

Onkologisch[®]

Stammzell-
transplantation

中外製薬





Prof. Dr. Norbert Schmitz,
Hamburg

Multiples Myelom und CLL – allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

Die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen hat sich als Therapie vieler hämatologischer Neoplasien – insbesondere bei Patienten mit akuter Leukämie – etabliert. Bei Patienten mit multiplem Myelom oder mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) – zwei häufig diagnostizierten Tumorerkrankungen – wurden allogene Transplantationen jedoch bisher selten durchgeführt.

Die allogene Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation ist bei Patienten mit multiplem

Myelom mit einer relativ hohen transplantationsbedingten Mortalität assoziiert. Zudem gibt es bisher keinen Nachweis, dass ein relevanter Anteil der behandelten Patienten langfristig krankheitsfrei bleibt. Wie Nicolaus Kröger in seinem Beitrag erläutert, ist es daher bei Patienten mit

multiplem Myelom wichtig, neue Modalitäten der Transplantation, wie beispielsweise die dosisreduzierte Konditionierung, in das Behandlungskonzept zu integrieren und die allogene Transplantation als einen Teil des Gesamttherapieplans anzusehen. Der Therapieplan kann mittels neuer, wirksamer Medikamente immer variantenreicher gestaltet wer-

den. Trotz der Fortschritte bei der konventionellen Behandlung der Patienten mit multiplem Myelom ist diese Therapie bei vielen Patienten am Ende wirkungslos, sodass der immunologische Effekt einer allogenen Transplantation eine Bereicherung des Therapiespektrums ist. Es ist jedoch eine Optimierung der allogenen Transplantation notwendig, um die Therapieergebnisse zu verbessern.

Bei der Behandlung der Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie hatte die allogene Transplantation lange Zeit keine große Bedeutung, da in frühen Untersuchungen eine besonders hohe transplantationsbedingte Mortalität beobachtet wurde. Inzwischen hat sich jedoch die Situation für Patienten mit CLL verbessert. Wie Peter Dreger in seinem Beitrag zusammenfasst, konnten die Risiken der allogenen Transplantation u.a. durch den Einsatz einer dosisreduzierten Konditionierung verringert werden. Heute ist es mithilfe moderner molekularzytogenetischer und weiterer molekularer Verfahren möglich, bereits bei der Diagnose festzustellen, welche Patienten auch unter einer modernen Chemotherapie eine ungünstige Prognose haben. So ist bekannt, dass sowohl Patienten mit Veränderungen an Chromosom 11 (11q-) bzw. Chromosom 17 (17q-) als auch Patienten mit unmutierten IgVH (Immunglobulin Variable Heavy Chain)-Genen eine ungünstige Prognose haben, sodass bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine allogene Transplantation indiziert sein kann.

„Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit multiplem Myelom bzw. chronischer lymphatischer Leukämie muss weiter überprüft werden.“

„Die Risiken der allogenen Stammzelltransplantation konnten u.a. durch die Verwendung einer dosis-reduzierten Konditionierung verringert werden.“

Um Patienten mit CLL und einem hohen Risiko im Hinblick auf eine allogene Transplantation beraten zu können, ist der kürzlich publizierte European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)-Konsensus hilfreich.

Hinsichtlich der Therapie sowohl von Patienten mit multiplem Myelom als auch von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie sind viele Fragen unbeantwortet. Patienten mit diesen Tumor-entitäten sollten daher möglichst in nationalen oder internationalen prospektiven Studien therapiert werden. Nur so wird es möglich sein, die Behandlungsergebnisse weiter zu optimieren.



*Prof. Dr. Norbert Schmitz,
Abteilung Hämatologie
und Stammzelltransplantation,
Asklepios Klinik St. Georg,
Hamburg*

INHALT

- 04 Therapie des multiplen Myeloms – allogene Stammzelltransplantation**
Prof. Dr. Nicolaus Kröger, Hamburg
- 06 Stammzelltransplantation bei chronischer lymphatischer Leukämie**
Prof. Dr. Peter Dreger, Heidelberg
- 08 Neue Entwicklungen bei der Stammzelltransplantation**
Im Gespräch mit
PD Dr. Nadežda Basara, Leipzig
- 10 Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome**
Prof. Dr. Norbert Schmitz, Hamburg
- 12 CSF bei therapieinduzierter Hämatoxizität**
48th Annual Meeting of the
American Society of Hematology,
Orlando/USA, 9. bis 12. Dezember 2006

29th San Antonio
Breast Cancer Symposium,
San Antonio/USA,
14. bis 17. Dezember 2006
- 14 Literatur**
Reduktion der Infektionen
nach Transplantation
- 15 Service**
Zytologieseminare – Lymphome
- 15 Impressum**

Therapie des multiplen Myeloms – allogene Stammzelltransplantation

Prof. Dr. Nicolaus Kröger, Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Obwohl es für Patienten mit multiplem Myelom immer mehr Behandlungsoptionen – einschließlich der inzwischen als Standardtherapie etablierten autologen Blutstammzelltransplantation – gibt, ist das multiple Myelom eine inkurable hämatologische Systemerkrankung. Ein längerfristiges krankheitsfreies Überleben kann zurzeit lediglich durch eine allogene Blutstammzelltransplantation – und hier auch nur bei einem Teil der Patienten – erreicht werden.

Die allogene Blutstammzelltransplantation vom Human Leukocyte Antigen (HLA)-identischen Geschwister oder HLA-kompatiblen, unverwandten Spender hat Vorteile im Vergleich zur autologen Transplantation. Einerseits sind die Stammzellen nicht mit Tumorzellen kontaminiert und andererseits kann über die transplantierten, immunkompetenten Donorzellen ein immunologisch medierter Graft-versus-Myeloma (GvM)-Effekt induziert werden.

Der GvM-Effekt konnte in mehreren Studien durch die tumorreduzierende Wirkung von Donor-Lymphozyten-Infusionen bei Patienten mit rezidiertem Myelom nach allogener Stammzelltransplantation beobachtet werden [1, 2]. Durch diesen immunologisch induzierten GvM-Effekt ist die Rezidivwahrscheinlichkeit nach allogener Stammzelltransplantation deutlich niedriger als nach autologer Stammzelltransplantation. Da jedoch die therapiebedingte Mortalität nach der allogenen Blutstammzelltransplantation deutlich höher ist, ist das Gesamtüberleben nach autologer Transplantation vergleichsweise besser [3].

Dosisreduzierte Konditionierung

Durch die Einführung so genannter dosisreduzierter Konditionierungsschemata hat sich die therapiebedingte Morbidität und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation deutlich reduziert, sodass diese Therapie auch bei älteren Patienten eingesetzt werden kann [4, 5]. Die am häufigsten verwendeten

dosisreduzierten Regime bestehen aus Fludarabin in Kombination mit 2 Gy Ganzkörperbestrahlung oder in Kombination mit Melphalan in einer Dosierung von 100mg/m² bis 140mg/m² [4–6].

In mehreren Studien konnte durch diese dosisreduzierte Konditionierung die therapiebedingte Mortalität auf weniger als 20% gesenkt werden, mit einer mehr als 50%igen Rate an kompletten Remissionen [4, 5].

Ergebnissen einer retrospektiven Registeranalyse der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) zufolge ist die dosisreduzierte Konditionierung im Vergleich zur Standardkonditionierung mit einer niedrigeren therapiebedingten Mortalität assoziiert [7]. Da jedoch die Rezidivrate nach dosisreduzierter Konditionierung deutlich höher ist, ist das Gesamtüberleben nicht unterschiedlich. Die Daten dieser Analyse dokumentieren auch, dass eine zu rigorose T-Zell-Depletion zur Prävention der Graft-versus-Host (GvH)-Reaktion, insbesondere durch die Applikation von Alemtuzumab, zu einer deutlich erhöhten Rezidivrate führt.

Auto-allo-Tandem-Transplantation

Die höhere Rezidivrate nach reduzierter Konditionierung im Vergleich zur Standardkonditionierung zeigt die Notwendigkeit einer gleichzeitigen, effektiven, zytoreduktiven Therapie. Um beide Therapiestrategien der allogenen myeloablativen Transplantation (effektive Zytoreduktion und GvM-Effekt) bei niedriger Mortalität zu nutzen, wurde das Auto-allo-Tandem-Konzept entwickelt, das zunächst eine Zytoreduktion durch eine Hochdosistherapie, gefolgt von einer autologen Blutstammzelltransplantation, vorsieht. Nach einem therapiefreien Intervall von zwei bis drei Monaten wird eine dosisreduzierte, allogene Stammzelltransplantation zur Induktion eines GvM-Effekts durchgeführt [4, 5]. Durch die zeitliche Trennung dieser beiden Therapiebestandteile wird eine Reduktion der therapiebedingten Mortalität im

Studienergebnisse			
Patienten (n)	109 [4]	59 [5]*	46 [8]**
autologes Regime	Melphalan 200mg/m ²	Melphalan 200mg/m ²	Melphalan 200mg/m ²
allogenes Regime	2 Gy Ganzkörperbestrahlung +/- Fludarabin	Melphalan 100mg/m ² -150mg/m ² + Fludarabin	Busulfan 4mg/kg + Fludarabin
komplette Remission	52%-58%	55%-83%	33%
therapiebedingte Mortalität	16%-17% (1 Jahr)	0%-17% (1 Jahr)	11% (1 Jahr)
Überleben	78% (2 Jahre)	70%-100% (2 Jahre)	57% (2 Jahre)

*einschließlich unverwandte Spender
**nur Hochrisikopatienten mit Chromosom-13-Deletion und β_2 -Mikroglobulinwert >3mg/dl

Tabelle 1 ▶ **Auto-allo-Tandem-Konzept (modifiziert nach [4, 5, 8])**

Vergleich zu der Standardkonditionierung bei jedoch gleichzeitig niedrigerer Rezidivrate erwartet. Dieses Konzept wurde von mehreren Arbeitsgruppen pilotiert, und die ersten Ergebnisse zeigen ein schnelles Engraftment des Transplantats mit stabilem Spenderchimerismus sowie eine niedrige therapiebedingte Mortalität (etwa 15%) und ein 75%iges bis 80%iges Überleben nach zwei Jahren. Aufgrund dieser Daten wird diese Therapieform derzeit in prospektiven Studien im Vergleich zur autologen Tandem-Transplantation untersucht (**Tabelle 1**).

In einer kürzlich publizierten Studie der Intergruppe Francophone du Myélome (IFM) konnte jedoch kein Vorteil bei der Auto-allo-Tandem-Transplantation für Hochrisiko-Myelom-Patienten im Vergleich zur zweifachen autologen Transplantation nachgewiesen werden [8]. In dieser Studie, in der ausschließlich HLA-identische Geschwister-Transplantationen durchgeführt wurden, erhielten die Patienten mit multiplem Myelom eine hohe Dosierung von Antithymozytenglobulin, sodass die dadurch induzierte T-Zell-Depletion wahrscheinlich den Großteil des GvM-Effekts aufgehoben hat.

Perspektiven

Neue allogene Transplantationsstrategien haben zwar die therapiebedingte Mortalität der allogenen Transplantation bei Patienten mit multiplem Myelom deutlich gesenkt, jedoch ist die Rezidivrate hoch und erreicht nahezu 50% nach zwei Jahren [7]. Entscheidend für ein langes, krankheitsfreies Überleben ist das Erreichen einer so genannten molekularen Remission [9]. Nach allogener Stammzelltransplantation ist die Rate der molekularen Remissionen höher als nach autologer Transplantation. Um die Rate der molekularen Remissionen zu erhöhen, können

Induktionstherapien mit den neuen, effektiven Substanzen wie beispielsweise Bortezomib, Lenalidomid oder Thalidomid eingesetzt werden, die bereits vor der Stammzelltransplantation bei etwa 20% der Patienten eine komplette Remission induzieren [10]. Eine weitere Möglichkeit, um eine molekulare Remission zu erreichen, ist eine sequenzielle Donor-Lymphozyten-Gabe in Kombination mit Thalidomid oder Bortezomib nach der allogenen Transplantation [11].

Literatur

- [1] Lokhorst HM et al. (2004) Blood 103: 4362-4364
- [2] Ayuk F et al. (2004) Leukemia 18: 659-662
- [3] Bjorkstrand BB et al. (1996) Blood 88: 4711-4718
- [4] Maloney DG et al. (2003) Blood 102: 3447-3454
- [5] Kröger N et al. (2002) Blood 100: 755-760
- [6] Giralt S et al. (2002) Bone Marrow Transplant 30: 367-373
- [7] Crawley C et al. (2006) Blood [Epub ahead of print]
- [8] Garban F et al. (2006) Blood 107: 3474-3480
- [9] Corradini P et al. (2003) Blood 102: 1927-1929
- [10] Mateos MV et al. (2006) Blood 108: 2165-2172
- [11] Kröger N et al. (2004) Blood 104: 3361-3363

Stammzelltransplantation bei chronischer lymphatischer Leukämie

Prof. Dr. Peter Dreger, Abteilung Innere Medizin V, Universitätsklinikum Heidelberg

Aggressive Verlaufsformen der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) können mit einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung einhergehen. Vor diesem Hintergrund werden seit Beginn der 90er Jahre allogene und autologe Stammzelltransplantationen als Behandlungsoption für Patienten mit CLL geprüft.

Nachdem initial in retrospektiven Studien viel versprechende Ergebnisse zur autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit CLL erreicht wurden, konnte im Weiteren durch zwei prospektive Multizenter-Studien der Stellenwert der autologen Transplantation eingeschätzt werden – durch die CLL-Pilot-Studie des britischen Medical Research Council (MRC) und die CLL3-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) [1, 2]. In beiden Studien wurde prospektiv die Wirksamkeit einer konsolidierenden myeloablativen Therapie mit Ganzkörperbestrahlung und Hochdosis-Cyclophosphamid sowie nachfolgender Reinfusion CD34-selektionierter Blutstammzellen als Teil der Primärbehandlung von Patienten mit Hochrisiko-CLL untersucht.

Das mediane progressionsfreie Überleben war mit jeweils mehr als vier Jahren vergleichsweise lang. Dennoch kam es in beiden Studien kontinuierlich zu Rezidiven, die auch nach mehr als fünf Jahren nach der Stammzelltransplantation auftraten. Insgesamt lassen diese Ergebnisse darauf schließen, dass die autologe Stammzelltransplantation in der Regel nicht zu einer vollständigen Eradikation des leukämischen Klon führt und somit ein kurativer Effekt nicht erreicht werden kann. Diese Einschätzung wird durch Untersuchungsergebnisse zur minimalen Resterkrankung (MRD) bestätigt [3].

Daher kann der autologen Stammzelltransplantation im sich entwickelnden Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit CLL derzeit kein gesicherter Stellenwert zuerkannt

werden, sodass sie außerhalb klinischer Prüfungen nicht angewendet werden sollte [4].

Die DCLLSG konzipierte in Zusammenarbeit mit der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) die prospektive randomisierte Therapiestudie CLL3R, in der derzeit der Nutzen einer konsolidierenden autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit CLL in erster oder zweiter Remission evaluiert wird.

Allogene Stammzelltransplantation

Die Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation mit klassischer Konditionierung waren bei Patienten mit CLL aufgrund der hohen therapiebedingten Mortalität zunächst nicht zufriedenstellend. Es wurde jedoch deutlich, dass im Zusammenhang mit immunmodulatorischen Interventionen, wie beispielsweise Absetzen der Immunsuppression oder Donor-Lymphozyten-Infusionen, auch Patienten mit einer refraktären Erkrankung eine Remission erreichen können [5]. Dies war ein Beleg für die Wirksamkeit der Graft-versus-Leukemia (GvL)-Effekte. Darüber hinaus wiesen auch Untersuchungsergebnisse zur MRD-Kinetik auf das große immuntherapeutische Potenzial der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit CLL hin [3].

Aufgrund der Beobachtung, dass der GvL-Effekt bei Patienten mit CLL von großer Bedeutung für den Erfolg der allogenen Stammzelltransplantation zu sein scheint, wurden verträglichere Konditionierungsverfahren entwickelt. Mittlerweile konnte in mehreren prospektiven CLL-spezifischen Studien gezeigt werden, dass es nach allogener Stammzelltransplantation mit intensitätsreduzierter Konditionierung längerfristig zu einer im Vergleich zu allen anderen Therapieverfahren wesentlich geringeren Inzidenz von Rezidiven kommt und die therapieassoziierte Mortalität selten mehr als 20% beträgt. Langfristige Remissionen scheinen auch bei größerer Tumormasse, Fludarabin-refrak-

tärer Erkrankung und/oder genetisch ungünstiger Konstellation möglich zu sein. Die Ergebnisse nach einer Fremdspender-Stammzelltransplantation unterscheiden sich dabei nicht von denen nach einer Familienspender-Stammzelltransplantation.

Vor diesem Hintergrund darf die allogene Stammzelltransplantation entsprechend des aktuell publizierten EBMT-Konsensus als Standardoption für jüngere Patienten mit Hochrisiko-CLL angesehen werden [5]. Ein hohes Risiko ist definiert als:

- Nichtansprechen oder Frührezidiv (innerhalb von 12 Monaten) nach Purinanaloga-Therapie,
- Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach Purinanaloga-haltiger Kombinationstherapie oder Behandlungen vergleichbarer Intensität (z.B. autologe Stammzelltransplantation),
- p53-Läsion bei Therapiebedürftigkeit.

Während das Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation grundsätzlich als Verfahren mit evidenzbasierter Wirksamkeit bei Hochrisiko-CLL gelten kann, sollte die Festlegung der optimalen Transplantationsstrategie (Zeitpunkt, Konditionierung, Graft-versus-Host-Disease-Prophylaxe, Donor-Lymphozyten-Infusionen) in weiteren klinischen Studien untersucht werden.

Dazu wird künftig das CLL-X2-Protokoll zur Verfügung stehen, das die DCLLSG in Kooperation mit der Deutschen Kooperativen Transplantationsstudien-Gruppe durchführt. Dabei handelt es sich um die weltweit erste Phase-III-Studie zur allogenen Transplantation bei Patienten mit CLL. Studienziel ist es, die allogene Stammzelltransplantation bei den Risikostrata des EBMT-Konsensus randomisiert zu prüfen (**Abbildung 1**). Auf diese Weise könnte erstmals die tatsächliche Bedeutung der allogenen Stammzelltransplantation bei der Therapie der Patienten mit CLL ermittelt werden.

Fazit

Sowohl die autologe als auch die allogene Stammzelltransplantation sind wirksame Therapieverfahren bei Patienten mit CLL. Während sich der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation durch die Entwicklung von Purinanaloga-haltigen Kombinationstherapien und antikörperbasierten Regimen in den letzten Jahren relativiert hat, scheint durch die allogene Stammzelltransplantation als einzigem therapeutischen Verfahren bei Patienten mit CLL eine komplette und andauernde Kontrolle des malignen Klons möglich zu sein. Eine gesicherte Indikation für die allogene Stammzelltransplantation ist derzeit die Hochrisiko-CLL entsprechend

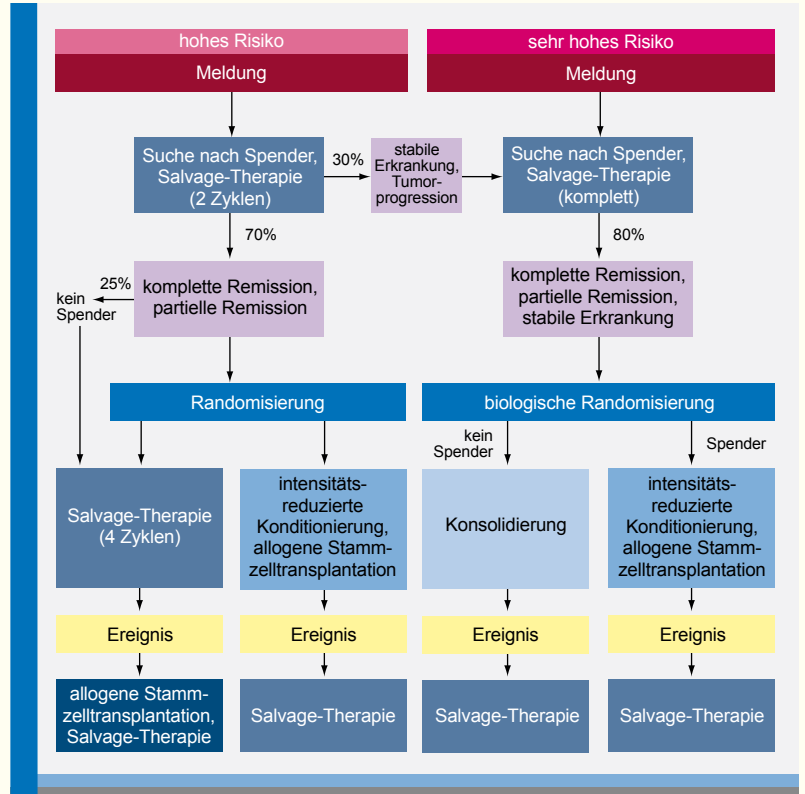


Abbildung 1 ► Design der CLL-X2-Studie

den EBMT-Konsensuskriterien. Ein darüber hinaus reichender Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation und der autologen Stammzelltransplantation sollte nur innerhalb kontrollierter klinischer Protokolle durchgeführt werden. Dazu sei auf die CLL3R-Studie (autologe Stammzelltransplantation) bzw. künftig die CLL-X2-Studie (allogene Stammzelltransplantation) der DCLLSG verwiesen. ■

Literatur

- [1] Milligan DW et al. (2005) Blood 105: 397–404
- [2] Dreger P et al. (2004) Blood 104: 45a, #146
- [3] Ritgen M et al. (2004) Blood 104: 2600–2602
- [4] Ljungman P et al. (2006) Bone Marrow Transplant 37: 439–449
- [5] Dreger P et al. (2007) Leukemia 21: 12–17

Neue Entwicklungen bei der Stammzelltransplantation



Interview mit
PD Dr. Nadežda Basara,
Abteilung Hämatologie und
Internistische Onkologie,
Universitätsklinikum Leipzig

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen hat sich bei verschiedenen malignen Erkrankungen etabliert. Verglichen mit einer konventionellen Chemotherapie ermöglicht die autologe Transplantation den Einsatz höherer Chemotherapiedosierungen. Die allogene Transplantation hat zudem immunmodulatorische Effekte.

■ **Bei der autologen Stammzelltransplantation werden den Patienten eigene Stammzellen reinfundiert. Welchen Stellenwert hat dieses Verfahren im klinischen Alltag?**

Basara: Die Wirksamkeit der autologen Stammzelltransplantation basiert auf der hoch dosierten Chemo- und/oder Strahlentherapie, wodurch die malignen Zellen eliminiert werden sollen. Ohne Reinfusion gesunder hämatopoetischer Stammzellen ist diese stammzelltoxische Therapie nicht möglich. Die autologe Stammzelltransplantation ist vor allem für Lymphom-Patienten geeignet, die keinen Knochenmarkbefall haben. Bei der Behandlung der Patienten mit akuten Leukämien hat die autologe Stammzelltransplantation keine große Bedeutung – die Rezidivrate liegt bei etwa 60%. Die Ergebnisse einer großen randomisierten Phase-III-Studie der South West Oncology Group bei nahezu 2.000 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie in erster kompletter Remission bestätigen dies. Nach fünf Jahren lebte noch weniger als ein Drittel der autolog transplantierten Patienten im Vergleich zu 46% der allogenen transplantierten und 30% der mit einer Chemotherapie behandelten Patienten. In diese

Studie eingeschlossen waren Hoch- und Standardrisiko-Patienten.

■ **Wie erklären Sie die hohe Rezidivrate bei Patienten mit einer akuten Leukämie?**

Basara: Die hohe Rezidivrate bei Patienten mit einer akuten Leukämie wird unter anderem auf die potenzielle Kontamination des Transplantats sowie auf eine Resistenz der Leukämiezellen gegenüber Zytostatika zurückgeführt. Akute Leukämien sind klonale Erkrankungen, und das Knochenmark ist betroffen. Problematisch ist, dass durch die Chemo- und Strahlentherapie nicht alle malignen Zellen eliminiert werden. Die verbliebenen Zellen vermehren sich sehr schnell und führen zum Rezidiv. Ich sehe daher keine Möglichkeit, die Ergebnisse der autologen Stammzelltransplantation bei diesen Patienten zu verbessern. Bei den Lymphom-Patienten ist dies anders, das Knochenmark ist nicht unbedingt betroffen. Patienten ohne Knochenmarkbefall haben eine gute Heilungschance nach autologer Transplantation. Die Therapiealternative für Patienten mit Knochenmarkbefall ist die allogene Transplantation.

■ **Ein anderes Problem ist die unzureichende Stammzellmobilisierung bei einigen Patienten. Gibt es neue Entwicklungen?**

Basara: Bei etwa 10% bis 20% der Lymphom-Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ist nach unserer Erfahrung die Stammzellgewinnung eingeschränkt. Meist sind dies intensiv vorbehandelte oder ältere Patienten. Offensichtlich sind die Rezeptormoleküle, die zur Mobilisierung der Stammzellen benötigt werden, bei diesen Patienten nicht ausreichend aktiv. Mit AMD 3100 wird eine neue Substanz, ein CXCR4-Hämokin-Inhibitor, in Studien untersucht. AMD 3100 beeinflusst den Rezeptor, der die Migration der Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut vermittelt, und unterstützt damit die Wirkung von G-CSF bei der Stammzellmobilisierung. Gute Ergebnisse werden erzielt, wenn AMD 3100 mit G-CSF kombiniert wird.

■ **Inwieweit werden neue Substanzen, die auf molekularer Ebene in die Tumorphagenese eingreifen, den Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation verändern?**

Basara: Ein wichtiges Beispiel ist der Anti-CD20-Antikörper Rituximab, der sich bereits bei der Konditionierungstherapie von Patienten mit CD20-positiver Erkrankung etabliert hat. Weitere viel versprechende Substanzen sind Thalidomid oder Lenalidomid. Die neuen Substanzen werden in Kombination mit der autologen Stammzelltransplantation eingesetzt und werden den Transplantationserfolg vermutlich verbessern können. Sie sind außerdem in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie eine Option für ältere Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten für eine autologe Transplantation nicht geeignet sind.

■ **Bei der allogenen Stammzelltransplantation werden den Patienten Stammzellen eines HLA-identischen Spenders transplantiert. Welchen Stellenwert hat dieses Verfahren im klinischen Alltag?**

Basara: Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Therapieoption für Patienten mit malignen und nicht malignen hämatologischen Erkrankungen. Die Wahrscheinlichkeit, einen geeigneten Spender zu finden, liegt heute bei 70% bis 80%. Die allogene Stammzelltransplantation wirkt nicht nur über die zytotoxische und immunsuppressive Konditionierungstherapie, sondern zusätzlich durch den Graft-versus-Disease-Effekt. Die fremden gesunden Stammzellen entfalten eine eigene Antitumorwirkung gegen eventuell noch vorhandene maligne Zellen. Dies erklärt, warum die allogene Stammzelltransplantation der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit einer akuten Leukämie überlegen ist.

■ **Gibt es Strategien, die therapiebedingte Mortalität nach einer allogenen Stammzelltransplantation zu reduzieren?**

Basara: Die therapiebedingte Mortalität basiert auf dem Infektionsrisiko sowie der Graft-versus-Host-Reaktion. Aufgrund besserer supportiver und diagnostischer Möglichkeiten ist die Rate der therapiebedingten Mortalität zurückgegangen, liegt aber immer noch bei 15% bis 20%. Neben der Entwicklung neuer Substanzen zur Prophylaxe bzw. zur Therapie von Graft-versus-Host-Reaktionen ist der Einsatz mesenchymaler Stammzellen ein neuer Behandlungsansatz. Mesenchymale Stammzellen sind klonale Stromazellen mit immunsupprimierender Wirkung, die u.a. im Knochenmark vorkommen. Der Spender der mesenchymalen Stammzellen muss nicht voll-

ständig Human Leukocyte Antigen (HLA)-identisch sein, da die mesenchymalen Stammzellen nur HLA der Klasse I exprimieren. Mesenchymale Stammzellen sind daher genetisch kompatibel.

■ **Welche Bedeutung hat die dosisreduzierte Konditionierungstherapie für den Therapieerfolg der allogenen Stammzelltransplantation?**

Basara: Die dosisreduzierte Konditionierungstherapie hat die Verträglichkeit der Behandlung deutlich verbessert und ermöglicht es, auch Patienten, die älter als 70 Jahre sind, allogene zu transplantieren. Die therapeutische Wirksamkeit beruht fast ausschließlich auf dem Graft-versus-Disease-Effekt. Voraussetzung ist daher, dass der Patient vor der Transplantation eine stabile Erkrankung hat. Bei jüngeren Patienten wird die dosisreduzierte Konditionierung eingesetzt, wenn Kontraindikationen zur myeloablativen Konditionierung vorliegen.

„Neue Substanzen werden in Kombination mit der autologen Stammzelltransplantation eingesetzt und werden den Transplantationserfolg vermutlich verbessern.“

Um Rezidive frühzeitig zu erkennen, ist das Monitoring nach der Transplantation wichtig. Wie aktuelle Daten einer Untersuchung in Leipzig bei 120 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie zeigen, ist ein CD34-Chimärismus <90% an Tag 28 nach Transplantation ein prädiktiver Marker für ein Frührezidiv.

■ **Inwieweit werden neue Substanzen den Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation verändern?**

Basara: Die neuen Substanzen sind eine Therapieoption für Patienten mit Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation bzw. für Patienten mit persistierender Erkrankung, die sich zwar in zytogenetischer Remission befinden, bei denen aber der molekulare Marker noch nachweisbar ist. Typisches Beispiel sind Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie, die nach der Transplantation von einer Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib profitieren. In einigen Indikationen werden die neuen Substanzen die allogene Stammzelltransplantation auch ersetzen – so z.B. Imatinib bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie. ■

Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

Prof. Dr. Norbert Schmitz, Abteilung Hämatologie und Stammzelltransplantation,
Asklepios Klinik 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. Den Ergebnissen der RICOVER-60-Studie zufolge ist die Therapie mit sechs Zyklen CHOP-14 in Kombination mit acht Rituximab-Infusionen bei älteren Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen Therapiestandard.

Die DSHNHL untersuchte in der prospektiv randomisierten NHL-B2-Studie ältere Patienten (61 bis 75 Jahre) mit aggressiven Lymphomen. Den Studienergebnissen zufolge führen sechs Zyklen CHOP-14 (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison in 14-tägigem Abstand und G-CSF-Gabe an den Tagen 4 bis 13 des jeweiligen Zyklus) bei älteren Patienten zu deutlich besseren Therapieergebnissen als sechs Zyklen CHOP-21 [1]. Nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren lag das ereignisfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben bei den mit sechs Zyklen CHOP-14 behandelten Pa-

tienten bei 44% bzw. 53% und bei den Patienten, die sechs Zyklen CHOP-21 erhielten, bei 33% bzw. 41%.

Die Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) konnte in ihrer Studie eine deutliche Verbesserung in der Therapie 60- bis 80-jähriger Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen erreichen, wenn die Patienten den monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab zusätzlich zu acht Zyklen CHOP-21 (R-CHOP-21) erhielten [2]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von fünf Jahren lag das ereignisfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben nach acht Zyklen R-CHOP-21 bei 47% bzw. 58% und nach acht Zyklen CHOP-21 bei 29% bzw. 45%.

RICOVER-60-Studie

Aufgrund dieser Ergebnisse initiierte die DSHNHL die RICOVER-60 (Rituximab and CHOP in patients over 60 years)-Studie, in der beide Strategien kombiniert wurden: Patienten im Alter von 61 Jahren bis 80 Jahren mit CD20-positiven aggressiven Lymphomen in den Stadien I bis IV wurden mit sechs bzw. acht Zyklen CHOP-14 alleine oder in Kombination mit acht Rituximab-Infusionen behandelt (**Abbildung 1**) [3]. Alle Patienten mit Bulky Disease ($\geq 7,5$ cm) und/oder Extranodalbefall sollten nach der Chemotherapie eine Strahlentherapie (Herddosis 36 Gy) erhalten.

Primärer Studienendpunkt war das ereignisfreie Überleben. Von Juli 2000 bis Juni 2005 konnten 1.242 Patienten mit CD20-positiven B-Zell-Lymphomen randomisiert werden.

80% der Patienten der RICOVER-60-Studie litten an diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen und 10% der Patienten hatten follikuläre Lymphome Grad 3. Die übrigen Patienten hatten ein Burkitt-Lymphom bzw. Burkitt-ähnliche Lymphome, ein blastoides Mantelzell-Lymphom oder andere Lymphome.

22% der Patienten waren im Stadium I, 27% im Stadium II, 26% im Stadium III und 25% im Stadium IV erkrankt. Die Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Konzentration war bei etwa der Hälfte der Patienten

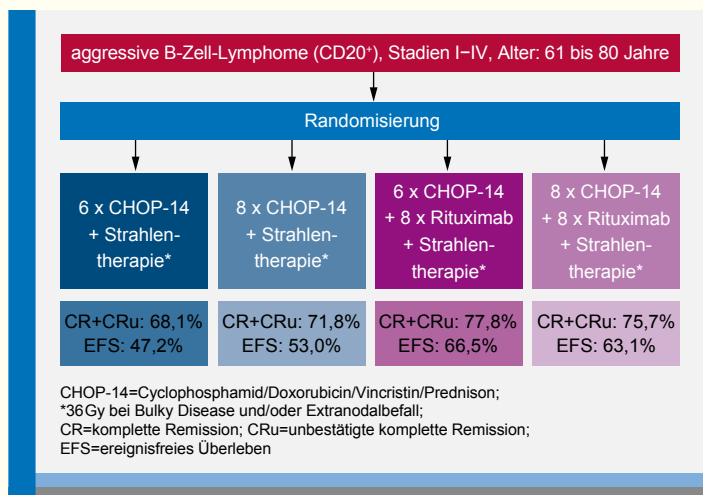


Abbildung 1 ▶ Design und Ergebnisse der RICOVER-60-Studie (modifiziert nach [3])

erhöht. 30% der Patienten hatten einen internationalen prognostischen Index (IPI) von 1, 28% einen IPI von 2, 26% einen IPI von 3 und 16% einen IPI von 4 oder 5. 38% der Patienten hatten eine Bulky Disease.

87% der mit sechs Zyklen CHOP-14 in Kombination mit acht Rituximab-Applikationen behandelten Patienten erhielten das vollständige Chemotherapie-Regime, 80% der Patienten bekamen alle Rituximab-Infusionen. 37% der Patienten wurden bestrahlt. Die Hauptursache für eine Reduktion oder eine vorzeitige Beendigung der Chemotherapie waren ausgeprägte Nebenwirkungen. Am häufigsten wurden Infektionen, sensorische Störungen und Mukositis beobachtet. Eine komplette Remission (einschließlich unbestätigter kompletter Remissionen) nach Therapieende hatten 77,8% (sechs Zyklen CHOP-14 und acht Rituximab-Infusionen), 75,7% (acht Zyklen CHOP-14 in Kombination mit acht Zyklen Rituximab), 71,8% (acht Zyklen CHOP-14) bzw. 68,1% (sechs Zyklen CHOP-14) der behandelten Patienten. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von drei Jahren betrug das ereignisfreie Überleben 66,5% für Patienten, die mit sechs Zyklen CHOP-14 und acht Rituximab-Infusionen behandelt wurden, 63,1% für Patienten, die acht Zyklen CHOP-14 und Rituximab erhalten hatten, 53,0% für Patienten, die mit acht Zyklen CHOP-14 therapiert wurden, und 47,2% für Patienten, die sechs Zyklen CHOP-14 bekommen hatten. Das Gesamtüberleben der Patienten mit sechs Zyklen CHOP-14 in Kombination mit acht Rituximab-Gaben lag nach drei Jahren bei 78,1%. Das Überleben bei Patienten mit acht Zyklen CHOP-14 und Rituximab war nicht signifikant schlechter als bei Patienten mit sechs Zyklen CHOP-14 plus acht Rituximab-Infusionen. Bei nicht mit Rituximab therapierten Patienten wurden schlechtere Ergebnisse dokumentiert (**Abbildung 2**). Den Ergebnissen einer multivariaten Analyse zufolge führte die Therapie mit sechs Zyklen CHOP-14 plus acht Zyklen Rituximab im Vergleich zur Standardtherapie (sechs Zyklen CHOP-14) zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens ($p=0,003$).

Optimierung der Therapie

Die Ergebnisse der RICOVER-60-Studie zeigen, dass die Therapie älterer Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen verbessert werden kann. Verglichen mit der als Standard geltenden Chemotherapie mit sechs Zyklen bzw. acht Zyklen CHOP-14 konnten das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben um nahezu 20% verbessert werden. Das unter der Kombination mit sechs Zyklen CHOP-14 und acht Rituximab-Gaben erreichte bessere ereignisfreie Überleben und Gesamtüberleben bedeutet auch eine Verbesse-

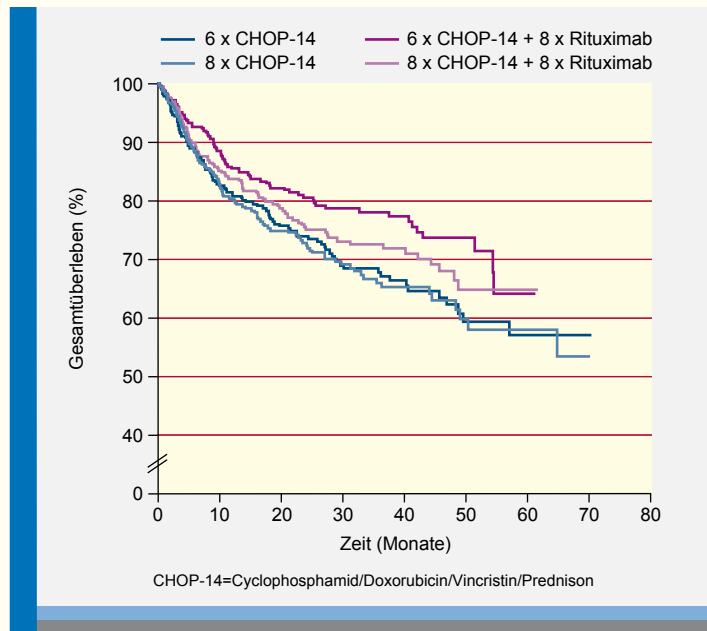


Abbildung 2 ▶ RICOVER-60-Studie – Gesamtüberleben älterer Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen (modifiziert nach [3])

rung der Lebensqualität der älteren Patienten. Vermutlich wird zudem die Langzeittoxizität der Chemotherapie reduziert, da nicht acht, sondern nur sechs Chemotherapiezyklen notwendig sind.

Nach Abschluss der RICOVER-60-Studie können ältere Patienten derzeit in einer RICOVER-Beobachtungsstudie der DSHNHL therapiert werden. In dieser Beobachtungsstudie wird untersucht, ob ohne eine Strahlentherapie nach Chemotherapie die Behandlungsergebnisse verschlechtert werden. Alternativ können Patienten in der CHOP-R-ESC-Studie behandelt werden, in der die Wirksamkeit zusätzlicher Rituximab-Gaben während der ersten zwei Wochen nach Therapiebeginn untersucht wird.

Weitere Phase-II-Studien werden derzeit vorbereitet. Eine neue prospektive Phase-III-Studie bei älteren Patienten wird voraussichtlich im Jahr 2008 beginnen.

Weitere Informationen unter:
 Studiensekretariat, Homburg/Saar,
 Tel. 06841/1623084, Fax 06841/1623004 und
 Studiensekretariat, Hamburg,
 Tel. 040/1818852471, Fax 040/1818854226,
www.lymphome.de

Literatur

- [1] Pfreundschuh M et al. (2004) Blood 104: 634–641
- [2] Feugier P et al. (2005) J Clin Oncol 23: 4117–4126
- [3] Pfreundschuh M et al. (2006) Blood 108: 64a–65a, # 205, und oral presentation

CSF bei therapieinduzierter Hämatotoxizität

48th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando/USA, 9. bis 12. Dezember 2006, und 29th San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio/USA, 14. bis 17. Dezember 2006

Besteht unter einer Tumortherapie ein Risiko für eine febrile Neutropenie von mindestens 20%, wird in europäischen und US-amerikanischen Leitlinien ein primärprophylaktischer Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren empfohlen. Studien-ergebnissen zufolge lässt sich durch die Gabe der Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) das Risiko für neutropenische Komplikationen reduzieren.

Neutropenische Komplikationen sind eine häufige Ursache für Therapieverzögerungen oder Dosisreduktionen. Um den Behandlungserfolg nicht zu gefährden, sollte bei kurativen Therapieansätzen die geplante relative Dosisintensität (RDI) nicht reduziert werden. Neutropenische Komplikationen sollten daher vermieden werden. In einer europaweit durchgeführten Beobachtungsstudie der INC-EU (Impact of Neutropenia in Chemotherapy – European Study Group) hatten 22% der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und 15% der Patienten mit Morbus Hodgkin eine febrile Neutropenie [1]. 74% der NHL-Patienten wurden mit einem dreiwöchigen CHOP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison)- oder CHOP-ähnlichen Regime behandelt, 82% der Patienten wurden zusätzlich mit Rituximab therapiert. Eine Primärprophylaxe mit CSF erhielten insgesamt 28% der NHL-Patienten bzw. 12% der mit CHOP-21 behandelten NHL-Patienten. Unter CHOP-21 oder einem CHOP-ähnlichen Regime benötigten 34% der Patienten einen reaktiven Einsatz von CSF. 72% der Patienten mit Morbus Hodgkin wurden mit dem ABVD-Regime (Doxorubicin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbazin) behandelt. Primärprophylaktisch erhielten 9% dieser Patienten CSF; bei 45% der Patienten war ein reaktiver CSF-Einsatz notwendig.

Bei etwa einem Drittel der Patienten wurde die RDI u.a. aufgrund neutropenischer Komplikationen auf $\leq 85\%$ der ursprünglich geplanten Dosierung reduziert. 17% der Patienten wurden wegen einer febrilen oder Grad-3/4-Neutropenie hospitalisiert. Viele

Komplikationen traten bereits während des ersten Therapiezyklus auf.

In einer multivariaten Analyse wurden Alter, Chemotherapieregime, febrile Neutropenie im ersten Therapiezyklus und keine G-CSF-Prophylaxe als Prädiktoren für eine RDI $\leq 85\%$ bestätigt (Tabelle 1). Pettengell et al. zufolge dokumentieren diese Ergebnisse die Notwendigkeit einer prädiktiven Bestimmung des Risikos für eine febrile Neutropenie jedes Patienten, um Hochrisikopatienten zielgerichtet behandeln zu können.

Dauer der G-CSF-Prophylaxe

Ergebnissen einer retrospektiven Analyse zufolge trat bei Patienten mit Morbus Hodgkin unter Bleomycin-haltigen Regimen durch die Gabe von G-CSF eine erhöhte Rate pulmonaler Toxizität auf [2].

Wie Kaminer et al. zeigen konnten, ist bei Patienten mit einer auf median drei Tage (Spanne zwei bis vier Tage) verkürzten sekundärprophylaktischen G-CSF-Applikation eine Einhaltung der Dosisintensität weitgehend möglich [3]. G-CSF wurde dabei bei 86% der Patienten bzw. bei 63% der ABVD-Zyklen eingesetzt. Die verkürzte G-CSF-Gabe könnte die Rate der pulmonalen Toxizität reduzieren, ermöglicht es, die Dosisintensität aufrechtzuerhalten und ist zudem kostengünstiger.

Einer Recherche der Literatur aus den Jahren 1990 bis 2006 von Stephens et al. zufolge sind chemotherapieinduzierte Zytopenien sowohl mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität als auch mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem assoziiert [4]. Bei Patienten mit Neutropenien sind die Hospitalisierung, die Medikamente (G-CSF, Antibiotika) und die diagnostischen Tests kostenintensiv. Die Kosten für eine ambulant zu behandelnde Neutropenie werden mit 2.632 US\$ angegeben und die Kosten für eine Hospitalisierung aufgrund einer febrilen Neutropenie mit 54.807 US\$. Die Recherche bestätigte darüber hinaus, dass hämatologische Toxizitäten ein häufiger

Prädiktoren für eine relative Dosisintensität $\leq 85\%$	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (jeweils zuzüglich 10 Jahre)	1,35	1,12–1,62	p=0,001
Allgemeinzustand (ECOG*-Performance-Status ≥ 2)	1,87	0,90–3,89	p=0,093
Chemotherapieregime**/Non-Hodgkin-Lymphom			
• Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, 14-tägig (-ähnlich)	1,68	0,68–4,14	p=0,257
• Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vindesin/Bleomycin/Prednison (-ähnlich)	10,56	3,80–29,33	p=0,000
• sonstige	2,26	0,55–9,26	p=0,258
Chemotherapieregime**/Morbus Hodgkin			
• Doxorubicin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbazin (-ähnlich)	2,58	1,21–5,53	p=0,015
• sonstige	1,59	0,58–4,35	p=0,368
Chemotherapiezyklen mit Koloniestimulierendem Faktor (100% versus 0%)	0,49	0,27–0,91	p=0,023
febrile Neutropenie im ersten Therapiezyklus	2,47	1,18–5,15	p=0,016

*Eastern Cooperative Oncology Group
**Referenzregime Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, 21-tägig

Tabelle 1 ▶ Prädiktoren für eine niedrige relative Dosisintensität (RDI) – Ergebnisse einer multivariaten Analyse (modifiziert nach [1])

Grund für Dosisreduktionen oder Therapieverzögerungen sind, die die Prognose der Patienten beeinträchtigen können.

Mammakarzinom: Therapieoptimierung mit CSF

Die hämatologische Toxizität und die Dosisintensität der Chemotherapie bei älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre) mit Mammakarzinom wurde prospektiv in einer Studie untersucht [5]. Etwa 74% der Patientinnen hatten eine potenziell kurable Erkrankung. Eine febrile oder Grad-3/4-Neutropenie während der ersten vier Chemotherapiezyklen wurde bei 60,6% der Patientinnen beobachtet. 31,4% der Patientinnen erhielten $\leq 85\%$ der Standarddosisintensität. Diese Reduktion der Dosisintensität war bei Patientinnen ohne Metastasen häufiger als bei Patientinnen mit Metastasen. Lediglich 19% der Patientinnen hatten prophylaktisch CSF erhalten. Die hämatologische Toxizitätsrate nahm nicht mit dem Lebensalter der Patientinnen zu, und durch den CSF-Einsatz konnte das Risiko für febrile oder Grad-3/4-Neutropenien reduziert werden.

Um bereits vor Therapiebeginn Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für neutropenische Komplikationen zu identifizieren, versuchten Lyman et al. in einer prospektiven Kohortenstudie unabhängige klinische Risikofaktoren zu validieren [6]. Ein erhöhtes Risiko für eine Neutropenie haben demzufolge Patientinnen

mit Hyperglykämie, erhöhtem Kreatininwert und Zusatzmedikationen wie beispielsweise Immunsuppressiva, Diuretika oder Phenothiazinen. Eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie oder die Kombination verschiedener myelosuppressiver Zytostatika erhöhte ebenfalls das Risiko für neutropenische Komplikationen. Das Risiko für eine Neutropenie war signifikant geringer bei Patientinnen mit hohem ANC (Absolute-Neutrophilen-Anzahl)-Ausgangswert ($p=0,004$), nicht erniedrigter glomerulärer Filtrationsrate ($p=0,001$) und bei primärer G-CSF-Prophylaxe ($p<0,001$). Bei mit diesem Modell identifizierten Niedrigrisikopatientinnen betrug das Risiko für eine schwere oder febrile Neutropenie während des ersten Therapiezyklus 8% verglichen mit 48% bei den Hochrisikopatientinnen. Eine weitere Validierung ist geplant. ■

Literatur

- [1] Pettengell R et al. (2006) Blood 108: 692a, #2444, und Poster 622
- [2] Martin WG et al. (2004) Blood 104: 371a, #1317
- [3] Kaminer S et al. (2006) Blood 108: 255b, #4691
- [4] Stephens JM et al. (2006) Blood 108: 956a, #3350
- [5] Shayne M et al. (2006) Breast Cancer Res Treat 100, Suppl 1: S281, #6078
- [6] Lyman GH et al. (2006) Breast Cancer Res Treat 100, Suppl 1: S283, #6083

Reduktion der Infektionen nach Transplantation

Ergebnissen einer Metaanalyse zufolge haben Patienten, die nach autologer bzw. allogener Transplantation Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF/GM-CSF) erhalten, klinisch relevante Vorteile. Durch die CSF-Applikation werden die Inzidenz dokumentierter Infektionen und sowohl die Dauer der parenteralen Antibiotika-Gabe als auch der Hospitalisierung reduziert.

Der Einsatz Kolonie-stimulierender Faktoren nach autologer bzw. allogener Transplantation verkürzt die Neutropeniedauer, die klinische Relevanz wird jedoch kontrovers diskutiert. In einer Metaanalyse wurden die Daten von 34 Studien ausgewertet, in denen 2.669 Patienten nach einer Transplantation randomisiert und mit CSF bzw. Placebo/keine Therapie behandelt wurden (Dekker A et al., 2006, J Clin Oncol 24: 5207–5215). Das primäre Ziel der Metaanalyse war es, den Einfluss von CSF auf die Inzidenz dokumentierter Infektionen zu ermitteln.

Ergebnissen der Metaanalyse zufolge wird durch die CSF-Gabe das relative Risiko (RR) dokumentierter Infektionen gesenkt (RR=0,87; p=0,05; **Abbil-**

dung 1). Die absolute Reduktion für das Risiko einer dokumentierten Infektion liegt bei 8%. Demzufolge müssen 13 Patienten mit CSF behandelt werden, um bei einem Patienten eine dokumentierte Infektion zu verhindern.

Die CSF-Applikation nach einer Transplantation reduziert die Dauer der parenteralen Antibiotika-Gabe (p=0,02) und verkürzt die Hospitalisierungsdauer um drei Tage (p<0,00001). Die infektionsbedingte Mortalität wird durch die CSF-Applikation nicht signifikant verringert (RR 0,76; p=0,4). Auf das Gesamtüberleben der Patienten hat CSF keinen Einfluss.

Die akute und die chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD) werden durch die CSF-Behandlung nach allogener Transplantation nicht beeinflusst.

In zehn Studien wurden die Kosten einer Therapie mit bzw. ohne CSF verglichen. Den Ergebnissen von sieben Studien zufolge können durch die CSF-Gabe Kosteneinsparungen erreicht werden. Die in den Studien angegebenen Kosten unterscheiden sich jedoch deutlich, sodass keine quantitative Angabe möglich ist.

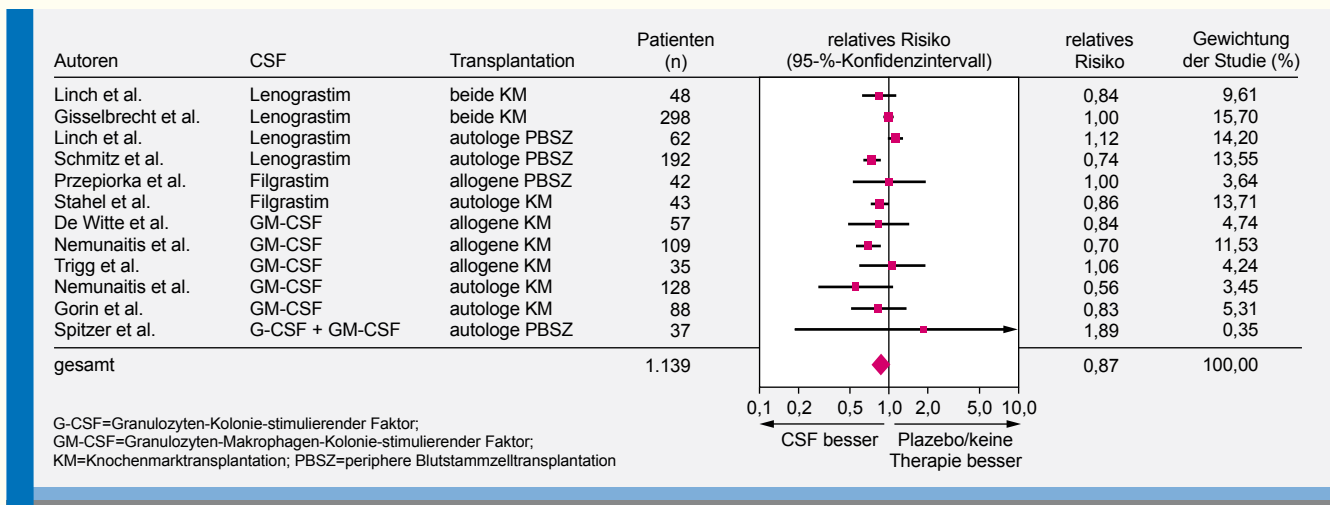
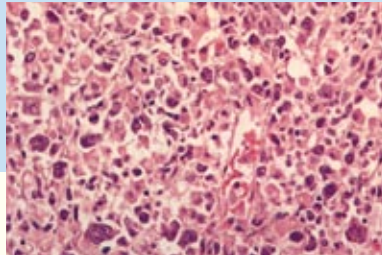


Abbildung 1 ▶ Forest-Plot des Risikos einer dokumentierten Infektion nach einer autologen oder allogenen Transplantation (modifiziert nach Dekker A et al., 2006, J Clin Oncol 24: 5207–5215)

Zytologieseminare

Lymphome

SERVICE



Lymphome sind der diesjährige Themenschwerpunkt der jährlich stattfindenden Zytologieseminare. Eine Großbildprojektion ermöglicht es allen Teilnehmern, die zytologischen Präparate zu beurteilen und zu diskutieren.

Die eintägigen Zytologieseminare unter der Leitung von Jörg Thomalla, Koblenz, und der Moderation von Roland Fuchs, Eschweiler, beschäftigen sich dieses Jahr mit Lymphomen. Es werden sowohl Differenzialdiagnosen als auch seltene Erscheinungsformen der Lymphome diskutiert.

Interessenten können sich entweder für den 16. Juni in Köln oder den 27. Oktober in Potsdam anmelden. Die Teilnehmerzahl ist begrenzt, sodass die Registrierung in der Reihenfolge der Anmeldungen erfolgt.

Die Teilnehmer können das Seminar aktiv mitgestalten, indem sie zuvor eigene Präparate mit den dazugehörigen klinischen Angaben, beispielsweise in Form eines anonymisierten Arztbriefs, einsenden.

Die Zytologieseminare zeichnen sich durch die qualitativ hochwertige Großbildprojektion aus, die es allen Teilnehmern ermöglicht, die Präparate gleichzeitig zu betrachten und zu diskutieren. Die gute Bildqualität wird erreicht, indem digitalisierte Bilder der Präparate erstellt werden.

Beurteilung der Präparate

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

Die Zielgruppe dieser Seminare sind interessierte Internisten und Labormediziner mit dem Schwerpunkt Hämatologie. Die Veranstaltungen werden auch dieses Jahr wieder in Kooperation mit Chugai Pharma durchgeführt.

Das Bildmaterial des Seminars wird als DVD publiziert. Diese DVD kann bei Chugai Pharma, Lyoner Str. 15, 60528 Frankfurt, Tel.: 069/66 3000-0, Fax: 069/66 3000-50 angefragt werden. Aufgrund der ausführlichen Aufarbeitung der Falldarstellungen und des guten Bildmaterials sind diese Zusammenstellungen auch für Nichtteilnehmer interessant. ■

EDITORIAL BOARD

Basara, Nadežda,
Abteilung Hämatologie und Internistische
Onkologie, Universitätsklinikum Leipzig

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,
Westfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Schmitz, Norbert,
Abteilung Hämatologie und
Stammzelltransplantation,
Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Straka, Christian,
Interne Klinik Dr. Argirov, Berg

IMPRESSUM

Onkologisch 1/2007

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),
Katharina Finis, Dr. Friederike Holthausen,
Sabine Jost, Dr. Ingeborg König,
Dr. Claudia Krekeler, Dr. Christine Leist,
Dr. Sabine Lohengel, Katrin Stobbe

Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007

Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Wörmann & Partner, Mannheim

Titelbild: Rasterelektronenmikroskopische
Aufnahme von Stammzellen,
Professor Miodrag Stajkovic/SPL/Agentur Focus

online: www.chugaipharma.de
www.onkodin.de

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