Therapie überlegen ist (CLL8-Protokoll für Patienten in guter klinischer Kondition). Bei dem neuen Konzept der Studiengruppe werden die Patienten zur Qualifizierung für eines der Phase-III-Studienprotokolle nicht mehr gemäß dem Alter, sondern anhand der Kreatininclearance und anhand eines Komorbiditätsindex (CIRS [Cumulative Illness Rating Scale]-Score) eingeteilt (**Abbildung 1**). Im CLL8-Protokoll werden Patienten behandelt, die einen guten Allgemeinzustand haben und intensiv therapiert werden können (Go-Go-Patienten), während dem CLL9-Protokoll Patienten zugeordnet werden, die aufgrund eines schlechteren Allgemeinzustands und mehrerer Komorbiditäten nicht mehr intensiv behandelt werden können (Slow-Go-Patienten). Bei diesen Patienten wird während der Fludarabin-Therapie die Effektivität einer supportiven Behandlung mit Erythropoetin geprüft.

Für Patienten mit Rezidiv stehen derzeit mehrere Phase-II-Studien zur Behandlung zur Verfügung (CLL2G-, CLL2H-, CLL2I-, CLL2K- und CLL2L-Protokoll).

### Hochdosismotherapie bei jüngeren Patienten mit CLL

Für ausgewählte Patienten mit hohem Progressionsrisiko, die jünger als 60 Jahre sind, wird im CLL3C-Protokoll untersucht, ob eine Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation mit einer akzeptablen Toxizität durchführbar ist, wie viele molekulargenetisch definierte komplette Remissionen dadurch erzielt werden können und wie lange diese anhalten. In einer multizentrischen europäischen Studie, an der sich auch die DCLLSG beteiligt (CLL3R-Protokoll), werden Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren in der ersten oder zweiten Remission nach konventioneller Chemotherapie für die Durchführung einer autologen Blutstammzelltransplantation nach Hochdosismotherapie oder die Beobachtung randomisiert. Ziel der Studie ist es zu evaluieren, ob durch eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation das Überleben der CLL-Patienten verlängert werden kann.

Im CLL3X-Protokoll der DCLLSG wird das Konzept der toxisitätsgeminderten Konditionierungstherapie mit allogener peripherer Stammzelltransplantation geprüft.



**Abbildung 1 ▶ Ausgewählte aktuelle Studien der DCLLSG**

Weitere Informationen zu allen Studien der DCLLSG finden sich unter <http://www.dclsg.de> oder sind in der DCLLSG Studienzentrale am Klinikum der Universität zu Köln erhältlich (E-mail: [cllstudie@uk-koeln.de](mailto:cllstudie@uk-koeln.de)). ■

#### Weiterführende Publikationen der DCLLSG

- Dreger P et al. (2004) Ann Hematol 83 (Suppl 1): S68–70
- Hallek M et al. (2001) Br J Haematol 114: 342–348
- Hallek M et al. (2002) Dtsch Ärztebl 99: 1294–1301
- Hallek M et al. (2004) Onkologie 27: 97–104
- Hallek M, Eichhorst BF (2004) Hematol J 5 (Suppl 1): S20–30
- Huhn D et al. (2001) Blood 98: 1326–1331
- Schulz H et al. (2002) Blood 100: 3115–3120
- Stilgenbauer S et al. (2002) Leukemia 16: 993–1007
- Wendtner CM et al. (2004) Leukemia 18: 1093–1101
- Wendtner CM et al. (2004) Semin Hematol 41: 224–233

# 12. AMG-Novelle und ihre Auswirkungen



Interview mit  
Rechtsanwalt Carsten Krüger,  
Frankfurt/Main

Seit dem 6. August 2004 ist das 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (12. AMG-Novelle) geltendes Recht. Wesentliche Änderungen betreffen die Regelungen zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln. Zudem trat am 14. August 2004 die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis (GCP-V) in Kraft, die sich auf die Durchführung klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen bezieht und die Regelungen des Arzneimittelgesetzes präzisiert.

■ **Was hat sich durch die gesetzgeberischen Maßnahmen – speziell die 12. AMG-Novelle – geändert?**

**Krüger:** Mit den angesprochenen Änderungen wurden insbesondere rechtliche Vorgaben der Europäischen Union umgesetzt. Ein Schwerpunkt der Neuregelungen liegt im Bereich der klinischen Prüfungen und der Arzneimittelsicherheit. Die Änderungen betreffen aber auch weitere Bereiche. Sie beziehen sich beispielsweise auf die Arzneimittelkennzeichnung, den zukünftig stärker überwachten Großhandel mit Medikamenten und auf das Nachzulassungsverfahren für Arzneimittel. Ziel ist es, die gesetzlichen Regelungen in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union aneinander anzupassen und zu harmonisieren.

■ **Welche Regelungen haben sich konkret für die Ärzte geändert?**

**Krüger:** Von Bedeutung für die Ärzte – auf die das Arzneimittelgesetz unmittelbar anwendbar ist – sind vor allem die umfassenden Neuregelungen zur Durchführung klinischer Studien mit Arzneimitteln. Erstmals wird der Begriff der klinischen Prüfung definiert. Die Definition ist dabei sehr weit gefasst, sodass im Gegensatz zur bisherigen Rechtslage jetzt auch die so genannten Therapieoptimierungsstudien als klinische Prüfungen zu behandeln sind. Aufgrund der Neuregelungen dürfen klinische Prüfungen außerdem nur noch begonnen werden, wenn eine Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde und die zustimmende Bewertung der Ethikkommission vorliegen. Damit wurden die bisher geltende Anzeigepflicht durch eine Genehmigungspflicht ersetzt und die Stellung der Ethikkommission gestärkt. Daneben unterliegen die Prüfarzte und die Sponsoren einer klinischen Prüfung zahlreichen neuen Verpflichtungen.

Eine auf den ersten Blick unbedeutende Neuregelung ist die Einführung einer zentralen Registrierungspflicht für alle klinischen Untersuchungen.

„Ein Schwerpunkt der Neuregelungen liegt im Bereich der klinischen Prüfungen und der Arzneimittelsicherheit.“

Die Registrierung erfolgt kostenlos in London bei der europäischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel, der EMA, und gibt den Behörden einen Überblick über alle in der Europäischen Union durchgeführten Arzneimittelstudien.

■ **Welche Aufgaben und Pflichten ergeben sich durch die gesetzlichen Neuregelungen für die Sponsoren?**

**Krüger:** Durch die Gesetzesänderung wird erstmals definiert, dass derjenige, der die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung ei-

ner klinischen Prüfung übernimmt, Sponsor der klinischen Untersuchung ist. Sponsor kann jede natürliche oder juristische Person sein, also beispielsweise ein Arzt, aber auch ein Krankenhausträger oder ein pharmazeutischer Unternehmer. Der Sponsor ist verpflichtet, vor Studienbeginn das bereits genannte Antrags- und Genehmigungsverfahren durchzuführen. Er ist verantwortlich für den Abschluss der zwingend erforderlichen Probandenversicherung. Außerdem obliegen ihm umfassende Dokumentations- und Meldepflichten. So muss er beispielsweise die im Verlauf einer Studie auftretenden unerwünschten Ereignisse dokumentieren und – je nach Art und Schwere – den zuständigen Behörden melden. Außerdem ist der Sponsor verpflichtet, einmal jährlich einen Bericht über alle Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen und über die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer allgemein zu verfassen. Um die Transparenz klinischer Untersuchungen zu wahren, ist der Sponsor verpflichtet, den Behörden die Beendigung bzw. den Abbruch einer Studie innerhalb bestimmter Fristen zu melden. Damit wird für die Behörden der Verlauf jeder klinischen Prüfung nachvollziehbar. Aus diesem Grund muss der Sponsor auch innerhalb eines Jahres nach Beendigung der klinischen Prüfung der zuständigen Bundesoberbehörde und der Ethikkommission einen Bericht mit allen wesentlichen Ergebnissen der Untersuchung vorlegen.

#### ■ **Wie wirken sich diese Änderungen in der ärztlichen Praxis aus?**

**Krüger:** Laut Gesetz ist der Prüfer der für die Durchführung einer klinischen Untersuchung in einer Prüfstelle verantwortliche Arzt. Er muss gegenüber der zuständigen Landesbehörde unter Angabe seines Namens, seiner Anschrift sowie weiterer genau vorgeschriebener, die Prüfung spezifizierender Angaben anzeigen, dass er eine klinische Untersuchung als Prüfer durchführt. Er kann jedoch mit dem Sponsor der Prüfung vereinbaren, dass dieser die Anzeige gegenüber der Behörde stellt. Eine solche Vereinbarung sollte unbedingt schriftlich festgehalten werden.

Außerdem treffen den Prüfer in verstärktem Umfang Meldepflichten. Er muss beispielsweise der zuständigen Überwachungsbehörde die Beendigung bzw. den Abbruch der Prüfung anzeigen. Wird eine Prüfung abgebrochen, muss er die Gründe nennen, die dazu geführt haben.

Treten während einer Prüfung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, muss der Prüfer diese grundsätzlich dem Sponsor offiziell melden. Unterlässt er dies oder meldet er zu spät, begeht er eine Ordnungswidrigkeit, für die der Arzt persönlich ver-

antwortlich ist und für die er zur Rechenschaft gezogen wird. Bei Tod einer an der Prüfung teilnehmenden Person ist der Prüfer gegenüber der Ethikkommission und der zuständigen Bundesoberbehörde zur Auskunft verpflichtet.

#### ■ **Treffen diese Pflichten jeden Prüfarzt eines Zentrums?**

**Krüger:** Grundsätzlich muss jeder Prüfarzt den ihm obliegenden Melde- und Berichtspflichten nachkommen. Es ist meiner Ansicht nach jedoch zulässig, dass mehrere in einem Zentrum tätige Prüfer ihre Meldungen gemeinsam verfassen. Ein Abgeben der Verpflichtungen an den Hauptprüfer – also den in einem Prüfzentrum für alle Prüfer verantwortlichen Prü-

„Die bisher geltende Anzeigepflicht klinischer Prüfungen wird durch eine Genehmigungspflicht ersetzt.“

fungsleiter – oder eine andere Person ist im Gesetz nicht vorgesehen und daher meines Erachtens auch nicht zulässig. Davon ausgenommen ist nur die Durchführungsanzeige gegenüber der Landesbehörde.

#### ■ **Wirken sich die Neuregelungen auch auf die Erstattungsfähigkeit von Prüfartzneimitteln aus?**

**Krüger:** Grundsätzlich muss zwischen Untersuchungen im stationären und im ambulanten Bereich unterschieden werden. Bei der stationären Versorgung werden die Kosten nach Fallpauschalen erstattet. Durch eine Prüfung verursachte Mehrkosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen. Im ambulanten Bereich dürfen nach den derzeit geltenden Bestimmungen Untersuchungen nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen durchgeführt werden. Das gilt jetzt auch für Therapieoptimierungsstudien, die seit August ebenfalls als klinische Studien definiert sind. Früher wurden die Arzneimittelkosten für Therapieoptimierungsstudien von den gesetzlichen Krankenkassen regelmäßig erstattet; dies ist nach der aktuellen Gesetzeslage nicht mehr möglich. Entscheidend könnte dabei jedoch auch die Definition der Prüfpräparate sein. Meiner Ansicht nach bleibt abzuwarten, ob diesbezüglich tatsächlich Änderungen eingeführt werden, die derzeit bereits in der Diskussion sind. ■

# G-CSF und hämatopoetisches Mikroenvironment

PD Dr. Christian Straka, Medizinische Klinik – Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München

Der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) induziert die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen und die Freisetzung reifer neutrophiler Granulozyten aus dem Knochenmark in das periphere Blut. Untersuchungsergebnisse geben neue Einblicke in die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen. Ziel ist es, die Therapie mit G-CSF im klinischen Alltag weiter zu optimieren.

Eine wichtige Rolle bei der G-CSF-induzierten Mobilisierung hämatopoetischer Zellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut scheint das Chemokin SDF-1 (Stromal Cell-Derived Factor-1) im Knochenmark zu spielen. Der Rezeptor für SDF-1 ist CXCR4, der auf vielen Zellen exprimiert wird.

Eingriffe in diesen Regelmechanismus könnten neue Perspektiven für die Stammzellmobilisierung bei so genannten schlechten Mobilisierern eröffnen und die Freisetzung reifender neutrophiler Granulozyten bei durch eine Neutropenie infektionsgefährdeten Patienten besser fördern.

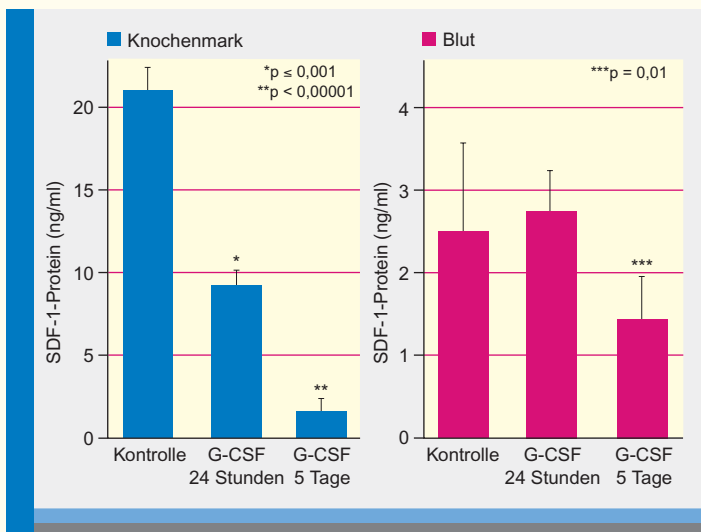


Abbildung 1 ▶ Einmalige bzw. 5-tägige G-CSF-Applikation reduziert das Chemokin SDF-1 im Knochenmark (modifiziert nach [1])

## Degradation von SDF-1 und CXCR4-Hochregulation im Fokus

Petit et al. untersuchten die Wirkung der SDF-1/CXCR4-Interaktionen während der G-CSF-induzierten Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen [1]. Die Effekte von G-CSF auf das SDF-1-Protein im Knochenmark wurden bei Lymphompatienten ohne Knochenmark-Beteiligung und gesunden Probanden sowie in einem Mausmodell untersucht.

Den Ergebnissen zufolge induziert G-CSF im Knochenmark eine Abnahme des SDF-1-Proteins (Abbildung 1). Diese Reduktion ist nicht auf die SDF-1-Freisetzung aus dem Knochenmark in das periphere Blut zurückzuführen, sondern basiert größtenteils auf der Degradation des Chemokins durch proteolytische Enzyme, unter denen die neutrophile Elastase von Bedeutung ist. Die proteolytischen Enzyme werden während der G-CSF-Stimulation freigesetzt. Die Degradation von SDF-1 im Knochenmark erscheint notwendig für die Migration der hämatopoetischen Progenitorzellen ins periphere Blut. Entscheidend dafür könnte der durch den Abbau im Knochenmark veränderte Konzentrationsgradient von SDF-1 zwischen Knochenmark und peripherem Blut sein. Das Ausmaß der SDF-1-Degradation korrelierte mit der Stärke der Mobilisierung.

Die G-CSF-Behandlung führte noch vor der Mobilisierung zu einem Anstieg der CXCR4-Expression auf den hämatopoetischen Zellen. Die Hochregulation von CXCR4 dient möglicherweise dazu, die Sensitivität der Zellen für niedrigere SDF-1-Signale zu erhöhen. Außerdem zeigte sich, dass die Applikation neutralisierender SDF-1- bzw. CXCR4-Antikörper die G-CSF-induzierte Mobilisierung hämatopoetischer Zellen hemmt [1].

## G-CSF-Rezeptoren auf Progenitorzellen für Mobilisierung nicht erforderlich

Wie Untersuchungsergebnisse von Liu et al. bei chimären Mäusen zeigen, ist für die G-CSF-induzierte Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen

(HPC) die Expression von G-CSF-Rezeptoren (G-CSF-R) weder auf den Progenitorzellen noch auf den Stromazellen erforderlich [2].

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine G-CSF-R-exprimierende Subgruppe hämatopoetischer Zellen für die Mobilisierung der Stammzellen mit G-CSF verantwortlich ist. Die G-CSF-induzierte Mobilisierung wird über interzelluläre, in *trans*-agierende Signale vermittelt: beispielsweise durch die Freisetzung von Proteasen, die die extrazelluläre Matrix degradieren, oder durch die Freisetzung von Zytokinen.

### G-CSF als wesentlicher Regulator der Freisetzung neutrophiler Granulozyten

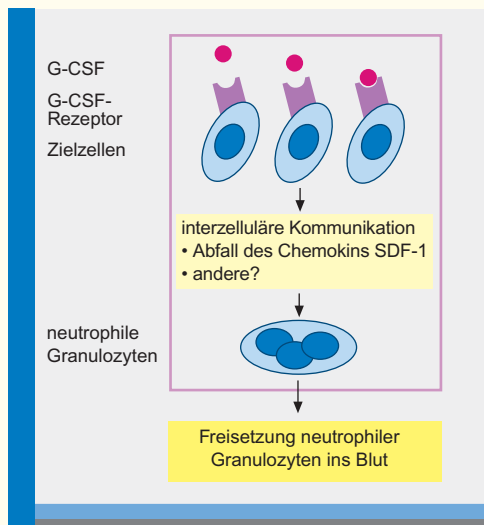
Auch die Ausschwemmung reifer neutrophiler Granulozyten aus dem Knochenmark wird durch G-CSF reguliert. G-CSF-R werden auf einer Vielzahl von hämatopoetischen Zellen und Stromazellen des Knochenmarks exprimiert. Nach den Untersuchungen von Semerad et al. ist die G-CSF-R-Expression auf den neutrophilen Granulozyten jedoch weder notwendig noch ausreichend für deren G-CSF-induzierte Freisetzung aus dem Knochenmark [3].

Dementsprechend erfolgt die G-CSF-induzierte Neutrophilen-Ausschwemmung indirekt durch interzelluläre (*trans*)-Signale. Wahrscheinlich ist dabei auch eine Downregulation der SDF-1-Expression im Knochenmark von Bedeutung. Diese Beobachtungen gehen konform mit den Ergebnissen von Petit et al., die die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen untersuchten.

Semerad et al. entwickelten aus diesen Beobachtungen ein 2-Stufen-Modell zum Ablauf der G-CSF-induzierten Freisetzung der neutrophilen Granulozyten (**Abbildung 2**): Im ersten Schritt kommt es zur Aktivierung bestimmter hämatopoetischer Zellen (noch nicht genauer charakterisierte Subgruppe) über deren G-CSF-R. Im zweiten Schritt generieren diese aktivierten Zellen sekundäre Signale, die Prozesse initiieren, die zur Freisetzung der neutrophilen Granulozyten aus dem Knochenmark führen.

### Hochregulation von CXCR4 verbessert Engraftment und Repopulation

Das Chemokin SDF-1 und sein Rezeptor CXCR4 haben offensichtlich auch einen wichtigen Stellenwert bei den Mechanismen des Stammzell-Homing und der Repopulation des Knochenmarks nach Transplantation. Darauf deuten Untersuchungen am Mausmodell (NOD/SCID) hin [4]. SDF-1 wirkt als chemo-



**Abbildung 2** ▶ 2-Stufen-Modell zum Ablauf der G-CSF-induzierten Mobilisierung neutrophiler Granulozyten (modifiziert nach [3])

taktisches Signal für hämatopoetische Stammzellen. Wie Peled et al. zeigen konnten, besteht eine Korrelation zwischen der CXCR4-abhängigen Migration von CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>low-Zellen zu SDF-1 in vitro und dem Ausmaß des Engraftments dieser Zellen bei einer Transplantation. Knochenmark und Nabelschnurblut weisen einen Anteil von 20 % bis 25 % CD34<sup>+</sup>-Zellen auf, die sensitiv für das SDF-1-Signal sind und sich in Richtung von SDF-1 bewegen. Bei einer Transplantation mit nicht migrierenden CD34<sup>+</sup>-Zellen oder mit auf SDF-1 reagierenden CD34<sup>+</sup>-Zellen war das Engraftment bei letzteren deutlich besser. Die vermehrte Expression von CXCR4 auf CD34<sup>+</sup>-Zellen – in vitro induziert durch Stammzellfaktor (SCF) und Interleukin-6 – führte zu einer Potenzierung der Migration zu SDF-1 und entsprechend gutem Engraftment. Für die klinische Transplantation bedeutet dies, dass die Hochregulation der CXCR4-Expression sinnvoll sein könnte, um das Engraftment der Stammzellen zu verbessern. ■

#### Literatur

- [1] Petit I et al. (2002) Nat Immunol 3: 687–694
- [2] Liu F et al. (2000) Blood 95: 3025–3031
- [3] Semerad C et al. (2002) Immunity 17: 413–423
- [4] Peled A et al. (1999) Science 283: 845–848

# Mehr G-CSF – stärkere Neutropenie

**Die Intensivierung der Chemotherapie verbessert bei Lymphompatienten die Behandlungsergebnisse. Limitiert wird diese Intensivierung aber durch die hämatologische Toxizität. Aus klinischen Daten wurde ein mathematisches Modell der Hämatopoese entwickelt, das Voraussagen zu der Myelotoxizität verschiedener Chemotherapien ermöglichen soll. Einem Ergebnis zufolge kann ein früherer G-CSF-Beginn zu einer länger andauernden Neutropenie mit tieferem Nadir führen.**

Chemotherapien müssen in Bezug auf die Dosis und das Zeitintervall zwischen den Zyklen so geplant werden, dass die Neutropenie der Patienten ein bestimmtes Maß nicht überschreitet. Dazu sind Dosis- eskalationsstudien und Machbarkeitsprüfungen notwendig.

Ein mathematisches Modell der Hämatopoese ermöglicht die Simulation des Verlaufs der peripheren Leukozytenzahlen unter konventioneller Chemotherapie [1]. Das Modell wurde anhand klinischer Daten der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG) und der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) validiert.

Berechnungen der Hämatotoxizität des CHOP-Schemas bei einer Intervallverkürzung auf zehn Ta-

ge zufolge ist der Beginn der G-CSF-Prophylaxe entscheidend für die Dauer und Schwere der Neutropenie. Nach den Modellberechnungen erhöht ein früher Beginn der G-CSF-Applikation ab Tag 2 im Vergleich zu einer späteren Gabe ab Tag 4 die Dauer der Neutropenie und senkt den Nadir (Tabelle 1).

## Zeitpunkt der G-CSF-Prophylaxe

Dieses Ergebnis bestätigt eine klinische Untersuchung an einem kleinen Kollektiv von Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom [2]. Die Patienten erhielten nach Chemotherapie eine frühe oder späte Prophylaxe (Tag 2 bzw. Tag 8) mit Lenograstim (Granocyte®). Die Neutropenieinzidenz bei Patienten mit früher G-CSF-Prophylaxe war im Vergleich zu den Patienten mit später Prophylaxe höher. Ebenso war die Dauer der Neutropenie bei der frühen Prophylaxe länger als bei der späteren G-CSF-Applikation. Erklärt wird dies von den Autoren durch zwei verschiedene G-CSF-Effekte:

- das Ausschwemmen reifer neutrophiler Granulozyten aus dem Knochenmark bei der ersten G-CSF-Gabe und

- die Steigerung der Hämatopoese unter G-CSF.

Demzufolge schwemmt die frühe erste G-CSF-Applikation die reifen neutrophilen Granulozyten zu einem Zeitpunkt aus dem Knochenmark aus, an dem noch keine Neutropenie vorliegt. Die Steigerung der Hämatopoese durch G-CSF hingegen führt erst nach einigen Tagen zu einer Erhöhung der Zahl peripherer neutrophiler Granulozyten. Der optimale Zeitpunkt des Beginns der Prophylaxe mit G-CSF ist somit von dem Zeitpunkt des erwarteten Nadirs abhängig. Die berechneten und die klinisch erhobenen Daten sollten jedoch nicht unkritisch auf andere Zytostatikaschemata übertragen werden. Weitere klinische Prüfungen sind notwendig.

	hypothetische Therapieregime			
	CHOP-14 kein G-CSF	CHOP-11 G-CSF Tag 5–10	CHOP-10 G-CSF Tag 4–9	CHOP-10 G-CSF Tag 2–10
Dauer der G-CSF-Applikation (Tage)	0	6	6	9
durchschnittliche Dauer der Neutropenie (Tage)	9,7	2,4	3,6	4,0
Nadir (Leukozytenzahl x 10 <sup>9</sup> /l)	1,0	2,4	1,5	1,4
minimale Erholung zu Beginn des nächsten Zyklus (Leukozytenzahl x 10 <sup>9</sup> /l)	2,2	6,1	4,3	4,8

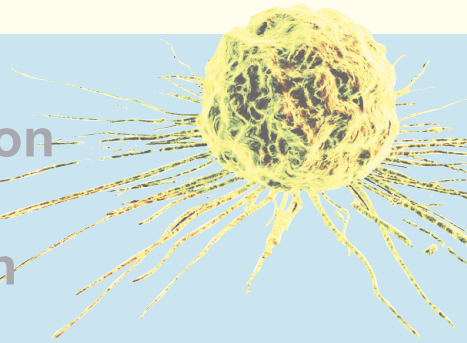
**Tabelle 1** ▶ Vorhersage der hämatologischen Toxizität mit dem mathematischen Modell der Hämatopoese – hypothetische Schemata, für die keine klinischen Daten vorliegen (modifiziert nach [1])

## Literatur

- [1] Engel C et al. (2004) Blood 104: 2323–2331
- [2] Soda H et al. (1996) Cancer Chemother Pharmacol 38: 9–12

Chugai Science Award 2004

# Immunregulation nach allogener Transplantation



**Matthias Edinger, Regensburg, wurde für seine experimentelle Arbeit zur immunregulatorischen Aktivität einer Subklasse von T-Zellen beim Dresdner Symposium der Hämatologie und Onkologie mit dem Chugai Science Award 2004 ausgezeichnet. Der Preis wird jährlich für herausragende wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der klinischen oder experimentellen Knochenmark- und Stammzelltransplantation verliehen.**

Bei allogenen Transplantationen tragen die T-Zellen des Transplantats zum Erfolg der Behandlung bei. Die T-Zellen ermöglichen das Engraftment der hämatopoetischen Stammzellen, beschleunigen die Immunrekonstitution und unterstützen die Elimination verbliebener Tumor-/Leukämiezellen. Die T-Zellen des Spenders sind jedoch auch für die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) verantwortlich. Die GvHD ist die Hauptursache für Morbidität und Mortalität nach allogener Transplantation.

In Voruntersuchungen wurden regulatorische CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-T-Zellen (Treg) identifiziert. Werden diese Treg-Zellen des Spenders adoptiv transferiert, können sie die letale GvHD nach kompletter MHC-differenter Knochenmarktransplantation verhindern [1]. Wie Edinger et al. zeigen konnten, verhindern die mit dem Knochenmark kotransplantierten Treg-Zellen die Expansion alloreaktiver T-Zellen und erhalten dabei deren zytotoxische Effektorfunktion [2]. Die CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-regulatorischen T-Zellen verursachen weder eine GvHD noch haben sie eine Graft-versus-Tumor (GvT)/Graft-versus-Leukemia (GvL)-Aktivität. Dieser tierexperimentel-

len Arbeit zufolge können nach allogener Transplantation physiologische Immunregulationsmechanismen für die Trennung erwünschter (GvT/GvL) von unerwünschten (GvHD) Wirkungen der allogenen T-Zellen genutzt werden. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-T-Zellen können auch beim Menschen nachgewiesen werden. Diese Zellen haben nicht nur einen identischen Phänotyp, sondern zeigen auch funktionelle Ähnlichkeit zu den murinen Zellen. Die entsprechenden humanen Zellen wurden bereits von Edinger et al. isoliert und in vitro expandiert. Somit sind ausreichende Zellmengen für entsprechende Studien zur Anwendung bei allogenen Knochenmarktransplantationen bei Tumorpatienten verfügbar.

Bewerbungsfrist für den Chugai Science Award 2005 ist von Februar bis 31. Mai 2005. Weitere Informationen: [www.chugaipharma.de](http://www.chugaipharma.de).

## Literatur

- [1] Hoffmann P et al. (2002) J Exp Med 196: 389–399
- [2] Edinger M et al. (2003) Nat Med 9: 1144–1150

## 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 Medizin Verlag GmbH  
Wissenschaftliche Kommunikation  
Tiergartenstraße 17  
69121 Heidelberg

### Corporate Publishing:

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

### Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2004

### 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