

## Rundbrief 44

### Münster - Nürnberg

Münster, im  
 Juli 2015

#### Inhalt

##### In eigener Sache

25 Jahre S.E.L.P. e.V..  
 Besuch der Reha-Klinik Bad Oexen 1

Warum der Bundesverband Deutsche Leukämie-  
 und Lymphomhilfe (DLH) und deren Stiftung für uns  
 gut und wichtig sind 2

Dank an unsere Spender 3

Selbsthilfeförderung gemäß § 20 Abs. 4 SGB V 4

Neuer Fernseher für den Aufenthaltsraum 4

Bei Leukämien und Lymphomen keine „Kühl-  
 kappen“ verwenden 4

##### Interessante Meldungen

Neues Rekord-Hoch bei Stammzellspendern 4

Studienteilnehmer gesucht: Langzeitfolgen nach hä-  
 matologischer Krebserkrankung 5

Kinder begegnen Krebs – Ein Angebot für angehö-  
 rige Kinder der Krebsberatungsstelle des Tumor-  
 Netzwerk im Münsterland e.V. 5

Entspannungstechniken für Krebspatienten 6

CML: Auch auf den PCR-Befund bei der Diagnose  
 kommt es an 8

Hodgkin: Antikörper verlängern Lebenszeit ohne Pro-  
 gression 8

Neuer Antikörper verlängert Leben alter CLL-Patien-  
 ten 9

Mantelzell-Lymphom: Zulassung für Bortezomib er-  
 weitert 10

Akute promyelozytäre Leukämie: weniger Fatigue  
 mit chemofreier Behandlung 10

Erfolg mit Sorafenib bei Patienten mit Akuter Myelo-  
 ischer Leukämie (AML) 11

Vorsicht vor Amygdalin, Laetril oder "Vitamin B17":  
 Gefährliche Blausäurevergiftung möglich 12

##### Beiträge

Leukämien und Lymphome –  
 Neues vom ASH 2014 12

Management indolenter Lymphome  
 Behandlungsindikation und Therapiestrategien 15

Informationsbroschüren / Literatur 20

Termine / Veranstaltungshinweise 20

#### In eigener Sache

##### 25 Jahre S.E.L.P. e.V.: Besuch der Reha- Klinik Bad Oexen

- ein Bericht von Ulla Meyer, Teilnehmerin der Fahrt  
 Anlässlich unseres Jubiläums besuchten wir  
 die Fachklinik für onkologische Rehabilitation  
 und Anschlussrehabilitation Bad Oexen.



Nach angenehmer Busfahrt bei bedecktem,  
 teils regnerischem Wetter begrüßte uns gegen  
 Mittag Michael Großkurth, der kaufmännische  
 Leiter der Klinik und gab eine kurze Einführung  
 über die Historie der Klinik.

Der Chefarzt Dr. Volker König (Hämatologe  
 und Internistischer Onkologe) referierte nach  
 einem leckeren Mittagessen über Leukämien  
 und Lymphome, erklärte das Reha-Konzept  
 von Bad Oexen und stellte die verschiedenen  
 Behandlungsmaßnahmen vor.

Sehr viel Aufmerksamkeit und Einsatz nimmt  
 die Vorbereitung auf die Zeit nach der Reha in  
 Anspruch. Hier wird in Bad Oexen u.a. aktiv  
 der direkte Kontakt zu Selbsthilfeeinrichtungen  
 jedes vertretenen Krankheitsbildes gesucht  
 und gepflegt.

Frau Birte Werkmeister-Piel, engagierte An-  
 sprechpartnerin, schilderte anschaulich, wie  
 gut diese Bemühungen ankommen und jahre-  
 lange Kontakte begründen. Auch aus dem Pa-  
 tientenkreis wurden verschiedene Selbsthilfe-  
 gruppen initiiert.

Aus einem Pilotprojekt „selbsthilfefreundliche Rehabilitationseinrichtung“ entstanden, wurde die Professionalität der Vorträge und Kontakte bereits offiziell zertifiziert und etablierte sich als fester Bestandteil der Therapie.

Nach einer Kaffeepause hatten wir die Gelegenheit, die gut ausgestatteten Sport- und Therapiebereiche sowie Begegnungsräume zu besichtigen, sämtlich auffallend liebevoll und individuell gestaltet.

Auf einem weitläufigen Parkgelände stehen diverse Häuser verschiedenster Baustile, so dass bei den Bewohnern kein „Klinikgefühl“ aufkommen muss. Die persönliche „Handschrift“ des seit drei Generationen familiengeführten Unternehmens ist überall spürbar. Der gewachsene Komplex tut einfach nur gut, nicht nur den Patienten, auch den Mitarbeitern.

Bad Oexen bietet einige spezielle Angebote

- altersspezifisch für Jugendliche, junge Erwachsene, 32 plus etc.
- Angebote für krebs- u. herzkrankte Kinder, die von Mutter oder Vater begleitet werden
- für Patienten in Begleitung ihrer Kinder, die hier betreut und beschult werden können
- die (für Reha nicht selbstverständliche) Möglichkeit, Chemotherapie u.a. Infusionen verabreicht zu bekommen
- für diejenigen, die sich schwer von ihren Hunden trennen können, wird die Unterbringung bei einem benachbarten Hundezüchter angeboten
- Patienten, die einmal der (generell sicher wohlthuenden) Ruhe und Abgeschiedenheit der Klinik entfliehen wollen, können per Shuttle-Service ein umfangreiches Freizeitprogramm in Anspruch nehmen
- im Klinikneubau können Komfortzimmer als Wahlleistung gebucht werden



Der Rückweg zum Bus durch die wunderschönen Parkanlagen muss wegen des drohenden Regens kürzer als geplant ausfallen.

Unser Fazit: Ein gelungener, informativer Tag, eine beeindruckende Präsentation der Klinik, eine gastfreundliche Begleitung und eine sehr gute Verpflegung – Danke, eine echte Empfehlung für Bad Oexen!

### **Warum der Bundesverband Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH) und deren Stiftung für uns gut und wichtig sind**

Nur eine gemeinsame, starke Interessenvertretung kann etwas bewirken. Stellvertretend für ca. 130 Selbsthilfeorganisationen, -vereine und -initiativen, die wiederum rund 6.000 Patienten und Angehörige vertreten, macht sich die DLH für unsere Belange stark.

Keine einzige regionale Gruppe wäre alleine im Stande gewesen, das zu erreichen, was die DLH in den letzten 20 Jahren für uns alle geschaffen hat, z.B.:

- eine Vielzahl von Patienten-Informationsbroschüren sowie Info-Blätter zu sehr seltenen Leukämie- und Lymphomformen, Medikamenten und sozialrechtlichen Themen
- die dreimal im Jahr erscheinende DLH-Info Zeitung, in der regelmäßig krankheitsrelevante Artikel erscheinen
- jährlich stattfindende DLH-Patientenkongresse, an denen durchschnittlich mehr als 500 Patienten und Angehörige teilnehmen
- 3 bis 4 Fortbildungsangebote für Gruppenleiter zu unterschiedlichen Themen
- ein umfangreiches Service-Angebot für die Gruppen
- etc., etc.

Nur eine starke Interessenvertretung wird von der Öffentlichkeit und der Politik wahr- und ernstgenommen. Niemandem von uns wäre es alleine gelungen, die Schaffung eines epidemiologischen Krebsregisters zu erreichen, um die Erforschung möglicher Erkrankungsursachen zu verbessern. Niemandem von uns alleine wäre ein Mitsprache- bzw. Anhörungsrecht in den Gremien der deutschen Gesundheitspolitik eingeräumt worden. Keine einzelne Regionalgruppe wäre in den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) berufen worden und hätte sich dort für die Interessen unserer Patienten einsetzen und z.B. für

die Weiterfinanzierung von Blutstammzelltransplantationen bei bestimmten Leukämie- und Lymphomkrankungen kämpfen können.

Nur eine gemeinsame, starke Interessensvertretung wird sich auch zukünftig für die Patienten, deren optimale Versorgung und deren Rechte einsetzen können.

Daneben bietet der Patientenbeistand in der DLH-Geschäftsstelle aber auch Patienten und Angehörigen, die sich keiner Selbsthilfegruppe anschließen können oder wollen, genauso wie allen Gruppenleitern / -mitgliedern eine persönliche Unterstützung und Hilfestellung bei medizinischen und / oder sozialrechtlichen Problemen. In den letzten 20 Jahren haben fast 45.000 Menschen dieses Angebot in Anspruch genommen.

Diese vielfältigen Aufgaben, deren Aufzählung hier sicherlich unvollständig ist, müssen aber auch finanziert werden. Und hier begannen die Probleme. Haben die Gruppen ebenso wie die DLH in der Vergangenheit einen Teil der Arbeit durch finanzielle Unterstützung von Pharmafirmen realisiert, so gab es durch den DLH-Hauptförderer, die Deutsche Krebshilfe, in den letzten Jahren mehr und mehr Auflagen, auf diese Art der Finanzierung zu verzichten, bis hin zur jetzt gültigen, absoluten „Pharmafreiheit“. Diese Pharmafreiheit macht aber eine Mitarbeit z.B. im G-BA überhaupt erst möglich und gilt mittlerweile als „Gütesiegel“.

Gleichzeitig wurde durch die Krebshilfe und durch andere, in der „Krebsberatung“ professionell Tätige, definiert, was Aufgabe von Selbsthilfe ist und was nicht. Die „Beratung“ durch den Patientenbeistand und das Herausgeben von Informationsbroschüren z.B. ist demnach keine Selbsthilfeaufgabe und somit auch nicht mehr förderungsfähig.

**Da aber auf diese, elementaren Aufgaben nicht verzichtet werden sollte, wurde die DLH-Stiftung gegründet. Bestimmte, nicht mehr förderungsfähige Aufgaben und die Personen, die mit diesen Aufgaben betraut waren, wurden in die Stiftung „ausgelagert“ und werden von dieser nun finanziert.**

**D.h. die Stiftung trägt in zunehmendem Umfang zum Weiterbestehen der DLH mit all ihren selbstgewählten Aufgaben bei und wird langfristig zur finanziellen und inhaltlichen Unabhängigkeit beitragen. Des Weiteren kann die Stiftung, da vom Finanz-**

**amt als mildtätig anerkannt, auch Patienten Einzelfallhilfen gewähren oder Forschungsprojekte fördern.**

Für die Gruppen und Patienten hat sich durch die Veränderung der Struktur nichts geändert, nur das der eine oder andere Mensch in der DLH-Geschäftsstelle offiziell nun „einen anderen Hut auf hat“!

Nachdem die Grundlage für die Weiterexistenz nun gesichert ist, wird sich die DLH wieder verstärkt um die Basisarbeit, um die Gruppenbelange kümmern - können -.

### **Infobox: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**

Der G-BA mit Sitz in Berlin ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland.

Die vom G-BA beschlossenen Richtlinien zu Therapien in den unterschiedlichsten Medizinbereichen haben den Charakter von sog. „untergesetzlichen Normen“, d. h., sie gelten für die gesetzlichen Krankenkassen, deren Versicherte und die behandelnden Ärzte sowie andere Leistungserbringer und sind für diese verbindlich.

Auch wenn die Patientenvertreter derzeit kein Stimmrecht haben, ist es dennoch wichtig, so frühzeitig wie möglich die Sichtweise der unmittelbar Betroffenen den Vertretern der anderen - stimmberechtigten! - „Bänke“ (GKV Spitzenverband, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung) vor Augen zu führen.

Ca. 100 sachkundige Personen nehmen im G-BA mit seinen 9 Unterausschüssen und zahlreichen Arbeitsgruppen als *ständige* Patientenvertreter das Mitberatungsrecht wahr (darunter drei Vertreter der DLH).

### **Dank an unsere Spender**

Wir bedanken uns ganz herzlich bei allen unseren Spendern und Förderern für ihre Unterstützung. Dank all denen, die anlässlich eines Geburtstages, eines Jubiläums o.ä. zugunsten des Vereins auf Geschenke verzichtet haben.

Unser ganz besonderer Dank und unser Mitgefühl gelten aber denjenigen von Ihnen, die zu unseren Gunsten zu Kondolenzspenden aufgerufen haben.

## **Ein großes Dankeschön an die DKMS STIFTUNG LEBEN SPENDEN**

Ganz besonders bedanken möchten wir uns für die langjährige Unterstützung unseres Vereins durch die DKMS Stiftung Leben Spenden, die mit ihrem Personalkostenzuschuss ganz maßgeblich zum Fortbestand des Vereins beiträgt.

### **Selbsthilfeförderung gemäß § 20 Abs. 4 SGB V durch die Krankenkassen**

2014 erhielten wir 839,91 € an Pauschalförderung (2013: 818,58 €) und 1.486,15 € an Projektförderung von der AOK NordWest.

### **Neuer Fernseher für den Aufenthaltsraum**

Mit Hilfe der **Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.** konnten wir im letzten Jahr den Aufenthaltsraum auf der Station 11 B Ost im Universitätsklinikum Münster mit einem neuen Fernseher und einem Bluray- Player ausstatten. Auch hier sagen wir Danke!

### **Bei Leukämien und Lymphomen keine „Kühlkappen“ verwenden**

In der Geschäftsstelle wurde mehrfach nachgefragt, ob die Verwendung von Kühlkappen bekannt sei, die einen chemotherapiebedingten Haarausfall verhindern bzw. vermindern sollen.

Dazu eine Information vom Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg:

Durch Unterkühlung der Kopfhaut soll während der Chemotherapie die Durchblutung verringert werden. So sollen weniger Zytostatika die empfindlichen Haarwurzeln erreichen. In einigen Studien war bei Patienten, die mit dieser Methode behandelt wurden, der Haarausfall weniger ausgeprägt als bei anderen Betroffenen. Experten geben aber zu bedenken, dass die meisten Untersuchungen zum Thema nicht von guter Qualität waren und die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig und vorläufig sind.

Bisher wurde das Verfahren überwiegend bei Brustkrebspatientinnen getestet. Doch auch für sie gilt: Konkrete Empfehlungen zur Anwendung gibt es derzeit nicht. Denn theoretisch könnten aus der Anwendung Risiken entstehen: Würde das Prinzip funktionieren und kämen tatsächlich weniger Krebsmedika-

mente in der Kopfhaut an, könnten sie im Umfeld der Kältehauben auch nicht gegen versprengte Tumorzellen wirken.

Experten betrachten den Einsatz bei allen systemischen Chemotherapien mit großer Skepsis und raten insbesondere Patienten mit **Leukämien, Lymphomen** oder **Melanomen** von Kühlhauben eher ab.

## **Interessante Meldungen**

### **Neues Rekord-Hoch bei Stammzell-Spendern**

Wie das Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) am 17.04.2015 mitteilte, liegt die Zahl der registrierten Stammzellspender in Deutschland erstmals über sechs Millionen.

Für Patienten, die an Leukämie oder einer anderen Erkrankung des blutbildenden Systems leiden, bedeutet diese Spendenbereitschaft enorm viel. Jeder registrierte Spender erhöht die Chance der Patienten den für sie genau passenden Spender zu finden.

In Deutschland sind für das Werben, Registrieren und Typisieren neuer Spender 27 Spenderdateien zuständig. Die Typisierungsergebnisse werden anschließend in anonymisierter Form an das ZKRD übermittelt. Hier werden täglich die HLA-Merkmale der in Deutschland gemeldeten Spender mit denen aller aktuellen Patienten abgeglichen, um so den am besten geeigneten Spender für jeden Patienten zu ermitteln. Da alle Blutstammzellspender-Register weltweit miteinander vernetzt sind, kann das ZKRD die Suche bei Bedarf auch international ausdehnen. Im Gegenzug können die Kooperationspartner aus dem Ausland über das ZKRD in Deutschland nach geeigneten Spendern für ihre Patienten suchen. Für die Spender bedeutet dies: Einmal registriert stehen sie für alle Patienten in der Welt zur Verfügung.

### **Alleine fast vier Millionen Stammzellspender bei der DKMS registriert**

Bei der Deutschen Knochenmarkspenderdatei (DKMS) haben sich seit deren Gründung 1991 weltweit mehr als 5,3 Millionen Stammzellspender registriert, davon über 3,9 Millionen in Deutschland.

Den Angaben zufolge erhalten weltweit 917.000 Menschen pro Jahr die Diagnose Blutkrebs, also alle 35 Sekunden ein Mensch. Besonders notwendig sei es, möglichst viele

Menschen aus unterschiedlichen Herkunftsländern als potenzielle Stammzellspender zu motivieren, teilte die DKMS am 27.05.2015 in einer Pressemitteilung in Tübingen mit.

"Denn die Chance, dass ein passender Spender für einen Blutkrebspatienten gefunden wird, ist häufig höher, wenn die regionale Abstammung von Spender und Patient übereinstimmt."

Die DKMS ist als gemeinnützige Gesellschaft in fünf Ländern vertreten, so auch in den USA. An dem von ihr im vergangenen Jahr ins Leben gerufenen World Blood Cancer Day (Weltblutkrebstag, 28. Mai) hätten sich damals mehr als 40.000 Menschen beteiligt.

Den insgesamt bislang 3.967.448 registrierten Spendern in Deutschland stehen den Angaben zufolge 44.782 tatsächliche Entnahmen gegenüber.

In absoluten Zahlen stammen die meisten registrierten DKMS-Spender mit 917.450 aus Nordrhein-Westfalen (10.256 Entnahmen), gefolgt von Bayern 640.508 (7.354 Entnahmen) und Baden-Württemberg 617.707 (7.389 Entnahmen).

### **Studienteilnehmer gesucht: Langzeitfolgen nach einer hämatologischen Krebserkrankung**

Die Universität Leipzig führt eine von der José Carreras Leukämie-Stiftung geförderte Studie durch.

Untersucht werden die seelischen, körperlichen und sozialen Spät- und Langzeitfolgen für Patienten bei einer hämatologischen Krebserkrankung und Behandlung mehrere Jahre nach Diagnosestellung. Insgesamt sollen 1.000 Patienten befragt werden.

Die Wissenschaftler interessieren sich weiterhin, welche medizinischen und psychosozialen Versorgungsangebote die Patienten in Anspruch nehmen und wie zufrieden sie mit der erhaltenen Unterstützung sind.

Die Studie hat das Ziel, eine möglichst optimale, bedarfsgerechte Behandlung und Betreuung herauszuarbeiten. Die Studienergebnisse sollen Anregungen für spezifische Nachsorge-Programme liefern, die den Besonderheiten der verschiedenen hämatologischen Tumorerkrankungen Rechnung tragen.

Die Erhebung erfolgt per Fragebogen, folgende Einschlusskriterien müssen erfüllt sein: - hämatologische Krebserkrankung  
- Erstdiagnose zwischen 2000 (**gerne auch schon vor dem Jahr 2000 !**) und 2014;

- Mindestalter zum Diagnosezeitpunkt 18 Jahre, Höchstalter bei Befragung 85 Jahre.

#### **Anmeldung zur Studie**

[www.langzeitfolgen-leipzig.ml](http://www.langzeitfolgen-leipzig.ml)

#### **Kontakt - Ansprechpartner:**

Psychologin Katharina Kuba (M.Sc.),

Psychologe Peter Esser (M.Sc.)

Tel. 03 41 – 9 71 88 16,

[langzeitfolgen@medizin.uni-leipzig.de](mailto:langzeitfolgen@medizin.uni-leipzig.de)

### **Kinder begegnen Krebs – Ein Angebot für angehörige Kinder der Krebsberatungsstelle des Tumor-Netz- werk im Münsterland e.V.**

In der Krebsberatungsstelle in Münster haben Kinder und Jugendliche, die als Angehörige durch eine Krebserkrankung belastet sind, die Möglichkeit, professionell unterstützt und begleitet zu werden. Hier können sie ihre Unsicherheiten und Ängste, die durch die veränderte Familiensituation entstanden sind, ausdrücken und verarbeiten.

Betroffenen Eltern fällt es ihrerseits häufig nicht leicht, mit ihren Kindern über die Erkrankung zu sprechen und oft wissen sie nicht genau was und wie sie es den Kindern sagen sollen. Auch hier bietet die Beratungsstelle spezifische Beratung und Unterstützung an. Das Angebot ist niederschwellig und am individuellen Bedarf der Familie orientiert. Finanziert wird es durch ein Projekt der deutschen Krebshilfe, so dass den Familien keine Kosten entstehen. Neben der Einzelbegleitung gibt es verschiedene Gruppenangebote. Im aktuellen Halbjahresprogramm z.B. regelmäßige Kinder- und Jugendtreffen, der Besuch einer onkologischen Praxis oder das „Schnuppersegeln“ auf dem Aasee in Kooperation mit der Segelschule Overschmidt. Ansprechpartnerin für angehörige Kinder und Jugendliche in der Krebsberatungsstelle ist Christina Strotmann, Dipl.-Psychologin, Psychoonkologin.

Erwachsene, Kinder und Jugendliche, die sich für dieses Angebot interessieren, können sich mit Fragen oder zur Terminvereinbarung an die Krebsberatungsstelle wenden unter Tel. 02 51 - 625 620 12

Mail: [info@krebsberatung-muenster.de](mailto:info@krebsberatung-muenster.de)

Weitere Informationen sowie auch das aktuelle Halbjahresprogramm gibt es unter [www.krebsberatung-muenster.de](http://www.krebsberatung-muenster.de)

### **Entspannungstechniken für Krebspatienten**

Quelle: Deutschen Krebsgesellschaft, Newsletter März 2015

Viele Krebspatienten kennen Gefühle wie innere Unruhe, Nervosität und Angst nur zu gut. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, körperliche Verspannungen sowie Anspannung während und nach einer Krebstherapie sind belastend. Dazu kommen neue Anforderungen im Alltag. Entspannungsverfahren können Krebspatienten helfen, Verspannungen und Verkrampfungen zu lösen, Ängste zu mildern und die eigenen Kräfte zu stärken. Aber auch bei Schlafstörungen und körperlichen Beschwerden haben sie sich als hilfreich erwiesen.

Entspannungsverfahren haben ein sehr breites Einsatzgebiet und werden insbesondere während chemotherapeutischer Behandlungen angewendet, um deren möglichen Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Angst, anhaltende Erschöpfungszustände (Fatigue), Störungen des Konzentrationsvermögens und Beeinträchtigung des Gedächtnisses zu vermindern. "Entspannungstechniken sind Verfahren zur Stärkung der eigenen Energien, der eigenen Kraft, der eigenen Ressourcen und haben daher eine sehr breite Anwendung und können bei entsprechender Übung erfolgreich eingesetzt werden", erklärt Prof. Weis, Leiter der Abteilung Psychoonkologie der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg.

Es gibt viele verschiedene Entspannungsmethoden, die den Körper und das Vorstellungsvermögen beeinflussen. Alle Verfahren wirken auf neuronaler Ebene: Der sogenannte Parasympathikus (Ruhenerve) wird aktiviert, während der Sympathikus, der leistungssteigernde Impulse an die Organe sendet, gehemmt wird, sodass Entspannung eintritt. Wir stellen Ihnen vier Verfahren vor:

### **Progressive Muskelentspannung nach Edmund Jacobsen**

Die progressive Muskelentspannung (kurz PME; auch progressive Muskelrelaxation, kurz PMR, progressive Relaxation, kurz: PR, oder Tiefenmuskelentspannung) ist ein Verfahren, bei dem durch die willentliche An- und Entspannung bestimmter Muskelgruppen ein Zustand tiefer Entspannung des ganzen Körpers erreicht werden soll. Sie geht auf den US-amerikanischen Arzt Edmund Jacobson zurück und wird deshalb auch Muskelentspannung nach Jacobsen genannt.

Es geht darum, einzelne Muskelgruppen im Körper zunächst anzuspannen, die Spannung für einige Sekunden zu halten und dann die Körperpartien wieder zu entspannen. Auf diese Weise wird der Körper schrittweise gelockert und schließlich ganz entspannt, sodass

auch Schmerzen reduziert werden. Wesentliches Element der Übungen ist die Achtsamkeit des Übenden für die empfundenen Unterschiede zwischen Anspannung und Entspannung.

Oft lässt sich schon nach kurzer Zeit mit Hilfe der PME eine Entspannung der Tiefenmuskulatur erreichen. Progressiv, also voranschreitend, ist das Training, weil der Übende mit fortschreitender Praxis und schrittweise immer besser lernt, die wichtigen Muskelgruppen wahrzunehmen und zu entspannen. So können Angststörungen, Schlafstörungen, Schluckbeschwerden, Verspannungen der Muskulatur und gastrointestinale Störungen reduziert werden.

Progressive Muskelentspannung ist schnell erlernbar. Viele Krankenkassen und weitere Organisationen im Gesundheitsbereich bieten solche Lernprogramme sogar kostenlos an. Alternativ gibt es Kurse, in denen Interessierte eine persönliche Anleitung bekommen.

Patienten, die unter Schmerzen leiden oder durch die Krebsbehandlung körperlich sehr beeinträchtigt sind, sollten jedoch vorab solche Übungen mit ihrem Arzt absprechen.

### **Autogenes Training**

Über eine körperliche Entspannung hinaus soll beim autogenen Training ein Zustand innerer Ruhe, Gelassenheit und wohliger Wärme erreicht werden.

Das autogene Training nutzt die Fähigkeit des Menschen, sich Gedanken, Gefühle und Körperempfindungen so plastisch vorzustellen, dass sie darauf körperlich reagieren. Fachleute sprechen auch von "Autosuggestion", einer Art "Selbsthypnose", bei der man die äußeren Reize ausblendet und sich selbst in einen Zustand der Ruhe versetzt. Die Selbstsuggestion erfolgt in kurzen Sätzen wie z.B. „Der rechte Arm ist ganz schwer“. Unter fachlicher Anleitung werden solche Sätze zur Wahrnehmung und Entspannung verschiedener Körperbereiche und Körperfunktionen erlernt.

Alle Übungen werden durch Ruhevorstellungen begleitet: „Ich bin ganz ruhig“. Nach einiger Übung stellt sich das vegetative Nervensystem um und schaltet von Spannung auf Entspannung. Manche Krebspatienten machen die Erfahrung, dass sie mit Hilfe des Trainings die Nebenwirkungen der Chemotherapie besser vertragen, weniger Schmerzen haben und Ängste gelindert werden.

Auch autogenes Training können Krebspatienten unter Anleitung in Kursen erlernen oder

mit Hilfe von Büchern oder CDs. Im Vergleich zu anderen Entspannungsverfahren ist eine längere Übungsphase erforderlich.

### **Visualisierungsübungen / Gelenkte Imagination**

Bei Visualisierungsübungen stellen sich Patienten angenehme Bilder vor, die positive Gefühle wecken.

Zunächst werden die Übenden in einen entspannten Zustand geführt. Danach, in der bildhaften Vorstellung, werden möglichst viele Sinne angesprochen: Sehen, Riechen, Schmecken, Hören, Fühlen. Man stellt sich beispielsweise einen ganz persönlichen Ort der Ruhe und der Kraft vor: Das kann ein Ort aus der Erinnerung sein (z.B. aus dem Urlaub) oder ein frei erfundener. Mit der Vorstellungskraft werden dort Gerüche, Geräusche und die Umgebung wahrgenommen. Die Übenden stellen sich vor, wie sie an diesem Ort Kraft tanken und zur Ruhe kommen.

Das Vergegenwärtigen dieser Bilder führt zu körperlichen und seelischen Reaktionen: Puls und Atmung werden langsamer, der Blutdruck sinkt etwas ab und der Körper regeneriert sich. Die angenehmen Empfindungen lassen einen zur Ruhe kommen und gestärkt in den Alltag zurückkehren.

Unter professioneller Anleitung lernt man die Visualisierungstechniken am besten. Sie gehören zu den Verfahren, mit denen viele Ärzte und Psychotherapeuten bei der Betreuung von Krebspatienten arbeiten.

### **Meditation**

Die Meditation ist keine Entspannungstechnik im engeren Sinne, sondern dient der inneren Beruhigung und Konzentration. Ziel der klassischen Meditation ist es, spirituelles Wachstum zu fördern und das Bewusstsein zu erweitern. Durch meditative Versenkung wird ein Zustand tiefer innerer Ruhe erreicht. Wichtig ist bei der Meditation das Prinzip des „Gehen-Lassens“ und der passiven Grundhaltung. Ganz vereinfacht unterscheidet man „rezeptive“ und „konzentrierte“ Meditationsformen.

In der rezeptiven Meditation wird ein Zustand der Ziellosigkeit akzeptiert und jeder Gedanke und jedes Bild darf zum inneren Bewusstsein gelangen. Bei der konzentrierten Meditation dagegen fokussiert sich der Übende auf seinen Atem, ein Objekt, einen Klang oder ein Wort.

Volkshochschulen, Familienbildungsstätten, Rehakliniken, therapeutische Praxen und einige Beratungseinrichtungen für Krebskranke

bieten qualifizierte Kurse zur Einübung dieser Entspannungsverfahren an.

### **Sport bei Krebs**

Nicht zu vernachlässigen ist der Beitrag, den körperliche Bewegung zur Entspannung liefern kann. Sport baut Stresshormone ab und hilft sowohl die Nebenwirkungen einer Krebstherapie messbar zu reduzieren als auch entspannter zu werden.

### **Wirksamkeit von Entspannungsverfahren**

Die Lebensqualität von Krebspatienten in Therapie und Nachsorge erhöht sich durch die Anwendung von Entspannungsübungen. Alles, was Anspannung, Angst und Verkrampfung lindert, kann Krebspatienten dabei helfen, ihre Erkrankung besser zu verarbeiten und die täglichen Anforderungen ihrer Behandlung möglichst gut zu bewältigen. „Entspannung ist für Patienten eine wichtige Aufgabe, da sie durch die Krankheit und Behandlung unter enormen Stress gesetzt werden“, merkt Prof. Weis an. Was sich Krebspatienten von den einzelnen Verfahren versprechen können, wurde zum großen Teil in wissenschaftlichen Studien untersucht.

„Die Wirksamkeit von Entspannungsverfahren, insbesondere zur Reduzierung von Angst und Übelkeit, aber auch zur Verbesserung der Lebensqualität und Verminderung der psychischen Belastung kann somit als belegt gelten“, so die Aussage der interdisziplinären S3-Leitlinie Psychoonkologie.

### **Was kann erreicht werden:**

- Verbesserung des Wohlbefindens
- Reduktion von Übelkeit und Stress
- Mehr Lebensqualität
- Reduzierung von Depressivität
- Reduzierung von psychischer Belastung
- Aktivierung der Körperwahrnehmung
- Förderung der Konzentrationsfähigkeit
- Reduzierung der Angstgefühle
- Schmerzbewältigungsfähigkeit

Keinesfalls aber sollte man erwarten, dass Entspannungsverfahren die Wirksamkeit einer konventionellen Krebstherapie verbessern oder sie sogar ersetzen können. Anbieter, die mehr versprechen, sind nicht seriös.

### **Chronisch Myeloische Leukämie (CML): Auch auf PCR-Befunde bei der Diagnose kommt es an**

aus: Update Onkologie, 23.04.2015

Für die Beurteilung eines Therapieansprechens bei der chronischen myeloischen Leukämie reicht es offenbar nicht aus, den BCR-ABL/Kontrollgen-Quotienten frühestens drei Monate nach Behandlungsbeginn zu bestimmen. Der ermittelte Wert sollte darüber hinaus in Beziehung zum ermittelten Wert bei Diagnose gesetzt werden.

Das frühe molekulare Ansprechen auf eine Therapie mit Tyrosinkinasehemmern bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) ist zu einem wichtigen Instrument der Therapiesteuerung geworden, wie Dr. Benjamin Hanfstein von der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg beim Jahrestreffen der Deutschen CML-Allianz in Weimar bestätigte. „Wir können schon sehr früh am Verlauf erkennen, ob Patienten eine Chance haben, eine optimale Remission zu erreichen, oder ob man in Erwägung ziehen sollte, die Therapie umzustellen“, so Hanfstein. Ob man das nach drei oder nach sechs Monaten oder später machen und welchen Cut-off-Wert man dazu heranziehen sollte, darüber könne man unterschiedlicher Meinung sein.

#### **Auswertung von Daten der CML-IV-Studie**

In den aktuellen ELN-Empfehlungen (European Leukemia Net) von 2013 heißt es dazu, dass das Ansprechen auf eine Erstlinientherapie anhand des mithilfe der PCR bestimmten Quotienten BCR-ABL/Kontrollgen (internationale Skala auf der Basis standardisierter Labore) beurteilt wird. Optimal ist das Ansprechen demnach bei einem Wert von höchstens 10% drei Monate nach Therapiebeginn, von weniger als 1% nach sechs Monaten und höchstens 0,1% (= gutes molekulares Ansprechen, MMR) nach einem Jahr. Fehlt nach drei Monaten ein komplettes hämatologisches Ansprechen und liegen die Werte nach sechs bzw. zwölf Monaten höher, entspricht das den Empfehlungen zufolge einem Therapieversagen, das einen Präparatewechsel nach sich zieht.

Wie Hanfstein berichtete, bedeutet das Nicht-Erreichen des 10%-Wertes drei Monate nach Therapiebeginn zwar ein Warnzeichen, aus dem aber noch nicht zwingend eine Therapieumstellung abzuleiten ist. Anhand der Daten der 2012 beendeten deutschen CML-IV-Studie, in der die Wirksamkeit von Imatinib, Interferon alpha und Cytarabin geprüft worden war, untersuchte er mit seinen Kollegen in der Nachbeobachtungsphase die Bedeutung des BCR-ABL/Kontrollgen-Quotienten bereits

zum Zeitpunkt der Diagnose für die Beurteilung des Drei-Monats-Wertes. Bei den mehr als 300 Patienten, deren Befunde für die Studie genutzt wurden, reichten die Werte bei Diagnose von fast 0% bis zu 230%. Hanfstein: „Das bedeutet: Wenn wir Patienten spezifisch identifizieren wollen, die schlecht auf die Therapie ansprechen, dann müssen wir auch die initialen Werte heranziehen. Wir haben einen individuellen Abfall der BCR-ABL-Transkripte während der Therapie.“

Seiner Ansicht nach erreicht man die genaueste Vorhersage bei Patienten mit einem Risiko für eine Krankheitsprogression, indem die zum Zeitpunkt der Diagnose gemessene BCR-ABL-Menge mit der drei Monate später verglichen wird. Aus seiner statistischen Berechnung geht hervor, dass eine 0,5-log-Reduktion der BCR-ABL-Transkripte – also eine Reduktion auf das 0,35-Fache des Ausgangswertes – drei Monate nach Therapiebeginn bei Niedrigrisikopatienten mit einer Acht-Jahres-Überlebensrate von 94% assoziiert ist. Nach fünf Jahren liegt die Rate danach bei 98%. Wird der 0,5-log-Reduktionswert nicht erreicht, gilt das dieser Untersuchung zufolge als negatives prognostisches Zeichen. Hanfstein: „Aus den Daten folgt, dass wir nicht umhinkönnen, die initialen BCR-ABL-Werte mit in Betracht zu ziehen, wenn wir den Drei-Monats-Wert beurteilen wollen.“

#### **Hodgkin: Antikörper verlängert Lebenszeit ohne Progression**

aus: onkologie@springermedizin.de, 26.03.2015

Patienten mit rezidiertem Morbus Hodgkin leben nach einer autologen Stammzelltransplantation signifikant länger progressionsfrei, wenn sie einen Monat später mit dem Antikörper Brentuximab Vedotin behandelt werden. Dies belegt die Phase-3-Studie AETHERA mit Patienten, die erstmals mit dem Antikörper behandelt worden sind.

Die autologe Stammzelltransplantation nach einer Hochdosis-Chemotherapie ist die Behandlung der Wahl bei Patienten mit primär refraktärem oder rezidiertem Morbus Hodgkin. Durch die Transplantation kann etwa jeder Zweite geheilt werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren, etwa einem primär refraktären Lymphom, einer extranodalen Erkrankung oder B-Symptomen (also Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) oder einem Rezidiv vor der Transplantation, schreitet die Erkrankung allerdings fort. Da der Oberflächenmarker CD30 auf Hodgkinzellen übermäßig exprimiert



wird, bietet sich der Marker als Angriffsziel einer Therapie an. Der mit Monomethylauristatin E konjugierte Antikörper Brentuximab Vedotin bindet an diesen Marker. In der Phase-2-Zulassungsstudie lag die Gesamtansprechrate bei 75%, der Anteil der Patienten mit kompletter Remission bei 34%.

### **Einen Monate nach der Transplantation war Therapiebeginn**

In der internationalen placebokontrollierten AETHERA-Studie wurde nun geprüft, ob es gelingt, das Fortschreiten der Erkrankung nach der Transplantation bei Patienten mit rezidiviertem Morbus Hodgkin zu verhindern. Dazu wurden 165 Patienten zwischen 30 und 45 Tage nach der Stammzelltransplantation mit dem Antikörperpräparat behandelt. Sie erhielten 16 Zyklen von jeweils 1,8 mg/kg Brentuximab intravenös alle drei Wochen. Im Placebo-Arm der Studie waren 164 Patienten. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zu ersten Zeichen der Tumorprogression oder zum Tod des Patienten.

Wie die Onkologen um Professor Craig H. Moskowitz vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York berichten, wurde das progressionsfreie Überleben in der Gruppe der Patienten mit der Antikörpertherapie signifikant verbessert (Hazard Ratio [HR]: 0,57, 95%-Konfidenzintervall zwischen 0,40 und 0,81;  $p = 0,0013$ ). Die Wahrscheinlichkeit für eine Progression wurde somit im Vergleich zur Placebogruppe um mehr als 40% verringert. Median lebten die Teilnehmer der Verumgruppe nach der Behandlung noch 42,9 Monate ohne erneute Krankheitszeichen, Patienten der Kontrollgruppe mit 24,1 Monaten dagegen deutlich kürzer. Die in der Studie häufigste unerwünschte Wirkung war die periphere sensorische Neuropathie, die mit einem Anteil von 56% versus 16% in der Verumgruppe überwog. Etwas seltener waren Neutropenien (35% versus 12%).

Keinen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen gab es jedoch beim Parameter „Gesamtüberleben“. Allerdings bestand die Option des Cross-over: 85% der Patienten, die in der Placebogruppe Zeichen der Krankheitsprogression hatten, wurden dann mit Brentuximab behandelt. Deshalb ist eine endgültige Aussage zum Gesamtüberleben anhand dieser Phase-3-Studie nicht möglich.

Für Professor Andreas Engert von der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe in Köln ist

der Ansatz eine vielversprechende neue Strategie für Patienten, die ein hohes Rezidivrisiko haben. Da jedoch in der Studie in der Placebogruppe nach zwei Jahren noch 50% der Patienten ohne Krankheitsprogression lebten, sei zu prüfen, ob es tatsächlich Hochrisikopatienten waren. Er setzt künftig auf noch bessere Definitionen jener Patientengruppen mit rezidiviertem Morbus Hodgkin, die für eine Konsolidierung mit Brentuximab Vedotin nach einer Stammzelltransplantation geeignet sind.

### **Neuer Antikörper verlängert Leben alter CLL-Patienten**

aus: onkologie@springermedizin.de, 05.03.2015

Mit dem neu zugelassenen Antikörper Obinutuzumab lässt sich die progressionsfreie Lebenszeit bei älteren CLL-Patienten im Vergleich zu einer Rituximab-Therapie verdoppeln. Darauf deuten neue Studiendaten.

Für ältere Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) ist der Therapiestandard mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab, wie er bei jüngeren und körperlich fiten Patienten zur Anwendung kommt, in der Regel zu aggressiv. Sind die Patienten in schlechter physischer Verfassung, werden daher Behandlungen mit den Alkylanzien Chlorambucil (Clb) oder Bendamustin als Basis bevorzugt. Die DGHO empfiehlt in den aktualisierten Leitlinien ([www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll](http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll)) bei solchen Patienten ohne 17p13- oder TP53-Mutationen etwa Kombinationen mit den Antikörpern Rituximab (R), Obinutuzumab (Obi) oder Ofatumumab.

Offenbar sind jedoch nicht alle diese Kombinationen gleich gut wirksam: In der Obinutuzumab-Zulassungsstudie CLL11 war die Kombination Obi-Clb einem Regime mit R-Clb bei der progressionsfreien Überlebenszeit signifikant überlegen. Dies wird nun in einem Update der Studie bestätigt.

### **Komplettremissionen dreifach häufiger**

In CLL11 haben 781 ältere Patienten (Durchschnittsalter 73 Jahre) mit deutlichen Komorbiditäten entweder eine Erstlinien-Behandlung mit Obi-Clb, R-Clb oder nur eine Clb-Monotherapie bekommen. Dabei zeigte sich ein längeres progressionsfreies Überleben für die Obinutuzumab-Kombi im Vergleich zur Rituximab-Therapie (im Median 26,7 versus 15,2 Monate). Die Rate an Komplettremissionen war im Obi-Arm dreimal so hoch wie mit R-Clb

(21 versus 7%). Auch die Gesamtansprechrate war unter Obinutuzumab deutlich höher (78 versus 65%). Interessanterweise zeigte die Obi-Kombi im Vergleich zur Clb-Monotherapie auch einen signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben, nicht aber R-Clb im Vergleich zu Clb. Allerdings gab es bei diesem Parameter keinen signifikanten Unterschied zwischen Obi-Clb und R-Clb.

### **Vorteile beim Gesamtüberleben**

Wurde die CLL11-Studie zunächst bis Mai 2013 ausgewertet, so liegen jetzt Angaben zum Verlauf bis April 2014 vor. Wie Dr. Valentin Goede vom Uniklinikum Köln berichtet, war bei diesem Update die progressionsfreie Lebenszeit mit der Obinutuzumab-Kombi im Median doppelt so lange wie mit der Rituximab-Therapie (29,2 versus 15,4 Monate). Auch die Zeit, bis die nächste antileukämische Behandlung notwendig wurde, war mit Obinutuzumab deutlich länger (43 versus 33 Monate). Beim Update zeigten nun sowohl Obi-Clb als auch R-Clb einen Vorteil beim Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Clb-Monotherapie, wobei der Effekt mit Obinutuzumab ausgeprägter zu sein schien als mit Rituximab. Zwischen den beiden Antikörper-Regimen ließen sich bei den Gesamtüberlebenszeiten allerdings keine signifikanten Unterschiede erkennen. Noch sind jedoch erst relativ wenige Patienten gestorben, sodass sich hier mit der Zeit noch deutliche Differenzen ergeben könnten, berichten die Studienautoren.

Als Konsequenz aus der Studie sollten ältere Patienten möglichst keine Clb-Monotherapie, sondern eine Kombination mit einem Antikörper bekommen. Dabei scheinen neue Antikörper wie Obinutuzumab mit verbessertem CD20-Targeting von Vorteil zu sein, schreiben die Onkologen aus Köln.

### **Mantelzell-Lymphom: Zulassung für Bortezomib erweitert**

aus: Ärzte Zeitung, 25.02.2015

Die Europäische Kommission hat Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (VR-CAP) zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit Mantelzell-Lymphom, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, zugelassen.

Dies meldet das Unternehmen Janssen. Grundlage für die Zulassung ist eine Phase-III-

Studie, in der VR-CAP mit dem Behandlungsstandard R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) verglichen worden war.

Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib ist bereits in Kombination mit Melphalan und Prednison als Erstlinientherapie von Myelompatienten zugelassen, bei denen eine Transplantation nicht möglich ist.

### **Akute promyelozytäre Leukämie: weniger Fatigue mit chemofreier Behandlung**

aus: Ärzte Zeitung, 19.01.2015

Die akute promyelozytäre Leukämie (APL) ist eine seltene Unterform der AML (akute myeloische Leukämie) mit guter Prognose: Die Langzeitüberlebensraten von APL-Patienten liegen bei 75 Prozent, bei Nicht-Hochrisiko-Patienten sogar bei 90 Prozent.

Als Behandlungsstandard galt bislang die Kombination aus All-trans-Retinsäure (ATRA) plus Chemotherapie. Allerdings hat sich Arsentrioxid mit oder ohne ATRA ebenfalls als hoch effektiv gegen APL erwiesen.

Zudem ist es mit einem vergleichsweise besseren Verträglichkeitsprofil verbunden, berichtet eine internationale Forschergruppe um Dr. Fabio Efficace aus Rom (J Clin Oncol 2014; 32: 3406-3412).

### **Randomisierte Phase-III-Studie**

In einer randomisierten Phase-III-Studie der Arbeitsgruppe war ATRA plus Arsentrioxid dem Schema ATRA plus Chemotherapie nicht unterlegen: 97 und 86 Prozent der Patienten lebten noch nach zwei Jahren.

Jetzt liegen aus dieser Studie auch die Auswertungen der Lebensqualitätsdaten vor. Sie stützen nach Auffassung der Autoren die Behandlung mit ATRA plus Arsentrioxid als mögliche Erstlinientherapie.

Von den insgesamt 162 Teilnehmern der randomisierten Phase-III-Studie im Alter zwischen 18 und 70 Jahren, die eines der beiden Therapieschemata erhalten hatten, lagen nach der Induktionstherapie 150 Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach der dritten Konsolidierungstherapie 142 Fragebögen, berichten Efficace und seine Kollegen. Die Lebensqualität der Patienten war mit der EORTC QLQ-C30-Skala\* erfasst worden.

Nach der Induktionstherapie litten Patienten unter ATRA plus Arsentrioxid signifikant seltener unter Fatigue als in der Vergleichsgruppe

( $p = 0,022$ ). Aber auch bei den Punkten Übelkeit / Erbrechen, Appetitlosigkeit und Obstipation [AdR: Verstopfung] ergaben sich klinisch relevante Unterschiede zugunsten des chemotherapiefreien Behandlungsschemas, wenngleich kein Signifikanzniveau erreicht worden war.

Nach der dritten Konsolidierungstherapie waren zwischen den Gruppen im Allgemeinen keine Lebensqualitätsunterschiede mehr sichtbar, abgesehen von Diarrhoe [AdR: Durchfall], unter der die Chemotherapie-Patienten seltener litten.

### **Daten zu Lebensqualität analysiert**

Insgesamt blieb über beide Erhebungen der Lebensqualität hinweg allein die Häufigkeit der Fatigue signifikant verschieden zwischen den Gruppen. Ansonsten ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede, etwa auch in Bezug auf diverse Funktionsskalen wie der körperlichen, kognitiven oder sozialen Funktion.

Fatigue sei ein Schlüsselsymptom, das die gesundheitsbezogene Lebensqualität von AML-Patienten beeinflusse, betonten Efficace und Kollegen. Erniedrigte Fatigue-Raten nach der Induktionstherapie ließen sich daher auf den Einsatz von Arsen trioxid anstelle der Chemotherapie zurückführen.

In der Studie war das Medikament noch i.v. verabreicht worden, inzwischen liegt ein Bericht über die Nichtunterlegenheit oral verabreichten Arsen trioxids vor. Dies lässt weitere günstige Effekte des neuen Therapieschemas auf die Lebensqualität im Vergleich zu chemotherapiebasierten Regimes vermuten.

### **Erfolg mit Sorafenib bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML)**

aus: Ärzte Zeitung, 15.01.2015

Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) profitieren von einer Zusatztherapie mit Sorafenib. Das habe die Auswertung der Daten von 267 Patienten der Studienallianz Leukämie ergeben, teilt das Uniklinikum Frankfurt am Main mit.

Die Entwicklung gezielt wirksamer Wirkstoffe, die das Enzym Tyrosinkinase hemmen (TKI), hat die Lebenserwartung bei einigen Leukämieformen deutlich verbessert.

Der Nutzen von TKI ist bei der chronischen myeloischen Leukämie und der akuten lymphatischen Leukämie belegt, die Bedeutung in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) war bisher ungeklärt.

Erkenntnisse über verschiedene, die Krankheit verursachende Mutationen haben Forscher dazu bewogen, die Wirksamkeit des TKI Sorafenib zu untersuchen, heißt es in der Mitteilung. Sorafenib blockiere mehrere Enzyme, die das Wachstum von Leukämiezellen stimulieren.

In der Studie erhielten die Patienten (Alter zwischen 18 und 60) Sorafenib oder Placebo ergänzend zur Standardtherapie.

Nach einer Beobachtungszeit von drei Jahren hatten die zusätzlich mit Sorafenib behandelten Patienten ein mittleres Ereignis-freies Überleben von 20,5 Monaten und ein Rückfall-freies Überleben von 56 Prozent.

Im Vergleich hierzu hatten Patienten mit zusätzlich Placebo ein mittleres Ereignis-freies Überleben von 9,2 Monaten und ein Rückfall-freies von 38 Prozent.

Die Behandlungskombination wurde im Allgemeinen gut vertragen, wenngleich die zusätzlich mit Sorafenib behandelten Patienten eine höhere Rate von Fieber und Blutungen aufwiesen.

"Diese Wirksamkeit mit mehr als 18 Prozent - 56 Prozent zu 38 Prozent - besserem Rückfall-freiem Überleben belegt zum ersten Mal in einer randomisierten Studie den Vorteil einer zusätzlichen Behandlung mit Sorafenib in dieser Form der akuten Leukämien", wird Professor Hubert Serve vom Universitätsklinikum Frankfurt zitiert, Mitinitiator dieser Studie.

"Weitere genetische Analysen werden nun durchgeführt um zu klären, welche Patienten besonders von dieser Behandlung profitiert haben."

### **Vorsicht vor Amygdalin, Laetril oder "Vitamin B17": Gefährliche Blausäurevergiftung möglich**

aus: Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum, 16.12.2014

Erneut hat ein Krebspatient durch die Behandlung mit Amygdalin eine Blausäure-Vergiftung erlitten und musste in einer Klinik behandelt werden.

Amygdalin wird seit langem zur Krebstherapie beworben, oft unter dem Phantasienamen "Vitamin B17". Produkte, die Amygdalin oder das chemisch verwandte Laetril(e) enthalten, haben jedoch weder in Deutschland noch in

der Europäischen Union eine Zulassung als Arzneimittel. Auch als Nahrungsergänzungsmittel sind sie weitgehend illegal. In der Krebstherapie hat Amygdalin keinen Stellenwert, denn: Für eine Wirksamkeit gegen Krebs gibt es keinerlei wissenschaftliche Belege.

Das Risiko ist jedoch groß: Amygdalin wird im Darm unter anderem zu Blausäure umgesetzt, was zu schweren Vergiftungen führen kann.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft weist aus aktuellem Anlass ausdrücklich darauf hin, dass Amygdalin vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte als bedenklich eingestuft wird. Von der Anwendung Amygdalin-haltiger Produkte und Arzneimittel raten die Behörden entschieden ab. Die Warnung der Experten gilt auch für größere Mengen bitterer Aprikosenkerne, die findige Anbieter inzwischen als Ersatz anpreisen: Davon sollten Erwachsene nicht mehr als ein oder zwei pro Tag verzehren, so das Bundesinstitut für Risikobewertung. Besser ist es, ganz darauf zu verzichten.

## Beiträge

### Leukämien und Lymphome – Neues vom ASH 2014

- ein Beitrag von Dr. med. Tim Sauer, Zusammenfassung seines Vortrags im Rahmen der Jahreshauptversammlung am 11. März 2015

Anfang Dezember 2014 trafen sich in San Francisco zum 56igsten Mal Hämatologen aus der ganzen Welt, um auf dem „ASH“ neueste Erkenntnisse aus den Bereichen der gut- und bösartigen hämatologischen Erkrankungen auszutauschen. „ASH“ steht dabei für American Society of Hematology und bezeichnet die amerikanische Fachgesellschaft für Hämatologie, der weltweit größte Zusammenschluss dieser Art. Einige aus meiner Sicht bedeutende Ergebnisse des Kongresses sind in diesem Artikel kurz zusammengefasst.

#### **Akute myeloische Leukämie (AML)**

Bei der AML handelt es sich um eine bösartige Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle im Knochenmark. Aufgrund einer malignen Entartung kommt es dabei zu einer Vermehrung sogenannter leukämischer Blasten und dadurch zu einer Verdrängung der gesunden Hämatopoese (Blutbildung) im Knochenmark. Die Erkrankung ist dabei vor allem durch folgende Symptome gekennzeichnet: gehäufte Infektionen durch Mangel an weißen

Blutzellen (Leukozyten), Blutungsneigung durch Mangel an Blutplättchen (Thrombozyten) und körperliche Schwäche durch Mangel an roten Blutzellen (Erythrozyten) und damit auch dem roten Blutfarbstoff (Hämoglobin). Aktuell richtet sich das therapeutische Vorgehen grundsätzlich danach, ob der Allgemeinzustand eines Patienten die Durchführung einer intensiven Chemotherapie erlaubt. Ist dies der Fall, setzt sich die Therapie in der Regel aus zwei Behandlungsphasen zusammen. Ziel der Induktionstherapie ist es, die Erkrankung aus dem Knochenmark zu beseitigen. In vielen Zentren in Deutschland und auch anderen Ländern der Welt wird hierfür das sogenannte „7+3-Schema“ eingesetzt, das sich aus den Chemotherapeutika Cytarabin und Daunorubicin zusammensetzt. Die Induktionstherapie hat sich dabei über den Verlauf der vergangenen 20 Jahre kaum verändert. An die Induktion schließt sich in der Regel die sogenannte Konsolidierungstherapie an. Ziel dieser Therapie ist es, ein Rückfall der Erkrankung, das sog. Rezidiv zu verhindern. Unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren wird in dieser Therapiephase eine hochdosierte Chemotherapie mit Cytarabin oder eine allogene Stammzelltransplantation eingesetzt.

Auf dem ASH wurden Ergebnisse der SO-RAML-Studie, einer verblindeten, plazebo-kontrollierten Studie vorgestellt, die die zusätzliche Gabe von Sorafenib zur Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie auch in der Erhaltung bei AML-Patienten unter 60 Jahren geprüft hat. Sorafenib ist ein sog. „Multikinase-Inhibitor“, der verschiedene intrazelluläre Signalwege blockiert, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Krebserkrankungen beteiligt sind. Die Substanz ist bereits für die Behandlung anderer bösartiger Erkrankungen zugelassen. Die Autoren der Studie konnten zeigen, dass das Rückfall-freie Überleben der Patienten, die Sorafenib erhalten hatten, signifikant verlängert war. Das Gesamtüberleben zwischen der Sorafenib- und der Plazebogruppen war zwar tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant verbessert. Hier bleibt abzuwarten, ob sich mit längerer Nachbeobachtungszeit ein signifikanter Vorteil für die zusätzliche Sorafenib-Gabe herauskristallisiert. Dann könnte sich die zusätzliche Gabe von Sorafenib zur intensiven Induktions- und Konsolidierungstherapie als Standard etablieren.

Vielversprechende Ergebnisse konnten auch von den Autoren der AML-AZA-001-Studie vorgestellt werden. In dieser Studie wurde die

Wirksamkeit von 5-Azacytidin (Vidaza®) in der Behandlung von AML-Patienten mit dysplastischen Veränderungen und einem Blastenanteil im Knochenmark von mehr als 30 Prozent untersucht. Vidaza® ist bereits für die Behandlung nicht intensiv behandelbarer Patienten mit einem Blastenanteil von weniger als 30 Prozent zugelassen. Die Substanz besitzt eine „demethylierende“ Wirkung. „Methylierung“ von DNA repräsentiert eine Möglichkeit, wie die Expression von Genen in der Zelle gesteuert wird. In leukämischen Zellen ist die DNA dabei häufig hypermethyliert, wodurch die Expression von Tumorsuppressorgen unterdrückt und die Entstehung von Tumorzellen begünstigt wird. In der AML-AZA-001-Studie konnte gezeigt werden, dass die Substanz auch bei Patienten mit einem höheren Blastenanteil im Knochenmark sicher und effektiv eingesetzt werden kann und eine gute Behandlungsalternative für ältere, nicht intensiv behandelbare Patienten darstellt.

### **Chronische myeloische Leukämie (CML)**

Die CML gehört zu den myeloproliferativen Erkrankungen und stellt ebenfalls eine bösartige Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle dar. Über 90 Prozent aller Patienten mit einer CML tragen innerhalb der malignen Zellen eine genetische Veränderung, die sogenannte Translokation t(9;22), die auch als „Philadelphia-Chromosom“ bezeichnet wird. Diese genetische Veränderung bedingt die maligne Entartung der hämatopoetischen Vorläuferzelle im Knochenmark, was wiederum zu einer Steigerung der Hämatopoese (Blutbildung) führt. Klinisch imponiert die Erkrankung durch eine Leukozytose und häufig auch einer Thrombozytose. Durch die Einführung der sogenannten „Tyrosinkinase-Inhibitoren“ (TKI's) Imatinib, Nilotinib und Dasatinib konnte die Behandlung der Erkrankung revolutioniert werden. Durch den Einsatz dieser Medikamente, die eine ursächliche Behandlung der CML ermöglicht, kann die Erkrankung heute als „chronische Erkrankung“ bezeichnet werden. Somit kann die überwiegende Mehrheit der Patienten, bei denen heute eine CML diagnostiziert wird, von einer „normalen“ Lebenserwartung ausgehen.

Zur CML wurden auf dem ASH aktualisierte Langzeitdaten aus den Nilotinib- und Dasatinib-Zulassungsstudien vorgestellt, die weiterhin eine etwas bessere Wirksamkeit der Substanzen im Vergleich zu Imatinib zeigen konnten. Erstmals wurden auch Ergebnisse zu sogenannten Absetzungsstudien präsentiert. Bei

Patienten, die innerhalb dieser Studie behandelt werden, die TKI-Behandlung beendet, wenn die im Blut messbare genetische Veränderung über die Länge eines definierten Zeitraums unterhalb einer festgelegten Nachweisgrenze lag. Anschließend werden die Patienten weiter engmaschig überwacht. Die ersten Resultate sind vielversprechend. Für eine Aussage hinsichtlich Nutzen und Risiken ist es aber noch zu früh. Ein interessanter Aspekt ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass einige wenige Patienten nach Absetzen der TKI vorübergehende Muskel- und Knochenschmerzen entwickelten.

### **Chronische lymphatische Leukämie (CLL)**

Die CLL betrifft überwiegend ältere Patienten und ist die häufigste Form der Leukämie überhaupt. Symptome der Erkrankung sind im Wesentlichen eine Leukozytose (erhöhter Anteil an weißen Blutkörperchen im Blut) sowie häufig vergrößerte Lymphknoten. Zusätzlich können Fieber, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust und eine Vielzahl anderer Symptome und Komplikationen auftreten. Die bisherige Standardtherapie für Patienten, die sich für eine intensive Therapie eignen, besteht aus einer Kombinationstherapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab, Cyclophosphamid und Fludarabin (FCR). Als ebenfalls wirksam und etwas nebenwirkungsärmer hat sich die Kombination aus Rituximab und Bendamustin (BR) erwiesen. Im Rahmen der ASH-Konferenz wurden Daten der CLL-10-Studie präsentiert. Hierbei handelte es sich um eine sog. „Nicht-Unterlegenheitsstudie“, in die knapp 700 Patienten eingeschlossen wurden und die Wirksamkeit der Kombination BR im Vergleich zu FCR untersucht hat. Fazit der Autoren war, dass FCR aufgrund eines verbesserten Progressions-freien Überlebens der Standard für Patienten unter 65 Jahren bleiben sollten. Für Patienten, für die eine Therapie mit FCR aufgrund von befürchteten Nebenwirkungen nicht in Frage kommt, kann jedoch auf das alternative BR-Schema zurückgegriffen werden.

Desweiteren wurden Ergebnisse der Resonate-17-Studie vorgestellt. In diese Studie wurden Patienten mit einer CLL sowie einer sog. Deletion 17p, einer genetischen Veränderung am Chromosom 17 eingeschlossen. Diese genetische Veränderung geht mit einer schlechteren Prognose bzgl. des Gesamtüberlebens einher. Die Autoren der Studie konnten zeigen, dass Patienten mit diesem Merkmal von einer Therapie mit Ibrutinib, einem Medi-

kament das die Signalwege innerhalb der malignen Zellen beeinflusst, profitierten. Aufgrund einer noch nicht ausreichend langen Nachbeobachtungszeit muss hier auf eine abschließende Beurteilung jedoch noch gewartet werden.

### **Lymphome**

Ein noch recht neuer aber sehr interessanter Therapieansatz wurde auf dem ASH unter anderem für Patienten mit therapie-refraktären Lymphomen vorgestellt. Körpereigene Abwehrzellen des Patienten können außerhalb des Körpers entsprechend so trainiert werden, dass sie nach Infusion in den Patienten bösartige Tumorzellen gezielt erkennen und eliminieren können. Anhand eines Falles eines Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom konnte eindrücklich gezeigt werden, wie die sogenannten CAR-T-Zellen zu einem deutlichen Rückgang der Lymphknotenvergrößerungen geführt haben. Bis diese Therapieform routinemäßig eingesetzt werden kann, wird jedoch noch einige Zeit vergehen, in der die Zellkonstrukte in umfangreichen klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit untersucht werden müssen.

Das folliculäre Lymphom (FL) gehört zur Gruppe der indolenten Lymphome und stellt in Europa die zweithäufigste Lymphomentität dar. In der überwiegenden Zahl der Fälle wird die Erkrankung erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und ist dann nur selten kurativ behandelbar. Im Idealfall kann aber bei diesen Patienten trotzdem ein langes krankheitsfreies Überleben, zum Teil über viele Jahre erzielt werden. Wird die Erkrankung in einem frühen Stadium diagnostiziert, ist prinzipiell aber auch eine vollständige Heilung möglich. Bisheriger Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen FL ist eine Immunchemotherapie nach dem R-CHOP-Schema (Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison). Auf dem ASH 2014 wurden Daten zu einer sogenannten Chemotherapie-freien Behandlung vorgestellt. In einer randomisierten Studie (SAKK35/10-Studie) wurden Patienten mit Lenalidomid (Revlimid®), einem immunmodulatorisch wirksamen Medikament in Kombination mit Rituximab oder nur mit Rituximab behandelt. Das Lymphomansprechen war im Kombinationsarm signifikant besser als im Rituximab-Einzelarm. Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es, abgesehen von einer zu erwartenden höheren Zahl an Neutropenien (Mangel an einer bestimmten Untergruppe der weißen Blutkörperchen) keine grundlegenden

Unterschiede. Obwohl diese Ergebnisse vielversprechend sind, muss ergänzt werden, dass Lenalidomid/Rituximab in der SAKK35/10-Studie mit einer Rituximab-Einzeltherapie und nicht mit R-CHOP, der eigentlichen Standard-Therapie verglichen worden ist. Die RELEVANCE-Studie, in der aber eben dieser Vergleich angestellt wurde, ist abgeschlossen und die Ergebnisse hierzu werden in Kürze erwartet.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass auch auf dem ASH 2014 wieder eine Vielzahl interessanter Studienergebnisse präsentiert worden sind, die sich zu einem großen Teil die Behandlung von Patienten mit einer gut- oder bösartigen hämatologischen Erkrankung auswirken werden. Dennoch bleiben anderen Fragen unbeantwortet und so dürfen wir auf die Ergebnisse des diesjährigen ASH gespannt sein, der Anfang Dezember in Orlando, Florida stattfinden wird.

### **Glossar**

**demethylieren** = Entfernung von chemischen Abänderungen der DANN innerhalb einer Zelle; dieses bewirkt eine veränderte Expression (siehe dort) von Genen der entsprechenden Zelle

**Dysplasie, dysplastisch** = Fehlbildung, Fehlgestaltung, Fehlentwicklung (Blut-) Zellen, deren Fehlentwicklung sich vor allem darin zeigt, daß es nicht zu einer normalen Ausreifung kommt

**Expression** = Umsetzung genetischer Information in Proteine (Eiweiße)

Jede Zelle eines Organismus enthält die vollständige Erbinformation, d.h. in jeder Zelle sind alle Gene vorhanden. Es werden jedoch immer nur ganz bestimmte Gene benötigt und nur diese werden aktiviert. Dieses „Anschalten“ zur Anfertigung der dazugehörigen Proteine wird als Expression bezeichnet.

**Immunmodulation, immunmodulatorisch** = Beeinflussung der Immunantwort des Körpers; verschiedene Medikamente regen unreife Blutzellen an, auszureifen und zu gesunden Zellen heranzuwachsen

**Leukozytose** = Anstieg der Zahl der Leukozyten (weißen Blutkörperchen) über den Normalwert hinaus

**Methylierung** = chemische Abänderung der DANN innerhalb einer Zelle, die zu einer Veränderung der Expression von unterschiedlichen Genen führt

**Progression** = fortschreiten der Erkrankung; Größenzunahme bzw. Wachstum eines Tumors

**refraktär** = eine Erkrankung spricht nicht oder nicht mehr auf die angewandte Behandlung an

**Thrombozytose** = Anstieg der Thrombozyten (Blutplättchen) über den Normalwert hinaus

**Translokation** = genetische Veränderung, bei der ein Teil eines Chromosoms auf einen anderen übertragen wird

**Tumorsuppressorgene** = Gene, die die Entwicklung bösartiger Zellen verhindern bzw. unterdrücken

## Management indolenter Lymphome Behandlungsindikation und Therapiestrategien

aus: Im Focus Onkologie, 08.12.2014

In den letzten Jahren haben einige neue Substanzen die Therapieoptionen für indolente Lymphome bereichert. Erst kürzlich – in der zweiten Jahreshälfte von 2014 – wurden neue Zulassungen erteilt. Bei manchen Patienten scheint jedoch weiterhin eine „Watch and wait“-Strategie die beste Behandlung. Wichtig ist es, die Kriterien für die Therapieentscheidung zu kennen

Etwa 50 % aller Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) gelten als indolent oder niedrig maligne. NHL sind wiederum mit etwa 13.700 Neuerkrankungen im Jahr in Deutschland eine relativ seltene Tumorerkrankung – etwa 10-mal seltener als die jeweils häufigste Tumorerkrankung bei Frauen (Brustkrebs) oder bei Männern (Prostatakrebs). Allerdings nahm in den letzten Jahren die Inzidenz [AdR: Vorkommen, Häufigkeit] zu, die vermutlich auch mit der demografischen Entwicklung zusammenhängt: Viele indolente Lymphome sind typische Erkrankungen älterer Patienten.

Die Sicht auf indolente Lymphome hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte verändert. Früher galten diese Erkrankungen als unheilbar und wurden palliativ behandelt, um Symptome zu kontrollieren. Heute stehen neben der Chemotherapie effektive und zielgerichtete Medikamente zur Verfügung, die eine komplette Remission der Erkrankung erzielen und nicht wenigen älteren Patienten eine normale Lebenserwartung und gute Lebensqualität versprechen. Ein Meilenstein war die Einführung des gegen das Antigen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörpers Rituximab. Er

konnte als Kombinationspartner der Chemotherapie, als Monotherapie oder als Erhaltungstherapie die Prognose verbessern.

Aktuell hat eine neue Ära begonnen, da oral verfügbare und gut verträgliche Medikamente wie Idelalisib, Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase- $\delta$  (PI3K $\delta$ ), beim follikulären Lymphom oder der Bruton-Tyrosin-kinaseinhibitor (BTK) Ibrutinib beim Mantelzelllymphom erst kürzlich zugelassen wurden und die Behandlungsoptionen erneut bereichern.

### Definition für indolente Lymphome

Indolente Lymphome sind maligne Erkrankungen des lymphatischen Systems, die aus biologischer Sicht durch morphologisch reife Zellen und durch eine langsame Wachstumsrate gekennzeichnet sind. Aus klinischer Sicht sind lang anhaltende, stabile Krankheitsphasen auch ohne Therapie typisch. Der Begriff „indolentes Lymphom“ stammt im Gegensatz zu der Bezeichnung „aggressive Lymphome“ aus der „Kiel-Klassifikation“ maligner Lymphome, die in Deutschland und anderen Ländern zwischen 1974 und 1994 verwendet wurde. In der aktuellen WHO-Klassifikation wurde auf diese Unterscheidung bewusst verzichtet.

Früh zeichnete sich ab, dass biologische und klinische Kriterien nicht immer miteinander korrelieren. So wurde das Mantelzelllymphom aufgrund seiner reifzelligen Morphologie bis in die 1990er-Jahre als indolentes Lymphom angesehen. Bald wurde jedoch deutlich, dass der klinische Verlauf meist aggressiv ist, und die Therapiealgorithmen sich an denen für aggressive Lymphome orientieren müssen. Ein weiteres wichtiges Beispiel ist das follikuläre Lymphom (FL), das auf Basis seines Blastengehaltes in verschiedene Grade eingeteilt wird: Grad 1 und 2 sowie Grad 3a verlaufen meist indolent, Grad 3b eindeutig aggressiv.

Von klinischer Seite ist die Einteilung in indolent und aggressiv relevant, da sich abhängig hiervon das therapeutische Vorgehen unterscheidet. Aufgrund seiner Häufigkeit sind die Therapiealgorithmen für das follikuläre Lymphom auch für viele andere indolente Lymphome relevant. Die wichtigsten übrigen Vertreter sind das lymphoplasmazytische Lymphom und der Morbus Waldenström, die Gruppe der extranodalen und nodalen Marginalzonenlymphome und das kleinzellige lymphozytische Lymphom – eine nicht leukämische Variante der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) (Tab.1).

**Tabelle 1 Klinisch indolente B-Zell-Lymphome gemäß der WHO Klassifikation**

- Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom / chronische lymphatische Leukämie
- B-Zell-prolymphozytische Leukämie
- Splenisches Marginalzonenlymphom
- Haarzelleukämie
- Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie, nicht klassifizierbar\*
- Splenisches B-Zell-Lymphom der roten Pulpa\*
- Haarzelleukämie-Variante\*
- Lymphoplasmazytisches Lymphom
- Morbus Waldenström
- Schwerkettenerkrankungen
- Extranodales Marginalzonenlymphom des Mukosa-assoziierten Lymphgewebes (MALT)
- Nodales Marginalzonenlymphom
- Pädiatrisches nodales Marginalzonenlymphom\*
- Follikuläres Lymphom
- Pädiatrisches follikuläres Lymphom\*
- Primär kutanes Follikelzenterlymphom

\* *provisorische Entität*

Prinzipiell haben auch Patienten mit einer CLL oder mit bestimmten T-Zell-Lymphomen, besonders der Haut, einen klinisch indolenten Verlauf. Diese werden aber aus traditionellen Gründen nicht als typische Vertreter dieser Gruppe betrachtet, anders therapiert und daher auch in diesem Artikel nicht behandelt.

### Das follikuläre Lymphom

Das follikuläre Lymphom (FL) gilt als zweithäufigste Untergruppe der NHL, direkt nach den aggressiven diffus-großzelligen Lymphomen. Einer Erhebung der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister und des Robert-Koch-Instituts zufolge beträgt der Anteil der FL an allen NHL 18 % bei Männern und 22 % bei Frauen. FL werden am häufigsten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr diagnostiziert. Im Gegensatz zu vielen anderen Lymphomen sind Männer nicht häufiger betroffen als Frauen.

Typischerweise führen tastbar vergrößerte Lymphknoten an zugänglichen Stellen (Hals, Achselhöhle oder Leisten) zur Diagnose, häufig nachdem der Patient diese Befunde schon seit einer längeren Zeit bemerkt, aber nicht als Erkrankung wahrgenommen hat. Die Lymphknoten sind nicht schmerzhaft und haben bei Erstdiagnose meist noch nicht zu Komplikatio-

nen geführt, wie z. B. zur Kompression von Organen. Häufig ist der Allgemeinzustand nicht durch die Lymphomerkkrankung beeinträchtigt; B-Symptome zu Beginn der Erkrankung sind selten. Die große Mehrzahl aller Patienten befindet sich bei Diagnosestellung in den fortgeschrittenen Stadien III oder IV nach der sogenannten Ann-Arbor-Klassifikation.

### „Watch and wait“ am Beispiel des FL

Die Besonderheiten des FL – der häufig lange stabile therapiefreie Verlauf und das Auftreten bei älteren, zum Teil komorbiden Patienten – führten dazu, dass man die Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium seit Jahrzehnten nur bei Auftreten von Symptomen behandelt. Ein Argument hierfür war auch die Annahme, dass das fortgeschrittene FL zu den „unheilbaren“ Erkrankungen gehört, die trotz Standardtherapien auch spät rezidivieren können. In internationalen Leitlinien werden Empfehlungen für einen Therapiestart gegeben (z. B. die Kriterien der Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires [GELF]) (Tab. 2), die dem behandelnden Arzt und dem Patienten einen gewissen Spielraum lassen.

**Tabelle 2 GELF-Kriterien für den Therapiestart beim follikulären Lymphom**

- Tumordurchmesser > 7 cm
- Drei Lymphknoten in drei unterschiedlichen Arealen mit über 3 cm Durchmesser
- Symptomatische Milzvergrößerung
- Organkompression
- Aszites oder Pleuraerguss
- B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)
- Zytopenie einer oder mehrerer Reihen im Blutbild

*GELF = Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires*

Die „Watch and wait“-Strategie bei indolenten Lymphomen wurde durch zwei randomisierte Studien eindrucksvoll belegt. In einer Studie der „British National Lymphoma Investigation“ (BNLI) mit einer medianen Beobachtungszeit von 16 Jahren wurden 309 Patienten direkt nach Erstdiagnose entweder mit dem Alkylanz Chlorambucil behandelt oder es wurde abgewartet. Dabei zeigte sich kein Überlebensvorteil für eine der beiden Gruppen. Fast



20 % der Patienten erhielten im gesamten Beobachtungszeitraum keine Therapie, bei den über 70-Jährigen blieben 40 % (lebenslang?) ohne Therapie. In einer zweiten randomisierten Studie mit kürzerer Nachbeobachtungszeit wurde mit dem Alkylanz Prednimustin oder mit Interferon oder mit „watch and wait“ behandelt, ebenfalls ohne Vorteile im Gesamtüberleben für die behandelten Patienten.

Allerdings wird die Strategie immer wieder kritisch hinterfragt, nachdem sich die Lebenserwartung von Patienten mit FL wesentlich verlängert hat und zunehmend effektive Therapien zur Verfügung stehen. In einer neuen Studie des BNLI wurde „watch and wait“ mit zwei verschiedenen Therapieschemata einer Rituximab-Monotherapie verglichen.

Die Substanz hat seit ihrer Einführung durch hohe Effektivität sowie gute Verträglichkeit die Therapieergebnisse revolutioniert. Zwar verlängerte sich der Zeitraum bis zur Initiierung einer Chemotherapie unter Rituximab, allerdings zeigte sich bislang kein Überlebensvorteil. Somit bleibt unklar, ob eine frühzeitige Therapie nicht sogar die Ansprechrate zu einem späteren Zeitpunkt verschlechtert, besonders wenn ähnliche Medikamente verwendet werden. Zwar ist aufgrund der Vielzahl von neuen effektiven Therapien die Frage einer frühzeitigen Therapie immer noch aktuell – insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko für eine Progression. Aber aufgrund möglicher Langzeitnebenwirkungen und vor allem auch aus ökonomischen Erwägungen gibt es bis heute keinen Grund, die „Watch and wait“-Strategie aufzugeben.

### **Standardtherapie des folliculären Lymphoms**

Die Standardtherapie bei Behandlungsbedürftigkeit ist die Kombination aus einer Chemotherapie mit Rituximab. Insgesamt werden bis zu sechs Zyklen verabreicht. Die Addition des Antikörpers zur Chemotherapie verlängerte in mehreren Studien das progressionsfreie und auch das Gesamtüberleben. Prinzipiell stehen eine Reihe von Chemotherapien als Kombinationspartner zur Verfügung. In einer randomisierten Studie war aber die Anthrazyklin-haltige Therapie nach dem Schema R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) dem Anthrazyklin-freien Schema R-CVP (Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon) hinsichtlich der progressionsfreien Zeit überlegen. Eine Fludarabin-haltige Therapie (Fludarabin

und Mitoxantron) war ebenfalls effektiv, insgesamt aber deutlich toxischer.

R-CHOP ist allerdings nicht für jeden älteren Patienten geeignet. Insbesondere bei kardialen Vorerkrankungen ist Vorsicht geboten. In Deutschland wurde alternativ schon seit den 1990er-Jahren besonders von niedergelassenen Hämatonkologen Bendamustin verwendet. Das Alkylanz wurde bereits in den 1960er-Jahren in der ehemaligen DDR synthetisiert und war nach der deutschen Wiedervereinigung für viele Lymphome zugelassen. In einer randomisierten Studie, in der Rituximab plus Bendamustin (R-Bendamustin) mit R-CHOP verglichen wurde, sollte zunächst nur eine Nicht-Unterlegenheit gezeigt werden. R-Bendamustin erwies sich jedoch nicht nur als weniger toxisch (weniger Leukopenie, Infektionen, Neuropathie, keine Alopezie), sondern verlängerte auch das progressionsfreie Überleben. In den meisten aktuellen Studien wird R-Bendamustin als Standard betrachtet.

Im Anschluss an diese Chemotherapie ist seit 2010 die Erhaltungstherapie mit Rituximab – eine Infusion alle zwei Monate über zwei Jahre – zugelassen. Sie verlängert den Zeitpunkt bis zur Rezidivtherapie deutlich, allerdings hat sich bislang kein Überlebensvorteil gezeigt. Prinzipiell ist auch eine Konsolidierung direkt nach der Chemotherapie mit dem gegen CD20 gerichteten und mit Yttrium-90 gekoppelten Immunkonjugat Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan zugelassen, das in der Praxis aber deutlich seltener angewendet wird.

In der deutschen Studiengruppe für niedrig maligne Lymphome (GLSG) ist seit Ende der 1990er-Jahre versucht worden, eine Verbesserung der Prognose durch eine Konsolidierung mit hochdosierter Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (ASCT) zu erreichen. Zunächst war dieser Ansatz erfolgreich. Seit Einführung der Immunchemotherapie mit Rituximab hatte sich aber im randomisierten Vergleich kein signifikanter Überlebensvorteil mehr für die intensive Therapie gezeigt, sodass dieser Weg verlassen wurde.

Mit neuen Substanzen könnte aber eine Verbesserung gelingen. So zeigte sich in einer Phase-II-Studie mit der chemotherapiefreien Kombination aus dem Immunmodulator Lenalidomid und Rituximab (gerne auch R<sup>2</sup> genannt) eine Ansprechrate (komplette Remissionen bei 85 %), die scheinbar besser ist als nach herkömmlicher chemotherapiehaltiger Therapie. Die Ergebnisse einer großen randomisierten Studie werden jedoch noch erwartet.

## **Rückfälle beim folliculären Lymphom**

Bei Rückfällen nach der Erstlinienbehandlung steht heutzutage eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Verfügung. Prinzipiell kann eine Chemoimmuntherapie wie R-Bendamustin wiederholt werden, wenn sie zu einer langen (mindestens zwei Jahre anhaltenden) Progressionsfreiheit geführt hat. Es sind aber auch andere wirksame Kombinationen mit Antikörpern und Chemotherapie möglich, wie z.B. die beschriebenen Therapieschemata R-CVP, R-CHOP und R-Fludarabin. Prinzipiell ist bei geringem Remissionsdruck auch eine Monotherapie mit Rituximab möglich und effektiv. Außerdem ist die Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan zugelassen, die bei älteren Patienten vor allem wegen der einmaligen Applikation attraktiv ist.

Im Herbst 2014 wurde in Europa ein Medikament in Tablettenform für Patienten zugelassen, die auf zwei Vortherapien nur unzureichend angesprochen haben: der PI3Kδ-Inhibitor Idelalisib. In einer Phase-II-Studie sprachen 57 % der Patienten, die nach einer Chemoimmuntherapie innerhalb von sechs Monaten ein Rezidiv entwickelt hatten, auf die Therapie an – und das dann länger als zwölf Monate. Idelalisib ist insgesamt gut verträglich und beeinträchtigt das Blutbild nicht so stark wie eine Chemotherapie. Es kann sich aber vor allem bei längerer Anwendung eine chronische Diarrhö entwickeln.

Durch die Fortschritte bei der Therapie von Patienten mit FL werden intensive Therapien wie die autologe oder gar allogene Stammzelltransplantation deutlich seltener durchgeführt als noch vor zehn Jahren. Wenn ein jüngerer Patient ansonsten gesund ist und innerhalb von zwei Jahren nach einer Standardchemoimmuntherapie einen Rückfall erleidet, sollte, insbesondere bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren, eine Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation besprochen werden. In seltenen Einzelfällen mit sehr ungünstigem Verlauf kommt auch eine allogene Transplantation infrage. Allerdings dürfte sich durch die neuen Substanzen die Zahl dieser Patienten immer weiter reduzieren.

## **Besonderheiten bei anderen indolenten Lymphomen**

Basierend auf den umfassenden Erfahrungen in der Behandlung des folliculären Lymphoms werden die Therapiealgorithmen auch auf andere indolente Entitäten übertragen. So werden zum Beispiel das nodale Marginalzonenlymphom oder das kleinzellige lymphozytische

Lymphom ähnlich behandelt, nur über die Bedeutung einer Rituximab-Erhaltungstherapie gibt es noch Unklarheit. Die Ergebnisse der StIL-NHL 007-Studie sollen diese Frage beantworten – mittlerweile wurde die Rekrutierung für die Studie abgeschlossen.

Extranodale Marginalzonenlymphome haben eine gewisse Sonderstellung. Sie treten häufig lokal auf und sind daher auch durch eine lokale Therapie wie eine Exzision (z.B. bei Hautlymphomen) oder eine „Involved-field“-Bestrahlung (z.B. bei Magenlymphomen) kurativ behandelbar. Biologisch für die Pathogenese von Bedeutung ist ein oft chronischer Antigenstimulus, z.B. eine chronische Infektion mit *Helicobacter pylori* als Ursache der Magenlymphome, eine Augeninfektion mit *Chlamydia psittaci* bei konjunktivalen Lymphomen oder eine Hepatitis C beim splenischen Marginalzonenlymphom. Eine erfolgreiche Behandlung des Auslösers, z.B. eine Eradikationstherapie des *Helicobacter pylori*, kann zu einer kompletten Remission des Lymphoms führen. Heutzutage ist eine Resektion des Magens obsolet. Eine lokale Bestrahlung wird nur bei Versagen der Eradikationstherapie durchgeführt. Insgesamt scheint die Prognose dieser Lymphome günstig, im Verlauf können Spontanremissionen auftreten.

## **Morbus Waldenström**

Auch der Morbus Waldenström (WM) hat eine Sonderposition innerhalb der indolenten Lymphome. Denn durch das erhöhte Paraprotein IgM kommt es zu unterschiedlichen Symptomen, wie z.B. Hyperviskositätssyndromen mit Sehstörungen und anderen neurologischen Symptomen, Polyneuropathien, Amyloidose, Kryoglobulinämien (mit vaskulitischen Symptomen) oder Kältehämagglutininen, die manchmal eine Notfallbehandlung durch eine Plasmapherese notwendig machen. In der bislang größten randomisierten Studie mit 418 MW-Patienten war Fludarabin dem oralen Chlorambucil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen. Allerdings hat Fludarabin toxische Nebenwirkungen bei älteren Patienten, besonders wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist.

Da die Kombination von Rituximab plus CHOP die Prognose von Patienten mit WM verbessert hat, ist auch Rituximab als Monotherapie gerade bei älteren Patienten eine Option. Allerdings kann Rituximab in den ersten Wochen zu einer Zunahme des Paraproteins und zu einer Verschlechterung von Hyperviskositätssyndromen führen. R-Bendamustin

war bei einer Untergruppe von 41 Patienten mit WM in der StIL-NHL-003 Studie wirksam und in einer anderen Studie R-Fludarabin überlegen.

Eine weitere hochwirksame Therapiekombination ist die Immunchemotherapie bestehend aus Dexamethason, Rituximab und Cyclophosphamid (DRC), die bei hoher Wirksamkeit kaum myelosuppressiv wirkt. In einer großen europäischen, prospektiv-randomisierten Studie (ECWM-1) wird derzeit geprüft, ob die Wirksamkeit von DRC durch eine zusätzliche Bortezomib-Gabe weiter verbessert werden kann. Dabei wird keine Therapiekomponente mehr intravenös verabreicht: Dexamethason und Cyclophosphamid erhalten die Patienten oral, Rituximab und Bortezomib subkutan. Diese Studie wird durch das European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia (ECWM; <http://www.ecwm.eu/>) organisiert.

Bei den neuen Substanzen ist das Augenmerk auf den BTK-Inhibitor Ibrutinib gerichtet, der in einer Phase-II-Studie bei guter Verträglichkeit sehr effektiv war. Ibrutinib wurde von der amerikanischen Arzneimittelbehörde durch ein beschleunigtes Verfahren („break-through designation“) bei WM zugelassen. Das ECWM wird in Kürze eine Studie für rezidierte WM-Patienten aktivieren, in der prospektiv-randomisiert die Effektivität von Ibrutinib und Rituximab verglichen wird (ECWM-R1).

### **Die Pipeline – Hoffnung auf neue Medikamente**

In den letzten Jahren wurde eine Reihe innovativer neuer Ansätze entwickelt. Sie können die Therapie von Lymphomen grundlegend verändern und führten im Jahr 2014 erstmals auch zu einer Reihe von Neuzulassungen. Vorreiter ist die CLL mit den neuen Substanzen Ibrutinib, Idelalisib und dem gegen CD20 gerichteten Antikörper Obinutuzumab sowie einer Zulassungserweiterung für den ebenfalls gegen CD20 gerichteten Antikörper Ofatumumab in der Erstlinientherapie. Aber auch bei anderen indolenten Lymphomen finden rasche Entwicklungen statt.

Am vielversprechendsten ist der Ansatz mit Hemmstoffen des B-Zell-Rezeptor-Signalweges, der bei den meisten Lymphomen chronisch aktiviert ist und so ein therapeutisches Ziel darstellt. Im Oktober 2014 wurde in Europa der BTK-Inhibitor Ibrutinib bei der CLL und beim Mantelzelllymphom zugelassen. Bei folliculären Lymphomen und bei Morbus Waldenström gibt es präliminare Daten, die in den

USA zu einem beschleunigten Zulassungsverfahren bei Morbus Waldenström geführt haben. Der bereits erwähnte PI3K $\delta$ -Inhibitor Idelalisib hat einen Ansatzpunkt, der prinzipiell auch den B-Zell-Rezeptor-Signalweg betrifft und beim folliculären Lymphom und bei der CLL zugelassen ist.

In Studien werden derzeit eine Reihe weiterer vielversprechender Substanzen getestet, wie z. B. der BCL-2 Inhibitor ABT-199/GDC-199, der besonders bei der CLL und dem Mantelzelllymphom wirkt. Daneben gibt es eine Generation von zumindest in vitro effektiveren CD20-Antikörpern (Ofatumumab, Obinutuzumab) und Antikörperkonjugaten, die derzeit in Studien getestet werden. Meist sind diese Substanzen besser verträglich als eine konventionelle Chemotherapie und oft auch effektiver. Deshalb ist damit zu rechnen, dass sich das Management von indolenten Lymphomen in den nächsten Jahren noch weiter verbessern wird.

### **Informationsbroschüren für Patienten und Angehörige**

(alle Broschüren sind über die S.E.L.P. e.V. bzw. die angegebenen Bestelladressen zu beziehen)

### **Unterstützende Ernährungstherapien bei Krebserkrankungen**

Die 32-seitige Broschüre erklärt, warum ein guter Ernährungszustand bei einer Krebsbehandlung wichtig ist und zeigt, welche verschiedenen Ernährungsmöglichkeiten es gibt. Viele praktische Alltagstipps, wie sich z.B. Nährstoffmängel mit natürlicher Nahrung ausgleichen lassen oder Empfehlungen zu bestimmten Problemen wie Schluckstörungen oder Appetitlosigkeit runden die Broschüre ab. Auch auf die Frage, ob es eine „Krebsdiät“ gibt und warum eine solche „Diät“ nicht empfehlenswert ist, wird eingegangen. Wichtig ist auch der Abschnitt zur Verordnungsfähigkeit von Trinknahrung.

Hrsg: Berliner Krebsgesellschaft e.V., Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin, Tel. 0 30 - 2 83 24 00, [info@berliner-krebsgesellschaft.de](mailto:info@berliner-krebsgesellschaft.de)

### **Termine 2015**

#### **Termine Münster**

- 13.08.2015: offenes Gruppentreffen, RK
- 09.09.2015: offenes Gruppentreffen, UKM
- 08.10.2015: offenes Gruppentreffen, RK
- 11.11.2015: offenes Gruppentreffen, UKM

10.12.2015: offenes Gruppentreffen, RK  
Die Treffen finden jeweils um **18.30 Uhr** statt.  
In den „**geraden**“ Monaten **donnerstags**: Bibliothek Raphaelsklinik (RK), 5.Etage Altbau, Loerstr. 23  
In den „**ungeraden**“ Monaten **mittwochs**: Uniklinik Münster (UKM), Ebene 05 Ost, Raum 404

### **Termine Nürnberg**

24.07.2015: offenes Gruppentreffen  
25.09.2015: offenes Gruppentreffen  
27.11.2015: offenes Gruppentreffen

Treffpunkt: 15.00 Uhr, Kath. Stadtkirche Nürnberg, Vordere Sterngasse 1 (2. Etage, Lift vorhanden).

Information und Anmeldung:  
Heidrun Schmid, Tel. 09 11 - 41 44 79,  
Fax: 09 11 - 94 13 74 2

### **Bundesweite Termine**

**12./13.09.2015 Dortmund**  
Symposium der NHL-Hilfe e.V.

Nähere Informationen:  
Tel. 0 22 61 – 9 87 71 14  
nhl-hilfe@web.de

**18.09.2015 Ulm**  
8. Krebsinformationstag

Nähere Informationen:  
Med. Onkologische Tagesklinik des Universitätsklinikums Ulm

**26.09.2015 München**  
Krebs-Informationstag

Nähere Informationen und Anmeldung:  
lebensmut e.V.  
Tel. 0 89 – 44 00 7 49 18  
lebensmut@med.uni-muenchen.de

**02.-04.10.2015 Heidelberg**  
Junge-Leute-Seminar der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe im „Waldpiraten-Camp“

Nähere Informationen und Anmeldung:  
Tel. 02 28 – 6 88 46 21  
wieland@kinderkrebsstiftung.de

**24.10.2015 Heidelberg**  
Patiententag im Rahmen der Myelomtage

Nähere Informationen:  
www.myelomtage.de

**14.11.2015 Jena**  
Offene Krebskonferenz (OKK)

Nähere Informationen:

[www.krebsgesellschaft-thueringen.de/termine-anzeigen/events/offene-krebskonferenz-jena.html](http://www.krebsgesellschaft-thueringen.de/termine-anzeigen/events/offene-krebskonferenz-jena.html)

**21.11.2015 Karlsruhe**  
8. Patiententag „Leben mit Krebs“  
Nähere Information:  
Onkologischer Schwerpunkt Karlsruhe

**Das Team der S.E.L.P. e.V.  
wünscht Ihnen einen schönen Sommer!**

V.i.S.d.P: Annette Hünefeld