

Abschlussbericht Teilprojekt 8.2

Projekttitlel: Chronische Hepatitis C Virus Infektion und B-Zell Non-Hodgkin
Lymphome

Projektleiter: Prof. Dr. med. W. Schmiegel, Dr. med. C. Teschendorf
Ruhr-Universität Bochum
Medizinische universitätsklinik Knappschaftskrankenhaus
In der Schornau 23-25
44892 Bochum

Telefon: +49(0) 234-299 3401

Fax: +49(0) 234-299 3409

E-Mail: meduni-kkh@ruhr-uni-bochum.de

Berichtszeitraum: 01.02.2002 – 31.01.2005

1 Kurze Darstellung des Vorhabens und der Aufgabe

Mehrere in den letzten Jahren erhobene Ergebnisse belegten eine Verbindung zwischen dem Hepatitis C Virus (HCV) und malignen B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen. Zum einen legten epidemiologische Daten eine Verbindung zwischen den beiden Erkrankungen nahe, was vor allem für Südeuropa zutraf.

Der HCV gilt als lymphotrop, was unter anderem dadurch möglich erscheint, dass der HCV Rezeptor CD81 auf Lymphozyten zu finden ist. Alternativ kann die Assoziation dadurch bedingt sein, dass eine chronische Immunstimulation durch HCV Proteine zu einer klonalen Expansion und letztendlich zu einem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom führen kann, ähnlich der Pathogenese des MALT-Lymphomes, welches durch *Helicobacter pylori* ausgelöst wird.

Bislang gab es keine aussagekräftige epidemiologische Untersuchung für Deutschland. Das Forschungsprojekt untersucht im Rahmen einer großen prospektiven epidemiologischen Studie die Prävalenz einer HCV Infektion bei Patienten mit einem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom. Sie wird in Kooperation mit dem Kompetenznetz Maligne Lymphome realisiert, um so die Effizienz zu optimieren. In Studien, die das Kompetenznetz Maligne Lymphome koordinierte, wurden bis zu 50% aller neu diagnostizierten Patienten mit B-Zell Lymphomen behandelt. In einem zweiten Schritt wird versucht werden, sowohl die Prävalenz einer HCV Infektion sowie ihrem Genotyp mit verschiedenen Subtypen des B-Zell Lymphoms als auch mit dem Krankheitsverlauf und der Prognose zu korrelieren. Falls eine Assoziation zwischen HCV-Infektion und B-Zell Lymphomen anhand der epidemiologischen Studie belegt werden kann, ist geplant, Untersuchungen zu ätiologischen und pathogenetischen Zusammenhänge anzuschließen. Zum einen soll die Expression von HCV-RNA und Proteinen in Lymphom-gewebe bzw. -zellen nachgewiesen werden. Zum anderen ist von zentraler Bedeutung, inwieweit die chronische Stimulation des Immunsystems durch HCV Proteine, die zu klonaler Expansion und letztendlich zu einem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom führen kann, eine Rolle spielt. Dieses kann von den HCV-Proteinen als solche sowie in diesem Zusammenhang wichtigen individuellen Faktoren abhängen.

2 Darstellung der Ergebnisse

2.1 Zielsetzung

Unter Leitung von Prof. Dr. W. Schmiegel und Dr. C. Teschendorf, Ruhr-Universität Bochum - Medizinische Universitätsklinik Knappschaftskrankenhaus, entstand die Initiative für diese wissenschaftliche Fragestellung. Für die Realisierung ergab sich eine Kooperation mit Prof. Dr. A. Engert und Prof. Dr. V. Diehl, Klinik für Innere Medizin – Universität Köln. Im Juli 2002 konnte die Studienzentrale in Bochum eingerichtet werden. Zum Projekt wurden drei Forschungsziele beschrieben:

- a. Ermittlung der Prävalenz einer HCV-Infektion bei Patienten mit einem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom in Deutschland mit Hilfe einer retrospektiven und prospektiven epidemiologische Studie
- b. Korrelation einer HCV-Infektion mit verschiedenen Lymphomsubtypen sowie ihr Einfluss auf die Prognose und das Therapieansprechen von B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen
- c. Mögliche Rolle einer HCV-Infektion in der Ätiologie und Pathogenese von malignen B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen

2.2 Zusammenfassung des bisherigen Studienverlaufes

In Zusammenarbeit mit Kompetenznetz Maligne Lymphome entstanden das Studienprotokoll, der Dokumentationsbogen, die Patienteninformation sowie die Patienteneinverständniserklärung. Damit konnten u. a. die positiven Voten der Ethikkommissionen der Ruhr-Universität Bochum, der Universität Essen, der Ärztekammern Westfalen-Lippe, Nordrhein und Niedersachsen eingeholt werden.

Im Oktober 2002 begann die Rekrutierung von Studienzentren und Patientendaten. Die personal- und zeitaufwendigen Studienaktivitäten inform von Materialasservation, Pflege der Datendokumentationen in eine dezentralen Datenbank, Kommunikation mit interessierten und teilnehmenden Studienzentren fand allein über die Projektzentrale in der Medizinischen Universitätsklinik Knappschaftskrankenhaus

Bochum statt. Zum derzeitigen Zeitpunkt ergibt sich, dass 27 Studienzentren landesweit zwecks Kooperation angesprochen und mit Studienunterlagen ausgestattet worden sind. Davon sagten 22 Zentren eine Unterstützung zu und 7 Zentren sendeten aktiv Dokumentationsbogen und Serumproben für die HCV-NHL-Fragestellung ein.

Insgesamt stehen für die Untersuchung der Forschungsfragen (Stand 06.12.2004) 262 Serumproben, inkl. Behandlungsdaten zur Verfügung, d. h. Material von 194 Patienten sind im Studienzentrum Bochum asserviert und von weiteren 68 Patienten in der Universität Köln. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 62,7 Jahre. Abbildung 1 zeigt die Häufigkeit der Subtypen. Abbildungen 2 und 3 zeigen die Verteilung zwischen männlicher und weiblicher Population sowie den Anteil aggressiver und indolenter Lymphome. Die ersten 200 Patienten wurden für HCV gescreent. Obwohl die Größe der Zielpopulation noch nicht erreicht ist, so lässt sich keine offensichtliche Assoziation zwischen einer HCV-Infektion und einem Non-Hodgkin Lymphom erkennen. Bislang wurden nur 2 Patienten positiv auf HCV getestet.

Die Medizinische Universitätsklinik, Knappschafts Krankenhaus brachte selbst 73 Patienten für die Studie ein, wovon sich nur 26, d. h. 35,6 %, für eine der nationalen Studien für indolente und aggressive Lymphome qualifizierten. Dieses zeigte, dass die Patientenpopulationen, welche innerhalb der nationalen Lymphomstudien behandelt werden, nicht repräsentativ sind. Aus diesem Grund erschien eine retrospektive Analyse von im Rahmen dieser nationalen Studien asservierten Materialien nicht sinnvoll. Daher wurde die Entscheidung getroffen, alle Patienten prospektiv zu erheben. Allerdings lief die Patientenrekrutierung langsamer an als erwartet. Die Projektzentrale stellte sicher, dass die aktiven Studienzentren zeitnah eine Aufwandsentschädigung in Höhe von € 20,-- erhielten (vgl. F&E-Vertrag).

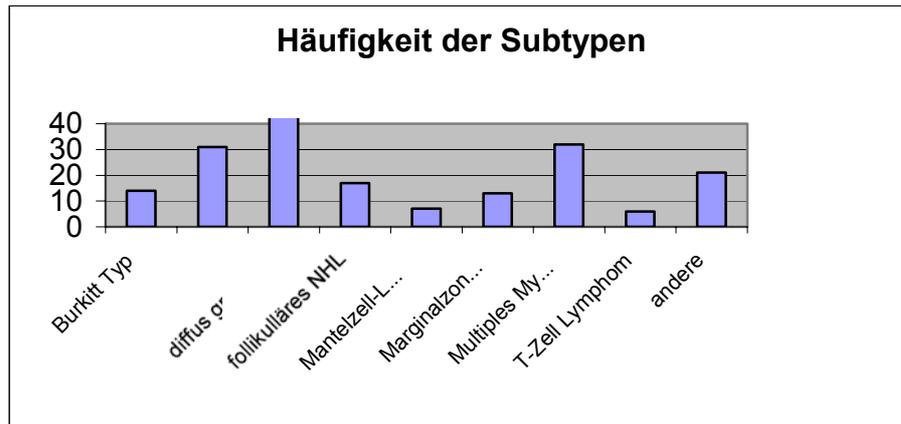


Abb. 1: Häufigkeit der Subtypen

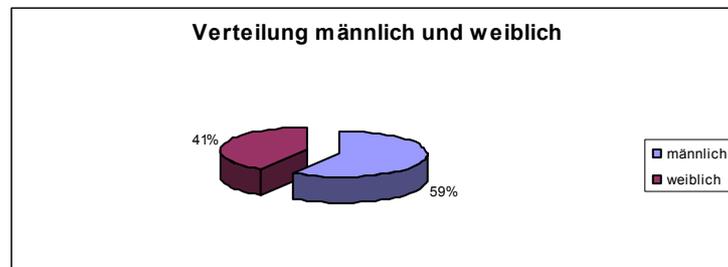


Abb. 2: Verteilung zwischen männlicher und weiblicher Population

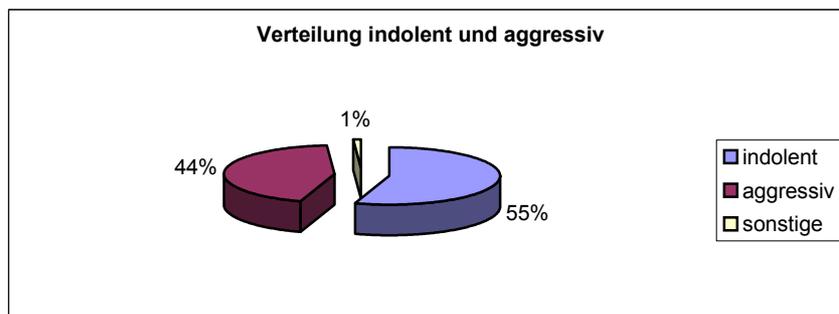


Abb. 3: Anteil indolenter und aggressiver Lymphome

Die Studie wurde bislang, wie ursprünglich geplant, durchgeführt. Einzige Änderung ist das rein prospektive Vorgehen. Bis auf eine Patientenrekrutierung, die langsamer als erwartet anläuft, bestehen keine Probleme. Basierend auf der Einwohnerzahl, die von den teilnehmenden Studienzentren versorgt wird, ist die projektierte Zahl von 600 Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 2-3 Jahren als realistisch einzustufen. Nichtsdestotrotz konnten, basierend auf einer Rekrutierungsphase von 3 Jahren, lediglich ca. 70 % der benötigten Patientenzahl (262 Patienten in 25 Monaten) in die

Studie eingebracht werden. Andererseits ist die Rekrutierung der aktiv teilnehmenden Studienzentren als sehr gut zu werten.

Der Stand der Wissenschaft hat sich nicht wesentlich geändert. Die Assoziation zwischen einer HCV Infektion und einem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom wird weiterhin kontrovers diskutiert (Turner et al., 2003). Eine aktuelle Fallkontrollstudie aus Italien zeigt eine Prävalenz von 17,5 % HCV bei 400 Lymphompatienten. Dies bedeutet ein relatives Risiko von 3,1 für HCV-positive Patienten (Mele et al., 2003). Im Gegensatz dazu ergab eine in den USA durchgeführte Studie keinerlei Assoziation zwischen HCV und B-Zelllymphomen (Rabkin et al., 2002). In Deutschland existiert weiterhin keine aussagekräftige Untersuchung zu dieser Thematik. Eine Untersuchung von Zuckerman et al., in der die für Lymphome typische t(14;18) Translokation bei HCV-positiven Patienten, die erfolgreich mit Interferon- α behandelt wurden, nicht mehr nachweisbar war, weist erneut auf die potentielle Assoziation zwischen HCV Infektion und B-Zell Lymphomen hin (Zuckerman et al., 2001). In Bezug auf die potentielle Rolle einer HCV Infektion bei der Pathogenese eines B-Zell Non-Hodgkin Lymphoms werden Mechanismen einer chronischen Immunstimulation von einigen Gruppen favorisiert, ähnlich der Assoziation von MALT-Lymphomen und einer Helicobacter pylori Infektion (Du und Isaccson, 2002). In diesem Zusammenhang können äußere Einflüsse oder individuelle Faktoren, die geographisch variieren (z. B. Nord- oder Südeuropa) eine signifikante Rolle spielen.

Darüber hinaus wurde eine Zusammenarbeit zwischen unserem Projekt und dem Projekt „Untersuchung immunologischer Veränderungen bei HCV-assoziierten Hepatozellulären Karzinomen und Non-Hodgkin-Lymphomen“ (Projekt 11.3, Universität Bonn) begonnen, zunächst mit dem Hauptziel, die Patientenrekrutierung in beiden Studien zu steigern. Die wissenschaftlichen Ziele dieser beiden Projekte ergänzen sich und von einer Kooperation können beide Projekte profitieren. Das primäre Ziel unseres Projektes ist die prospektive epidemiologische Studie während sich Projekt 11.3. mit immungenetischen Eigenschaften als mögliche Verbindung zwischen HCV und B-Zell-Lymphomen beschäftigt.

4 Literaturangaben

Du MQ, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: from etiology to treatment. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 97-104.

Mele A et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case control study. *Blood* 2003; 102: 996-999.

Rabkin CS et al. Prospective study of hepatitis C viral infection as a risk factor for subsequent B-cell neoplasia. *Blood* 2002; 99: 4240-4242.

Turner NC et al. Hepatitis C and B-cell lymphoma. *Annals of Oncol.* 2003; 14

Zuckerman E et al. The effect of antiviral therapy on t(14;18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood* 2001; 97: 1555-1559.