

Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie (OSHO)

Dietger Niederwieser

Universitätsklinikum Leipzig, Abteilung Hämatologie/Onkologie, Leipzig

Die Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie OSHO existiert seit 1983 und hat seither tausende Patienten mit hämatologischen Erkrankungen in verschiedenen Studien eingebracht. Innerhalb der Studiengruppe wurde sehr früh erkannt, dass die Behandlung von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie innerhalb von Studien eine essenzielle Rolle nicht nur zur Verbesserung der Qualität sondern auch zur Optimierung der Therapie einnimmt. Bis heute wurden mehr als 2500 Patienten mit akuter Leukämie aus mehr als 35 Kliniken, Krankenhäusern und Praxen in die verschiedenen AML Studien eingebracht und die Behandlung der AML weiterentwickelt. Dies hat zu einer Verbesserung der CR von 54% auf 72%, aber noch viel wichtiger des Überlebens von 10% auf ca. 50% 8 Jahre nach Diagnose geführt. In den ersten AML Studien wurde der Stellenwert der AraC Dosis und der AraC Verabreichung in der Induktion (AML96) und Konsolidierung (AML93), der Stellenwert des G-CSF Primings (AML93), sowie der Stellenwert der frühen Stammzelltransplantation (AML85, AML89, AML91, AML93) in den verschiedenen zytogenetischen Risikogruppen analysiert. Bereits 1997 wurde erkannt, dass Patienten über 60 Jahre wegen der häufig vorhandenen Nebenerkrankungen und erhöhter Morbidität und Mortalität auf die Induktionstherapie ein eigenes Behandlungsprotokoll benötigen. Als erste Studiengruppe hat die OSHO die Gefahr der Selektion in dieser Patientengruppe erkannt und alle Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose registriert und für Patienten ohne kurative Therapie ein supportives Konzept bereitgestellt. Gerade bei diesen Patienten hat die Studiengruppe wesentliche Überlebensverbesserungen erzielt und beachtliche internationale Aufmerksamkeit anziehen können. Studienprotokolle wurden als Principal Investigator mit internationalen Studiengruppen wie z.B. HOVON und dem Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle USA erstellt und z. T. bereits abgeschlossen.

Die OSHO hat sich 2001 dem Deutschen Kompetenznetz Leukämien angeschlossen und seine langjährige Expertise eingebracht. Mit der 2002 Studie wurde erstmals die Frage gestellt ob der studieninterne Arm einem gemeinsamen Standardarm aller 5 Studiengruppen (German AML Intergroup Arm) überlegen ist. Studienintern soll die Frage beantwortet werden, ob eine Verbesserung der CR Rate durch Fludarabin, AraC und Mitoxantrone gegenüber von Mitoxantrone und AraC alleine für jene Patienten, die nach der ersten Induktion nicht in kompletter Remission sind, zu erreichen ist. Die zweite Frage befasst sich mit der Notwendigkeit, zwei Konsolidierungen zu applizieren. Dieser randomisierte Vergleich untersucht die Notwendigkeit von zwei Konsolidierungen gegenüber einer Konsolidierung vor der Stammzelltransplantation. Bedenkt man, dass eine Konsolidierungstherapie mit einem wenn auch noch kleinen Mortalitätsrisiko einhergeht und Rezidive in der Zwischenzeit auftreten können, ist eine Verbesserung des Überlebens nach einer Konsolidierung gefolgt von einer Stammzelltransplantation durchaus denkbar. Zudem würde dadurch die Behandlungsdauer von Patienten mit AML deutlich (ca. 4-5 Wochen) verkürzt werden. Mehr als 470 Patienten wurden in diese Studie randomisiert. Neben den studieninternen Fragestellungen haben wir unser Protokoll mit einem Standardarm vergleichen können, also eine zusätzliche Information erhalten.

Bei zytogenetischen Hochrisiko-Patienten wurde durch den frühest möglichen und vorrangigen Einsatz der allogenen Transplantation versucht, die schlechten Ergebnisse dieser Patientengruppe zu verbessern. Durch eine biologische Randomisierung wurde der Patient verwandt oder unverwandt transplantiert oder mit Chemotherapie behandelt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Transplantation der Chemotherapie überlegen ist und dass eine frühe Transplantation angezeigt ist. Die Ergebnisse sind erst kürzlich in einer Publikation erschienen (1).

Bei Patienten mit AML über 60 Jahre hat die OSHO seit jeher eine führende Rolle eingenommen. Nach großen Bemühungen ist es gelungen nun auch bei älteren Patienten eine Intergroupstudie mit zwei Studiengruppen zu starten. Bisher sind mehr als 700 Patienten mit up-front Randomisierungen in dieses Protokoll eingegangen. Damit kann das studieninterne Protokoll mit dem goldenen Standard verglichen werden. In diesem Protokoll, in dem auch die Frage nach der Wertigkeit einer Stammzelltransplantation mit minimaler Konditionierung bei älteren Patienten gestellt wurde, sind deutliche Überlebensverbesserungen zu erwarten. Machbarkeitstudien mit international etablierten Studiengruppen wurden an mehr als 150 Patienten mit ausgezeichneten Ergebnissen abgeschlossen. Derzeit ist eine randomisierte Studie mit Beteiligung der größten europäischen Studiengruppen bei älteren Patienten mit verwandten oder unverwandten Stammzellspendern geplant.

Neben diesen Studien mit kurativer Intention, hat sich die OSHO Studiengruppe intensiv mit der Behandlung von Patienten über 60 Jahre, die für eine kurative Therapie nicht geeignet sind, auseinandergesetzt. Viel versprechende neue und weniger toxische Substanzen sind von unserer Studiengruppe mit erstaunlichen Ergebnissen weltweit erstmals eingesetzt worden. So ist z.B. die demethylierende Substanz Vidaza bei Patienten mit refraktärer AML oder älteren Patienten mit Kontraindikationen für eine kurative Therapie eingesetzt worden. Mehr als 30% dieser Patienten, die ansonsten eine Überlebenszeit von nur wenigen Wochen aufweisen, haben eine CR erreicht und sind dann z. T. sogar verwandt oder unverwandt transplantiert worden. Eine weitere Studie soll den Stellenwert des Clofarabins bei diesen Patienten untersuchen.

Damit haben wir neue Wege und erstaunliche Möglichkeiten für unsere älteren und therapierefraktären Patienten eröffnet.

Neben diesen Studienaktivitäten hat die OSHO auch wesentliche logistische Herausforderungen erfolgreich gemeistert. So wurde ein zentralisiertes Diagnostiksystem für die Zytologie, die Zytogenetik und DNA/RNA-Material aufgebaut. Eine DNA/RNA Bank sowie eine Zellbank für Patienten mit AML wurde ebenfalls etabliert und eine Inspektion des Regierungspräsidiums in der Studienzentrale erfolgreich überstanden. Mit der EU-Direktive für klinische Studien sind die Herausforderungen deutlich gewachsen und auch die Kosten für

klinische Studien explodiert. Diese Entwicklung hat Nachfolgestudien wesentlich verlangsamt und die Studienlandschaft sowie auch die Studienbereitschaft deutlich verschlechtert. Hier sind die Verantwortlichen gefordert, die Bedingungen für akademische klinische Studien deutlich zu verbessern und zu fördern. Sollte dies nicht möglich sein, werden viele Krankenhäuser und auch Studiengruppen in Deutschland aber auch in Europa die Studienaktivitäten einstellen bzw. deutlich reduzieren.

Wir sind dem Kompetenznetzwerk „Leukämien“ und den Förderern zu Dank verpflichtet. Ohne diese Unterstützung wäre es nicht möglich gewesen, die Behandlung der AML so rasch vorwärts zu bringen und Hoffnung für Patienten zu geben, die noch vor wenigen Jahren eine Überlebenschance von nicht einmal 10% hatten und jetzt mehr als 50% aufweisen. Dies wäre ohne gemeinsame Anstrengungen nicht oder nur viel später möglich gewesen. Diese Intergroup Studie hat sehr viel internationales Interesse verursacht und Einsparungen ermöglicht. Die Zukunft in der OSHO sieht neue Studien mit den neuesten Medikamenten bei jüngeren aber auch bei älteren Patienten vor. Diese sollen die CR-Rate erhöhen und gleichzeitig die Morbidität und Mortalität senken. Zusätzlich wird ein Ausbau der molekularen Diagnostik zur individualisierten Therapie notwendig werden. Zudem wird die mehrere Monate dauernde Therapie der AML hinsichtlich ihrer Dauer noch einmal überprüft werden müssen.

Referenz:

(1) Basara et al., Leukemia 2009 (eine ausführliche Version der Literaturangabe findet sich auf der Webseite)

