

Onkologisch

Follikuläre
Lymphome

中外製薬





Prof. Dr. Anthony D. Ho,
Heidelberg

Antikörper in der Behandlung follikulärer Lymphome

Follikuläre B-Zell-Lymphome gehören zu den häufigsten Formen der malignen Non-Hodgkin-Lymphome. Die Einführung des Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) und der Nachweis dessen Korrelation mit der klinischen Prognose führten zu einem deutlichen Fortschritt in der Therapie bei Patienten mit follikulären Lymphomen – sie ermöglichten eine sicherere Identifizierung der Patienten mit höherer Überlebenswahrscheinlichkeit sowie eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien.

Fortschritte bei der Typisierung anhand molekularer Marker, z.B. mithilfe der Erstellung von Genexpressionsmustern, werden in den nächsten Jahren zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen bei follikulären Lymphomen führen. Die bisherigen Studiendaten deuten auf eine Wechselwirkung zwischen Lymphomzellen und ihrem Microenvironment hin.

Die Prognose der Patienten mit follikulären Lymphomen hat sich in den letzten Jahren verbessert, insbesondere durch die Einführung des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab. Der klinische Stellenwert der Rituximab-Therapie ist inzwischen gesichert, obwohl der Mechanismus der Zytotoxizität von Rituximab noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Die zytotoxische Wirkung erfolgt einerseits durch eine

komplementvermittelte Lyse der B-Lymphozyten und andererseits durch eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität. Weitere mögliche Wirkmechanismen sind die Induktion der Apoptose und die Blockade der Transition von der G1-Phase zur S-Phase des Zellzyklus. Der kombinierte Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers mit einer konventionellen Chemotherapie hat zur Verlängerung des Überlebens der Patienten mit follikulären Lymphomen geführt. Wahrscheinlich bewirkt die Kombination von Antikörpern mit Zytostatika einen synergistischen Effekt, dessen Mechanismus allerdings noch nicht bekannt ist.

Bei Patienten mit follikulären Lymphomen ist eine Erhaltungstherapie mit chemotherapeutischen Agenzien nicht indiziert, so das bisherige Paradigma. Die Wirksamkeit von Antikörpern in der Erhaltungstherapie wurde jedoch inzwischen in einigen Studien belegt. Es konnten eine weitere Verbesserung der Remissionsqualität und eine deutliche Verlängerung der Remissionsdauer erreicht werden. Zahlreiche randomisierte Studien, in denen Radioimmunkonjugate oder Antikörper allein als Erhaltungstherapie eingesetzt werden, sind derzeit in der Rekrutierungs- oder Beobachtungsphase.

Aufgrund der bisherigen Daten wurde Rituximab als Erhaltungstherapie bei Patienten mit follikulären Lymphomen im Juli 2006 zugelassen. Das Nebenwirkungsspektrum des Antikörpers ist im Vergleich zu dem der Chemotherapie günstiger. Kumulative unerwünschte Ereignisse wie z.B. eine Myelotoxizität wurden nicht beobachtet.

Bei Patienten mit follikulären Lymphomen im Stadium I bzw. II kann mithilfe einer Strahlenthera-

„Fortschritte bei der Typisierung werden in den nächsten Jahren zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen bei follikulären Lymphomen führen.“

„Der kombinierte Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers mit einer konventionellen Chemotherapie hat zur Verlängerung des Überlebens der Patienten mit follikulären Lymphomen geführt.“

pie eine etwa 50%ige bis 75%ige Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Heilung erreicht werden. In einer Studie des Heidelberger Universitätsklinikums soll nachgewiesen werden, ob unter einer kurzen, systemischen Therapie mit Rituximab vor und während einer Involved-field-Bestrahlung der follikulären Lymphome in den Stadien I und II bessere Langzeitergebnisse als unter einer alleinigen Strahlentherapie möglich sind.

Es ist jedoch noch nicht geklärt, mit welchen Zytostatika Rituximab die effektivsten synergistischen Effekte entwickelt. Die Wirksamkeit der Kombination von Rituximab mit Purinanaloga (z.B. Pentostatin) wird in einer prospektiven klinischen Studie untersucht. Außerdem soll evaluiert werden, ob eine alleinige Rituximab-Therapie bei nicht behandlungsbedürftigen Patienten mit follikulären Lymphomen langfristig zu einem Überlebensvorteil führt. Des Weiteren werden zahlreiche B-Zell-spezifische Antikörper der zweiten und dritten Generation in verschiedenen klinischen Studien geprüft.

Vielleicht wird zukünftig eine dauerhafte Remission bei Patienten mit follikulären Lymphomen möglich sein.



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

INHALT

- 04 Aktuelle Therapiestrategien bei follikulären Lymphomen**
Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann und
Dr. Michael Unterhalt, München
- 06 Behandlungsoptionen bei indolenten Lymphomen**
Im Gespräch mit
Dr. Stefan Mahlmann, Kaiserslautern
- 08 OSHO-Studiengruppe**
Prof. Dr. Michael Herold, Erfurt
- 09 GLSG-Studiengruppe**
PD Dr. Christian Buske, München
- 10 StiL-Studiengruppe**
PD Dr. Mathias J. Rummel, Gießen
- 11 Lokalisierte follikuläre Lymphome – MIR-Studie**
Prof. Dr. Manfred Hensel und
Prof. Dr. Klaus Herfarth, Heidelberg
- 12 Hämatologische Erkrankungen – aktuelle Studienergebnisse**
Prof. Dr. Nadežda Basara, Leipzig
49th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH),
Atlanta/USA, 8. bis 11. Dezember 2007
- 14 Literatur**
Rekombinante Proteine als Therapeutika
- 15 Service**
Zytologieseminare –
Myelodysplastisches Syndrom
- 15 Impressum**

Aktuelle Therapiestrategien bei follikulären Lymphomen

Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann und Dr. Michael Unterhalt, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Campus Großhadern, Klinikum der Universität München

Follikuläre Lymphome sind die zweithäufigste Entität maligner Lymphome [1]. Ihre Inzidenz hat in den letzten drei Jahrzehnten deutlich zugenommen, wobei dieser Anstieg vor allem in den westlichen Ländern zu beobachten ist. Die Therapiestrategie und die Prognose sind vom Stadium der Lymphome bei der Erstdiagnose abhängig.

Follikuläre Lymphome werden bei weniger als 15% bis 20% der Patienten in den frühen Stadien I und II diagnostiziert. Bei diesen Patienten ist eine Bestrahlung der Therapiestandard. Sie wird als Involved-field- oder Extended-field-Bestrahlung durchgeführt, sodass bei 45% bis 80% der Patienten eine langfristige Krankheitsfreiheit und eine potenzielle Heilung erreicht werden. Zumeist werden follikuläre Lymphome jedoch in den fortgeschrittenen Stadien III und IV diagnostiziert und können mit kon-

ventionellen Therapieverfahren nicht mit kurativer Intention behandelt werden [2, 3].

In den letzten Jahren haben neue Therapiekonzepte wie z.B. die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation und der Einsatz monoklonaler Antikörper – u.a. gekoppelt mit radioaktiven Substanzen – zu einer deutlichen Verbesserung der Langzeitprognose der Patienten mit follikulären Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien geführt. Darüber hinaus werden derzeit zahlreiche Agenzien, die molekulare Prozesse beeinflussen, entwickelt und teilweise bereits in klinischen Studien geprüft.

Myeloablative Therapie mit autologer Blutstammzelltransplantation

Die Wirkung der myeloablativen Therapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation basiert

Studie (Literatur)	Induktion	Konsolidierung (Patienten)	ereignisfreies Überleben	Gesamtüberleben	medianaes Follow-up
Phase III Lenz et al. [4]	CHOP/MCP (4–6 Zyklen)	TBI/Cyclo mit ASCT (n=153)	65%	noch nicht erreicht	4,2 Jahre
	CHOP/MCP (4–6 Zyklen)	Erhaltungstherapie mit IFN α (n=154)	versus 33% (p<0,0001)		
Phase III Deconinck et al. [5]	VCAP	TBI/Cyclo mit ASCT (n=86)	nicht erreicht	median nicht erreicht in beiden Therapiearmen, kein signifikanter Unterschied	5 Jahre
	CHVP/IFN α	CHVP/IFN α (n=80)	versus median 45 Monate (p<0,05)		
Phase III Sebban et al. [6]	CHOP (4 Zyklen)	TBI/Cyclo mit ASCT (n=192)	40 Monate	kein signifikanter Unterschied	7,5 Jahre
	CHVP/IFN α	CHVP/IFN α (n=209)	versus 33 Monate (p=0,11)		

ASCT=autologe Blutstammzelltransplantation; CHOP=Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison; CHVP=Cyclophosphamid/Doxorubicin/Etoposid/Prednison; Cyclo=Cyclophosphamid; IFN α =Interferon alpha; MCP=Mitoxantron/Chlorambucil/Prednison; TBI=Ganzkörperbestrahlung; VCAP=Vincristin/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Prednison

Tabelle 1 ▶ Wirksamkeit der myeloablativen Therapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit follikulären Lymphomen in erster Remission (modifiziert nach [4–6])

auf der hohen Strahlensensitivität der folliculären Lymphome. Bei Patienten mit folliculären Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien ist eine Ganzkörperbestrahlung notwendig, die gleichzeitig die normale Hämatopoese zerstört, weshalb eine nachfolgende autologe Blutstammzelltransplantation indiziert ist. Den Ergebnissen einer prospektiven, randomisierten Studie der GLSG (Deutsche Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome) zufolge führt die autologe Blutstammzelltransplantation im Vergleich zu einer konventionellen Erhaltungstherapie mit Interferon alpha zu einer deutlichen Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens [4]. Daten der Studiengruppen GELA (Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte) und GOELAMS (Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang) bestätigen dieses Ergebnis (**Tabelle 1**) [5, 6]. Allerdings ist noch nicht geklärt, ob die Hochdosistherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation auch das Gesamtüberleben der Patienten verlängert. Das Auftreten sekundärer myelodysplastischer Syndrome und akuter myeloischer Leukämien ist wahrscheinlich vorwiegend von der jeweiligen zyto-reduktiven Chemotherapie abhängig. So war die Häufigkeit dieser Komplikationen in der Studie der GOELAMS, in der hohe Dosen von VP-16 (Etoposid) eingesetzt wurden, mit 8,5% hoch, in den beiden Studien der GLSG und der GELA, in denen die Patienten CHOP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) erhielten, mit 1,5% hingegen niedrig [5–7].

Chemo-Immuntherapie

Der einzige derzeit verfügbare und zugelassene Antikörper ist der chimäre Anti-CD20-Antikörper Rituximab. Als Monotherapie ist er sowohl bei Patienten mit rezidivierten als auch mit primär unbehandelten folliculären Lymphomen wirksam. Aufgrund viel versprechender In-vitro-Daten und der nicht überlappenden Nebenwirkungen wird Rituximab in der Rezidivtherapie und in der First-line-Therapie mit unterschiedlichen Chemotherapieregimen kombiniert. Ergebnissen vier großer multizentrischer Studien zufolge wird unter der Kombination mit Rituximab als Primärtherapie die Gesamtansprechrate deutlich gesteigert sowie die krankheitsfreie Zeit und vor allem die Gesamtüberlebenszeit verlängert [8–11].

Verglichen mit Patienten, die keine zusätzliche Therapie erhielten, wurde bei Patienten unter einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach alleiniger initialer Chemotherapie in einer Studie der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) eine deutliche Verlängerung der krankheitsfreien Zeit und der Überlebenszeit beobachtet [12]. Ergebnissen weiterer Studien

zufolge führt eine Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Patienten mit rezidivierten folliculären Lymphomen nach einer initialen Kombinationstherapie mit einer Chemotherapie plus Rituximab zu einer deutlichen Verbesserung der Langzeitprognose [13, 14].

Mithilfe von Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie wurde somit erstmals seit mehr als 50 Jahren eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht. In aktuellen Studien wird derzeit geprüft, ob eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach einer Behandlung mit Rituximab zusätzlich zur Chemotherapie auch in der First-line-Therapie bei Patienten mit folliculären Lymphomen zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt. Darüber hinaus wird in einer von der OSHO (Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie/Onkologie) und der GLSG gemeinsam durchgeführten Studie evaluiert, welche Chemotherapie in Kombination mit Rituximab am effektivsten ist. Zudem wird in einer weiteren Studie der Stellenwert der autologen Blutstammzelltransplantation erneut überprüft sowie untersucht, ob mithilfe der Total Therapy ein kurativer Ansatz in der Therapie bei Patienten mit folliculären Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien möglich ist.

Radio-Immuntherapie

Anti-CD-Antikörper werden auch als Träger von Radioisotopen genutzt, die wie eine lokale Strahlentherapie wirken. Die am häufigsten verwendeten Isotope sind Yttrium-90 und Jod-131 (Tositumomab). In Phase-II-Studien wurden unter dieser Radio-Immuntherapie Ansprechraten von 60% bis 80% erreicht [15–17]. ■

Literatur

- [1] The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project (1997) *Blood* 89: 3909–3918
- [2] Horning SJ, Rosenberg SA (1984) *N Engl J Med* 311: 1471–1475
- [3] Gallagher CJ et al. (1986) *J Clin Oncol* 4: 1470–1480
- [4] Lenz G et al. (2004) *Blood* 104: 2667–2674
- [5] Deconinck E et al. (2005) *Blood* 105: 3817–3823
- [6] Sebban C et al. (2006) *Blood* 108: 2540–2544
- [7] Lenz G et al. (2004) *J Clin Oncol* 22: 4926–4933
- [8] Hiddemann W et al. (2005) *Blood* 106: 3725–3732
- [9] Marcus R et al. (2005) *Blood* 105: 1417–1423
- [10] Herold M et al. (2007) *J Clin Oncol* 25: 1986–1992
- [11] Salles GA et al. (2004) *Blood* 104: 49a, #160
- [12] Hochster HS et al. (2004) *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 556, #6502
- [13] Forstpointner R et al. (2006) *Blood* 108: 4003–4008
- [14] van Oers MHJ et al. (2006) *Blood* 108: 3295–3301
- [15] Kaminski MS et al. (2000) *Blood* 96: 1259–1266
- [16] Witzig TE et al. (2002) *J Clin Oncol* 20: 2453–2463
- [17] Kaminski MS et al. (2005) *N Engl J Med* 352: 441–449

Behandlungsoptionen bei indolenten Lymphomen



Interview mit
Dr. Stefan Mahlmann,
Medizinische Klinik I,
Westfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Patienten mit neu diagnostizierten, indolenten Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien überleben im Mittel acht Jahre bis zehn Jahre [1, 2]. Da die Teilungsaktivität der Zellen indolenter Lymphome gering ist und mithilfe der Chemotherapie ausschließlich proliferierende Zellen geschädigt werden können, ist die Rezidivrate bei Patienten mit indolenten Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien hoch. Zu wesentlichen Fortschritten in der Behandlung indolenter Lymphome hat der Einsatz der Chemo-Immuntherapie geführt.

■ Welche Therapiestrategie verfolgen Sie bei Patienten mit indolenten Lymphomen?

Mahlmann: Patienten mit indolenten Lymphomen in den lokalisierten Stadien I oder II erhalten eine Strahlentherapie mit kurativer Intention. Patienten mit indolenten Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien werden palliativ mit einer kombinierten Chemo- und Immuntherapie behandelt, wobei sich der monoklonale Antikörper Rituximab etabliert hat. Welche Chemotherapie außerhalb klinischer Studien eingesetzt wird, richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten. Eine milde Chemotherapie zusätzlich zu Rituximab sollten Patienten mit klinisch relevanten Begleiterkrankungen bekommen. Die Monotherapie mit Rituximab ist eine Behandlungsoption bei komorbiden Patienten, die keine Chemotherapie vertragen. Das Alter der Patienten ist nach unserer Erfahrung bei der Therapieauswahl hingegen nicht entscheidend.

■ Welchen Stellenwert hat derzeit die Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation?

Mahlmann: Eine Hochdosischemotherapie ist mit einer vergleichsweise hohen Toxizität sowie dem Risiko für sekundäre Neoplasien assoziiert, die insbesondere bei jüngeren Patienten auftreten können. Rationale der Hochdosischemotherapie ist es, bei Patienten mit indolenten Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien eine Heilung zu ermöglichen; dies konnte in den vorliegenden randomisierten Phase-III-Studien jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Phase-III-Studien zur Hochdosischemotherapie wurden allerdings ohne Rituximab durchgeführt. Möglicherweise werden bessere Therapieerfolge erzielt, wenn die Hochdosischemotherapie mit Rituximab kombiniert wird.

■ Welchen Vorteil haben Patienten mit Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien von der zusätzlichen Antikörpertherapie?

Mahlmann: Der Einsatz der Antikörper- bzw. Immuntherapie mit Rituximab hat zu wesentlichen Fortschritten in der Behandlung der indolenten Lymphome geführt, beispielsweise wurden die Remissionsraten erhöht und die krankheitsfreie Überlebenszeit sowie die Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie verlängert. Die Chemo-Immuntherapie ist heute Standard in der Behandlung von Patienten mit indolenten Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien. Am besten etabliert sind Bendamustin plus Rituximab sowie das Regime R-CHOP (Rituximab mit Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison). Bendamustin in Kombination mit Rituximab ist – unabhängig vom Alter der Patienten – wirksam und gleichzeitig deutlich besser verträglich als R-CHOP. Zurzeit werden in einer randomisierten Phase-III-Studie der StiL (Studiengruppe indolente Lymphome) bei neu diagnostizierten, therapiebedürftigen Patienten mit indolenten Lymphomen beide Regime miteinander verglichen.

■ Ist mithilfe der Immuntherapie eine Heilung möglich?

Mahlmann: Ob die Immuntherapie zu einer Heilung führen kann, ist noch nicht bekannt. In klinischen Stu-

dien werden verschiedene Therapiekonzepte mit Rituximab geprüft, um dies zu evaluieren. Beispielsweise wird in einer Studie der GLSG (Deutsche Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome) die Kombination von Hochdosischemotherapie plus Rituximab als kurative Behandlungsoption untersucht. Möglicherweise ist es auch ausreichend, eine zunehmende Chronifizierung der Erkrankung zu erzielen, damit für die zumeist älteren Patienten das Lymphom nicht die Todesursache ist.

■ Welche Bedeutung hat die Immuntherapie bei der Behandlung der indolenten Lymphome in den Stadien I und II?

Mahlmann: Theoretisch ist der frühe Einsatz der Immuntherapie sinnvoll, dazu gibt es bislang jedoch keine Studiendaten. Bei Patienten mit indolenten Lymphomen in frühen Stadien kann eine Heilung unter alleiniger Strahlentherapie erreicht werden, aber bei ungefähr der Hälfte der Patienten tritt nach etwa zehn Jahren ein Rezidiv auf. Möglicherweise lässt sich die Rezidivrate durch die kombinierte Behandlung mit Strahlentherapie und Rituximab reduzieren. In zukünftigen klinischen Studien sollte dies geprüft werden.

■ Bei welchen Patienten ist eine Erhaltungstherapie möglich und mit welcher Substanz?

Mahlmann: Bei Rezidivpatienten ist die Erhaltungstherapie mit Rituximab Standard. Rituximab ist wirksamer und wird von den Patienten deutlich besser vertragen als die früher eingesetzte Erhaltungstherapie mit Interferon alpha. Etabliert hat sich eine zweijährige Rituximab-Erhaltungstherapie nach vorausgegangener Chemo-Immuntherapie. Ob eine längere Erhaltungstherapie oder die Erhaltungstherapie in der First-line-Behandlung mit Rituximab sinnvoll ist, wird in klinischen Studien untersucht. Es ist zu erwarten, dass die Erhaltungstherapie in der Erst-Linien-Behandlung Standard wird.

■ Wie gehen Sie bei komorbiden Patienten bzw. Rezidivpatienten vor?

Mahlmann: Patienten mit indolenten Lymphomen sollten in einer klinischen Therapiestudie behandelt werden. Das gilt auch für Rezidivpatienten. Wir klären daher zunächst bei jedem Patienten, ob bzw. in welche Therapiestudie er eingeschlossen werden kann. Die meisten Patienten sind komorbide, jedoch gibt es bisher keine klinische Studie für diese Patienten. Die GLSG, die OSHO (Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie/Onkologie) und die StiL planen eine Studie, in der komorbide Patienten Bendamustin plus Rituximab oder eine Rituximab-Monotherapie erhalten. Außerhalb klinischer Studien behandeln wir

neu diagnostizierte komorbide Patienten mit Rituximab plus einer gut verträglichen Chemotherapie und Patienten mit schwerwiegender Komorbidität mit Rituximab allein.

Rezidivpatienten werden ebenfalls mit Rituximab plus Chemotherapie und nachfolgender Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt. Kommt es nach Abschluss der Erhaltungstherapie erneut zu einem Rezidiv, ist möglicherweise die Radio-Immuntherapie eine Option.

„Die GLSG, die OSHO und die StiL planen eine Studie, in die komorbide Patienten mit indolenten Lymphomen eingeschlossen werden.“

■ Welche neuen Therapiestrategien werden klinisch untersucht?

Mahlmann: Am besten untersucht ist die Radio-Immuntherapie. Dabei wird ein Antikörper verabreicht, der an ein Radioisotop mit geringer Strahlungsreichweite gebunden ist. Der Antikörper wirkt zytotoxisch und bringt zudem die Strahlenquelle gezielt zu den Lymphomzellen. So werden Gewebeareale im Körper bestrahlt, die mithilfe einer externen Bestrahlung nicht zugänglich sind, da die Behandlung zu toxisch wäre. Außerdem erreicht die an Rituximab gekoppelte Strahlung benachbarte Lymphomzellen, an die Rituximab nicht bindet. Die Wirkung ist somit effektiver als unter alleiniger Rituximab-Gabe, wie klinische Studienergebnisse bestätigen. Die Radio-Immuntherapie wird sowohl mit als auch ohne Chemotherapie eingesetzt.

Die Radio-Immuntherapie ist derzeit der Erfolg versprechendste Ansatz und etabliert sich zunehmend in der Klinik. Darüber hinaus befinden sich weitere Antikörper in der klinischen Entwicklung, die an andere Oberflächenmarker binden als Rituximab. Weitere viel versprechende Substanzen sind die Proteasom-Inhibitoren und die so genannten Antisense-Moleküle.

Außerdem wird eine Impfung gegen indolente Lymphome entwickelt. Es gibt erste Phase-II-Studiendaten weniger Patienten, die nach der Impfung eine Remission hatten. Zellen indolenter Lymphome exprimieren einen Antikörper mit der so genannten Idiotyp-Sequenz, die für jeden Patienten spezifisch ist. Dieser Idiotyp kann zur Gewinnung eines Impfstoffs genutzt werden, um eine spezifische Immunantwort auszulösen. ■

Literatur

- [1] Hiddemann W et al. (2007) Br J Haematol 136: 191–202
- [2] Horning SJ, Rosenberg SA (1984) N Engl J Med 311: 1471–1475

OSHO-Studiengruppe

Prof. Dr. Michael Herold, 2. Medizinische Klinik, Hämatologie/Onkologie,
HELIOS Klinikum Erfurt GmbH

Ein innovativer Therapieansatz bei Patienten mit behandlungsbedürftigen follikulären Lymphomen ist der Einsatz monoklonaler Antikörper, allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie. Ergebnissen vier randomisierter Studien zufolge ist die Chemo-Immuntherapie der alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit follikulären Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien überlegen.

Die OSHO (Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie/Onkologie) hat in einer Phase-III-Studie die Kombinationstherapie R-MCP (Rituximab mit Mitoxantron/Chlorambucil/Prednison) mit MCP bei Patienten mit indolenten Lymphomen (Stadien III und IV) und Patienten mit Mantelzell-Lymphomen in der First-line-Therapie verglichen [1].

Die Vier-Jahres-Daten bei Patienten mit follikulären Lymphomen (n=201) sind viel versprechend. Das Gesamtansprechen lag bei 92,5% versus 75,0% und die Rate der kompletten Remissionen bei 49,5% versus 25,0%. Von den Patienten, die R-MCP erhalten haben, lebten nach vier Jahren 87%, und es waren

71% aller Patienten progressionsfrei, verglichen mit 74% (p=0,0096) bzw. 40% der Patienten (p<0,0001) unter MCP.

Auch die GLSG (Deutsche Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome) konnte in einer Phase-III-Studie bezüglich aller Endpunkte eine deutliche Überlegenheit von R-CHOP (Rituximab mit Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) in der Induktionstherapie bei Patienten mit follikulären Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien im Vergleich zu CHOP beobachten [2].

Die Daten einer britischen und einer französischen Studie bestätigen diese Ergebnisse [3, 4]. Der Einsatz von Rituximab zusätzlich zur Chemotherapie ist deshalb als therapeutischer Standard anzusehen. Welche Chemotherapie am effektivsten in Kombination mit Rituximab ist, wird in der neuen Intergroup-Studie (OSHO #70) bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, bzw. bei Patienten, bei denen eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation nicht geplant ist, randomisiert untersucht (Endpunkt: Rate der kompletten Remission; **Abbildung 1**). Nach einer zweiten Randomisierung wird der Stellenwert der Erhaltungstherapie mit Rituximab in der First-line-Behandlung geprüft (Endpunkt: progressionsfreies Überleben).

Weitere Informationen:

*Dr. Michael Unterhalt,
Studienzentrale der GLSG,
michael.unterhalt@med.uni-muenchen.de;
Prof. Dr. Michael Herold,
Leiter der klinischen Prüfung,
michael.herold@helios-kliniken.de*

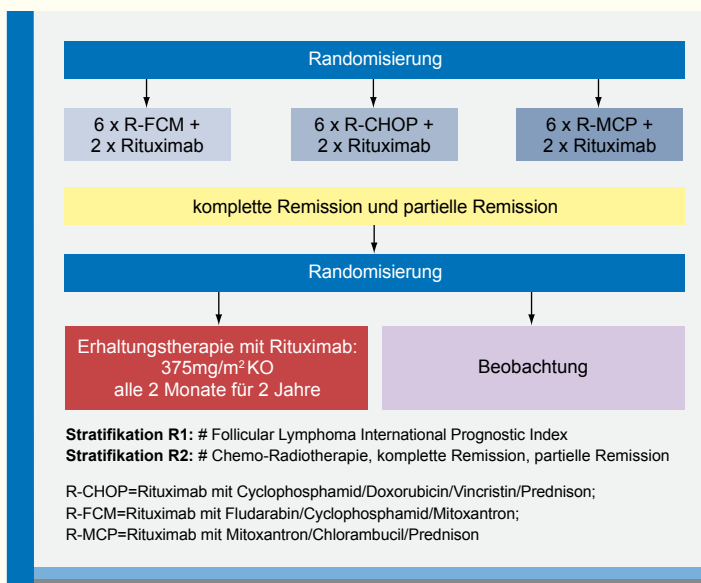


Abbildung 1 ▶ Design der Studie OSHO #70

Literatur

- [1] Herold M et al. (2007) J Clin Oncol 25: 1986–1992
- [2] Hiddemann W et al. (2005) Blood 106: 3725–3732
- [3] Marcus RE et al. (2006) Blood 108: 146a, #481
- [4] Salles GA et al. (2007) Blood 110: 243a, #792

GLSG-Studiengruppe

PD Dr. Christian Buske, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Campus Großhadern, Klinikum der Universität München

Bei Patienten mit follikulären Lymphomen ist ein langsam voranschreitender, rezidivierender klinischer Verlauf der Erkrankung charakteristisch. Ziel der GLSG (Deutsche Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome) ist es, mithilfe klinischer Studien die Therapie follikulärer Lymphome und damit die Prognose der betroffenen Patienten weiter zu verbessern.

Um bei jüngeren Patienten mit follikulären Lymphomen nach einem erfolgreichen Therapieansprechen das Auftreten eines Rezidivs zu verzögern, ist die myeloablative Chemotherapie allein oder in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation eine wichtige Therapieoption. Wie die Daten einer prospektiven, randomisierten Studie der GLSG zeigen, führt die autologe Stammzelltransplantation bei Patienten mit follikulären Lymphomen in erster Remission im Vergleich zu einer konventionellen Interferon-alpha-Erhaltungstherapie zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [1]. Ergebnissen weiterer Subgruppenanalysen der GLSG zufolge wird zudem unter der Chemo-Immuntherapie R-CHOP (Rituximab mit Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation eine tendenziell längere Ansprechdauer bei den Patienten erreicht als mit einer R-CHOP-Therapie, gefolgt von einer Interferon-alpha-Erhaltungstherapie. Basierend auf diesen viel versprechenden Daten soll zukünftig in Studien, z.B. der Ri-CHOP-Studie der GLSG, die Wirkung einer Hochdosistherapie und folgender autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit zuvor unbehandelten follikulären Lymphomen evaluiert werden.

Ri-CHOP-Studie

Bei nicht vorbehandelten jüngeren Patienten (<65 Jahre) mit therapiebedürftigen follikulären Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien und einem intermediären oder hohen Risiko wird in der prospektiven, randomisierten Ri-CHOP-Studie untersucht, ob der kombinierte Einsatz einer initialen Chemo-Immuntherapie mit einer

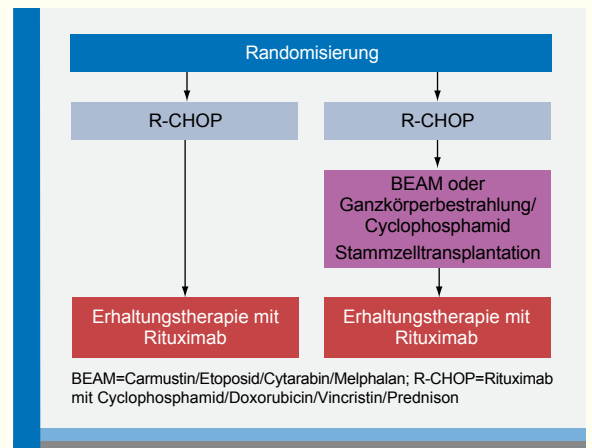


Abbildung 1 ► Design der Studie Ri-CHOP

konsolidierenden myeloablativen Therapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation sowie einer Rituximab-Erhaltungstherapie das Behandlungsergebnis im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie weiter verbessern kann (Abbildung 1). In der klinischen Studie soll untersucht werden, ob dieses Therapiekonzept zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Therapieversagen führt und bei einigen Patienten eine kurative Wirkung hat. Basierend auf Erfahrungen mit der autologen Stammzelltransplantation und der in der Studie vorgesehenen supportiven Therapie einschließlich der Gabe von Lenograstim ist eine gute Verträglichkeit dieser Behandlung zu erwarten.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen dazu beitragen, die Therapie insbesondere bei jüngeren Patienten mit follikulären Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien und schlechtem Risikoprofil zu optimieren. ■

Weitere Informationen:

Tel.: 089/7095-4900/01,

E-Mail: christian.buske@med.uni-muenchen.de,

Internet: www.glsq.de

Literatur

- [1] Lenz G et al. (2004) Blood 104: 2667–2674

StiL-Studiengruppe

PD Dr. Mathias J. Rummel, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Von der StiL (Studiengruppe indolente Lymphome) werden Therapieoptimierungsstudien bei Patienten mit indolenten malignen Lymphomen durchgeführt, um die Therapieerfolge und die Lebensqualität der Patienten durch Modifizierung der Standardtherapien zu verbessern.

Die Ziele der Studiengruppe indolente Lymphome sind:

- eine bestmögliche Behandlung und Betreuung für Patienten mit indolenten Lymphomen,
- die Entwicklung besser verträglicher Therapiekonzepte bei gleicher Wirksamkeit,
- Therapien entsprechend aktueller Forschungsergebnisse,
- die Durchführung von Studien auch bei Patienten mit seltenen Krankheitsentitäten und
- die Bereitstellung von Informationen für Patienten und Ärzte zum Thema indolente Lymphome.

Die StiL evaluierte in einer multizentrischen Phase-II-Studie die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Kombination von Bendamustin plus Rituximab bei Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären indolenten Lymphomen [1]. Die Gesamtansprechrate unter der Behandlung mit Bendamustin und Rituximab war mit 90% höher als erwartet. 75% von 16 Patienten mit Mantelzell-Lymphomen – von denen sieben Patienten auf die vorherige

Therapie refraktär waren – hatten eine Remission, 50% der Patienten eine komplette Remission.

Trotz Vorbehandlungen der Patienten traten nur geringe hämatologische Nebenwirkungen auf. Insgesamt wurden bei 16% der Zyklen Leukozytopenien (WHO-Grad 3/4) festgestellt. Organtoxizitäten und Alopezie wurden nicht beobachtet. Einige Patienten berichteten über Fatigue in der ersten Woche nach der Therapie und wenige Patienten von einer leichten Übelkeit für bis zu fünf Tagen nach der Behandlung.

Aktuelle Phase-III-Studie

International besteht keine Einigkeit, welches Therapie-regime bei Patienten mit indolenten Lymphomen bzw. Mantelzell-Lymphomen eingesetzt werden sollte. Deshalb vergleicht die StiL die Kombination Bendamustin plus Rituximab mit den etablierten Regimen R-CHOP (Rituximab mit Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) in der First-line-Therapie bzw. Fludarabin plus Rituximab in der Rezidivbehandlung.

Einer Zwischenauswertung der Studie zu Bendamustin plus Rituximab versus R-CHOP zufolge ist die kombinierte Behandlung mit Bendamustin der Standardtherapie mit R-CHOP hinsichtlich der Wirksamkeit gleichwertig und hat ein günstigeres Nebenwirkungsprofil (**Tabelle 1**) [2]. Die Ergebnisse der Endauswertung, die Ende des Jahres 2008 erwartet werden, sollen dazu beitragen, den Stellenwert der Behandlung mit Bendamustin und Rituximab besser beurteilen zu können. ■

Weitere Informationen:

Studienzentrale der

Studiengruppe indolente Lymphome,

Tel.: 0641/9942600,

E-Mail: kontakt@stil-info.de

	Bendamustin/Rituximab (n=166)	R-CHOP (n=149)
Gesamtansprechrate	93%	93%
komplette Remission	47%	42%
keine Remission	3%	4%
primär refraktär, progredient	4%	3%
Progressionen/Rezidive	n=33	n=43
Todesfälle	n=13	n=12
R-CHOP=Rituximab mit Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison		

Tabelle 1 ▶ Ergebnisse der Zwischenauswertung bei 315 Patienten (modifiziert nach [2])

Literatur

[1] Rummel MJ et al. (2005) J Clin Oncol 23: 3383–3389

[2] Rummel MJ et al. (2007) Blood 110: 120a, #385 und oral presentation

Lokalisierte follikuläre Lymphome – MIR-Studie

Prof. Dr. Manfred Hensel¹ und Prof. Dr. Klaus Herfarth²,

¹Mannheimer Onkologie Praxis, Mannheim, und Medizinische Klinik V, Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Heidelberg,

²Radiologische Klinik, Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg

Bei etwa 20% bis 30% der Patienten werden follikuläre Lymphome im lokalisierten Frühstadium, d.h. im Stadium I oder II, diagnostiziert [1]. Bei Patienten mit follikulären Lymphomen in frühen Stadien kann die alleinige Strahlentherapie zu einer langjährigen Rezidivfreiheit und bei 38% bis 72% der Patienten zu einer Heilung führen [2].

Die Strahlentherapie ist der Therapiestandard bei Patienten mit lokalisierten follikulären Lymphomen. Es besteht jedoch kein Konsens hinsichtlich der für eine potenzielle Heilung notwendigen Ausdehnung der Bestrahlungsregionen. Mithilfe von Großfeldtechniken (Extended-field- und total lymphatische Bestrahlung) soll die Häufigkeit der Rezidive außerhalb der Strahlungsregion reduziert werden. Allerdings sind Großfeldbestrahlungen mit einer höheren Toxizität assoziiert.

Um Patienten mit lokalisierten follikulären Lymphomen zukünftig eine langfristige Perspektive bzw. Heilung mithilfe einer begrenzten, weniger toxischen Strahlentherapie und zusätzlicher Applikation von Rituximab zu ermöglichen, wurde mit der Studie MIR (Mabthera®-Involved-field-Radiotherapy) eine Nachfolgestudie für die im vergangenen Jahr beendete Strahlentherapiestudie der GLSG (Deutsche Studiengruppe für niedrigmaligne Lymphome) initiiert. In dieser Studie soll die Wirkung der Kombination einer Involved-field-Strahlentherapie mit dem monoklonalen, chimären Anti-CD20-Antikörper Rituximab geprüft werden. Aufgrund der nachgewiesenen Effektivität der Rituximab-Therapie bei Patienten mit follikulären Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien wird angenommen, dass mithilfe dieser Substanz auch mikroskopisch nachweisbare Lymphommanifestationen außerhalb der bestrahlten Regionen eliminiert werden können. In die Studie eingeschlossen werden Patienten im Alter von 18 Jahren bis 75 Jahren mit neu diagnostizierten nodalen follikulären Lymphomen (WHO 1/2) in den klinischen Stadien I und II.

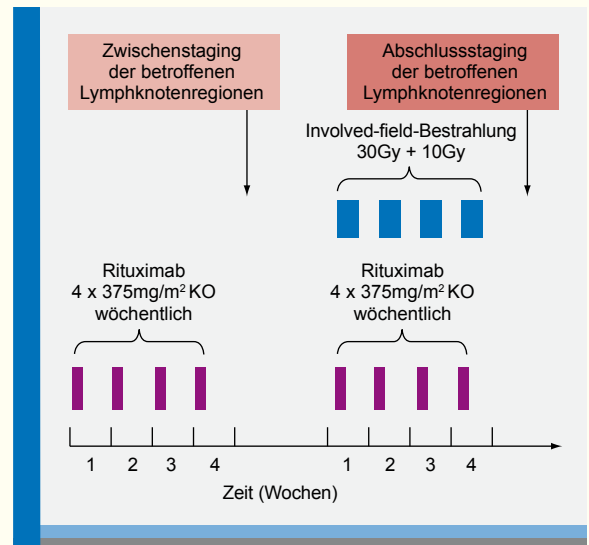


Abbildung 1 ► Design der Studie MIR

Studiendesign

Zu Beginn der Behandlung wird ein vierwöchiger Zyklus Rituximab appliziert (Abbildung 1). Nach einem Zwischenstaging der betroffenen Lymphknotenregionen erhalten die Patienten einen zweiten Zyklus Rituximab parallel zur Strahlentherapie. Die Gesamtdosis der Involved-field-Bestrahlung beträgt 30Gy. Anschließend erfolgt eine Boostbestrahlung der im Restaging noch vergrößerten Lymphknoten. Die MIR-Studie wird voraussichtlich ab dem ersten Halbjahr 2008 in 17 deutschen Zentren durchgeführt. ■

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Klaus Herfarth,

Klaus.Herfarth@med.uni-heidelberg.de;

Prof. Dr. Manfred Hensel,

hensel@onkologische-praxis-mannheim.de

Literatur

- [1] Armitage JO, Weisenburger DD (1998) J Clin Oncol 16: 2780–2795
- [2] Stuschke M et al. (1997) Cancer 80: 2273–2284

49th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), Atlanta/USA, 8. bis 11. Dezember 2007

Hämatologische Erkrankungen – aktuelle Studienergebnisse

**Prof. Dr. Nadežda Basara, Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie,
Universitätsklinikum Leipzig**

Wie Phase-III-Studienergebnisse bei Patienten mit immunologischer Thrombozytopenie zeigen, lassen sich die Thrombozytenwerte mit Thrombopoietinen teilweise dauerhaft erhöhen. Für die periphere Blutstammzellmobilisierung wird in Kombination mit G-CSF der wirksame und verträgliche CXCR4-Hemmer AMD 3100 in Studien eingesetzt.

Die immunologische Thrombozytopenie (ITP) ist eine nicht maligne hämatologische Erkrankung. Mit der Entwicklung rekombinanter Thrombopoietine können die Symptome reduziert werden. Während die ersten Ergebnisse aus klinischen Studien mit diesen Substanzen auf ein Risiko für immunologische Komplikationen (Entwicklung von Antikörpern) hinwies, gibt es inzwischen nicht immunogene Thrombopoietine, die den Thrombopoietin-Rezeptor auf den Megakaryozyten aktivieren, wie beispielsweise AMG 531, das subkutan appliziert wird (**Tabelle 1**). Die initiale Dosis beträgt 1 µg/kg KG pro Woche und kann gegebenenfalls erhöht werden [3].

Thrombopoietin bei immunologischer Thrombozytopenie

In einer plazebokontrollierten Phase-III-Studie bei 63 splenektomierten ITP-Patienten mit mittleren Thrombozytenausgangswerten von $14,7 \times 10^9/l$, erreichten 33 von 42 Patienten (78,6%) unter AMG 531 einen dauerhaften oder partiellen Anstieg der Thrombozytenwerte auf $\geq 50 \times 10^9/l$ für mindestens vier Wochen [3]. Bei Patienten, die Plazebo erhalten haben, stiegen die Thrombozytenwerte nicht an. Bei zwei Patienten wurden schwerwiegende therapiebedingte Nebenwirkungen in Form einer erhöhten Retikulin-Konzentration im Knochenmark bzw. einer Thrombose beobachtet.

In weiteren randomisierten und plazebokontrollierten Phase-III-Studien verschiedener Studiengruppen wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Wie Lyons et al. bei 125 ITP-Patienten nachwies, ist die Inzidenz der Blutungsereignisse deutlich geringer,

wenn die Patienten auf AMG 531 ansprechen bzw. der Thrombozytenwert nicht $< 20 \times 10^9/l$ beträgt [4]. Die Erhöhung der Nebenwirkungsrate war verglichen mit Plazebo klinisch nicht relevant. Vorwiegend traten Kopfschmerzen (Plazebo versus AMG 531: 32% versus 35%), Fatigue (29% versus 33%), Epistaxis (24% versus 32%), Arthralgien (20% versus 26%) und Konfusion (24% versus 25%) auf.

Kuter et al. bestätigten die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von AMG 531 bei 62 nicht splenektomierten Patienten mit chronischer ITP und einem mittleren Thrombozytenausgangswert von $18,3 \times 10^9/l$ [5]. Bei 25 von 41 Patienten (61,0%) konnte ein dauerhaftes Therapieansprechen erreicht werden im Vergleich zu einem der Patienten unter Plazebo ($p < 0,0001$). Die mittlere Thrombozytenkonzentration war bei Patienten, die mit AMG 531 behandelt wurden, signifikant höher ($p < 0,0001$).

Oraler Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist

Derzeit wird der orale Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist LGD-4665 in klinischen Studien untersucht. LGD-4665 ist ein kleines Molekül, das selektiv am Thrombopoietin-Rezeptor angreift und die Differenzierung sowie Proliferation von Megakaryozyten anregt. In einer monozentrischen, randomisierten und plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit eskalierenden Dosen von LGD-4665 bei gesunden Männern traten bei keiner Dosisstufe (1mg bis 40mg p.o.) schwerwiegende Nebenwirkungen auf [2]. Die Thrombozytenwerte stiegen im Vergleich zu denen unter Plazebo deutlich an.

Stammzellmobilisierung durch Blockade des Chemokinrezeptors

Humane Stammzellen exprimieren den so genannten Chemokinrezeptor CXCR4 (C-X-C Chemokine Rezeptor Type 4), dessen Ligand SDF-1 (Stromal Cell-Derived Factor-1) von Stromazellen im Knochenmark expri-

Thrombopoietin	Wirkmechanismus	Applikation	Therapiedauer	Studie
TPO-ähnliche Peptide				
- AMG 531	TPO-Rezeptor, Peptid-Agonist, Peptibody	subkutan	24 Wochen	Phase III, ITP
- Fab 59	äquipotent mit rekombinatem TPO	subkutan		präklinische Studie mit Mäusen
- Peg-TPOmp	TPO-Rezeptor, beeinflusst normale TPO-Clearance	intravenös	einmalig	Phase I
TPO-ähnliche Substanzen (keine Peptide)				
- Eltrombopag (SB497115, Promacta)	TPO-Rezeptor	oral	10 Tage	Phase III, ITP
- AKR 501	TPO-Rezeptor	oral	einmalig	Phase I–II
TPO-Agonist-Antikörper				
- TPO-Minibodies [VB22B sc(Fv) ₂]	TPO-Rezeptor	subkutan	einmalig	präklinische Studie mit Affen
- Domain Subclass-Converted TPO-Agonist-Antikörper (MA01)	TPO-Rezeptor	intravenös		präklinische Studie mit Mäusen
TPO-Rezeptor-Agonist				
- LGD-4665	TPO-Rezeptor	oral	14 Tage	Phase I

ITP=immunologische Thrombozytopenie; TPO=Thrombopoietin

Tabelle 1 ▶ Thrombopoietin-stimulierende Faktoren der zweiten Generation (modifiziert nach [1, 2])

miert wird. Deshalb wandern die hämatopoetischen Stammzellen ins Knochenmark (Homing). Durch die Bindung von CXCR4 an SDF-1 werden die meisten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark immobilisiert. Durch die Unterbrechung der Bindung zwischen CXCR4 und SDF-1 werden die Stammzellen wieder mobilisiert. Der CXCR4-Inhibitor AMD 3100 hat in klinischen Phase-III-Studien bei der Mobilisierung peripherer Stammzellen eine synergistische Wirkung mit G-CSF [6, 7]. Somit lässt sich die Apherese schneller durchführen. Zudem ist bei Patienten eine Blutstammzellmobilisierung möglich, bei denen diese unter alleiniger G-CSF-Gabe nicht ausreichend war. Dies bestätigen die Ergebnisse von zwei randomisierten Phase-III-Studien bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) [6, 7].

Micallef et al. behandelten 62 NHL-Patienten mit AMD 3100/G-CSF, bei denen eine erste Stammzellmobilisierung unter G-CSF bzw. AMD 3100/G-CSF nicht erfolgreich war [6]. Bei 37 Patienten führte die zweite Behandlung mit AMD 3100/G-CSF zu einer Stammzellmobilisierung mit $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG. Demzufolge können Patienten von einer zweiten Applikation mit AMD 3100/G-CSF profitieren.

DiPersio et al. bestätigten bei 298 NHL-Patienten die Wirksamkeit von AMD 3100/G-CSF [7]. Primärer Studienendpunkt war eine Stammzellmobilisierung von $\geq 5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG mit maximal vier Apheresen. Der primäre Endpunkt wurde bei 89 der 150 Patienten (59%), die mit AMD 3100/G-CSF behandelt wurden, und bei 29 von 148 Patienten (20%), die

Plazebo/G-CSF erhalten haben, erreicht ($p < 0,0001$). Bei 130 Patienten (87%) bzw. 70 Patienten (47%) kam es zu einer Stammzellmobilisierung mit $\geq 2 \times 10^6$ CD24⁺-Zellen/kg KG ($p < 0,0001$).

Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie

Wie die EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) in einer Untersuchung bei nahezu 800 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) in erster oder zweiter Remission zeigen konnte, können mit der allogenen Transplantation peripherer Blutstammzellen vergleichbare Ergebnisse wie mit einer Knochenmarktransplantation erreicht werden [8]. Nach fünf Jahren lebten 42% bzw. 48% der Patienten. In die Studie waren ausschließlich Patienten mit nicht verwandtem HLA (Human Leukocyte Antigene)-identischem Spender eingeschlossen. ■

Literatur

- [1] Kuter DJ (2007) Blood 109: 4607–4616
- [2] Dziewanowska ZE et al. (2007) Blood 110: 390a, #1298
- [3] Gernsheimer TB et al. (2007) Blood 110: 8a, #2
- [4] Lyons R et al. (2007) Blood 110: 391a, #1300
- [5] Kuter DJ et al. (2007) Blood 110: 173a, #565
- [6] Micallef I et al. (2007) Blood 110: 185a, #602
- [7] DiPersio JF et al. (2007) Blood 110: 185a, #601
- [8] Basara N et al. (2007) Blood 110: 59a, #174

Rekombinante Proteine als Therapeutika

Insulin war das erste Protein, dass 1982 als Arzneimittel zugelassen wurde. Derzeit sind mehr als 120 rekombinante Proteine, wie beispielsweise Erythropoietin, G-CSF, Blutgerinnungsfaktoren und lysosomale Enzyme, für den therapeutischen Einsatz verfügbar. Wie auch bei anderen Therapeutika müssen die Sicherheit und Effektivität der rekombinanten Proteine in klinischen Studien untersucht und bei Modifikationen des Proteins oder des Herstellungsprozesses jeweils erneut nachgewiesen werden.

Zur Herstellung rekombinanter Proteine können verschiedene Wirtszellen genutzt werden [1]. Aufgrund der einfachen und kostengünstigen Handhabung wurde das Bakterium *Escherichia coli* als erstes Expressionssystem für Proteine eingesetzt (Tabelle 1).

In Bakterien werden Proteine nicht glykosyliert. Die meisten humanen extrazellulären Proteine sind hingegen mit Zuckerketten modifiziert. Glykosylierungen sind komplexe post-translationale Modifikationen, die im endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat der Zelle stattfinden und an denen mehr als einhundert verschiedene Proteine bzw. Gene beteiligt sind.

Bei Hefen wie z.B. *Saccharomyces cerevisiae* werden Proteine zwar glykosyliert, die Prozesse sind jedoch nicht mit denen bei Säugetierzellen identisch. Hoch konserviert sind die Glykosylierungen verschiedener

Säugetierzellen, wie beispielsweise bei humanen Zellen und Zellen des chinesischen Hamsters. Einige therapeutisch eingesetzte Proteine sind ohne Glykosylierung aktiv (Insulin, Interferone), bei anderen sind diese notwendig, wie z.B. bei Erythropoietin. Fehlt die Glykosylierung bei Erythropoietin, ist dessen Rezeptorbindung nicht beeinträchtigt, und das Protein hat in vitro die vollständige Aktivität, die Pharmakokinetik in vivo ist jedoch nicht ausreichend.

Bei therapeutisch eingesetzten Proteinen muss zudem berücksichtigt werden, dass die körpereigene Bereitstellung dieser Proteine häufig nach physiologischen Stimuli erfolgt. Der Körper sezerniert beispielsweise Insulin bedarfsgerecht. Dies ist mit exogen applizierten Proteinen nicht zu erreichen. Durch Modifikationen der Proteine kann die Verfügbarkeit im Körper verändert werden. Die Auswirkungen der Modifikationen müssen jedoch für jedes Protein untersucht werden.

Zurzeit werden zur Produktion rekombinanter Proteine, die den endogenen Proteinen bezüglich der post-translationalen Modifikationen entsprechen sollen, vorwiegend drei Zelllinien eingesetzt:

- CHO (Chinese Hamster Ovary),
- BHK (Baby Hamster Cells) und
- humane Fibrosarkomzellen.

Neben weiteren Zelllinien wurde und wird die Produktion rekombinanter Proteine in lebenden Pflanzen und Tieren entwickelt. Allgemein gilt bei rekombinanten Proteinen, dass auch der jeweilige Herstellungsprozess von Bedeutung ist. Selbst geringe Abweichungen bei der Expression und Aufarbeitung der Proteine können zu großen Änderungen führen und damit letztlich auch die Sicherheit des Arzneimittels beeinflussen. Rekombinante Proteine werden in einem komplexen System – in der lebenden Zelle – hergestellt. Daraus wurde das neue Paradigma abgeleitet „Der (Herstellungs-) Prozess ist das Produkt.“

Expressions-system	Klassifikation	Glykosylierung	Kosten für Fermentierung
<i>Escherichia coli</i>	Gram-negatives Bakterium	nein	promotorabhängig gering bis moderat
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Hefe	ja, vorwiegend Mannose	gering
Pflanzenzellen	höherer Eukaryot	ja, terminale Fucose	moderat
Säugetierzellen	höherer Eukaryot	ja, humaner Glykosylierung ähnlich	hoch

Tabelle 1 ▶ Charakteristika therapeutisch eingesetzter rekombinanter Proteine (modifiziert nach [1])

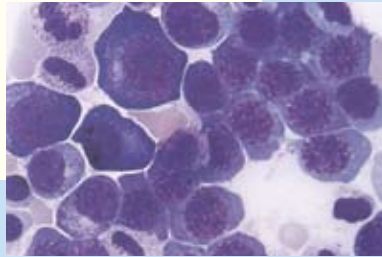
Literatur
 [1] Dingermann T (2008) *Biotechnol J* 3: 90–97

Zytologieseminare

Myelodysplastisches Syndrom

SERVICE

Das myelodysplastische Syndrom ist der diesjährige Themenschwerpunkt der jährlich stattfindenden Zytologieseminare. Eine Großbildprojektion ermöglicht es allen Teilnehmern, die zytologischen Präparate zu beurteilen und darüber zu diskutieren.



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

Interessenten können sich entweder für den 21. Juni in Potsdam oder den 20. September in Köln 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 darüber 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.: 069/663000-0, Fax: 069/663000-50 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,
Westfal-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Schmitz, Norbert,

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

Straka, Christian,

Abteilung Hämatologie und Onkologie,
Argirov Klinik Starnberger See, Berg

IMPRESSUM

Onkologisch 1/2008

Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.,
Frankfurt am Main

Springer Medizin Verlag GmbH
Wissenschaftliche Kommunikation
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg

Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (Leitung),
Dr. Katharina Finis (verantwortlich),
Dr. Friederike Holthausen,
Sabine Jost, Dr. Claudia Krekeler,
Dr. Christine Leist, Dr. Sabine Lohrengel,
Katrin Stobbe, Teresa Windelen

Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008

Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung
Layout: buske-grafik, Heidelberg
Druck: Grosch! Druckzentrum, Eppelheim

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

ISSN print: 1865-5769

ISSN online: 1865-5815

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.