



S.E.L.P. e.V.

Selbsthilfevereinigung zur Unterstützung erwachsener Leukämie- und Lymphompatienten e.V.

Gründungsmitglied des Bundesverbandes Deutsche Leukämie-Hilfe e.V.

Geschäftsstelle: Herrenstraße 34 • 48167 Münster • Tel.: 02506 / 6768 • Fax: 02506 / 85559
Email: Leukaemie-Lymphome@selp.de
Internet: www.selp.de

Bankverbindung: Volksbank Albersloh, BLZ 401 654 00, Konto: 220 046 00

Münster, im Juni 2001

Rundbrief 18

Liebe Vereinsmitglieder,
liebe Freunde und Förderer!

In eigener Sache

Außerordentliche Mitgliederversammlung / Grillfest am 25. August 2001

Die letztjährig beschlossene Satzungsänderung bedarf nach Prüfung durch das Finanzamt Münster-Außenstadt einer erneuten Änderung um den Status der Gemeinnützigkeit zu behalten. Da die Eintragung in das Vereinsregister möglichst noch in diesem Jahr erfolgen soll, hat der Vorstand beschlossen, am 25. August 2001, 15.00 Uhr eine außerordentliche Mitgliederversammlung einzuberufen, deren einziger Tagesordnungspunkt die notwendige Satzungsänderung sein wird.

Ab 16.00 Uhr soll dann unser Grillfest stattfinden. Um Anmeldung zum Grillfest wird gebeten. Für Mitglieder liegt diesem Rundbrief eine gesonderte Einladung zur außerordentlichen Mitgliederversammlung ebenso bei wie das Protokoll der letzten Jahreshauptversammlung.

Mitarbeit erwünscht

Der S.E.L.P. e.V.-Vorstand benötigt nach wie vor dringend aktive Unterstützung in der Vorstandsarbeit, bei der Besetzung von Informationsständen, Teilnahme an Veranstaltungen, etc. Falls Sie Lust und Zeit zur Mitarbeit haben, melden Sie sich bitte in der Geschäftsstelle.

Personelles

Auch für das laufende Jahr erhalten wir dankenswerterweise wieder einen Personalkostenzuschuß von der Stiftung der DKMS (Deutschen Knochenmarkspenderdatei), der DEUTSCHEN

STIFTUNG LEBEN SPENDEN. Wir möchten an dieser Stelle der **DKMS**, der weltweit größten Datei mit 783.000 Knochenmarkspender zu ihrem **10jährigen Bestehen** gratulieren und wünschen weiterhin viel Erfolg.

Öffentlichkeitsarbeit

14.03.2001 Vortrag der S.E.L.P. e.V. Münster im Rahmen der Gruppenabende.

Zahlreiche Patienten und Angehörige nutzten die Gelegenheit, engagiert Frau Dr. Gerda Silling (Ärztin für Hämatologie und internistische Onkologie am KMT-Zentrum Münster) über Fragen zu „Therapien und Modalitäten bei Leukämien und Lymphomen“ zu diskutieren. Neben allgemein interessanten Fragen ging Frau Dr. Gerda Silling auch auf individuelle Fragen und Probleme der Betroffenen ein. Eine sehr erfolgreiche Veranstaltung, die im nächsten Jahr wiederholt werden soll.

23./24.05.2001 Internisten Kongreß, Wiesbaden

Gemeinsamer Informationsstand der S.E.L.P. e.V. Nürnberg und der DLH. Die Resonanz der Teilnehmer an den beiden Veranstaltungstagen war sehr unterschiedlich. Während das Interesse am Montag eher gering war, nahm es am Dienstag deutlich zu. An diesem Tag fand im Rahmen des Internistenkongresses ein Symposium der Kompetenznetzwerke „Akute und chronische Leukämien“ und „Maligne Lymphome“ statt. Abstracts der Vorträge können in der Geschäftsstelle angefordert werden.

09.05.2001 Symposium Stammzellen und therapeutisches Klonen – Biomedizin ohne Grenzen?, Symposium des Wissenschaftszentrums Nordrhein-Westfalen Düsseldorf

Neben einer begrifflichen Klärung des Komplexes *Stammzellen und therapeutisches Klonen* wurden während des Symposiums die medizinischen Potentiale der Stammzellforschung dargestellt, aber auch Fragen der ethisch-moralischen und rechtlichen Grenzen der Forschung und Anwendung aufgeworfen.

Die vorstellbaren therapeutischen Einsatzmöglichkeiten von embryonalen Stammzellen reichen von der Transplantationsmedizin über die Bekämpfung degenerativer Erkrankungen bis zur Gentherapie.

Ursache für die kontroverse Diskussion der Forschung mit embryonalen Stammzellen ist deren Herkunft und deren Potential. Die benötigten embryonalen Stammzellen werden aus im Reagenzglas erzeugten frühen Embryonen gewonnen. Bei diesem Verfahren können leicht menschliche Klone erzeugt werden. Es kann eine Präimplantations-Diagnostik (PID) durchgeführt werden und es könnte eine Keimbahn- und Körperzell-Gentherapie versucht werden.

Weltweit wird die ethische Frage, ob menschliche Embryonen zu Forschungszwecken erzeugt bzw. verwendet werden dürfen oder sogar müssen unterschiedlich beantwortet.

In einigen Ländern wie Großbritannien dürfen Embryonen, die nach künstlicher Befruchtung überzählig eingefroren vorliegen, in der Forschung eingesetzt werden. In anderen Ländern so auch in Deutschland ist das Herstellen und der Verbrauch von Embryonen für Forschungszwecke verboten. Allerdings ist die Einfuhr embryonaler Stammzellen erlaubt.

Alternativen wie die Verwendung adulter Stammzellen, die im Körper jedes Menschen vorkommen – Blutstammzellen werden in der Leukämie- und Lymphom-Therapie ja schon seit Jahren eingesetzt – können möglicherweise den Einsatz embryonaler Stammzellen überflüssig machen. Es ist allerdings offen, ob Menge und Spezifität adulter Stammzellen für alle denkbaren Therapien ausreichen. Klären kann das nur eine vergleichende Forschung an embryonalen und adulten Stammzellen.

Ergebnisse der Forschung an adulten Stammzellen wurden auf diesem Symposium leider nicht vorgestellt.

Interessierte können die Textbeiträge des Symposiums in der Geschäftsstelle anfordern.

12.05.2001 Tag des Ehrenamtes und bürgerschaftlichen Engagements, Emsdetten

Bei strahlend schönem Wetter, daß sich leider negativ auf die Besucherzahlen auswirkte, stellen zahlreiche Selbsthilfeinitiativen ihre Arbeit vor. Dennoch war die Veranstaltung für uns erfolgreich, da mit einigen Betroffenen und potentiellen Knochenmarkspendern intensive Gespräche geführt wurden.

25.05.2001 Sommerfest der S.E.L.P. e.V. Nürnberg

Das gut besuchte Sommerfest der S.E.L.P. e.V. Nürnberg nutzten Patienten und Angehörige, um sich über ihrer Probleme auszutauschen, aber auch um in lockerer Atmosphäre einfach nur die „Seele baumeln zu lassen“.

Meldungen

Übersicht über den gegenwärtigen Stand der klinischen Studien mit STI-571

(aus: DLH-Info 14, Beitrag von PD Dr. med. Thomas Fischer, III. Med. Klinik, Hämatologie/Onkologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz, Tel.: 06131-172581 (Sekretariat), Fax.: 06131-176678, email: T.Fischer@3-med.klinik.uni-mainz.de

Bei der chronisch myeloischen Leukämie liegt in 90 % der Fälle das sogenannte Philadelphia-Chromosom vor. Als Folge dieser genetischen Veränderung entsteht ein überaktives Enzym – die sogenannte bcr/abl-Kinase. Dadurch werden eine Vielzahl von Wachstumssignalen in Blutstammzellen ausgelöst, die zur malignen Entartung bcr/abl-positiver Zellen führen.

Seit kurzem wird die Substanz STI-571 [*zukünftiger deutscher Handelsname: Glivec*] in klinischen Studien bei bcr/abl-positiver CML und ALL eingesetzt. STI-571 hemmt als Wachstumssignalübertragungshemmer spezifisch die Funktion der bcr/abl-Kinase und führt zum Zelltod bcr/abl-positiver Leukämiezellen. Die bisherigen klinischen Ergebnisse mit diesem bcr/abl Kinasehemmer sind vielversprechend. Auf dem letzten Jahreskongress der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie im Dezember 2000 wurden die bisherigen Studienergebnisse vorgestellt. Über 90 % der CML-Patienten in chronischer Phase, die wegen eines unzureichenden Therapieerfolges durch das Standardmedikament Interferon-alpha (IFN- α) oder wegen Interferon-Unverträglichkeit mit STI-571 behandelt wurden, erreichten eine komplette hämatologische Remission [*komplette Normalisierung des Blutbildes und des Knochenmarks*]. Bei einem großen Prozentsatz dieser Patienten konnten auch zytogenetische Remissionen erreicht werden [*Verschwinden des Philadelphia-Chromosoms*].

Auch in späteren klinischen Stadien der CML, also in der sogenannten Akzelerationsphase oder im Blastenschub, sowie bei der Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie (Ph⁺ ALL) zeigte die Therapie mit STI-571 eine erstaunliche klinische Wirksamkeit. Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass im Blastenschub die Therapieerfolge bei nicht vorbehandelten Patienten im Durchschnitt nur einige Monate anhalten. Die Ergebnisse scheinen aber denen mit Chemotherapie deutlich überlegen zu sein.

Bisher wurden weltweit einige tausend Patienten mit STI-571 behandelt. Das Medikament wird als Dauertherapie in Kapseln verabreicht. Die Dosis beträgt dabei zwischen 400 mg bis 800 mg täglich. Die bisher beobachteten Nebenwirkungen sind akzeptabel. Schwere Nebenwirkungen, sogenannte Toxizität Grad III und IV, wurden in überwiegendem Maß nur für Veränderungen der Blutwerte (Thrombopenie, d.h. Verminderung der Blutplättchen, und Leukopenie, d.h. Verminderung der weißen Blutkörperchen) beobachtet und sind Teil des therapeutischen Effekts. Allerdings können dabei ernste Komplikationen bei CML-Patienten im Blastenschub oder in akzelerierter Phase eintreten. Die häufigsten der leichteren Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, leichte Muskelkrämpfe, Wassereinlagerungen rings um die Augen (*periorbitale Ödeme*) und Hautausschlag. Muskelkrämpfe sprechen dabei vielfach auf eine Behandlung mit Vitamin E oder Magnesium an. Ein Hautausschlag kann meistens mit lokalen Maßnahmen zur Rückbildung gebracht werden. Bei Ödemen kann vorübergehend ein mildes Diuretikum [*Medikament zum Ausschwemmen von Flüssigkeit*] helfen.

Zur Zeit sind klinische Studien mit STI-571 für folgende Patientengruppen offen:

CSTI571_0113: CML in chronischer Phase; hämatologisch oder zytogenetisch resistent oder nicht beeinflussbar (refraktär), oder intolerant auf IFN- α

CSTI571_0114: CML in akzelerierter Phase oder Ph⁺ ALL

CSTI571_0115: CML in myeloischer oder lymphatischer Blastenkrise, oder Ph⁺ AML.

Im Laufe dieses Jahres werden in Deutschland voraussichtlich weitere Studien mit STI-571 in Kombination mit IFN- α , in Verbindung mit allogener KMT / SZT (= Knochenmark-/Stammzelltransplantation) oder in Kombination mit Chemotherapie (beim Blastenschub) starten.

Rituximab plus CHOP beim hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom

(aus: DLH-Info 14, Beitrag von Dr. med. Heike C. Thuro, Peterstaler Str. 87, 69118 Heidelberg)

Das hoch-maligne Non-Hodgkin-Lymphom vom großzellig diffusen Typ macht etwa ein Drittel aller Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aus und ist damit der häufigste Subtyp. Im Mittel liegt das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bei 64 Jahren. CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) galt bisher als die Standardtherapie. Das erste Zwischenergebnis einer großen, randomisierten Phase-III-Studie könnte allerdings den bisherigen therapeutischen Standard beim hoch-malignen Non-Hodgkin-Lymphom verändern: Über 60jährige Patienten mit großzelligem diffusen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom wiesen höhere Ansprechraten auf und lebten länger, wenn sie zusätzlich zu einer konventionellen Chemotherapie mit dem Antikörper Rituximab (Handelsname: Mabthera) behandelt wurden. Damit scheint es – neben der ebenfalls bedeutsamen Verkürzung des CHOP-Wiederholungsintervalls von 21 auf 14 Tage (verbesserte Wirksamkeit gemäß einer Zwischenauswertung einer Studie der „Deutschen Studiengruppe hochmaligne NHL“) - erstmals seit 20 Jahren fast zeitgleich durch zwei Neuerungen Aussicht auf eine Erhöhung der Heilungsrate bei älteren Patienten mit diesem NHL-Subtyp zu geben.

Der monoklonale Antikörper Rituximab ist in Europa seit 1998 für die Therapie des follikulären NHL („centroblastisch-centrocytisches NHL“ nach der Kiel-Klassifikation) zugelassen, sofern es zu einem zweiten oder neuerlichen Rückfall gekommen ist bzw. kein Ansprechen auf eine Chemotherapie zu verzeichnen war. Nachdem Phase-II-Studien mit Rituximab plus Chemotherapie bei Patienten mit intermediär- oder hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen Gesamtansprechraten von über 90% ergeben hatten, wurde von der Studiengruppe GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte), der 130 Kliniken in Frankreich, Belgien und der Schweiz angehören, die erste mit Rituximab durchgeführte Phase-III-Studie initiiert. In diese Studie wurden Patienten im Alter von 60-80 Jahren aufgenommen, die an noch nicht therapiertem großzelligem diffusen B-Zell-Lymphom im Stadium II-IV litten. Insgesamt wurden 8 Zyklen CHOP im Abstand von jeweils 3 Wochen verabreicht. Randomisiert, d.h. nach dem Zufallsprinzip, erhielt die Hälfte der Patienten zusätzlich Rituximab, 375 mg/m² am Tag 1 eines jeden Zyklus. [*Dieser randomisierte Vergleich von zwei verschiedenen Therapien ist das wesentliche Merkmal einer Phase-III-Studie. In Phase-II-*

Studien gibt es keine Vergleichsgruppe, weshalb die wissenschaftliche Aussagekraft von Phase-II-Studien nicht so hoch wie die von Phase-III-Studien ist.]

Zurzeit liegen die Ergebnisse der ersten 328 Patienten vor: Das Gesamtüberleben nach einem Jahr konnte von 68% unter CHOP auf 83% unter Rituximab plus CHOP gesteigert werden. Dies entsprach einer relativen Verbesserung um 22%, was signifikant war [„signifikant“ bedeutet, dass ein wissenschaftlicher Beweis für die Überlegenheit der zu prüfenden Therapie erbracht werden konnte]. Trotz der überlegenen Wirksamkeit der Kombination Rituximab plus CHOP nahmen die Nebenwirkungen nicht zu. Fieber, Infektionen sowie Schädigungen am Nervensystem und an der Lunge traten unter Rituximab plus CHOP sogar deutlich seltener auf als unter CHOP allein. Die Zulassung für den Einsatz von Rituximab bei älteren Patienten mit großzellig-diffusem NHL wird für Mitte 2002 erwartet.

Therapie der niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphome mit Rituximab

(aus: DLH-Info 14, Beitrag von Dr. med. Roswitha Forstpointner und Prof. Dr. med. Wolfgang Hidemann Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München, Tel.: 089/7095-0)

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) handelt es sich um eine bösartige Erkrankung der Lymphozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen. Entsprechend der Unterteilung der Lymphozyten in B- und T-Zellen spricht man von Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zell- oder T-Zell-Reihe. Dabei unterscheiden sich die Untergruppen durch verschiedene Antigenmuster auf ihrer Oberfläche. So sind die B-Lymphozyten beispielsweise durch das CD20 Antigen gekennzeichnet, welches von einem passenden Antikörper – in diesem Fall Anti-CD20 (= Rituximab; Handelsname: Mabthera) – erkannt wird und für diesen gut zugänglich ist. Rituximab bindet spezifisch an das CD20-Antigen, das sich auf 95% der B-NHL Zellen findet – aber nicht auf den Stammzellen. Das ist wichtig, damit neue, gesunde B-Zellen nachwachsen können. Die malignen B-Zellen werden nach der Kopplung des Antikörpers Rituximab an das Antigen CD20 zerstört.

Monotherapie mit Rituximab bei vorbehandelten Patienten

Mittlerweile liegen 10 klinische Studien zum Einsatz von Rituximab bei Patienten mit follikulärem NHL vor, die nach mehreren Chemotherapien wieder ein Rezidiv (= Rückfall) erlitten oder gar nicht mehr angesprochen hatten. Die Ansprechraten unter Rituximab betragen etwa 50% bei einer mittleren Ansprechdauer von 1 Jahr. Für

Mantelzell-Lymphome liegen Ergebnisse aus 3 Studien vor mit Ansprechraten von 22-40% und im Vergleich zu den follikulären Lymphomen einer kürzeren Ansprechdauer. Auch bei Patienten mit rezidiviertem großzelligem NHL war Rituximab wirksam (Ansprechrate von 37%).

Monotherapie mit Rituximab bei nicht vorbehandelten Patienten

Zur Primärbehandlung der NHL mit Rituximab als Monotherapie liegen insgesamt 6 Studien vor, wobei die Patientengruppen teilweise sehr heterogen waren. Insgesamt wurden Ansprechraten zwischen 30 und 50% erzielt, also ähnlich wie bei den vorbehandelten Patienten. Eine Arbeitsgruppe erreichte bei der Behandlung von Patienten mit sehr günstiger Prognose, d.h. bei Patienten mit wenigen Lymphommanifestationen Ansprechraten bis 69%. Da bei dieser Patientengruppe aktuell keine Therapiebedürftigkeit bestand, wäre hier auch ein zuwartendes Vorgehen zu vertreten. Ob der frühe Therapiebeginn mit dem Antikörper für diese Patienten einen Vorteil erbringt, kann derzeit noch nicht entschieden werden.

Kombinationstherapie mit Rituximab bei nicht vorbehandelten Patienten

Die Ergebnisse der Kombination von Rituximab mit Chemotherapeutika sind vielversprechend. In einer ersten Studie bei insgesamt 40 Patienten mit fortgeschrittenem, vorwiegend follikulärem niedrig-malignem NHL wurde Rituximab zusammen mit einer Standardchemotherapie, dem CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) verabreicht. Die Gesamtansprechrate betrug 100%, davon 56% Vollremissionen (vollständige Krankheitsrückbildungen). Die Dauer der Remission beträgt derzeit 50,4 Monate, die Zeit bis zur Progression (= Fortschreiten der Erkrankung) 52,1 Monate. Vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten sprachen gleichermaßen gut auf die Behandlung an und zeigen eine vergleichbare Remissionsdauer. Die kombinierte Chemo-Immuntherapie wurde insgesamt gut vertragen. Auftretende Toxizitäten waren mit denen unter alleiniger CHOP-Therapie vergleichbar.

Bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom lag die Remissionsrate unter Rituximab plus CHOP bei 96%, darunter 48% Vollremissionen. Die mediane Remissionsdauer betrug 16,2 Monate. Eine erste Studie bei Patienten mit großzelligem intermediär- bis hochmalignem NHL konnte unter Rituximab plus CHOP eine Gesamtansprechrate von 97%, davon 61% Vollremissionen, erzielen bei einer medianen Remissionsdauer von 18 Monaten. Auch für die Kombination von Rituximab mit anderen Zytostatika werden ähnlich gu-

te Ergebnisse beschrieben. Randomisierte Phase-III-Studien werden derzeit durchgeführt.

Fazit

Mit einer Rituximab-Monotherapie werden bei unbehandelten Patienten mit follikulärem NHL hohe Ansprechraten erreicht. In der Kombination mit Chemotherapie zeigen alle bislang verfügbaren Daten hohe Raten an Vollremissionen mit z.T. langanhaltender Remissionsdauer. Zur Beurteilung des endgültigen Stellenwertes von Rituximab bedarf es jedoch weiterer randomisierter Vergleichsstudien, die derzeit von mehreren Studiengruppen durchgeführt werden.

Experimentelle Therapieansätze zur Behandlung des Plasmozytoms/Multiplen Myeloms

(aus: DLH.Indo 14, Beitrag von Dr. med. Peter Schneider, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinik Düsseldorf, Moorenstr. 15, 40225 Düsseldorf; Tel: 0211-81-17720; Fax: 0211-81-18853; email: peter.schneider@med.uni-duesseldorf.de. Der Beitrag entspricht - leicht zusammengefasst und modifiziert - dem Vortrag, den Dr. Schneider auf der 6. Veranstaltung der Plasmozytom Selbsthilfegruppe NRW am 18. November 2000 in Essen gehalten hat.)

Nach konventioneller Behandlung des Plasmozytoms/Multiplen Myeloms [*im nachfolgenden Text mit MM abgekürzt*], aber auch nach einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation, kommt es leider in der Mehrzahl der Fälle zu Rückfällen, auch wenn ein krankheitsfreies Intervall von unterschiedlicher Länge bestanden hat (dies kann von einigen Monaten bis hin zu vielen Jahren reichen). Aus diesen Gründen ist die Suche nach neuen, auch schonenderen Therapien zur Behandlung des MM notwendig. Jede neue Therapie gilt als experimentell bis die Wirksamkeit in einer Studie bewiesen werden konnte bzw. bis ein Vergleich mit einer etablierten, sogenannten „Standardtherapie“ erfolgt ist. Dies bezieht sich auch auf die Kombination von Medikamenten, deren Wirksamkeit einzeln oder in anderen Kombinationen bewiesen ist. Ebenso können Therapiezusätze, Erhaltungstherapien und sogenannte supportive, also unterstützende, Maßnahmen als experimentell gelten. Einzelne Fallberichte oder auch retrospektive (rückblickende), vergleichende Studien werden als Wirksamkeitsnachweis allgemein nicht akzeptiert.

Neue Therapieansätze beim MM können verschiedene Ansatzpunkte haben:

1. Konventionelle Chemotherapie mit neuen Medikamenten

2. Konventionelle Chemotherapie in Kombination mit Medikamenten, die Resistenzen überwinden
3. Blockade von Myelom-stimulierenden Substanzen (IL-6)
4. Unterbindung der Blutversorgung im Knochenmark (Antiangiogeneese)
5. Immuntherapie (allogene Stammzelltransplantation mit intensitätsreduzierter Konditionierung; Antikörper gegen Oberflächenstrukturen, Tumorstimulation)
6. Genterapie (Förderung des Zelltods; Abschaltung wachstumsfördernder Gene)

1. Neue Medikamente: Es werden ständig neue Medikamente aus der Gruppe der Chemotherapeutika entwickelt, also Substanzen, die eigentlich Zellgifte darstellen und die Zellteilung verhindern. All diese Substanzen haben als Nebenwirkung gemeinsam, dass sie auch das Wachstum und die Teilung gesunden Gewebes hemmen (Haare, Blutbild, Schleimhaut, etc.). Ziel der Entwicklung neuer Substanzen ist es, das Nebenwirkungsspektrum zu verringern, also insgesamt die Verträglichkeit zu verbessern, ohne dabei aber Wirkung einzubüßen. Es wird nach weniger aggressiven, schonenderen Mitteln gesucht, die aggressive Therapieformen vielleicht sogar ersetzen können. [*Im ungekürzten Text folgen ausführliche Erläuterungen zu "Gemcitabine", "Topotecan", "Liposomales Doxorubicin", "Idarubicin", "Imexon", "Arsen-Trioxid".*]

Ziel der Forschung ist auch, neue Kombinationstherapien zu finden, wobei Medikamente angewandt werden, die sich ergänzen und in ihrer Wirkung vielleicht sogar verstärken. So werden zum Beispiel inzwischen Therapien durchgeführt, die von Anfang an Thalidomid beinhalten. [*Es folgen Erläuterungen zu den Kombinationstherapien "166-Holmium-DOTMP" und "Kopplung von Albumin an Methotrexat" (noch keine Anwendung am Menschen).*]

2. Resistenzentwicklung: Viele Chemotherapien verlieren nach einer gewissen Zeit der Anwendung ihre Wirkung, das heißt es entsteht eine Resistenz. Diese Resistenzmechanismen beruhen darauf, dass die Medikamente aktiv aus der Zelle „herausgepumpt“ werden und sie somit nicht mehr die volle Wirkung am Zielort entfalten. Besonders betroffen von solchen Resistenzen sind Medikamente wie Melphalan oder Doxorubicin. Seit langer Zeit ist man auf der Suche nach Wegen, die Resistenzentwicklung zu verhindern oder zu überwinden. Substanzen

wie Ciclosporin A (Handelsname: Sandimmun) vermögen dieses, sind allerdings mit starken Nebenwirkungen wie Nierenschädigung und Immunsuppression verbunden. Ein Abkömmling des Ciclosporin A, PSC 833, wurde in einer europaweiten EORTC-Studie in Kombination mit VAD untersucht. Die Ergebnisse stehen aus, die Verträglichkeit war akzeptabel.

3. Interleukin 6 ist ein Botenstoff des Immunsystems, ein Eiweiß, welches im Blut zirkuliert. Es fördert das Myelomzellwachstum und verhindert den Zelltod. IL-6 wird unter anderem von Myelomzellen selbst, sowie von Zellen des Knochenmarks gebildet. Eine Unterbrechung dieses Kreislaufs, entweder auf der Ebene der IL-6-Produktion selbst, des Rezeptors oder des damit verbundenen Signalwegs, wird erforscht. Ergebnisse liegen allerdings bisher nur auf der Zellkulturebene vor, auf der eine Wirksamkeit einzelner bzw. kombinierter Substanzen nachgewiesen wurde.

[*Es folgen im Originaltext Erläuterungen zu: Clarithromycin (Handelsname: Klacid), einem Hemmer der IL-6-Produktion; einem monoklonalen Antikörper gegen IL-6, Suramin, das die Bindung von IL-6 an seinen Rezeptor blockiert; sog. Retnoiden, die die IL-6 Wirkung an Myelomzellen hemmen; SANT 7, einem IL-6-Rezeptor-,Gegenspieler*]

4. Antiangiogenese: Bei Patienten, die auf keine Therapie mehr ansprachen, wurden durch Thalidomid Krankheitsrückbildungen in bis zu 40% der Fälle beschrieben, so dass dieses Präparat heute aus der Behandlung des MM nicht mehr wegzudenken ist. Der optimale Zeitpunkt der Anwendung des Thalidomids, ob direkt bei Erstdiagnose oder im Rückfall, ob kontinuierlich oder mit Unterbrechungen, ob alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten und in welcher Dosis, muss allerdings noch herausgefunden werden. Erfolge wurden bereits in der Kombination mit Dexamethason und anderen Substanzen (z.B. Cyclophosphamid) erzielt. In der Erhaltungstherapie könnte es auch in niedriger Dosis erfolgreich sein; hierzu soll in Düsseldorf eine Studie starten.

Der Wirkmechanismus von Thalidomid ist vielfältig und nicht nur über die Verhinderung der Blutgefäßneubildung („Antiangiogenese“) im Knochenmark zu erklären. Eine amerikanische Arbeitsgruppe aus Boston hat gerade die verschiedenen Wirkungen der Substanz untersucht:

- Thalidomid hemmt dosisabhängig direkt die DNA-Synthese (Erbgut) und das Wachstum von Myelomzellen.

- Die Produktion von IL-6 durch Myelomzellen wird ebenfalls durch Thalidomid gehemmt.

- Thalidomid vermag auch den Zelltod von einigen Myelomzellen zu induzieren

- andere Myelomzellen verfallen in einen Wachstumsstillstand. (Bei Absetzen von Thalidomid könnten diese *schlafenden* Zellen dann zu einem Rückfall führen.)

- Thalidomid wirkt auch immunstimulierend, d. h. es führt zu einer Steigerung der Interferon-gamma-Bildung und zu einem veränderten Lymphozytenprofil im Blut.

Leider ist die Thalidomidtherapie auch mit vielen Nebenwirkungen verbunden, die oft zum Therapieabbruch führen. Neben Verstopfung und Müdigkeit wird häufig über Benommenheit und Schwindel, Taubheitsgefühl der Hände und Füße, Thrombosen und viele andere Symptome mehr berichtet. Die Pharmaindustrie forscht derzeit intensiv an Ersatzsubstanzen, die die gleiche Wirkung bei weniger Nebenwirkungen aufweisen. Es gibt bereits einige potentielle Kandidaten, der Einsatz beim Menschen ist aber sicherlich noch einige Zeit entfernt.

5. Immuntherapie: Zum heutigen Zeitpunkt stellt die (schulmedizinische) Immuntherapie sicherlich die wichtigste Neuerung in der Behandlung des Multiplen Myeloms dar. Hierzu zählt die Therapie mit gentechnisch hergestellten Antikörpern gegen bestimmte Oberflächenstrukturen (Antigene), wie z. B. der Antikörper gegen das Antigen CD20 Rituximab (Handelsname: Mabthera). Das Problem ist, das weder CD20 noch eine andere Struktur immer und ausschließlich auf Myelomzellen zu finden ist. (Im Gegenteil, man weiß inzwischen, dass es Myelomzellen gibt, die überhaupt kein bisher bekanntes Merkmal auf ihrer Oberfläche tragen.) Die CD20-Struktur findet sich auch auf gesunden B-Lymphozyten und Plasmazellen, daher führt eine Anti-CD-20-Therapie auch zu einer Unterdrückung dieser gesunden Immunzellen. Eine Studie in den USA hat das Ansprechen auf Rituximab in Kombination mit einer Melphalan-Prednison-Therapie untersucht und ein Ansprechen bei 5 von 18 Patienten beobachtet. Wie zu erwarten, war das Ansprechen abhängig von der CD-20-Positivität der Myelomzellen. An Zellkulturen konnte gezeigt werden, dass Interferon-Gamma die CD-20-Expression von Myelomzellen hochreguliert. Ob dies auch beim Menschen so zutrifft, ist noch nicht geklärt.

Die Arbeitsgruppe von Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Goldschmidt, Universität Heidelberg, hat Rituximab nach Hochdosischemotherapie zur Erhaltung eingesetzt. Es kam zu einem starken Abfall der CD20-positiven Zellen, also der B-

Lymphozyten, und die Toxizität war erwartungsgemäß gering. 3 von 15 Patienten in aktivem Krankheitsprogress sprachen nicht an, 2 weitere hatten einen Rückfall nach 90 bzw. 270 Tagen. Ob eine solche Erhaltungstherapie die Anzahl der Rückfälle vermindern kann, bleibt abzuwarten. In der Zukunft könnte eine Erhaltungstherapie aus Interferon und intermittierenden Gaben von Rituximab einen interessanten Ansatz darstellen.

Darüber hinaus ist man aber auch auf der Suche nach anderen, spezifischeren Antikörpern gegen Myelomzellen [*Es folgen ausführlichere Erläuterungen zum sog. Anti-HM1.24-Antikörper, zum Antikörper Anti-CD138, der an ein radioaktives Teilchen gekoppelt ist, und zu einem Antikörper, der sich gleichzeitig gegen Myelomzellen und T-Zellen richtet. Alle diese Therapieansätze sind noch in der Entwicklung.*]

Ein anderer immunologischer Ansatz ist die sogenannte Tumor-Impfung (Vakzinierung). Hierbei wird versucht, eine Immunantwort gegen das von der Myelomzelle im Übermaß produzierte Eiweiß (Paraprotein) auszulösen. Dabei verwendet man sogenannte Antigen-präsentierende bzw. sog. dendritische Zellen (APC), also Zellen des Immunsystems, die ein Fremdeiweiß erkennen und dieses anderen Immunzellen *zeigen*. Damit werden diese gegen das Antigen aktiviert. Man kann sie aus Stammzellen des Patienten züchten und die oben beschriebene Aktivierung in Zellkultur durchführen. Danach werden sie dem Patienten gespritzt. Verschiedene Gruppen konnten durch dieses Verfahren bereits eindeutige Immunantworten der Patienten hervorrufen. Die Patientenzahl ist jedoch noch sehr klein und nicht alle haben auf die Impfung mit einer Immunantwort reagiert. Voraussetzung für ein gutes Ansprechen ist, dass wenig Paraprotein vorhanden ist, also zuvor eine Rückbildung der Krankheitszeichen erreicht wurde. Bei zu viel Paraprotein im Blut des Patienten, könnten alle so produzierten Antikörper abgefangen und die Immunantwort neutralisiert werden.

Ein anderer Weg ist die sog. DNA-Vakzinierung. Hierbei handelt es sich um eine Impfung mit einem Stück Erbgut, welches bestimmte Merkmale der Tumorzellen verschlüsselt. Dieses Stück Tumorzellenerbgut wird an ein anderes Stück Erbgut gekoppelt, welches ein Eiweiß verschlüsselt, das eine starke Immunantwort auslösen kann.

Die allogene Transplantation stellt ebenfalls eine immunologische Therapie des Myeloms dar (vor allem die Variante der - noch experimentellen - Therapie mit reduzierter vorbereitender Thera-

pie; sog. *Mini-Allo-Transplantation*). Insgesamt besteht das Prinzip der allogenen Transplantation in dem Versuch, die Erkrankung über den sogenannten Graft-versus-Myeloma-Effekt, also die Transplantat-gegen-Myelom-Reaktion, immunologisch zu kontrollieren. Hierbei erkennt das neue Immunsystem die Myelomzellen als fremd und führt über eine Lymphozytenaktivierung zu einer Abtötung der Zellen. Bisher ging der allogenen Transplantation auch eine Hochdosischemotherapie voraus, von der man heute aufgrund der hohen therapieassoziierten Komplikationsrate mit hoher Sterblichkeit versucht, wegzukommen. In mehreren Zentren, so auch in Düsseldorf, werden Transplantationsprotokolle im Rahmen von Studien angewandt, die erst eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation zur Tumormassenreduktion vorsehen und danach, bei vorhandenem gewebesidentischem, verwandtem Spender, eine allogene Transplantation nach dosisreduzierter Konditionierungstherapie als Konsolidierungsmaßnahme durchführen.

Diese Therapie beinhaltet ein Medikament zur Immunsuppression und eine niedrig-dosierte Ganzkörperbestrahlung. Sie ist nicht in der Lage, Myelomzellen abzutöten, bereitet aber den Körper und das Immunsystem des Patienten auf die Stammzellgabe vor. Hierdurch versucht man den maximalen Immuneffekt gegen die Erkrankung des Patienten zu erreichen, ohne die vielen, schweren Nebenwirkungen. In Düsseldorf haben wir solche Therapien auch schon ambulant durchgeführt oder den Patienten nach etwa 5 Tagen stationärem Aufenthalt entlassen. Sollte es zu keiner klinisch relevanten Abstoßungsreaktion kommen, erhält der Patient später in bestimmten Zeitabständen Lymphozyten des Spenders, die dann die Erkrankung kontrollieren sollen. In einzelnen Fällen konnte auf diese Weise eine vollständige Krankheitsrückbildung bei umfangreich therapierten Myelompatienten erzielt werden. Ob diese Therapie aber ausreicht, um eine dauerhafte Heilung zu erzielen, bleibt abzuwarten. Eine spanische Arbeitsgruppe hat einen Geschwisterspender eines MM-Patienten, welcher einen Rückfall nach allogener Transplantation hatte, mit dem speziell präparierten Paraprotein des Patienten geimpft und ihm dann derart aktivierte Lymphozyten des Spenders transfundiert. Es kam zu einer inzwischen 19 Monate andauernden Krankheitsrückbildung mit Rückgang des Paraproteins. Der Vorteil dieses Ansatzes liegt darin, dass gesunde Spender nicht

immunsupprimiert sind und sich daher gegen das Paraprotein immunisieren lassen.

6. Genterapie: Beim Multiplen Myelom kennt man einige sogenannte Tumorgene, die bei dieser Erkrankung (aber auch bei anderen) aktiviert sind und so letzten Endes für das unkontrollierte Wachstum der Myelomzellen verantwortlich sind. Wenn man das Produkt dieser Aktivierung, ein Eiweißmolekül oder Enzym kennt, kann man so speziell gerichtete Hemmstoffe dagegen entwickeln. Immer mehr Aktivierungswege und deren Botenstoffe werden entdeckt, die dann einen potentiellen Therapieansatz darstellen könnten.

[B.H. S.E.L.P.e.V.: Genterapie, also ein Eingriff in die Erbsubstanz (DNA) zur Behandlung von Tumoren ist nicht in Sicht. Die einzige gentechnologische Versuch bei der Behandlung von Tumoren ist das Einschleusen eines „Modulations- Gens“ in T-Zellen eines Knochenmark-Transplantates, über welches die Anzahl der T-Zellen und somit die GvHD gesteuert werden kann.

Der Autor beschreibt ja auch keinen genterapeutischen Ansatz, sondern die Hemmung eines Eiweißmoleküls bzw. eines Enzyms (auch ein Eiweißmolekül) in Anlehnung an die Wirkung von STI571 bei der CML, ALL und einigen soliden Tumoren. Natürlich sucht man nun verstärkt weitere Hemmstoffe. Es gibt bisher allerdings keinen Hinweis, dass STI571 beim Plasmozytom wirkt, noch sind andere Hemmstoffe für die Behandlung des Plasmozytoms in Sicht.]

Sogenannte Krebsmittel UKRAIN und GALAVIT nicht empfehlenswert

In den Medien, insbesondere der Sensationspresse, erscheinen wiederkehrende Berichte über die Heilungserfolge sogenannter *Wundermittel* und verunsichern Patienten. In jüngerer Zeit werden derartige Präparate auch verstärkt im Internet beworben.

Laut Hersteller / Vertreiber sollen die Präparate u.a. die Krebszellen zerstören ohne jedoch gesunde Zellen anzugreifen, keine nennenswerten Nebenwirkungen hervorrufen, die Immunmechanismen aktivieren, die Bildung von Metastasen unterdrücken und die (Über-) Lebenszeit verlängern sowie die Lebensqualität der Betroffenen deutlich verbessern.

Die geschilderten Erfolge beruhen zumeist nur auf Einzelfalldarstellungen. Verlässliche Daten zu Verträglichkeit, klinischer Wirksamkeit, Toxizität, Langzeitnebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Substanzen oder krebsauslösenden Wirkungen liegen nicht vor.

In verschiedenen Stellungnahmen von Fachleuten und Gremien (*Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Arbeitskreis Komplementäre Onkologie Deutscher Heilpraktiker e.V., Arzneimittelinformation Berlin, Deutsche Gesellschaft für Onkologie e.V.*) wird daher der Einsatz von Ukrain und Galavit als Medikamente beim Menschen zurzeit mit aller Entschiedenheit abgelehnt.

Da beide Präparate in Deutschland nicht zugelassen sind, werden die nicht unerheblichen Kosten von den Krankenkassen nicht übernommen. Die wöchentlichen Behandlungskosten mit Ukrain schlagen mit ca. 5000 bis 7000 DM zu Buche.

Für 20 Ampullen Galavit, die in Rußland etwa 400 DM kosten sollen, muß ein deutscher Patient ca. 17000 DM für die vergleichbare Zahl an Ampullen bezahlen.

Die derzeitige Anwendungspraxis scheint eher profitorientiert denn patientenorientiert zu sein. Mit bislang unbewiesenen Heilsversprechungen wird kranken und verzweifelten Menschen oft das letzte Geld aus der Tasche gezogen.

Einen anderen Weg der Werbung ging das Mittel *Microhydrin*. Entsprechende Unterlagen wurden gezielt an Selbsthilfegruppen verschickt. Auch hier sind wissenschaftlich fundierte Nachweise für die behaupteten Wirkungen nicht bekannt. Unwahr ist auch die Behauptung, dieses Präparat würde von unserem Bundesverband DLH bzw. von Frau Dr. Holtkamp empfohlen.

Medizinischer Rat per Telefon oft teuer

Wie das TZ Gesundheitsm@gazin (Ausgabe 10, Mai 2001) berichtete, suchen immer mehr Patienten telefonischen Rat zu gesundheitsrelevanten Themen und Fragen zu medizinischer Versorgung. Entsprechend groß ist das Angebot der medizinischen Call-Center. So vielfältig wie die Dienste ist auch deren Service. Einige Anbieter vermitteln lediglich Adressen von Ärzten, andere bieten darüber hinaus medizinische Beratung und Information an.

Viele Unternehmen arbeiten kommerziell im Auftrag privater oder gesetzlicher Krankenkassen. Zu Beginn eines Gespräches sollten daher die anfallenden Kosten erfragt werden. Im günstigsten Fall sind z.B. Adressauskünfte zu den regulären Telefongebühren zu erhalten. Dies gilt in der Regel nur für Mitglieder der hinter dem jeweiligen Dienst stehenden Krankenkasse. Andere Anrufer hingegen müssen für eine medizinische Beratung mitunter weit über 100 DM bezahlen.

Der Vorstand und die Geschäftsstelle wünschen Ihnen einen schönen Sommer und eine erholsame Zeit.