

Münster, im Juni 2005

## In eigener Sache

### Jahreshauptversammlung

Für Mitglieder liegt das Protokoll der Jahreshauptversammlung vom 05.03.2005 diesem Rundbrief bei.

### Gruppentreffen im Klinikum in Münster

Während der Sommerferien finden im **Juli und August** in Münster keine Gruppentreffen statt.

### 15 Jahre S.E.L.P. e.V.

#### Patienten-Informationstag „Körper, Geist, Seele – Der ganze Mensch im Mittelpunkt“

Wie bereits im letzten Rundbrief angekündigt, findet anlässlich des 15jährigen Vereinsbestehens am 03. September 2005 in der Zeit von 10.00 bis 17.00 Uhr im Lehrgebäude der Uniklinik ein Patienten-Informationstag statt.

Die Diagnose „Krebs“ ist für Betroffene, Patienten wie Angehörige, ein Schock, der erst einmal bewältigt werden muß – oft auch noch lange nach Abschluß der Therapie. Viele Patienten suchen nach Möglichkeiten selbst aktiv etwas zu tun um den Krankheitsverlauf möglichst günstig zu beeinflussen bzw. um einem Rückfall vorzubeugen.

Ein allgemeingültiges Patentrezept gibt es hierfür aber nicht. Jeder Patient muß für sich ein individuelles, passendes Modell finden.

Bei der Veranstaltung wird in fünf Vorträgen auf die psychischen Auswirkungen der Erkrankung und Behandlung eingegangen und mögliche, vielleicht auch ungewöhnliche Hilfen zur Bewältigung dieser schwierigen Lebenssituation aufgezeigt.

Dr. Gerhard Strittmatter von der Fachklinik Hornheide referiert über die Möglichkeiten der „Krankheitsbewältigung aus psychologischer Sicht“. Anschließend zeigt der Maler Jörg Frank aus Köln, wie ein Patient sich malend mit seiner eigenen Krankheit und dem Erlebten auseinandersetzen und somit eine Entlastung erreichen kann. Die Physiotherapeutin und Heilpraktikerin Magdalena Heidemann (Ascheberg) erläutert

die Bedeutung des Sports zur aktiven Krankheitsbewältigung und Wolfgang Köster (Uniklinik Münster) stellt die positiven Möglichkeiten der Musiktherapie vor. Als letzter Referent wird sich Prof. Joachim Boos (Uniklinik Münster) mit der für viele Patienten schwierigen Frage beschäftigen: Alternative oder ergänzende Therapieformen – Wie soll ich mich entscheiden?

Alle Referenten stehen nach ihren Vorträgen für Fragen zur Verfügung. Das theoretisch Vorgetragene kann anschließend in drei parallel stattfindenden Workshops (Malen, Sport, Musik) praktisch ausprobiert werden.

Eine Anmeldung zur Veranstaltung und speziell zu den Workshops (begrenzte Teilnehmerzahl!) ist unbedingt erforderlich.

## Meldungen

### Verordnungsfähigkeit für Künstliche Tränenflüssigkeit zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen ausgeweitet

Wie im Bundesanzeiger Nr. 65 vom 07.04.2005 veröffentlicht, hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Verordnungsfähigkeit für künstliche Tränenflüssigkeit zu Lasten der Krankenkassen ausgeweitet, und zwar u.a. auf die Situation, bei der die Tränendrüse fehlt oder geschädigt ist. Eine Schädigung der Tränendrüse kann u.a. nach einer KMT im Rahmen der GvHD auftreten. [[www.g-ba.de](http://www.g-ba.de), → Vertragsärztliche Versorgung → Beschlüsse → Beschluß vom 2004-12-21 Arzneimittel-Richtlinien (OTC)]

## Beiträge aus der DLH-Info 25

### Aktuelle Therapiekonzepte für die Akute Lymphatische Leukämie des Erwachsenen

- ein Beitrag von Dr. med. Nicola Göckbuget, Studienkoordinatorin der „German Multicenter ALL Study Group“, kurz: GMALL (Leiter: Prof. Dr. Dieter Hoelzer, Stabssekretariat: Regina Reutzel), Medizinische Klinik II, Klinikum der J.W. Goethe Universität, Theodor Stern Kai 7, 60590 Frankfurt a.M., Tel: 069-6301-6366, Fax: 069-6301-7463, E-Mail: [gmall@em.uni-frankfurt.de](mailto:gmall@em.uni-frankfurt.de), Homepage: [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

In den vergangenen zwei Jahrzehnten konnte eine deutliche Verbesserung der Heilungschancen bei der Akuten Lymphatischen Leukämie

(ALL) erreicht werden. Eine verbesserte und intensivere Chemotherapie, die Anwendung der Stammzelltransplantation bei einem Teil der Patienten und eine Optimierung der Begleittherapie hatten einen wesentlichen Anteil daran. Es hat sich auch gezeigt, dass die ALL keine einheitliche Erkrankung ist, sondern aus Untergruppen besteht, die sich in Hinblick auf den Erkrankungsverlauf, die Heilungschancen und die optimale Therapie unterscheiden. Die Untergruppen werden durch eine hochwertige Spezialdiagnostik definiert, die bei allen ALL-Patienten durchgeführt werden sollte und vor allem im Rahmen von Studien angeboten wird. In Deutschland wird die Mehrzahl der erwachsenen ALL-Patienten in klinischen Studien behandelt, die von der deutschen multizentrischen Studiengruppe für die ALL des Erwachsenen (GMALL) durchgeführt werden. In ganz Deutschland nehmen mehr als 100 Kliniken an diesen Studien teil. Die in den Studien angebotenen Therapien umfassen von der Behandlung bei der Erstdiagnose bis zur Therapie von Rückfällen alle Erkrankungsphasen. Sie beinhalten zahlreiche innovative Ansätze in der Therapie einschließlich neu entwickelter Medikamente. Ein besonders wichtiges Prinzip ist dabei neben der an Risikofaktoren orientierten Intensivierung der Therapie der Einsatz zielgerichteter Therapieelemente, die möglichst ohne die üblichen mit der Chemotherapie verbundenen Nebenwirkungen Leukämiezellen gezielt bekämpfen. Letztlich führt dies zu einer zunehmenden Individualisierung der Therapie.

Die Behandlung der ALL bei Erwachsenen orientiert sich unter anderem am Alter des Patienten, da bei jüngeren Patienten intensivere Therapien durchgeführt werden können. Die Altersgrenze wird bei 55-65 Jahren angesetzt, wobei die Entscheidung, ob ein Patient nach Studien für jüngere oder ältere Patienten behandelt werden kann, letztlich unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Begleiterkrankungen gefällt wird.

Die Behandlung der ALL bei Erstdiagnose erfolgt bei jüngeren Patienten derzeit in der **GMALL-Therapiestudie 07/2003**. Hierbei werden einige neuartige Therapieansätze verfolgt. Die Chemotherapie setzt sich aus wechselnden Behandlungselementen zusammen, wobei sich die Intensität an dem Rückfallrisiko orientiert. Bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko ist bereits nach 3 Chemotherapieblöcken eine Stammzelltransplantation vorgesehen. Dabei werden sowohl Verwandte als auch Freiwillige aus internationalen Registern als Spender herangezogen. Demgegenüber ist bei Patienten mit geringerem Rückfallrisiko zunächst keine Stammzelltransplantation vorgesehen. Mit modernen Labormethoden soll bei diesen Patienten

die so genannte minimale Resterkrankung (MRD) gemessen werden. Es handelt sich dabei um Leukämiezellen, die bei der üblichen mikroskopischen Untersuchung des Knochenmarks nicht erkannt werden. So kann mit der MRD-Bestimmung in vielen Fällen eine einzige Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen nachgewiesen werden. Um diese Methode einsetzen zu können, muss leukämiebefallenes Knochenmark aus der Zeit der Diagnosestellung vorhanden sein. Patienten, bei denen über einen längeren Zeitraum noch MRD nachgewiesen werden kann, haben ein erhöhtes Rückfallrisiko und sollen deshalb eine Stammzelltransplantation erhalten. Demgegenüber kann bei Patienten mit frühem MRD-Abfall die Therapie nach einem Jahr beendet werden. Diese Empfehlung kann aber nur gegeben werden, wenn der günstige Verlauf mit hoher technischer Sicherheit bestätigt werden kann. Gegenüber der Standardbehandlung der ALL bedeutet dies eine Therapieverkürzung um 1 1/2 Jahre. Patienten, die in keine dieser beiden Gruppen passen, wird für ein Jahr die Durchführung einer weiteren Chemotherapie empfohlen, die zu recht guten Zwischenergebnissen geführt hat.

Ein Teil der Patienten, deren Leukämiezellen ein besonderes Merkmal auf ihrer Oberfläche tragen (CD20), erhält zusätzlich zu der Chemotherapie eine Antikörperbehandlung. Der CD20-Antikörper **Rituximab** [Handelsname: MabThera®] wurde zunächst in der Therapie von Lymphomen erfolgreich eingesetzt. Er sorgt für eine gezielte Abtötung der CD20-positiven Zellen und wird in Kombination mit der Chemotherapie verwendet.

Für ältere Patienten werden derzeit andere, schonendere Therapiekonzepte eingesetzt, da sich gezeigt hat, dass die Verträglichkeit der Chemotherapie mit zunehmendem Alter schlechter wird. Die älteren Patienten erhalten deswegen eine dosisreduzierte und verkürzte Chemotherapie. Auch bei älteren Patienten ist der Einsatz des Antikörpers Rituximab vorgesehen, sofern die Leukämiezellen CD20 aufweisen (**GMALL Elderly 1/2003**). Es soll künftig auch geprüft werden, ob bei einem Teil der älteren Patienten eine dosisreduzierte Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann.

Neben Rituximab war die Entwicklung des Medikaments **Imatinib** (Handelsname Glivec®, früher auch bekannt unter „STI571“) eine der wichtigsten Neuerungen in der Leukämie-therapie. Imatinib ist ein spezieller Hemmstoff, der gezielt gegen den Erkrankungsmechanismus einer Untergruppe der ALL wirkt. Es handelt sich um die sogenannte Philadelphia-Chromosom-positive ALL (Ph+ ALL), die durch eine bestimmte Chromosomenveränderung ge-

kennzeichnet ist. Bei Patienten mit Ph+ ALL wird Imatinib mit der Chemotherapie kombiniert. Jüngere Patienten erhalten derzeit Imatinib parallel zu der Chemotherapie bis zu einer Stammzelltransplantation. Auch im Anschluss an die Transplantation ist der Einsatz von Imatinib vorgesehen, wenn noch eine Resterkrankung (MRD) nachweisbar ist (**GMALL STIMRD 01/01**).

Ältere Patienten mit Ph+ ALL werden nach einem separaten Therapiekonzept behandelt. Hier wird zurzeit eine randomisierte Studie durchgeführt. Das bedeutet, dass die Patienten nach dem Zufallsprinzip dem einen oder anderen Therapiearm zugeteilt werden. In einem Arm wird bereits nach Diagnosestellung Imatinib als Einzelmedikament eingesetzt, während in dem anderen Therapiearm eine dosisreduzierte Chemotherapie durchgeführt wird. Im Anschluss erhalten die Patienten in beiden Studienarmen Imatinib in Kombination mit Chemotherapiezyklen (**GMALL STI Elderly**). Auch in dieser Studie wird die minimale Resterkrankung untersucht und bei anhaltender MRD der Einsatz zusätzlicher Therapiemaßnahmen erwogen, wie zum Beispiel eine dosisreduzierte Stammzelltransplantation oder die Gabe von Interferon.

Patienten mit einer anderen Unterform der ALL, der so genannten reifzelligen B-ALL, werden nach einem separaten Studienkonzept behandelt (**GMALL BALL/NHL 2002**). Diese Untergruppe der ALL ähnelt biologisch einem speziellen Lymphom, dem Burkitt-Lymphom. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit dieser Erkrankung mit kurzen intensiven Chemotherapien die besten Heilungschancen erreichen. Es ist vorgesehen, 6 Chemotherapie-zyklen über 5 Tage mit jeweils einem Abstand von etwa 3 Wochen durchzuführen. Vor jedem Zyklus wird zusätzlich der Antikörper Rituximab eingesetzt. Zwischenauswertungen zeigen eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse mit diesem neuen Konzept.

In der Studie **GMALL T-LBL 1/2004** werden Patienten mit einem T-lymphoblastischen Lymphom (T-LBL) behandelt. Diese Erkrankung hat große Ähnlichkeit mit der ALL, der Befall beschränkt sich aber häufig auf begrenzte Lymphknotengebiete (z.B. im Brustkorb). Es gibt in der Therapie einige Besonderheiten zu beachten, z.B. bei der Planung der Strahlentherapie. Diese Besonderheiten gehen in die neue Studie für die T-LBL ein.

Eine Reihe neuer Medikamente wird in der Therapie von Rückfällen der ALL geprüft. Hier werden Studien durchgeführt, die z.T. nur an einzelnen Kliniken verfügbar sind und bei denen die Patienten vor Studieneinschluss klar definierte Voraussetzungen erfüllen müssen. Bei

der Ph+ ALL steht eine Weiterentwicklung des Medikaments Imatinib zur Verfügung. Dieses Präparat mit der Kurzbezeichnung „**AMN107**“ kann bei Patienten mit Rückfall einer Ph+ ALL oder Ph+ CML (Chronische Myeloische Leukämie) eingesetzt werden. Die Studie befindet sich in Phase I, d.h. derzeit werden die optimale Dosis und die Verträglichkeit untersucht. Eine weitere Studie mit dem neuen Medikament „**BMS-354825**“ wird in Kürze aktiviert. Ähnlich wie Imatinib richtet sich dieses Medikament gezielt gegen Mechanismen der Erkrankungsentstehung bei Ph+ ALL.

Bei einem Rückfall einer Untergruppe der ALL, die von T-Lymphozyten (T-ALL) ausgeht, werden ebenfalls neue Medikamente geprüft. Es handelt sich um eine Studie mit dem Antikörper gegen das Oberflächenmerkmal CD52, das auf den Zellen eines Teils der Patienten mit dieser Leukämieform vorhanden ist. Dieser Antikörper mit dem Handelsnamen **MabCampath®** wird über 2 Wochen als Einzelmedikament eingesetzt. Bei fehlendem Ansprechen wird zusätzlich eine Chemotherapie durchgeführt. Die Behandlung mit MabCampath® kann in der Studie bereits erfolgen, wenn sich durch den Nachweis minimaler Resterkrankung ein Rückfall ankündigt. Weiterhin wird eine Studie mit dem Medikament „**Compound 506U78**“ durchgeführt, das eine spezielle Wirkung auf lymphatische T-Zellen hat. Es handelt sich dabei um eine 5tägige Behandlung, die im Falle eines Ansprechens nach 21 Tagen wiederholt werden kann. Ziel beider Studien bei der T-ALL ist das Erreichen einer kompletten Krankheitsrückbildung und eine anschließende Stammzelltransplantation.

Bei Rückfall oder Nichtansprechen einer ALL wird außerdem das neue Medikament „**Aplidin**“ in einer Studie eingesetzt. Es handelt sich dabei um eine Substanz, die aus Meeresorganismen gewonnen wird und in Laboruntersuchungen eine Wirksamkeit gegen ALL-Zellen gezeigt hat. Ein möglicher Vorteil liegt darin, dass der Wirkungsmechanismus und das Nebenwirkungsspektrum anders als bei anderen Chemotherapie-Medikamenten sind. Die Therapie dauert 15 Tage (3 Gaben) und kann nach 28 Tagen wiederholt werden.

In seltenen Fällen kann ein Rückfall der ALL nur das zentrale Nervensystem (ZNS), d.h. die Rückenmarksflüssigkeit und das Gehirn, betreffen. Für Patienten mit einem solchen „ZNS-Rückfall“ wird ein neues Medikament geprüft, das eine Depot-Wirkung hat (**Depocyte®**, eine Variante des Cytarabins). Bisher war es üblich, 2-3 mal pro Woche Chemotherapie direkt in die Rückenmarksflüssigkeit zu verabreichen. Depocyte® wird nur einmal in 14 Tagen angewendet, was für die betroffenen Patienten eine deutliche

Erleichterung darstellt. Eine jeweils aktuelle Übersicht über alle laufenden Studien bei der ALL befindet sich auf der Internet-Seite des „Kompetenznetzes Akute und Chronische Leukämien“ ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)). Dort sind auch die Ansprechpartner und teilnehmenden Kliniken der Studien ersichtlich. Die Studien der ALL-Studiengruppe werden von der Deutschen Krebshilfe und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziell unterstützt.

### **Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome: Aktuelle Studienkonzepte**

- ein Beitrag von Prof. Dr. Frank Hartmann, Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL), Innere Medizin I der Universität Homburg, Kirrberger Straße, Geb. 40, 66421 Homburg/Saar, Telefon: 06841-162-3084, Fax-Nr. 06851-162-3004, E-Mail: [dshnhl@uniklinik-saarland.de](mailto:dshnhl@uniklinik-saarland.de)

Die „Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome“ (DSHNHL) legt den Schwerpunkt ihrer Aktivitäten auf Studien zur Optimierung der Behandlungsergebnisse in der Erstbehandlung, damit es möglichst gar nicht erst zu einem Rückfall kommt. Die Studiengruppenleiter sind Prof. Dr. Michael Pfreundschuh von der Universitätsklinik Homburg/Saar und Prof. Dr. Norbert Schmitz vom Allgemeinen Krankenhaus St. Georg, Hamburg.

In die so genannte „RICOVER-60“-Studie wurden bisher mehr als 1200 Patienten, die zwischen 61 und 80 Jahren alt sind, eingeschlossen. Es werden 6 Zyklen CHOP-14 mit 8 Zyklen CHOP-14 verglichen (CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison. Die „14“ steht für einen 14tägigen Wiederholungsrhythmus). Damit bestimmte weiße Blutkörperchen (die „neutrophilen Granulozyten“) nicht zu weit absinken, wird die CHOP14-Therapie durch die Gabe des Wachstumsfaktors GCSF (= Granulozyten-Kolonien-Stimulierender-Faktor) unterstützt. Außerdem wird „randomisiert“ geprüft, ob durch die zusätzliche Verabreichung von Rituximab [MabThera®] die Therapieergebnisse weiter verbessert werden können (bereits ohne Rituximab waren sie für CHOP-14 im Vergleich zum klassischen, dreiwöchentlichen CHOP-21 deutlich besser). Es erhält daher ein Teil der Patienten zufallsgesteuert Rituximab, der andere Teil nicht. Dieses Vorgehen ist leider unerlässlich, weil man sonst den Beweis einer eventuellen Überlegenheit einer der beiden Therapie-Arme nicht erbringen kann. Die Studie wird bis in die erste Jahreshälfte 2005 noch fortgesetzt werden.

Für Patienten zwischen 18 und 60 Jahren, die der Niedrigrisikogruppe angehören, wird 6 x „CHOEP“ in 21tägigen Abständen (das „E“ steht für Etoposid) zusammen mit Rituximab, sofern die Lymphomzellen den Marker „CD20“ auf der Zelloberfläche tragen, verabreicht. Der ur-

sprünglich vorgesehene randomisierte Vergleich mit einer dosisgesteigerten Variante von CHOEP-21 (= 6 x Hi-CHOEP) wurde vorzeitig beendet, da eine Zwischenanalyse keinen Vorteil für die Behandlung mit dem (nebenwirkungsträchtigeren) Hi-CHOEP gezeigt hatte. Die für das erste Quartal 2005 geplanten Nachfolgestudien stehen derzeit im Begutachtungsverfahren der Deutschen Krebshilfe. Sie sehen eine weitere Unterteilung dieser Niedrigrisikogruppe in Patienten mit besonders günstiger oder weniger günstiger Prognose und entsprechend reduzierter Chemotherapie oder weiter intensivierter Chemotherapie. Alle Patienten mit CD 20-positiven B-Zell-Lymphomen werden im Rahmen dieser Studien aufgrund der Ergebnisse der unter Leitung der DSHNHL abgeschlossenen „MinT-Studie“ zusätzlich Rituximab erhalten.

Patienten zwischen 18 und 60 Jahren, die der Hochrisikogruppe angehören, können an einer Studie teilnehmen, in der 8 x CHOEP in 14tägigen Abständen mit Mega-CHOEP (dreimalige Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation) verglichen wird. Diese Studie schließt noch bis ca. **2008** Patienten ein. Auch in dieser Studie erhalten alle Patienten mit CD20-positiven Lymphomen in beiden Therapiearmen zusätzlich Rituximab. Diese Studie steht auch für Patienten mit aggressiven T-Zell-Lymphomen und entsprechenden Risikofaktoren offen (ohne Rituximab).

Für 18-70jährige Patienten mit einem peripheren T-Zell-Lymphom einschließlich des angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphoms (AILD), die für eine Hochdosistherapie bzw. eine Teilnahme an der zuletzt genannten Studie nicht in Frage kommen, wurde eine Studie konzipiert, in der 6 x CHO(E)P-14 (unterstützt durch „pegyliertes“, das heißt langwirkendes, GCSF) gegeben wird gefolgt von einer Therapie mit dem Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab [MabCama®] für alle Patienten, die auf die initiale Chemotherapie angesprochen haben. Die jüngeren Patienten (bis 60 Jahre) bekommen CHOEP, während die älteren Patienten (61-70 Jahre) CHOP erhalten.

Die „CORAL-Studie“ kommt für Patienten in Frage, die bis zu 65 Jahre alt sind und einen ersten Rückfall haben. Verglichen werden die Therapiekombinationen „3 x ICE + Rituximab“ und „3 x DHAP + Rituximab“. Sofern die Patienten auf die Therapie ansprechen, wird eine BEAM-Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeschlossen. Außerdem wird „randomisiert“ geprüft, ob eine Erhaltungstherapie mit Rituximab einen zusätzlichen Nutzen bringt. Patienten werden noch bis ca. 2007 eingeschlossen.

[Zur Erläuterung:

- ICE: I = Idarubicin, C = Carboplatin, E = Etoposid;
- DHAP: Cisplatin, AraC, Dexamethason;
- BEAM: B = BCNU, E = Etoposid, A = Ara-C, M = Melphalan].

Für insbesondere ältere Patienten mit einem ersten Rückfall, die keine Kandidaten für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation sind, wird derzeit an einem Studienkonzept gearbeitet.

Tritt nach der Hochdosistherapie ein Rückfall auf bzw. hat bisher keine andere Therapie geholfen, so kommt für jüngere Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand eine Studie in Frage, in der eine Stammzelltransplantation von einem Familien- oder Fremdspender (= allogene Transplantation) mit knochenmarkzerstörender, dosisreduzierter Fludarabin- und Busulfanhaltiger Vorbereitungstherapie untersucht wird.

Patienten, die sich für eines dieser Studienkonzepte interessieren, können sich an die oben genannte Adresse wenden.

### **Phase II Studie zur Behandlung mit „AMD 3100“ bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und Multiplem Myelom zur Verbesserung der Stammzellsammlung**

- ein Beitrag von Jörg Brosig (stellv. Vorsitzender der DLH und MM-Patient seit 1991) in enger Kooperation mit Herrn PD Dr. Stefan Frühauf (Med. Klinik und Poliklinik V, Universität Heidelberg)

In Deutschland werden laut Deutschem Register für Stammzelltransplantation (DRST; [www.uni-essen.de/drst](http://www.uni-essen.de/drst)) jährlich circa 2200 Hochdosisschemotherapien mit autologer Blutstammzelltransplantation durchgeführt. Die überwiegende Zahl dieser Patienten ist an einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) oder an einem Multiplen Myelom/Plasmozytom (MM) erkrankt. Eine wichtige Voraussetzung für die Durchführung dieser bewährten Therapiestrategie ist die ausreichende Sammlung von Blutstammzellen aus dem Blut. Unter anderem bei besonders stark vortherapierten und/oder refraktären Patienten gibt es nicht selten Stammzellmobilisierungsprobleme [refraktär = die Therapie spricht nicht an].

In der Heidelberger Universitätsklinik wurde nun eine Studie mit dem Medikament „AMD 3100“ gestartet, in der Hoffnung, auch Patienten mit Mobilisierungsproblemen helfen zu können. Als weiteres Studienzentrum wird die Universitätsklinik Dresden teilnehmen.

Die ersten fünf Tage muss jeden Morgen das Medikament G-CSF (Granulozyten-Kolonien-Stimulierenden-Faktor, auch bekannt unter „Neupogen®“ oder „Granocyte®“) gespritzt werden. Am vierten Tage, dem Vorabend der Stammzellsammlung (Apherese), wird das Me-

dikament AMD 3100 einmalig gespritzt. Die ersten Daten über die Mobilisierungsausbeute und die Blutbildungsfähigkeit der so gesammelten und transplantierten Stammzellen sind sehr ermutigend.

In die Studie sollen zunächst 30 NHL und MM-Patienten aufgenommen werden. Näheres über die Studie können Interessierte über den Leiter der klinischen Prüfung, PD Dr. Stefan Frühauf, erfahren (Telefon: 06221-562781, Fax: 06221-565722, E-Mail: [stefan\\_fruehauf@med.uni-heidelberg.de](mailto:stefan_fruehauf@med.uni-heidelberg.de))

## **Beiträge aus der DLH-Info 26**

### **Jede Tablette ist notwendig. Über die Wichtigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme bei Chronischer Myeloischer Leukämie (CML)**

Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie (CML) geht es unter der Therapie mit Imatinib [Handelsname Glivec®] meist relativ gut und sie haben in der Regel keine Symptome mehr. Warum ist auch in dieser Situation die regelmäßige Medikamenteneinnahme so wichtig? Diese Fragestellung war für Anita Waldmann, Vorsitzende der DLH, Anlass für eine Veranstaltung zum Thema „Therapietreue (Compliance) bei Leukämie“, die im Rahmen der „1. Offenen Krebskonferenz“ am 26. Februar 2005 in Berlin stattfand. Im Mittelpunkt stand die CML. Therapietreue, im Fachjargon auch „Compliance“ genannt, bedeutet, dass ein Patient regelmäßig - also wie mit seinem Arzt besprochen - seine Medikamente einnimmt. Professor Dr. Justus Duyster vom Klinikum rechts der Isar, München, stellte erstmals Daten einer amerikanischen Studie vor, in der untersucht wurde, aus welchen Gründen CML-Patienten ihr Medikament Imatinib nicht regelmäßig einnehmen und was getan werden kann, um die Compliance zu verbessern.

#### **CML – eine chronische Erkrankung**

Die CML-Behandlung hat sich in den letzten fünf Jahren mit der Einführung von Imatinib grundlegend verändert. Prof. Duyster betonte, dass die CML heute als chronische Erkrankung betrachtet werden kann, die gut behandelbar ist. Bei etwa 95 % der Patienten mit CML liegt eine charakteristische Chromosomenveränderung vor: das so genannte „Philadelphia-Chromosom“. Es handelt sich dabei um eine Umlagerung von Erbinformationmaterial von Chromosom 9 auf Chromosom 22. Dadurch wird ein Eiweiß gebildet, das die Zelle mit Wachstumssignalen überschwemmt. In der Folge entwickelt sich das Krankheitsbild CML. Imatinib kann die übermäßigen Wachstumsimpulse gezielt stoppen, wodurch wieder ein nor-

males Zellwachstum und eine normale Blutbildung möglich werden.

### **Tägliche Medikamenteneinnahme – langfristiger Therapieerfolg**

Bislang spielte das Thema „Therapietreue“ in der CML-Therapie kaum eine Rolle. Erst mit der therapeutischen Neuentwicklung Imatinib stehen Ärzte, Pflegekräfte und Patienten vor dieser Herausforderung. Sowohl die Symptomarmut, das Alter und das Geschlecht, aber auch die berufliche Situation, z.B. Schichtarbeit, sind Faktoren, die die tägliche Tabletteneinnahme beeinflussen. Auch Nebenwirkungen sind in manchen Fällen der Grund für eine schlechte Compliance. Man weiß jedoch, dass es bei einer Unterdosierung zur Resistenzentwicklung und Unwirksamkeit von Imatinib kommt. Beobachtet wurde auch, dass eine unterbrochene Einnahme, z. B. aufgrund einer Schwangerschaft, zu einem Fortschreiten der Erkrankung führen kann.

### **Ärzte, Pflegekräfte und Patienten sind gefordert**

Prof. Duyster betonte, dass der langfristige Therapieerfolg voraussetzt, dass das Thema „Therapietreue“ von Beginn an offen besprochen wird. Ärzte hätten hier insbesondere die Aufgabe, die ausgestellten Rezepte und das Einlösen der Medikamente zu überprüfen und zu dokumentieren. Patienten sollten Partner ihres Arztes sein und aktiv über ihre Ängste bezüglich möglicher Nebenwirkungen sprechen. Gemeinsam sollten Einnahmeroutinen entwickelt werden. Patientenpässe oder Checklisten können Hilfen zur Unterstützung der Compliance sein.

### **Neue Studienergebnisse zu Rituximab [Handelsname: MabThera®] bei Patienten mit follikulärem Lymphom und jüngeren Patienten mit großzelligdiffusem Lymphom**

Eine Studie, die von der „Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie“ (OSHO) auf dem Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) im Dezember 2004 in San Diego vorgestellt wurde, belegt erstmals eine Überlebenszeitverlängerung bei Patienten mit follikulärem Lymphom durch die Hinzunahme des Antikörpers Rituximab zur Chemotherapie (Mitoxantron, Chlorambucil und Prednison, kurz: MCP). Das Gesamtüberleben betrug nach 30 Monaten 89 % unter RMCP und 75 % unter MCP.

Überzeugende Daten zur Antikörpertherapie bei jüngeren Patienten mit einem großzelligdiffusem Lymphom wurden ebenfalls auf dem letzten ASH-Kongress vorgestellt. Für ältere Patienten über 60 Jahre ist bereits seit mehreren Jahren bekannt, dass sich die Heilungschancen verbessern, wenn sie zusätzlich zur

Chemotherapie Rituximab erhalten. Dass die Antikörpertherapie den jüngeren, also unter 60-jährigen Patienten, den gleichen Nutzen bietet, konnte durch die „MInT-Studie“ gezeigt werden. An der Studie nahmen 824 Patienten mit nichtvorbehandeltem großzelligdiffusem Lymphom teil. Zwei Jahre nach der Behandlung mit Rituximab plus Chemotherapie lebten noch 80 % der Patienten und wiesen keinerlei Krankheitszeichen auf – im Vergleich zu 61 % der Patienten, die nur eine Chemotherapie erhalten hatten. Für diese Patienten ist Wahrscheinlichkeit hoch, geheilt zu sein.

### **Neue Therapiemöglichkeiten für maligne Non-Hodgkin-Lymphome: Von der Immuntherapie zur Radioimmuntherapie mit Y90-Ibritumomab-Tiuxetan (Handelsname: Zevalin®)**

- ein Beitrag von Prof. Dr. Norbert Gattermann, Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Tel. 0211-8118853, E-Mail: gattermann@med.uni-duesseldorf.de (der Text orientiert sich an einem Vortrag auf dem 5. Symposium für Patienten und Angehörige der Non-Hodgkin-Lymphom Hilfe e.V. am 9. Oktober 2004 in Dortmund, s. Rundbrief 26)

Chemotherapie und Bestrahlung sind schon seit langem bewährte Behandlungsformen für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Als neue wirksame Therapieoption ist vor einigen Jahren die Antikörpertherapie (Immuntherapie) hinzugekommen. Antikörper sind Eiweißstoffe des Immunsystems, die sich an Bakterien und Viren, aber auch an Oberflächenstrukturen (Antigene) von Tumorzellen heften. Durch diese „Markierung“ werden Komponenten des Immunsystems auf den Fremdkörper aufmerksam gemacht und in die Lage versetzt, ihn zu zerstören. Die Wirksamkeit der Immuntherapie ist von der möglichst vollständigen Bindung des Antikörpers an die Tumorzellen und der aktiven Mitwirkung des Immunsystems abhängig. Für die Behandlung der Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) wurde der Anti-CD52-Antikörper MabCampath® entwickelt. Gegen das CD20-Antigen, welches auf einem großen Teil der Lymphomzellen vom B-Zell-Typ vorhanden ist, richtet sich der Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®). Dieses Medikament stellt für die Behandlung von Patienten mit Lymphomen einen erheblichen Fortschritt dar. Um die Effizienz der Antikörpertherapie weiter zu erhöhen, wurden Radioisotope an Antikörper gekoppelt (Radioimmuntherapie). Radioisotope sind Atome, die Strahlungsenergie abgeben und dadurch in der Nähe befindliche Krebszellen abtöten können. Lymphomzellen sind sehr strahlensensibel. Darum kommt der Strahlentherapie insbesondere in frühen Erkrankungsstadien, in denen eine Heilung möglich ist, eine große Bedeutung zu. Durch

die Bindung an den Antikörper wird die Strahlungsquelle quasi „wie mit einem Taxi“ zielgerichtet ganz nahe an die Lymphomzellen herangeführt, was einerseits hohe Strahlungs-dosen am Tumor und andererseits eine größtmögliche Schonung gesunder Gewebe ermöglicht. Zudem können auch schlecht zugängliche Nachbarzellen, die z.B. durch eine Immuntherapie mit Rituximab nicht erreicht werden, durch den so genannten „Kreuzfeuereffekt“ vernichtet werden. Beim Präparat Zevalin® ist der Anti-CD20-Antikörper Ibritumomab-Tiuxetan mit dem Betastrahler Yttrium-90 gekoppelt. Die radioaktive Betastrahlung hat eine kurze Reichweite und eine kurze Halbwertszeit und verlässt den Körper des Patienten nicht. Sie ist damit unbedenklich für Familienangehörige und Pflegepersonal; die Belastung bei einwöchigem ununterbrochenem Kontakt mit dem Patienten entspricht lediglich der einer 4-stündigen Flugreise über den Atlantik.

Y90-Ibritumomab-Tiuxetan kann selbst nach Versagen einer Chemotherapie oder Behandlung mit Rituximab noch bei der Mehrzahl der Patienten Therapieerfolge erzielen. So kam es bei Patienten mit follikulären Lymphomen, die nach einer Rituximab-Behandlung einen Rückfall erlitten oder darauf nicht angesprochen hatten, bei 74 % zu einer Verkleinerung der Lymphome. Im direkten Vergleich mit Rituximab bei vorbehandelten NHL-Patienten konnten doppelt so viele komplette Krankheitsrückbildungen (Remissionen) und ein Gesamtansprechen von 80 % erreicht werden. Die Remissionen waren zudem dauerhafter und die therapiefreie Zeit war deutlich verlängert. Noch bessere Behandlungserfolge waren bei frühzeitiger Anwendung, d.h. in der Ersttherapie, zu beobachten. Hier erreichten mehr als 50 % der Patienten eine komplette Remission, welche mehr als 2 Jahre anhielt. Bei mehr als einem Drittel der Patienten konnte in den bisherigen Studien eine Dauerremission von mehr als 12 Monaten (im Schnitt 28 Monate) erzielt werden.

Die Therapiedauer ist kurz (3 Infusionen an 2 Behandlungstagen im Abstand von einer Woche), und die Behandlung ist sehr gut verträglich. Außer einer Abnahme der Blutzellen nach 4-8 Wochen, die sich später wieder zurückbildet, treten keine schweren Nebenwirkungen auf, insbesondere kein Haarausfall oder Entzündungen der Mundschleimhaut. Dies war bei Patienten unter und über 65 Jahren gleichermaßen zu beobachten, weswegen sich die Therapie mit Y90-Ibritumomab-Tiuxetan auch für ältere Menschen gut eignet. Eine ambulante Verabreichung in der nuklearmedizinischen Klinik ist an vielen deutschen Zentren möglich. Das Medikament muss dafür am Behandlungs-

tag vor Ort frisch zubereitet und patienten-gerecht dosiert werden.

Voraussetzung für eine Behandlung mit Y90-Ibritumomab-Tiuxetan ist eine gute Blutbildungs-funktion des Knochenmarks, die in aller Regel anhand der Blutzellwerte bestimmt wird (Neutrophile Granulozyten > 1500/mm<sup>3</sup>, Thrombozyten > 100.000/mm<sup>3</sup>), sowie ein nicht zu ausgeprägter Befall des Knochenmarks durch die Lymphomzellen (<25 %). Eine vorherige Stammzelltransplantation sowie eine ausgedehnte Bestrahlung können eine Gegenan-zeige darstellen. Zugelassen ist Y90-Ibritumomab-Tiuxetan zurzeit in Deutschland für das follikuläre Lymphom, welches auf Rituxi-mab nicht anspricht (refraktäre Situation) oder wenn es nach dieser Therapie zu einem Rück-fall kommt (Rezidiv-Situation).

Im Rahmen von Studien, siehe auch [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de), wird unter anderem unter-sucht, ob sich die Behandlungserfolge durch den frühzeitigen Einsatz von Y90-Ibritumomab-Tiuxetan oder durch eine Kombination von Y90-Ibritumomab-Tiuxetan mit hoch dosierter Che-motherapie und Stammzelltransplantation wei-ter verbessern lassen. Beide Fragestellungen werden sowohl bei niedrig-malignen als auch bei hochmalignen Lymphomen (transformierte NHL, Mantelzell - Lymphome, diffusgroßzellige NHL) geprüft.

Aktuelle Daten vom Kongress der American Society of Hematology in San Diego im De-zember 2004 zeigen, dass die Ansprechrate auf Y90-Ibritumomab-Tiuxetan bei Einsatz in der Erstbehandlung follikulärer Lymphome sehr hoch ist (100 % Gesamtansprechen, 62 % komplette Remissionen). Erfreulicherweise wa-ren die Remissionsraten auch bei Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären diffus-großzelligen Lymphomen und Mantelzell-Lymphomen mit fast 50 % hoch.

### **Aktuelle Therapiekonzepte für refraktäre oder rezidierte hochmaligne Lymphome**

- ein Beitrag von Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf, Arbeitskreis „Re-fraktäre hochmaligne Lymphome“, Medizinische Klinik und Polikli-nik I, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, Telefon: 0228-287-5507, Fax: 287-5849, E-Mail: [Ingo.Schmidt-Wolf@ukb.uni-bonn.de](mailto:Ingo.Schmidt-Wolf@ukb.uni-bonn.de), Homepage: [www.lymphom-info.de](http://www.lymphom-info.de) (in Aufbau)

Die Ersttherapie von aggressiven Lymphomen, die ungefähr ein Drittel aller neu diagnostizier-ten Non-Hodgkin-Lymphome ausmachen, hat sich zwar deutlich verbessert, allerdings stellt sich bei einem Teil der Patienten die Frage nach einer wirksamen Therapie im Rückfall (Rezidiv) bzw. wenn die Erkrankung gar nicht auf die Ersttherapie angesprochen hat (refraktäre Situation). Nach den Ergebnissen der so ge-nannten „Parma-Studie“ ist für jüngere Patien-ten im Rezidiv die Hochdosistherapie die The-

rapie der Wahl. Für ältere Patienten, bei denen eine Hochdosistherapie wegen der Nebenwirkungen nicht in Frage kommt, existiert derzeit keine etablierte Standardtherapie für die Rückfallsituation. Mit dem Ziel eines erneuten Ansprechens werden derzeit verschiedene Rezidivchemotherapien eingesetzt. Als Standardchemotherapie kann am ehesten das Chemotherapier regime „DHAP“ bezeichnet werden. Weitere verwendete Chemotherapien sind vorwiegend platinhaltige Kombinations-Chemotherapien, wie „ESHAP“, „ASHAP“, „MIME“, „MINEESHAP“ und „IMVP-16“.

DHAP	Cytarabin, Cisplatin, Dexamethason
ESHAP	Etoposid, Methylprednisolon, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
ASHAP	Doxorubicin, Cisplatin, hochdosiertem Cytarabin und Methylprednisolon
MIME	Mitoguazon, Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron Etoposid
IMVP-16	Ifosfamid, Methotrexat, VP-16

Daneben ist vor allem der Anti-CD20-Antikörper Rituximab zu erwähnen. Es handelt sich hierbei um eine Immuntherapie, die meist in Kombination mit einer Chemotherapie als Infusion verabreicht wird.

Es ist auch möglich, radioaktive Teilchen an einen CD20-Antikörper zu koppeln, wie zum Beispiel <sup>90</sup>Yttrium (Handelsname Zevalin®) oder <sup>131</sup>Jod (Handelsname Bexxar®).

Eine weitere, sehr interessante Substanz ist „CMC-544“. Es handelt sich dabei um einen Antikörper gegen die Oberflächenstruktur „CD22“, der an ein Zellgift gekoppelt ist. Die ersten Daten dazu sehen sehr viel versprechend aus. Eine klinische Studie mit „CMC-544“ ist im Rahmen des Arbeitskreises „Refraktäre hochmaligne Lymphome“ derzeit aktiviert, d.h. Patienten können hier eingeschlossen werden. Auch zu der interessanten, neuen Substanz „CCI-779“ bietet der Arbeitskreis eine Studie an, die in Kürze für die Aufnahme von Patienten offen steht.

#### **Prognostische Bedeutung der Positronenemissionstomographie (PET) vor Stammzelltransplantation**

PD Dr. Ralph Naumann (Dresden) berichtete über mehrere veröffentlichte klinische Studien, welche die prognostische Bedeutung der PET vor autologer Stammzelltransplantation (SZT) eines aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms im Rückfall unterstreichen. Während ein negativer PET-Befund Vorhersagekraft für einen günstigen Verlauf nach SZT hatte, war bei einem positiven PET-Befund die Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung (= progressionsfreies Überle-

ben) verkürzt. Eine frühe PET kann Patienten mit einer ungünstigen Prognose vermutlich besser als die CT-Diagnostik identifizieren. Die Therapiestrategie kann so individuell angepasst werden, d.h. wenn bei einem Rückfall die Chemotherapie anspricht, kann nach Plan fort gefahren werden, während bei Resistenz rasch auf eine andere Therapie umgestellt werden sollte. Weitere PET-Studien sind dringend erforderlich, um dieses Vorgehen hinsichtlich des Überlebens und der Lebensqualität an größeren Patientenzahlen zu untermauern.

#### **RBGO bei refraktären Lymphomen**

Mit dem Einsatz von Bendamustin (B) beim refraktären oder rezidierten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom beschäftigt sich die Arbeitsgruppe von PD Dr. Eckhart Weidmann in Frankfurt. Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass Bendamustin auch als Einzelsubstanz effektiv bei aggressiven Lymphomen ist - selbst bei refraktärer Erkrankung. Die Arbeitsgruppe prüft nun Bendamustin in Kombination mit anderen Substanzen wie Rituximab (R), Gemcitabin (G) und Oxaliplatin (O).

#### **Zevalin®, Carboplatin, Melphalan und autologe Stammzelltransplantation bei CD20-positiven Lymphomen**

Die Arbeitsgruppe um PD Dr. Mathias Hänel, Chemnitz, beschäftigt sich mit der Gabe des radioaktiv markierten Anti-CD20-Antikörpers Zevalin® in Kombination mit Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Durch die Kopplung des Antikörpers an einen hochaktiven  $\beta$ -Strahler kommt es zu einer gezielten Bestrahlung der Lymphomzellen.

#### **AFOXA-Studie**

Im Rahmen einer Phase I/II-Studie, ebenfalls geleitet von PD Dr. Mathias Hänel, wird die Kombination einer bestimmten Variante des Doxorubicins (Myocet®) mit Fludarabin, Oxaliplatin und Cytarabin auf Durchführbarkeit und Toxizität (= Phase I) sowie Effektivität (= Phase II) untersucht. Eingeschlossen werden Patienten im Alter von 18-70 Jahren mit primär refraktärer Erkrankung oder 2.-3. Rezidiv eines aggressiven NHL, eines folliculären Lymphoms oder eines Mantelzell-Lymphoms. Ausgenommen sind B-/T-Zell-Vorläufer lymphoblastische Lymphome. Die Studie rekrutiert seit dem 30.04.04. Nach Abschluss der Phase I ist die Durchführung der Phase II bis zum 30.04.06 mit insgesamt 27 Patienten geplant.

#### **Rituximab bei autologer Stammzelltransplantation**

Den Effekt von Rituximab im Rahmen der autologen Stammzelltransplantation hat die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Hans Günter Derigs, Frankfurt, untersucht. Rituximab wurde zum „Reinigen“ (Invivo-Purging) bei Patienten mit



Rückfall oder Versagen der Ersttherapie eingesetzt. In den meisten Fällen konnte ein Stammzellpräparat mit geringem Lymphombefall gewonnen werden.

### **Therapie von rezidivierenden und refraktären aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach dem ASHAP-Protokoll**

Die Arbeitsgruppe um Herrn Dr. Holger Nüchel und Herrn Prof. Dr. Ulrich Dührsen, Essen, setzte das Polychemotherapie-Protokoll „ASHAP“ bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom ein. Bei diesem Protokoll handelt es sich um die kontinuierliche Gabe von Doxorubicin, Cisplatin, hochdosiertem Cytarabin und Methylprednisolon. Die Ansprechrate bei 24 untersuchten Patienten betrug 67 %.

### **Multizentrische prospektive klinische Phase II Studie mit DHAP plus Rituximab (R-DHAP) bei Patienten mit refraktärem und aggressivem Lymphom**

Die Bonner Arbeitsgruppe um Dr. Ulrich Mey, Dr. Katjana Orlopp, Dr. John Strehl und Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf setzt eine Immunchemotherapie in der Behandlung von refraktären und rezidivierenden aggressiven Lymphomen ein: Die Standard-Polychemotherapie nach dem DHAP-Protokoll wurde um Rituximab erweitert. Nach einer ersten Auswertung sehen die Daten sehr viel versprechend aus. Die Studiengruppe geht von einer Verbesserung der Therapieergebnisse durch die Hinzunahme von Rituximab aus. In der derzeit laufenden Anschlussstudie wird untersucht, ob durch eine zusätzliche Erhaltungstherapie mit Rituximab eine weitere Verbesserung zu erzielen ist.

### **Rituximab-Erhaltungstherapie bei CD20-positiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen:**

Die Arbeitsgruppe um Dr. Mathias Witzens-Harig, Dr. Manfred Hensel und Prof. Dr. Anthony D. Ho in Heidelberg untersucht derzeit im Rahmen einer multizentrischen Phase-II-Studie eine Rituximab-Erhaltungstherapie bei CD20-positiven Non-Hodgkin-Lymphomen in der Primärtherapie. Die Studie ist offen. Untersucht wird der Effekt einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach Abschluss der Chemo- und ggf. der Strahlentherapie. Ziel ist es, die Rückfallrate zu senken, d.h. ein Wiederauftreten der Erkrankung unwahrscheinlicher zu machen. Eine jeweils aktuelle Übersicht über alle laufenden Studien des Arbeitskreises „Refraktäre hochmaligne Lymphome“ kann über den Verfasser dieses Artikels angefordert werden.

Die Studien werden zum Teil von der Deutschen Krebshilfe finanziert und unterstützt. Dafür möchten wir uns herzlichst bedanken. Ein Dank geht auch an alle Teilnehmer und Partner des Arbeitskreises.

### **Erhalt der Fruchtbarkeit bei einer Leukämie- oder Lymphomerkrankung**

- ein Beitrag von Anja Hellenbrecht, Ärztin, und Dr. med. Nicola Gökbüget, Klinikum der J. W. Goethe Universität, Medizinische Klinik II, Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektiologie, Theodor Stern Kai 7, 60590 Frankfurt Tel.: 069-630183591, Fax: 069-63017463, E-Mail: hellenbrecht@em.uni-frankfurt.de, [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)

#### **Einführung**

In den letzten Jahrzehnten konnten auf dem Gebiet der Leukämitherapie deutliche Fortschritte erzielt werden. Durch verbesserte Medikamenten-Kombinationen und durch die Einführung der Stammzelltransplantation haben sich insbesondere die Überlebenschancen von Patienten mit akuten Leukämien deutlich verbessert. Auch bei chronischen Leukämien konnte durch die Einführung neuer Medikamente eine Verbesserung der Therapieergebnisse erreicht werden. Es stellt sich nun zunehmend die Frage nach den medizinischen Spätfolgen. Viele Patienten sind bei Diagnosestellung in einem Alter, in dem die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, bzw. oft nicht einmal begonnen wurde. Für diese Patienten ist es von großer Bedeutung, dass die Fruchtbarkeit erhalten bleibt.

Auf dem Gebiet der Fortpflanzungsmedizin ist in den letzten Jahren viel geforscht worden, und es eröffnen sich immer mehr Möglichkeiten, die Fruchtbarkeit zu erhalten bzw. Schwangerschaften nach Abschluss der Chemo- oder Strahlentherapie zu ermöglichen. Zum jetzigen Zeitpunkt befinden sich die meisten dieser Methoden jedoch noch in der Entwicklung und müssen deshalb als experimentell angesehen werden.

#### **Problematik**

Vorab ist festzustellen, dass bei vielen Patienten die Fruchtbarkeit trotz Chemo- oder Strahlentherapie erhalten bleibt. Bei manchen Patienten dauert es nach Abschluss der Therapie Monate – manchmal Jahre - bis die Keimdrüsen wieder ihre normale Funktion aufnehmen. Einige Patienten bleiben allerdings dauerhaft unfruchtbar.

Ob die Fruchtbarkeit durch die Therapie beeinträchtigt wird oder nicht, hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, wie

- Grunderkrankung
- verabreichte Medikamente
- Durchführung einer Stammzelltransplantation mit Ganzkörperbestrahlung und/oder Hochdosischemotherapie
- Alter zum Zeitpunkt der Therapie
- Geschlecht

Aus Studien weiß man, dass bei Patienten, die eine Stammzelltransplantation mit Ganzkörperbestrahlung erhalten haben, insgesamt häufiger Hormonstörungen, vorzeitige Wechseljahre oder anhaltende Unfruchtbarkeit auftreten, als

bei Patienten die nur chemotherapeutisch behandelt wurden.

Auch ist bekannt, dass einige Medikamente wie z.B. so genannte Alkylantien die Keimdrüsen stärker beeinträchtigen als andere Medikamente. Letztlich lässt sich jedoch im Einzelfall keine genaue Vorhersage treffen, ob es zu Unfruchtbarkeit kommt oder nicht.

Im Hinblick auf die verschiedenen Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung gilt immer zu bedenken, dass bei einer lebensbedrohlichen Erkrankung - besonders bei akuten Leukämien - ein rascher Therapiebeginn vordringlich ist. Mitunter reicht die Zeit nicht, um zeitaufwändige Maßnahmen zur Fruchtbarkeitserhaltung zu treffen.

### **Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung für männliche Patienten**

Für erwachsene Männer und Jungen nach Eintritt der Pubertät stehen Verfahren wie die Kryokonservierung von Samenzellen zur Verfügung.

Unter Kryokonservierung versteht man das Einfrieren und Lagern von Zellen bei tiefen Temperaturen (minus 150°- 190°C) in verflüssigtem Stickstoff. Durch spezielle Verfahren können Samenzellen so über lange Zeiträume ohne Beeinträchtigung ihrer Funktionsfähigkeit gelagert und nach Beendigung der Therapie wieder aufgetaut werden. Die Entstehung einer Schwangerschaft durch Einsatz von kryokonserviertem Samen ist später nur durch künstliche Befruchtung möglich. Auch für Patienten, bei denen vor Therapiebeginn keine Maßnahmen getroffen werden konnten, besteht im Einzelfall die Möglichkeit, einen Kinderwunsch zu realisieren. Sind die befruchtungsfähigen Spermien nach Therapie langfristig stark vermindert (Azoospermie), so können operativ Spermien entnommen werden. Diese Verfahren bezeichnet man als: **TESE (Testikuläre Spermien Extraktion)** oder **MESA (Micro Epididymal Sperm Aspiration)**.

Durch eine kleine Operation – meist in örtlicher Betäubung – werden dabei Samenzellen aus dem Hoden (TESE) oder Nebenhoden (MESA) entnommen. Nicht in allen, aber in vielen Fällen können auf diese Weise Spermien gewonnen werden. Diese werden anschließend entweder kryokonserviert oder gleich für eine künstliche Befruchtung verwendet.

### **Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung für weibliche Patienten**

Anders als beim Mann stehen für weibliche Patienten derzeit kaum ausgereifte Verfahren für den Erhalt der Fruchtbarkeit zur Verfügung. Dies gilt ganz besonders für Patientinnen mit akuten Leukämien, bei denen eine Verzögerung des Therapiebeginns nicht vertretbar ist. Dazu kommt, dass die meisten Verfahren bisher nur

in Studien untersucht wurden und – mit Ausnahme des Einfrierens von Vorkernstadien – noch keine Routineanwendung darstellen. Erste Ergebnisse sind aber vielversprechend und geben Anlass zur Hoffnung.

In Deutschland ist das Einfrieren von befruchteten Eizellen bzw. von Embryonen durch das Embryonenschutzgesetz verboten. Das Einfrieren von so genannten „Vorkernstadien“ ist dagegen erlaubt. Im Reagenzglas entwickeln sich die Vorkernstadien, wenn das männliche Spermium bereits in die weibliche Eizelle eingedrungen ist, die Kerne beider Zellen aber noch nicht miteinander verschmolzen sind. Werden die Zellen in diesem Stadium eingefroren, spricht man streng genommen also noch nicht von einer Befruchtung bzw. einem Embryo. Dieses Verfahren ist – ähnlich wie das Einfrieren von männlichem Samen – ein gängiges und oft erfolgreich eingesetztes Verfahren, um Frauen einen späteren Kinderwunsch zu erfüllen. Es gilt allerdings zu beachten, dass

- für dieses Verfahren ein Partner zur Verfügung stehen muss. Meist wird dieses Verfahren daher nur (Ehe-) Paaren angeboten.
- rechtliche Unklarheit darüber besteht, was mit den eingefrorenen Vorkernstadien passiert, falls die Patientin stirbt oder sich die Partner trennen, da die eingefrorenen Zellen rechtlich beiden Partnern gleichermaßen gehören.

Aus den genannten Gründen stellt dieses Verfahren keine Option für junge Mädchen oder allein stehende Frauen dar. Versuche, unbefruchtete Eizellen einzufrieren, um sie später für eine künstliche Befruchtung zu verwenden, sind bisher nur wenig erfolgreich gewesen. Viele der eingefrorenen Zellen nahmen durch den Gefrier- bzw. Auftauvorgang Schaden und wurden unbrauchbar.

Ein weiterer Ansatz besteht darin, Eierstockgewebe zu entnehmen, zu kryokonservieren und der Patientin nach Therapieende wieder einzusetzen. Entweder kommt das Gewebe dabei zurück an seinen ursprünglichen Ort oder aber es wird an anderer Stelle unter die Haut gepflanzt. Dort kann es seine ursprüngliche Funktion – die Bildung von Eizellen sowie die Produktion wichtiger Hormone – wieder aufnehmen. Sofern das Eierstockgewebe nicht an seinem ursprünglichen Ort eingepflanzt wird, können die herangereiften Eizellen später entnommen und für eine künstliche Befruchtung verwendet werden. Im Oktober 2004 berichteten Wissenschaftler der Universität Brüssel erstmals über die Geburt eines Kindes aus kryokonserviertem Eierstockgewebe. Unterschiedlich diskutiert wird bei diesem Verfahren allerdings die mögliche Gefahr der Rückübertragung von Krebszellen. Gerade bei Leukämien und

Lymphomen kann dies zurzeit nicht ausgeschlossen werden, so dass dieses Verfahren nicht generell empfohlen wird.

Ein weiterer Ansatz ist die Begleitbehandlung mit Medikamenten zum Schutz der Eierstöcke. Hier kommen künstliche Hormone zum Einsatz, die den körpereigenen Geschlechtshormonen sehr ähnlich sind - so genannte „GnRH-Analoga“. Sie können die Eierstöcke in eine Art Ruhe-Zustand versetzen. In diesem Zustand sind sie weniger empfindlich gegenüber der Chemotherapie. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen nach Eintritt der Pubertät, die GnRHAnaloga parallel zur Chemotherapie bekamen, weniger Hormonmangelstörungen bzw. vorzeitige Wechseljahre auftraten als bei Patientinnen, die keine Zusatztherapie erhielten. Ob der Einsatz von GnRH-Analoga sinnvoll und realisierbar ist, muss im Einzelfall entschieden werden und hängt von der weiteren Therapieplanung ab.

Bei einigen Erkrankungen werden großflächige Bestrahlungen notwendig. Um die Eierstöcke vor direkter Bestrahlung zu schützen, ist es möglich, diese im Rahmen eines kleinen Eingriffs vorübergehend an eine andere Stelle im Bauchraum zu verlagern. Bei einer Ganzkörperbestrahlung, z.B. vor Stammzelltransplantation, spielt dieses Verfahren naturgemäß keine Rolle. Es ist auch nur dann sinnvoll, wenn nicht gleichzeitig eine Chemotherapie verabreicht wird.

#### **Fazit**

Im Vordergrund aller Überlegungen sollte immer die optimale Behandlung der zugrunde liegenden – meist lebensbedrohlichen - Erkrankung stehen. Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung sollten angesprochen werden. Ebenso müssen aber auch Risiken, Kosten und Erfolgsaussichten der entsprechenden Verfahren gegeneinander abgewogen werden. So stellen z.B. Gewebe- oder Zellentnahmen einen operativen Eingriff dar, der mit einem entsprechenden Risiko verbunden ist. Auch gilt es, rechtliche und ethische Aspekte zu berücksichtigen. Angesichts der rasanten Fortschritte in der Reproduktionsmedizin besteht Hoffnung, dass in naher Zukunft besser geeignete Verfahren zur Fruchtbarkeitserhaltung zur Verfügung stehen. Bis dahin gilt es, die bisherigen Ansätze in weiteren Studien zu untersuchen und für die Praxis zu optimieren.

**Praktische Hinweise** Die Kosten für eine Kryokonservierung müssen von den Betroffenen selbst getragen werden. Ansprechpartner für die Kryokonservierung von Vorkernstadien und Spermien sind in erster Linie die Kinderwunschprechstunden der Frauenkliniken bzw. die andrologischen oder urologischen Sprechstunden in Unikliniken und anderen Kranken-

häusern. Darüber hinaus bieten auch Arztpraxen und viele private, kommerzielle Institutionen entsprechende Leistungen an. Durch die Gesundheitsreform haben sich seit 1. Januar 2004 Änderungen bei den Kassenleistungen für die künstliche Befruchtung ergeben. Für drei Versuche werden von den gesetzlichen Krankenkassen bis zu 50 % der Kosten übernommen – unter Berücksichtigung von Altersgrenzen. Die Hälfte der Behandlungskosten trägt der Versicherte selbst. Private Krankenversicherungen erstatten diese Kosten nach eigenen Richtlinien. Daher ist eine Anfrage vor Behandlungsbeginn generell zu empfehlen.

#### **Anmerkung der DLH:**

Unter [www.schutz-der-weiblichkeit.de](http://www.schutz-der-weiblichkeit.de) sind seit September 2004 Informationen zu den Themen Hormonhaushalt, Wechseljahre nach Krebstherapie und Kinderwunsch einsehbar. Außerdem können sich betroffene Frauen in einem Forum miteinander austauschen. Die DLH hält die Zielsetzung der Initiative für sehr unterstützenswert und tritt daher – neben mamazone e.V. – als Kooperationspartner auf. (Das Projekt wird von AstraZeneca GmbH unterstützt.)

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

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

#### **Patienten-Info-Brief**

##### **Was kann ich selber zu einem günstigen Krankheitsverlauf beitragen?**

Dieser Patienten-Info-Brief gibt einen knappen Überblick über die Bandbreite verschiedener Möglichkeiten einer positiven Krankheitsbewältigung. Angesprochen werden Themen wie Schreiben / Lesen, Malen, Sport, Entspannungstechniken / Massage, Ernährung, Alternativmedizin bzw. Naturheilkunde, Familie, Engagement in Selbsthilfegruppen, Kommunikation, Informationsbeschaffung, Rehabilitation und Beruf.

AMGEN GmbH, Hanauer Straße 1, 80992 München, Tel.: 089-149096-0, Fax 089-149096-2011, E-Mail: [info@amgen.de](mailto:info@amgen.de)

#### **Palliativmedizin (Die blauen Ratgeber 57)**

Im Mittelpunkt des neuen Ratgebers der Deutschen Krebshilfe stehen Informationen über die Möglichkeit, die letzte Phase des Lebens lebenswert zu gestalten. Patienten und Angehörige erfahren, welche Hilfsangebote es gibt, wie die Grundsätze der Tumorschmerztherapie aussehen und wie die Betreuung in der letzten Lebensphase gestaltet werden kann. Des Weiteren wird ausführlich über Patientenverfügungen und Vorsorgevollmachten berichtet.

## **Fitness trotz Fatigue. Bewegung und Sport bei tumorbedingtem Müdigkeitssyndrom**

Besonders beim tumorbedingten Erschöpfungssyndrom hilft Bewegung, die Symptome in den Griff zu bekommen und möglichst gering zu halten. Einige Grundregeln müssen jedoch eingehalten werden. Mit der Broschüre wurde eine alltagstaugliche Hilfe mit 23 konkreten Übungen geschaffen. Mit einem beiliegenden Fitnessbogen können ein eigenes Übungsprogramm gestaltet und Fortschritte dokumentiert werden.

Deutsche Fatigue Gesellschaft e.V. (DFAG), Maria-Hilf-Str. 15, 50677 Köln, [www.deutsche-fatigue-gesellschaft.de](http://www.deutsche-fatigue-gesellschaft.de), Tel.: 0221-9311596, Fax 0221-9311597, E-Mail: [info@deutschefatigue-gesellschaft.de](mailto:info@deutschefatigue-gesellschaft.de)

## **Infos für Krebskranke, die Sport treiben**

Informationen zu "Sport und Krebs" enthält die gleichnamige Broschüre der Deutschen Krebsgesellschaft, der Hessischen Krebsgesellschaft und der Initiative "5000 Kilometer gegen den Krebs".

Patienten erhalten dort Tipps zur Ernährung und zur Flüssigkeitszufuhr. Es werden aber auch fünf Übungen für zu Hause beschrieben, die den Einstieg in Bewegung und Sport leicht machen sollen, und kombiniert ein umfassendes Kräftigungsprogramm sind.

[www.hessischekrebsgesellschaft.de](http://www.hessischekrebsgesellschaft.de) ("Infomaterial", weiter bei Themenauswahl: "Diverses").

## **Erwerbsminderungs-Rente**

Es werden Renten wegen teilweiser und voller Erwerbsminderung beschrieben. Viele weitere Fragen, wie z.B. zur Situation auf dem Arbeitsmarkt und zu Hinzuverdienstmöglichkeiten werden behandelt.

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Referat Information, Publikation, Redaktion. 53108 Bonn, Tel.: 0180-5151510 (0,12 Euro/Min), Fax 0180-5151511, E-Mail: [in-f@bmg.s.bund.de](mailto:in-f@bmg.s.bund.de) (Best.-Nr. A 261)

## **Termine 2005**

### **Termine der S.E.L.P.- Münster**

im Juli	kein Gruppentreffen
im August	kein Gruppentreffen
14.09.2005	Gruppentreffen
12.10.2005	Gruppentreffen
09.11.2005	Gruppentreffen
14.12.2005	Gruppentreffen

### **Termine der S.E.L.P. – Regionalgruppe Nürnberg**

22.07.2005	Gruppentreffen
26.08.2005	Gruppentreffen
23.09.2005	Gruppentreffen
28.10.2005	Gruppentreffen
25.11.2005	Gruppentreffen
im Dezember	kein Gruppentreffen

## **Bundesweite Termine**

### **03.09.2005, Münster**

Patienten-Informationstag anlässlich des 15jährigen Bestehens der S.E.L.P. e.V. (siehe Ankündigung erste Seite).

### **10.09.2005, Frankfurt**

DLH-Patienten- und Angehörigen-Forum; Wissenschaftlicher Leiter: Prof. Dr. Michael Kiehl, Abteilung Hämatologie/Onkologie, Med. Klinik des Klinikums Frankfurt/Oder.

DLH-Geschäftsstelle, Tel. 0228-390440, E-Mail: [info@leukaemiehilfe.de](mailto:info@leukaemiehilfe.de)

### **10.09.2005, Mayen**

1.Mayener Patienten- und Angehörigen-Tag der Selbsthilfegruppe Lymphom- und Leukämiekranker und deren Angehöriger

Hans-Peter Gerhards, Tel.: 02652-48258

### **17.09.2005, München**

Patienten/Angehörigen-Tag des Vereins „LebensMut - Leben mit Krebs e.V.“

LebensMut – Leben mit Krebs e.V., Tel.: 089-7095-2523 email: [lebensmut@med.uni-muenchen.de](mailto:lebensmut@med.uni-muenchen.de), [www.lebensmut.org](http://www.lebensmut.org)

### **17.09.2005, Leipzig**

Informationsveranstaltung des „Onkologischen Forums“

[www.onkologisches-forum.de](http://www.onkologisches-forum.de), Telefon: 05721-923327 oder E-Mail: [info@onkologisches-forum.de](mailto:info@onkologisches-forum.de)

### **24. / 25.09.2005, Bochum**

6. Symposium der NHL-Hilfe e.V.

[www.nhl-hilfe.de](http://www.nhl-hilfe.de), Tel.: 02335-689861, E-Mail: [nhl.hilfe@tonline.de](mailto:nhl.hilfe@tonline.de)

### **01. – 05. 10.2005, Hannover**

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie; Wissenschaftlicher Kongress mit Patienteninformationstag am Samstag, den 1. Oktober 2005

### **15.10.2005, Breisgau**

DLH-Patienten- und Angehörigen-Forum; Wissenschaftlicher Leiter: Prof. Dr. Jürgen Finke, Abteilung Innere Medizin I, Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Freiburg.

DLH-Geschäftsstelle, Tel. 0228-390440, E-Mail: [info@leukaemiehilfe.de](mailto:info@leukaemiehilfe.de)

## **Das Team der S.E.L.P. e.V.**

**wünscht Ihnen eine erholsame und sonnige Zeit**