

Rundbrief 40

Münster - Nürnberg

Münster, im
Juli 2012

In eigener Sache

Prof. Dr. Joachim Kienast verstorben

Unser langjähriges Beiratsmitglied Prof. Kienast ist am 05. Januar 2012 im Alter von 56 Jahren nach langer Krankheit verstorben. Prof. Kienast war ein großartiger, engagierter und kompetenter Arzt, der von uns und seinen Patienten für seine Menschlichkeit geschätzt wurde und der durch seinen Einsatz für unseren Verein viel bewegt hat. Wir werden uns an diesen besonderen Menschen mit Dankbarkeit und Hochachtung erinnern. Seinen Angehörigen gilt unser tiefes Mitgefühl.

Erreichbarkeit der Geschäftsstelle

Erkrankungsbedingt war unsere Geschäftsstelle zeitweise nicht besetzt, ist jetzt aber wieder zu den gewohnten Geschäftszeiten erreichbar. Die **Gruppentreffen** finden ebenfalls wieder statt. Die Termine werden auf unserer Internetseite veröffentlicht, könne aber auch telefonisch erfragt werden. Das August-Treffen findet am **Samstag, den 18. August um 16.00 Uhr** in der Bibliothek der Raphaelsklinik statt. Dieses Treffen richtet sich **ausschließlich an Patienten nach einer allogenen Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation**, um sich über deren spezielle Probleme auszutauschen.

Am **Dienstag, den 02. Oktober 2012** findet um **18.30 Uhr** ein Treffen für **junge AML-Patienten** statt. Zu beiden Treffen bitten wir um Anmeldung.

Sommerfest muß ausfallen

In diesem Jahr muß das Sommerfest leider ausfallen, da uns die Kleingartenanlage, in der die letzten Sommerfeste stattfanden, nicht mehr zur Verfügung steht. Für das nächste Jahr bemühen wir uns um eine neue Lokalität.

Befragung der Mitglieder bzw. Gruppenteilnehmer

Da die Teilnahme an den Jahreshauptversammlungen und an den Gruppentreffen etc. in den letzten Jahren nachgelassen hat, werden wir in den nächsten Wochen eine Befragung

starten, um festzustellen, ob und welche Angebote von Ihnen gewünscht werden oder vielleicht auch nicht mehr zeitgemäß sind. Die Teilnahme an der Befragung ist auch auf unserer Homepage online möglich !

Interessante Meldungen

DKMS-Aufruf zum Thema Leukämie

Die DKMS, die **Deutsche Knochenmarkspenderdatei** ruft Menschen in aller Welt dazu auf, ihr persönliches Erlebnis zu erzählen, das sie mit dem Thema Leukämie verbindet. Dafür wurde eine Online-Plattform eingerichtet, auf der sich grenzüberschreitend Patienten, Spender, Überzeugte und Interessierte aller Nationen austauschen können.

Auf **www.go4DKMS.org** kann man bloggen, Anregungen geben, Verbesserungsvorschläge einbringen, sich über die Situation in verschiedenen Ländern austauschen, Fragen stellen und in der Muttersprache die eigenen Erfahrungen schildern, was in dem jeweiligen Land im Kampf gegen Leukämie getan wird oder leider auch nicht.

Die DKMS ist in Deutschland mit 2,7 Millionen registrierten potenziellen Stammzellspendern sehr erfolgreich. Hier kann für 80 Prozent der suchenden Blutkrebspatienten ein passender Spender gefunden werden. Leider ist die Situation nicht in allen Ländern so. Vielen Patienten kann nur mit einem Spender aus ihrem eigenen Land geholfen werden, doch leider sind die dortigen Dateien oft nicht groß genug, um sie alle zu versorgen.

Wozu dienen Tumorkonferenzen?

ein Beitrag von Prof. Dr. Jörg Haier, Koordinierender Direktor des Comprehensive Cancer Center Münster (CCCM)

Für die Diagnostik und Behandlung der meisten Patienten stehen heute bei den meisten Formen von Krebserkrankungen verschiedene Methoden und Möglichkeiten zur Verfügung. Deren Einsatz hängt von vielen individuellen Aspekten jedes einzelnen Patienten ab, um optimale Ergebnisse erzielen zu können. Nicht alle diagnostischen Methoden sind für jeden Betroffenen

notwendig oder sinnvoll. Die Therapie mit den besten Erfolgsaussichten wird nicht nur von der Art der Tumorerkrankung, sondern auch von vorliegenden Nebenerkrankungen, erfolgten Vorbehandlungen u.s.w. bestimmt. Mögliche Nebenwirkungen können im Einzelfall unterschiedlich wahrscheinlich sein. Um den betroffenen Patienten eine möglichst umfassende Beratung über die Therapiemöglichkeiten geben zu können, ist daher eine enge Abstimmung zwischen verschiedenen Fachdisziplinen erforderlich. Diese Abstimmungen finden in den sogenannten Tumorkonferenzen, häufig auch als Tumor-Boards bezeichnet, statt.

Tumorkonferenzen finden regelmäßig, meist im Wochenrhythmus statt. In größeren Kliniken sind die Konferenzen nach bestimmten Krebsformen organisiert, z.B. Brustkrebskonferenz, Darmkrebskonferenz u.s.w., während kleinere Krankenhäuser teilweise eine Konferenz organisieren, in der alle Krebspatienten besprochen werden. Für jede dieser verschiedenen Tumorkonferenzen ist festgelegt, welche Fachdisziplinen vertreten sein müssen. Weitere Fachvertreter werden eingeladen, wenn spezielle Probleme besprochen werden sollen, weil z.B. eine seltene Form von Organbefall vorliegt. Weiterhin werden kooperierende niedergelassen Ärzte zu diesen Konferenzen eingeladen, die im Rahmen der Besprechungen auch eigene Patienten vorstellen können.

Alle Teilnehmer der Tumorkonferenz werden im Vorfeld über die zu besprechenden Patienten informiert, damit sie sich gezielt auf die Fragestellungen vorbereiten können. In der Konferenz stellt der jeweils behandelnde Arzt/die Ärztin die aktuelle Situation des zu besprechenden Patienten einschließlich des bisherigen Verlaufes, der Nebenerkrankungen und ggf. auch besonderen Wünsche des Patienten. Bildbefunde (z.B. Röntgenbilder, Computertomographien) und pathologische Untersuchungsergebnisse werden demonstriert, damit sich alle Konferenzteilnehmer ein möglichst umfassendes Bild von der Tumorerkrankung des Patienten machen können. In der gemeinsamen Diskussion werden Möglichkeiten und Grenzen der verschiedenen Therapieformen für diese Situation besprochen. Abschließend einigen sich alle Fachvertreter auf eine gemeinsame Empfehlung zur weiteren Behandlung des Patienten. Diese wird in einem Protokoll schriftlich festgehalten und dem behandelnden Arzt/der Ärztin zur Verfügung gestellt. Auf der Basis der Empfehlung der Tumorkonferenz führt dieser dann das Gespräch mit dem Patienten und erläutert die empfohlene Strategie.

Ziel der Krebszentren ist es, alle Patienten mit Krebserkrankungen möglichst frühzeitig in die-

sem interdisziplinären Team der Tumorkonferenzen zu besprechen.

Aggressive NHL: Pixantron erhielt in der EU eine bedingte Marktzulassung

Cell Therapeutics Inc. gab bekannt, daß Pixantron (Pixuvri®) von der Europäischen Kommission eine bedingte Zulassung für die Monotherapie erwachsener Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapieresistenten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) erhalten hat.

In der klinischen Phase-III-Studie PIX301 zeigte sich, daß durch Pixantron ein größerer Anteil der Patienten eine komplette Remission oder unbestätigte komplette Remission erreichte als durch die Vergleichschemotherapie (20% vs. 6%) und dass die mit Pixuvri behandelten Patienten länger ohne Fortschreiten ihrer Krebserkrankung überlebten (durchschnittlich 10,2 Monate vs. 7,6 Monate). Als Nebenwirkung wurde in den klinischen Studien am häufigsten eine Suppression der Knochenmarkfunktion gesehen, die zu einer Verminderung von weißen und roten Blutkörperchen sowie Thrombozyten führte. Infektionen traten häufig auf, waren aber nur bei wenigen Patienten schwerwiegend.

In der EU wird eine bedingte Zulassung für Arzneimittel gewährt, die ein positives Nutzen / Risiko-Verhältnis aufweisen, eine medizinische Versorgungslücke schließen und deren sofortige Verfügbarkeit einen relevanten Nutzen für die öffentliche Gesundheit bringt. Eine bedingte Zulassung muss jährlich erneuert werden. Entsprechend den Bestimmungen für die bedingte Marktzulassung von Pixantron wird vom Hersteller die Durchführung einer Nachzulassungsstudie zur Bestätigung des zuvor beobachteten klinischen Nutzens gefordert.

Bortezomib erhält Zulassungsempfehlung für die subkutane Anwendung beim Multiplen Myelom

Janssen-Cilag International NV teilte mit, dass der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medical Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), eine positive Zulassungsempfehlung für die subkutane Anwendung des Proteasom-Inhibitor Bortezomib (Velcade®) beim multiplen Myelom erteilt hat.

Der CHMP ist zuständig für die wissenschaftliche Bewertung von Arzneimitteln, die EU-weit zugelassen werden sollen. Die positive Empfehlung des CHMP ist Basis für den endgültigen Zulassungsbescheid der EU-Kommission.

Das positive Votum beruht auf Ergebnissen einer Nicht-Unterlegenheitsstudie mit 222 Teilnehmern mit rezidiertem multiplen Myelom,

die zeigte, dass die subkutane Gabe besser verträglich und dabei genauso wirksam wie die intravenöse Gabe von Bortezomib war. Durch die subkutane Anwendung konnte vor allem die Rate der peripheren Neuropathien deutlich gesenkt werden.

Die Empfehlung des CHMP wird nun der Europäischen Kommission zur Genehmigung vorgelegt. Janssen geht von einer Zulassungsentscheidung der Kommission Mitte 2012 aus. Velcade® ist bislang nur für die intravenöse Verabreichung zur Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen, nicht für die subkutane Verabreichung.

Studiengruppen-Berichte vom ASH

(aus: Kompetenznetz Maligne Lymphome, newsletter 20, **ASH** = Jahrestagung der American Society of Hematology)

Europäisches Mantelzell-Lymphom-Netzwerk (EMCLN)

Ältere Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom (MZL) haben häufig innerhalb von 2 Jahren nach einer alleinigen konventionellen Immunchemotherapie ein Rezidiv. Eine auf dem ASH 2011 vorgestellte Studie des Europäischen MCL-Netzwerks belegt nun, dass die zusätzliche Gabe einer Rituximab-Erhaltung das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben deutlich verlängert. In die Studie wurden Patienten ab 60 Jahren eingeschlossen, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet waren. Zunächst erfolgte eine Randomisierung zwischen 8 Zyklen R-CHOP oder 6 Zyklen R-FC. Anschließend wurden Patienten mit kompletter oder partieller Remission einer Erhaltungstherapie mit Rituximab 375 mg/m² jeden zweiten Monat oder einer wöchentlichen Interferon-alpha-Therapie (IFN) zugeteilt. Beide Erhaltungstherapien wurden bis zur Progression fortgeführt. Derzeit sind 457 Patienten von 560 randomisierten Patienten auswertbar. Das mediane Alter dieser Teilnehmer betrug 70 Jahre, bei 83% der Patienten lag ein fortgeschrittenes Stadium IV vor und 91% wiesen einen intermediären oder Hochrisiko-MIPI auf.

Ergebnis: R-CHOP verlängerte das Gesamtüberleben im Vergleich zu R-FC aufgrund einer verringerten Progressions- bzw. Rezidivrate signifikant (Median 64 vs. 40 Monate, $p=0,0072$), so dass eine Fludarabin-basierte Therapie in der Erstlinientherapie älterer Patienten nicht mehr empfohlen wird. Die Rituximab-Erhaltung verdoppelte die Remissionsdauer im Vergleich zur Interferon-Erhaltung (57% vs. 26% nach 4 Jahren; $p=0,019$). Während in der Gesamtgruppe nur ein Trend ($p=0,17$) beobachtet wurde, war das Gesamtüberleben nach

der Standard R-CHOP-Induktion sogar signifikant verbessert (87% vs. 57% nach 4 Jahren, $p=0,0061$). Eine hämatologische Grad 3/4 Toxizität wurde nur selten beobachtet, die gesamte Infektionsrate (Grad 1-4) während der Erhaltung lag zwischen 25 – 35% nach einer R-CHOP-Induktion.

Fazit: Aufgrund dieser Daten stellt die Rituximab-Erhaltungstherapie nach einer R-CHOP-Induktion den neuen Therapie-Standard für ältere MCL-Patienten dar, an dem sich neue Strategien messen müssen.

Literatur: Kluin-Nelemans J.C. et al. 53rd ASH Annual Meeting, 10.-13. Dec. 2011, Abstr. #439.

Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL)

Die Verkürzung der CHOP-Chemotherapie-Intervalle, bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison, von 3 Wochen (CHOP-21) auf 2 Wochen (CHOP-14) hat in der NHL-B2 Studie der DSHNHL zu einer signifikanten Verbesserung der Heilungsrate von älteren Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) geführt. Durch die Hinzunahme von 8 Zyklen Rituximab zu 6 Zyklen CHOP-14 konnten die Behandlungsergebnisse bei diesen Patienten in der RICOVER-Studie weiter verbessert werden. Da die 2-wöchige Applikation von Rituximab aber nur zu einem langsamen Anstieg der Rituximab-Serumspiegel führt, die nach der letzte Applikation (also bereits 98 Tage nach Beginn der Therapie) stetig abfallen, wurde in der SMARTE-R-CHOP-14 Studie versucht, durch eine „intelligentere“ Gabe von Rituximab an den Tagen - 4, - 1, 10, 29, 57, 99, 155 und 239 die Wirksamkeit von Rituximab in Kombination mit CHOP-14 weiter zu steigern. Ziel war es, durch eine beschleunigte Applikation der ersten drei Rituximab-Gaben möglichst rasch hohe Rituximab-Serumspiegel zu erreichen. Die Gabe der fünf weiteren Rituximab-Applikationen in immer größeren Zeitintervallen sollte zu einer längeren Gesamtexposition der Lymphomzellen mit Rituximab führen.

Ergebnis: Die Auswertung von 189 in die SMARTE-R-CHOP-14 Studie aufgenommenen Patienten zeigte, dass ältere Patienten mit einem DLBCL mit ungünstiger Prognose von dieser zeitlichen Modifikation signifikant profitierten: Im historischen Vergleich zur 8-maligen Applikation von Rituximab in 2-wöchigem Abstand war das progressionsfreie Überleben bei diesen Patienten nach 3-Jahren um 13% verbessert. Untersuchungen der Rituximab-Serumkonzentrationen in der SMARTE-R-CHOP-14 Studie deuten darauf hin, dass diese Verbesserung der Therapieergebnisse vor allem auf die

längere Exposition der Lymphomzellen mit Rituximab zurückzuführen ist. Die Ergebnisse scheinen auch zu erklären, weshalb in den bisherigen Studien das Therapieregime R-CHOP-14 dem Therapieregime R-CHOP-21 nicht überlegen war: Durch die 8-malige Applikation von Rituximab in 2-wöchigem Abstand (letzte Rituximab-Gabe an Tag 99) und die damit vergleichsweise kurze Expositionszeit von Rituximab wurde die eigentliche Überlegenheit der CHOP-14-Chemotherapie gegenüber der CHOP-21-Chemotherapie kompromittiert.

Ausblick: Der Vorteil der „intelligenteren“ Applikation von Rituximab im historischen Vergleich der SMARTE-R-CHOP-14 Studie mit der RICOVER-60 Studie muss selbstverständlich in einer prospektiven randomisierten Studie verglichen werden. Dies erfolgt innerhalb der OPTIMAL>60 Studie der DSHNHL, die gerade mit der Rekrutierung begonnen hat. In dieser Studie wird darüber hinaus geprüft, ob durch den Ersatz von konventionellem durch liposomales Vincristin die Therapieergebnisse bei älteren Patienten mit DLBCL weiter verbessert bzw. die Nebenwirkungen im Hinblick auf eine Schädigung der peripheren Nerven (Polyneuropathie) reduziert werden können. Alle Zentren und Institutionen, die ältere Patienten mit DLBCL behandeln, sind eingeladen, Patienten in diese Studie einzubringen.

Literatur: Pfreundschuh M., Held, G. et al. 53rd ASH Annual Meeting, 10.-13. Dec. 2011, Abstr. #592.

Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM): Interimsanalyse der DSMM XII-Studie

In der Studie DSMM XII wird nach einer Induktionstherapie mit Lenalidomid, Adriamycin und Dexamethason (sog. RAD-Schema) eine risikoadaptierte Transplantationsstrategie geprüft. In Abweichung zu einer häufig angewandten Risikostratifizierung wird in dieser Phase-II-Studie nicht zwischen Hoch- und Niedrigrisiko unterschieden, sondern zwischen sehr günstigem und weniger günstigem Risikoprofil. Die Patienten mit weniger günstigem Risikoprofil haben trotz intensiver Standardtherapie inklusive zweier autologer Transplantationen ein hohes Rezidivrisiko (kumulativ über 80%). Im Ansatz, den die DSMM-XII-Studie verfolgt, wird für diese Patientengruppe ein HLA-identischer Fremd- oder Familienspender gesucht. Wird ein passender Spender gefunden, wird im Anschluss an eine autologe eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt, da in früheren Studien für dieses Verfahren eine verbesserte Krankheitskontrolle beschrieben wurde. Die beim diesjährigen ASH-Kongress vorgestellte Interimsanalyse des DSMM-XII-Protokolls umfasst

die Daten zum Ansprechen und den Nebenwirkungen der Induktionstherapie (vier Zyklen nach dem RAD-Schema) bei 52 von bisher 166 eingeschlossenen Patienten.

Grund für diese im Protokoll vorgesehene Zwischenanalyse war der erstmalige Einsatz von RAD in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms. Die Inzidenz einer echten Hochrisikozytogenetik lag bei 27%. Die Gesamtansprechrate lag bei 79%.

Ergebnis: Eine mindestens sehr gute partielle Remission wurde bei 52% der Patienten beobachtet und immerhin 13% der Patienten erreichten nach der Induktionstherapie eine bestätigte Komplettremission. Die Häufigkeit schwerer Infektionen lag bei 8%, die Häufigkeit von venösen Thromboembolien bei 6%.

Fazit: Diese ersten Zwischenergebnisse zum Einsatz von RAD in der Erstlinientherapie deuten auf eine sehr gute Wirksamkeit des Protokolls hin bei gleichzeitig vertretbarem Nebenwirkungsprofil. Letzteres scheint im Vergleich zur Gabe des Protokolls bei intensiv vorbehandelten Patienten deutlich günstiger auszufallen.

Literatur: Knop, St. et al. 53rd ASH Annual Meeting, 10.-13. Dec. 2011, Abstr. #3967.

Beiträge

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

aus: DLH-Info 45; Aufbereitung des Vortrags „Chronische Lymphatische Leukämie“ auf dem DLH-Patienten-Kongress, 18./19. Juni 2011 in Würzburg, Referent: Dr. Christof Schweizer, Sozialstiftung Bamberg, Klinikum am Bruderwald, Medizin 5 (Hämatologie/Onkologie), Buger Straße 80, 96049 Bamberg, chritof.schweizer@sozialstiftung-bamberg.de

Definition

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist dadurch definiert, dass sich entartete Lymphozyten im Blut vermehren, d.h. es sind zu viele, und sie haben nicht mehr die normale Funktion. Die Erkrankung heißt zwar Leukämie, aber die WHO, die Weltgesundheitsorganisation, die sich auch um Klassifikationen von Erkrankungen kümmert, hat die Erkrankung den so genannten Lymphomen zugeordnet, also den bösartigen Krankheiten des Lymphsystems. Dazu gehören die Lymphknoten und auch die Lymphozyten. In der WHO-Klassifikation wird grob unterschieden zwischen aggressiven Formen und weniger aggressiven Formen. Andere Bezeichnungen für wenig aggressiv sind „niedrig-maligne“ oder „indolent“. Zu dieser Gruppe gehört die CLL. Die Besonderheit bei der CLL ist, dass die Lymphozyten überwiegend im Blut zu finden sind. Heutzutage ist die Erstdiagnose häufig ein Zufallsbefund. Das liegt daran, dass relativ häufig ohne einen spezifi-

schen Anlass das Blutbild kontrolliert wird, z.B. beim Betriebsarzt oder beim jährlichen Check-up. Da dies früher weniger häufig war, ist die Erkrankung meistens erst aufgefallen, wenn sie schon zu Problemen geführt hat.

Häufigkeit und Ursachen

Pro 100.000 Einwohner erkranken jedes Jahr ca. 4 Personen neu an einer CLL. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt in den höheren Lebensaltern steil zu. Im Mittel sind die Patienten um die 70 Jahre alt. In den jüngeren Altersgruppen findet man die CLL kaum. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen. Zu den möglichen Ursachen ist wenig bekannt. Man findet ein etwas erhöhtes familiäres Risiko. Das heißt, im familiären Umfeld von Patienten, die eine CLL haben, ist das Risiko, ebenfalls eine CLL oder eine andere Lymphomerkkrankung zu bekommen, etwas erhöht.

Symptome

Die beiden Hauptbefunde bei einer CLL sind erhöhte weiße Blutkörperchen und Lymphknotenschwellungen. Die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) werden in verschiedene Sorten unterteilt (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten). Die Granulozyten machen den größten Anteil aus. Die Lymphozyten liegen normalerweise zwischen 25 und 40%. Wenn der Lymphozytenanteil darüber liegt, ist es sinnvoll, die Ursache abzuklären. Es kommen verschiedene Ursachen in Frage, und eine davon ist die CLL. Es gibt Patienten, bei denen sich die CLL nur in den Lymphknoten zeigt und im Blut sieht man dagegen wenig. Bei anderen Patienten sind viele Zellen im Blut, während die Lymphknoten kaum befallen sind. Die Milz oder die Leber sind manchmal vergrößert, aber sie sind im Bauchraum „versteckt“, daher ist es eher unwahrscheinlich, dass man als Patient eine Vergrößerung dieser Organe bemerkt. Es treten allerdings manchmal Schmerzen im Bereich dieser Organe auf, die dazu führen, dass mit einer Ultraschalluntersuchung nachgesehen wird.

Lymphknotenschwellungen am Hals sind besonders typisch, können aber auch unter den Achseln und in der Leiste getastet werden. Einige Patienten haben eine sog. B-Symptomatik. Darunter versteht man:

- **Fieber**, ohne dass es eine andere Ursache dafür gibt
- **Nachtschweiß**, der so stark ist, dass man den Schlafanzug wechseln muss
- **Gewichtsverlust**, ohne dass eine Diät eingehalten wurde

Die CLL kann zu einer Schwächung des Immunsystems führen. Die Patienten sind dann besonders anfällig für Infektionen. Eine Erkältung dauert möglicherweise besonders lange

an. Wenn sie weg ist, tritt ggf. eine Woche später schon wieder eine andere Infektion auf. Es kann sein, dass man eine Gürtelrose bekommt, die schwerer verläuft als normalerweise üblich.

Wenn die Thrombozyten, die Blutplättchen, zu niedrig sind, kann es sein, dass man Nasenbluten bekommt oder vermehrt blaue Flecken. Wenn der rote Blutfarbstoff (Hämoglobin, kurz: Hb) fehlt, der den Sauerstoff zum Herzen, zum Gehirn und zu den Muskeln transportiert, kann es sein, dass man sich müde und schlapp fühlt. Die Verminderung der normalen Blutzellen ist darauf zurückzuführen, dass sich Leukämiezellen im Knochenmark ausbreiten und der Platz für die normale Blutbildung zunehmend fehlt. Bei der CLL treten außerdem gelegentlich Autoimmun-Phänomene auf, d.h. es könnte auch sein, dass der Hb-Wert zu niedrig ist, weil sich das Immunsystem gegen die eigenen roten Blutkörperchen richtet und diese abbaut. Dies kann mit Blutuntersuchungen festgestellt werden.

Diagnostik

Zwei Untersuchungen sind besonders wichtig, um die Diagnose stellen zu können: das Blutbild und die Immunphänotypisierung. Beide Untersuchungen können aus dem Blut gemacht werden, die Diagnose CLL ist also allein durch eine Blutentnahme zu stellen. Die Lymphozyten müssen über mindestens vier Wochen erhöht sein ($> 5000/\mu\text{l}$). Dieser Zeitraum ist wichtig, denn manchmal sind die Lymphozyten auch im Rahmen eines Infektes erhöht, normalisieren sich dann aber wieder, wenn der Infekt abgeklungen ist. Im Blutaussstrich finden sich so genannte „Gumprechtsche Kernschatten“, die typischerweise bei der CLL auftreten. Die zweite Untersuchung, die Immunphänotypisierung ist etwas aufwendiger. Alle Zellen haben bestimmte Marker auf ihrer Oberfläche und - je nach Zellart - unterscheiden sich diese. Ein Lymphozyt sieht auf der Oberfläche anders aus als ein Granulozyt oder ein Monozyt.

Man weiß inzwischen recht genau, welche Marker auf welcher Zellart vorhanden sind. Bei der CLL findet man u.a. den B-Zell-Marker CD19 und außerdem zwei weitere Marker, die ganz typisch für die CLL sind – CD 23 und CD 5. Diese Konstellation ist charakteristisch für die CLL, auch wenn es gelegentlich Variationen der Markerexpression gibt.

Neben diesen notwendigen Untersuchungen gibt es noch ergänzende Diagnostik, mit der geprüft wird, wie weit sich die CLL im Körper ausgebreitet hat. Mit einer Ultraschalluntersuchung des Bauchraums können die Leber und die Milz ausgemessen werden. Man schaut die Lymphknotenstationen im Bauch an, die man

nicht tasten kann, und man prüft, ob es vielleicht sonst irgendwelche Auffälligkeiten gibt. Auch der Brustkorb wird untersucht. Hier kann man allerdings keine Ultraschalluntersuchung machen, deswegen wird von der Lunge ein Röntgenbild angefertigt. Die Kernspintomografie (MRT) oder die Computertomografie CT) sind noch genauer, aber auch teurer und im Falle der CT mit Strahlenbelastung verbunden. Im Rahmen von Studi Studien ist oft eine CT vorgesehen, weil in der Studie das Therapieansprechen ganz genau untersucht und belegt werden muss. Aber für die Standardsituation reichen eine Ultraschalluntersuchung des Bauchraums und eine Röntgenuntersuchung des Brustkorbs aus.

Außerdem wird man weitere Laboruntersuchungen machen: Leberwerte, Nierenwerte, Immunstatus. Eine Knochenmarkuntersuchung braucht man für die Diagnosesicherung in der Regel nicht. Es gibt allerdings manchmal diagnostisch schwierige Fälle, in denen man weitere Untersuchungen durchführen muss, auch an Knochenmark. Eine Knochenmarkuntersuchung steht im Regelfall eher dann zur Diskussion, wenn die Erkrankung therapiert werden musste und die Frage im Raum steht, ob mit der Therapie ein komplettes Ansprechen erreicht wurde. Ein Kriterium hierfür ist nämlich – neben der Normalisierung von Blutbild und Lymphknoten – die Normalisierung des Knochenmarks. Auch für die Knochenmarkuntersuchung gilt, dass diese Untersuchung im Rahmen von Studien besonders wichtig ist, um genauere Angaben zum Therapieansprechen machen zu können. Im Rahmen von Studien will man genau wissen, wie der Status vor der Behandlung war und wie er nachher ist.

Chromosomenveränderungen in den CLL-Zellen

Untersuchungen auf Chromosomenveränderungen (sog. zytogenetische Untersuchungen) an CLL-Zellen werden zunehmend wichtiger. Genetische Veränderungen in den Lymphozyten sorgen dafür, dass sie nicht wie normale Lymphozyten eine Zeit lang leben und zu gegebener Zeit wieder absterben, sie sorgen dafür, dass sie unsterblich werden. Sie teilen und vermehren sich immer weiter, ohne Rückkopplung. Man kennt bei CLL-Patienten inzwischen verschiedene genetische Veränderungen, die diese Zellen typischerweise aufweisen. Diese Veränderungen haben die Patienten im Laufe des Lebens erworben, es handelt sich also nicht um vererbte Veränderungen. Die CLL-Zellen geben diesen Fehler allerdings weiter, wenn sie sich teilen. Es kann sogar sein, dass sie noch weitere genetische Fehler ansammeln.

Erwähnenswert ist insbesondere die so genannte Deletion 17p. Hierbei fehlt am Chromosom 17 ein Stückchen am kurzen Arm (p). Man weiß inzwischen, dass diese Veränderung Bedeutung für die Prognose und sogar für die Therapie hat. Eine Chromosomenuntersuchung ist daher im Vorfeld einer Therapieentscheidung wichtig, da man festgestellt hat, dass die Standardtherapie nicht gut anspricht, wenn eine 17p-Deletion vorliegt.

Stadieneinteilung

Nach dem französischen Arzt Binet wird die CLL in drei Stadien eingeteilt: Binet-Stadium A, B und C.

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

Behandlungsbeginn

Es gibt viele Erkrankungen, die man behandeln muss, sobald man sie diagnostiziert hat. Bei der CLL ist das anders. Die CLL ist in der Regel eine Erkrankung, die man nicht heilen kann. Man hat gelernt, dass es nichts bringt, sie früh zu behandeln. Das ist anders bei Erkrankungen, die man heilen kann, da möchte man möglichst früh mit der Therapie beginnen, wenn die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten ist. Von diesem Denken, dass man über eine Therapie sprechen muss, sobald die Erkrankung diagnostiziert ist, muss man sich bei der CLL lösen.

Der Behandlungsbeginn richtet sich nach dem Stadium. Im Stadium **Binet A** wird in der Regel abgewartet. Die englische Bezeichnung dafür heißt: „watch and wait“. D.h. es wird abgewartet und der weitere Erkrankungsverlauf beobachtet. Am Anfang wird etwas engmaschiger kontrolliert. Eine körperliche Untersuchung und eine Blutentnahme reichen aber in der Regel aus, um zu sehen, wie aktiv die CLL ist. Wenn man den Krankheitsverlauf ein Jahr lang beobachtet und gesehen hat, dass sich nicht viel ändert, kann man die Intervalle zwischen den Terminen etwas ausdehnen, z.B. auf 6 Monate mit zusätzlichen Terminen zwischendurch, falls neue Beschwerden auftreten. Alle 3 Mona-

te sollte allerdings das Blutbild kontrolliert werden. Das ist auch beim Hausarzt möglich. Genauso geht man auch vor, wenn ein Stadium **Binet B** festgestellt wird. Solange die CLL nicht zu Beschwerden führt, kann man den Verlauf beobachten. Sollten Symptome auftreten, überlegt man, eine Therapie durchzuführen. Die Krankheit wird dann mit dem Ziel zurückgedrängt, die Symptome zu lindern. Im Stadium **Binet C** ist die Erkrankung schon so weit fortgeschritten, dass sie das normale Blutbild beeinflusst. Das ist dann auf jeden Fall ein Grund, mit einer Behandlung zu beginnen. Im Knochenmark soll damit wieder Platz geschaffen werden für die normale Blutbildung. Gründe für Therapiebedürftigkeit können sein:

Blutbildveränderungen (sinkender Hämoglobin- und Blutplättchenwert)
Milzvergrößerung mit entsprechenden Beschwerden
Störende Lymphknotenvergrößerungen
Lymphozyten-Verdoppelungszeit von weniger als einem halben Jahr
B-Symptomatik: Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß
Fatigue-Syndrom (massive Erschöpfung)
Autoimmun-Phänomene (fehlgeleitete Immunreaktionen gegen eigene Körperzellen, z.B. gegen rote Blutkörperchen)
Leukozyten über 200.000 (als grobe Richtschnur)

Wenn der Nachtschweiß sehr belästigend ist, kann das bei der Abwägung für oder gegen eine Therapie ggf. ausschlaggebend sein.

Einschätzung der Fitness

Bei der Therapieentscheidung geht man sehr individuell vor und schätzt zunächst die körperliche Fitness des Patienten ein. Es gibt verschiedene Kriterien, wie z.B. die Belastbarkeit im Alltag, Begleiterkrankungen oder Einschränkungen der Nierenfunktion, mit denen man versucht herauszufiltern, wer fit und belastbar ist. Ist ein Patient uneingeschränkt fit, wird das als „go go“ bezeichnet. „Slow go“ bedeutet, dass es ein paar Einschränkungen im Allgemeinzustand gibt. Bei „no go“ liegen schwere Einschränkungen mit Begleiterkrankungen, wie z.B. Herzinfarkt oder Demenz, vor. Vor diesem Hintergrund ist es auf jeden Fall sinnvoll, sich frühzeitig um körperliche Fitness zu bemühen, Sport zu treiben und sich gesund zu ernähren.

Therapiemöglichkeiten

Chlorambucil [Leukeran®] war jahrzehntelang das einzige Medikament, das für die Behandlung der CLL zur Verfügung stand. Auch heut-

zutage wird es noch bei bestimmten Patienten eingesetzt. Das Medikament wurde sogar in aktuellen Studienkonzepten aufgegriffen. Alte Therapien haben den Vorteil, dass sie gut erprobt sind. Man weiß, was einen erwartet. Neue Medikamente haben den Nachteil, dass ggf. Komplikationen auftreten, die man noch nicht so gut einschätzen kann.

Weitere Standardmedikamente in der Therapie der CLL sind Bendamustin und Fludarabin. Sie haben den Nachteil, dass sie als Infusion verabreicht werden müssen. Seit der CLL 8-Studie ist eine Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) Standard für fitte, therapiebedürftige Patienten ohne Begleiterkrankungen. Im Vergleich zu einer Monotherapie mit Chlorambucil muss der Patient für diese Kombinationstherapie belastbarer sein. Sie geht auf der einen Seite mit mehr Nebenwirkungen einher, hat aber andererseits den Vorteil, dass sie die Erkrankung effektiver zurückdrängen kann.

Bei eingeschränkter Fitness besteht die Möglichkeit, dass man die Therapie zunächst mit einer niedrigen Dosis beginnt und schaut, wie die Therapie vertragen wird. Die Dosis kann ggf. nach und nach gesteigert werden. Wenn man im Zweifel ist, werden sich die meisten behandelnden Ärzte dafür entscheiden, eher mit einer niedrigen Dosis anzufangen, engmaschig zu kontrollieren und dann ggf. im weiteren Verlauf die Dosis zu steigern oder auch ein weiteres Medikament dazu zu nehmen.

Die Chemotherapie ist unspezifisch. Sie schädigt nicht nur die Tumorzellen, sondern auch andere Zellen, die nichts mit den Tumorzellen zu tun haben. Beispielsweise kann es sein, dass die Thrombozyten auch aufgrund einer Chemotherapie zu niedrig sind. Antikörper wie Rituximab greifen nur Zellen an, die bestimmte Oberflächenmarker aufweisen. Bei Rituximab ist dies der Marker „CD20“. Idealerweise handelt es sich um einen Marker, der ganz speziell nur auf den bösartigen Zellen vorhanden ist und sonst nirgendwo. Das gelingt bisher nicht 100prozentig. Die Antikörpertherapie ist aber trotzdem erheblich gezielter als eine klassische Chemotherapie. Den Antikörper Rituximab gibt es schon seit ca. zehn Jahren, auch Alemtuzumab, ein CD52-Antikörper mit spezifischer CLL-Zulassung, gibt es schon seit ein paar Jahren. In 2010 wurde Ofatumumab für die CLL zugelassen, dabei handelt es sich ebenfalls um einen CD20-Antikörper. Einige weitere Antikörper sind in der klinischen Erprobungsphase.

Die einzige Therapiemöglichkeit bei der CLL, die in Richtung Heilung geht, ist die so genannte allogene Stammzelltransplantation (von ei-

nem Familien- oder Fremdspender). Diese Therapie wird aber nur in Ausnahmefällen bei Hochrisiko-Patienten eingesetzt, d.h. bei Patienten mit bestimmten Risiko-Merkmalen, bei denen die Standardchemotherapie nicht ausreichend wirksam ist. Warum wird die allogene Stammzelltransplantation angesichts der Heilungschance, die damit verbunden ist, nicht allen Patienten angeboten? Der Nachteil der allogenen Stammzelltransplantation ist das hohe Risiko, an den Komplikationen im Rahmen der Behandlung zu versterben. Das Risiko ist so hoch (ca. 10-20%), dass man gut überlegen muss, wem man die Therapie zumuten kann. Der genaue Stellenwert dieser Behandlungsmethode bei der Chronischen Lymphatischen Leukämie muss außerdem noch näher untersucht und definiert werden. Eine allogene Stammzelltransplantation bei CLL-Patienten sollte daher möglichst im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Studienteilnahme

Eine Therapie kann, wie erwähnt, auch im Rahmen von Studien durchgeführt werden. Eine große Gruppe, die sich dafür engagiert, die CLL-Therapie im Rahmen von Studien zu optimieren, ist die Deutsche CLL-Studiengruppe (DCLLSG). Seit 1997 wurden durch die DCLLSG mehrere Studien-Protokolle der Phasen I-III aktiviert, welche die Behandlung von Patienten aller Stadien der CLL umfassen. In der CLL 10-Studie wird beispielsweise die Standardtherapie FCR mit der Kombination Bendamustin / Rituximab verglichen.

[Anmerkung: Die CLL10-Studie ist inzwischen geschlossen. Weitere Informationen zu aktuellen Studienprojekten der Deutschen CLL-Studiengruppe siehe: www.dcllsg.de].

Infektneigung

Es gibt Zeiten, in denen man die Erkrankung ganz gut im Griff hat. Die Patienten berichten aber trotzdem manchmal, dass sie eine Infektion nach der anderen bekommen. In diesen Fällen, wenn der Immunstatus nachweislich reduziert ist, besteht die Möglichkeit, in vierwöchigen Abständen Immunglobulin-Infusionen zu verabreichen. Hierbei handelt es sich um natürliche Antikörpermischungen von gesunden Spendern. Einigen Patienten hilft das sehr gut, ohne schweren Infekt über den Winter zu kommen.

Nachsorge

Der Kontakt zum Hämatologen bleibt auch in der Zeit nach einer Therapie bestehen. Es wird überprüft, wie gut die Erkrankung auf die Therapie angesprochen hat. Auch weiterhin muss kontrolliert werden, wie aktiv die Erkrankung ist und ob sich ggf. Therapiefolgen einstellen. Es wird besprochen, ob und welche Probleme es

seit dem letzten Besuch gegeben hat, es wird eine körperliche Untersuchung durchgeführt, und selbstverständlich wird das Blutbild kontrolliert. Wichtig ist auch: Insbesondere wenn man schon eine Krebsdiagnose hatte, sollte man weiter regelmäßig an den empfohlenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen.

Chronische Myeloische Leukämie (CML)

aus: DLH-Info 46; Aufbereitung des Vortrags „Chronische Myeloische Leukämie“ auf dem DLH-Patienten-Kongress, 18./19. Juni 2011 in Würzburg; Referentin: Dr. Susanne Saußebe, III. Med. Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Pettenkofer Str. 22, 68169 Mannheim, susanne.saussele@medma.uni-heidelberg.de

Einleitung

Bei der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) sind die weißen Blutkörperchen [Leukozyten] vermehrt. Bei der Erstdiagnostik haben einige Patienten über 500.000 Leukozyten, andere „nur“ 30.000 [Normalwert: 4.000-10.000]. Die Vorstufen der weißen Blutkörperchen, die sich normalerweise nur im Knochenmark befinden, werden bei der CML aus dem Knochenmark ausgeschwemmt und sind deshalb auch im Blut nachweisbar. Die Blutplättchen sind oft ebenfalls erhöht.

Zugrunde liegende Genveränderung

Der CML liegt eine Genveränderung zugrunde, die in allen CML-Zellen nachweisbar ist. Meistens kann man nicht genau sagen, warum es zu der Genveränderung gekommen ist. Bei der Ursachenforschung ist noch vieles im Unklaren. Viele gehen davon aus, dass es sich um eine zufällige Neuordnung von Genen handelt und sich die betroffenen Zellen im Körper ausbreiten. Der Mensch hat 23 Chromosomen-Paare. Bei der CML wird der untere Teil vom Chromosom 9 (mit dem ABL-Gen) auf das Chromosom 22 übertragen. Dieses ist dadurch etwas kürzer als normal und wird als „Philadelphia-Chromosom“ bezeichnet [vgl. Abb.1].

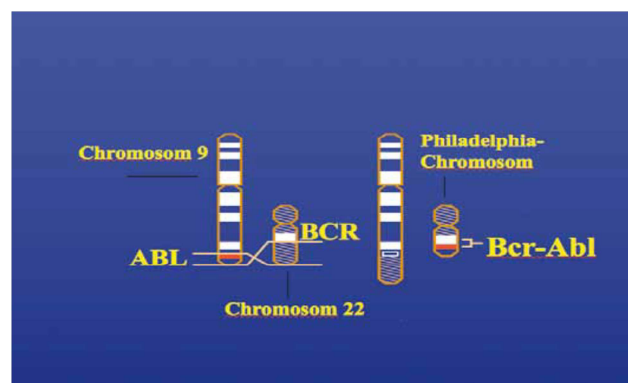


Abb. 1: Entstehung des Philadelphia-Chromosoms. An der Verbindungsstelle entsteht ein neues Gen, das BCR-ABL-Gen, das den genetischen Code für das BCR-ABL-Protein enthält. Dieses Protein, ein Enzym aus der Gruppe der Tyrosinkinase, führt zur unkontrollierten Vermehrung der CML-Zellen

Zytogenetik und PCR

Die Knochenmarkpunktion ist immer Bestandteil der Diagnostik. Für eine Chromosomenuntersuchung (Zytogenetik) braucht man teilbare Zellen, denn nur an diesen kann man die Chromosomen untersuchen. Solche Zellen befinden sich in ausreichender Menge im Knochenmark.

Die Gen-Veränderung kann man mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) auch im Blut nachweisen. Bei der quantitativen PCR kommt es auf den Vergleich zu einem Kontroll-Gen an. Der Wert sollte idealerweise immer weiter absinken bis unter die 0,1%-Grenze.

Ein Problem ist, dass die PCR-Befunde zwischen den Laboren schwanken können. Es wurde daran gearbeitet, die Befunde zu standardisieren. Die Befunde aus standardisierten Laboren sind mit einem (IS) gekennzeichnet (IS = Internationale Skala). In Deutschland sind ca. 20 Labore standardisiert. An einer weiteren Standardisierung wird gearbeitet.

Krankheitsverlauf

Unbehandelt geht die CML von der chronischen Phase über die akzelerierte Phase in die Blastenkrise über. Die Übergänge sind fließend. Wann die CML in die nächste Phase übergeht, kann man nicht vorhersagen.

Die BCR-ABL-Veränderung ist mit einer gewissen genetischen Instabilität verbunden, d.h. die Zellen sammeln zusätzliche genetische Veränderungen an. Dann spricht man von Akzeleration. Irgendwann entgleist die Krankheit und geht in die Blastenkrise über. Die Blastenkrise ist dadurch gekennzeichnet, dass sehr unreife Zellen das Bild beherrschen, während die reifen Zellen verschwunden sind. Dieser Zustand ähnelt einer akuten Leukämie.

Therapieziele

Zunächst wird eine sog. **hämatologische Remission** angestrebt. Das bedeutet, dass sich die weißen Blutkörperchen, der rote Blutfarbstoff (der Hb-Wert) und die Blutplättchen (Thrombozyten) wieder normalisieren. Das nächste Therapieziel ist eine **zytogenetische Remission**. Das heißt, dass das Philadelphia-Chromosom verschwindet. Interferon war früher die Standardtherapie. Unter dieser Therapie haben 10-15% der Patienten eine zytogenetische Remission erreicht. Man wusste schon in der Interferon-Zeit, dass Patienten, die dieses Ziel erreichen, einen Überlebensvorteil haben. Das nächste Ziel ist die **molekulare Remission**. Hierbei sinkt der BCR-ABL-Wert. Schon zu Interferon-Zeiten haben einige Patienten so gut auf Interferon angesprochen, dass man BCR-ABL nur noch mit den sensitivsten Methoden in der PCR nachweisen konnte. Unter der Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren [Abk.

TKI (Imatinib/Glivec® u.a.), Inhibitor = Hemmer] ist es heute sogar möglich, dass man selbst mit der sensitivsten Methode nichts mehr sieht. Man weiß noch nicht, ob das einer Heilung entspricht.

Es kann leider auch unter TKI vorkommen, dass man trotz einer sehr guten Remission einen Rückfall (Rezidiv) bekommt. Rückfall heißt, dass man nach einer Remission die Leukämie wieder im Blut sieht. Die weißen Blutkörperchen steigen wieder an, man ist wieder BCRABL- und/oder Philadelphia-positiv.

Imatinib

1998 wurde in Phase I/II-Studien der TKI Imatinib [Glivec®] eingeführt, und man hat sehr schnell erkannt, dass damit ein sehr gutes Ansprechen erreicht werden kann. Das Medikament ist 2002 in Deutschland zugelassen worden. Imatinib unterbricht ein Wachstumssignal in der Zelle. Dadurch vermehren sich die weißen Blutkörperchen nicht weiter. Imatinib wurde speziell entwickelt, um an der zugrundeliegenden Störung bei der CML, dem BCRABL-Protein, anzusetzen. Imatinib wirkt tatsächlich sehr zielgenau.

Inzwischen sind außer Imatinib auch die TKI Nilotinib [Tasigna®] und Dasatinib [Sprycel®] zugelassen. Sie wirken zwar sehr ähnlich, aber im Detail doch etwas anders. Bei Resistenz auf Imatinib ist daher eine Umstellung der Therapie in den meisten Fällen möglich.

Die Einführung von Imatinib war ein sehr großer Fortschritt. Die Überlebensraten sind auf über 90% nach fünf Jahren gestiegen.

Die erste große Phase III-Studie, in der Imatinib untersucht wurde, war die sog. **IRIS-Studie**. Noch immer werden aktuelle Auswertungen dieser Studie präsentiert. Allerdings wird nur noch ca. ein Drittel bis ein Viertel der Patienten, die ursprünglich eingeschlossen wurden, in der Studie behandelt.

CML-IV-Studie

Die **CML-IV-Studie** hatte ursprünglich fünf Therapiearme. In drei Armen wurden folgende Therapievarianten untersucht:

- Imatinib 400 mg (derzeitige Standardtherapie)
- Imatinib 400 mg plus Interferon
- Imatinib 800 mg (Hochdosis-Imatinib)

Eine Auswertung der Daten zeigte, dass Patienten im 800 mg-Arm deutlich schneller ein gutes molekulares Ansprechen (**MMR**; **major molecular response**; BCRABL < 0,1% IS) erreichen. [Wenn der Wert unter 0,01% liegt, spricht man von kompletter molekularer Remission (**CMR**; **complete molecular response**) – auch wenn BCR-ABL noch nachweisbar ist. Dieser Begriff ist verwirrend, zwischenzeitlich sind Begriffe wie CMR4 und CMR4,5 eingeführt. Eine

Standardisierung ist in Arbeit.] Offenbar haben die Patienten von der höheren Imatinib-Dosis profitiert. Die Patienten in diesem Arm haben allerdings, wenn man alle zusammenfasst, durchschnittlich nur 628 mg eingenommen. Das liegt daran, dass die Dosis bei Unverträglichkeit reduziert werden konnte. Außerdem wurde über vier Wochen einschleichend behandelt. Bei den Nebenwirkungen gab es keinen großen Unterschied. Es waren etwas mehr geringgradige Ödeme aufgetreten und die weißen Blutkörperchen waren im 800 mg-Arm häufiger erniedrigt, sodass man eine Therapiepause machen musste.

Nebenwirkungen von Imatinib

Einige Patienten werden resistent auf Imatinib oder vertragen es nicht. In der **IRIS-Studie** haben bis zu 40% der Patienten das Medikament abgesetzt. Die Hauptnebenwirkungen sind Ödeme und Muskelkrämpfe. Diese sind z.T. nicht beherrschbar, auch nicht mit Magnesium. Man muss dann ggf. die Therapie umstellen, insbesondere da man jetzt die Möglichkeit dazu hat. Unter Imatinib-Therapie muss auch auf den Knochenstoffwechsel geachtet und regelmäßig der Kalzium- und Phosphathaushalt kontrolliert werden.

Pegyliertes Interferon

In der französischen **SPiRiT-Studie** wurde im Gegensatz zur **CML IV-Studie** pegyliertes Interferon verwendet. Pegyliertes Interferon wird nur einmal pro Woche gespritzt (das nicht-pegylierte dreimal pro Woche). Es wurden folgende Therapiearme verglichen:

- 400 mg Imatinib
- 600 mg Imatinib
- 400 mg Imatinib + Ara-C
- 400 mg Imatinib + pegyliertes Interferon, 90 µg/Woche

Das Ansprechen im Therapiearm Imatinib + pegyliertes Interferon war deutlich besser: 57% waren nach einem Jahr in guter molekularer Remission. Verglichen mit Imatinib 400 mg waren es annähernd doppelt so viele.

Daten der nordischen CML-Studiengruppe, die im Juni 2011 veröffentlicht wurden, zeigen ebenfalls einen Vorteil für Imatinib + pegyliertes Interferon im Vergleich zu Imatinib allein. Im Jahr 2010 gab es zwei wichtige Veröffentlichungen zur **Erstlinien-Therapie** mit neuen Substanzen. Beim Vergleich der beiden Studien **DASISION** und **ENESTnd** muss man allerdings vorsichtig sein, denn sie hatten einen anderen primären Endpunkt.

Dasatinib

In der **DASISION -Studie** wurde Dasatinib [Sprycel®], 100 mg einmal pro Tag, verglichen mit Imatinib 400 mg. Der primäre Endpunkt war

in dieser Studie die bestätigte komplette zytogenetische Remission (**CCR, complete cytogenetic response**). Das heißt, es musste weimal Knochenmark punktiert werden und in beiden Knochenmarkpunktionen durften keine Philadelphia-positiven Zellen mehr sein. Dasatinib war besser im Erreichen der bestätigten kompletten zytogenetischen Remission nach 12 und auch nach 18 Monaten. Der Vorteil war jeweils signifikant, d.h. statistisch deutlich. Es gibt in dieser Studie noch keine Überlebensdaten. Nach achtzehn Monaten ist hier kein Unterschied zu erwarten. Bezüglich der guten molekularen Remission (**MMR**) war Dasatinib ebenfalls deutlich besser als Imatinib. Einschränkend muss man allerdings sagen, dass die MMR nicht der primäre Endpunkt war. Die Ergebnisse sind dann anders zu bewerten.

Dasatinib wirkt stärker als Imatinib. Es hat aber auch Nachteile, weil es außer BCR-ABL noch viele andere Proteine hemmt, die im Körper vorkommen.

Nebenwirkungen von Dasatinib

Oberflächliche Ödeme und Gesichtsoedeme treten unter Dasatinib seltener auf. Auch Übelkeit und Erbrechen, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe sind unter Dasatinib seltener. Eine Verminderung der Blutplättchen sowie Pleuraergüsse treten häufiger auf. Alle anderen Nebenwirkungen sind unter Imatinib und Dasatinib ähnlich häufig.

Pleuraergüsse sind eine Nebenwirkung, auf die man besonders achten muss. Sie treten manchmal wie aus dem Nichts auf, auch ohne dass Vorerkrankungen am Herzen vorliegen, unter Umständen erst nach 1-2 Jahren Behandlung oder noch später. Sie sind manchmal so ausgeprägt, dass sie punktiert werden müssen. Bei einem Pleuraerguss sammelt sich Wasser zwischen den Rippenfellen an. Ein Pleuraerguss ist oft einseitig, kann aber erheblich beim Atmen behindern. Früher, als man noch nicht mit dieser Nebenwirkung gerechnet hat, waren die Pleuraergüsse z.T. sehr ausgeprägt, weil es lange gedauert hat, bis man sie bemerkte. Wenn Patienten bemerken, dass sie schlechter atmen können, sollen sie sofort mit ihrem behandelnden Arzt Kontakt aufnehmen.

Nilotinib

Auch Nilotinib (Tasigna®) wurde in der Erstlinien-Therapie mit Imatinib verglichen. Die sog. **ENE STnd-Studie** hatte folgende Therapiearme:

- 300 mg Nilotinib 2 x am Tag (gesamt 600 mg)
- 400 mg Nilotinib 2 x am Tag (gesamt 800 mg)
- 400 mg Imatinib

Der primäre Endpunkt in dieser Studie war die **molekulare Remission** nach zwölf Monaten

(nicht die **zytogenetische Remission** wie in der DASISION-Studie). Beide Nilotinib-Arme waren im Hinblick auf das Erreichen einer guten molekularen Remission (MMR) im Vergleich zu 400 mg Imatinib besser. Hinsichtlich der zytogenetischen Remission ist der Unterschied nicht ganz so ausgeprägt. Unter Nilotinib traten weniger Krankheitsprogressionen auf, es gab also weniger Fortschreiten der Erkrankung.

Die Unterschiede sind signifikant, aber es handelt sich um kleine Zahlen.

Nebenwirkungen von Nilotinib

Nebenwirkungen werden auf einer Skala in verschiedene Grade (1-4) eingeteilt. Bei Nebenwirkungen Grad 3/4 handelt es sich um schwere Nebenwirkungen. Grad 1/2 ist nicht so gravierend, aber solche Nebenwirkungen können im täglichen Leben, wenn man Medikamente dauerhaft einnehmen muss, sehr belastend sein. Wenn man alle Grade betrachtet, also auch Grad 1/2, sieht man einen erheblichen Nachteil bei Übelkeit und Durchfall für Imatinib verglichen mit Nilotinib. Auch bezüglich der Ödeme und Muskelkrämpfe ist Imatinib deutlich schlechter verträglich. Es gibt aber auch Nebenwirkungen, die unter Nilotinib häufiger auftreten: Hautausschlag und Kopfschmerzen. Patienten, die 1-2 Wochen Nilotinib genommen haben, haben manchmal so starke Kopfschmerzen, dass sie das Medikament nicht mehr einnehmen wollen. Aber nach dieser Phase verschwinden die Kopfschmerzen wieder. Juckreiz und Haarausfall kommen unter Nilotinib ebenfalls etwas häufiger vor. Fatigue (ausgeprägte Erschöpfung) und Anämie treten unter Imatinib und Nilotinib ähnlich häufig auf. Ein Mangel an weißen Blutkörperchen [Neutropenie] ist etwas häufiger unter Imatinib, während ein Blutplättchenmangel etwas seltener ist. Wenn die Blutzellen zu stark vermindert sind, muss man mit der Therapie pausieren.

Neuer Standard für die Ersttherapie?

Es ergeben sich also Vorteile für Dasatinib und Nilotinib in der Ersttherapie, und es stellt sich die Frage, ob nicht eine dieser – ebenfalls für diese Anwendung zugelassenen - Substanzen anstelle von Imatinib eingesetzt werden sollte. Es ist sicherlich nicht falsch, wenn man weiterhin als Ersttherapie Imatinib 400 mg bekommt. Patienten sollten aber über die drei Möglichkeiten mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen aufgeklärt werden. Bestimmte Begleiterkrankungen können wegen des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils Einfluss auf die Auswahl des Medikamentes haben. Nilotinib und Dasatinib haben den Nachteil, dass es im Vergleich zu Imatinib weniger Daten zu ihrer Anwendung gibt. Man weiß noch nicht so viel über ihre

Langzeitnebenwirkungen. Bei Imatinib hat man nun mehr als 10 Jahre Erfahrung. Die Studien zur Ersttherapie von Dasatinib und Nilotinib waren Zulassungsstudien der Pharmaindustrie. Die Deutsche CML-Studiengruppe plant, die Ergebnisse in eigenen Untersuchungen – sog. Therapieoptimierungsstudien - nachzuvollziehen [nähere Informationen zu laufenden CML-Studien: www.kompetenznetz-leukaemie.de].

CML-Experten des **Europäischen Leukämienetzes (ELN)** tauschen sich aus und diskutieren über Studienergebnisse, wie relevant sie sind, was als Standard anzusehen ist und welche Fragen als nächstes geklärt werden müssen. Entsprechende Empfehlungen (sog. ELN-Recommendations) können eingesehen werden unter: <http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/recommendations/>.

Monitoring

Die CML-Experten im Europäischen Leukämienetz haben Kriterien für die Beurteilung der Qualität des Therapieansprechens entwickelt [vgl. Abb. 2]

Die ursprünglich für Imatinib entstandene Tabelle ist so lange gültig bis es eine andere gibt. Die Tendenz könnte sein, dass die verschiedenen Etappenziele zukünftig früher erreicht werden sollen und zytogenetische Befunde durch PCR-Befunde ergänzt werden.

Nach 3 Monaten sollte eine komplette hämatologische Remission (**CHR, complete hematologic response**) mit Normalisierung der Blutwerte erreicht sein. Dazu gehört auch die Milzgröße. Ohne die Milzgröße kann man nicht sagen, ob ein Patient in kompletter hämatologischer Remission ist. **Nach 6 Monaten** sollten in der zytogenetischen Untersuchung weniger als 35% Philadelphia-positive Zellen zu sehen sein (**PCR, partial cytogenetic response**). **Nach 12 Monaten** sollte man eine komplette zytogenetische Remission (**CCR**) erreicht haben. Es ist sicher bewiesen, dass ein Patient bessere Chancen im weiteren Verlauf hat, wenn zu diesem Zeitpunkt eine komplette zytogenetische Remission erreicht ist. **Nach 18 Monaten** sollte man eine gute molekulare Remission (**MMR**) erreicht haben. Hier sind die Daten nicht so eindeutig wie für die komplette zytogenetische Remission. Es hängt auch davon ab, wer die PCR-Untersuchung macht, ob sie standardisiert ist, ob man um einen Wert schwankt und wie die Dynamik ist. Zu jedem Zeitpunkt ist es gut, wenn man ein anhaltendes oder verbessertes molekulares Ansprechen hat.

Von einem **Therapieversagen** spricht man, wenn der Patient nach 3 Monaten kein hämatologisches Ansprechen hat oder nach 6 Monaten kein zytogenetisches Ansprechen (immer noch

Zeitpunkt	Optimales Ansprechen	Suboptimales Ansprechen	Versagen	Warnzeichen
Diagnose				Hochrisiko
3 Monate	CHR + mind. minor CR (PH+ ≤65%)	Keine CR (PH+ >95%)	Keine CHR	Klonale chromosomale Aberrationen in PH+ Zellen
6 Monate	Mindestens PCR (PH+ ≤35%)	Weniger als PCR (PH+ >35%)	Keine CR (PH+>95%)	
12 Monate	CCR	PCR (PH+ zwischen 1 und 35%)	Weniger als PCR	< MMR
18 Monate	MMR	Weniger als MMR	(PH+>35%)	Keine MMR
Zu jedem Zeitpunkt	Anhaltende oder sich verbessernde MMR	Verlust der MMR oder Imatinib-sensitive Mutationen	Weniger als CCR	Anstige der BCR-ABL-Last oder zusätzliche klonale chromosomale Aberrationen in PH+ Zellen

Baccarani, JCO 2009

Abb. 2: Definition von optimalem und suboptimalem Ansprechen, Therapieversagen und Warnzeichen [CHR = komplette hämatologische Remission, CR = zytogenetische Remission, PCR = partielle zytogenetische Remission, CCR = komplette zytogenetische Remission, MMR = gute (major) molekulare Remission, Ph+ = Philadelphia-positiv, klonale chromosomale Aberrationen = Chromosomenveränderungen in einer Zelle und allen ihren Tochterzellen]

dass Patienten trotz PCR-Negativität Chromosomen-Veränderungen entwickeln.

Versagen der Ersttherapie

Wenn man ein Medikament einnimmt, gibt es viele Faktoren im Körper, die einen Einfluss darauf haben, wie viel Wirkstoff am Wirkort tatsächlich ankommt. Wichtig ist z.B., wie das Medikament im Verdauungstrakt aufgenommen wird. Auch der Stoffwechsel in der Leber spielt eine Rolle. Alles, was über ein bestimmtes Enzym (CYP3A4) verstoffwechselt wird, kann in den Stoffwechsel

mehr als 95% Philadelphia-positive Zellen). Ein Versagen ist des Weiteren, wenn die partielle zytogenetische Remission nach 12 Monaten nicht erreicht ist. Die Therapie sollte dann umgestellt werden. Wenn man nach 12 Monaten keine MMR erreicht hat, ist dies nur ein Warnzeichen. Das bedeutet, dass man die Therapie fortsetzen kann, aber den weiteren Verlauf engmaschig beobachten muss. Weitere Warnzeichen sind zusätzliche Chromosomen-Veränderungen und ein Anstieg des BCR-ABL-Wertes.

Nach den ELN-Empfehlungen muss man nicht mehr jährlich das Knochenmark untersuchen, wenn eine stabile MMR erreicht ist. Wenn allerdings noch andere Probleme bestehen, z.B. grenzwertige Leukozyten und Thrombozyten, wird öfter nachgesehen. TKI können zu einer Verminderung der Blutzellwerte führen. Dann muss man vorsichtig sein und ggf. die Dosis reduzieren. Es könnte sein, dass sich eine Fibrose (Verfaserung) im Knochenmark entwickelt. Bei einer Knochenmarkuntersuchung kann man außerdem prüfen, ob zusätzliche Chromosomen-Veränderungen aufgetreten sind - ein wichtiges Warnzeichen. Die Therapiestrategie muss dann geändert werden, bevor der Patient eine Akzeleration oder Blastenkrise entwickelt. In seltenen Fällen kommt es vor,

von Imatinib eingreifen. Deswegen muss man auf mögliche Wechselwirkungen achten. Es gibt Listen im Internet [www.wikipedia.org, englische Version, dann im Suchfeld CYP3A4 eingeben], auf denen man nachsehen kann.

Ein Nachteil von Nilotinib ist, dass man das Medikament erst nach zweistündiger Nüchternheit einnehmen darf. Imatinib hingegen ist manchmal mit Essen besser verträglich.

Des Weiteren können Punktmutationen auftreten, die zu einer Veränderung des BCR-ABL-Moleküls führen. Imatinib passt dann nicht mehr so gut, und es kommt zu einem Wirkungsverlust. Punktmutationen können aber auch unter einer Therapie mit Nilotinib und Dasatinib auftreten. Wenn die Mutationen unter Imatinib auftreten, kann man fast immer auf Nilotinib oder Dasatinib umstellen. Bei einigen Mutationen kommt eher Nilotinib, bei anderen eher Dasatinib in Frage. Bei Vorliegen der sog. T315I-Mutation wirken weder Imatinib, Nilotinib noch Dasatinib. Über die weitere Therapie muss in diesem Fall ganz individuell entschieden werden (s.u.).

Stammzelltransplantation (SZT)

Bis zum Jahr 2000 wurden alle CML-Patienten, bei denen dies möglich war, stammzelltransplantiert. Nach der Einführung von Imatinib ist die Zahl der Stammzelltransplantationen (SZT)

stark gesunken. Das ist grundsätzlich eine positive Entwicklung, allerdings ist jetzt ein Punkt erreicht, an dem einige Patienten zu spät transplantiert werden. So ist die Zahl der Transplantationen in Blastenkrise und Akzeleration über die Zahl der Transplantationen in chronischer Phase gestiegen. Patienten in Akzeleration oder Blastenkrise haben aber schlechtere Therapieergebnisse unter Stammzelltransplantation. Das heißt, wenn man bereits mit einem oder gar zwei TKI ohne Erfolg behandelt wurde, muss man frühzeitig an die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation denken und einen Spender suchen. In der Zwischenzeit kann man einen weiteren TKI einsetzen. Wenn das Ansprechen wieder nicht gut ist, kann man ggf. direkt zur Stammzelltransplantation übergehen. In der CML-IV-Studie haben einige Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten, u.a. weil sie noch kein großes Vertrauen in Imatinib hatten. Ein anderer Teil der Patienten hatte nicht so gut auf Imatinib angesprochen, und Nilotinib und Dasatinib gab es noch nicht. Das Überleben der transplantierten Patienten ist mit 90% nach drei Jahren sehr gut. Für Patienten in Akzeleration und Blastenkrise ist das Überleben deutlich schlechter – aber besser als mit TKI. Daher sollte eine SZT rechtzeitig erfolgen.

Wenn die Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt

Wenn man eine T315I-Mutation oder gravierende Nebenwirkungen auf TKI hat und nicht stammzelltransplantiert werden kann, ist zum einen Hydroxyurea eine Therapiemöglichkeit, aber auch Interferon ist ein gutes Mittel in einer solchen Situation.

Es gibt außerdem einen ganz neuen TKI: Ponatinib. Dieses Medikament wird gerade in einer Studie untersucht. Es konnten Patienten eingeschlossen werden, die schon zwei TKI erfolglos eingenommen haben, sowie Patienten, bei denen die T315I-Mutation aufgetreten ist. Inzwischen ist die Studie geschlossen. Es zeigte sich, dass es sehr gute Ansprechraten und sogar einen hohen Anteil kompletter zytogentischer Remissionen gab. Die Herstellerfirma strebt die Zulassung an, 2012 ist voraussichtlich damit zu rechnen.

Therapietreue, Compliance, Adhärenz

Der Begriff „Compliance“ bedeutet „Therapietreue“ und ist für viele geläufiger als der Begriff „Adhärenz“. Es gibt eine Studie aus England, in der Patienten ohne ihr Wissen eine Medikamentendose gegeben wurde, die automatisch registrierte, wenn sie aufgeschraubt wurde. Nach drei Monaten haben die Patienten die Dose abgegeben. So zeigte sich z.B. bei einigen Patienten, dass sie nicht an 90 Tagen, sondern

nur an 70 Tagen geöffnet wurde. Die Dose war aber trotzdem leer. Die Ergebnisse sind lehrreich, denn es stellte sich heraus, dass es einen starken Zusammenhang zwischen Therapietreue und Therapieansprechen gab. **95%** der Patienten, die mehr als 90% der Tabletten eingenommen haben, haben die gute molekulare Remission erreicht, aber nur **25%** der Patienten, die weniger als 90% der Tabletten eingenommen haben.

Das Thema Therapietreue muss Ärzten und Patienten noch viel bewusster werden. Jeder Patient sollte für sich persönlich überlegen, wie er sich bisher hinsichtlich der Therapietreue verhalten hat. Ganz wichtig ist, dem Arzt ehrlich zu antworten, wenn er nachfragt, z.B. dass man die Tablette fünfmal vergessen hat oder dass man die Tablette aus bestimmten Gründen nicht nehmen konnte oder wollte. Es kommt auch vor, dass Patienten, die durch das Medikament Ödeme um die Augen haben und am Wochenende ausgehen wollen, sog. „Weekend-Holidays“ nehmen. Das sollte man auf jeden Fall mit dem Arzt besprechen, und auch die Ärzte müssen die Patienten zunehmend darauf ansprechen.

Ausblick: Heilung?

In einer französischen Studie (**STIM-Studie**, „Stopp Imatinib“) wurde an 100 Patienten untersucht, ob man Imatinib absetzen kann. Die Patienten mussten für mindestens zwei Jahre in kompletter molekularer Remission (**CMR**) sein. Dann wurde Imatinib unter monatlicher Kontrolle der PCR-Werte (= molekulares Monitoring) abgesetzt. Die Nachbeobachtungszeit liegt bei 21 Monaten, und es zeigte sich, dass innerhalb von sechs Monaten viele Patienten einen *molekularen* Rückfall bekommen haben, d.h. der PCR-Wert ist wieder gestiegen. Auf der anderen Seite ist es aber bei **knapp 40%** der Patienten bisher nicht zu einem molekularen Rückfall gekommen.

In Deutschland wurde in einer Studie eine Erhaltungstherapie mit Interferon geprüft. Die Patienten wurden mit Imatinib plus Interferon behandelt und haben später Imatinib, als sie in sehr guter Remission waren, abgesetzt. Die Behandlung mit Interferon wurde in niedriger Dosis fortgesetzt. Ca. ein Viertel der Patienten hatte einen *molekularen* Rückfall, die übrigen Patienten sind weiter in Remission.

Trotz dieses vielversprechenden Ergebnisses ist dringend davon abzuraten, einen Absetzversuch außerhalb einer kontrollierten Studie zu machen.

Es ist zurzeit eine europäische Studie zu diesem Thema in Planung (**EUROSKI-Studie: European Stop Kinase-Inhibitor**).

Akute myeloische Leukämie (AML)

aus: DLH-Info 46, Aufbereitung des Vortrags „Akute Myeloische Leukämie“ auf dem DLH-Patienten-Kongress, 18./19. Juni 2011 in Würzburg; Referent: Prof. Dr. Hubert Serve, Direktor der Medizinischen Klinik II (Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie, Infektiologie), Klinikum der Johann-Wolfgang Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: serve@em.uni-frankfurt.de

Einleitung

Bei der Akuten Myeloischen Leukämie (AML) handelt es sich um Krebs der Blutbildung. Das Knochenmark ist bei einer AML dazu gezwungen, nur noch unreife weiße Blutkörperchen zu produzieren. Die Erkrankung verläuft akut, weil sich die Symptome sehr schnell entwickeln. Zwei Drittel aller Patienten sind älter als 60 Jahre. Das heißt, es gibt relativ wenige junge Patienten mit AML. Etwa drei Patienten pro Jahr und 100.000 Einwohner erkranken, AML ist also eine seltene Erkrankung. Da es heute gelingt, viele Patienten zu heilen, gibt es immer mehr Patienten, die diese Krankheit überlebt haben.

Die AML entsteht durch Schäden im Erbgut (DNA) einer Knochenmarkzelle, die noch sehr viel Entwicklungspotenzial hat. Wahrscheinlich ist es so, dass die AML nicht durch eine einzige Veränderung in der DNA entsteht, sondern durch eine Serie von Veränderungen, die zufällig in einer Zelle zusammen kommen. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist sehr gering, aber da jeden Tag viele neue Blutzellen gebildet werden, kann auch bei einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit dieses Restrisiko dazu führen, dass eine AML auftritt.

Blutzusammensetzung und Blutbildung

Die roten Blutkörperchen sind die einzigen Zellen im Körper ohne Zellkern und haben eine sehr spezialisierte Aufgabe: Sie sind für den Sauerstofftransport zuständig und sorgen dafür, dass unser Blut rot ist. Die weißen Blutkörperchen bilden, wenn sie in großer Ansammlung vorhanden sind, eine weiße Masse. Sie sind zuständig für ganz verschiedene Aspekte der Abwehr von Eindringlingen in unseren Körper. Die Blutplättchen sind notwendig, um die Gefäße dicht zu halten. Sie sorgen dafür, dass, wann immer irgendwo ein Defekt im Gefäßsystem entsteht, dieser schnell wieder verschlossen wird.

Diese zellulären Elemente des Blutes, die Blutzellen, befinden sich in einer Flüssigkeit, die Blutplasma genannt wird. Die Blutzellen werden im Knochenmark gebildet. Das rote (blutbildende) Knochenmark befindet sich beim Erwachsenen im Brustbein, in den Wirbelkörpern, in den Beckenschaukeln, in den Oberschenkel- und Oberarmköpfen. Beim Embryo ist sogar die Leber für die Blutbildung zuständig, und des-

wegen ist es so, dass man häufig bei Bluterkrankungen eine Reaktivierung der Blutbildung in der Leber findet. Das ist der Grund, warum viele Menschen mit Leukämie eine vergrößerte Leber haben. Auch die Milz kann aufgrund von Ersatzblutbildung vergrößert sein. Beim Gesunden ist die Blutbildung auf das Knochenmark beschränkt. Die Zellen im Knochenmark sind andere, als die, die man im Blutbild sieht. Sie sind viel verschiedenartiger.

Das ganze Blutbildungssystem ist darauf ausgerichtet, mit relativ hoher Geschwindigkeit Blutkörperchen bilden zu können. So produzieren wir jeden Tag allein über 100 Milliarden weiße Blutkörperchen neu. Wenn hier etwas nicht genau funktioniert, dann produzieren wir zu viele oder zu wenige. In unserem Knochenmark gibt es Blutstammzellen, und aus diesen hundert bis zweihundert Zellen werden immer wieder neue Blutzellen gebildet. Selbst von diesen wenigen Zellen ist nur ein Teil aktiv, der Rest ist Reserve. Bei jedem Zellteilungsschritt lernen die Zellen etwas dazu und verändern ihr Aussehen. Erst wenn die Zellen fertig ausgebildet sind, treten sie aus dem Knochenmark aus und gehen in das Blut über.

Diagnostik

Das Knochenmark kann man untersuchen, indem man mit einer speziellen Nadel eine Probe aus dem Beckenkamm entnimmt. Eine akute Leukämie im Knochenmark zu erkennen, ist in der Regel nicht schwierig. Man sieht nicht das bunte Bild verschiedenartiger Zellen im Knochenmark wie beim Gesunden, sondern viele sehr ähnliche Zellen: die Leukämiezellen, die auch als "Blasten" bezeichnet werden. Die Zellen vermehren sich sehr schnell und reifen nicht aus. Die normale Blutbildung ist gestört. Die Leukämiezellen treten oft, aber nicht immer, ins Blut über. Bei manchen Patienten sind sehr viele Leukämiezellen im Knochenmark, ohne dass man sie im Blut findet, weil sie nicht aus dem Knochenmark austreten.

Symptome

Das Knochenmark hat bei einer AML schnell nicht mehr genug Platz für die normale Blutbildung. Die Leukämiezellen nehmen immer weiter zu, während die normalen roten und weißen Blutkörperchen sowie Blutplättchen zunehmend fehlen. Die Patienten entwickeln entsprechende Symptome, die auf den Mangel an funktionstüchtigen Blutzellen zurückzuführen sind [vgl. Abb.24].

Behandlung

Die Chemotherapie ist immer noch das Rückgrat der AML-Therapie. Zu Beginn werden zwei Zyklen Chemotherapie durchgeführt - das ist die sog. **Induktionstherapie**. Mit dieser Thera-

pie versucht man, die Patienten in eine komplette Remission zu bringen, d.h. das Knochen-

MANGEL AN WEISSEN BLUTKÖRPERCHEN	MANGEL AN ROTEN BLUTKÖRPERCHEN	MANGEL AN BLUTPLÄTTCHEN
Abwehrschwäche	Anämie	Blutungsneigung
Lang anhaltende Erkältungen	Müdigkeit	Vermehrte blaue Flecken
Appetitlosigkeit	Atemnot bei Belastung	Kleine Einblutungen in die Haut (Petechien)
Gewichtsverlust		Nasen- und Zahnfleischbluten
Wundheilungsstörungen		Verlängerte Blutungen bei Verletzungen

Symptome, die auf den Mangel an funktionstüchtigen Blutzellen zurückzuführen sind.

mark wird soweit von der Leukämie gereinigt, dass sich das normale Blut wieder bilden kann. Wenn man danach mit der Behandlung aufhört, kommt die Leukämie bei allen Patienten wieder. Man muss also bei jedem Patienten eine weitere Therapie zur Remissionserhaltung durchführen. Mit der sog. **Konsolidierungs-Chemotherapie** wird der erreichte Therapieerfolg „gefestigt“. Eine **Erhaltungs-Chemotherapie** ist nicht so hoch dosiert, dafür gibt man sie über einen längeren Zeitraum. Wenn die Chemotherapie mit relativ wenigen Komplikationen durchlaufen wurde und keine schweren Infektionen aufgetreten sind, dann kann man – vor allem wenn die Patienten jünger sind - eine Stammzelltransplantation in Erwägung ziehen. Die **allogene Stammzelltransplantation** (von einem Familien- oder Fremdspender) ist die Therapie, von der wir wissen, dass sie die beste Therapie zur Vorbeugung eines Rückfalls einer Leukämie ist. Das Problem ist, dass die allogene Stammzelltransplantation für die Patienten eine sehr belastende Therapie ist, vor allem für ältere. Manche Patienten glauben, dass alles wieder gut ist, wenn sie transplantiert sind. Man kann sich damit aber auch eine Menge anderer Probleme einhandeln. Also kommt die Stammzelltransplantation nur in Frage, wenn das Risiko eines Rückfalls höher ist als das Risiko der Transplantation. Man muss Nutzen und Risiko immer gegeneinander abwägen. Von der **allogenen** Stammzelltransplantation ist die **autologe** Stammzelltransplantation abzugrenzen. Hierbei werden nach Hochdosistherapie eigene zuvor gesammelte Stammzellen übertragen. Diese Form der Stammzelltransplantation spielt heute eine untergeordnete Rolle in der Therapie der AML.

Prognose

Die Prognose bei einer AML-Erkrankung wird zum einen durch das Alter des Patienten bestimmt, durch evtl. vorliegende Begleiterkrankungen, aber ganz besonders auch dadurch, welcher Art die DNA-Schäden in den Leukämiezellen sind. Diese Schäden nennt man das „molekulare Profil“. Bei einem sehr günstigen Profil können über 80% der Patienten geheilt werden, bei einem sehr ungünstigen Profil kann es sein, dass mit Chemotherapie nicht viel ausgerichtet werden kann. Die Spannweite der prognostischen Kenngrößen, die man in Betracht ziehen muss, ist sehr groß. Es sind inzwischen so viele, dass es immer schwieriger wird, genau zu sagen, ob der Patient eine gute oder eine schlechte Prognose hat. Besonders hervorzuheben sind die sog. **FLT3-Mutationen**. Dabei handelt es sich um Mutationen in bestimmten Rezeptoren (eine Art „Antennen“ für Wachstumssignale). Die Mutationen kann man untersuchen, und man kennt inzwischen ca. 30 verschiedene Molekülveränderungen (siehe hierzu auch Abschnitt „Neue Substanzen“).

Strahlentherapie

Manchmal bilden sich bei AML-Patienten Tumorzellansammlungen, so genannte Chlorome. Diese kann man sehr gut mit einer Bestrahlung behandeln.

Allogene Stammzelltransplantation

Bei dieser Behandlung gibt man dem Patienten eine Ganzkörperbestrahlung und/oder eine Chemotherapie und schafft damit Platz im Knochenmark. Dann überträgt man dem Patienten Spenderstammzellen mittels einer Transfusion in die Vene. Die Zellen wandern in die Knochen und führen dazu, dass wieder Blut gebildet wird. Wir wissen heute, dass die vorgeschaltete Chemo-/Strahlentherapie nicht das einzig Entscheidende ist. Aber durch diese sog. Konditionierung kann die Leukämie-masse, die Tumormasse, deutlich verringert werden.

Die Patienten bekommen mit den Stammzellen auch ein neues Immunsystem, das den Empfänger als fremd erkennt. Damit ist nicht nur eine schädliche Wirkung, die sog. Transplantat-gegen-Empfänger-Krankheit (Graft versus Host Disease, kurz: GvHD), verbunden, vielmehr richten sich die Immunzellen auch gegen ggf. verbliebene Leukämiezellen. Dieser Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (Graft versus Leukemia Effect, kurz: GvL) ist das wichtigste Prinzip bei der allogenen Stammzelltransplantation. Man hat festgestellt, dass eine Transplantation von Stammzellen eines eineiigen Zwillingen weniger wirksam ist als eine allogene Transplantation von Stammzellen eines anderen Geschwisters. Eineiige Zwillinge haben

exakt die gleichen Gewebemerkmale (sog. HLA-Merkmale), und wenn man einem Patienten Stammzellen von seinem eineiigen Zwilling überträgt, dann wenden sich die Immunzellen nicht gegen die Leukämiezellen und die Rückfallrate ist relativ hoch. Das heißt, der Graft-versus-Leukämie-Effekt ist darauf angewiesen, dass sich Spender und Empfänger etwas unterscheiden, möglichst nicht zu viel, aber auch nicht zu wenig.

Dass bestimmte Gewebemerkmale bei Spender und Empfänger übereinstimmen müssen, hat man erst mit der Zeit gelernt. Bei Geschwistern ist die Wahrscheinlichkeit für eine weitgehende Übereinstimmung der Gewebemerkmale mit 25 % am höchsten.

Gradwanderung zwischen GvL und GvHD

Bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation hat man es also mit einer Gradwanderung zu tun. Einerseits versucht man, den Graft-versus-Leukämie-Effekt zu erhalten, andererseits möchte man die schädliche Graft-versus-Host-Erkrankung möglichst weitgehend unterdrücken. Die GvHD tritt bei etwa 30 bis 60 % der Patienten auf. Die Symptome zeigen sich insbesondere an der Haut und den Schleimhäuten, am Darm und an der Leber. Der Befall des Darms führt zu chronischen Durchfällen und Bauchkrämpfen. Typisch ist auch ein so genanntes Sicca-Syndrom, bei dem die Tränenflüssigkeit versiegt [siccus (lat.) = trocken].

Da die GvHD eine Art Autoimmunerkrankung ist, wird zur Bekämpfung der Symptomatik das Immunsystem unterdrückt - mit Immunsuppressiva, mit Cortison und anderen Medikamenten. Damit schwächt man leider auch die Abwehrkräfte des Patienten. Deswegen haben die Patienten, insbesondere solche mit ausgeprägter chronischer GvHD, häufig Pilzinfektionen und andere schwerwiegende infektiöse Erkrankungen. Die daraus resultierenden Entzündungsreaktionen fördern wiederum die GvHD, was dazu führt, dass die immunsuppressive Therapie intensiviert werden muss. Es ist häufig ein Teufelskreis.

Aus diesem Teufelskreis kann man sich aber befreien. Es gibt eine ganze Reihe von hilfreichen Methoden zur Behandlung der GvHD. Bei der Photopherese zum Beispiel wird das Blut des Patienten mit einer Substanz behandelt, die die Immunzellen lichtempfindlich macht.

Dann werden sie mit UV-Licht bestrahlt, und die Immunzellen sterben ab. Das ist eine sehr schonende Art der immunsuppressiven Therapie. Wichtig ist auch eine intensive Zusammenarbeit zwischen Patient und Zentrum.

Welche AML-Patienten bekommen eine allogene Stammzelltransplantation?

Bei Hochrisiko-AML-Patienten geht man immer mehr dazu über, so schnell wie möglich zu transplantieren, ggf. sogar primär zu transplantieren, ohne vorher erst die gesamte Chemotherapie durchzuführen. Das liegt daran, dass bei Hochrisiko-AML das Rückfallrisiko unter der Standardtherapie sehr hoch ist. Für die Bestimmung des Risikos spielen bestimmte genetische Veränderungen in den Leukämiezellen, wie im Abschnitt „Prognose“ erläutert, eine große Rolle. Man behandelt außerdem alle Patienten mit einer Stammzelltransplantation, die überhaupt nicht auf die Standardtherapie ansprechen, die eine sog. „refraktäre“ Leukämie haben. Das ist eine Entwicklung der letzten fünf Jahre, dass auch Patienten mit einer refraktären Leukämie sehr gut mit allogener Transplantation behandelt werden können. Schließlich stellt ein Rückfall nach zunächst erfolgreicher AML-Therapie einen Grund dar, eine Stammzelltransplantation in Erwägung zu ziehen.

Transplantation bei Älteren

Die wichtigste Entwicklung derzeit ist, dass zunehmend auch ältere Patienten transplantiert werden. Bis zu einem Alter von ca. 70 Jahren kann man die Therapie anbieten, vorausgesetzt der Patient ist ansonsten in einem guten Allgemeinzustand. Die Therapieergebnisse sind besser, wenn vorher möglichst weniger als zwei Chemotherapien gegeben wurden. Ohne Vorschädigungen wird die Transplantation besser vertragen.

DLI – Donor-Lymphozyten-Infusion

Das neue Immunsystem, das dem Patienten mit dem allogenen Stammzelltransplantat übertragen wird, sorgt – wie erläutert – für einen Graft-versus-Leukämie-Effekt. Es gibt Leukämien, bei denen dieser Graft-versus-Leukämie-Effekt ausgeprägter ist als bei anderen. Besonders ausgeprägt ist er bei der Chronischen Myeloischen Leukämie, aber auch bei der AML ist er relativ stark. Wenn sich bei einem Patienten abzeichnet, dass er einen Rückfall bekommt, entnimmt man dem Spender Immunzellen aus dem Blut [Donor-Lymphozyten; donor (engl.) = Spender] und überträgt sie dem Patienten. Rückfälle können sich mit dieser Maßnahme wieder komplett zurückbilden. Man muss sich aber darüber im Klaren sein, dass man damit auch die GvHD-Problematik verstärken kann. Wenn im Rahmen der Diagnostik eine genetische Veränderung in den Leukämiezellen nachgewiesen werden konnte, kann man nach der Transplantation untersuchen, ob diese Veränderung wieder auftaucht. So kann man in vielen Fällen relativ früh erkennen, wenn sich ein Rückfall abzeichnet, deutlich bevor sich eine ausgeprägte Leukämie-Symptomatik entwickelt.

Das ist wichtig, denn die DLI ist besonders wirksam, wenn die Leukämie noch nicht wieder sehr aktiv ist. Wenn keine genetischen Veränderungen in den Leukämiezellen nachgewiesen werden konnten, kann man den so genannten „Chimärismus“ messen, d.h. man kann untersuchen, wie viel Prozent der Blutbildung vom Spender stammt und wie viel vom Empfänger. In der Regel stammt die gesamte Blutbildung nach einer allogenen Stammzelltransplantation vom Spender, es kann aber auch sein, dass noch ein kleiner Anteil der Blutbildung von Empfängerzellen ausgeht. Wenn der prozentuale Anteil der Empfängerblutbildung ansteigt, dann würde man den Verdacht schöpfen, dass etwas nicht in Ordnung ist, dass sich die Leukämie wieder ausbreitet. Eine DLI sollte dann frühzeitig in Erwägung gezogen werden. Es gibt verschiedenste Therapieschemata für frühe Rückfälle, die neben der DLI neue Substanzen einbeziehen (siehe Abschnitt „Neue Substanzen“).

AML-M3 (Promyelozyten-Leukämie)

Die AML-M3, die Promyelozyten-Leukämie, ist eine besondere AML-Variante. Bei der Behandlung dieser Variante kombiniert man ATRA, ein Mittel zur Ausdifferenzierung von Zellen, mit Chemotherapie. Damit hat man die Heilungsraten von 40-50% auf weit über 90% heben können. Dass es nicht 100% sind, liegt im Wesentlichen daran, dass der Verlauf zu Beginn einer AML-M3 sehr dramatisch sein kann. Die Patienten können eine schwere Gerinnungsstörung entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall ist bei einer AML-M3, wenn mit ATRA und Chemotherapie behandelt wurde, relativ gering. Falls es dennoch zu einem Rückfall kommt, gibt es noch eine zweite speziell für die AML-M3 zugelassene Substanz: Arsenitrioxid [Trisenox®]. D.h. man braucht bei Patienten mit AML-M3 in der Regel keine Stammzelltransplantation durchführen. Es gibt inzwischen sogar Studien, in denen eine Kombination aus ATRA und Arsenitrioxid in der Primärtherapie untersucht wird – unter Verzicht auf eine zusätzliche Gabe von Chemotherapie.

Neue Substanzen

Es gibt einige neue Substanzen, die in klinischen Prüfungen untersucht werden. PKC412 (Midostaurin) ist ein FLT3-Hemmstoff, der die klassische Chemotherapie verbessern soll. In der sog. RATIFY-Studie wird PKC412 geprüft. Man muss bei den Patienten allerdings erst untersuchen, ob eine FLT3-Mutation vorliegt (dies trifft auf ca. 30% der AML-Patienten zu), da die Substanz nur bei Veränderungen im FLT3-Rezeptor wirken kann. Eine weitere Substanz ist Sorafenib [Nexavar®], ein Tyrosinkinase-Hemmer, der u.a. auch eine hemmende Wir-

kung auf FLT3 hat. Der größte Hoffnungsträger zurzeit ist AC220, ebenfalls ein FLT3-Hemmstoff. Bei der Primärtherapie einer AML wird AC220 in Kombination mit Chemotherapie verabreicht, im Rückfall bekommt der Patient die Substanz als Monotherapie.

5-Azacitidin [Vidaza®] ist ein vergleichsweise neues Medikament aus der Gruppe der „demythylierenden“ Substanzen. Der Wirkmechanismus basiert auf einer Reaktivierung von Genen, die für eine Ausreifung von Zellen sorgen. In einer aktuellen Studie wird bei älteren AML-Patienten der Effekt von 5-Azacitidin – zusätzlich zur Chemotherapie – untersucht. Die Patienten bekommen vor der Chemotherapie fünf Tage lang 5-Azacitidin. Ein anderer neuer Ansatz ist die Kombination der Donor-Lymphozyten-Infusion mit Azacitidin. In einer aktuellen Studie wird den Patienten mit beginnendem Rückfall nach Stammzelltransplantation zunächst Azacitidin verabreicht und dann eine DLI gegeben. Panobinostat ist eine neue Substanz aus der Gruppe der sog. Histone-Deacetylase-Hemmer (HDAC-Hemmer). Auch hier sorgt der Wirkmechanismus dafür, dass über eine Reaktivierung bestimmter Gene die Ausreifung von Zellen gefördert wird. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass diese Substanz auch die GvHD positiv beeinflussen kann. In einem neuen Konzept wird daher der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Panobinostat ca. drei Monate nach der allogenen Transplantation untersucht.

Ausblick

In der Zukunft müssen weiterhin, wie auch schon in den letzten zwanzig Jahren, klinische Studien bei der AML durchgeführt werden. Nur so kann die Behandlung der AML verbessert werden. Es müssen außerdem neue Substanzen entwickelt werden. Ein Trend in der Leukämiebehandlung ist, dass immer mehr Leukämietyp-spezifische Therapien entwickelt werden.

[Infos zu aktuellen AML-Studien:

www.kompetenznetzleukaemie.de]

Kutane B-Zell-Lymphome – eine maligne Erkrankung mit meist exzellenter Prognose

aus: DLH-Info 44; ein Beitrag von Priv.-Doz. Dr. Chalid Assaf, Direktor der Klinik für Dermatologie, Helios Klinikum Krefeld, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld, Tel.: 02151 - 32-2881, Fax: 02151 - 32-2889, E-Mail: chalid.assaf@helios-kliniken.de

Primär kutane Lymphome stellen eine heterogene Gruppe von extranodalen Lymphomen dar, d.h. Lymphomen, die nicht primär im Lymphknoten entstehen. Die Bezeichnung „kutan“ ist abgeleitet vom lateinischen Wort „cutis“ (= Haut). Primär kutane Lymphome treten

also in der Haut auf und bilden nach den Magen-Darm-Lymphomen die zweithäufigste Gruppe extranodaler Lymphome. Sie werden nach der WHO-EORTC-Klassifikation der kutanen Lymphome eingeteilt, die auf einer genauen Zuordnung sowohl der klinischen als auch der feingeweblichen Befunde basiert. Die meisten Subtypen zeigen einen langsamen Verlauf mit insgesamt guter Prognose und bedürfen daher keiner aggressiven Therapie.

Die Anzahl der Neuerkrankungen an kutanen Lymphomen steigt und wird auf 1 Neuerkrankung pro Jahr und 100.000 Einwohner geschätzt (Weinstock et al.). Im Gegensatz zu den nodalen Lymphomen (Lymphome, die primär im Lymphknoten entstehen) handelt es sich bei den primär kutanen Lymphomen überwiegend um T-Zell-Lymphome (65 %) und zu einem deutlich geringeren Anteil um B-Zell-Lymphome (25 %). Der Rest verteilt sich auf seltene Lymphome, die von sog. NK-Zellen (Natural-Killer-Zellen) oder plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDC) ausgehen.

Im vorliegenden Beitrag liegt der Schwerpunkt auf den primär kutanen B-Zell-Lymphomen. Sie unterscheiden sich sowohl bezüglich der Prognose als auch der Therapie sehr von den häufigeren nodalen B-Zell-Lymphomen, was den Patienten oft nicht bekannt ist. Bei den kutanen B-Zell-Lymphomen lassen sich zwei gering bösartige (niedrig-maligne) kutane B-Zell-Lymphom-Varianten mit exzellenter Überlebensprognose, nämlich das Keimzentrumslymphom und das Marginalzonenlymphom, von den aggressiven kutanen B-Zell-Lymphomen des Unterschenkels (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom „leg-type“) mit nur mittlerer Überlebensrate unterscheiden. Die Namensgebung der kutanen B-Zell-Lymphome basiert auf dem feingeweblichen Muster, das neben weiteren Charakteristika aus molekularbiologischen Untersuchungen und der Immunhistologie die Basis der Diagnose darstellt. Zusätzlich ist neben der üblichen Ausbreitungsdiagnostik (Ultraschalluntersuchungen von Bauch und Lymphknoten, Röntgenuntersuchung des Brustkorbs, ggf. CT) zum Ausschluss einer sekundären Hautbeteiligung bei Vorliegen eines nodalen B-Zell-Lymphoms oder einer B-Zell-Leukämie (z.B. CLL) eine Knochenmarksbiopsie angezeigt.

Primär kutane Keimzentrumslymphome zeigen sich meistens als derbe Knoten, die typischerweise im Bereich des behaarten Kopfes und des Nackens lokalisiert sind. Die Hautinfiltrate können sich auch auf die Extremitäten ausbreiten. Eine Ausbreitung auf die Lymphknoten und Organe ist extrem selten. Dies erklärt die sehr gute Prognose dieser Patienten

mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von mehr als 95 %.

Auch das **primär kutane Marginalzonenlymphom** präsentiert sich meist mit flachen Knoten, die überwiegend am Stamm und den Extremitäten lokalisiert sind. Auch hier werden in der Regel weder die Lymphknoten noch die Organe befallen, so dass die Prognose bei diesem Lymphom ebenfalls mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von mehr als 98 % exzellent ist. Aufgrund des schleichenden Verlaufs sowohl bei den primär kutanen Keimzentrums- als auch Marginalzonenlymphomen werden vergleichsweise „milde“ Therapien eingesetzt. Bei kleinem Befall kommt in erster Linie die chirurgische Entfernung oder die lokale Unterspritzung mit dem Kortikoid Triamcinolon, bei größerem Befall eine Strahlentherapie in Betracht (Röntgenweichstrahltherapie oder schnelle Elektronen). Alternativ werden Injektionen von Interferon- α direkt in den Befall oder Rituximab als intravenöse Infusion gegeben. Nur bei Befall außerhalb der Haut ist primär eine intravenöse Gabe von Rituximab in Kombination mit einer Polychemotherapie (R-CHOP) angezeigt. Das aggressive primär kutane **diffus großzellige B-Zell-Lymphom „leg type“** zeigt sich meist mit roten, häufig über die ganze Region verteilten Knoten im Bereich der Unterschenkel und tritt vor allem bei älteren Patientinnen auf (im Mittel älter 55 Jahre). Es kommt meist innerhalb relativ kurzer Zeit zu einem Lymphknoten-Befall und später auch zu einer Organbeteiligung. Diese Erkrankung ist mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet, weswegen sie von Anfang an intensiv behandelt wird. Es wird eine Strahlentherapie empfohlen oder alternativ die intravenöse Gabe von Rituximab in Kombination mit einer Polychemotherapie (R-CHOP).

Fazit

Die Therapie kutaner B-Zell-Lymphome beruht auf der exakten Einordnung der verschiedenen Typen nach der WHO-EORTC-Klassifikation. Bei der Behandlung werden intraläsionale und systemische Therapieansätze unterschieden, d.h. Medikamente können direkt in den Befall gespritzt oder intravenös verabreicht werden. Aufgrund der Seltenheit und der unterschiedlichen Ausprägung der Erkrankung bedürfen Patienten mit kutanen Lymphomen einer engmaschigen Betreuung in erfahrenen Therapiezentren in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Hautärzten und Onkologen, um das vorhandene hohe Potenzial der zurzeit zur Verfügung stehenden Therapeutika auszuschöpfen.

Informationsbroschüren für Patienten und Angehörige

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

Haut-Lymphome Ratgeber für Patienten

Dieser 20-seitige Ratgeber gibt einen Überblick über die verschiedenen B- und T-Zell-Lymphome der Haut, die Prognose und die Therapiemöglichkeiten.

DLH-Geschäftsstelle, Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn, Tel. 02 28 – 33 88 92 00, E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de

Allogene Transplantation von Stammzellen aus Knochenmark und Blut - Informationen zum Ablauf und zur Zeit danach

Dieser Ratgeber richtet sich an Patienten und Angehörigen und vermittelt Informationen und Hilfestellungen zur Transplantation und zur Zeit danach, damit die Betroffenen möglichst einfach und sicher wieder in ihr gewohntes Leben zurückfinden. Beschrieben werden u.a. die Spendersuche, der Ablauf einer Transplantation, aber auch mögliche Komplikationen und Therapienebenwirkungen. Des Weiteren werden unterschiedliche Hilfsmöglichkeiten bei seelischen Problemen wie psychoonkologische Unterstützung und Entspannungstechniken vorgestellt. Im Kapitel sozialrechtliche Informationen werden Themen wie z.B. die berufliche Wiedereingliederung, die Beantragung einer Pflegestufe bzw. eines Schwerbehindertenausweises und Zuzahlungen behandelt. Zum Thema Ernährung werden grundsätzliche Regeln zum Einkauf und zur Lagerung von Lebensmitteln erläutert, eine Tabelle mit geeigneten bzw. ungeeigneten Lebensmitteln soll eine Orientierungshilfe bieten. In dem Kapitel Nachsorge geht die Broschüre ausführlich auf die Zeit nach der Krankenhausentlassung ein und gibt Tipps und Empfehlungen, die die Rückkehr in den Alltag erleichtern sollen. Abschließend werden auch die Teilnahme an einer klinischen Studie und das Thema Partnerschaft behandelt. Im Anhang befinden sich ein Glossar, Internet – Adressen und Literaturtipps.

Band 1 der Reihe „Der Rote Ratgeber“, 120 Seiten, DKMS Stiftung Leben Spenden, Kressbach 1, 72072 Tübingen, Tel. 0 70 71 – 9 43-0, E-Mail: stiftung@dkms.de

Aktuelle Lymphom-Studien 2012

Das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) hat seine Broschüre „Aktuelle Lymphom-Studien“ in einer Neuauflage veröffentlicht. Auf 48 Seiten informiert das Heft Ärzte, Lymphom-Patienten und ihre Angehörigen über die wichtigsten Therapie-Studien der KML-Studien-

gruppen. Einleitend werden die Bedeutung und die Hintergründe klinischer Studien erläutert. Ein umfangreiches Glossar der wichtigsten Fachbegriffe rundet die Information ab.

Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.,
Tel. 02 21 – 4 78 74 00,
E-Mail: lymphome@uk-koeln.de

Ratgeber für Patienten nach allogener Knochenmark- und Stammzelltransplantation

Der 92-seitige, überarbeitete Ratgeber will Patienten, Angehörige aber auch im Bereich Medizin Tätige über die Besonderheiten nach allogener Transplantation informieren und über entsprechende Vorsichtsmaßnahmen und Nachsorgeuntersuchungen aufklären, da auch nach überstandener Transplantation mittel- und langfristig bestimmte Probleme auftreten können. In der 2. Auflage wurden berücksichtigt die „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“ (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut) und Änderungen bei den Impfpfehlungen (Konsensuspapier der deutsch-österreichischen-schweizerischen Arbeitsgruppe GvHD [GvHD = Graft versus Host Disease]).

DLH-Geschäftsstelle, Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn, Tel. 02 28 – 33 88 92 00, E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de

Der richtige Weg zum richtigen Hilfsmittel

Die Broschüre 16-seitige erklärt, welche Produkte als Hilfsmittel anzusehen sind und wie der Weg von der ärztlichen Verordnung, über die Gesetzliche Krankenversicherung bis zum Leistungserbringer verläuft. Das Widerspruchsverfahren und eine Klage vor dem Sozialgericht kurz dargestellt. Im Anschluß an die allgemeinen Ausführungen wird anhand eines Beispiels die Umsetzung in die Praxis verdeutlicht.

Netzwerk Selbsthilfe und Ehrenamt Kreis Steinfurt,
Am Markt 2-4, 48282 Emsdetten,
Tel. 0 25 72 – 9 60 16 84,
E-Mail: netzwerk-steinfurt@paritaet-nrw.org

In Vivo

Diagnose Lymphknotenkrebs: erforscht und durchlebt

Der Autor, der das Pseudonym Paul Paulson verwendet, ist Molekularbiologe und schreibt seine Doktorarbeit über Lymphome. Ein Jahr später erkrankt er selbst an einem Lymphom und entscheidet sich aufgrund seiner fachlichen Kenntnisse nicht nur die derzeit (2002) verfügbaren Standardtherapien zu nutzen. Vielmehr setzt er zunächst auf eine experimentelle Behandlungsform.

Paul Paulson berichtet von seinem „gesunden“ Leben, von seinen Träumen und Hoffnungen und wie sich diese durch die Diagnose „Lymphom“ und die Zeit der Therapie verändern.

Auch wenn es sich bei diesem Erfahrungsbericht um eine persönliche Einzelfallschilderung außerhalb der Standardtherapie handelt und somit auf andere Patienten nicht übertragbar ist, ist das Buch lesenswert. Es beschreibt alle Höhen und Tiefen während der Therapie, wie der Autor wieder ins Leben zurückfindet, eine neue Liebe findet und heute als Molekularbiologe in der Leukämie- und Lymphomforschung arbeitet.

Paul Paulson möchte mit seinen Erfahrungen, die er während der Krankheit und Therapie gemacht hat, anderen Betroffenen eine Hilfestellung bei der Krankheitsbewältigung bieten und wie er es nennt, Anregungen für einen kreativen Umgang mit der Krise geben.

In einem wissenschaftlichen „Anhang“ des Buches vermittelt der Koautor Michael Hummel, Professor für experimentelle Hämatopathologie an der Charité in Berlin entsprechende Hintergrundinformationen zum Immunsystem, um die im Buch beschriebenen, unkonventionellen Therapien besser verstehen zu können. Es macht Mut zu sehen, wie sich die medizinische Forschung in den letzten Jahren weiter entwickelt hat und somit eine Grundlage schafft, damit auch die durch konventionelle Chemotherapie nicht heilbaren Lymphom-Formen durch andere Behandlungsstrategien heilbar werden.

Termine 2012

Termine Münster

- 12.07.2012: offenes Gruppentreffen
18.08.2012: Treffen für Patienten nach einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation, **16.00 Uhr**
- September: kein Gruppentreffen
09.10.2012: Treffen für AML-Patienten
08.11.2012: Gruppentreffen nach Vereinbarung
13.12.2012: Gruppentreffen nach Vereinbarung
- Treffpunkt: 18.30 Uhr,
Bibliothek Raphaelsklinik
Münster, Loerstr. 23
(5.Etage Altbau)

Termine Nürnberg

- 28.09.2012: offenes Gruppentreffen,
15.30 Uhr
23.11.2012: offenes Gruppentreffen
Treffpunkt: 15.00 Uhr, Kath. Stadtkirche Nürnberg, Vordere Sterngrasse 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

1./2.09.2012, Darmstadt

Waldenström-Informationstag für Patienten und Angehörige

Nähere Informationen und Anmeldung:
Leukämiehilfe RHEINMAIN,
Tel. 0 61 42 – 3 22 40 [8:30 – 12:30 Uhr]
oder 0 61 42 - 3 21 23 [übrige Zeit],
E-Mail: buero@lhrm.de

15.09.2012, Mainz

Patienten-Kongress des Patientenbeirats der Deutschen Krebshilfe

Nähere Informationen:
kostenlose Hot-Line: 08 00 – 7 77 66 69,
E-Mail: info@onkologisches-forum.de

15.09.2012, 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

22.09.2012, München

11. Krebs-Informationstag des Vereins „lebensmut e.V.“

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

30.09.2012, Heidelberg

Patiententag im Rahmen der Myelomtage

Nähere Informationen und Anmeldung:
Kongress- und Kulturmanagement GmbH,
Tel. 0 36 43 – 2 46 80, E-Mail: info@kuk.de

Kosten: 20 € pro Patienten, Patient und ein Betreuer 35 €

20. Oktober 2012, Stuttgart

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

Nähere Informationen:
www.haematologie-onkologie-2012.de

**Das Team der S.E.L.P. e.V.
wünscht Ihnen eine erholsame
Sommerzeit!**