

Rundbrief 45

Münster - Nürnberg

Münster, im
Januar 2016

Inhalt

In eigener Sache

Jahreshauptversammlung 2016	1
Dank an unsere Spender	1
Selbsthilfeförderung gemäß § 20 Abs. 4 SGB V	1

Interessante Meldungen

Akute Lymphatische Leukämie (ALL): Blinicyto® jetzt in Europa zugelassen	1
Online Portal unterstützt junge Menschen mit Krebs	2
StudienHighlights zum fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom	2
Akute Myeloische Leukämie (AML): EU-Zulassung für Azacitidin erweitert	3
Gute Chancen mit intermittierender Imatinib-Gabe	3

Beiträge

Krebs überstanden - zurück in den Beruf	4
Chemotherapieinduzierte Polyneuropathie (CIPN)	5
Chronische Myeloische Leukämie	8
Chronische Lymphatische Leukämie	12
Kongressbericht vom 15. Internationalen Myelom- Workshop in Rom	17
Informationsbroschüren / Literatur	19
Termine / Veranstaltungshinweise	20

In eigener Sache

Jahreshauptversammlung mit Vortrag

Die Jahreshauptversammlung 2016 findet am **16. März um 18.30 Uhr** in der Universitätsklinik Münster statt. Ab 20 Uhr informiert Dr. Karsten Kratz-Albers, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie über „**Komplementär- und Alternativmedizin**“
In dem Vortrag erhalten Sie u.a. einen Überblick über verschiedene Ansätze. Daneben soll auch Zeit sein für eine angeregte Diskussion über eigene Erfahrungen.

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** die uns in diesem Jahr letztmalig mit einem Personalkostenzuschuss unterstützt.

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

2015 erhielten wir 698,44 € an Pauschalförderung (2014: 839,91 €) und 2.429,29 € (2014: 1.486,15 €) an Projektförderung von der AOK NordWest.

Interessante Meldungen

Akute Lymphatische Leukämie (ALL): Blinicyto® jetzt in Europa zugelassen

aus: aerztezeitung.de, 27.11.2015

Blinicyto® (Blinatumomab) hat von der Europäischen Kommission die Zulassung für zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer (Ph-), rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) erhalten, wie das Unternehmen Amgen mitgeteilt hat. Blinatumomab ist der erste klinisch validierte Vertreter der BiTE®-Plattform, einem neuen und innovativen Ansatz, der das körpereigene Immunsystem im Kampf gegen Krebs unterstützen kann, so das Unternehmen.

Die Marktzulassung des BiTE®-Antikörperkonstrukts Blinatumomab basiert auf den Ergebnissen von zwei Phase-II-Studien. In einer davon erreichten 42,9 Prozent der Patienten eine komplette Remission (CR) oder eine komplette Remission mit einer partiellen hämatologischen Erholung (CRh) bei Monotherapie mit Blinatumomab, heißt es in der Mitteilung.

Blinatumomab ist ein bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt, das spezifisch an CD19 bindet, welches auf der Oberfläche von Zellen exprimiert wird, die der B-Linie entstammen, und an CD3, welches auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. BiTE®-Antikörperkonstrukte repräsentieren eine Art von Immuntherapie, die dem körpereigenen Immunsystem hilft, maligne Zellen zu detektieren [AdR: entdecken] und zielgerichtet anzugreifen.

Die modifizierten Antikörperkonstrukte wurden so entwickelt, dass sie an zwei unterschiedliche Zielstrukturen gleichzeitig binden und so T-Zellen und Krebszellen zusammenbringen. BiTE®-Antikörperkonstrukte helfen dabei, die T-Zellen in Reichweite der Zielzellen zu bringen, damit sie Toxine injizieren und den Zelltod der Krebszellen auslösen.

Blinatumomab hat, so das Unternehmen, von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA als Therapie den Breakthrough-Status verliehen bekommen und wird somit vorrangig geprüft. Die Substanz wurde in den USA für die Behandlung der Philadelphia-Chromosom negativen (Ph-), rezidivierten oder refraktären B-Vorläufer ALL zugelassen.

Online Portal unterstützt junge Menschen mit Krebs

Quelle: Newsletter Deutsches Ärzteblatt, 25.11.2015
Hilfe bei der Lebensbewältigung will die „Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs“ Patienten mit einem neuen Online-Portal geben. „Zu den unmittelbaren medizinischen Implikationen einer Krebsdiagnose kommt bei jungen Menschen mit Krebs ein signifikant erhöhtes Armutrisiko, das die ohnehin schon extrem schwierige Situation noch deutlich verschärft“, erläuterte der Kuratoriumsvorsitzende der Stiftung, Mathias Freund. Junge Erwachsene seien mit den sozialen Folgen einer schweren Erkrankung während Ausbildung, Studium oder zu Beginn des Arbeitslebens „praktisch immer überfordert“, betonte er.

Die Stiftung hat daher in den vergangenen Monaten mit Medizinern, Juristen, IT-Spezialisten und Patienten das „Junge Krebsportal“ entwickelt. Es eröffnet über das Internet einen schnellen Zugang zu Experten in ganz Deutschland. Nach Einrichtung des persönlichen Datenbereichs, Formulierung der Anfrage und Erfassung von Basisinformationen für die Beratung wird der Kontakt zwischen Patienten und Beratern hergestellt.

Die Probleme können im Chat, telefonisch und über die persönliche Vorstellung beim Berater in räumlicher Nähe angegangen werden. Da-

bei geht es nicht um die medizinische Behandlung der Erkrankung, sondern um Hilfe bei speziellen sozialen Problemen. Die über das Portal vermittelten Experten können zum Beispiel bei Anträgen und den dazugehörigen Fristen Rat und Hilfe geben.

Das Expertenteam besteht aus Sozialmedizinern, die ehrenamtlich für die Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs tätig sind. Als Mitglieder des Arbeitskreises „Onkologische Rehabilitation“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie eV besitzen sie laut der Stiftung eine fundierte Expertise und sind mit den aktuellen Entwicklungen unter anderem im Bereich des Sozialrechts vertraut.

Neben der Beratung von jungen Menschen mit Krebs soll das Projekt auch helfen, die künftige Versorgung der Betroffenen zu verbessern. Durch eine wissenschaftliche Auswertung sollen die besonderen Problemlagen der jungen Patienten analysiert werden. „Mit Zustimmung der Patienten wollen wir durch die Analyse der aktuellen Situation bestehende Defizite in der Versorgung aufdecken und notwendige Verbesserungen formulieren“, erläutert Freund.

StudienHighlights zum fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom

aus: Update Onkologie, 05.11.15, Quelle: springer-medizin.de

Mit der Entwicklung eines CD-30-Antikörpers als Carrier, der ein Chemotherapeutikum direkt in die Tumorzelle einbringt, steht seit einiger Zeit ein neues Prinzip für die Therapie des Hodgkin-Lymphoms zur Verfügung, das in Studien in immer mehr Indikationen untersucht wird.

Bei rezidiviertem/refraktärem Hodgkin-Lymphom (HL) gehört die autologe periphere Blutstammzelltransplantation (APBSCT) nach zwei Zyklen einer Induktions-Chemotherapie zum Standard, das progressionsfreie Überleben (PFS) nach drei Jahren liegt aber bisher nur bei etwa 50% und für Hochrisikopatienten womöglich noch niedriger. Die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nach der APBSCT mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab-Vedotin (BV) kann helfen, auch bei Hochrisikopatienten diese Marke zu erreichen, wie die AETHERA-Studie zeigen konnte.

Sie umfasste Patienten, die bereits in der ersten Linie bereits therapierefraktär gewesen waren oder ein Frührezidiv bereits innerhalb von zwölf Monaten nach der Therapie erlitten hatten und einen extranodalen Befall aufwiesen. Das PFS lag im Median bei 42,9 Monaten, in der Placebo-Gruppe bei 24,1 Monaten. Das Progressionsrisiko wurde damit bei Therapie mit 16 Zyklen BV um 43% reduziert (Hazard Ratio [HR] 0,57,

95% Konfidenzintervall [KI] 0,40 – 0,81; p = 0,0013). Ein Unterschied im Gesamtüberleben konnte wie zuvor bei Studien zur Stammzelltransplantation in dieser Situation nicht gezeigt werden, betonte Prof. Dr. Peter Borchmann, Köln. Allerdings war ein Cross-over möglich, was Unterschiede langfristig nivelliert.

Die Toxizität war nicht unerheblich. BV war insbesondere mit mehr peripheren sensorischen und motorischen Neuropathien assoziiert. Aber auch in der Placebogruppe war die Langzeittoxizität hoch. Schwere persistierende [AdR: fortbestehende] Neutropenien, ein anhaltend erhöhtes Infektionsrisiko, eine anhaltende schwere Fatigue und eine lange anhaltende Lungentoxizität zeigen laut Borchmann, wie stark die BEAM-Chemotherapie (Carmustin [BCNU], Etoposid, Cytarabin, Melphalan) im Rahmen der Stammzelltherapie die Patienten belastet.

Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat BV auf Basis der AETHERA-Studienergebnisse am 17. August 2015 für die Therapie nach autologer Stammzelltransplantation beim Hochrisiko-Hodgkin-Lymphom zugelassen, eine Zulassung durch die europäische Arzneimittelagentur EMA steht noch aus.

Auf dem Weg in die Erstlinie?

Auch in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HL wird BV derzeit untersucht. Weil, wie sich initial zeigte, BV wegen hoher pulmonaler Toxizität nicht mit Bleomycin kombinierbar ist, wird es inzwischen in der Phase-III-Studie Echelon I nur mit AVD (Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin) kombiniert und mit ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) verglichen. Die Studie rekrutiert derzeit weltweit, so Borchmann.

Die deutsche Hodgkin-Studiengruppe geht einen anderen Weg und untersucht in der HD21-Studie ein modifiziertes eskaliertes BEACOPP-Regime in Kombination mit BV im Vergleich zum herkömmlichen eskalierten BEACOPP. Im BrECADD-Regime entfällt wiederum Bleomycin und die Etoposiddosis wird um ein Viertel verringert, die Doxorubicindosis leicht erhöht. Zusätzlich zu BV erfolgt die zusätzliche Gabe von Dacarbazin und Dexamethason.

Das Regime wurde in der Phase-II-Studie „targeted BEACOPP“ geprüft. Dort waren mit diesem Regime vergleichbar gute Ansprechraten wie in der Studie HD18 erreicht worden, wobei mit BrECADD mehr Patienten die geplante Dosis bis zum Schluss erhielten als bei einem nur leicht modifizierten mit BV kombinierten BEACOPP-Regime (BrECAPP). „BrECADD ist einfacher“, war Borchmanns Eindruck. Auch akute, schwere Toxizitäten traten weniger auf. 33% der Patienten entwickelten zwar eine perip-

here Neuropathie, die aber meist leicht- bis mittelgradig war und sich noch unter der Chemotherapie in allen Fällen wieder zurückbildete.

Die jetzt anlaufende HD21-Studie sieht zwei Zyklen BrECADD oder eskaliertes BEACOPP vor und nach einem PET-Staging weitere vier Zyklen des jeweiligen Regimes. Bei positivem PET-Befund erhalten die Patienten eine Bestrahlung, auf die bei negativem Befund verzichtet wird. Die Studie zielt auf den Nachweis einer Nichtunterlegenheit in der Wirksamkeit und eine Überlegenheit hinsichtlich der akuten Tolerabilität. „Ein PFS von 91% über fünf Jahre, wie es mit eskaliertem BEACOPP erreicht wird, kann man nicht schlagen“, erläuterte Borchmann. „Aber eine bessere Verträglichkeit wäre ein bedeutsamer Vorteil.“

Akute Myeloische Leukämie (AML): EU-Zulassung für Azacitidin erweitert

aus: Ärzte Zeitung-Newsletter, 04.11.2015

Azacitidin (Vidaza®) hat die EU-Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren mit akuter myeloischer Leukämie (AML) erhalten, wie das Unternehmen Celgene International Sàrl mitgeteilt hat.

Das Medikament ist jetzt zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 65 Jahren mit AML mit > 30 Prozent Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Die Zulassung basiert auf Daten der Studie AML-001 bei Patienten ab 65 Jahren mit AML mit > 30 Prozent Knochenmarkblasten. Azacitidin plus Best Supportive Care (n=241) wurde mit konventionellen Therapieregimes (n=247) verglichen.

Das mediane Gesamtüberleben, primärer Studienendpunkt, betrug 10,4 Monate bei Patienten der Azacitidin-Gruppe im Vergleich zu 6,5 Monate bei Patienten mit konventioneller Behandlung, so das Unternehmen. Die Ein-Jahres-Überlebensrate mit Azacitidin beziehungsweise konventioneller Behandlung lag bei 46,5 Prozent beziehungsweise 34,2 Prozent.

CML: Gute Chancen mit intermittierender Imatinib-Gabe

aus: Update Onkologie, 07.10.15

Optimales und stabiles Ansprechen vorausgesetzt, können Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) auch intermittierend [=mit Unterbrechungen] mit Imatinib behandelt werden. Die Erfolgchancen liegen laut Studienergebnissen bei etwa 50%.

Acht von zehn Patienten mit Philadelphia- und BCR-ABL1-positiver chronischer myeloischer Leukämie leben mehr als fünf Jahre nach der Diagnose noch. Zu verdanken ist das dem Einsatz des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib. 20–40% erreichen ein tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response, DMR), also einen BCR-ABL-Wert von 0,01% oder darunter. Etwa die Hälfte dieser Patienten erreichen sogar eine stabile, therapiefreie Remission (TFR).

Einen Monat Medikation, einen Monat frei

50% und mehr der Patienten können die Therapie aber nicht abbrechen. Gemäß herrschender Ansicht müssen sie lebenslang Imatinib einnehmen. Die Frage der langzeitigen Dosierung nach dem Erreichen eines stabilen, optimalen Ansprechens ist allerdings nicht so gut untersucht wie das Vorgehen bei TFR. Italienische Hämatologen, angeführt von Domenico Russo von der Universität Brescia, haben daher das Konzept einer intermittierenden Imatinib-Gabe getestet. 76 Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber nahmen an der Studie teil. Sie hatten bereits mindestens zwei Jahre täglich Imatinib in einer Dosis von 200–600 mg eingenommen und unter dieser Behandlung eine vollständige zytogenetische Response (Complete Cytogenetic Response [CCyR]; keine Philadelphia-positiven Metaphasen unter mindestens 20 Metaphasen oder < 1% BCR-ABL1-positive unter mindestens 200 Kernen) erreicht. Alle bis auf einen Patienten befanden sich zudem in guter molekularer Remission (Major Molecular Response [MMR]; ≤ 0,1% BCR-ABL1-Transkripte). Sie wurden nun auf ein Therapieregime umgestellt, bei dem auf eine einmonatige Einnahme des Medikaments ein Monat ohne Therapie folgte.

Die Nachbeobachtung dauerte mindestens sechs Jahre. Während dieser Zeit ging bei 16 Patienten (21%) die vollständige CCyR und die MMR verloren, bei weiteren 16 (21%) nur die MMR. Daraufhin wurden sie auf die frühere Dauergabe von Imatinib zurückgesetzt. Die CCyR und die MMR stellten sich daraufhin wieder ein. Neun Patienten verstarben in der Nachbeobachtungszeit, ohne dass aber die CML fortgeschritten gewesen wäre.

Nebenwirkungen halbiert

Die Chance, nach sechs Jahren noch gemäß dem intermittierenden Regime behandelt zu werden, betrug 48% (95%-Konfidenzintervall 35–59%). Die intermittierende Gabe von Imatinib reduzierte die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zur Dauertherapie um die Hälfte.

„Für CML-Patienten, die optimal und stabil auf die Behandlung ansprechen, ist eine intermittierende Imatinib-Einnahme durchaus praktikabel“,

schreiben Russo und Kollegen. Die Erfolgsaussichten lägen bei ungefähr 50%. Und sicher sei das Vorgehen auch, weil Patienten mit Rückfällen wieder zu einem optimalen Ansprechen verholfen werden könne. Die Forscher wollen nun ausprobieren, ob auch ein Schema mit einmonatiger Gabe und dreimonatigem Aussetzen funktioniert.

Beiträge

Krebs überstanden - zurück in den Beruf

aus: Newsletter Dezember 2015 der Deutschen Krebsgesellschaft, ein Beitrag von Maria Rösler

Die Krebsbehandlung ist abgeschlossen, die medizinische Reha auch – langsam kehren die gewohnten Kräfte zurück. Nun wollen viele Krebspatienten auch beruflich wieder Fuß fassen. An den Arbeitsplatz zurückzukehren ist ein wichtiger Schritt zurück in den Alltag, der sich positiv auf das Selbstbewusstsein und Selbstwertgefühl auswirken kann. Das Gefühl im Arbeitsleben gebraucht zu werden ist wichtig für die Lebensqualität und damit verbundenen sozialen Kontakte sowie finanzielle Absicherung der Krebspatienten: Über 60 Prozent der Betroffenen kehren nach der Behandlung zurück in den Beruf.

Doch die Folgen der Erkrankung und der Therapie sind nach wie vor spürbar. Viele Krebspatienten fühlen sich auch nach Abschluss der Therapie schnell erschöpft oder leiden unter den Nebenwirkungen von Medikamenten. Auch fällt es nicht leicht, nach solch einem emotionalen und körperlichen Ausnahmezustand wieder in die Normalität zurück zu finden. Schnell stellt sich Unsicherheit ein: Schaffe ich das? Leichter fällt der Wiedereinstieg, wenn man sich gut darauf vorbereitet.

Erster Schritt:

Selbsteinschätzung und Zielbestimmung

Wer eine Rückkehr in den Job plant, sollte zunächst ehrlich mit sich selbst sein und für sich eine Antwort auf diese Fragen finden: Wie belastbar bin ich? Kann ich schon wieder voll einsteigen, oder wäre Teilzeit nicht die bessere Lösung? Kann ich das noch, was ich vorher konnte? Ist eventuell eine Umschulung nötig? Welche meiner bisherigen Aufgaben kann ich übernehmen? Welche Arbeitsbedingungen brauche ich?

Die weitere Strategie richtet sich danach, wie die Antwort auf diese Fragen ausfällt. Für manche stellt der unfreiwillige Einschnitt auch eine Gelegenheit dar, sich beruflich umzuorientieren. Sich darüber bewusst zu werden, wo man steht und was man selbst möchte, ist auf jeden Fall eine gute Grundlage für das Gespräch mit dem Arbeitgeber. Hilfreich ist es, möglichst früh mit

dem Arbeitgeber über die Rückkehr sprechen. Das erleichtert dem Vorgesetzten die Planung.

Langsam Fuß fassen:

Das Hamburger Modell

Unternehmen sind in Deutschland dazu verpflichtet, ein betriebliches Eingliederungsmanagement zu organisieren. Hier hat sich für gesetzlich Krankenversicherte das sogenannte Hamburger Modell etabliert. Diesem Konzept zufolge steigert man die Arbeitsleistung langsam – von wenigen Stunden am Tag bis zu einer Voll- oder Teilzeitbeschäftigung. Dazu erstellt der Patient zusammen mit dem behandelnden Arzt bzw. dem Rehabilitationsarzt oder dem Betriebsarzt und dem Arbeitgeber einen Eingliederungsplan.

Der Arbeitgeber ist während der Zeit der Wiedereingliederung nicht verpflichtet, ein Gehalt zu zahlen. Deshalb erhält der Patient in dieser Zeit entweder Krankengeld oder Übergangsgeld, abhängig davon ob die Krankenkasse oder Rentenversicherung die Träger der Maßnahme sind.

Da es sich bei Krebs um eine chronische Erkrankung handelt, haben viele Betroffene auch die Möglichkeit einen Antrag auf Schwerbehinderung zu stellen. Schwerbehinderte genießen meist einen besonderen Kündigungsschutz u. andere Vorteile, z. B. bis zu 5 Tage mehr Urlaub, einen Steuerfreibetrag. Zuständig für die Antragstellung sind die Versorgungsämter.

Berufliche Rehabilitation

Unterstützung für den Wiedereinstieg erhalten Betroffene, aber auch Arbeitgeber im Rahmen der beruflichen Rehabilitation („Leistung zur Teilhabe am Arbeitsleben“) von der gesetzlichen Rentenversicherung. Dazu zählen alle Reha-Maßnahmen zur Förderung der Berufstätigkeit von kranken Menschen. Die Leistungen sollen dazu dienen, den Arbeitsplatz möglichst zu erhalten oder – falls notwendig – neue Berufschancen zu eröffnen. Wer beispielsweise bestimmte Hilfsmittel oder technische Geräte für seinen Arbeitsplatz benötigt, kann bei der Rentenversicherung die Übernahme der Kosten beantragen. Die meisten dieser Leistungen sind allerdings Ermessensleistungen – d. h. die Behörde entscheidet darüber individuell.

Beratung in Anspruch nehmen

Manche Betroffene fühlen sich allerdings von der Vielzahl der Dinge, die nun zu beachten sind, überfordert oder generell beim Wiedereinstieg in den Beruf alleine gelassen. Während der Therapie hatten Freunde, Familie und Kollegen viel Verständnis aufgebracht – doch danach fällt es ihnen vielleicht schwer, zu verstehen, dass die Erkrankung bzw. die Therapie auch Langzeitfolgen mit sich bringen kann. Zögern Sie in dieser Lage nicht, Hilfs- und Beratungsangebote in An-

spruch zu nehmen. Die Landeskrebsgesellschaften bieten auch in Ihrer Nähe psychosoziale Beratungen an oder können hilfreiche Kontakte vermitteln. Eine Liste aller Landeskrebsgesellschaften erhalten Sie über unsere Geschäftsstelle.

Mit Kollegen über die Krankheit reden?

Vor dem ersten Arbeitstag ist es wichtig zu überlegen, ob man mit den Kollegen über die Erkrankung reden möchte und wie man mit möglichen Fragen der Kollegen umgehen will. Wer sich vorab Antworten überlegt, beugt möglicherweise unangenehmen Situationen vor. Manche Kollegen leisten sicherlich gerne Unterstützung – sofern sie wissen, wo welche benötigt wird.

Die ersten Wochen:

Mit den Kräften haushalten

In den ersten Wochen sollte der Rückkehrer gut mit seinen Kräften haushalten. Wer gleich alles gibt, mutet sich möglicherweise zu viel zu. Niemand erwartet, dass Krebspatienten sofort wieder zu 100 Prozent einsatzfähig sind. Und bei aller Anstrengung sollte man nicht vergessen: Eine Rückkehr in den Beruf bedeutet auch, den Krebs – zumindest ein Stück weit – besiegt zu haben.

Chemotherapieinduzierte Polyneuropathie (CIPN)

aus: Update Onkologie 29.10.2015

Entwickeln Krebspatienten eine chemotherapieinduzierte Polyneuropathie (CIPN), verringert dies nicht nur deren Lebensqualität, sondern es kann auch die medizinische Therapie negativ beeinflussen. Bisher gibt es keine zufriedenstellende präventive oder symptomatische Behandlung. Vielversprechend erweisen sich nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen jedoch bewegungstherapeutische Ansätze wie Sensorik- und Vibrationstraining.

Die CIPN ist eine der häufigsten und zugleich klinisch relevantesten Nebenwirkungen der Krebstherapie. Sie kann als paraneoplastische Manifestation in Erscheinung treten, viel häufiger jedoch sind neurotoxische Zytostatika wie Platin-derivate, Taxane, Vincaalkaloide, Bortezomib und Thalidomid dafür verantwortlich. Diese Chemotherapeutika gehören überwiegend zum Bestandteil der Erstlinienchemotherapie bei einer Vielzahl solider Tumoren sowie Systemerkrankungen. Dementsprechend sind etwa die Hälfte der Lymphom-, Leukämie-, Brustkrebs- und Kolorektalkarzinompatienten von einer CIPN betroffen.

Abhängig von der Pathophysiologie und dem entsprechenden Schädigungsmechanismus treten funktionelle und strukturelle Schädigungen der motorischen, sensorischen und gelegentlich

auch autonomen Nervenfasern auf. Das Symptomspektrum und der Verlauf der CIPN orientieren sich demzufolge am jeweiligen Agens.

Es beginnt jedoch meist mit den CIPN-typischen distalen, symmetrischen, sensiblen Empfindlichkeitsstörungen (Kribbel-Parästhesien, Abb.1). Des Weiteren können Symptome wie Taubheitsgefühl, reduziertes Vibrationsempfinden, abgeschwächter oder erloschener Muskeleigenreflex (meist Achillessehnenreflex) und Schmerzen auftreten.

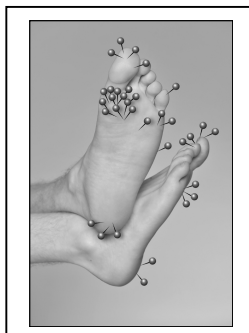


Abb. 1
Oft sind „pins and needles sensations“, besonders am Großzehballen, das erste Merkmal einer Polyneuropathie.

©Patricia Heck/Ausdrucksstark

Diese Symptome führen beim Patienten zu einer reduzierten Gleichgewichtskontrolle, einem unsicheren Gang und minimieren die Mobilität und Autonomie der Patienten, was letztlich die Lebensqualität beeinträchtigt. Die bisherigen Optionen zur Behandlung der Nebenwirkungen sind einerseits eine Dosisreduktion oder gar ein Therapieabbruch und andererseits eine Symptombehandlung durch weitere Medikation (z. B. Pregabalin, Amifostin). Auch rehabilitative Maßnahmen wie die physikalische Therapie oder Elektrotherapie zeigen bisher keine Evidenz. Eine Balance zwischen der Therapiemaximierung und der Lebensqualität zu generieren, ist daher eine große Herausforderung.

Behandlungsoptionen einer CIPN

Zur Therapie der CIPN gibt es derzeit kein einheitliches Konzept. Grundsätzlich werden zwei Ansätze verfolgt. Im Rahmen der Primärprävention sind bislang diverse neuroprotektive Maßnahmen untersucht worden wie beispielsweise Medikamente (z. B. Pregabalin, Amifostin), Vitamine (E/B) oder Elektrolytinfusionen (Kalzium/Magnesium). Des Weiteren wurden Strategien zur symptomatischen Behandlung der CIPN untersucht, wie z. B. Antidepressiva und Antikonvulsiva oder Elektrotherapie.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse dieser Studien jedoch sehr unbefriedigend. Keine der bislang untersuchten Mittel oder Methoden vermochten, eine CIPN zu verhindern oder deren Symptome adäquat zu behandeln. Im Gegenteil, viele der Medikamente bringen zusätzliche Nebenwirkungen mit sich. Lediglich die Schmerzmedikation führt häufig zur Linderung. Die anderen so relevanten sensorischen und

motorischen Nebenwirkungen hingegen werden nur unzureichend oder gar nicht tangiert.

Bewegungsinterventionen als Therapiekonzept

Vielfersprechend hingegen scheinen nach neuesten Erkenntnissen bewegungstherapeutische Ansätze in der Onkologie zu sein.

Ergotherapie, Stimulations- und Koordinationsübungen

Anhand erster subjektiver Patientenbefragungen, welche die Effektivität der Behandlungsmaßnahmen auf die Symptome der CIPN in der onkologischen Rehabilitation untersuchten, wurde festgestellt, dass Ergotherapie (z. B. durch Granulat gehen) sowie Stimulations- und Koordinationsübungen im Rahmen der Physiotherapie als am wirkungsvollsten empfunden wurden.

Sensomotorik-, Ausdauer- und Krafttraining

Erstmals fanden Fiona Streckmann und Kollegen in einer randomisierten, kontrollierten Studie einen positiven Effekt einer Bewegungsintervention – bestehend aus Sensomotorik-, Ausdauer- und Krafttraining – auf sensorische und motorische Nebenwirkungen der CIPN wie die periphere Tiefensensibilität und Gleichgewichtskontrolle.



Abb. 2 Das Sensomotoriktraining führt z. B. zu einer besseren Gleichgewichtskontrolle und hilft damit, das Sturzrisiko zu reduzieren.

© Fiona Streckmann, Köln

Studien an gesunden Probanden weisen darauf hin, dass insbesondere das Sensomotoriktraining (Abb.2, Infobox) einen großen Einfluss auf neuronale Strukturen haben kann. Neuronale Anpassungsreaktionen, die durch Sensomotoriktraining stimuliert werden können, führen langfristig zur Induktion neuronaler Plastizität spinaler und supraspinaler Strukturen im zentralen Nervensystem.

So kann Sensomotoriktraining beispielsweise eine supraspinale Reorganisation induzieren und neuromuskuläre Strukturen nach Verletzungen zur Regeneration anregen. Durch eine Verbesserung der Propriozeption, der intramuskulären Koordination und der Gleichgewichtskontrolle kann es das Sturz- und Verletzungsrisiko minimieren.

Streckmann und Kollegen fassten in einem systematischen Review die Datenlage über die

Effekte von Trainingsinterventionen bei Patienten mit peripherer Neuropathie zusammen. Dabei stellte sich heraus, dass Gleichgewichtstraining das Potenzial hat, sowohl die sensorischen als auch die motorischen Symptome einer toxisch induzierten Polyneuropathie zu verbessern. Dies unterstreicht somit die Bedeutung des Sensomotoriktrainings.

Ausschließliches Krafttraining oder die Kombination aus Kraft und Ausdauer haben bei toxisch induzierten Neuropathien wie der CIPN keine Effekte gezeigt. Entscheidend sind folglich die Art der Übungen sowie deren Dauer, Intensität und Durchführung.

Vibrationstraining

Ähnlich vielversprechend könnte das Vibrationsstraining sein. Diese Trainingsform regt ebenfalls zur neuronalen Adaptation an, indem es die Gesamtheit aus Afferenz und Efferenz anspricht (Infobox). Bei älteren, gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass sich nach der Teilnahme am Vibrationstraining das Gangbild verbessert und das Sturzrisiko verringert hatten. Vibrationsstraining hat einen positiven Einfluss auf die atrophie Skelettmuskulatur, führt zu einer Verbesserung der isometrischen Kraft und stärkt die posturale Kontrolle. Zusätzlich hat das Vibrationstraining zur Reduktion von Schmerzen beigetragen.

In einer aktuellen Studie von Kyoungjin Lee und Kollegen konnten positive Effekte von einem sechswöchigen Vibrationstraining auf die statische und dynamische Gleichgewichtskontrolle, Kraft und das Sturzrisiko bei neuropathischen Diabetikern nachgewiesen werden.

Zwei aktuelle Studiendesigns

Aktuell untersuchen wir im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Pilotstudie (VICE-Studie, n = 40) isoliert das Sensomotoriktraining sowie das Vibrationstraining im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und einer nach Alter und Geschlecht abgeglichenen, gesunden Kontrollgruppe. Patienten mit einer bereits bestehenden, neurologisch gesicherten CIPN werden in einer der drei Studienarme randomisiert. Patienten der Interventionsgruppen erhalten zweimal pro Woche ein supervidiertes Training bestehend entweder aus Sensomotorik- oder Vibrationsübungen. Patienten der Kontrollgruppe müssen die Dauer der Studie (sechs Wochen) abwarten und dürfen im Anschluss an die Postmessung an einer der Interventionen teilnehmen.

Mangels Normwerten in der Onkologie sowie einer altersbedingten Degeneration der peripheren Nervenfasern werden ebenfalls nach Alter und Geschlecht abgeglichene, gesunde Probanden gemessen. Bisher zeigt sich, dass beide Trainingsinterventionen mit CIPN-Patienten gut durchführbar sind. Erste Auswertungen zeigen

deutliche Effekte zur Reduktion einer CIPN, subjektiv wie objektiv, sowohl in der Vibrations- als auch in der Sensomotorikgruppe. Des Weiteren analysieren wir derzeit in einer laufenden Studie den präventiven Effekt der genannten Bewegungsinterventionen auf die Oxaliplatin- und Vincaalkaloid-induzierte CIPN (STOP-Studie).

Aussicht

Die hier vorgestellte VICE-Studie steht kurz vor dem Abschluss. Nach den bisherigen Erkenntnissen ist das Potenzial der Bewegungstherapie für eine Besserung der CIPN-Symptome nicht zu vernachlässigen. Weitere Studien müssen natürlich die genannten Hypothesen stützen sowie die bisherigen Ergebnisse bestätigen.

Des Weiteren bleibt zu klären, inwiefern sich die optimale Trainingssteuerung für beide Trainingsmethoden gestaltet. Sollten sich die positiven Effekte auf die Symptome der CIPN durch beide Therapieformen bestätigen, wäre eine Translation in die Versorgung ohne großen Aufwand möglich.

Therapieempfehlungen nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand

Das Sensomotoriktraining kann zu neuronalen Adaptationen führen, weil es die Gesamtheit aus Afferenz und Efferenz anspricht. Es verbessert die Reizaufnahme, Weiterleitung, Verarbeitung und adäquate neuromuskuläre Reaktion. Zunächst lernt der Patient den korrekten Stand (leicht gebeugte Knie, aufrechter Oberkörper, Arme hängend oder in die Hüften gestemmt). Begonnen wird dann mit einfachen Übungen, deren Komplexität im Verlauf gesteigert werden kann.

Das Training umfasst z. B. den Einbeinstand, später auch auf instabileren Unterstützungsflächen wie etwa einer Airex-Matte oder einem Therapiekreis (Abb.2), mit geschlossenen Augen oder Zusatzaufgaben. Für eine neuronale Anregung ist v. a. auf eine ausreichende Regenerationszeit zu achten. Daher ist die optimale Übungsdauer relativ kurz (20–40 Sekunden) und es sollten ausreichend Pausen (1–4 Minuten) zwischen den Übungsblocks eingehalten werden. Das Training sollte supervidiert erfolgen und zwei- bis höchstens sechsmal pro Woche stattfinden. Zu Beginn sind 3–5 Übungsserien optimal, später kann die Zahl auf bis zu acht erhöht werden.

Beim Vibrationstraining werden mechanische Schwingungen auf das muskuloskeletale System übertragen. Um die Resonanzschwingung der Vibrationsplatte auf die untere Extremität zu beschränken, steht der Patient auf einer seitenalternerenden Platte, beugt die Knie leicht und verlagert 80 % seines Gewichtes auf den Vorfuß. Entscheidend ist die Hertzfrequenz, daneben sind die Körperhaltung, Amplitude und Dauer der Vibration von Bedeutung.

Um neuronal anzuregen, muss Studienergebnissen zufolge mit einer Frequenz über 18 Hertz

(Hz) trainiert werden. Deshalb wird üblicherweise mit einer Frequenz von 18 Hz begonnen. In ständiger Absprache mit dem Patienten wird dann in erster Linie die Frequenz gesteigert. Daher sollte auch dieses Training stets supervidiert erfolgen. Die optimale Trainingssteuerung bzw. die Frage, bis zu welcher Frequenz mit neuropathischen Patienten trainiert werden kann, wird derzeit in einer Studie untersucht. Bislang gibt es hierfür keine Evidenz. Daher sollte sich das Training an dem bisherigen Studienprotokoll und dem Sensomotoriktraining orientieren.

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS). ASORS im Internet: www.asors.de

Chronische Myeloische Leukämie

aus: DLH-Info 58; Aufbereitung des Vortrags „Chronische Myeloische Leukämie“ auf dem DLH-Kongress, 20./21. Juni 2015 in Bonn. Referent: Dr. Viktor Janzen, Universitätsklinikum Bonn, Med. Klinik III, Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn, viktor.janzen@ukb.uni-bonn.de

Einleitung

Vor mehr als hundertfünfzig Jahren hat der deutsche Mediziner Rudolph Virchow die Erkrankung Leukämie in seiner damals legendären Schrift "Das weiße Blut" beschrieben. Das Wort "Leukämie" leitet sich aus dem Altgriechischen ab und bedeutet „weißes Blut“. Aus der genannten Schrift kann man entnehmen, dass es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Chronische Myeloische Leukämie (CML) gehandelt hat.

Selbstverständlich haben auch Leukämiepatienten rotes Blut. Wenn man aber das Blut eine Weile stehen lässt, sinken die roten Blutkörperchen ab. Auf der Grenze zum flüssigen Anteil des Blutes bildet sich ein kleiner Film, der meistens kaum sichtbar ist. Dieser besteht aus weißen Blutkörperchen [Leukozyten]. Sie sind etwas leichter als die roten Blutkörperchen und bilden dadurch eine Mittelschicht. Bei einer CML kann diese Mittelschicht relativ groß und dadurch deutlich sichtbar sein. Dies führte zur Bezeichnung „weißes Blut“.

Genetische Grundlage

In den 1960er Jahren ist dem Wissenschaftler Peter Nowell bei der Untersuchung des genetischen Materials von Leukämiezellen eines CML-Patienten aufgefallen, dass eines der beiden Chromosomen 22 kürzer war als das andere [der Mensch hat 23 Chromosomenpaare, je ein Chromosomensatz stammt vom Vater, der andere von der Mutter]. Dieses verkürzte Chromosom hat er immer wieder bei CML-Patienten gesehen. Daraus hat er geschlossen, dass diese Auffälligkeit wahrscheinlich Ursache der Erkrankung

ist. Weil er in Philadelphia, Pennsylvania, gearbeitet hat, ist dieses auffällige Chromosom „Philadelphia-Chromosom“ genannt worden. Erst acht Jahre später hat Janet Rowley entdeckt, dass bei diesen Patienten nicht nur das Chromosom 22 verkürzt, sondern auch das Chromosom 9 verlängert ist. Es ist also nicht so, dass lediglich ein Stück des Chromosoms 22 verloren gegangen ist. Es kommt vielmehr zu einem Austausch von Chromosomenstücken. Tatsächlich können sich Chromosomenteile nach einer Zellteilung an einer anderen Stelle wiederfinden. Diesen Vorgang nennt man „Translokation“.

Später hat man versucht zu verstehen, warum diese Auffälligkeit zur Erkrankung CML führt. Durch die Translokation liegen zwei Genabschnitte – „BCR“ und „ABL“ - nebeneinander, die sich normalerweise auf zwei verschiedenen Chromosomen befinden. Dadurch wird ein neues Eiweiß gebildet, das sogenannte BCR-ABL-Fusionsprotein, das die weißen Blutkörperchen ständig zur Teilung anregt. Dadurch vermehren sich diese Zellen ungebremst.

Nach heutigem Kenntnisstand ist die CML nicht erblich. Die beschriebene genetische Veränderung entsteht spontan im Laufe des Lebens und betrifft nur bestimmte weiße Blutkörperchen.

Nicht nur für die Diagnosestellung, sondern auch für die Verlaufskontrolle unter der Behandlung spielt das BCR-ABL-Fusionsgen eine große Rolle [siehe Abschnitt „Ansprechen“].

Krankheitsverlauf

Die Erkrankung verläuft in verschiedenen Phasen. Es werden die chronische Phase, die Akzelerationsphase und die Blastenkrise unterschieden. Die chronische Phase dauert am längsten. Die meisten Patienten werden in dieser Phase diagnostiziert. In der Akzelerationsphase kommt es zu einem Übergang zur Blastenkrise. Durch eine Anpassung der Therapie kann es gelingen, die Akzelerationsphase wieder in die chronische Phase zurückzuüberführen. Die Blastenkrise ähnelt im Verlauf einer akuten Leukämie [Blasten sind unreife Zellen der Blutbildung im Knochenmark, bei einer akuten Leukämie sind sie auch im peripheren Blut zu finden und gleichzusetzen mit den Leukämiezellen].

Nach der Einführung der Tyrosinkinase-Hemmer [siehe Abschnitt „Behandlungsmöglichkeiten“] ist dieser klassische Verlauf der CML in drei Phasen viel seltener geworden.

Symptome

Die CML verläuft schleichend. Die Leukämiezellen vermehren sich, ohne dass dies zunächst zu Symptomen führt. Häufig wird die CML zufällig entdeckt, z.B. wenn der Patient wegen einer anderen Erkrankung in Behandlung ist. Später können Beschwerden auftreten, die durch eine

Blutarmut bedingt sind, wie z.B. Abgeschlagenheit. Die Leukämiezellen verdrängen die roten Blutzellen. Dadurch ist man weniger leistungsfähig. Ein weiteres häufiges Symptom bei der CML ist eine Vergrößerung der Milz, die mit erhöhtem Druck im Oberbauch einhergeht. Normalerweise wird das Blut im Knochenmark gebildet. Bei einer CML kann die Blutbildung aber zum Teil in die Milz verlagert sein. Schreitet die CML weiter fort, können Allgemeinsymptome wie Nachtschweiß und Fieber auftreten.

Diagnostik

Im Blutbild fällt bei der CML eine erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen auf. Bei ansonsten Gesunden würde man in erster Linie an eine Infektion denken. Wenn aber ansonsten keine Infektionszeichen bestehen, müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Wird das BCR-ABL-Fusionsgen nachgewiesen, kann die Diagnose CML schon recht zuverlässig gestellt werden. Zur Diagnostik gehört außerdem eine Knochenmarkuntersuchung. Es wird dabei geprüft, wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist und ob weitere genetische Veränderungen in den Leukämiezellen vorliegen.

Behandlungsmöglichkeiten

In den 1950er/1960er-Jahren, als die ersten Chemotherapeutika entwickelt wurden, haben diese zu einer gewissen Linderung der Erkrankung geführt, da die hohen Zellzahlen damit reduziert werden konnten. Zu einer Heilung führte dies aber nicht. In den 1980er Jahren wurden die ersten Knochenmarktransplantationen bei CML durchgeführt. Dieses Verfahren wurde immer weiter verbessert. Insbesondere in den 1990er-Jahren war die Knochenmarktransplantation die Therapie der ersten Wahl bei der CML. Die Patienten hatten dadurch eine Heilungschance. Allerdings war die Transplantation mit hohen Risiken verbunden. Etwa die Hälfte der Patienten verstarb an Komplikationen. Die andere Hälfte überlebte recht lange und galt als geheilt.

2001 wurde ein neuartiges Medikament zugelassen, der Tyrosinkinase-Hemmer (TKI) Imatinib [Glivec®]. Das BCR-ABL-Fusionsprotein ist ein Eiweiß, das ständig Wachstumssignale aussendet. Daher wurde versucht, ein Medikament zu entwickeln, das die Aktivität von BCR-ABL gezielt blockiert. Imatinib erfüllte genau diese Anforderung.

Deutlich bessere Prognose durch TKI

Die CML war früher eine todbringende Erkrankung. Die durchschnittliche Lebenserwartung lag bei vier bis fünf Jahren. Nach zehn Jahren lebten weniger als 10% der Patienten. Nach Einführung der Knochenmarktransplantation hat sich die Prognose deutlich verbessert. Aber diese Therapieoption stand nicht jedem Patienten zur Verfügung, da nur jüngere Patienten transplantiert

wurden und nicht alle Patienten einen Spender hatten. Im Gegensatz dazu lebten in einer großen Studie zu Imatinib, der sog. IRIS-Studie, nach sechs Jahren Behandlung über 90% der Patienten. D.h. weniger als 10% der Patienten waren verstorben, zum Teil an ganz anderen Ursachen.

Weitere TKI

Nach Imatinib wurden weitere Medikamente mit dem gleichen Wirkprinzip entwickelt. Heute stehen insgesamt fünf Tyrosinkinase-Hemmer zur Behandlung der CML zur Verfügung. Die Zulassung von Dasatinib [Sprycel®] und Nilotinib [Tasigna®] erfolgte 2006 bzw. 2007. Diese Medikamente wurden zunächst v.a. eingesetzt, wenn Imatinib nicht gut vertragen wurde oder nicht mehr ausreichend wirksam war. Seit 2010 sind diese beiden Medikamente für die Erstlinientherapie zugelassen. Auch Imatinib ist immer noch ein gutes, wirksames Medikament. Im Prinzip können die behandelnden Ärzte also heute auswählen, mit welchem dieser drei Medikamente eine Behandlung begonnen wird. Zwei weitere Medikamente, Bosutinib [Bosulif®] und Ponatinib [Iclusig®], wurden 2013 zugelassen. Hierbei handelt es sich um sog. Reservemedikamente, d.h. sie sollten erst eingesetzt werden, wenn Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht mehr wirken.

Auswahl Erstlinientherapie

Jedes Medikament hat Vor- und Nachteile. Imatinib, Dasatinib und Nilotinib unterscheiden sich bezüglich der Geschwindigkeit, mit der ein Ansprechen erreicht wird sowie bezüglich der Tiefe des Ansprechens. Außerdem haben die Medikamente unterschiedliche Nebenwirkungsprofile [siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“]. So weiß man zum Beispiel, dass Nilotinib nicht das optimale Medikament ist, wenn ein Patient Blutzuckerprobleme oder hohe Cholesterinwerte hat. Bei der Auswahl des Medikaments darf der Patient mitentscheiden, denn auch die Lebenssituation spielt eine Rolle. Nilotinib muss z.B. zweimal täglich eingenommen werden, im Unterschied zu den anderen Tyrosinkinase-Hemmern, die einmal täglich eingenommen werden. Das kann für einen Patienten, der z.B. beruflich viel unterwegs ist, schwierig in der Umsetzung sein. Nilotinib ist zudem das einzige der Medikamente, das mit bestimmten Nahrungsmitteln interagiert. Es wird schlechter aufgenommen, wenn man es mit fettreicher Nahrung zu sich nimmt. Das heißt, das Medikament muss entweder anderthalb Stunden vor dem Frühstück oder zwei Stunden nach dem Frühstück eingenommen werden. Das erfordert sehr viel Disziplin. Das Gleiche wiederholt sich am

Abend. Mögliche Einnahmezeiten sind z.B. 10.00 Uhr und 22.00 Uhr oder 5.00 Uhr und

17.00 Uhr. Ein Smartphone kann dabei unterstützen, die Tabletteneinnahme nicht zu vergessen.

Interferon

Interferon war vor der Imatinib-Ära ein Medikament, das besser als die Chemotherapie, aber schlechter als Imatinib wirkte. Mit dem Aufkommen von Imatinib wurde Interferon daher immer weniger eingesetzt. Im weiteren Verlauf zeigte sich, insbesondere im Rahmen von Absetzstudien [siehe Abschnitt „Absetzstudien“], dass es einen Trend dazu gibt, dass diejenigen Patienten, die auch mit Interferon behandelt wurden, noch besser auf Imatinib ansprachen. Das Interferon-Präparat, das früher verwendet wurde, war allerdings schlecht verträglich. Viele Patienten haben unter den Nebenwirkungen gelitten. Inzwischen gibt es mit pegyliertem Interferon eine besser verträgliche Alternative. Es wirkt mit Verzögerung, weil es nicht so schnell vom Körper freigesetzt wird. Dadurch sind die Nebenwirkungen geringer. Im Rahmen einer deutschlandweiten Studie, der sog. TIGER-Studie, wird geprüft, ob die Kombination aus Nilotinib und Interferon der alleinigen Behandlung mit Nilotinib überlegen ist. Eingeschlossen werden Patienten, die gerade die Diagnose CML bekommen haben, die also noch nicht vorbehandelt sind. Die Studie wird von Prof. Dr. Andreas Hochhaus (Universitätsklinikum Jena) geleitet. Viele weitere Zentren in Deutschland nehmen teil.

Wenn überlegt wird, die Therapie außerhalb einer Studie mit pegyliertem Interferon zu kombinieren, ist es sinnvoll, einen Antrag bei der Krankenkasse zu stellen. Pegyliertes Interferon ist nicht für die Behandlung der CML zugelassen und wird daher nicht ohne Weiteres von den Krankenkassen übernommen.

Dosierung

Wird **Imatinib** in der Standarddosierung 400 mg täglich schlecht vertragen, besteht die Möglichkeit, die Dosis auf 300 mg täglich zu reduzieren. Allerdings kann keine sichere Aussage dazu getroffen werden, ob die Wirksamkeit dann noch genauso gut ist wie bei einer Dosierung von 400 mg. Einige Patienten haben damit aber sehr gute Erfahrungen gemacht – bis hin zu erfolgreichen Absetzversuchen. Wenn die CML unter 300 mg Imatinib gut unter Kontrolle ist, gibt es keinen Grund, diese Dosis nicht beizubehalten.

Bei **Dasatinib** war die ursprüngliche Dosis, die zugelassen wurde, 140 mg täglich. Später hat man festgestellt, dass das Medikament in dieser Dosierung viele Nebenwirkungen hat. Wenn man die Dosierung auf 100 mg täglich reduziert, ist das Medikament genauso wirksam. Die Standarddosis beträgt daher inzwischen in der Erstlinientherapie 100 mg täglich. Bei schlechter Verträglichkeit kann im Einzelfall

überlegt werden, die Dosis zu reduzieren, aber alternativ würde man eher dazu neigen, das Medikament zu wechseln, da die Gefahr einer Resistenzbildung steigt, wenn zu niedrig dosiert wird. Allerdings können Resistenzen trotzdem entstehen - auch bei Einhaltung der Standarddosierung.

Einige Patienten reagieren offensichtlich so empfindlich auf Dasatinib, dass es selbst bei deutlicher Dosisreduzierung wirkt, z.B. 80 mg täglich oder sogar nur 50 mg an fünf Tagen pro Woche. Hierbei handelt es sich allerdings um sehr individuelle Entscheidungen bei Patienten, die das Medikament schlecht vertragen. Auf der anderen Seite gibt es Patienten, bei denen die Behandlung mit einer Dosierung von 140 mg Dasatinib begonnen wird, z.B. wenn sich unter einer Erstlinientherapie mit Imatinib eine Resistenz entwickelt hat. Wenn die Erkrankung damit gut unter Kontrolle ist, kann überlegt werden, die Dosis wieder auf 100 mg zu reduzieren.

Bei **Nilotinib** wurden ähnliche Erfahrungen gemacht wie bei Dasatinib. Die initiale Dosis, die auf den Markt gebracht wurde, war 800 mg täglich, d.h. 400 mg morgens und 400 mg abends. Dann wurde eine Studie zur Erstlinientherapie durchgeführt. Sowohl die Verträglichkeit als auch das Ansprechen waren unter der Dosierung 300 mg morgens und 300 mg abends besser. Die Standarddosierung in der Erstlinie wurde daher entsprechend angepasst.

Nebenwirkungen

Alle genannten Medikamente haben Nebenwirkungen. Je nach Medikament sind sie unterschiedlich ausgeprägt. Außerdem kann die Verträglichkeit von Patient zu Patient schwanken. Einige Patienten haben sehr starke Nebenwirkungen, während andere Patienten kaum unter den Nebenwirkungen leiden. Es muss also gewissermaßen „ausprobiert“ werden, welches Medikament in welcher Dosis am besten passt. Mit bestimmten Nebenwirkungen muss man sich ggf. arrangieren.

Häufig ist es so, dass die Nebenwirkungen, die man in den ersten Wochen und Monaten hat, später nachlassen. Sie verschwinden meistens nicht ganz, aber sie werden milder. Für viele Patienten ist dies beruhigend zu wissen.

Es gibt aber auch Nebenwirkungen, die sich nicht abschwächen, sondern eher stärker werden sowie solche, die erst einige Monate oder sogar Jahre nach Behandlungsbeginn auftreten. Für Patienten, die ein bestimmtes Medikament gar nicht vertragen, ist es ein großer Vorteil, dass es inzwischen Alternativen gibt, auf die umgestellt werden kann.

Auch CML-Patienten können weitere Erkrankungen haben, die mit der CML oder den Medikamenten nichts zu tun haben. Es kann z.B.

sein, dass neu aufgetretene Gelenkbeschwerden nicht auf die Medikamente, sondern auf Rheuma oder eine Arthrose zurückzuführen sind.

Typisch für **Nilotinib** sind Nebenwirkungen an der Haut. Die Haut wird trocken und schuppig, und es kann sich ein Hautausschlag bilden. Einige Patienten leiden unter Juckreiz. Die Haare können stumpf werden oder ausfallen. Außerdem kann es zu EKG-Veränderungen kommen.

Dasatinib kann zu Magen-Darm-Problemen, Hautrötungen und Müdigkeit führen. Eine besonders typische Nebenwirkung unter Dasatinib sind Wassereinlagerungen in der Lunge [sog. Pleuraerguss]. Wenn sich sehr viel Wasser angesammelt hat, bekommt man schlechter Luft. Cortison kann dazu beitragen, dass weniger Wasser produziert wird. Ggf. werden Entwässerungstabletten verabreicht. Wenn sich keine Besserung einstellt, sollte überlegt werden, auf ein anderes Medikament zu wechseln. Natürlich ist der Gedanke nachvollziehbar, dass man nach Möglichkeit nicht zu schnell das gesamte Arsenal „verpulvern“ möchte. Wenn man aber erst einmal ein passendes Medikament gefunden hat, kann man damit unter Umständen viele Jahre gut leben.

Einige Patienten vertragen **Imatinib** nicht aufgrund ständiger Übelkeit, andere haben Muskelkrämpfe, Hauttrockenheit, Müdigkeit, offene Hände oder Muskel- und Gelenkschmerzen. Typisch für Imatinib sind Wassereinlagerungen im Gesicht, selten kann es auch unter Imatinib zu einem Pleuraerguss kommen.

Ansprechen

Ob die Therapie anspricht, lässt sich daran erkennen, dass sich innerhalb von Tagen bis Wochen die Anzahl der weißen Blutzellen normalisiert. Man muss aber davon ausgehen, dass unter den verbliebenden Zellen noch immer viele Leukämiezellen sind. Daher wird in regelmäßigen Abständen untersucht, in welchem Ausmaß das Fusionsgen BCR-ABL noch nachweisbar ist. Dies ist wichtig, um ggf. die Therapie anpassen zu können. Anzustreben ist ein sehr gutes Ansprechen, eine sog. tiefe molekulare Remission. Diese wird als MR4, MR4,5 oder MR5 bezeichnet.

Therapiedauer

Patienten, die die Diagnose CML gerade bekommen haben, erschrecken zunächst, wenn sie erfahren, dass sie dauerhaft ein Medikament einnehmen müssen, denn selbst wenn die Blutwerte wieder normal sind und das BCR-ABL-Fusionsgen nicht mehr nachweisbar ist, kann bislang nicht sicher gesagt werden, ob ein Patient dann geheilt ist. Auch bei sehr tiefer molekularer Remission können „schlummernde“ Leukämiezellen im Körper verblieben sein.

Absetzstudien

Eine der ersten Studien, in denen ein kontrolliertes Absetzen von Imatinib untersucht wurde, war die französische STIM-Studie [STIM = Stop Imatinib]. Man hat festgestellt, dass bei etwa der Hälfte der Patienten, bei denen das BCR-ABL-Fusionsgen nicht mehr messbar war, dieser Zustand auch nach dem Absetzen von Imatinib über mehrere Jahre anhielt. Bei den anderen Patienten war das BCR-ABL-Fusionsgen wieder nachweisbar, und zwar meistens relativ rasch, innerhalb der ersten drei bis sechs Monate. Das heißt, bei diesen Patienten waren noch Leukämie-Zellen vorhanden. Sobald ihnen der Druck des Medikamentes fehlte, haben sie sich wieder vermehrt.

Welches Ausmaß an tiefer molekularer Remission erreicht sein muss, bevor man absetzt, wird in verschiedenen Absetzstudien unterschiedlich gehandhabt. Meistens sollte das Ausmaß bei MR4 liegen. In einigen Studien liegt die Grenze bei MR4,5. Patienten, die über mehrere Jahre eine solche Remission haben, sind Kandidaten für einen Absetzversuch. Grundsätzlich wird allerdings empfohlen, nicht auf eigene Faust abzusetzen, sondern dies, wenn möglich, innerhalb einer Studie zu tun. Mithilfe der Daten aus solchen Studien wird es möglich sein, die Empfehlungen zum Vorgehen bei Absetzversuchen noch weiter zu präzisieren.

Wenn das Medikament auf eigene Faust abgesetzt wird, ist das Risiko hoch, dass es zu einem Rückfall kommt. Selbst innerhalb von Absetzstudien, in die sehr ausgewählte Patienten eingeschlossen werden, kehrt die Krankheit bei etwa 50% der Patienten zurück. Nach wenigen Monaten Therapiepause kommt die Leukämie zwar nicht in ihrer gesamten Blüte wieder, d.h. im Blutbild ist bei den meisten Patienten noch nichts zu sehen. Der BCR-ABL-Wert kann aber deutlich ansteigen. Wird dann erneut mit der Therapie begonnen, sinkt der BCR-ABL-Wert in der Regel rasch wieder ab. Ein Wechsel des Tyrosinkinase-Hemmers ist nach den bisherigen Erfahrungen nicht nötig.

Der Vorteil einer Teilnahme an einer Absetzstudie besteht darin, dass die sehr engmaschigen Kontrollen vorgegeben sind, um beim möglichen Anstieg der BCR-ABL-Werte eine Therapie wieder zu beginnen. Um ein Absetzen der Therapie zu erwägen, ist es jedoch eine Voraussetzung, dass eine tiefe Remission über mindestens 24 Monate vorliegen muss, bevor man absetzen darf. Festgelegt ist auch, wann wieder mit einer Therapie begonnen wird, wenn der BCR-ABL-Wert ansteigt. Wird erneut über einen längeren Zeitraum eine tiefe molekulare Remission erreicht, kann ein zweiter Absetzversuch in Erwägung gezogen werden.

Die große, europaweite Absetzstudie EURO-SKI hat im November 2014 die letzten Patienten eingeschlossen. Es ist aber eine Nachfolgestudie in Planung. Wer sich über aktuell laufende und geplante Studien bei der CML informieren möchte, kann sich an die Deutsche CML-Studiengruppe wenden.

Deutsche CML-Studiengruppe

CML-Studienzentrale Mannheim
III. Med. Klinik, Med. Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Pettenkoferstr. 22, 68169 Mannheim
Tel.: 0621-383-6951/-54, Fax: 0621-383-6969
cml-register@medma.uni-heidelberg.de

CML-Studienzentrale Jena
Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101, 07747 Jena
Tel.: 03641-9-396670, Fax: 03641-9-396669
cml@med.uni-jena.de

Wenn es nicht möglich ist, an einer Absetzstudie teilzunehmen, können sich Patienten dennoch an Zentren wenden und fragen, ob man dort nach denselben Prinzipien wie in einer Absetzstudie behandelt werden kann. Wichtig sind insbesondere die sehr engmaschigen Kontrollen (alle 4 Wochen in den ersten 6 Monaten, danach alle 6 Wochen und ab dem 2. Jahr bei stabilen Werten alle 3 Monate). Sofern Fahrtkosten anfallen, lohnt es sich, bei der Krankenkasse wegen einer Erstattung nachzufragen. Wenn man damit argumentiert, dass hohe Medikamentenkosten eingespart werden können, sind die Krankenkassen oftmals kulant.

Erwähnenswert ist, dass nicht alle Patienten nach dem Absetzen des Tyrosinkinase-Hemmers völlig beschwerdefrei sind. Etwa ein Drittel der Patienten bekommt Beschwerden nach dem Absetzen. Der Körper hat sich bei diesen Patienten offenbar an das Medikament gewöhnt. Nach dem Absetzen kann es dann z.B. zu einer Entzündung in den Gelenken kommen. Die damit verbundenen Gelenkschmerzen können mit Cortison oder Schmerzmitteln behandelt werden.

Es kommt durchaus vor, dass bei Patienten, die ihr Medikament abgesetzt haben, das BCR-ABL-Fusionsgen bei einer Kontrolle wieder nachweisbar ist und dann aber, bei einer weiteren Kontrolle, erneut verschwindet. Bildlich kann man sich dies so erklären: Wenn ein Säckchen tausend schwarze Kugeln und eine weiße enthält, dann ist die Wahrscheinlichkeit sehr gering, dass man ausgerechnet die weiße zieht. In seltenen Fällen kann dies aber vorkommen. Das heißt, im Körper sind zwar noch sehr wenige Leukämiezellen vorhanden, aber es sind so wenige, dass offenbar das Immunsystem dazu in der Lage ist, diese zu kontrollieren. Dies ist der

Grund dafür, dass in Absetzstudien genau festgelegt wird, ab welchem Schwellenwert wieder mit einer Therapie angefangen wird. Ein geringfügiges Aufflackern muss noch nicht bedeuten, dass die Leukämie zurückgekehrt ist.

Komplementäre Behandlungsmethoden

Es drängt sich in diesem Zusammenhang die Frage auf, was Patienten selbst dazu beitragen können, um ihr Immunsystem zu stärken. Es gibt zwar viele Mittel und Methoden aus dem Bereich der komplementären Behandlungsmethoden, die damit beworben werden, dass sie das Immunsystem stärken. Eindeutige Nachweise zu deren Nutzen aus hochwertigen Studien gibt es allerdings in der Regel nicht. Empfehlenswert ist eine gesunde Lebensweise mit viel Sport und Bewegung sowie gesunder Ernährung.

Chronische Lymphatische Leukämie

aus: DLH-Info 57; Aufbereitung des Vortrags „Chronische Lymphatische Leukämie“ auf dem DLH-Kongress, 20./21. Juni 2015 in Bonn. Referent: Prof. Dr. Michael Hallek, Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, E-Mail michael.hallek@uk-koeln.de

Einleitung

Die CLL betrifft überwiegend Patienten im fortgeschrittenen Alter. Die Erkrankung entsteht aus einer B-Zelle, in der es zu einem „genetischen Unfall“ gekommen ist. Zusätzlich findet man in einer CLL-Zelle oft Chromosomenveränderungen bzw. Gendefekte, die mit sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen verbunden sein können. Schon lange bekannt und gut untersucht sind folgende Chromosomenveränderungen bzw. Gendefekte:

Deletion 13q
Deletion 11q
Deletion 17p
Trisomie 12
Mutation des TP53-Genes

B-Zellen haben eine wichtige Funktion bei der Immunwehr. Sie stellen Antikörper [Immunglobuline] gegen Erreger von Infektionskrankheiten her. Es gibt CLL-Zellen, die aufgrund einer genetischen Veränderung noch besser funktionieren als Zellen ohne diese genetische Veränderung. Bei ersteren Patienten ist ein sog. mutierter Immunglobulin-Gen-Status [IGHV mut] nachweisbar im Gegensatz zu letzteren, die einen unmutierten Immunglobulin-Gen-Status [IGHV unmut] haben. In einer CLL-Zelle ohne die genetische Veränderung des IGHV-Genes werden außerdem Vorgänge unterstützt, die zu einer Aktivierung der CLL-Erkrankung führen. Deswegen ha-

ben Patienten mit einer Mutation des IGHV-Genes eine bessere Prognose als Patienten ohne diese Mutation.

B-Zellen werden normalerweise nach Bedarf vom Körper hergestellt. Bei einer Infektion werden viele Zellen benötigt. Wenn die Infektion überstanden ist, sterben sie wieder ab. Das Immunsystem wird quasi „an- und ausgeschaltet“. Das Überleben der B-Zellen ist also einerseits abhängig von Signalen, die die Zellen zur Teilung bringen und andererseits von Signalen, die sie wieder absterben lassen. Letzteres nennt man programmierter Zelltod [Apoptose].

Der programmierte Zelltod wird über bestimmte Gene wie ATM und TP53 gesteuert, die auch bei der CLL eine große Rolle spielen. Diese Gene liegen auf den Chromosomen 11 und 17. Veränderungen dieser Gene gehen mit einer ungünstigen Prognose einher, weil der Vorgang des programmierten Zelltods gestört ist. Bei der CLL ist außerdem häufig das Eiweiß BCL2, das den programmierten Zelltod behindert, überaktiviert.

Bei der CLL kann die Zellteilung krankhaft gesteigert oder das Absterben der Zellen krankhaft vermindert sein. Beides führt letztlich zur Vermehrung der B-Zellen.

Die CLL zeigt sich also durch ein Ungleichgewicht zwischen Zellteilung und Zelltod. Inzwischen gibt es Medikamente, die an genau diesen Stellen therapeutisch ansetzen.

Prognose bei Gendefekten

Die häufigste Veränderung, die man bei CLL-Patienten in den Leukämiezellen findet, ist eine Deletion 13q. CLL-Patienten mit einer Deletion 13q weisen oft sehr stabile Krankheitsverläufe auf. Daher ist diese Veränderung mit einer guten Prognose verbunden. Auf der anderen Seite gibt es CLL-Patienten, die eine ungünstigere Prognose haben. Diese beruht häufig auf einer Deletion 17p bzw. einem Defekt im TP53-Gen.

Ursachen

Bisher sind nur vage Aussagen zu den Ursachen einer CLL möglich. Der wichtigste Faktor ist das Alter. Die Zellreparaturmechanismen werden im Alter schwächer. Wenn dann ein Gendefekt auftritt, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass eine Krebserkrankung entsteht. Die CLL tritt außerdem gehäuft bei Personen auf, die Kontakt mit Benzol hatten, wie z.B. Tankwarte. Landwirte können aufgrund des Umgangs mit bestimmten Pestiziden, die früher zum Einsatz kamen, eine Neigung zur Entwicklung einer CLL haben. Weitere mögliche Risikofaktoren sind chronische Infektionen und Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Rheuma oder Allergien. Auch genetische Faktoren spielen eine Rolle, da man eine familiäre Häufung der CLL beobachten kann. Radioaktive

Strahlung scheint hingegen für die Entstehung einer CLL keine große Rolle zu spielen.

Diagnostik

Die Diagnose CLL wird mittels einer Blutuntersuchung, der sogenannten Immunphänotypisierung, gesichert. Dabei handelt es sich um eine Markierung der Zellen mit Antikörpern, bei der sich ein für die CLL typisches Muster ergibt. Bei 98% der Patienten kann die Diagnose auf diese Art und Weise gesichert werden. Zusätzliche Tests auf genetische Veränderungen sollen nicht direkt bei Diagnosestellung durchgeführt werden, sondern erst, wenn Therapiebedürftigkeit besteht und somit eine Therapieentscheidung ansteht. Wenn allerdings große Unsicherheit bei der Diagnosestellung besteht, können derartige Tests zur weiteren Absicherung durchgeführt werden.

Behandlungsbeginn

Im frühen Stadium Binet A ohne Krankheitszeichen besteht keine Behandlungsbedürftigkeit. Etwa die Hälfte der CLL-Patienten verbleibt im Stadium Binet A. Es gibt also einen sehr großen Anteil von Patienten, bei denen die CLL stabil bleibt und die nie wegen ihrer Leukämieerkrankung behandelt werden müssen. Die andere Hälfte der Patienten geht in höhere Stadien über.

Gründe für einen Behandlungsbeginn sind zwar genau definiert, aber der behandelnde Arzt kann am besten einschätzen, ob der Verlauf ein z.B. weiteres Abwarten rechtfertigt.

Die Leukozyten-Werte sind nicht ausschlaggebend für den Therapiebeginn, solange ansonsten keine Beschwerden bestehen und die Lymphozyten-Verdopplungszeit nicht unter sechs Monaten liegt. Die Leukozyten-Werte können auch wieder fallen. Wenn die Leukozyten-Werte allerdings sehr schnell stark ansteigen, müssen genauere Untersuchungen durchgeführt werden, um auf dieser Grundlage besser entscheiden zu können, wie weiter zu verfahren ist.

Wenn die Thrombozyten-Werte schwanken, kann dies mit Autoimmun-Phänomenen zusammenhängen. Auch wenn der Thrombozyten-Wert unter 100.000/µl gesunken ist – dies kann ein Grund für einen Therapiebeginn sein - muss noch nicht zwangsläufig mit einer CLL-Behandlung begonnen werden, wenn der Krankheitsverlauf ansonsten stabil ist und keine Risikofaktoren, wie z.B. ein unmutierter Immunglobulin-Gen-Status, eine Deletion 17p oder ein erhöhtes Beta-2-Mikroglobulin, vorliegen.

Stadium	Beschreibung
A	Weniger als drei befallene Lymphknotenregionen, Hämoglobin mindestens 10 g/dl und Thrombozyten mindestens 100.000/ μ l
B	Drei oder mehr befallene Lymphknotenregionen, Hämoglobin mindestens 10 g/dl und Thrombozyten mindestens 100.000/ μ l
C	Hämoglobin niedriger als 10 g/dl oder Thrombozyten unter 100.000/ μ l, unabhängig von der Zahl der befallenen Lymphknotenregionen

Tab.2 Stadieneinteilung nach Binet

CLL-Patienten, die krankheitsbedingte Beschwerden haben, sollten behandelt werden. In Studien wie der CLL8-Studie hat sich gezeigt, dass Patienten mit Beschwerden im Stadium B noch mehr von der Behandlung zu profitieren scheinen als Patienten im Stadium C. Insbesondere weil es inzwischen mehr Therapieoptionen gibt, sollte man den Behandlungsbeginn daher nicht allzu lange hinauszögern.

Die Therapie sollte bei jüngeren Patienten nicht allein aufgrund des jüngeren Alters früher begonnen werden. Es ergeben sich dadurch keine Vorteile.

Fitness

Wenn Behandlungsbedürftigkeit besteht, wird zunächst geprüft, wie „fit“ ein Patient ist, da einige Kombinationstherapien so intensiv sind, dass sie für hochbetagte Patienten mit dementsprechend eingeschränkter Nierenfunktion oder Patienten mit schweren Begleiterkrankungen nicht infrage kommen. „Fitte“ Patienten nennt man auch „Go-Go“-Patienten. Bei diesen Patienten kann davon ausgegangen werden, dass sie intensivere Therapien gut vertragen. Die weniger fitten Patienten werden als „Slow-Go“-Patienten bezeichnet. Bei diesen Patienten müssen weniger belastende Therapien zum Einsatz kommen. Schließlich gibt es „No-Go“-Patienten, d.h. gebrechliche Patienten. Eine Chemotherapie kann bei diesen Patienten nicht durchgeführt werden, es werden bisher ausschließlich Therapien verwendet, die die Krankheitssymptome mildern.

Therapie bei Patienten ohne schwere Begleiterkrankungen

Für fitte CLL-Patienten besteht die Standardbehandlung in einer 3fach-Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR). In der CLL8-Studie wurde gezeigt, dass die Hinzunahme des Antikörpers Rituximab zu Fludarabin und Cyclophosphamid die Überlebenszeit verlängert. Der Fortschritt ist in diesem Fall nicht auf ein neues Chemotherapie-Medika-

ment zurückzuführen, sondern auf die Hinzunahme des Antikörpers Rituximab, also eines immunologischen Wirkprinzips. Man spricht daher auch von einer Chemoimmuntherapie. FCR ist allerdings relativ nebenwirkungsreich.

FCR führt bei Patienten mit mutiertem Immunglobulin-Gen-Status und bestimmten häufigen Chromosomenveränderungen, wie z.B. Deletion 13q, Deletion 11q, Trisomie 12 zu besonders langen krankheitsfreien Zeiten. Diese Patienten haben nach einer Behandlung mit 6 Zyklen FCR z.T. über sieben bis zehn Jahre keinen Rückfall.

Patienten mit einer Deletion 17p profitieren nicht von einer Behandlung mit FCR. Diese Patienten müssen anders behandelt werden [siehe Abschnitte „Ibrutinib“ und „Idelalisib“].

In der CLL8-Studie konnten die besten Ergebnisse für Patienten erzielt werden, die volle 6 Zyklen FCR bekommen haben. Bei den Patienten, die z.B. aufgrund von Nebenwirkungen weniger Zyklen bekommen haben, waren die Therapieergebnisse schlechter. Es wird daher standardmäßig dazu geraten, sechs Zyklen FCR durchzuführen.

FCR oder BR

Zu der Frage, ob mit der milderen Chemotherapie Bendamustin – ebenfalls in Kombination mit Rituximab – die gleichen Therapieergebnisse erreicht werden können wie mit der Kombination FCR wurde die CLL10-Studie durchgeführt. In diese Studie wurden fitte Patienten mit normaler Nierenfunktion eingeschlossen. Fast alle Patienten sprachen auf FCR und auch auf Bendamustin/Rituximab (BR) an. Allerdings hatten unter FCR mehr Patienten ein komplettes Ansprechen (ca. 40% im Vergleich zu ca. 30%). Außerdem war unter FCR die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung länger. Es kam unter FCR allerdings deutlich häufiger zu einer Verringerung der weißen Blutkörperchen. Dadurch traten unter FCR mehr Infektionen auf. Es wird daher heute empfohlen, Patienten, die fit und bis zu 65 Jahre alt sind, mit FCR zu behandeln, weil diese Behandlung deutlich wirksamer ist. Patienten, die fit und älter als 65 Jahre alt sind, sollten wegen der besseren Verträglichkeit mit BR behandelt werden.

Therapie bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen

Unfitte Patienten sind dadurch gekennzeichnet, dass sie z.B. bereits einen Schlaganfall hatten, schwer an Bluthochdruck, Diabetes oder anderen chronischen Erkrankungen leiden. Auch eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) gilt als schwere Begleiterkrankung. In diesen Fällen ist bei der Chemotherapie Vorsicht geboten.

Daher werden unfitte Patienten anders behandelt als fitte Patienten. Chlorambucil [Leukeran®], das als Tablette eingenommen wird, war bis zu den 90er Jahren das einzige Medikament, das für die Behandlung der CLL zur Verfügung stand. Es handelt sich um eine relativ milde Chemotherapie, die auch heute noch in der Behandlung zum Einsatz kommt.

In der dreiarmligen CLL11-Studie wurden ältere Patienten eingeschlossen, die noch nicht vorbehandelt waren, aber schwere Begleiterkrankungen hatten. Bei diesen Patienten wurde Chlorambucil kombiniert mit Antikörpern, und zwar in einem Therapiearm mit Rituximab und in einem weiteren Therapiearm mit Obinutuzumab [Gazyvaro®], einem neueren Anti-CD20-Antikörper. Obinutuzumab bindet stärker an die B-Zellen und tötet sie wirkungsvoller ab. Manchmal geht dies so schnell, dass darauf geachtet werden muss, dass die Zellen nicht zu schnell zerfallen und die Niere geschädigt wird. In einem dritten Studienarm erhielten die Patienten eine Chlorambucil-Monotherapie.

Im Ergebnis hat die Studie gezeigt, dass bei älteren, unfitten Patienten eine Kombination aus milder Chemotherapie und Antikörpern wirksamer ist als eine alleinige Chemotherapie. Die Kombination Chlorambucil/Obinutuzumab oder Chlorambucil/Rituximab gilt daher seit 2014 als neuer Standard [zu Patienten mit Deletion 17p siehe Abschnitte „Ibrutinib“ und „Idelalisib“].

Neue Medikamente

Ibrutinib [Imbruvica®] und Idelalisib [Zydelig®] wurden bereits 2014 zur Behandlung von vorbehandelten oder Hochrisiko-Patienten mit CLL zugelassen. Venetoclax (ABT-199) wird zunächst in den USA voraussichtlich Ende 2015 oder Anfang 2016 zugelassen werden. Alle drei Substanzen werden als Tabletten eingenommen und führen zu hohen Ansprechraten bei stark vorbehandelten CLL-Patienten. Darüber hinaus sind viele weitere Substanzen bei der CLL in der Entwicklung. Ibrutinib und Idelalisib unterbrechen den Signalweg, der die Zellteilung anregt. Venetoclax richtet sich spezifisch gegen das Eiweiß BCL2 und reaktiviert dadurch den programmierten Zelltod [vgl. Einleitung].

Ibrutinib

Ibrutinib wurde in der Zulassungsstudie bei vorbehandelten, älteren CLL-Patienten im Vergleich zu einer Behandlung mit dem CD20-Antikörper Ofatumumab geprüft. Obwohl die Patienten im Ofatumumab-Arm in den Ibrutinib-Arm wechseln konnten [sog. Cross-Over], war ein Überlebensvorteil nachweisbar. Auch Patienten mit einer Deletion 17p, bei denen der programmierte Zelltod gestört ist, sprachen auf Ibrutinib an. Es können allerdings, insbesondere bei Patienten mit

Deletion 17p, Resistenzen auf Ibrutinib auftreten. Dann muss auf eine andere Behandlung umgestellt werden. Ibrutinib wirkt langsam. Das heißt, man erzielt, anders als mit der Chemotherapie oder mit Antikörpern, keinen Effekt innerhalb von Tagen. Es kann vielmehr Monate dauern, bis sich eine Verbesserung einstellt. Dennoch fühlen sich viele Patienten schon rasch besser. Typisch ist, dass die Lymphozyten zunächst ansteigen. CLL-Zellen überleben in „Nischen“ im Körper. Diese befinden sich im Knochenmark, in den Lymphknoten, in der Milz oder in der Leber. Wenn sich die Zellen im Blut aufhalten, sind sie für die Therapie besser zugänglich. Durch Ibrutinib werden die Zellen aus den Organen, in denen sie sich normalerweise aufhalten, ins Blut verschoben. Dieses darf nicht als ein Fortschreiten der Erkrankung missdeutet werden. Später fallen die Werte wieder ab.

Idelalisib

In der Idelalisib-Zulassungsstudie wurden ältere, vorbehandelte Patienten mit schweren Begleiterkrankungen mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab behandelt. Verglichen wurde gegen Rituximab in Kombination mit Placebo. Patienten im Vergleichsarm, die nicht auf die Behandlung angesprochen haben, konnten in den Idelalisib-Arm wechseln. Viele Patienten hatten eine Deletion 17p, eine TP53-Mutation oder einen unmutierten Immunglobulin-Gen-Status. Fast alle Patienten sprachen auf Idelalisib in Kombination mit Rituximab an, auch Patienten mit Risikofaktoren. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war – trotz des Cross-Overs – im Idelalisib-Arm deutlich länger. In einer weiteren Studie, in der ebenfalls die Kombination Idelalisib/Rituximab geprüft wurde, hatte von den Patienten mit Risikofaktoren noch keiner einen Rückfall.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Ibrutinib und Idelalisib sind in der Regel gut beherrschbar. Bei einigen Patienten treten überhaupt keine schweren oder schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Allerdings dürfen bestimmte andere Medikamente nicht in Kombination mit Ibrutinib oder Idelalisib gegeben werden. Sowohl unter Ibrutinib als auch unter Idelalisib können Nebenwirkungen wie Durchfälle, Infektionen, Fieber und Hautausschlag auftreten. Idelalisib führt außerdem selten zu einer arzneimittelbedingten Lungenentzündung, einer sog. Pneumonitis. Patienten unter Ibrutinib haben häufiger Blutungsereignisse.

Venetoclax (ABT-199)

Venetoclax ist so wirksam, dass in der ersten Studie, die zu dieser Substanz durchgeführt wurde, leider drei Todesfälle aufgrund eines sog. Tumorlyse-Syndroms aufgetreten sind. Die CLL-Zellen zerfielen so rasch, dass es bei diesen Pa-

tienten zu einem Nierenversagen kam. Die Anfangsdosis wurde daraufhin stark verringert und mehrere Dosiserhöhungen bis zum Erreichen der Zieldosis eingeführt. Seither trat kein derartiger Zwischenfall mehr auf. Das Ansprechen war außerordentlich gut, auch für vorbehandelte Patienten und solche mit hohem Risiko.

Dauertherapie

Es gibt noch nicht viel Langzeiterfahrung mit den neuen Substanzen. Bisher weiß man, dass die Krankheit relativ rasch zurückkommt, wenn man die Medikamente absetzt. Daher ist die Behandlung zurzeit als Dauertherapie angelegt. Die Behandlung kann ggf. beendet werden, wenn keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar ist. Wenn starke Nebenwirkungen auftreten, muss das Medikament abgesetzt werden. Der weitere Verlauf sollte dann engmaschig beobachtet werden. Die Behandlung kann, wenn die Nebenwirkung abgeklungen ist, wieder begonnen werden.

Zusammenfassung zur Primärtherapie

Patienten im Stadium A werden nicht behandelt. Bei Auftreten von Beschwerden oder bei Patienten im Stadium C wird die Fitness geprüft und auf genetische Veränderungen untersucht. Wenn bei jungen, fitten Patienten (≤ 65 Jahre) keine Deletion 17p bzw. keine TP53-Veränderung vorliegt, sollte mit FCR behandelt werden. Ältere, fitte Patienten (> 65 Jahre) ohne diese Veränderungen sollten mit Bendamustin-Rituximab behandelt werden. Für unfitte Patienten ist der derzeitige Standard Chlorambucil / Obinutuzumab oder Chlorambucil / Rituximab. Liegt eine Deletion 17p bzw. eine TP53-Veränderung vor, kommen sowohl fitte als auch unfitte Patienten für eine Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib / Rituximab infrage. Die allogene Stammzelltransplantation würde man in dieser Situation nicht mehr in erster Linie in Betracht ziehen. Es gibt bei der CLL keine Daten, die eine Erhaltungstherapie mit Rituximab rechtfertigen.

Rückfall

Bei einem Rückfall sollte zunächst eine Untersuchung auf genetische Veränderungen durchgeführt werden, um zu prüfen, ob neue Veränderungen aufgetreten sind. Wenn die Primärtherapie mit BR oder FCR länger als mindestens drei Jahre zurückliegt, kann diese Therapie ohne weiteres wiederholt werden. In der Regel kann die Erkrankung auf diese Art und Weise wieder für mehrere Jahre zurückgedrängt werden. Bei Patienten, die innerhalb von zwei Jahren einen Rückfall bekommen, ist der Standard sowohl für fitte als auch für unfitte Patienten Ibrutinib oder Idelalisib/Rituximab. Bei Patienten, die bereits mit Ibrutinib oder Idelalisib behandelt wurden,

sollte bei einem Rückfall auf das jeweils andere Medikament gewechselt werden.

Studien

In der Regel wirken die neuen Substanzen als alleinige Behandlung langsam. Die Deutsche CLL-Studiengruppe hat daher mehrere Studien aufgelegt, in denen die neuen Substanzen in Kombination mit anderen Medikamenten eingesetzt werden.

Phase-II-Studien

In einer Serie von Phase-II-Studien wird ein sequentielles Konzept geprüft (die Studienkürzel leiten sich aus den Anfangsbuchstaben der eingesetzten Substanzen ab):

CLL2-BIO	CLL2-BAG	CLL2-BCG
Bendamustin Ibrutinib Ofatumumab	Bendamustin ABT199 GA101 (Obinutuzumab)	Bendamustin CAL101 (Idelalisib) GA101 (Obinutuzumab)

In diesen nicht-vergleichenden Phase-II-Studien wird bei Patienten, die eine hohe Tumorlast haben, diese zunächst mit ein bis max. zwei Zyklen Bendamustin (**B**) verringert. Durch die Zellreduktion wird die nächste Therapiephase verträglicher. In dieser kommt eine Kombination aus entweder Ibrutinib (**I**), Venetoclax (ABT-199) (**A**) oder Idelalisib (**C**) plus Obinutuzumab (**G**) zum Einsatz. Ziel ist, die Erkrankung damit möglichst komplett zurückzudrängen. Wenn nach sechs bis zwölf Monaten noch eine minimale Resterkrankung nachweisbar ist, wird zusätzlich eine Erhaltungstherapie angeschlossen, um das erreichte Therapieergebnis weiter zu verbessern. Es besteht die Hoffnung, dass die Erkrankung so auch mit sehr empfindlichen molekularen Verfahren langfristig nicht mehr nachweisbar ist. In diesen Studien werden daher entsprechende Untersuchungen zur minimalen Resterkrankung über einen relativ langen Zeitraum durchgeführt.

Phase-III-Studien

Es gibt auch im Stadium A Patienten, die Risikofaktoren, wie z.B. eine Deletion 17p, haben. In der CLL12-Studie wird bei dieser Gruppe von Patienten der Standard „Watch & Wait“ im Vergleich zu Ibrutinib geprüft. Der Einsatz von Chemotherapie in dieser Konstellation wurde bereits untersucht. Daher weiß man, dass eine Chemotherapie im frühen Stadium keinen Vorteil hat. Für die neuen Substanzen muss diese Fragestellung noch untersucht werden.

In der CLL13-Studie für fitte Patienten wird FCR als Standard im Vergleich zu Venetoclax / Rituximab, Venetoclax / Obinutuzumab oder Venetoclax / Ibrutinib / Obinutuzumab untersucht.

Ziel ist, die Erkrankung komplett und möglichst ohne Chemotherapie zu kontrollieren.

In der CLL14-Studie wird bei unfitten Patienten Chlorambucil/Obinutuzumab im Vergleich zu Venetoclax/Obinutuzumab geprüft.

Falls möglich, sollte die CLL-Behandlung im Rahmen einer Studie durchgeführt werden, weil es wichtig ist, mehr Daten zum Nutzen neuer Medikamente zu sammeln. Im Rahmen von Studien besteht die Möglichkeit, von den neuen Kombinationen schon jetzt zu profitieren. Auf der Internetseite der Deutschen CLL-Studiengruppe, www.dcllsg.de, sind nähere Informationen zu den Studien erhältlich. Interessierte Patienten können sich melden und sich dazu beraten lassen, ob eine Behandlung im Rahmen einer Studie infrage kommt und ob in der näheren Umgebung ein Prüfzentrum an der Studie teilnimmt.

Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)
Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln, 50924 Köln,
Tel. 0221-478-88220, Fax 0221-478-86886
E-Mail cllstudie@uk-koeln.de

Kongressbericht vom 15. Internationalen Myelom-Workshop in Rom

aus: DLH-Info 57; - ein Beitrag von Dr. Annemarie Angerer, Dr. Uta Bertsch, Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Dr. Barbara Hügler-Dörr, PD Dr. Marc-Steffen Raab, Dr. Jana Schlenzka, Sektion Multiples Myelom, Med. Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, annemarie.angerer@med.uni-heidelberg.de

Vom 23. bis 26. September 2015 fand in Rom der 15. Internationale Myelom-Workshop statt. Ärzte und Wissenschaftler aus aller Welt erörterten Fortschritte im Verständnis der Biologie des Multiplen Myeloms sowie die neuesten Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie.

In den letzten Jahren konnte dank der Entwicklung und verstärkten Anwendung von neuen Substanzen und dem zunehmenden Einsatz der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine Verbesserung des Überlebens der Patienten erreicht werden. Monoklonale Antikörper erreichen nun auch in größerem Umfang das Feld des Multiplen Myeloms. Zudem können Patienten mit zahlreichen Vortherapien durch die Identifikation neuer Zielstrukturen weitere Behandlungsoptionen angeboten werden. Die Teilnahme an entsprechenden klinischen Studien ist essenziell, um die Therapie dieser komplexen Erkrankung weiter zu entwickeln und den Patienten die Aussicht auf eine langfristige Krankheitskontrolle oder sogar eine Heilung zu ermöglichen. Auf dem 15. Internationalen Myelom-Workshop wurden neue Studienergebnisse vorgestellt. Über die interessantesten Entwicklungen wird im Folgenden berichtet.

Carfilzomib

Carfilzomib ist ein Proteasom-Hemmer der zweiten Generation mit hoher Effektivität und relativ günstigem Nebenwirkungsprofil. Seit November 2015 ist Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Deutschland zugelassen für Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Die in den letzten Monaten veröffentlichten Daten zu zwei großen Studien bei vorbehandelten Myelom-Patienten wurden ausgiebig diskutiert. In der sog. ENDEAVOR-Studie wurde in einem direkten Vergleich der Kombinationen Carfilzomib/Dexamethason und Bortezomib/Dexamethason eine Verdopplung der Dauer der Krankheitskontrolle beschrieben bei gleichzeitig besserem Krankheitsansprechen. In der bereits zuvor berichteten ASPIRE-Studie zeigte sich die Kombination Carfilzomib mit Lenalidomid/Dexamethason der alleinigen Gabe von Lenalidomid/Dexamethason ebenfalls deutlich überlegen.

Während die Rate an Nervenschädigungen (sog. Polyneuropathie) im Vergleich zu Bortezomib niedrig war, könnte eine Verschlechterung der Pumpfunktion des Herzens eine seltene, jedoch potentiell gefährliche Nebenwirkung darstellen. Hierzu sind weitere Auswertungen nötig, um Patienten mit dieser Nebenwirkung frühzeitig identifizieren zu können. Auch sind die optimale Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung von Carfilzomib noch Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Ixazomib

Ixazomib, ein Proteasom-Hemmer, der als Tablette eingenommen werden kann, wird derzeit in verschiedenen Kombinationen in allen Krankheitsstadien des Multiplen Myeloms sowie als Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation erprobt. Erste Daten weisen auf eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit hin, jedoch bleiben die Ergebnisse großer Studien abzuwarten.

Panobinostat

Panobinostat hemmt das Enzym Histone-Deacetylase Klasse I, II und IV und kann als Kapsel eingenommen werden. Das Medikament wirkt synergistisch mit Bortezomib, d.h. die Medikamente verstärken sich gegenseitig in ihrer Wirkung. Die PANORAMA-1 Studie zeigte, dass diese Substanz in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason insbesondere bei Patienten, die bereits mit Bortezomib behandelt wurden, Vorteile hatte. Seit August 2015 ist Panobinostat in Deutschland zugelassen. Aktuell laufen weitere klinische Studien, die Kombinationen mit einer Vielzahl anderer Substanzen untersuchen, wobei nach ersten Ergebnissen die Kombination

mit Carfilzomib besonders vielversprechend zu sein scheint.

Daratumumab

Daratumumab ist ein Anti-CD38-Antikörper. Bereits in früheren Studien zeigte sich eine hohe Effektivität auch bei stark vorbehandelten Myelompatienten, sodass die Zulassung dieses Antikörpers beantragt ist und für 2016 erwartet wird. Derzeit laufen Untersuchungen zur Kombination von Daratumumab mit weiteren Substanzen wie Bortezomib, Lenalidomid oder Carfilzomib. Außerdem sind zwei weitere, gegen CD38 gerichtete Antikörper in der Entwicklung, die ebenfalls vielversprechende Ergebnisse in allerdings noch frühen Entwicklungsphasen zeigten.

Elotuzumab

Elotuzumab ist ein Antikörper gegen SLAMF7, einem Oberflächenmolekül, das auf fast allen Myelomzellen, aber kaum auf anderen Zellen vorkommt. Ergebnisse der ELOQUENT-2 Studie zeigen, dass dieser Antikörper in Kombination mit Lenalidomid/Dexamethason die Dauer des Krankheitsansprechens bei insgesamt sehr guter Verträglichkeit deutlich verlängern kann. Die Zulassung ist beantragt und wird in den nächsten Monaten erwartet. In der multizentrischen Phase-III-Studie GMMG-HD6 (Leiter der klinischen Prüfung: Professor Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg) werden in den Zentren der Studiengruppe transplantierbare Patienten bis zu 70 Jahren in der Erstlinientherapie mit Bortezomib und Lenalidomid in Kombination mit Elotuzumab im Rahmen eines Hochdosis-konzepts behandelt [siehe Textkasten].

HD6 Studie rekrutiert seit Juni 2015

Die neue große multizentrische Phase-III-Studie HD6 der GMMG-Studiengruppe für neudiagnostizierte, transplantierbare Myelompatienten bis zu 70 Jahren schließt seit Juni 2015 Patienten ein. Erstmals wird innerhalb einer GMMG-Studie ein monoklonaler Antikörper (Elotuzumab) im Rahmen eines Hochdosiskonzeptes mit neuen Substanzen (Bortezomib, Lenalidomid) kombiniert. Das HD6-Studienkonzept greift mit der Kombination einer gezielten immunologischen Behandlung mit einer traditionellen Myelomtherapie einen innovativen Therapieansatz auf. In präklinischen Studien verstärkten sich Elotuzumab und Lenalidomid gegenseitig in ihrer Wirkung, d.h. sie wirkten synergistisch. Die Hochregulation des Immunsystems durch Lenalidomid wird durch Elotuzumab selektiv auf ein spezifisches Antigen (SLAMF7) gerichtet und verstärkt vermutlich dadurch die Antitumor-Antwort.

In der HD6 Studie soll insbesondere der Anteil der Patienten mit kompletter Remission und langer Remissionsdauer weiter erhöht werden. Die Studie schließt 516 Patienten in bis zu 45 Zentren in Deutschland ein. Die Einbeziehung

von „assozierten Prüfzentren“ in definierte Teile der Studienbehandlung ist geplant. Aktuell sind mehr als 70 Patienten eingeschlossen, 15 Prüfzentren sind bereits geöffnet (Stand: 09.11.2015). Interessenten an der Studie können sich wenden an:

GMMG-Studienzentrum Heidelberg,

Case Management, Anmeldung für neue Patienten, Michaela Hillengaß, Tel.: 06221-56-8043, myelom.studien@med.uni-heidelberg.de

Lenalidomid

Aktualisierte Ergebnisse der FIRST-Studie bestätigen den Überlebensvorteil für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die kontinuierlich mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden. Die Langzeittherapie mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason erwies sich bezüglich der Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung sowie des Gesamtüberlebens gegenüber einer zeitlich begrenzten Therapie mit Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) als deutlich überlegen.

Pomalidomid

Pomalidomid ist ein Abkömmling von Thalidomid und mit dem Wirkstoff Lenalidomid sehr eng verwandt. Der Wirkstoff besitzt eine gegen das Multiple Myelom gerichtete immunmodulierende und tumorabtötende Wirkung. Pomalidomid kann bei ca. einem Drittel aller Patienten, die auf Lenalidomid resistent sind, ein erneutes Ansprechen bewirken. Eine Kombination mit Dexamethason hat sich der alleinigen Gabe von Pomalidomid als überlegen erwiesen. Im direkten Vergleich zwischen Pomalidomid / Dexamethason und Dexamethason zeigte sich ein klarer Vorteil für die Kombination bei Patienten, die sowohl auf Lenalidomid als auch auf Bortezomib resistent waren.

Weitere neue Therapieansätze

Zahlreiche weitere Substanzen befinden sich in frühen Entwicklungsphasen sowie auch großen Zulassungsstudien. Ergebnisse dieser Studien sind allerdings noch nicht verfügbar, sodass eine Anwendung außerhalb von klinischen Studien bisher nicht gerechtfertigt erscheint. Immuncheckpoint-Hemmer und genetisch veränderte Immunzellen, sogenannte CAR-T-Zellen, sind weitere interessante neue Therapieansätze, die in letzter Zeit insbesondere bei soliden Tumoren zum Einsatz kommen. Diese völlig neuartigen Therapieansätze sind beim Multiplen Myelom noch wenig untersucht, sodass hier weitere Studienergebnisse abgewartet werden müssen.

Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation

Auf dem 15. Internationalen Myelom-Workshop in Rom wurde erneut der Stellenwert der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in der Myelomtherapie bestätigt. Bei dieser Behandlung ist es insbesondere durch die Einbindung neuer Substanzen wie Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens gekommen. Auf dem Kongress wurden folgende Fragestellungen diskutiert:

- Der optimale Zeitpunkt für eine Hochdosistherapie wurde in Studien untersucht. Noch immer gibt es nicht genügend Daten dazu, ob eine Transplantation direkt nach der ersten Induktionstherapie oder erst später nach dem ersten Rückfall erfolgen sollte. Für eine frühzeitige Hochdosistherapie spricht das Erreichen einer langen Plateauphase, welche dann meist keine spezifische Myelomtherapie erforderlich macht. Außerdem verhindert eine frühzeitige Hochdosistherapie, dass sich weitere genetische Veränderungen in den Myelomzellen anhäufen. Aufgrund der großen genetischen Instabilität beim Myelom ist der Erfolg der Therapie bei weniger behandelten Patienten größer.
- Stammzelltransplantationen sollten sich nicht ausschließlich am chronologischen Alter des Patienten orientieren. In die Entscheidung sollten vielmehr Faktoren wie der Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, das biologische Alter und nicht zuletzt das Therapieziel des Patienten mit einfließen. Stammzelltransplantationen sind im Allgemeinen bis zu einem Alter von ca. 65-75 Jahren realisierbar.
- Ergebnisse von klinischen Studien deuten darauf hin, dass die Tiefe der Remission vor einer Hochdosistherapie das Behandlungsergebnis beeinflusst, d.h. zu einem längeren krankheitsfreien sowie Gesamtüberleben führt. Die Auswertung einer neuen Studie mit Daten von 539 Myelompatienten zeigte jedoch, dass bei transplantierbaren Patienten, die suboptimal auf die initiale Induktionstherapie ansprechen, keine zusätzlichen Therapien durchgeführt werden sollten, um das Remissionsniveau zu vertiefen. Sie sollten vielmehr direkt eine Hochdosistherapie erhalten.
- Vier Zyklen einer Induktionstherapie werden derzeit als Standard gewertet. Sehr gute Ergebnisse werden mit den Induktionsregimen VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason), VTD (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason), und VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) erzielt.

VCD ist PAd überlegen

Die GMMG-Studiengruppe konnte in der großen multizentrischen Studie GMMG-MM5 durch ei-

nen direkten Vergleich von zwei bewährten Medikamentenkombinationen zeigen, dass die Wirkstoffkombination Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD) in Bezug auf die Nebenwirkungen der Wirkstoffkombination PAd (Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason) überlegen ist. Patienten, die eine Chemotherapie mit VCD erhalten, leiden seltener unter Polyneuropathie oder Blutgerinnungsveränderungen. Außerdem müssen sie während der Behandlung seltener stationär aufgenommen werden. Wird Bortezomib subkutan, d.h. unter die Haut, gespritzt, zeigen sich ebenfalls geringere Nebenwirkungen. Aufgrund dieser Daten empfiehlt die GMMG-Studiengruppe zur Induktion jetzt 4 Zyklen der VCD-Therapie mit Verabreichung von Bortezomib unter die Haut.

Informationsbroschüren für Patienten und Angehörige

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

Fatigue bei Krebserkrankungen Erkennen – Behandeln – Vorbeugen

Fatigue wird häufig bei Krebspatienten nicht erkannt oder zu wenig beachtet. Dabei ist die tumorassoziierte ausgeprägte Erschöpfung eine der häufigsten und besonders belastenden Begleiterscheinungen der Tumorerkrankung und -therapie. Viele Patienten leiden vor, während und manchmal auch noch Jahre nach der Therapie darunter. Die Lebensqualität der Betroffenen ist dadurch erheblich reduziert, die soziale und berufliche Wiedereingliederung häufig beeinträchtigt.

Im ersten Abschnitt des Buches werden die verschiedenen klinischen Erscheinungsbilder der Fatigue dargestellt. Hier wird in einem separaten Kapitel die tumorassoziierte Fatigue bei Erwachsenen mit Leukämie- und Lymphomerkran- kungen sowie nach Stammzelltransplantation behandelt.

Im zweiten Abschnitt „Ursachen, Erklärungsmodelle und Forschungsansätze“ werden die zahlreichen somatischen und psychosozialen Einflussfaktoren, Theorien und mögliche medikamentöse Einflussfaktoren diskutiert.

Im dritten Abschnitt „Diagnostik“ werden Screening-Verfahren und eine differenzierte Diagnostik von somatischen und psychischen Faktoren vorgestellt, die sowohl für den klinischen Alltag als auch für wissenschaftliche Studien wichtig sind. Eine differenzierte Fatigue- und Leistungsdiagnostik ist auch Voraussetzung für eine sozialmedizinische Beurteilung der beruflichen Leistungsfähigkeit.

Im vierten Abschnitt „Management, Therapie und Rehabilitation“ werden verschiedene Ansätze zu Prävention, Management und Therapie vorgestellt. Es wird hierbei deutlich, dass das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten vielgestaltig ist, aber von der speziellen Form der Fatigue abhängt. Daher ist ein koordinierter und multiprofessioneller Therapieansatz erforderlich, wie er z. B. im Rahmen einer onkologischen Rehabilitation praktiziert wird.

Interessierte können zu diesem Buch auf der Homepage des Schattauer Verlags ein Fatigue-Tagebuch und ein Leitfadens zur Erhebung der Krankengeschichte kostenfrei herunter laden.

Hrsg: Manfred E. Heim, Joachim Weis
Schattauer Verlag Stuttgart, 1. Auflage 2015,
187 Seiten, ISBN 978-3-7945-2946-9, 34,99 Euro

Termine 2016

Termine Münster

- 11.02.2016: offenes Gruppentreffen (RK)
- 16.03.2016: Jahreshauptversammlung,
ab 20 Uhr Vortrag, siehe Ankündigung Seite 1 (UKM)
- 14.04.2016: offenes Gruppentreffen (RK)
- 11.05.2016: offenes Gruppentreffen (UKM)
- 09.06.2016: 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, 48143 Münster

In den „ungeraden“ Monaten **mittwochs**:
Uniklinik Münster (UKM), Ebene 05 Ost,
Raum 404

Termine Nürnberg

- 12.02.2016: offenes Gruppentreffen
- 22.04.2016: offenes Gruppentreffen
- 27.05.2009: 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

27.02.2016 Berlin

7. Krebsaktionstag

im Rahmen des Deutschen Krebskongresses
CityCube Berlin, Messedamm 26

Nähere Informationen:
www.krebsaktionstag.de

23.04.2016 Hamburg-Eppendorf

3. Hamburger Patientenkongress LENA - Leben nach Stammzelltransplantation

Nähere Informationen:
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
www.lena-szt.de

22. - 24.04.2016 Heidelberg

Junge-Leute-Seminar der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe (DLFH) im „Waldpiraten-Camp“

Mindestalter: 18 Jahre, Teilnahmegebühr: 30 €,
Fahrtkosten können auf Antrag erstattet werden.

Information und Anmeldung:
DLFH-Dachverband, Tel. 02 28 – 6 88 46-21
wieland@kinder-krebsstiftung.de.

02. - 05.06.2016 Heidelberg

Ü27-Seminar der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe (DLFH) im „Waldpiraten-Camp“

Mindestalter: 27 Jahre, Teilnahmegebühr: €,
Fahrtkosten können auf Antrag erstattet werden.

Information und Anmeldung:
DLFH-Dachverband, Tel. 02 28 – 6 88 46-21,
wieland@kinder-krebsstiftung.de.

04.06.2016 Heidelberg

2. Patientenforum des Krebsinformationsdienstes (KID)

Nähere Informationen:
www.krebsinformationsdienst.de

9./10.07.2016 Leipzig

19. bundesweiter DLH-Patienten-Kongress

Nähere Informationen:
www.dlh-kongress.de

Das Team der S.E.L.P. e.V. wünscht Ihnen eine gute Zeit!

V.i.S.d.P: Annette Hünefeld