

Rundbrief 39

Münster - Nürnberg

Münster, im Mai 2011

In eigener Sache

Ab Juli keine regelmäßigen Gruppentreffen mehr in Münster

Wie bei der letzten Jahreshauptversammlung beschlossen (für Mitglieder: siehe Protokoll vom 10.03.2011), finden in Münster die Gruppentreffen ab Juli nicht mehr jeden 2. Donnerstag im Monat statt. Stattdessen wird es Treffen nach „Bedarf“ und Absprache / telefonischer Anmeldung z.B. zu bestimmten Krankheitsbildern geben. Aktuelle Termine werden auf der Homepage veröffentlicht (www.selp.de) oder sind unter 02 51 – 98 11 96 60 zu erfragen.

Zum Vormerken: Sommerfest 2011

Das diesjährige Sommerfest findet am 10. Juli um 16.00 Uhr wieder in der Kleingartenanlage Münsterblick statt. Eine gesonderte Einladung mit Anmeldung, Anfahrtsskizze etc. wird noch verschickt.

Interessante Meldungen

Neue Station für Knochenmarktransplantation am Universitätsklinikum Münster am 12. März 2011 eröffnet

Da seit der Eröffnung des Zentrums 1999 die Zahl der Patienten permanent angestiegen ist und das KMT-Zentrum komplett ausgelastet war, war eine Erweiterung des Zentrums dringend nötig. 2010 wurden hier erstmals über 100 Erwachsene sowie 28 Kinder und Jugendliche behandelt.

Für die neue Station wurde das Gebäude um eine komplette Etage aufgestockt und die zur Verfügung stehenden Patientenzimmer von 10 auf 20 verdoppelt. 15 dieser Behandlungsplätze stehen für Erwachsene und fünf für Kinder und Jugendliche zur Verfügung.

Das Einzugsgebiet des KMT-Zentrums reicht von den Nordsee-Inseln bis nach Ost-Westfalen und in das nördliche Ruhrgebiet. Speziell die Tatsache, dass im KMT-Zentrum am UKM sowohl Kinder und Erwachsene durch ein gemeinsames Ärzte- und Pflegeteam behandelt werden, ist in Deutschland eine Besonderheit.

Bei der Eröffnung wies Prof. Dr. Wolfgang Berdel, Direktor der Medizinischen Klinik A (Hämatologie und Onkologie) darauf hin, daß auch angesichts der medizinischen Fortschritte des letzten Jahrzehnts die Anzahl der erwachsenen Patienten stetig gestiegen ist: „2005 lag die Anzahl der Stammzelltransplantationen bei 45 erwachsenen Patienten im Jahr, heute bei über 100. Durch von unserer Klinik mit entwickelte neue Verfahren können wir heute Patienten mit schwierigeren Verläufen, z.B. einer Leukämie und auch wesentlich ältere Patienten als noch vor zehn Jahren transplantieren.“

Nach den Eröffnungsreden konnte die neue Station besichtigt werden. Abgerundet wurde der Tag durch interessante Vorträge zum Alltag auf der Station und zu aktuellen wissenschaftlichen Entwicklungen.

G-BA regelt nicht den Einzelfall – Nikolausbeschuß des Bundesverfassungsgerichts gilt auch bei ausgeschlossenen Methoden

aus: G-BA Pressemitteilung Nr. 02 / 2011 vom 20.01.2011

Da Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nicht den Einzelfall regeln, können gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten in Ausnahmefällen auch auf vom G-BA ausgeschlossene Untersuchungs- und Behandlungsmethoden Anspruch nach dem so genannten Nikolausbeschluss des Bundesverfassungsgerichts (BVerfG) haben – sofern die dort festgelegten Kriterien erfüllt sind. Mit einem entsprechenden Beschluss hat der G-BA seine Richtlinien zur Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung und Krankenhausbehandlung sowie seine Verfahrensordnung um diese Klarstellung ergänzt und damit die gültige Rechtslage explizit abgebildet.

Die Rechtsprechung des BVerfG vom 6. Dezember 2005 sieht zwar vor, dass bei einem hinreichenden Schweregrad einer Erkrankung, der Alternativlosigkeit sowie vorliegendem Nachweis der hinreichenden Erfolgsaussicht einer Behandlungsmethode ein Anspruch zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung bestehen kann. Nach der Rechtsprechung des

Bundessozialgerichts (BSG) waren jedoch Zweifel aufgetreten, ob dies auch der Fall ist, wenn der G-BA diese Methode zuvor ausgeschlossen hat. Mit dem aktuell gefassten Beschluss wird klargestellt, dass der Ausschluss von Methoden die Anwendung des Nikolausbeschlusses nicht behindert.

Carreras-Leukämie-Stiftung fördert an Uniklinik Münster zwei Forschungsprojekte

aus: Journal Onkologie online, 17.01.2011

Die Wissenschaftler aus der Medizinischen Klinik A (Hämatologie/Onkologie) des Universitätsklinikums Münster (UKM) von Prof. Dr. Wolfgang Berdel suchen nach Wegen, um die Selbsterneuerung der leukämischen Stammzellen „auszuschalten“ und hoffen auf diesem Weg langfristig neue Therapieoptionen entwickeln zu können.

331.000 Euro der Förderung entfallen auf ein Forschungsprojekt von Privatdozent Dr. Steffen Koschmieder auf dem Gebiet der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML). Im Vordergrund steht die dabei die Identifikation von Genen, die in der akuten Krankheitsphase („Blastenkrise“) für die Bildung von Tumorstammzellen verantwortlich sind. „Wir erhoffen uns, diese auslösenden Gene zu identifizieren und auf diesem Weg Möglichkeiten zu finden, die Tumorstammzellen direkt angreifen zu können“, erklärt Dr. Koschmieder. Bereits jetzt gibt es einen solchen Ansatz mit gutem Erfolg während der chronischen Krankheitsphase. „Dabei kann durch Tabletten das identifizierte Onkogen bei der Mehrheit der Patienten ausgeschaltet werden. Diesen Ansatz verfolgen wir nun auch langfristig für die akute Krankheitsphase“, so Koschmieder. Die Förderung erstreckt sich über drei Jahre.

Das zweite durch die Carreras-Stiftung mit 181.000 Euro geförderte Projekt leitet Prof. Dr. Carsten Müller-Tidow. Hierbei werden die Mechanismen der Selbsterneuerung leukämischer Stammzellen bei der Akuten Myeloischen Leukämie (AML) erforscht. „Die Selbsterneuerung der Stammzellen ist eine der Ursachen für die AML und die Schwierigkeiten in der Leukämie-therapie. Unser Ziel ist, die Stammzeleigenschaften der Leukämiezellen gezielt auszuschalten. Wir erwarten, damit die Heilungschancen der Patienten weiter zu verbessern“, erklärt Prof. Dr. Carsten Müller-Tidow. Zu diesem Zweck sollen spezielle Antikörpertherapien entwickelt werden. Die Akute Myeloische Leukämie ist die häufigste akute Leukämieform bei Erwachsenen. In Deutschland erkranken jährlich rund 2.500 Menschen. Grundlage der Behandlung ist eine intensive Chemotherapie. Die spezifische Hemmung der Gene, die nachweis-

lich verantwortlich für die Selbsterneuerung der leukämischen Stammzellen sind, könnte hier in der Zukunft als zusätzliche Behandlung eingesetzt werden und auch die Nebenwirkungen der Therapie vermindern, skizziert der UKM-Krebsforscher ein mögliches Einsatzfeld.

Zulassung von Nilotinib zur Erstlinientherapie der CML

aus: Journal Onkologie online, 17.01.2011

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat Nilotinib (Tasigna®) zur Behandlung von erwachsenen neu diagnostizierten Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML (Ph+ CML) in der chronischen Phase zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 2 x 300 mg / Tag. In der zulassungsrelevanten Studie ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients) hat sich Nilotinib (n = 282) im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie Imatinib (Glivec®) (n = 283) in wesentlichen Parametern als wirksamer erwiesen.

Studiendaten zeigen, dass der neu für die Erstlinientherapie zugelassene Wirkstoff Nilotinib einen signifikant besseren Schutz vor Krankheitsprogression bietet als Imatinib. In der direkten Vergleichsstudie ENESTnd erreichte Nilotinib ein tieferes und früheres Ansprechen. Nach 12 Monaten wurde der primäre Studienendpunkt erreicht: Unter Nilotinib 2 x 300 mg / Tag zeigten doppelt so viele Patienten ein gutes molekulares Ansprechen (MMR) im Vergleich zu Patienten, die mit 400 mg / Tag Imatinib behandelt wurden (44 % versus 22 %, $p < 0,0001$).

Nach 18,5 Monaten zeigten zwei Patienten unter Therapie mit 2 x 300 mg / Tag eine Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise, unter Imatinib zwölf Patienten ($p = 0,006$). Diese geringe Progressionsrate wird von keiner anderen CML-Therapie erreicht. Gleiches gilt für die beobachtete CML-bedingte Mortalität: Unter Nilotinib verstarben nur zwei Patienten an CML. Im Imatinib-Arm wurden hingegen acht CML-bedingte Todesfälle dokumentiert. Bei der Behandlung mit Nilotinib waren im Vergleich zu Imatinib bei dreimal mehr Patienten keine BCR-ABL-Transkripte auf molekularer Ebene mehr nachweisbar. Die ermittelten Raten des kompletten molekularen Ansprechens (CMR) betragen nach 18,5 Monaten unter Nilotinib 21 % versus 6 % unter Imatinib. Nilotinib zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus.

Bei der CLL sind weitere Therapiefortschritte zu erwarten

aus: Journal Onkologie.de, 21.01.2011

Bei der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) hat es in den vergangenen Jahren große Fortschritte gegeben. Es wurde mit der Chemoimmuntherapie mit dem Antikörper Rituximab ein neuer Therapiestandard gesetzt und es gibt gute Hinweise darauf, dass sich die Fortschritte künftig weiter fortsetzen. Das könnte den Weg dazu bereiten, dass zumindest für einen Teil der Patienten aus der bislang unheilbaren Krankheit eine chronische Erkrankung wird, die ähnlich wie die HIV-Infektion zwar einer kontinuierlichen Behandlung bedarf, die aber sehr gut zu kontrollieren ist und die Lebensqualität wie auch die Lebenserwartung der Betroffenen kaum mehr beeinträchtigt. Diese Einschätzung vertritt Professor Dr. Michael Hallek von der Klinik I für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln. Was es konkret an Fortschritten gibt und was in den kommenden Jahren zu erwarten ist, erläuterte der Hämatologe anlässlich der 52. Jahrestagung der ASH (American Society of Hematology) in Orlando in einem Interview.

Herr Professor Hallek, Sie haben vor einem Jahr beim Kongress der ASH die Ergebnisse der CLL 8-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe vorgestellt. In der Studie wurde nachgewiesen, dass die Gabe des CD-20-Antikörpers Rituximab zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid die Überlebenszeit der Patienten signifikant verlängert. Wie sind diese neuen Ergebnisse, die jüngst im Lancet publiziert wurden, in die Klinik umgesetzt worden?

Professor Hallek: In der CLL 8-Studie wurde dokumentiert, dass die Behandlung mit Rituximab zusätzlich zu einer FC-Therapie im Vergleich zur alleinigen FC-Gabe die Qualität des Ansprechens verbessert und das progressionsfreie Überleben wie auch das Gesamtüberleben der Patienten mit CLL signifikant verlängert. Wir haben mit dem FCR-Schema einen neuen Therapiestandard bei der CLL gesetzt, der sich inzwischen auf internationaler Ebene durchsetzt. Eine aktuelle Nachauswertung der Studie hat kürzlich ergeben, dass die Überlebensvorteile bei Patienten in allen Binet-Stadien nachzuweisen sind. Allerdings muss man bedenken, dass in die Studie nur Patienten mit relativ gutem allgemeinem Gesundheitszustand und guter körperlicher Fitness aufgenommen wurden. Es handelt sich um Patienten, die keine ausgeprägte Komorbidität aufweisen.

Sie haben in der CLL 8-Studie auch zeigen können, dass bestimmte genetische Subgruppen der CLL-Patienten unterschiedlich von der Chemoimmuntherapie profitieren. Dies wurde in aktuellen Daten, die Ihre Ar-

beitsgruppe beim ASH 2010 vorgestellt hat, bekräftigt. Welche Konsequenz haben diese Ergebnisse?

Professor Hallek: In der CLL 8-Studie hat sich gezeigt, dass Patienten mit bestimmten genetischen Konstellationen wie zum Beispiel einer 17p-Deletion eine besonders schlechte Prognose aufweisen. Das wird die Behandlungsregime weiter verändern. Wir werden künftig bei solchen Patienten bereits frühzeitig eine Stammzelltransplantation in Erwägung ziehen müssen. Insofern hat die CLL 8-Studie eine neue Ära bei der Behandlung der CLL eingeläutet und die Tür aufgestoßen zu einer maßgeschneiderten, personalisierten Therapie der Patienten. Wir suchen derzeit nach weiteren molekularen Faktoren, mit denen sich vorhersagen lässt, ob ein hohes Risiko für ein Rezidiv besteht. Das betrifft rund 25 Prozent der CLL-Patienten. Wenn wir Marker kennen, um diese Patienten früh zu identifizieren, können wir in Studien prüfen, ob sich das Rezidivrisiko durch eine Intensivierung der Therapie, also zum Beispiel durch eine Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Chemotherapie, minimieren lässt.

Die Ergebnisse der CLL 8-Studie betreffen die körperlich fitten Patienten. Wie steht es mit Patienten, die neben der CLL auch andere Erkrankungen aufweisen und bislang als „Slow-Go-Patienten“ für die Chemoimmuntherapie eingestuft werden?

Professor Hallek: Wir führen derzeit die CLL 11-Studie durch, in der genau dieser Fragestellung nachgegangen wird. Es ist oft problematisch, bei solchen Patienten eine Chemotherapie zu realisieren und es gibt bislang keinen adäquaten Therapiestandard. Wir werden im Rahmen der Studie prüfen, inwieweit sich bei Patienten mit eingeschränkter körperlicher Fitness die übliche Behandlung mit Chlorambucil durch die zusätzliche Gabe von Rituximab oder des neuen CD-20-Antikörpers GA101 optimieren lässt. Es handelt sich um eine dem klinischen Alltag entsprechende und auch um eine mutige Studie, da wir Patienten mit zum Teil ausgeprägter Komorbidität einschließen werden. Doch wir wollen gerade für diese Patienten, die letztlich die Mehrzahl der CLL-Patienten darstellen, ebenfalls Therapiefortschritte etablieren.

Was versprechen Sie sich von dem neuen Antikörper GA101?

Professor Hallek: Wir wissen aus Voruntersuchungen, dass bei der Gruppe der Patienten mit ausgeprägter Komorbidität rund 70 Prozent aufgrund der CLL versterben. Wir müssen also auch für diese Patienten Wege finden, die CLL zu kontrollieren. Dazu brauchen wir Wirkstoffe, die eine höhere Effektivität bei zugleich günstigerer Toxizität aufweisen. Genau dies erhoffen

wir uns von GA101. Konkret erwarten wir von der Behandlung mit GA101 eine deutliche Zunahme der Ansprechraten und der kompletten Remissionen und auch eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit.

Wird die CLL damit bald heilbar sein?

Professor Hallek: Ob die CLL tatsächlich heilbar werden wird, lässt sich noch nicht sagen. Ich bin aber davon überzeugt, dass sich die CLL durch die neuen Behandlungsstrategien innerhalb der kommenden zehn Jahre zu einer gut kontrollierbaren Erkrankung entwickeln wird. Wir lernen derzeit sehr viel über die Grundlagen der Erkrankung und über deren molekularen Hintergrund. Die neuen Therapieregime sind sehr effektiv. Wir verstehen zunehmend, wie sie am besten genutzt werden können und wie sich durch eine Kombination der hochpotenten Wirkstoffe im individuellen Fall die besten Therapieergebnisse erzielen lassen. Ich bin sicher, dass die CLL in absehbarer Zukunft gut zu beherrschen sein wird. Das gilt sowohl für die körperliche fitten Patienten wie auch diejenigen mit Komorbiditäten. Denn die neuen Wirkstoffe sind so wenig toxisch, dass ihr Einsatz bei den meisten Patienten möglich sein wird. Die Behandlung wird eine Kombinationstherapie sein, die Antikörper mit einschließt, die sich zunehmend an den jeweiligen Stoffwechselwegen orientiert und bei der möglicherweise sogar gar keine Chemotherapie mehr erforderlich sein wird. Die Entwicklung dürfte in etwa der HAART-Therapie bei einer HIV-Infektion vergleichbar sein, bei der die Patienten auch lebenslang Medikamente einnehmen müssen, bei denen durch die Behandlung aber eine adäquate Krankheitskontrolle erreicht wird. Sie wird wahrscheinlich auch analog sein mit der Situation bei der chronisch myeloischen Leukämie, bei der sich in den vergangenen Jahren die Überlebenszeiten der Patienten dramatisch verbessert haben. Ich bin sicher, dass sich eine solche Entwicklung ebenso bei der CLL vollziehen wird, so dass die Erkrankung die Lebensqualität der Patienten kaum mehr beeinträchtigt und ihnen eine annähernd normale Lebenserwartung sichern wird.

Rituximab-Erhaltungstherapie beim Follikulären Lymphom in allen Therapielinien zugelassen

aus: Roche Onkologie.de

Die Ergebnisse der PRIMA-Studie haben jüngst zur Zulassung des monoklonalen Antikörpers Rituximab (MabThera®) für die Erstlinien-Erhaltungstherapie des Follikulären Lymphoms durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA geführt. Die positiven ersten Resultate dieser internationalen Studie wurden Anfang Dezem-

ber 2010 durch aktualisierte Daten bei der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) in Orlando untermauert. Sie zeigen, dass die Gabe von MabThera alle 2 Monate über 2 Jahre die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) signifikant verlängert und dabei das Rezidiv-Risiko etwa halbiert. In den aktuellen Leitlinien mehrerer deutscher, europäischer und US-amerikanischer Fachgesellschaften ist die MabThera-Erhaltungstherapie bereits als Standard in der Erstlinienbehandlung des Follikulären Lymphoms definiert.

Die Entscheidung der EMA basierte auf den Ergebnissen der internationalen PRIMA-Studie (Primary Rituximab and MAintenance), die erstmals Anfang Juni 2010 bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellt worden waren. Es handelt sich dabei um die bisher größte multizentrische Phase-III-Studie zur Erstlinienbehandlung des Follikulären Lymphoms. 1.018 Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit 8 Infusionen Rituximab in Kombination mit Chemotherapie mit einer CR oder PR angesprochen hatten, wurden nach Randomisierung entweder nur nachbeobachtet (n = 513) oder erhielten alle 2 zwei Monate über einen Zeitraum von 2 zwei Jahren (n = 505) Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m². Nach einer medianen Beobachtungszeit von zwei Jahren waren im MabThera-Arm 82% der Patienten progressionsfrei, im Beobachtungs-Arm dagegen lediglich 66%. Das Rezidivrisiko war durch die MabThera-Erhaltungstherapie halbiert worden (HR=0,5). Dabei war die Erhaltungstherapie mit MabThera in allen relevanten Subgruppen signifikant überlegen – unabhängig von Alter, Geschlecht oder Art des Ansprechens auf die Induktionstherapie (komplette oder partielle Remission).

Beiträge

Komplementäre Medizin – Möglichkeiten und Grenzen

aus: DKG-Newsletter Februar 2011 [DKG = Deutsche Krebsgesellschaft]

Die Suche nach ergänzenden und begleitenden Therapien ist gerade bei Krebspatienten besonders verständlich. Nach der Diagnose Krebs folgen meist Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie und die betroffenen Patienten und Angehörigen stellen sich die Frage, ob die etablierten Therapien ausreichen und wie sie selbst den Erkrankungsverlauf positiv unterstützen können.

Der Wunsch nach „natürlichen“ Behandlungsmethoden ist verbunden mit der Hoffnung auf geringere Nebenwirkungen bei zusätzlichem

Nutzen. Ziele sind das Bedürfnis, aktiv in die Bekämpfung der Krebserkrankung einzugreifen, die Linderung von Nebenwirkungen, Stärkung der körpereigenen Abwehrkräfte oder Steigerung der Lebensqualität.

Die Vielzahl der dafür angebotenen Behandlungen ist für den Laien meist nur schwer zu bewerten. Wo kann die Komplementärmedizin die etablierten Standardtherapien unterstützen, wo ist aber auch Vorsicht geboten?

Komplementär oder Alternativ?

Wesentlich ist eine Abgrenzung von komplementärer und alternativen Medizin: Während die Alternativmedizin Standardtherapien ersetzen will, hat die komplementäre Medizin das Ziel etablierte Behandlungen zu ergänzen. Standardkrebstherapien werden von einer Vielzahl wissenschaftlicher Studien und Erfahrungen gestützt, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlungen sind untersucht und nachgewiesen. Für alternative Therapien fehlt dieser wissenschaftliche Wirksamkeitsbeleg, daher dürfen und können sie Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie keinesfalls ersetzen. Sie sind eben keine Alternative. Anders ist die Situation bei den ergänzenden (komplementären) Maßnahmen: Auch wenn bisher keine Wirksamkeit gegen Krebszellen belegt ist, so gibt es hier dennoch Möglichkeiten, Krebstherapien sinnvoll zu unterstützen: Verträglichkeit verbessern und Lebensqualität steigern. Allgemeingültige Empfehlungen für alle Krebspatienten gibt es aber nicht, denn für alle komplementären Behandlungen gilt: Gemeinsam mit dem behandelnden Onkologen muss geprüft werden, ob in der jeweiligen individuellen Situation eine ergänzende Maßnahme anwendbar ist. Mindestens die Unbedenklichkeit muss als Voraussetzung für den Einsatz komplementärer Therapien bei Krebspatienten gegeben sein.

Was können Pflanzen & Co in der Krebstherapie leisten?

Pflanzen haben viele pharmakologisch wirksame Inhaltsstoffe. Die Pflanzenheilkunde, oder auch Phytotherapie, beschäftigt sich mit den Wirkungen der Pflanzenbestandteile in der Medizin. Onkologische Standardtherapien sind oft gar nicht so weit von der Natur entfernt wie man vermutet.

So basiert Taxan, ein in der modernen Krebstherapie häufig eingesetzter Bestandteil von Chemotherapien, im Ursprung auf Extrakten der Eibe. Wenn Phytotherapie aber in der komplementären Krebstherapie eingesetzt wird strebt man insbesondere nach Linderung von Nebenwirkungen.

Antihormonelle Therapien bei Brustkrebs beispielsweise führen oft zu Hitzewallungen. Hier kann die Traubensilberkerze zu einer Verbesse-

rung der Beschwerden führen. Ein weiteres Beispiel für Phytotherapie in der Onkologie ist der Ingwer: Ihm wird linderndes Potential bei chemotherapiebedingter Übelkeit zugeschrieben.

Bei Depressionen kann unter Umständen ein Behandlungsversuch mit Johanniskraut unternommen werden. Allerdings ist Johanniskraut auch ein Beispiel dafür, dass pflanzliche Präparate während einer Chemotherapie negative Auswirkungen haben können: die Wirksamkeit einiger Chemotherapien kann durch Interaktionen mit Johanniskraut stark verändert werden. Daher muss unbedingt vor Einnahme von johanniskrauthaltigen Präparaten mit dem behandelnden Onkologen die Verträglichkeit mit der Chemotherapie geprüft werden. [Anm.d.R.: bei gleichzeitiger Anwendung von Johanniskraut und Tyrokinaseinhibitoren wie z.B. Imatinib (Glivec®), Nilotinib (Tasigna®) oder Dasatinib (Sprycel®) kann sich der Plasmaspiegel deutlich verringern, so dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko eines Therapieversagens besteht.]

Misteltherapie

Die Mistel gehört wohl zu den bekanntesten Pflanzen in der komplementären Krebstherapie. Zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen konnten zwar keinen sicheren Wirksamkeitsnachweis gegen Krebszellen erbringen, aber Studien gaben Hinweise, dass zumindest Wohlbefinden und Lebensqualität nach einer Krebsbehandlung durch Misteltherapie verbessert werden können. Pharmakologischer Wirkstoff der Mistel ist das Mistellektin. Für ihn wurde in Labor und Reagenzglas ein positiver Einfluss auf das Immunsystem nachgewiesen. Inwieweit diese Effekte aber auch bei der Behandlung des Menschen eine Rolle spielen wird kontrovers diskutiert.

Eine Misteltherapie wird immer als Spritzen-therapie unter die Haut (subkutan) verabreicht. Dabei stehen unterschiedliche Mistelpräparate zur Verfügung: Die phytotherapeutischen Präparate enthalten bei jeder Gabe die gleiche Menge des Wirkstoffs Mistellektin, bei der auf anthroposophischem Hintergrund basierenden Misteltherapie werden dagegen unterschiedliche Mistelsorten (je nach Wirtsbaum, z.B. die Mistel des Apfelbaums, der Kiefer oder auch der Eiche) in individuell variierenden Dosierungen eingesetzt. Nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand sollte eine Misteltherapie erst nach Abschluss von Chemo- oder Strahlentherapie durchgeführt werden, um mögliche negative Beeinflussungen zu vermeiden. [Anm.d.R.: Mangels fehlender Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit sollten Mistelextrakte bei

Leukämien und Lymphomen, wenn überhaupt, nur durch erfahrene Ärzte unter strenger Indikationsstellung und im Rahmen von Studien verabreicht werden. Die Immunstimulation durch Mistelextrakte könnte bei diesen Erkrankungen möglicherweise zu unerwünschten Effekten wie Vermehrung der leukämischen Zellen führen. Nach einer Organ- oder Knochenmarkstransplantation sollten Mistelextrakte nicht verwendet werden, da die Mistelextrakt-induzierte Immunstimulation der notwendigen Immunsuppression entgegenwirkt und es theoretisch zu einer Abwehr des Fremdorgans kommen könnte.]

Selen: Spurenelement mit Potential?

Selen ist ein lebenswichtiges Spurenelement. Da es nicht vom Körper selbst produziert werden kann, müssen wir es ihm in ausreichender Menge zuführen. Natürliche Selenquellen sind pflanzliche und tierische Nahrungsmittel, wie z.B. Fisch, Geflügel, Innereien, Eigelb und Getreide. Dabei hängt der Selengehalt sehr stark vom Anbauggebiet der Pflanzen (auch der Futtermittel) ab. Daher kann es trotz ausgewogener Ernährung zu Selenmangel kommen. Mit einem Bluttest kann der Selengehalt im Körper bestimmt werden. Selen hat vielfältige Funktionen, insbesondere spielt es beim Zellschutz (antioxidative Prozesse) eine Rolle. Studienergebnisse aus den USA gaben Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Krebserkrankungen und Selenmangel. Auch konnte in einer kleinen Untersuchung Seleneinnahme während der Strahlentherapie bei bestimmten Erkrankungen Nebenwirkungen verringern. Ungeklärt bleibt aber noch die Frage, ob ein Schutz der Zellen durch Selen auch eine Krebstherapie negativ beeinflussen kann. Daher müssen weitere Untersuchungen den Stellenwert von Selen in der Krebstherapie definieren.

Komplementär heißt auch Gemeinsam

Wo Wirkung ist muss auch mit Neben- oder Wechselwirkung gerechnet werden. Hier liegt die Gefahr mancher „sanften“ Therapien. Durch ihre Wirkungsweise im Stoffwechsel können sich komplementäre Therapien und Standardtherapien gegenseitig (negativ) beeinflussen: Die Wirksamkeit der Chemotherapie kann sich verringern oder im Gegenteil verstärken und dadurch vermehrte Nebenwirkungen verursachen. Auch könnten beispielsweise Unverträglichkeiten oder Allergien durch pflanzliche Inhaltsstoffe eine Unterbrechung von Chemo- oder Strahlentherapie erfordern. Ergänzende Maßnahmen müssen daher unbedingt mit dem behandelnden Onkologen besprochen werden. Nur so erhält die Komplementärmedizin ihren Stellenwert in einem gemeinsamen Therapiekonzept.

[Anm.d.R.: eine Broschüre der Krebsgesellschaft NRW, die die gängigsten komplementären Therapien vorstellt und bewertet, ist über die Geschäftsstelle zu beziehen]

Therapie des rezidierten Multiplen Myeloms: Die ReLApsE-Studie der GMMG-Studiengruppe in Kooperation mit der Studiengruppe „refraktäres Myelom“

aus: DLH-Info 43; ein Beitrag von Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Dr. med. Jana Schlenzka, Ravi Mehra, Prof. Dr. med. Ingo Schmidt-Wolf, GMMG-Studiensekretariat, Universitätsklinikum Heidelberg, Tel.: 0 62 21 - 56 81 98, E-Mail: Studiensekretariat_GMMG@med.uni-heidelberg.de

Das Multiple Myelom (MM) ist eine Krebserkrankung des Knochenmarks und durch eine Vermehrung monoklonaler Plasmazellen (Myelomzellen) gekennzeichnet. Durch eine erfolgreiche Therapie kann die Erkrankung zurückgedrängt oder über lange Zeit (bis zu mehreren Jahren) unterdrückt werden. Zumeist kommt es aber irgendwann zu einem Rückfall (Rezidiv, englisch „relapse“) oder zu einem Fortschreiten (Progress) der Erkrankung. Während Blutstammzelltransplantationen häufig in der Erstlinientherapie zur Anwendung kommen, wird die Therapie eines Rückfalls vorrangig mit konventionellen Krebsarzneimitteln durchgeführt, die zunehmend kombiniert mit den Substanzen Lenalidomid [Revlimid®], Bortezomib [Velcade®] und Thalidomid [Wirkstoff des ehemaligen Contergan] eingesetzt werden. Die Fragestellung der ReLApsE-Studie der GMMG-Studiengruppe baut auf den bisherigen Ergebnissen der Therapie mit Lenalidomid / Dexamethason auf und integriert das Transplantationskonzept in die Behandlung des rezidierten Myeloms.

Die Behandlung eines neu diagnostizierten Multiplen Myeloms ist beim Auftreten von mindestens einem der unter dem Stichwort „CRAB-Kriterien“ zusammengefassten Hauptsymptome angezeigt:

- Hyperkalzämie: erhöhte Kalziumkonzentration im Blut
(C = Calcium)
- Verschlechterung der Nierenfunktion
(R = Renal insufficiency)
- Blutarmut
(A = Anaemia)
- Knochendestruktion
(B = Bone lesions)

Zur Beurteilung der Therapiebedürftigkeit der Myelomkrankung wird zudem der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark bzw. der Nachweis myelomtypischer Paraproteine im Serum und / oder Urin herangezogen [Paraproteine = von den Myelomzellen produzierte Eiweiße]. Grundsätzlich wird bei der Myelomtherapie zwischen konventioneller Therapie und Hochdosis-

therapie unterschieden. In beiden Therapiestrategien haben die Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib zu einer entscheidenden Verbesserung der Prognose der Myelompatienten geführt.

Welche Therapie zum Einsatz kommt, ist abhängig von Alter, Gesundheitszustand und Prognosefaktoren des Patienten. Patienten unter 70 Jahren mit einem guten körperlichen Allgemeinzustand wird in der Regel eine Hochdosistherapie empfohlen. Auf die zu Beginn durchgeführte sogenannte Induktionstherapie folgen die Mobilisierung und Sammlung der Blutstammzellen, eine hochdosierte Chemotherapie mit Melphalan [Alkeran®] und anschließend die autologe Blutstammzelltransplantation (= Transplantation von eigenen Blutstammzellen).

Ist die Erstlinientherapie erfolgreich, wird die Erkrankung ganz oder teilweise zurückgedrängt. In diesem Zusammenhang spricht man von Remissionen (z.B. CR = komplette Remission, PR = partielle Remission). Diese Remissionen können über Jahre anhalten und zu einem weitgehend beschwerdefreien Leben mit dem Multiplen Myelom führen. Um einen möglichen Krankheitsrückfall frühzeitig erkennen zu können, werden nach der Erstlinientherapie während der Nachsorge regelmäßig Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Wird ein Rückfall oder ein Fortschreiten der Myelomerkrankung diagnostiziert und treten die CRAB-Symptome wieder auf, ist eine Rezidivtherapie angezeigt.

Therapie bei Rückfall eines Multiplen Myeloms

Die Substanzen Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid wurden zuerst in der Rezidivtherapie geprüft. Eigene Arbeiten am Myelomzentrum des Universitätsklinikums Heidelberg und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Heidelberg haben den positiven Effekt von Thalidomid und Lenalidomid in der Rezidivtherapie bestätigt. Es hat sich gezeigt, dass eine Therapie mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zu einem deutlich besseren Ansprechen und zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung führt. Durch eine Verringerung der Dexamethason-Dosis auf 40 mg einmal pro Woche bzw. 20 mg an den Zyklustagen 1-4, 9-12 und 17-20 konnten die Nebenwirkungen gesenkt werden. Zur Behandlung des Rückfalls mit einer Hochdosistherapie liegen bisher keine Daten aus prospektiv randomisierten klinischen Studien vor (Randomisierung = Zuteilung nach einem Zufallsverfahren; prospektiv = in die Zukunft gerichtet). Dennoch stellt die autologe Stammzelltransplantation eine Therapiemöglichkeit bei einem Rückfall dar.

ReLapsE-Studie

Mit der ReLapsE-Studie soll der Stellenwert der Hochdosischemotherapie gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie in der Rezidivbehandlung im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, zweiarmigen Phase-III-Studie untersucht werden.

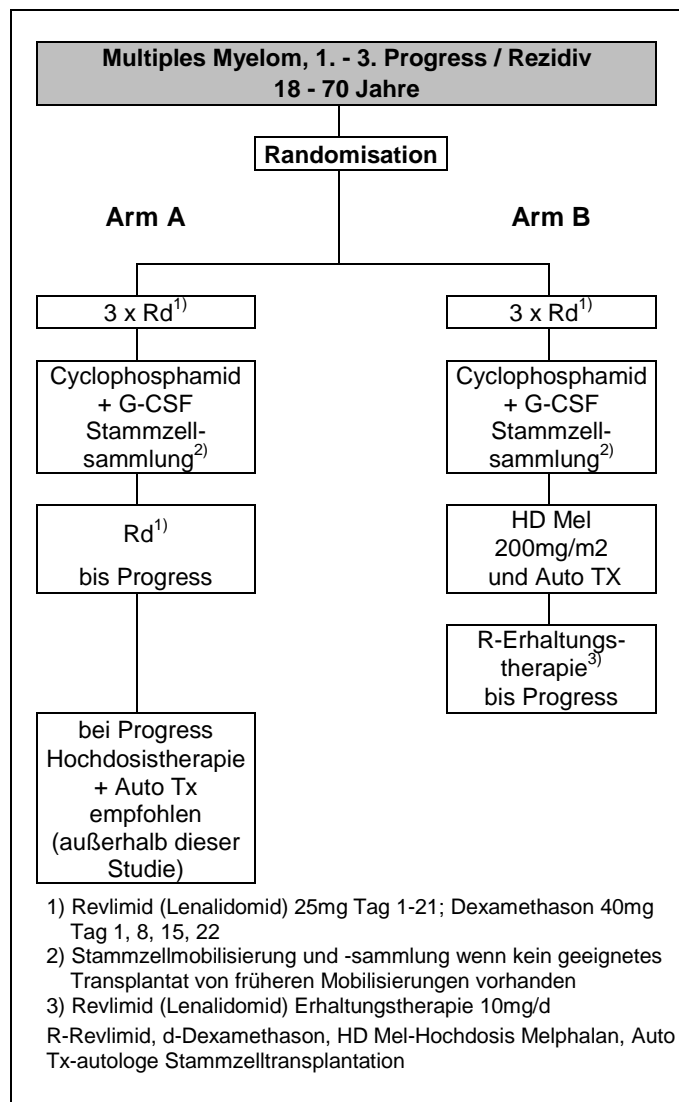


Abb. ReLapsE-Studie: Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Lenalidomid / Dexamethason versus Lenalidomid / Dexamethason mit anschließender Hoch-dosischemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie für Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom.

Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit einem behandlungspflichtigen ersten, zweiten oder dritten Rückfall ohne vorherige Therapie mit Lenalidomid werden in einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert. Patienten im Behandlungs-Arm A erhalten eine konventionelle Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Patienten im Behandlungs-Arm B erhalten drei Zyklen Lenalidomid / Dexamethason zur Induktion, gefolgt von einer Melphalan-Hochdosischemotherapie und autologer Blutstammzell-

transplantation. Hieran schließt sich eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie an. Sind keine Blutstammzellen von einer zu einem früheren Zeitpunkt bereits durchgeführten Stammzell-sammlung (z.B. im Rahmen der Erstlinientherapie) vorhanden, erfolgt nach drei Zyklen Rd eine Mobilisierungstherapie mit Cyclophosphamid plus G-CSF (Wachstumsfaktor für bestimmte weiße Blutkörperchen) und anschließend die Stammzellsammlung. Dies wird auch bei Patienten in Arm A gemacht, um bei einem erneuten Fortschreiten der Erkrankung eine Hochdosistherapie außerhalb der ReLapsE-Studie durchführen zu können.

Mit der ReLapsE-Studie soll untersucht werden, ob durch die Behandlung des rezidierten Myeloms mit einer Therapie bestehend aus Lenalidomid + Dexamethason, hochdosierter Chemotherapie mit darauf folgender autologer Blutstammzelltransplantation und einer sich anschließenden Erhaltungstherapie mit Lenalidomid eine weitere Verbesserung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung und des Gesamtüberlebens verglichen mit der Standardtherapie Lenalidomid + Dexamethason erreicht werden kann. In beiden Behandlungsarmen wird u.a. die Dauer bis zu einem erneuten Rückfall bzw. bis zum Fortschreiten der Erkrankung bestimmt. Dabei sollen auch evtl. vorliegende Chromosomenveränderungen der Myelomzellen erfasst werden, die Rückschlüsse auf das Risikoprofil erlauben. Das Genehmigungsverfahren für die ReLapsE-Studie ist inzwischen abgeschlossen, so dass mit einem Studienbeginn im November 2010 gerechnet wird. Geplant ist die Teilnahme von insgesamt 282 Patienten. Für das Projekt konnte die Unterstützung der Industrie und der Dietmar-Hopp-Stiftung gewonnen werden. Um die Einhaltung der internationalen Anforderungen an Datenqualität und Patientensicherheit zu gewährleisten, ist das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS Heidelberg) an der Qualitätssicherung der Studiendurchführung in unterschiedlichen Funktionen beteiligt.

Osteomyelofibrose [Primäre Myelofibrose]

aus: DLH-Info 43; Aufbereitung des Vortrags „Osteomyelofibrose – Erfolge in der Therapie“ auf dem Patienten-Tag im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2. Oktober 2010 in Berlin; Referent: Prof. Dr. Artur Wehmeier, Sana-Klinikum Remscheid, Abt. Hämatologie, Onkologie und Nephrologie, Burger Str. 211, 42859 Remscheid, Tel.: 02191-130, E-Mail: artur.wehmeier@sana.de

In 2008 ist die Klassifikation der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen von der WHO überarbeitet worden. Diese Erkrankungsgruppe nennt man jetzt „Myeloproliferative Neoplasien“ (MPN) und die „Osteomyelofibrose“ wurde umbenannt in „Primäre Myelofibrose“ (PMF), um zu kennzeichnen, dass es eine Erkrankung ist,

die nicht als sekundäre Veränderung im Rahmen einer anderen Erkrankung auftritt. Das gibt es nämlich auch. Viele Patienten, die eine Fibrose im Knochenmark aufweisen, sind nicht Patienten mit einer Primären Myelofibrose, sondern Patienten, die vorher eine Polycythaemia vera hatten, seltener auch eine Essentielle Thrombozythämie. Bei der Polycythaemia vera ist das der normale Krankheitsverlauf. Wenn ein Patient nur lange genug eine Polycythaemia vera hatte, z.B. 20 Jahre lang, dann wird unweigerlich eine Fibrosierung des Knochenmarkes auftreten. Das ist der Grund dafür, dass man die Primäre Myelofibrose von der Sekundären Myelofibrose unterscheiden muss. Für die Behandlung spielt das aber keine Rolle.

Die Erkrankung wird in verschiedene Stadien eingeteilt, je nach Verfaserungsgrad im Knochenmark [vgl. Abb.1].

Entwicklung einer Myelofibrose			
PMF 0	PMF 1	PMF 2	PMF 3
Thrombozytose	Thrombozytose	Panzytopenie	
Thrombose	Leukozytose	Riesenzellen	
Mikrozirkulation	Thrombose	Blutung	
	Splenomegalie	Allgemeinsymptome	

Abb. 1: Stadien der Myelofibrose und typische Symptome

Je nach Stadium (PMF 1, PMF 2 oder PMF 3) nimmt die Verfaserung immer weiter zu. In den frühen Stadien merkt man zunächst gar nicht, dass eine Verfaserung vorhanden ist. Manchmal ist auch gar keine Verfaserung nachweisbar (PMF 0). Es wird darüber diskutiert, ob dieses Stadium überhaupt schon dazugehört. Früher sind diese Patienten überwiegend als Patienten mit Essentieller Thrombozythämie eingestuft worden. Erst in den letzten Jahren haben deutsche Pathologen erkannt, dass die Vorläuferzellen der Blutplättchen bei diesen Patienten verändert sind und diese Erkrankung somit nach einigen Jahren in eine Fibrose übergeht. Das sind Patienten mit PMF 0, die noch keine Fibrose haben. Tatsächlich ist es so, dass sich bei diesem Erkrankungsbild erst im Laufe der Zeit eine Fibrose entwickelt. Bei anderen Patienten wird die Erkrankung diagnostiziert, wenn schon eine Fibrose vorhanden ist.

Eine JAK2-Mutation wird bei der Primären Myelofibrose in ungefähr der Hälfte der Fälle nachgewiesen. Bei Vorliegen dieser Mutation ist es so, als wäre der „Schalter“ für Zellvermehrung ständig eingeschaltet. Kurzfristig ist es

dann so, dass Blutzellen vermehrt gebildet werden. Damit ist zunächst eine erhebliche Thromboseneigung verbunden. [Anmerkung: Der Nachweis der JAK2-Mutation hat zurzeit vor allem diagnostische Bedeutung. Auch wenn diese Mutation nicht nachzuweisen ist, kann sich dennoch das Krankheitsbild der Primären Myelofibrose entwickeln]. Patienten mit einer Primären Myelofibrose neigen häufig zu thromboembolischen Komplikationen, tiefen Veinvenenthrombosen und Embolien. Das ist zunächst die Hauptrisikosituation. Aber langfristig entwickelt sich die Krankheit weiter, und es kommt zur Ausprägung der Fibrose im Knochenmark und zu einer Riesenmilz. Das Blutbild verändert sich, es treten möglicherweise Allgemeinsymptome auf, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, und letzten Endes wird auch der Übergang (Transformation) in eine akute Leukämie begünstigt. Das sind die langfristigen Wirkungen der PMF, die am Anfang nicht so sieht, die aber nach vielen Jahren zum Tragen kommen. Meistens ist es so, dass die Fibrose im Krankheitsverlauf zunimmt. Während am Anfang die Vermehrung der weißen und ggf. der roten Blutkörperchen – vor allen Dingen aber der Blutplättchen - im Vordergrund steht, kann es sein, dass später, im Stadium PMF 3, die Milz so groß wird, dass sie sehr viele Blutplättchen „wegfängt“.

Die Bildungsstätte für Blutkörperchen, das Knochenmark, verödet durch die Verfaserung immer weiter, und es werden immer weniger Blutzellen gebildet. Die Krankheit hat sich dann einmal komplett „gedreht“: von einem Zuviel zu einem Zuwenig an Blutkörperchen.

Behandlung

Die Behandlung der Fibrose ist noch nicht sehr standardisiert. Anders als z.B. bei der Polycythaemia vera, bei der die Aderlassbehandlung als Ersttherapie relativ gut etabliert ist, ist die Ersttherapie bei der Primären Myelofibrose sehr unterschiedlich. Das liegt auch daran, dass die PMF unterschiedlich verläuft. Es gibt Patienten, bei denen die Fibrose noch gar nicht nachweisbar ist, die vielleicht erst in einigen Jahren entsteht, und es gibt Patienten, bei denen die Fibrose schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung voll ausgebildet ist. Bei einigen Patienten braucht die Verfaserung Jahre, bis sie sich weiterentwickelt, bei anderen Patienten geht es sehr schnell. Warum das so ist, kann man bisher noch nicht genau sagen. Man geht jedoch davon aus, dass sich außer der JAK2-Mutation noch zusätzliche Veränderungen im Laufe der Jahre entwickeln. Vieles bedarf noch weiterer Erforschung.

In den frühen Stadien, wenn vor allem zu viele Zellen neu gebildet werden, unterdrückt man

die Neubildung dieser Zellen, z.B. mit Hydroxyurea (HU) [Handelsnamen: Litalir® oder Syrea®]. Das führt dazu, dass die weißen Blutkörperchen und die Blutplättchen vermindert werden, aber wahrscheinlich ändert sich am Krankheitsverlauf dadurch nicht viel. Es ist zwar so, dass durch die Unterdrückung der Blutplättchen die Thromboseneigung abnimmt, aber die Verfaserung, die sich im Knochenmark entwickelt, wird wahrscheinlich durch HU nur wenig oder gar nicht beeinflusst. Deswegen werden viele Patienten, bei denen die Zellen nicht so hoch sind, nur beobachtet. Hin und wieder wird das Blutbild kontrolliert und ansonsten wird gar keine Therapie durchgeführt (sog. „wait & watch-Strategie“). Wenn eine Erhöhung der Thrombozyten im Vordergrund steht, kann eine Therapie mit Anagrelid [Xagrid®] sinnvoll sein. Anders ist es, wenn die Fibrose schon sehr ausgeprägt ist. Dann ist der Einsatz von Medikamenten, die die Zellen reduzieren, nicht sinnvoll, weil die Zellzahlen meistens sowieso schon zu niedrig sind. Hier sind ggf. Transfusionen notwendig, um die Blutplättchenanzahl stabil zu halten. Medikamente, die hormonell aktiv sind [Androgene], haben manchmal einen günstigen Einfluss auf die Anämie. Man muss außerdem aufpassen, dass die Patienten keine Infektionen bekommen, denn sie sind wegen der verminderten Leukozytenanzahl infektfälliger. Bei Patienten, die Fieber entwickeln oder bei denen rote Blutkörperchen zugrunde gehen [Hämolyse], kann man mit Cortison eine gewisse Besserung erreichen und den Bedarf an Transfusionen etwas vermindern. Das ist ein Effekt, der vielleicht ein paar Monate andauert. Wenn die Milzgröße im Vordergrund steht – die Milz wird immer größer im Krankheitsverlauf – und die Patienten nicht mehr richtig essen können, weil es ständig drückt im Bauch, dann kann man die Milz operativ entfernen. Eine Milzentfernung ist allerdings ein gefährlicher Eingriff, weil eine erhebliche Blutungsneigung besteht. Außerdem ist es so, dass die Erkrankung dadurch leider nicht geheilt ist. Die Erkrankung entwickelt sich ohne Milz weiter. Wenn sie aber sehr stört und der Patient operabel ist, kann die Milz entfernt werden. Alternativ kann man die Milz auch bestrahlen. Dadurch wird die Milz etwas kleiner, aber der Effekt hält nicht lange an, vielleicht ein oder zwei Jahre. Dann wächst sie wieder nach. Auch mit Hydroxyurea kann man versuchen, die Milzgröße zurückzudrängen. Weitere Medikamente, die eingesetzt werden, sind: Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid. Thalidomid ist der Wirkstoff des ehemaligen Contergan, ein Medikament, das in den 60er-Jahren zu Fehlbildungen bei Ungeborenen geführt hat. Dieses Medika-

ment wird heute wieder eingesetzt, um verschiedene Erkrankungen des Blutes, unter anderem auch die Myelofibrose, zu behandeln. Es heißt nicht mehr Contergan, sondern Thalidomid. Die Behandlung mit Thalidomid ist mit erheblichen Kontrollen verbunden, damit es nicht in die Hände schwangerer Frauen gelangt. Noch effektiver als Thalidomid sind die Nachfolgepräparate, Lenalidomid und - ganz neu - Pomalidomid. Lenalidomid [Handelsname: Revlimid®] und Pomalidomid sind Abkömmlinge von Thalidomid. In einer Studie sind 40 Patienten mit Lenalidomid in Kombination mit Cortison behandelt worden. Für drei Wochen wurde das Präparat gegeben, dann wurde eine Woche pausiert. Insgesamt wurden sechs Zyklen gegeben. Von diesen vierzig Patienten haben zwölf gut auf Lenalidomid angesprochen, also ungefähr ein Drittel. Ein Viertel der Patienten hatte über insgesamt anderthalb Jahre ein gutes Ansprechen. Dieses Ansprechen zeigte sich darin, dass sich die Anämie besserte, also weniger Blut transfundiert werden musste und die Milzgröße zurückging. Die Mehrzahl der auswertbaren Patienten hatte auch einen Rückgang der Verfaserung im Knochenmark. 8 Patienten waren JAK2-positiv, und bei all diesen Patienten nahm der Anteil der Zellen mit JAK2-Mutation ab. Es gab allerdings Nebenwirkungen, auch schwere Nebenwirkungen, die überwiegend in einer Verminderung der Zellzahlen bestanden. Die weißen Blutkörperchen werden stark unterdrückt, es kann zu Blutarmut kommen, und auch die Thrombozyten nehmen ab. Es erscheint vielleicht ungewöhnlich, dass einige Patienten transfusionsunabhängig wurden, während andere eine Blutarmut entwickelt haben. Die Patienten, die angesprochen haben, hatten zunächst eine Verschlechterung ihrer Blutarmut, danach aber eine Verbesserung. Bei anderen Patienten traten nur die Nebenwirkungen der Therapie auf, ohne ein Ansprechen zu erreichen.

Eine Weiterentwicklung von Lenalidomid ist Pomalidomid, das zu der gleichen Substanzgruppe gehört. Dieses Medikament wird auch noch in Studien untersucht. In 2009 sind erste Studienergebnisse erschienen. Bei Pomalidomid wurde zunächst untersucht, wie und in welcher Dosis es am besten wirkt. Man hat 0,5 mg pro Tag mit Cortison oder 2 mg pro Tag mit Cortison oder Placebo gegeben (eine vierte Therapievariante beinhaltete nur Cortison). Die Substanz wurde dauerhaft gegeben, also – im Unterschied zu Lenalidomid in der oben genannten Studie - ohne eine einwöchige Therapiepause. Die Behandlungsdauer betrug zehn Monate. In der Behandlungsgruppe haben ca. 20 bis 35 %, also ein Viertel bis ein Drittel der

Patienten, relativ gut auf die Therapie angesprochen. Diese Therapieergebnisse sind also vergleichbar mit denen unter Lenalidomid. Und immerhin sind von den insgesamt 84 Patienten, die behandelt wurden, sechzehn völlig transfusionsunabhängig geworden. Diese Patienten brauchten also keine Bluttransfusionen mehr. Der Rückgang der Milzgröße, der bei Lenalidomid ausgeprägt war, war bei Pomalidomid nicht so stark. Möglicherweise hängt das mit der Dosierung zusammen. Pomalidomid hat wesentlich weniger schwere Nebenwirkungen auf das Blutbild als Lenalidomid. Die Studie schließt zurzeit keine Patienten ein, weil eine Zwischenauswertung läuft. Es ist aber wahrscheinlich geplant, dass die Studie noch einmal mit erhöhter Patientenzahl fortgesetzt wird.

Dann gibt es noch eine Gruppe von ganz neuen Substanzen – so genannte JAK2-Inhibitoren. Das sind Medikamente, die gegen die JAK2-Mutation gerichtet sind. Man hatte gehofft, dass sie ähnlich effektiv sein würden wie Imatinib [Glivec®] bei der Chronischen Myeloischen Leukämie. Leider ist das nicht der Fall, aber sie führen immerhin dazu, dass die Milz deutlich kleiner wird und weitere Verbesserungen auftreten. Abb. 2 zeigt eine Übersicht über JAK2-Inhibitoren von verschiedenen Firmen. Diese Übersicht stammt von der Tagung der amerikanischen Hämatologengesellschaft (ASH) im Dezember 2009. Das sind die Substanzen, die zurzeit in der klinischen Testung sind. Diese Medikamente stammen keineswegs alle aus einer Gruppe, es sind vielmehr ganz unterschiedliche Präparate mit unterschiedlichen Wirkansätzen. Selten wirken sie selektiv nur auf die JAK2-Mutation. Im Gegenteil, häufig werden andere Mutationen mit erfasst, zum Beispiel JAK1 oder FLT3. In Studien hat sich fast immer gezeigt, dass die Milzgröße deutlich zurückging, und bei manchen Patienten war es so, dass die Verbesserung der Beschwerden ausgeprägt war. Am weitesten in der klinischen Entwicklung ist das Präparat INCB018424 von der Firma Incyte, das jetzt von der Firma Novartis aufgekauft wurde. Vor einigen Wochen ist im New England Journal, einer sehr renommierten medizinischen Fachzeitschrift, eine Studie erschienen. Es wurden verschiedene Dosierungen eingesetzt: 2 x 15 mg oder 2 x 25 mg am Tag. Unabhängig von der Dosierung ging bei allen Patienten, die untersucht wurden, die Milzgröße zurück. Bei 52 % wurde sogar eine Normalisierung erreicht. Die Milzgröße betrug bei den Patienten ca. 20 cm zu Beginn. Sie ist in dieser Größe schon deutlich unter dem Rippenbogen tastbar. Die meisten Milzen wurden im Verlauf um ca. 7,5 bis 10 cm kleiner, und dieser Effekt war dauerhaft. Es wurde also ein deutliches

Ansprechen erreicht. Es wurde auch deutlich, dass man im Grunde die optimale Dosierung noch herausfinden muss. Ein weiterer wichtiger Punkt bei dieser Substanz ist, dass auch die Allgemeinsymptome bei der Erkrankung, die in den fortgeschrittenen Stadien ganz im Vordergrund stehen, gut zurückgehen, vor allem Nachtschweiß und Juckreiz, aber auch Muskel- und Knochenschmerzen sowie Bauchbeschwerden – wahrscheinlich bedingt durch die Verkleinerung der Milz. Den Patienten, die das Medikament über ein Jahr genommen haben, ging es deutlich besser. Sie haben wieder an Gewicht zugenommen. Diejenigen Patienten, die 2 x 15 mg genommen hatten, haben fast zehn Kilogramm zugenommen, während diejenigen Patienten, die 2 x 25 mg genommen hatten, immerhin sieben Kilo zugenommen hatten. Die niedrige Dosis scheint also fast noch effektiver zu sein als die höhere. Man kann auf jeden Fall sagen, dass die Substanz bei den Patienten, die eine fortgeschrittene Erkrankung haben, eine relativ gute Wirkung zu haben scheint. Ein weiterer wichtiger Punkt bei dieser Substanz ist, dass sie auch bei Patienten wirkt, die keine JAK2- Mutation aufweisen, so dass sich die Frage stellt, wie wirkt die Substanz eigentlich? Die Hemmung von JAK2 allein kann es wohl nicht sein. Aber diese Substanz greift in die Entwicklung der Entzündungsreaktion ein und blockiert Enzyme, die dabei eine Rolle spielen. Das führt offenbar dazu, dass das Präparat günstige Wirkungen auf die Allgemeinsymptome hat. Das Medikament wird zurzeit in Studien geprüft und ist noch nicht zugelassen. Deutschland ist bisher nicht sehr gut berücksichtigt worden bei der Zuteilung der Studienstandorte. Durch den Verkauf an eine europäische Firma wird sich dies evtl. in Zukunft ändern. Dieser neue Ansatz ist also hoffnungsvoll, und man muss betonen, dass das die ersten Entwicklungen in dieser Richtung sind. In der Zukunft ist noch mit einigen weiteren positiven Entwicklungen zu rechnen. Viele Patienten profitieren heute von der allogenen Stammzelltransplantation (von einem Familien- oder Fremdspender) - vor allem junge Menschen, bei denen die Erkrankung relativ rasch fortschreitet. Die Transplantationsergebnisse haben sich gegenüber früher sehr verbessert, und weniger Patienten sterben an einer Transplantation. Die Europäische Fachgesellschaft für Stammzelltransplantationen (EBMT) und Prof. Dr. Nicolaus Kröger vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf haben die Ergebnisse aller Patienten zusammengestellt, die zwischen 2002 und 2007 im Rahmen dieser Gesellschaft transplantiert wurden: Es waren insgesamt 103 Patienten mit Primärer Myelofibrose, die mit ei-

ner so genannten reduzierten Konditionierung behandelt wurden. Man hat hier die klassischen Krebsarzneimittel [Zytostatika] nicht so hoch dosiert, wie man das konventionell macht, sondern man hat die Dosis deutlich reduziert. Die Therapie ist dadurch weniger aggressiv. Die Erkrankung verschwindet damit zwar nicht ganz, aber man hat festgestellt, dass dadurch, dass „fremde“ Stammzellen transplantiert werden, diese dann im weiteren Verlauf dafür sorgen, dass die erkrankte Blutbildung des Empfängers dauerhaft verdrängt wird. Die Ergebnisse sind nicht schlecht. Es handelte sich hierbei um Patienten, die im Mittel 55 Jahre alt waren, das heißt, die eine Hälfte war älter als 55 Jahre, die andere Hälfte war jünger als 55 Jahre. Die jüngeren Patienten haben erwartungsgemäß sehr viel besser abgeschnitten. Nach fünf Jahren waren noch 80 % der jüngeren Patienten am Leben, 20 % waren leider an der Prozedur verstorben, und zwar vor allem in den ersten 100-150 Tagen. Aber immerhin: Die Stammzelltransplantation ist eine reelle und faire Chance, die man mit anderen Therapieverfahren nicht hat, vor allen Dingen wenn man bedenkt, dass dies in der Regel bedeutet, dass man von der Erkrankung geheilt ist. Die Verfälscherung des Knochenmarkes bildet sich vollständig zurück, die Blutbildung normalisiert sich. Man hat hinterher nicht mehr seine eigene Blutbildung, sein eigenes Knochenmark, sondern die Blutbildung des Spenders. Die älteren Patienten haben schlechter abgeschnitten. Das liegt daran, dass sie mehr Komplikationen unter dieser intensiven Therapie hatten. Auch im weiteren Verlauf traten noch Todesfälle auf, also noch nach mehreren Jahren. Es gibt außerdem einen weiteren wichtigen Einflussfaktor. Die Therapieergebnisse hängen entscheidend davon ab, ob der Spender gut passt oder nicht. Das heißt, ob die Gewebeeigenschaften des Empfängers und des Spenders vollständig übereinstimmen. Wenn das der Fall ist, sind die Ergebnisse sehr viel günstiger als wenn ein Gewebeeigenschaft unterschiedlich ist. Gerade die älteren Patienten sollten darauf achten, dass sie einen Spender haben, der voll „gematcht“ ist, also bei dem eine vollständige Übereinstimmung der Gewebeeigenschaften besteht. Die Daten sind letztes Jahr veröffentlicht worden, aber sie betreffen einen Zeitraum, der jetzt schon mehrere Jahre zurückliegt. Mittlerweile ist die Behandlung weiter verbessert worden, und gerade die jüngeren Patienten haben wahrscheinlich heute ein noch besseres Überleben.

Fazit

Bisher hatten wir nur die konventionelle Therapie mit Hydroxyurea, die unbefriedigend und fast nur eine Art „Blutbildkosmetik“ war. Sie hat

die Verfaserung im Knochenmark und die Weiterentwicklung der Milzvergrößerung nie wirklich aufhalten können. Man hat dann, im späten Stadium der Erkrankung, auf regelmäßige Blutübertragungen und Behandlungen von Infektionen zurückgegriffen. Jetzt hat sich das erstmalig etwas geändert. Es gibt neue Medikamente, die abgeleitet wurden von Thalidomid und die die Bildung der roten Blutkörperchen verbessern und vielleicht die Transfusionsabhängigkeit vermindern. Wir haben JAK2-Inhibitoren, die die Milz verkleinern und die Allgemeinsymptome lindern können (die Verbesserung der Blutbildungssituation steht dabei nicht im Vordergrund). Diese neuen Medikamente werden im Augenblick noch in Studien geprüft. Im Moment ist die Studienlage gerade schwierig, aber das mag sich wieder ändern. In Zukunft ist auch mit Zulassungen von Arzneimitteln für die Primäre Myelofibrose zu rechnen, die es ermöglichen, Patienten zu behandeln, die im fortgeschrittenen Stadium erkrankt sind. Ob wir auch Präparate bekommen werden, die vor allem im Frühstadium der Erkrankung einen Stellenwert haben, ist zurzeit noch völlig unklar. Da gibt es wenige Ansätze. Junge Patienten, die ein rasch fortschreitendes Krankheitsbild haben, sollten sich überlegen, ob sie nicht eine Transplantation in Erwägung ziehen. Durch einen passenden Spender ist bei jungen Menschen die Wahrscheinlichkeit, dass sie das gut überstehen und von der Erkrankung geheilt werden können, heute recht hoch.

Hodgkin Lymphom: Grundlagen, Standardtherapien, neue Therapiekonzepte

aus: DLH-Info 43; Aufbereitung des Vortrags „Hodgkin Lymphom: Grundlagen, Standardtherapien, neue Therapiekonzepte“ auf dem Patienten-Tag im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2. Oktober 2010 in Berlin; Referentin: Dr. Teresa Halbsguth, Deutsche Hodgkin-Studiengruppe, Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, 50924 Köln, Tel.: 0221-478 88 166, E-Mail: dhs@uk-koeln.de

Das Hodgkin Lymphom geht vom Lymphsystem aus. Das Lymphsystem schützt uns normalerweise gegen Infektionen und ist überall im Körper vorhanden. Es besteht im Wesentlichen aus den Lymphknoten, die wir z.B. sehr gut am Hals tasten können, wenn wir erkältet sind. Auch die Milz ist Teil des Lymphsystems, ebenso die Rachenmandeln und der Thymus. All diese Bestandteile des Lymphsystems und die Lymphknoten stehen über Lymphbahnen miteinander in Verbindung, und so kann überall im Körper ein Lymphom auftreten. Das Hodgkin Lymphom ist eine bösartige Erkrankung, die von bestimmten B-Zellen des Körpers ausgeht. Durch die Entartung der Zellen kommt es zu einer Schwellung von Lymphknoten. Sehr häufig ist es so, dass Patienten berichten, dass sie schon

seit längerer Zeit einen schmerzlosen, geschwollenen Lymphknoten am Hals haben, ohne dass eine Erkältung vorliegt. Dann werden Ärzte hellhörig, denn spätestens nach vier Wochen sollte so ein Lymphknoten wieder klein und normal sein. Es ist aber nicht immer so, dass die geschwollenen Lymphknoten gut zu sehen sind, wie z.B. am Hals. Manche Patienten haben Bauchschmerzen, können nicht mehr schlucken oder haben Beschwerden beim tiefen Einatmen. Um herauszufinden, woran solche Beschwerden liegen, setzt man u.a. die Röntgendiagnostik ein. In manchen Röntgenbildern sieht man eine Schwellung von Lymphknoten hinter dem Brustbein, im sog. „Mediastinum“ (= Gewebe zwischen den Lungenflügeln). Es kann aber auch vorkommen, dass man im CT einen großen Lymphknoten im Bauch entdeckt. Wichtig ist: Sowohl Röntgen wie auch CT spielen heute noch eine wichtige Rolle, um zu schauen, wie weit sich das Lymphom ausgebreitet hat. Aber um zu erkennen, ob es sich überhaupt um eine bösartige Erkrankung handelt, braucht man eine Gewebeprobe und meistens entnimmt man einen Lymphknoten, der feingeweblich aufgearbeitet wird. Er wird gefärbt, und man versucht, die Hodgkin-Zelle und die vielkernige Reed-Sternberg-Zelle nachzuweisen. Das sind die eigentlich kranken, bösartigen Zellen beim Hodgkin Lymphom. In großen Bereichen um diese Zellen herum befinden sich normale Zellen, die von den entarteten Zellen angelockt werden, damit diese sich „wohl fühlen“. Die Diagnose ist schwer zu stellen, weil die entarteten Zellen nur insgesamt ca. 1 % von allen Zellen in einem Hodgkin-Lymphombefall ausmachen. Damit wird auch klar, warum man eine größere Gewebeprobe braucht. Das Hodgkin Lymphom ist eine Erkrankung des gesamten Lymphsystems. Da man früher noch keine Therapie zur Verfügung hatte, mit der man das gesamte Lymphsystem behandeln konnte, galt das Hodgkin Lymphom - vor allen Dingen in fortgeschrittenen Stadien - als unheilbar. In begrenzten, d.h. frühen oder mittleren Stadien, konnte man auch früher schon mit Bestrahlung etwas erreichen. In fortgeschrittenen Stadien hat man großflächig bestrahlt, aber das hat häufig nicht zur Heilung geführt. Mit der Einführung der Chemotherapie ist es gelungen, die Überlebenschancen von Patienten mit Hodgkin Lymphom deutlich zu verbessern. Heutzutage gilt das Hodgkin Lymphom als eine der am besten behandelbaren bösartigen Tumorerkrankungen. Selbst im fortgeschrittenen Stadium sind die Heilungschancen sehr gut.

Welche Therapiemöglichkeiten haben wir heute?

Die Therapie umfasst meistens eine Kombination aus Chemotherapie, die sowohl aus Tabletten wie auch aus Infusionen bestehen kann, und Strahlentherapie. Dabei ist aber sehr wichtig, dass man die Dosis und die Aggressivität der Therapie danach ausrichtet, welches Stadium vorliegt, so dass also eine genaue Stadieneinteilung eine sehr wichtige Grundlage für die weitere Therapie darstellt [vgl. Abb. 1/2].

I	Befall einer Lymphknotenregion (I/N) oder eines extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde mit Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen beiderseits des Zwerchfells (III/N) oder Befall lokalisierter extranodaler Herde und Lymphknoten beiderseits des Zwerchfells (III/E)
IV	Ausgedehnter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall
Zusatz: A: ohne Allgemeinerscheinungen B: mit Fieber > 38°C u./o. Nachtschweiß u./o. ungew. oltem Gewichtsverlust (> 10% in den letzten sechs Monaten)	

Abb.1 Stadieneinteilung der Lymphome nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Heutzutage wird meistens das so genannte ABVD-Schema - ABVD steht für insgesamt vier verschiedene Substanzen - oder das so genannte BEACOPP-eskaliert-Schema eingesetzt. BEACOPP-eskaliert ist eine Therapie, die sehr aggressiv ist und deswegen auch typischerweise in fortgeschrittenen Stadien eingesetzt wird, mittlerweile auch zum Teil in mittleren Stadien. ABVD ist ein Therapieschema, das etwas milder ist und typischerweise in frühen und mittleren Stadien eingesetzt werden kann. Die Intensität der Therapie kann außerdem durch Variation der Anzahl der Zyklen unterschiedlich gestaltet und an das Stadium angepasst werden. Bei der Strahlentherapie gibt es Variationen bei der Größe des Strahlenfelds und der Strahlendosis. Die Strahlendosis wird immer in Gray (Gy) angegeben.

Dadurch, dass heutzutage die meisten Hodgkin Patienten geheilt werden können, gibt es inzwischen viele ehemalige Patienten, die Langzeitfolgen haben. Wir müssen uns daher Gedanken machen, welcher „Preis“ zu zahlen ist, wenn Patienten mit starker Chemotherapie und Bestrahlung behandelt werden. Viele Patienten sagen, dass sie nicht mehr die gleiche Lebensqualität wie früher haben. Sie leiden unter chronischer Müdigkeit oder an Störungen des Hormonhaushalts. Viele junge Patienten sind in ihrer Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt, und einige junge Frauen kommen schon sehr früh in die Wechseljahre. Auch Störungen der Schilddrüse treten relativ häufig auf. Sehr viel seltener

sind Zweittumoren, z.B. bösartige Tumoren der Brust oder der Lunge, oder dauerhafte Schäden an den inneren Organen wie Niere, Leber, Lunge und Herz.

Dass man Hodgkin Patienten heutzutage zwar heilen kann, diese dafür dann aber mit z.T. gravierenden Spätfolgen leben müssen, ist nicht zufriedenstellend. Aus diesem Grunde hat die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg) in ihren aktuellen Studien und Therapiekonzepten einen neuen Ansatz: Die GHSg versucht, bei gleicher Therapieeffektivität, die mit den starken Therapien erreicht werden konnte, die Spätfolgen wesentlich zu reduzieren. Das bedeutet, dass man von der ganz aggressiven Chemotherapie wieder weg kommen muss. U.a. soll in den neuen Studien untersucht werden, welche nebenwirkungsreichen Substanzen evtl. gar nicht so viel Effekt haben, um ggf. auf diese zukünftig ganz verzichten zu können. Ganz wichtig sind darüber hinaus folgende Fragestellungen:

- Können die Strahlenfelder eventuell verkleinert werden?
- Reicht in bestimmten Fällen eine geringere Strahlendosis aus, um den gleichen Effekt zu erzielen?
- Muss man immer bestrahlen?

Momentan versucht die GHSg, diese Fragen zu beantworten, mit dem Ziel, Spätfolgen zu vermeiden. Bei der HD10-Studie, die sich genau mit diesem Thema beschäftigt hat, wurde dieses Jahr die Endauswertung durchgeführt. In dieser Studie wurden Patienten untersucht, die in einem **frühen Stadium** waren, mit Befall nur auf einer Seite des Zwerchfells und ohne Risikofaktoren. In diesen frühen Stadien war es früher üblich, dass man viermal ABVD-Chemotherapie gegeben hat und dann noch eine 30 Gy-Bestrahlung in einem begrenzten Feld [„Involved Field“].

Hier wurde die Frage gestellt: Brauchen wir wirklich diese vier Zyklen Chemotherapie oder reichen vielleicht auch zwei Zyklen Chemotherapie aus, und brauchen wir wirklich 30 Gy Bestrahlung, also diese recht hohe Strahlendosis, oder können wir auch mit einer geringeren Strahlendosis auskommen? Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie konnte ein neuer Standard definiert werden: Zwei Zyklen Chemotherapie, gefolgt von 20 Gy Bestrahlung. Das Überleben ist gleich gut, das konnte man in der Studie zeigen.

Eine Technologie, die momentan zunehmend an Bedeutung gewinnt, auch in der Steuerung der Therapie beim Hodgkin Lymphom, ist die PET – die Positronen-Emissions-Tomographie. Bei dieser diagnostischen Methode handelt es sich um eine Möglichkeit zu unterscheiden, ob

in einem vergrößerten Lymphknoten - nach einer Chemotherapie zum Beispiel – noch aktives Tumorgewebe vorhanden ist oder ob es Narbengewebe ist, denn in manchen Situationen ist es so, dass der Körper es nicht schafft, das Lymphom vollständig aufzulösen. Dann stellt sich die Frage: Ist das noch aktiver Tumor oder ist es nur eine harmlose Narbe, die keiner weiteren Therapie bedarf? Die PET ist eine Möglichkeit, die uns hier wahrscheinlich sehr gut helfen kann, denn sie macht sich die Eigenschaft zunutze, dass Tumorgewebe sehr viel Zucker braucht. Der Tumor muss sich ständig teilen, und die Zellen brauchen Energie, um sich zu vermehren. Dadurch sind sie „gierig“ nach Zucker. Im Narbengewebe haben wir diesen Zuckerbedarf nicht. Bei der PET wird Patienten ein leicht radioaktiv markierter Zucker (FDG) über die Vene verabreicht und dann schaut man, wo sich dieser Zucker besonders stark anreichert. Das wird mit bestimmten Kameras sichtbar gemacht. Im Hirn, am Herzen oder auch in der Blase ist das ganz normal. Aber in anderen Bereichen des Körpers, wo das nicht normal ist, gehen wir davon aus, dass sich dort noch lebendes Tumorgewebe befindet.

Eine Studie, die sich diese Unterscheidungsmöglichkeit zunutze gemacht hat, war eine Studie für Patienten in **fortgeschrittenen Stadien**, die jetzt schon abgeschlossen ist (HD15-Studie). Hier wurde zum einen die Frage gestellt, wie viel Chemotherapie brauchen wir? Normalerweise ist für fortgeschrittene Stadien Standard, dass man acht Zyklen der sehr starken BEACOPP-eskaliert-Therapie gibt und dann Tumorreste, die mindestens 2,5 cm groß sind, sogar noch mit 30 Gy nachbestrahlt, also einer entsprechend harten Strahlendosis. Hier wurde gefragt: Brauchen wir wirklich diese acht Zyklen starke Chemotherapie? Und dann, nachdem die Chemotherapie abgeschlossen war, hat man mit Hilfe von CT-Aufnahmen geprüft, wie groß die Tumorreste sind. Wenn die Tumorreste 2,5 cm oder größer waren, wurden die Patienten einer PET zugeführt. Wenn die Reste PET-positiv waren (und nur dann), wurden die Patienten bestrahlt. Wenn das nicht der Fall war, wurden die Patienten nur nachbeobachtet, so wie die Patienten, bei denen gar kein Tumorrest mehr zu finden war. Die HD9-Studie war die Studie, bei der festgestellt werden konnte, dass das Überleben von Patienten mit einem fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom am besten ist, wenn sie acht Zyklen BEACOPP-eskaliert bekommen und eine Nachbestrahlung. Das bedeutet, hier sind fast alle Patienten, die größere Tumorreste hatten, nachbestrahlt worden. Die HD12-Studie war die erste Studie, in der nicht mehr alle Patienten nachbestrahlt

worden sind, sondern nur noch Patienten nach einer speziellen Sichtung durch ein Referenzpanel, also einer Expertengruppe. Die Experten haben die Notwendigkeit einer Nachbestrahlung anhand der CT-Aufnahmen beurteilt. In der HD15-Studie wurde dann anhand der PET über die Notwendigkeit einer Nachbestrahlung entschieden. Wenn man sich das tumorfreie Überleben anschaut, hat sich das nicht verändert über die Zeit. Aber was sich verändert hat, war der Anteil der Patienten, die bestrahlt werden mussten: In der HD9-Studie wurden noch fast 70 % aller Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium bestrahlt. In der HD15-Studie waren es nur noch knapp 12 % und das, obwohl sich der Überlebensvorteil für die Patienten nicht verändert hat. Das Risiko, einen Rückfall zu erleiden, war nicht gestiegen. Davon versprechen wir uns sehr viel, nämlich, dass es zu einer deutlichen Reduktion der Langzeitnebenwirkungen kommt. Es ist allerdings noch eine längere Nachbeobachtungszeit nötig, um erfassen zu können, ob die Nebenwirkungen wirklich weniger werden. In der aktuellen HD18-Studie für Patienten mit fortgeschrittenen Stadien ist es sogar so, dass wir die PET noch früher einsetzen, um zu prüfen, ob Patienten, die nach zwei Zyklen keinen aktiven, teilungsfähigen Tumor mehr haben, wirklich noch weitere sechs Zyklen dieser starken Chemotherapie mit ihren Nebenwirkungen benötigen oder ob zwei weitere Zyklen ausreichend sind. Für Patienten allerdings, bei denen wir nach zwei Zyklen dieser sehr starken Therapie noch positive Reste sehen, also noch aktives Gewebe, prüfen wir in dieser Studie, ob sie unter Umständen durch die Hinzunahme des Antikörpers Rituximab, also eines ganz gezielt gegen den Tumor gerichteten Therapieansatzes, vielleicht noch besser überleben. Wenn bei den Patienten dann noch Restgewebe von mehr als 2,5 cm in der CT zu sehen ist, werden sie einer zweiten PET zugeführt, um zu prüfen, ob eine Nachbestrahlung notwendig ist. Auch in den **frühen Stadien** [vgl. Abb. 1/2] versuchen wir jetzt, durch die Einführung der PET noch weniger Therapie geben zu müssen. Wenn das PET nach Abschluss der Chemotherapie positiv ist, bekommen die Patienten im Untersuchungs-Arm der HD16-Studie noch eine Bestrahlung. Wenn das PET negativ ist, erhalten die Patienten nur noch Nachsorge. Man kann hierdurch vergleichen, ob man wirklich 20 Gy Bestrahlung braucht oder ob die Chemotherapie ausreichend ist. Schließlich hält die PET auch in **mittleren Stadien** [vgl. Abb. 1/2] in die Behandlung Einzug. Wir behandeln Patienten in mittleren Stadien momentan standardmäßig mit zwei Zyklen einer sehr starken Chemotherapie, gefolgt von einer etwas mildereren und dann be-

strahlen wir normalerweise noch alle anfänglich betroffenen Lymphknoten mit 30 Gy. In der aktuellen HD17-Studie ist es jetzt so, dass wir in Abhängigkeit von der PET prüfen, ob die Nachbestrahlung nötig ist bei Patienten, die gemäß PET kein aktives Tumorgewebe mehr haben. Diese Fragestellung zieht sich also im Grunde genommen momentan durch die gesamte Therapiestrategie beim Hodgkin Lymphom durch. Und wenn wir noch aktives Tumorgewebe sehen, stellt sich die Frage, ob ein etwas kleineres Bestrahlungsfeld ausreicht, um genauso gute Therapieergebnisse zu erzielen.

		Ann-Arbor-Stadien			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Risikofaktoren	keine	frühe Stadien		fortgeschrittene Stadien	
	≥ 3 LK-Areale	mittlere Stadien			
	hohe BSG				
	großer MT				
	E-Befall				

LK: Lymphknoten
BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit
MT: Mediastinatumor (Tumor im Brustbereich)
E-Befall: Extranodalbefall
 B-Symptome: Fieber, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust

Abb. 2: Einteilung des Hodgkin Lymphoms in frühe, mittlere und fortgeschrittene Stadien

Zusammenfassend kann man sagen, dass momentan unser wichtigstes Ziel ist, die Langzeitnebenwirkungen der Therapie - unter Beibehaltung des gleichen Tumoreffekts - zu reduzieren. Der neue Standard für die frühen Stadien sind zwei Zyklen ABVD und 20 Gy „Involved Field“. Die PET ist sicherlich eine diagnostische Untersuchung, die uns in Zukunft sehr stark helfen wird, die Therapie noch weiter anzupassen an den jeweiligen Patienten. Und wir versuchen auch, unsere Bestrahlungstechniken und unsere Chemotherapien immer weiter zu verbessern. Allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an Studien teilzunehmen, möchten wir an dieser Stelle ausdrücklich danken. Ohne Studienpatienten könnten wir keine neuen Erkenntnisse zur Therapieoptimierung gewinnen. Es ist diesen Menschen zu verdanken, dass wir momentan überhaupt solche Fortschritte in der Therapie sehen können. Diese sind wirklich beachtlich, vor allem wenn man bedenkt, dass das Hodgkin Lymphom vor wenigen Jahrzehnten noch eine unheilbare Erkrankung war.

Informationsbroschüren für Patienten und Angehörige

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

Hilfen für Arbeitnehmer in der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung und

Hilfen für Krebspatienten im Rentenalter zum Umgang mit Krankenkassen, Ämtern, Versicherungen und Behörden

Die beiden, von der Pharmafirma Roche heraus gegebenen Broschüren aus der Reihe „Den Alltag trotz Krebs bewältigen“ will Patienten durch das Labyrinth des Sozialsystems führen und beantwortet häufig gestellte Fragen.

In der erste Broschüre, **Hilfen für Arbeitnehmer**, stehe Fragen wie z.B.: welche Kosten übernehmen Krankenkassen; was kann bei wem beantragt werden; was tun, wenn Anträge abgelehnt werden, im Vordergrund. Des Weiteren wird auf Fragen zur wirtschaftlichen Existenzsicherung eingegangen: wie kann die Zeit der Krankheit wirtschaftlich überbrückt werden; welche Reha- / Wiedereingliederungshilfen sind möglich; was tun, wenn der Arbeitgeber krankheitsbedingt kündigt; welche finanziellen Hilfen gibt es, wenn eine dauerhafte Arbeitsunfähigkeit besteht. Abschließend geht die Broschüre auf die Palliativtherapie und Patientenverfügungen ein.

Die zweite Broschüre, **Hilfen für Krebspatienten im Rentenalter**, ist in Teilen mit der oben besprochenen Broschüre identisch, der Schwerpunkt liegt jedoch entsprechend des hier angesprochenen Personenkreises auf Fragen zur Existenzsicherung im Alter und gibt Antworten, die vor allem ältere Patienten bewegen: wovon leben; wer hilft, wenn der Alltag nicht mehr selbständig gemeistert werden kann; wann gibt es Leistungen aus der Pflegeversicherung; was muß bei der Verfassung einer Patientenverfügung bedacht werden; wer hilft in der letzten Lebensphase und wie kann eine gute Betreuung oder ein gutes Hospiz gefunden werden.

Empfehlenswerte Broschüren mit vielen nützlichen Tipps.

Termine 2011

Termine Münster

Gruppentreffen: Termin, Ort und Zeit nach Absprache und telefonischer Anmeldung

Termine Nürnberg

24.06.2011: offenes Gruppentreffen
 22.07.2011: offenes Gruppentreffen
 23.09.2011: offenes Gruppentreffen

28.10.2011: offenes Gruppentreffen

25.11.2011: offenes Gruppentreffen

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

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

Bundesweite Termine

25. Juni 2011, Leipzig

3. Multiples Myelom Treffen für Betroffene und Interessierte

Nähere Informationen:
Multiples Myelom Selbsthilfegruppe Leipzig,
Tel. 03 41 - 94 03 742

16.07.2011, Wetter / Ruhr

Patiententag Non-Hodgkin-Lymphome und CLL

Nähere Informationen:
NHL-Hilfe e.V. NRW, Tel. 0 23 35 - 8 01 32 54,
E-Mail: info@nhl-wetter.de

23.07.2011, München

10. Krebs-Informationstag des Vereins „Lebensmut e.V.“

Anmeldung und nähere Informationen:
Lebensmut e.V., Tel. 0 89 – 70 95-49 18,
E-Mail: lebensmut@med.uni-muenchen.de

14.09.2011, 18.00 – 20.00 Uhr

4. bundesweite Telefonaktion zum WELT-LYMPHOM-TAG

Sieben renommierte Experten des Kompetenznetzes Maligne Lymphome e.V. (KML) stehen für telefonische Anfragen von Patienten zur Verfügung. Dafür wird wie in den Vorjahren eine kostenlose Hotline mit der Ruf-Nummer 0 800 - 0 60 4000 geschaltet. Die Telefonaktion wird gemeinsam von der DLH und dem Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) veranstaltet.

17.09.2011, Dresden

Patienten-Kongress des Patientenbeirats der Deutschen Krebshilfe

Nähere Informationen unter der kostenlosen Hot-Line 0 800 – 7 77 66 69,
E-Mail: info@onkologisches-forum.de

17.09.2011, Dortmund

Symposium Non-Hodgkin-Lymphome

Nähere Informationen:
Leukämie und Lymphomhilfe LLH

Regionalverband Rheinland-Westfalen e.V.

Tel. 0 22 61 – 4 19 51,

E-Mail: regionallh@t-online.de

1.10.2011, Basel

Patienten-Tag im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Nähere Informationen:
www.haematologie-onkologie-2011.ch

7. - 9.10.2011, Heidelberg

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

Die „Junge-Leute-Seminare“ richten sich an junge Erwachsene mit oder nach einer Krebserkrankung im Alter zwischen 18 und 30 Jahren.

Näherer Informationen:

Deutsche Leukämie-Forschungshilfe – Aktion für krebserkrankte Kinder e.V. (DLFH),
Tel. 02 28 – 6 88 46-14,
E-Mail: frackenpohl@kinderkrebsstiftung.de

15.10.2011, München

4. Offene Krebskonferenz

Die Offene Krebskonferenz ist eine Informationsveranstaltung der Deutschen Krebsgesellschaft, die sich an Patienten und Angehörige richtet.

Nähere Informationen:

www.offene-krebskonferenz.de

15.10.2011, Hamm

Symposium Leukämie- und Lymphomkrankungen

Nähere Informationen:

Leukämie und Lymphomhilfe LLH
Regionalverband Rheinland-Westfalen e.V.,
Tel. 0 22 61 – 4 19 51,
E-Mail: regionallh@t-online.de

16.10.2011, Heidelberg

Patiententag im Rahmen der Myelomtage

Nähere Informationen:

Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom / Multiples Myelom (APMM)
Tel. 0 63 21 – 96 38 30

12.11.2011, Magdeburg

Patienten-Kongress des Patientenbeirats der Deutschen Krebshilfe

Nähere Informationen unter der kostenlosen Hot-Line 0 800 – 7 77 66 69,
E-Mail: info@onkologisches-forum.de

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