

Rundbrief 41

Münster - Nürnberg

Münster, im Februar 2013

In eigener Sache

Dr. Kratz-Albers neues Beiratsmitglied



Wir freuen uns, Dr. Karsten Kratz-Albers als neues Beiratsmitglied begrüßen zu dürfen. Dr. Kratz-Albers studierte in Münster Medizin und arbeitete bis 2002 als Assistenzarzt in der Uniklinik

Münster UKM). Seit 2003 ist er als niedergelassener Hämato-Onkologe in Münster tätig. Er begleitet seit vielen Jahren Fort- und Weiterbildungen für Medizinische Fachangestellte und Pflegekräfte und präferiert die Verknüpfung ambulanter und stationärer Versorgung bei onkologischen Patienten. Zudem ist Dr. Kratz-Albers seit 2008 als Palliativmediziner tätig.

Desweiteren gehören dem Beirat an: Prof. Dr. W. Berdel (Direktor d. Medizinischen Klinik A, UKM), Prof. Dr. Th. Büchner (em. Oberarzt, UKM), Dr. P. Koch (Studienleiter gastrointestinale Lymphome, UKM) und em. Prof. Dr. R. Toellner (ehem. Direktor d. Inst. für Theorie u. Geschichte d. Medizin).

Jahreshauptversammlung 2013

Die Jahreshauptversammlung 2013 findet am **14. März um 18.30 Uhr** in der Universitätsklinik Münster statt. Im Anschluß hält die niedergelassene Ärztin Nicole Domine-Rensen einen Vortrag über „**Langzeitfolgen von Chemo- und / oder Strahlentherapie**“ und steht für Fragen zur Verfügung.

Gruppentreffen im Wechsel im Universitätsklinikum Münster und Raphaelsklinik

Um den unterschiedlichen Bedürfnissen der Patienten Rechnung zu tragen, finden die Gruppentreffen in den **geraden** Monaten (Feb., April, Juni, Okt.) in der Raphaelsklinik und in den **ungeraden** Monaten (März, Juli, Nov.) in der Uniklinik Münster statt. Beginn ist jeweils um 18.30 Uhr (siehe auch S. 16, Termine).

Dank an unsere Spender

Wir bedanken uns ganz herzlich bei allen unseren Spendern und Förderern für ihre Unterstützung. Dank all denen, die anlässlich eines Geburtstages, eines Jubiläums o.ä. zugunsten des Vereins auf Geschenke verzichtet haben.

Unser ganz besonderer Dank und unser Mitgefühl gelten aber denjenigen von Ihnen, die zu Kondolenzspenden zugunsten der S.E.L.P. e.V. aufgerufen haben.

Ein großes Dankeschön an die DKMS STIFTUNG LEBEN SPENDEN

Ganz besonders bedanken möchten wir uns für die langjährige Unterstützung unseres Vereins durch die DKMS Stiftung Leben Spenden, die mit ihrem Personalkostenzuschuß ganz maßgeblich zum Fortbestand des Vereins beiträgt.

Nochmals Dank an alle, denn ohne ihre finanzielle Unterstützung wäre es unmöglich, unsere Arbeit fortzusetzen!

760 Euro beim Handorfer Herbst erstrampelt



(v.l.n.r.) Siggie Spiegelburg, Ex-Rennrad-Profi Christian Wegmann, Rudolf Wegmann und Wolfgang Hölker

Beim diesjährigen Handorfer Herbst veranstaltete die Kaufmannsgilde Handorf eine Spendenaktion zu unseren Gunsten. Am Stand von Zweirad Hansen haben zahlreiche Promis aus

Münster sowie Marktbesucher auf zwei Ergometern insgesamt 240 km zurück gelegt und so 760 Euro für uns eingefahren.

In die Pedalen getreten haben auch Prof. Gerd Althoff, Markus Lewe, Thomas Marquard, Tatjana Pinto, Ruprecht Polenz, Josef Rickfelder, Christoph Strässer, einige Spieler von Preußen Münster und zwei Spielerinnen vom USC. Herzlichen Dank den Initiatoren und allen Radlern!

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

2012 erhielten wir **760,16 €** an Pauschalförderung (2011: 585,20 €).

An Projektförderung bekamen wir **2.182,43 €** 250,-- € AOK Nordwest, 250,-- € Barmer GEK, 250,-- € BKK ARGE NRW, 200,-- € DAK, 152,80 € IKK Classic, 175,-- € Knappschaft-Bahn-See Bochum, 435,-- € Landwirtschaftliche Krankenkasse NRW, 469,63 € Novitas BKK

Ergebnisse unserer Befragung

Herzlichen Dank Allen, die sich an unserer Befragung beteiligt haben (44 von 355 Angeschriebenen).

Hier die wichtigsten Ergebnisse:

Die **Gruppentreffen** sollen alle 2 – 3 Monate stattfinden. Gewünscht werden sowohl „offene“ Treffen als auch krankheitsspezifische, bei denen sich Patienten mit gleicher Erkrankung austauschen können. Das Interesse an einem **Sommerfest** ist gering, allerdings sollen die Gruppentreffen auch dem geselligen Beisammensein dienen. Im Anschluß an die **Jahreshauptversammlung** wird ein medizinischer Vortrag gewünscht, die Anfangszeit 18.30 Uhr wird als passend erachtet. Die **Vereinsrundbriefe** werden als interessant und gut betrachtet.

Neue Kontonummer

Da die Volksbank seit dem 01.11.2012 auch von gemeinnützigen Organisationen Kontoführungsgebühren erhebt, haben wir alle Konten zusammengeführt. **Wichtig für die Mitglieder, die ihren Beitrag nicht einziehen lassen sondern selbst überweisen:** es existiert nur noch das Konto **2722 004 600** (BLZ ist geblieben: 401 600 50)

Kontaktwunsch

Eine Patientin mit Essentiellen Thrombozytämie (ET), Diagnose vor ca. 20 Jahren und bisher ohne Behandlung sucht in Münster und Umgebung Gleichbetroffene zum (telefonischen) Austausch.

Wer zur Kontaktaufnahme bereit ist, melde sich bitte in der Geschäftsstelle.

Interessante Meldungen

Langfristige Verordnung von Heilmitteln möglich

Patienten mit schweren dauerhaften funktionellen oder strukturellen Schädigungen können auf Antrag von der gesetzlichen Krankenkasse Physikalische Therapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie sowie Ergotherapie langfristig, d.h. für mindestens ein Jahr genehmigt bekommen.

Der Gemeinsame Bundesausschuß (G-BA) hat dazu im November 2012 ein Merkblatt auf seiner Internetseite (www.g-ba.de/downloads/40-268-2117/HeilM-RL_Merkblatt_Genehmigung_langfristiger_Heilmittelbehandlungen) veröffentlicht, in dem u.a. das Antrags- und Genehmigungsverfahren erklärt wird. Im Anhang werden Diagnosen aufgelistet, für die ein langfristiger Heilmittelbedarf gesehen wird.

Unter ICD-10 (einem Diagnoseklassifikationssystem) G61.8 wird u.a. die „länger bestehende chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIPD)“ genannt. Die CIPD tritt häufig in Verbindung mit malignen Erkrankungen wie Lymphom und osteosklerotischem Myelom bzw. nach Transplantation auf.

Weitere Informationen und ein Antragsformular sind in der Geschäftsstelle erhältlich.

Mundhygiene beim Krebspatienten

aus: Februar-Newsletter der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Entzündungen der Mundschleimhaut bzw. im Mund-Rachenbereich, in der Fachsprache als orale Mukositis bzw. Stomatitis bezeichnet, können als Begleitsymptome verschiedener Krebstherapien, wie Chemo- oder Strahlentherapie, auftreten. Die Chemotherapie wirkt beispielsweise auf sich schnell teilende Zellen. Dazu gehören neben den Tumorzellen auch die Schleimhautzellen des Magen-Darm-Traktes, wozu auch die der Mundhöhle zählen. In der Mundhöhle befinden sich Zähne, Schleimhäute, Speichel und Mikroorganismen, die eine engverbundene Einheit bilden. Veränderungen oder Eingriffe in dieses System können für die Mundgesundheit negative Auswirkungen haben wie Karies, Gewebeuntergang, Blutungen bis hin zu lebensbedrohlichen Infektionen. Des Weiteren können neben Schmerzen und Mundtrockenheit schwerwiegende Beeinträchtigungen der Kau- und Schluckfunktion auftreten mit in der Folge unzureichender Nahrungsaufnahme.

Auch die Sprechfunktion kann gestört sein. Eine konsequente Mundhygiene ist daher für Krebspatienten besonders wichtig – und leider nicht immer einfach, denn Entzündungen im Mundbereich sind häufig mit sehr starken Schmerzen verbunden. Aber es gibt Möglichkeiten, Schleimhautschädigungen vorzubeugen und ggf. auch zu lindern.

Krebstherapien mit Folgen für die Mundgesundheit

Nicht alle Krebstherapien haben als Nebenwirkung Schleimhautverletzungen der Mundhöhle. Strahlentherapien verursachen derartige Schädigungen nur, wenn der Kopf bestrahlt werden muss, also v.a. bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Auch bei den eingesetzten Medikamenten einer Chemotherapie gibt es Unterschiede: Das Risiko für Schleimhautschäden ist besonders hoch bei Gabe von 5-Fluorouracil und Methotrexat. Bei vielen Tumorerkrankungen, wie Darm- oder Brustkrebs, werden heutzutage auch sog. zielgerichtete Medikamente eingesetzt, die tumorspezifische Strukturen gezielt angreifen. Auch diese können zu Beschwerden in der Mundhöhle führen. Eine weitere Medikamentengruppe, die die Mundgesundheit beeinträchtigen kann, sind die sog. Bisphosphonate. Sie werden zur Behandlung von Knochenmetastasen eingesetzt. In seltenen Fällen können sie eine sog. Kieferosteonekrose auslösen. Hierbei kommt es zu ungewöhnlichen Veränderungen des Kieferknochens, im schlimmsten Fall zum Verlust von Zähnen und Absterben des Kieferknochens. Die genaue Ursache der Kieferosteonekrose ist noch unklar. Risikofaktoren sind mangelhafte Zahnhygiene, Zahnfleischentzündungen und umfangreiche zahnärztliche Eingriffe während der Bisphosphonattherapie.

Wie kann man Entzündungen der Mundhöhle vorbeugen?

Entzündungen des Mundes lassen sich trotz umfassender Hygiene nicht immer verhindern. Jedoch kann durch vorbeugende Maßnahmen das Ausmaß der Schädigung und das Risiko für schwerwiegende Folgeschäden deutlich reduziert werden.

Besteht für Patienten die Möglichkeit, nicht sofort mit der Krebsbehandlung zu beginnen, sollte ein Besuch beim Zahnarzt vorab Pflicht sein. Dieser kann vorhandene Zahn- und Zahnfleischschädigungen oder -taschen behandeln, die eine Infektionsquelle sein können. Patienten mit geplanter Bisphosphonattherapie sollten vorab unbedingt eine Zahnkontrolle und ggf. -sanierung durchführen lassen, während der Behandlung ist davon eher abzuraten. Auch während der Krebsbehandlung sollten Zähne

und Mundhöhle regelmäßig vom medizinischen Fachpersonal kontrolliert werden.

Zähneputzen ist weiterhin die wichtigste Grundlage für eine gesunde Mundhöhle. Experten empfehlen, sehr weiche Zahnbürsten zu verwenden sowie milde Zahnpasten (evtl. Kinderzahncreme) einzusetzen. Mundspülungen mit alkoholfreien Lösungen (z.B. Salbeitee) können unterstützend als Pflege eingesetzt werden. Herausnehmbarer Zahnersatz sollte wie üblich bei den Pflegemaßnahmen entfernt und gereinigt werden. Zum Schutz der Schleimhäute können dexpanthenolhaltige Lutschtabletten eingesetzt werden, die Lippen sollten mit dexpanthenol- und fetthaltigen Cremes gepflegt werden. Auf schleimhautreizende Speisen und Getränke sollte verzichtet werden, dazu gehören u.a. Saures wie Zitrusfrüchte oder konzentrierte Obstsaftsäfte, aber auch stark Gewürztes, sehr Heißes oder Kaltes sowie Trockenes und Hartes. Ebenso sollte Nikotin und Alkohol gemieden werden.

Therapie von Schleimhautentzündungen

Schmerzen, Rötungen, Schwellungen oder Brennen im Mund können Anzeichen einer oralen Mukositis sein und sollten dem Arzt mitgeteilt werden. Liegt eine Entzündung vor, sind die wichtigsten Ziele die rasche Abheilung und das Vermeiden von Komplikationen wie Infektionen. Spülungen und Gele mit lokal wirksamen Schmerzmitteln müssen jetzt meist mehrmals täglich angewendet werden, bei sehr starken Schmerzen können auch systemisch, d.h. auf den ganzen Körper wirkende, Schmerzmittel eingesetzt werden. Schonende und sorgfältige Zahnpflege gehört weiterhin zum Pflichtprogramm. Weiche, pürierte oder passierte Speisen erleichtern die Nahrungsaufnahme. Bei Mundtrockenheit hilft Spülen mit Lösungen oder sog. „künstlicher Speichel“. Die Patienten sollten auch möglichst viel trinken, dabei aber auf säure- und zuckerhaltige Getränke verzichten. Bei Verdacht auf oder Vorliegen einer Infektion werden je nach Erregertyp (Pilze, Bakterien, Viren) vom Arzt Medikamente verordnet.

Insbesondere unter Therapie mit Kortisonpräparaten – entweder in Form von Tabletten oder als Spray/Inhaler – wird ein Pilzbefall mit *Candida albicans* beobachtet. Der Candidabefall zeigt sich durch weiße, fleckige Beläge, die abgewischt werden können. Darunter ist die Schleimhaut in der Regel deutlich gerötet. Der Candidabefall kann die Speiseröhre betreffen und entsprechende Beschwerden verursachen. Die gezielte Behandlung – je nach Situation mit lokalen Spülungen oder in Form von Tabletten – kann den Pilzbefall meist in kurzer Zeit beseitigen.

Nachsorge

Nach Beendigung der Krebsbehandlung klingen in der Regel alle behandlungsbedingten Nebenwirkungen in der Mundhöhle wieder ab. Trotzdem ist auch weiterhin eine konsequente Zahn- bzw. Mundpflege erforderlich, um Folgeschäden zu vermeiden.

Für Patienten, bei denen operativ oder durch eine Strahlentherapie bedingt die Speicheldrüsen in Mitleidenschaft gezogen wurden, kann es jedoch dauerhaft erforderlich sein, „künstlichen Speichel“ einzusetzen bzw. die Mundbefeuchtung künstlich, z.B. durch Medikamente oder Getränke, aufrechtzuerhalten. Eine Mundtrockenheit bzw. reduzierte Speichelproduktion begünstigt das Eindringen von Krankheitserregern und damit Infektionen sowie Zahnfleischentzündungen und Karies.

Veränderte Gehirnaktivität nach Behandlung mit Chemotherapie

aus: Leukämie-Newsletter Nr. 98 (12/12)

Eine Chemotherapie kann Veränderungen im Gehirn hervorrufen, die zu Konzentrations-schwierigkeiten und Gedächtnisproblemen führen. Zu diesem Schluss kommt eine Studie, die auf der Jahrestagung der Radiological Society of North America (<http://rsna.org>) präsentiert wurde. Mithilfe von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Computertomographie (CT) ist es Experten erstmals gelungen, physiologische Beweise für die nach einer Chemotherapie empfundene kognitive Beeinträchtigung - das sogenannte "Chemo Brain" - zu liefern.

Nebenwirkungen nicht zwingend

"Grundsätzlich führt nicht jede Chemotherapie zu vergleichbaren Nebenwirkungen, weswegen die Patienten in den Einverständniserklärungen nicht auf diesen Chemobrain-Effekt hingewiesen werden. Dennoch bemüht man sich mittlerweile, die Patienten über dieses Phänomen aufzuklären und Gegenmaßnahmen anzubieten, um diesen Symptomen entgegenwirken", so Gabriela Kornek von der Medizinischen Universität Wien (<http://meduniwien.ac.at>) gegenüber presstext. Für diese Symptome könne auch eine Leukenzephalopathie verantwortlich sein, welche häufig durch eine Chemotherapie ausgelöst werde. Anstatt das Aussehen und das Volumen des Gehirns nach einer Chemotherapie zu untersuchen, befasst sich die Studie vorwiegend mit den Auswirkungen auf die Gehirnfunktionen. Die PET/CT-Bilder von 128 Patienten zeigen eine erhebliche Reduktion der Stoffwechselfvorgänge in gewissen Gehirnregionen. Außerdem verbrauchen einige Teile des Gehirns infolge der Chemotherapie weniger

Energie. Laut Studienleiterin Rachel A. Lagos von der West Virginia University in Morgantown (<http://wvu.edu>) sind genau diese Regionen für das Setzen von Prioritäten und die Planung verantwortlich.

Betroffene haben keine Depression

Lagos zufolge wird das Chemo Brain von Patienten als geistige Umnebelung beschrieben, die mit dem Verlust essenzieller Handlungskompetenzen einhergeht. Da dieses Phänomen so häufig auftritt, wird es von Experten seit über zwei Jahrzehnten als Chemo Brain bezeichnet. Da die veränderte Gehirnaktivität anhand von PET und CT beobachtet werden kann, ist der verbreitete Glaube, es handle sich dabei lediglich um eine Depression, ein Trugschluss. Patienten, die unter dem Chemo Brain leiden, können von der Unterstützung durch Ernährungsberater, Bewegungstherapeuten und Masseurinnen profitieren.

Neu zugelassene Arzneimittel in der EU

Die kompletten Beurteilungsberichte des Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medical Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) stehen im Internet (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Dann Anfangsbuchstabe des Hersteller Namens eingeben und evtl. Sprache auswählen)

Brentuximab Vedotin bei CD30-positivem Hodgkin-Lymphom und Anaplastischen großzelligen Lymphom

Brentuximab Vedotin (Adcetrisa[®]) erhielt im Oktober 2012 unter Auflagen die Zulassung. Unter Auflagen bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere im Hinblick auf die Langzeitwirkungen des Arzneimittels, wie etwa Ansprechdauer und Überleben.

Zugelassen ist Brentuximab Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem CD30-positivem Hodgkin-Lymphom (HL) nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) bzw. nach mindestens zwei vorherigen Therapien, wenn eine ASZT oder eine Kombinations-Chemotherapie nicht in Frage kommen und für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem systematischem anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL).

Brentuximab Vedotin besteht aus einem monoklonalen CD30-Antikörper, an den ein zelltötendes Molekül gebunden ist. Der Antikörper schleust dieses Molekül in die CD30-positiven Krebszellen ein, welches dann innerhalb der Krebszellen die Zellteilung unterbindet und somit zum Absterben der Krebszellen führt.

Im Hinblick auf das Hodgkin-Lymphom wurde Brentuximab Vedotin in einer Hauptstudie an 102 Patienten mit CD30-positivem HL untersucht, bei denen nach einer vorangegangenen autologen Stammzelltransplantation der Krebs wieder aufgetreten war oder die auf eine vorangegangene Therapie nicht angesprochen hatten. Darüber hinaus wurden von dem Unternehmen Daten zu 40 weiteren mit CD30-positivem HL-Patienten vorgelegt, bei denen der Krebs wieder aufgetreten war oder die auf mindestens zwei vorangegangene Therapien nicht angesprochen hatten und für eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht geeignet sind. In der durchgeführten Studie sprachen 75 % der Patienten (76 von 102) vollständig oder teilweise auf die Behandlung an. Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 33 % der Patienten (34 von 102) beobachtet. Die Daten der 40 Patienten zeigten, dass 55 % der Patienten (22 von 40) auf die Behandlung ansprachen. Bei 23 % der Patienten (9 von 40) wurde ein vollständiges Ansprechen beobachtet.

Im Hinblick auf sALCL wurde Brentuximab Vedotin in einer Hauptstudie an 58 sALCL-Patienten untersucht, bei denen der Krebs wieder aufgetreten war oder die nicht auf eine Behandlung angesprochen hatten. In der sALCL-Studie sprachen 86 % der Patienten (50 von 58) teilweise oder vollständig auf die Behandlung an, wobei 59 % von ihnen (34 von 58) ein vollständiges Ansprechen aufzeigten.

Ruxolitinib (Jakavi®) bei primärer und sekundärer Myelofibrose

Ruxolitinib (Jakavi®) ist für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer und sekundärer Myelofibrose zugelassen, bei denen eine Splenomegalie (Vergrößerung der Milz) oder krankheitsbedingte Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Knochenschmerzen und Gewichtsverlust vorliegen.

Der Wirkstoff Ruxolitinib wirkt durch Blockieren einer unter der Bezeichnung Januskinasen (JAK) bekannten Enzymgruppe, die an der Bildung und am Wachstum der roten Blutkörperchen beteiligt ist. Bei Myelofibrose sind diese Enzyme überaktiviert, was zur Bildung zahlreicher abnormaler unreifer Blutzellen führt. Diese unreifen Blutzellen wandern in Organe, einschließlich der Milz, und verursachen deren Vergrößerung. Durch Blockieren dieser Enzyme reduziert Jakavi die Bildung von abnormalen Blutzellen und dadurch die Vergrößerung der Milz sowie die Symptome dieser Krankheit.

Ruxolitinib wurde in zwei Hauptstudien mit 528 Patienten mit Myelofibrose untersucht. In der ersten Studie wurde Ruxolitinib mit Placebo

(einer Scheinbehandlung) verglichen. In der zweiten Studie wurde Ruxolitinib mit der besten verfügbaren Behandlung verglichen, die verschiedene Arzneimittelarten, wie Arzneimittel gegen Krebs, Hormone und Immunsuppressiva umfasste. Hauptindikator für die Wirksamkeit war der Anteil der Patienten, bei denen sich die Größe der Milz um mindestens 35 % reduziert hatte, gemessen nach sechs Monaten in der ersten Studie und nach einem Jahr in der zweiten Studie.

Ruxolitinib verringerte die Größe der Milz wirksamer als Placebo und wirksamer als die beste verfügbare Behandlung. In der ersten Studie wurde die zum Ziel gesetzte Größenabnahme der Milz bei 42 % der mit Jakavi behandelten Patienten (65 von 155) erreicht, verglichen mit weniger als 1 % der mit Placebo behandelten Patienten (1 von 153). In der zweiten Studie wurde die zum Ziel gesetzte Größenabnahme der Milz bei 29 % der mit Ruxolitinib behandelten Patienten (41 von 144) erreicht, verglichen mit 0 % der Patienten unter der besten verfügbaren Behandlung (0 von 72).

Decitabin (Dacogen®) für Patienten mit neu diagnostizierter (de novo) AML

Decitabin (Dacogen®) ist für Patienten ab 65 Jahren mit neu diagnostizierter (de novo) Akuter Myeloischer Leukämie (AML) zugelassen, für die eine Erstbehandlung mit einer Standard-Chemotherapie nicht in Frage kommt. Das Medikament blockiert die Vermehrung von Tumorzellen, was letztlich zu deren Absterben führt.

Decitabin wurde in einer Hauptstudie an 485 Erwachsenen im Alter von mindestens 65 Jahren mit neu diagnostizierter AML untersucht. Decitabin wurde entweder mit unterstützender Behandlung oder niedrig dosiertem Cytarabin verglichen. Die Behandlung wurde so lange durchgeführt, wie die Patienten einen Nutzen davon hatten. Patienten, die Decitabin erhielten, überlebten im Durchschnitt 7,7 Monate, im Vergleich zu 5,0 Monaten bei Patienten, die unterstützende Behandlung oder Cytarabin erhielten. Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Länge der Überlebenszeit der Patienten, dass bei Decitabin zwar gering, aber relevant ist, da der Nutzen der derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren begrenzt ist.

Beiträge

Follikuläre Lymphome

aus: DLH-Info 48, Aufbereitung des Vortrags im Workshop „Follikuläre Lymphome“ auf dem DLH-Patienten-Kongress, 9./10. Juni 2012 in Hamburg. Referent: Prof. Dr. Matthias Zeis, Asklepios Klinik St. Georg, Abt. Hämatologie und Stammzelltransplantation, Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg, E-Mail: m.zeis@asklepios.com

Häufigkeit und Ursachen

Das follikuläre Lymphom macht etwa 30 % aller Non-Hodgkin-Lymphome aus. Die Häufigkeit variiert in verschiedenen Regionen der Welt erheblich, in der westlichen Welt kommen follikuläre Lymphome viel häufiger vor als ins Südosteuropa und Asien. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Die Ursachen sind weitgehend unbekannt.

Symptome

Die meisten Patienten sind relativ beschwerdefrei. Sie gehen zu ihrem Hausarzt, weil sie einen vergrößerten Lymphknoten am Hals oder in der Leistenregion bemerkt haben. Der Lymphknoten schmerzt nicht, und er ist auch nicht mit seiner Umgebung verbacken. Der Hausarzt prüft, ob eine Infektion vorliegt. Er wird dann möglicherweise ein Antibiotikum verabreichen. Wenn der vergrößerte Lymphknoten aber weiterhin nicht verschwindet, ist er verdächtig und muss operativ entfernt und von einem erfahrenen Pathologen untersucht werden. Einige Patienten, ungefähr 20%, haben eine sog. B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Auch ausgeprägte Müdigkeit kann auftreten. Meistens jedoch haben die Patienten praktisch keine Beschwerden.

Diagnostik

Bei der Diagnostik ist es wichtig, dass ein vergrößerter Lymphknoten **komplett** entfernt wird. Der Pathologe braucht die gesamte Architektur des Lymphknotens, um eine sichere Diagnose stellen zu können. Nur in Ausnahmefällen, wenn z.B. vergrößerte Lymphknoten sehr ungünstig im Bauchraum liegen und nicht operativ entfernt werden können, kann man eine Biopsie aus dem verdächtigen Bereich entnehmen (eine Feinnadelaspiration reicht hingegen nicht aus). Es gibt eine ganze Reihe von Pathologen in Deutschland, die auf die Lymphomdiagnostik spezialisiert sind. Zu diesen sollte das Material geschickt werden.

Nach der Diagnosestellung werden Untersuchungen zur Ausbreitung des Lymphoms durchgeführt, um das Stadium festlegen zu können. Hierzu gehören die körperliche Unter-

suchung, Laborwerte, die Knochenmarkstanze und Computertomografie-Untersuchungen (CT). Für die Planung der Therapie ist außerdem essenziell, die körperliche „Fitness“ des Patienten zu bestimmen. Dazu werden ein Lungenfunktionstest, eine Herzuntersuchung sowie eine Nierenuntersuchung durchgeführt.

Therapie in den frühen Stadien

Stadium I und II sind frühe Stadien, die in etwa 10-15% der Fälle auftreten. Therapiestandard in den frühen Krankheitsstadien ist die lokale Strahlentherapie, da follikuläre Lymphome sehr strahlensensibel sind. Die Strahlentherapie wird meist im Rahmen einer sog. „Involved-field-Bestrahlung“ über drei bis vier Wochen an fünf Tagen pro Woche durchgeführt. Aus klinischen Studien ist bekannt, dass etwa die Hälfte der Patienten, die sich im **Stadium I** der Erkrankung befanden, durch eine lokale Strahlentherapie auch nach zehn Jahren immer noch krankheitsfrei waren. Von Heilung zu sprechen ist schwierig, aber es gibt Daten, dass einige Patienten weit über zehn Jahre, teilweise auch zwanzig Jahre krankheitsfrei bleiben. Allerdings können Rückfälle nach über 10 Jahren auftreten. Wenn man Patienten im **Stadium II** mit einer Strahlentherapie behandelt, liegt die Rückfallrate bei etwa 75 %.

Ann-Arbor Klassifikation (Ausbreitung des Lymphoms)	
Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion oder ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems*
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischen Gewebe
*Zum lymphatischen System werden gezählt: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Blinddarm und Peyer-Plaques im Darm. Zusatz: A: Es liegen keine B-Symptome vor B: Es liegen B-Symptome vor (Fieber > 38 °C u./o. starker Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten)	

Problematisch kann eine Strahlentherapie werden, wenn das Strahlenfeld im Bereich der Beckenregion liegt. Da das Knochenmark der Beckenregion einen wichtigen Ort der Blutbildung darstellt, kann diese durch eine lokale Strahlentherapie in Mitleidenschaft gezogen werden. Auch blutbildende Stammzellen konnten dabei funktionell geschädigt werden. Dies ist ggf. in Hinblick auf eine später evtl. notwendige autologe Stammzelltransplantation von Bedeutung. Im Falle der Bestrahlung eines Lymphoms im Kopf-Hals-Bereich kann sich eine längerfristige Mundtrockenheit („Sicca-Syndrom“) ausbilden. Durch die reduzierte Speichelproduktion steigt dabei das Risiko, Karies zu bekommen. Die Ursache ist darin begründet, dass die Ohrspeicheldrüsen geschädigt werden können und bestimmte antibakteriell wirksame Sekrete nicht mehr ausreichend produziert werden. Engmaschige Kontrollen beim Zahnarzt sind dann erforderlich. Auch die Schilddrüse, die im Strahlenfeld liegen kann, kann funktionellen Schaden nehmen und die dauerhafte Gabe eines Schilddrüsenhormons erforderlich machen. Für Frauen im gebärfähigen Alter kann eine Bestrahlung im Beckenbereich in Hinblick auf einen späteren Kinderwunsch problematisch sein. Über die Vor- und Nachteile der Strahlentherapie muss daher individuell mit dem Patienten gesprochen werden.

MIR-Studie

In der sog. MIR-Studie der Deutschen Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome wurde bei Patienten in frühen Stadien eine lokale Strahlentherapie in Kombination mit dem therapeutischen Antikörper Rituximab geprüft. Dabei wurde der Antikörper insgesamt viermal (einmal pro Woche) verabreicht. Ein Studienendpunkt ist u.a. das „progressionsfreie Überleben“ (Zeit ohne Krankheit nach Therapie). Bis bei einem follikularen Lymphom ein Rückfall auftritt, können - erfreulicherweise - viele Jahre vergehen. Somit werden noch Jahre vergehen, bis endgültige Ergebnisse der Studie vorliegen.

Therapie in fortgeschrittenen Stadien

In den fortgeschrittenen Stadien III und IV wird nur dann behandelt, wenn der Patient klinische Symptome aufweist, die auf die Lymphomkrankung zurückzuführen sind. Eine Beeinträchtigung durch eine ausgeprägte B-Symptomatik (z.B. ausgeprägter Nachtschweiß) stellt eine Indikation für die Einleitung einer Therapie dar. Eine hohe Knochenmarkinfiltration durch das Lymphom kann die normale Blutbildung verdrängen und erheblich behindern. Hierbei kann es u.a. zu einem kritischen Abfall der roten Blutkörperchen kommen (Anämie), der eine ausgeprägte Müdigkeit und Schlapp-

heit zur Folge hat. Seltener tritt ein schwerwiegender Thrombozytenabfall auf. Dieser kann zu einer erhöhten Blutungsneigung Anlass geben. Ein weiterer Grund für die Einleitung einer Therapie ist ein rasches Lymphomwachstum. Alle drei Monate werden Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Fallt dabei eine erhebliche Vergrößerung, z.B. eine rasche Verdoppelung des Durchmessers der Lymphome auf, sollte eine Behandlung erfolgen. Eine weitere Indikation für die Durchführung einer Therapie ist dann gegeben, wenn im Bauchraum liegende Lymphome beispielsweise die Harnleiter abklemmen und dabei einen gefährlichen Nierenaufstau verursachen.

R-CHOP

Im sog. R-CHOP-Protokoll wird Rituximab mit CHOP kombiniert. Dieses Protokoll wird seit vielen Jahren in der Lymphombehandlung eingesetzt. R-CHOP ist ein Akronym für Rituximab (**R**) Cyclophosphamid (**C**), Doxorubicin (**H**), Vincristin (**O**) und Prednison (**P**). Das Protokoll wird alle drei Wochen wiederholt, maximal werden sechs Zyklen verabreicht. CHOP ist nach wie vor eine wirkungsvolle Kombinationschemotherapie. Es zeigt einen raschen Wirkungseintritt, ist insgesamt gut verträglich und weist keine relevante Stammzelltoxizität auf. Eine rasche Wirksamkeit ist z.B. wichtig, wenn die Nieren aufgrund des Lymphoms gestaut sind und die Nierenfunktion so rasch wie möglich wieder hergestellt werden muss. Allerdings hat das CHOP-Regime auch relevante Nachteile: Doxorubicin kann die Herzzellen dosisabhängig schädigen, Haarausfall tritt unter CHOP generell auf, Vincristin kann Nervenschädigungen (Polyneuropathie) hervorrufen, die nicht selten irreversibel sind.

Rituximab

Monoklonale Antikörper spielen eine große Rolle bei allen Lymphomkrankungen der B-Zellreihe. Dieser Therapieansatz hat die Lymphomtherapie in den letzten zehn Jahren revolutioniert. Der Antikörper Rituximab hat hier einen zentralen Stellenwert. Rituximab heftet sich an den Oberflächenmarker CD20, der nicht nur auf gesunden B-Lymphozyten, sondern auch auf Tumorzellen des follikularen Lymphoms zu finden ist. Durch die Bindung des Antikörpers an die Oberfläche wird die Tumorzelle auf verschiedene Weise abgetötet.

Rituximab ist relativ nebenwirkungsarm. Es kann zu einer allergischen Reaktion kommen. Diese tritt zumeist während der ersten Infusion auf. Eine allergische Reaktion kann jedoch medikamentös gut behandelt resp. verhindert werden.

Das Risiko für Infektionen kann ansteigen, vor allem wenn Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wird. Am Tag der Infusion kann Müdigkeit auftreten. Dies liegt an einem Antihistaminikum, das man zum Schutz vor allergischen Reaktionen verabreicht. Eine schwere, aber seltene Nebenwirkung ist das sog. „Cytokine release Syndrom“. Hierbei werden durch das Abtöten der Lymphomzellen Eiweiße, sog. Zytokine, freigesetzt, die zu Fieber, Blutdruckabfall und Luftnot führen können und eine stationäre Behandlung erforderlich machen. Das Syndrom kann vor allen Dingen dann auftreten, wenn sehr viel Tumormasse bei der ersten Infusion zugrunde geht. Dieses Syndrom stellt heutzutage allerdings eine Rarität dar.

Rituximab + Bendamustin – der Goldstandard

Bendamustin ist ein Chemotherapeutikum, welches bereits zu Zeiten der DDR in der Behandlung von Lymphomerkrankungen erfolgreich eingesetzt wurde. Erst nach der Wende fand dieses Therapeutikum eine rasche Verbreitung in den westlichen Ländern. Auf dem diesjährigen weltweit größten Krebskongress in Chicago wurden Daten zu einer Studie der Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) vorgestellt, die von Prof. Dr. Mathias Rummel in Gießen geleitet wird. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, die an einem bislang unbehandelten niedrig-malignen Lymphom (ein Großteil der Patienten mit follikulärem Lymphom) litten. Durch einen Zufallsgenerator ausgewählt wurden die Patienten entweder mit der Kombination Rituximab/Bendamustin (R-Bendamustin) oder mit R-CHOP behandelt. Nach einer Beobachtungszeit von etwa 4 Jahren wurde deutlich, dass Patienten, die eine Therapie mit R-Bendamustin erhielten, ein signifikant besseres klinisches Ansprechen aufwiesen und auch länger krankheitsfrei lebten. Darüber hinaus war die Behandlung mit R-Bendamustin für die Patienten mit erheblich geringeren Nebenwirkungen verbunden. Die Patienten zeigten keinen Haarausfall, keine Polyneuropathie, das Medikament hat keine herzscheidende Wirkung. Der Verdacht, dass Bendamustin eine negative Wirkung auf die Stammzellen haben konnte, hat sich ebenfalls nicht bestätigt. Bendamustin kann eine sog. Hypersensitivitätsreaktion auslösen, die mit einer Hautrötung einhergeht. Zumeist kann diese Reaktion mit einer Kortisonbehandlung kontrolliert werden. In seltenen Fällen muss allerdings die Behandlung abgebrochen werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in der Erstlinientherapie R-Bendamustin der neue Goldstandard ist.

Ansprechkontrolle

Nach drei Zyklen sollte eine Ansprechkontrolle erfolgen. Dafür reicht unter Umständen schon ein Tastbefund aus. Meistens zeigt sich ein Ansprechen bereits nach dem ersten Zyklus. Um die Lymphome im Bauch zu kontrollieren, ist eine Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes erforderlich, in bestimmten Situationen ist eine Computertomografie hilfreich.

Erhaltungstherapie

Liegt ein Ansprechen der Erkrankung auf die Erstlinienchemotherapie vor, schließt sich eine Erhaltungstherapie mit dem Antikörper Rituximab an. Begonnen wird die Erhaltungstherapie zwei Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie, und sie wird alle **zwei** Monate für zwei Jahre verabreicht. Mit diesem Vorgehen lässt sich das krankheitsfreie Überleben des Patienten signifikant verbessern. Die Nebenwirkungsrate der Rituximabtherapie ist verhältnismäßig gering.

Kontrolluntersuchungen

Nach Beendigung der Therapie wird alle drei Monate kontrolliert. Neben der Kontrolle der Blutwerte (Blutbild, LDH, Leber- und Nierenwerte) wird eine Ultraschalluntersuchung, in selteneren Fällen auch eine CT durchgeführt. Nach einem Jahr verlängern sich die Intervalle zumeist auf alle sechs Monate. Wenn der Patient Beschwerden verspürt, sollte er selbstverständlich auch zwischendurch Kontrolluntersuchungen wahrnehmen.

Ein Rückfall der Erkrankung

Follikuläre Lymphome sind mit den derzeitigen Standardtherapien leider nicht heilbar. Wann ein Rückfall auftritt, kann nicht vorhergesagt werden. Bei einem Rückfall sollte grundsätzlich ein pathologisch vergrößerter Lymphknoten entnommen und von einem erfahrenen Pathologen erneut untersucht werden. Der Grund besteht darin, dass ein follikuläres Lymphom in bis zu 20% der Fälle in ein aggressives B-Zell-Lymphom übergehen kann und somit auch einer anderen Therapiestrategie zugeführt werden muss.

Wenn in der Primärtherapie R-Bendamustin verabreicht wurde, sollte man im Rückfall auf R-CHOP wechseln. Wenn zuerst R-CHOP gegeben wurde, dann sollte R-Bendamustin zur Anwendung kommen. Danach wird wieder, sofern mindestens eine partielle Remission erreicht wurde, eine Rituximab-Erhaltungstherapie abgeschlossen (in diesem Fall alle **drei** Monate für zwei Jahre). Wenn der Patient in einem gu-

ten Allgemeinzustand ist, sollte bei einem Rückfall auch immer darüber diskutiert werden, körpereigene, autologe Stammzellen zu sammeln. Vor allem, wenn nach der Ersttherapie das Ansprechen nur kurz war oder der Patient nicht mindestens eine partielle Remission erreicht hat, kann bei fitten Patienten eine autologe Stammzelltransplantation erwogen werden. Eine autologe Stammzelltransplantation wird aber insbesondere in Erwägung gezogen, wenn ein zweiter Rückfall aufgetreten ist.

Ibritumomab-Tiuxetan

Mit dem Antikörper Ibritumomab-Tiuxetan [Handelsname: Zevalin®] werden in der Rückfall-Situation vor allen Dingen ältere Menschen behandelt, für die eine Therapie mit R-Bendamustin oder R-CHOP nicht geeignet ist. Der Antikörper bindet ebenfalls an das Molekül CD20. An diesem Antikörper befindet sich eine kleine Strahlenquelle, das ⁹⁰Yttrium, ein Beta-Strahler, der eine kurze Halbwertszeit und eine sehr geringe Eindringtiefe hat. Der Antikörper attackiert nicht nur die Zielzelle, sondern auch die Umgebung der Lymphomzelle und damit das „Bett“ des Lymphoms. Das Knochenmark, in dem sich die Stammzellen befinden und wachsen, wird allerdings teilweise so stark geschädigt, dass keine Stammzellen mehr gesammelt werden können. D.h. eine autologe Stammzelltransplantation ist dann häufig nicht mehr möglich. Das ist der Grund, warum gut darüber nachgedacht werden muss, wann man diesen Antikörper einsetzt. Zu empfehlen ist Ibritumomab-Tiuxetan ab dem zweiten Rückfall und dann eher bei älteren Menschen. Die Ansprechraten sind sehr hoch.

Man verabreicht dem Patienten zunächst Rituximab unter der Annahme, dass gesunde B-Lymphozyten dadurch geschont werden (an Tag 1 und an Tag 7). Innerhalb von vier Stunden nach der zweiten Rituximab-Gabe wird den Patienten der mit Yttrium markierte Antikörper intravenös verabreicht. Die Umgebung wird nicht mit Strahlung belastet, d.h. die Patienten müssen nicht abgeschirmt werden. Die Therapie ist ambulant durchführbar. Dabei ist eine enge Kooperation zwischen einem Hämatologen und einem Nuklearmediziner nötig. Ibritumomab-Tiuxetan wird nur ein einziges Mal verabreicht, eine Wiederholung ist nicht möglich. Die akuten Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei Rituximab. Bedingt durch die Strahlenquelle haben die Patienten häufiger Übelkeit, aber ansonsten ist Ibritumomab-Tiuxetan relativ gut verträglich. Im Gegensatz zu Rituximab entwickeln die Patienten allerdings ein relevantes Zelltief, das erst nach ca. 60 Tagen auftritt (bei Chemotherapie nach ca. 7 Tagen) und über ca.

14 Tage anhält. Der behandelnde Hämatologe muss daher engmaschige Kontrollen durchführen, denn es konnten unter Umständen schwere Infektionen auftreten.

Wenn der Knochenmarkbefall bei 25 % liegt, belastet Ibritumomab-Tiuxetan das Knochenmark so stark, dass es zerstört wurde. Die Therapie kann daher in diesem Fall nicht durchgeführt werden. Das ist der Grund, warum immer vorher das Knochenmark untersucht und der Infiltrationsgrad bestimmt werden muss. Auch eine vorherige ausgedehnte Strahlentherapie, z.B. im Rahmen der Behandlung eines Lymphoms im Stadium I, schließt eine Therapie mit Ibritumomab-Tiuxetan aus. Des Weiteren ist eine vorangegangene autologe Stammzelltransplantation ein Grund, warum Ibritumomab-Tiuxetan nicht zum Einsatz kommen kann. Bei dieser Therapie wird ebenfalls das Knochenmark stark in Mitleidenschaft gezogen. Wenn dann auch noch Ibritumomab-Tiuxetan verabreicht wird, erholt sich das Knochenmark nicht mehr. Schließlich sollte man vorsichtig sein, wenn die Thrombozyten-Zahl bei unter 100.000 liegt. In dieser Situation kann man aber ggf. die Dosis des Antikörpers reduzieren.

Therapie im zweiten Rückfall

Nach Sicherung der Diagnose wird versucht, mit einer mittelhochdosierten Chemotherapie z.B. „R-DHAP“, „RICE“, „R-GemOxDex“ [**R-DHAP**: Rituximab, Dexamethason, Hochdosis ARA-C und Cisplatin, **R-ICE**: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid, **R-GemoxDex**: Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin, Dexamethason] zu „salvagen“, d.h. den Patienten wieder in eine Remission zu überführen. Da diese Therapieprotokolle im Vergleich zu R-Bendamustin und R-CHOP relativ nebenwirkungsreicher sind, sollten diese überwiegend unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Anschließend sollte eine Entnahme von autologen Stammzellen angestrebt werden, um eine Stammzelltransplantation durchführen zu können. Ibritumomab-Tiuxetan (s.o.) stellt in dieser Situation eine weitere Therapiemöglichkeit, insbesondere für ältere Patienten dar, wenn diese eine autologe Stammzelltransplantation ablehnen oder aber aus medizinischen Gründen (schwerwiegende Organfunktionsstörungen) nicht dafür in Frage kommen.

Autologe Stammzelltransplantation

Bei der autologen Blutstammzelltransplantation (SZT) werden zunächst zwei bis drei Zyklen einer mittelhochdosierten Chemotherapie (s.o.) verabreicht. Damit wird die Tumormasse auf ein Minimum reduziert. Am Ende des letzten Zyklus wird ein Wachstumsfaktor (G-CSF) über mehrere Tage in die Bauchdecke injiziert. Etwa ab

Tag 11 bis Tag 13 nach Beginn der letzten Chemotherapie erscheinen die Stammzellen im peripheren Blut. Sie können dann mit Hilfe einer Blutwäsche gesammelt werden. Diese Prozedur dauert etwa sechs Stunden. In bestimmten Situationen (z.B. höheres Patientenalter, vorherige Bestrahlung in der Beckenregion) muss an den nachfolgenden Tagen diese Prozedur wiederholt werden oder aber zusätzlich ein Medikament verabreicht werden (Wirkstoff Plerixafor, Handelsname Mozobil®), welches die Stammzellen aus ihrer Verankerung im „Knochenmarksbett“ herauslöst und ins periphere Blut strömen läßt. Die Zellen werden anschließend in flüssigem Stickstoff eingefroren und können dort über lange Zeit (Jahre bis Jahrzehnte) überdauern. Zur Vorbereitung vor der Transplantation wird der Patient noch einmal eingehend untersucht, um sicherzugehen, dass er ausreichend fit ist und um den Status der Tumorerkrankung vor der Transplantation zu erfassen. Schließlich erfolgt die eigentliche Stammzelltransplantation.

Wesentliches Wirkprinzip der autologen SZT ist die hochdosierte Chemotherapie, die vor der Übertragung der autologen Blutstammzellen verabreicht wird. Einen Tag nach der letzten Chemotherapiegabe werden die Stammzellen über einen zentralvenösen Katheter übertragen. Dabei entsteht ein seltsamer Geruch, der auf ein Mittel (Dimethylsulfoxid, DMSO) zurückzuführen ist, welches die Zellen beim Einfriervorgang schützt. Dieser Geruch verschwindet allerdings innerhalb weniger Tage. Die hochdosierte Chemotherapie erzeugt ein Leukozytendefizit, das etwa 10 Tage andauert. In dieser Phase ist der Patient infektanfällig und entwickelt nicht selten eine Mukositis. Es handelt sich hier um eine Schleimhautentzündung des Magen-Darm-Traktes, die zu Schmerzen während des Schluckvorganges führen und Durchfälle erzeugen kann. Bei Anstieg der Leukozyten, der etwa ab Tag 10 nach Transplantation zu erwarten ist, sind diese Probleme jedoch wieder rasch rückläufig. Je nach Fitness des Patienten kann eine autologe SZT auch bei älteren Patienten >70 Jahre sicher durchgeführt werden und stellt für Patienten im Lymphomrezidiv eine wichtige Therapieoption dar.

Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation kommt als Therapieoption im zweiten Rückfall vor allem für fitte Patienten in Frage. Auch ältere Patienten sind keineswegs von dieser Therapiemöglichkeit ausgeschlossen – sofern sie körperlich fit sind. Der Wirkungsmechanismus der allogenen Stammzelltransplantation unterscheidet sich substanzial von demjenigen der auto-

logenen SZT. Der entscheidende Punkt bei der allogenen SZT ist die Übertragung eines neuen Immunsystems. Die Immunzellen des Spenders sind für zwei ganz wesentliche Reaktionen verantwortlich: Zum einen erkennen sie gesunde Zellen als fremd und attackieren diese. Dies führt zur sog. „Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion“ [Graft-versus-Host-Disease, kurz GvHD]. Zum anderen werden aber auch Tumorzellen angegriffen. Das Immunsystem erkennt also nicht „gesund“ oder „krank“, sondern nur „fremd“. Der mit der GvHD verbundene Anti-Tumor-Effekt ist beim follikulären Lymphom ausgeprägt und kann bei einer großen Zahl der Patienten zu einer lang anhaltenden Krankheitsfreiheit resp. Heilung führen. Oft zeigt sich eine GvHD durch eine milde Hautreaktion. Das Problem ist, dass die GvHD in einigen Fällen aber auch erheblich stärker ausfallen und zu gravierenden Komplikationen bis hin zu Todesfällen führen kann.

Was kann man sonst noch tun?

Sehr empfehlenswert ist es, sich eine **Zweitmeinung einzuholen**, d.h. Experten einzubeziehen und gemeinsam die Therapiestrategie festzulegen.

Man sollte versuchen, alles aufzuschreiben, was einen beschäftigt, also z.B. Fragen und Probleme, die sich seit dem letzten Arztbesuch ergeben haben. Auch **eigene Notizen** zu den Medikamenten und zum Befinden sind hilfreich. Blutdruck, Temperatur und Gewicht sollten regelmäßig kontrolliert werden, um ein Gefühl dafür zu bekommen, wie man mit der Therapie zurechtkommt.

Eine Möglichkeit, für sich selbst etwas zu tun, ist **Sport**. Es gibt viele Studien, die gezeigt haben, dass durch Sport nicht nur das Herz-Kreislauf-System gestärkt werden kann, sondern auch das Immunsystem. Vor allem Ausdauersportarten wie Laufen, Walken, Fahrradfahren

bieten sich an. Mit am wichtigsten ist dabei der Aspekt, dass ein durchtrainierter Patient die Belastungen, die mit einer intensiven Chemotherapie oder gar allogenen Stammzelltransplantation verbunden sind, besser übersteht.

Raucher sollten auf jeden Fall das **Rauchen aufgeben**. Es besteht einerseits ein erhöhtes Risiko, im Zelltief unter Chemotherapie eine Pilzinfektion zu bekommen. Andererseits weiß man, dass das Immunsystem durch das Rauchen nachhaltigen Schaden nimmt.

Eine **ausgewogene Ernährung** ist ein weiteres wichtiges Standbein, um den Körper fit zu halten. Bewahrt hat sich vor allem die sog. „mediterrane Kost“ (wenig Fleisch, viel Fisch, viel frisches, möglichst ungespritztes Gemüse).

Abnehmen steht dabei nicht im Fokus, denn für ggf. anstehende Therapien ist es sinnvoll, nicht untergewichtig zu sein. Im Gegenteil, mit ein paar zusätzlichen Pfunden erholen sich viele Patienten sogar schneller von den Strapazen der Therapie.

Von der zusätzlichen Verwendung **von alternativen Mitteln ist abzuraten**. Einerseits ist die Wirkung nicht belegt, andererseits kann es zu Wechselwirkungen oder sogar schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie z.B. Leberversagen, kommen. Da die Lymphomzellen von Zellen des Immunsystems abstammen, ist zudem nicht sicher, ob mit immunstimulierenden Mitteln, wie z.B. Mistel, nicht auch das Tumorstadium angeregt werden könnte. Nicht zu unterschätzen ist außerdem, dass es in diesem Bereich viele Scharlatane und Geschäftemacher gibt

Diffus großzellige B-Zell-Lymphome

aus: DLH-Info 48; Aufbereitung der Vorträge im Workshop „Diffus großzellige B-Zell-Lymphome“ auf dem DLH-Patienten-Kongress, 9./10. Juni 2012 in Hamburg. Referenten: Dr. Volkmar Boehme, Onkologie Lerchenfeld, Lerchenfeld 14, 22081 Hamburg, E-Mail dr.boehme@onkologie-lerchenfeld.de, Prof. Dr. Bertram Glas, Asklepios Klinik St. Georg, Abt. Hämatologie, Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg, E-Mail b.glass@asklepios.com

Einleitung

Die malignen (böartigen) Lymphome sind im Vergleich zu den häufigen Tumorerkrankungen Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs relativ selten. Betroffen sind Zellen des lymphatischen Systems, überwiegend B-Lymphozyten.

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom ist das häufigste aggressive Lymphom und grundsätzlich heilbar. In den letzten Jahren hat sich die Prognose durch den Antikörper Rituximab weiter verbessert.

Einige Patienten berichten über sog. „B-Symptome“ (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), Müdigkeit und Blässe. Häufig ist es aber so, dass eine isolierte Lymphknotenschwellung am Hals, in der Achselhöhle oder in der Leiste dazu führt, dass der Lymphknoten herausgenommen und die Diagnose gestellt wird. Lymphknoten befinden sich normalerweise überall im Körper, am Hals, im Brustkorb, in der Leiste. Sie sind allerdings in der Regel nicht größer als ca. 1 cm und fallen nicht weiter auf.

Für die Auswahl der Therapie bei Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom sind unterschiedliche Prognosegruppen ausschlaggebend. Für Patienten unter 60 Jahren hat sich der sog. **altersadjustierte internationale Prognose-Index (aa IPI)** durchgesetzt.

Risikofaktoren nach IPI

- a:** Alter (>60 Jahre)
- b:** LDH (> oberer Referenzwert) – auch **aaIPI**
- c:** Allgemeinzustand (> ECOG 1) – auch **aaIPI**
- d:** Stadium n. Ann Arbor (III/IV) – auch **aaIPI**
- e:** Extranodalbefall (> 1 Befallsort)

Risikogruppen:

- * Junge Patienten mit niedrigem Risiko (**aaIPI** ≤ 1)
- * Junge Patienten mit hohem Risiko (**aaIPI** > 1)
- * Ältere Patienten

LDH: Laktatdehydrogenase (Laborwert), Extranodalbefall = Lymphombefall außerhalb der Lymphknoten, zur ECOG-Skala: siehe nachfolgende Tabelle, zur Ann-Arbor-Klassifikation siehe Abb. S. 6

Zustand des Patienten	ECOG-Skala
Normale Leistungsfähigkeit	0
Ambulante Betreuung, leichte Arbeiten möglich	1
Weniger als 50% am Tage bettlägerig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig	2
Mehr als 50% am Tage bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung noch möglich	3
Ständig bettlägerig	4

Die "ECOG"-Skala zur Beurteilung des Allgemeinzustandes eines Patienten

Kombinationschemotherapie

Grundsätzlich ist beim diffus großzelligem B-Zell-Lymphom immer nach der Diagnosestellung eine Therapie erforderlich. Wegen der Eigenschaft dieses Lymphoms, sich sehr frühzeitig im Körper zu verbreiten, haben alle Therapiemaßnahmen, die nur regional wirken, wie zum Beispiel eine Operation, aber auch die Strahlentherapie, für die Behandlung eine untergeordnete Bedeutung. Die Therapie muss auf den ganzen Körper wirken, da sich die Lymphomzellen überall aufhalten können. Dies ist bei der Chemotherapie der Fall.

Die klassischen Chemotherapie-Medikamente (Zytostatika) greifen in den Vermehrungsvorgang von Zellen ein und stören den Zellzyklus an verschiedenen Stellen (der Zellzyklus beschreibt die Phasen, die eine Zelle bis zur nächsten Zellteilung durchläuft). Die Zellen sind dabei immer nur in einer bestimmten Phase des Zellzyklus für ein ganz bestimmtes Zytostatikum empfindlich. Wenn sie sich in einer anderen Phase befinden, dann ist dieses Zytostatikum wirkungslos. Zellen, die sich im Ruhezustand

befinden, werden von den meisten Zellgiften nicht erreicht. Die Chemotherapie wird über einen verhältnismäßig kurzen Zeitraum verabreicht. Zu diesem Zeitpunkt befinden sich z.B. bei einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom relativ viele Zellen in der Teilung, also in einer aktiven Phase (ca. 60 - 90%). Damit möglichst viele Tumorzellen empfindlich für den Angriff der Chemotherapie sind, wird nicht nur *ein* Zytostatikum verabreicht, sondern eine Kombination *mehrerer* Zytostatika, die an verschiedenen Stellen des Zellzyklus ansetzen. Da sich aber immer auch einige Lymphomzellen gerade in einem Zustand befinden, in dem sie von der Chemotherapie nicht erreichbar sind, werden mehrere Zyklen in bestimmten Abständen gegeben. Man geht davon aus, dass mit den weiteren Zyklen diejenigen Zellen, die vorher in der Ruhephase waren, von der Chemotherapie angegriffen werden können.

Auch normale Körperzellen sind der Chemotherapie ausgesetzt. Chemotherapie funktioniert aber deshalb so gut, weil sich viele Tumorzellen in der aktiven Phase befinden, während sich die normalen Körperzellen zum größten Teil in der Ruhephase befinden. Die Lymphomzellen werden dadurch sehr viel stärker von der Chemotherapie angegriffen als die normalen Körperzellen. Weil die diffus großzelligen B-Zell-Lymphome so außerordentlich schnell wachsen, sind sie besonders empfindlich für Chemotherapie.

Antikörper haben – im Gegensatz zu den Zytostatika - einen ganz anderen Wirkmechanismus. Antikörper attackieren die Zelle von außen, daher spielt es hierbei keine Rolle, in welcher Phase sich eine Zelle befindet.

CHOP-Protokoll

Mit dem **CHOP-Protokoll** [Cyclophosphamid, Doxorubicin (**H**), Vincristin (**O**) und Prednison] wurden bereits vor fast 40 Jahren relativ gute Ergebnisse erzielt. 1976 hat man zum ersten Mal belegen können, dass auch ein über den ganzen Körper verteilter Tumor, wie dies bei vielen Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen der Fall ist, durch eine solche Chemotherapie komplett geheilt werden kann (damals ca. 40%). Man hat dann versucht, durch weitere Zytostatika, die an anderen Stellen des Zellzyklus ansetzen, die Ergebnisse zu verbessern. Ein Fortschritt ist dadurch allerdings nicht erzielt worden, im Gegenteil, die Protokolle, die bis zu sieben oder sogar acht verschiedene Chemotherapie-Medikamente enthielten, waren nicht besser.

Verbesserung durch Rituximab

Der entscheidende Fortschritt kam mit dem Antikörper Rituximab. Es sind große Therapiestu-

dien durchgeführt worden, in denen untersucht wurde, ob die Therapie verbessert werden kann, wenn CHOP mit Rituximab kombiniert wird.

Antikörper

Antikörper sind körpereigene Proteine, also Eiweiße, die von Plasmazellen hergestellt werden, um eindringende Fremdstoffe und Erreger zu bekämpfen. Antikörper funktionieren nach dem sog. „Schlüssel- und Schlossprinzip“. Das heißt, der Antikörper erkennt eine bestimmte Region, z.B. eines Bakteriums, und bindet daran. In der Folge wird eine komplexe Abwehrreaktion des Immunsystems in Gang gesetzt. Ein Anwendungsgebiet von Antikörpern ist der Einsatz als **natürliches Antikörpergemisch** von gesunden Spendern bei Patienten, die einen Mangel an Antikörpern haben.

Künstlich hergestellte, monoklonale Antikörper werden zur direkten Bekämpfung insbesondere von bösartigen Erkrankungen eingesetzt. Beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom spielt der Antikörper **Rituximab**, der das Oberflächenmerkmal „CD20“ erkennt, eine wesentliche Rolle. Dieses Merkmal kommt klassischerweise auf B-Lymphozyten und somit auch auf Lymphomzellen der B-Zell-Reihe vor. Beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom trägt ein sehr hoher Prozentsatz der Zellen das CD20-Merkmal auf der Zelloberfläche.

Ältere Patienten

2002 ist die erste Veröffentlichung erschienen zu einem Protokoll, in dem CHOP bei älteren Patienten (60-80 Jahre) 8mal hintereinander in Kombination mit Rituximab **im Abstand von jeweils 3 Wochen** gegeben wurde. Das Ergebnis war sehr erfreulich. Die Zeit ohne Krankheit nach der Therapie, das sog. „Progressionsfreie Überleben“, aber auch die Chance auf eine Heilung, wurden durch die Kombination der klassischen CHOP-Therapie mit dem Antikörper Rituximab deutlich verbessert. In einer in Deutschland durchgeführten Studie wurde die Kombination R-CHOP jeweils **im Abstand von 2 Wochen**, ebenfalls bei älteren Patienten, gegeben. Außerdem wurde untersucht, ob 8 oder 6 Zyklen der kombinierten Therapie erforderlich sind. Nach diesen Ergebnissen ist es auch international üblich, nicht mehr als 6 Chemotherapiezyklen zu geben. Nicht mehr als 6 Zyklen zu geben, ist insbesondere für ältere Patienten (mit Herzerkrankungen) wichtig, da das Zytostatikum Doxorubicin herzscheidigende Auswirkungen haben kann. Wenn man nach der Gabe der Chemotherapie GCSF verabreicht [GCSF = Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor], ist

es möglich, bei über 90% der Patienten – auch bei den älteren – zeitgerecht innerhalb von 2 Wochen zu behandeln.

Es ist lange darüber diskutiert worden, ob zwei oder drei Wochen Zeitabstand zu bevorzugen sind. Auffassung heute ist, dass diese Konzepte in etwa gleichwertig sind und zu ähnlichen Ergebnissen führen. Vorteil des **3-wöchigen Abstandes** ist, dass die Therapie insgesamt etwas besser verträglich ist. Vorteil des **2-wöchigen Abstandes** ist, dass die Therapie in einem kürzeren Zeitraum abgeschlossen werden kann. Über die jeweiligen Vor- und Nachteile muss mit dem Patienten individuell gesprochen werden.

Junge Niedrigrisiko-Patienten

In der deutschen MINT-Studie sind **jüngere Patienten** (18 bis 60 Jahre) **mit einem niedrigen Risikoprofil (aaPI 0 bis 1)** eingeschlossen worden. Nach drei Jahren sind 85 % der Patienten, die R-CHOP erhalten haben, krankheitsfrei gewesen. Es sind jetzt auch Ergebnisse nach längerer Nachbeobachtungszeit verfügbar, und weiterhin sind über 80 % der Patienten vermutlich langfristig von der Erkrankung geheilt.

Junge Hochrisiko-Patienten

ESMO-Leitlinien

ESMO steht für **European Society of Medical Oncology**, also Europäische Gesellschaft für Medizinische Krebsheilkunde. Diese Organisation hat definiert, wie man heutzutage Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom behandeln sollte.

Jungen Niedrig-Risiko-Patienten soll 6 bis 8mal Rituximab zusammen mit CHOP gegeben werden, im Abstand von 3 Wochen. Bei **jungen Patienten mit hohem Risiko** ist es so, dass ein Standard noch nicht endgültig definiert ist. Dieser befindet sich noch in der Entwicklung. In Deutschland werden die Patienten entsprechend den o.g. Studienergebnissen mit 8 Zyklen R-CHOEP behandelt (alle 2 Wochen). Bei den **älteren Patienten** gilt 6 Zyklen R-CHOP im Abstand von 3 Wochen als internationaler Standard.

In Deutschland wurde eine Studie zu einer intensiven Therapie bei jungen Hochrisiko-Patienten durchgeführt. Die Patienten haben entweder eine Therapie mit R-CHOEP (= R-CHOP plus Etoposid) alle 2 Wochen bekommen oder eine Therapie, in der 3mal hintereinander eine extrem intensive Chemotherapie und eine autologe Stammzelltransplantation (mit eigenen zuvor gesammelten Stammzellen) durchgeführt wurde. Es war die Frage, ob diese jungen Patienten eine so intensive Therapie vertragen und davon profitieren würden. Aber

das war nicht der Fall. Es ist also nicht notwendig, bei jungen Hochrisiko-Patienten als Primärtherapie eine autologe Stammzelltransplantation durchzuführen. Mit R-CHOEP besteht auch ohne Transplantation die Möglichkeit 80% der Patienten langfristig zu heilen.

Nebenwirkungen

Bei einer Therapie, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Heilung führt, rücken die langfristigen Nebenwirkungen zunehmend in den Fokus. Vor allem bei jüngeren Menschen ist die verbleibende Lebenszeit recht hoch, aber auch eine 60jährige Frau hat heutzutage noch eine Lebenserwartung von über zwanzig Jahren. Es ist z.B. eine Überlegung, die Menge des verabreichten Antikörpers zu erhöhen und bei den Chemotherapie-Medikamenten zu reduzieren. Dies konnte sich im weiteren Verlauf - vor allem wenn man längere Zeiträume betrachtet - als Vorteil erweisen.

Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die Häufigkeit, mit der ein anderer Tumor auftritt, nach einer Chemotherapie erhöht. Das Risiko, einen sog. „soliden“ Tumor [Tumoren außer Leukämien und Lymphomen] zu entwickeln, nimmt im Zeitverlauf kontinuierlich zu und es hängt davon ab, welche Chemotherapie gegeben und ob zusätzlich bestrahlt wurde. Es gibt Hinweise darauf, dass eine ausgedehnte Strahlentherapie langfristig ein erhebliches Risiko für eine Zweittumor-Erkrankung darstellt. Man hat in der Vergangenheit beim diffus großzelligem B-Zell-Lymphom relativ großzügig von der Strahlentherapie Gebrauch gemacht. U.a. wegen des Zweittumorrisikos gibt es jetzt eine Tendenz, die Häufigkeit und die Größe der Strahlenfelder zurückzunehmen. Es besteht die Hoffnung, dass das Risiko für die Patienten, die heute behandelt werden, deutlich geringer ist aufgrund der Tatsache, dass die Strahlentherapie jetzt sehr viel seltener und wenn, dann sehr viel beschränkter, zur Anwendung kommt.

Das Risiko, einen Zweittumor zu entwickeln, kann man aber durchaus beeinflussen. Viele Chemotherapien führen z.B. zu einem erhöhten Risiko für Hauttumoren. Im Sommer sollte man daher in besonderer Weise darauf achten, langärmelige Kleidungsstücke zu tragen und Sonnenschutzcreme zu verwenden. Ist in der Familie Darmkrebs häufig, sollte man nicht erst mit 50 Jahren an der regulären Darmkrebsfrüherkennung teilnehmen, sondern sich einem individuellen und intensivierten Überwachungsprogramm unterziehen.

Vincristin ist ein Bestandteil des CHOP und verursacht häufig als Nebenwirkung Nervenschädigungen, die sog. „periphere Polyneuropathie“. Typische Symptome sind Taubheitsge-

föhle, Kribbeln und Schmerzen, u.a. in den Fingern. Einige Patienten haben so wenig Lagegeföhlföh in den Füöhren, dass ihr Gang dadurch ganz unsicher wird. Wenn diese Nebenwirkung auftritt, darf man das Medikament trotz allen Nutzens, den es offensichtlich hat, nicht weiter verwenden. Wenn man über die beginnenden Probleme mit diesem Medikament hinaus weiter behandelt, kann diese Nebenwirkung gravierende Ausmaöhse annehmen. Ärzte, aber auch Patienten, müssen hier wachsam sein.

Gegenstand einer aktuellen Therapiestudie der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome für ältere Patienten ist liposomales Vincristin, eine Neuentwicklung von Vincristin. Es gibt eine ganze Reihe von Medikamenten, die wirksam bleiben, wenn man sie in kleine „Fettköhgelchen“ [d.h. liposomal] einpackt, aber weniger Nebenwirkungen haben. Ältere Menschen sind anfälliger für die Nervenschädigungen durch Vincristin. Darum gibt es die Überlegung, bei älteren Menschen die Wirkung des liposomalen Vincristins zu untersuchen, und zu prüfen, ob man den gleichen Heilungserfolg mit weniger Nebenwirkungen erzielt.

Ansprechkontrolle

Um das Ansprechen am Ende der Therapie zu kontrollieren, wird zum einen durch Tastbefund geprüft, ob sich die Lymphome zurückgebildet haben. Zum anderen wird eine Computertomografie (CT) durchgeführt. Das Problem ist, dass man ggf. noch Reste sieht, die etwas oberhalb der Normgrenze liegen, z.B. einen Lymphknoten, der ca. 1,5 cm groß ist (normal bis 1 cm). Das heißt entweder, dass der leicht vergrößerte Lymphknoten noch aktive Tumorzellen enthält. Es kann aber auch sein, dass es sich nur um Narbengewebe handelt. Die Untersuchungsmethoden haben immer nur eine begrenzte Empfindlichkeit. Wenige verbliebene Tumorzellen aufzuspüren, ist unter Umständen sehr schwierig. Beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom würde es aber nicht lange dauern, bis der Tumor wieder wächst. Ein Restbefund sollte daher immer Anlass sein, engermaschiger zu kontrollieren. Wenn der Restbefund nicht größer wird, wenn also z.B. nach einem Jahr nichts passiert ist oder er vielleicht sogar etwas geschrumpft ist – dann ist meistens alles in Ordnung. Dann ist das nur eine Narbe, die der Körper Stück für Stück abbaut. Manchmal bleibt aber auch eine Restnarbe für immer zurück.

Empfindlicher als das CT ist die Positronenemissionstomografie in Kombination mit CT (PET-CT). Mittels PET-CT kann geprüft werden, ob ein Lymphknoten einen erhöhten Glukosestoffwechsel aufweist. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass es sich eben nicht nur um

Narbengewebe handelt, sondern dass der Tumor noch aktiv ist. Aber auch Entzündungszellen um das Lymphom herum nehmen vermehrt Glukose auf, d.h. in diesem Fall könnte das PET-CT allein aufgrund der Entzündung positiv ausfallen. Dies nennt man einen „falsch-positiven“ Befund, aus dem falsche Schlöhse gezogen werden könnten, z.B. in Hinblick auf eine hochdosierte Therapie. Auf der anderen Seite gibt es Patienten, die ein negatives PET-CT haben und dennoch einige Zeit später einen Rückfall bekommen (= falsch-negativer“ Befund). Das liegt daran, dass die Menge verbliebener Lymphomzellen in diesem Fall zu gering ist, um im PETCT zu einer erhöhten Aktivität zu führen. Die derzeitigen Methoden, eine geringe Tumormenge nachzuweisen, sind also leider begrenzt.

Offene Frage: Rolle des PET-CT

Bei Patienten mit besonders niedrigem Risiko (aaIPI 0) prüft die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome derzeit im Rahmen einer Studie, ob es bei gleich guten Heilungschancen möglich ist, bei negativem PET-Befund (keine erhöhte Stoffwechselaktivität) nach vier Therapiezyklen die Chemotherapie zu beenden und nur die Antikörpertherapie fortzusetzen. Diese Patienten werden derzeit mit 6mal oder sogar 8mal Chemotherapie plus Rituximab behandelt, und 90-95% der Patienten werden geheilt. Es könnte aber sein, dass ein Teil dieser Patienten überbehandelt ist. Evtl. wurden bei einigen Patienten 4 Zyklen reichen. Die Frage ist nun, ob das PET-CT helfen kann, Patienten zu identifizieren, die mit wenig Chemotherapie ausreichend behandelt sind. Diesen Patienten könnte ggf. ein Teil der Chemotherapie – mit den entsprechenden Nebenwirkungen und Langzeitfolgen - erspart bleiben.

Die Tendenz wird dahin gehen, das PET-CT zu nutzen, um den Patienten weniger Therapie zu geben, wenn der PET-CT-Befund negativ ist. Der umgekehrte Weg - mehr Therapie bei positivem PET-CT-Befund - ist weniger erfolgversprechend.

Erhaltungstherapie ohne Vorteil

Man hat zeigen können, dass bei den diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen nach einer Chemotherapie in Kombination mit Rituximab eine Rituximab-Erhaltungstherapie über zwei weitere Jahre keinen zusätzlichen Vorteil bringt. Es kommt vielmehr darauf an, am Ende der intensiven Behandlung das Lymphom komplett beseitigt zu haben. Wenn nach der Therapie des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms noch Reste verblieben sein sollten, reicht Rituximab leider nicht, um das Lymphom daran zu hindern, weiterzuwachsen.

Rückfall

Wenn kranke Zellen überlebt haben, können sie Ursprung für einen Rückfall sein. Ca. 80% aller Rückfälle treten innerhalb des ersten Jahres auf, 10% zwischen dem ersten und dem dritten Jahr und der Rest verteilt sich auf die anderen Jahre. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, einen Rückfall zu bekommen, ist nach dem dritten Jahr sehr klein - aber leider nicht gleich Null. Die Erkrankung im Rückfall ist der Ersterkrankung sehr ähnlich, aber sie ist nicht identisch. Ein Unterschied besteht darin, dass es in der Regel nicht sehr erfolgversprechend ist, die erste Therapie im Rückfall zu wiederholen. Das liegt daran, dass die Tumorzellen, die die Ersttherapie überlebt haben, wenig empfindlich für diese Therapie sind.

Nach Möglichkeit sollte daher eine andere Therapie durchgeführt werden.

Zum einen kann man die Dosis der Medikamente stark erhöhen, z.B. im Rahmen einer **autologen Stammzelltransplantation**. Zum anderen kann man Medikamente oder Therapieprinzipien einsetzen, die auf einem anderen Wirkungsmechanismus beruhen als Chemotherapie und Antikörper. Hierbei gibt es zwei große Arbeitsrichtungen: Die **Zelluläre Immuntherapie** im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation mit Zellen eines Spenders oder **neue, gezieltere Substanzen**, die einen anderen Ansatzpunkt haben als die bisher eingesetzten Medikamente.

Für **jüngere Patienten** stellen zwei bis drei Zyklen einer sog. „Salvage“-Therapie [to salvage (engl.) = retten, bergen] mit Platin-haltigen Chemotherapeutika [RDHAP: Rituximab, Dexamethason, Hochdosis ARA-C und Cisplatin, R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid] – gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation den ESMO-Standard dar.

Bei **älteren Patienten**, die keine Hochdosis-Therapie vertragen, wird versucht, ein Ansprechen zu erreichen, z.B. mit den Kombinationen R-Gemcitabin-Oxaliplatin oder R-Bendamustin. In den meisten Fällen ist die Behandlung hier palliativ, d.h. die Heilungschancen sind gering.

Falls nach einer zunächst erfolgreichen Rückfalltherapie nochmals ein Rückfall auftritt, gibt es hierfür keine offizielle ESMO-Empfehlung. Eine zweite autologe Transplantation ist bei diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen in der Regel nicht sinnvoll, weil die damit verbundenen Heilungschancen sehr gering sind. Es gibt aber Ausnahmen und zwar dann, wenn der Rückfall sehr spät nach der ersten autologen Transplantation erfolgt (mehr als 2-3 Jahre) und wenn das Ansprechen auf eine erneute Chemo-

therapie, die Salvage-Therapie, sehr gut ist. In dieser Situation sollte man trotzdem schon einmal anfangen, nach einem Spender für eine allogene Stammzelltransplantation zu suchen. Die endgültige Entscheidung sollte je nach Ansprechen der Salvage-Therapie getroffen werden. Wenn das Ansprechen gut ist, bedeutet dies, dass der Tumor noch verhältnismäßig empfindlich auf die Chemotherapie reagiert und darum kann viel Chemotherapie auch noch viel bewirken. Ist das Ansprechen weniger gut, verbleiben z.B. große Lymphomreste, dann ist es vermutlich klüger, eine allogene Stammzelltransplantation anzustreben.

In der internationalen **CORAL-Studie** wurde geprüft, wie gut der Standard „autologe Stammzelltransplantation“ tatsächlich ist. Behandelt wurden Patienten, die kurzfristig nach der ersten Therapie einen Rückfall bekommen haben. Die Wahrscheinlichkeit ist dann leider groß, dass nennenswerte Anteile des Lymphoms die Therapie überlebt haben, d.h. relativ viele Tumorzellen sind resistent gegenüber der Ersttherapie. Ein Teil der Patienten hatte in der Primärtherapie noch kein Rituximab erhalten, und von diesen Patienten blieb etwa die Hälfte nach autologer Stammzelltransplantation krankheitsfrei. Bei denjenigen Patienten, die bereits Rituximab in der Ersttherapie bekommen hatten, lag die Heilungsrate allerdings weit unter 20%. D.h. es gibt unter der derzeitigen Standardtherapie Rituximab-CHOP zwar viel weniger Patienten, die einen Rückfall haben, aber diese Rückfälle sind schwieriger zu behandeln.

Allogene Stammzelltransplantation

In einer von Hamburg aus geleiteten Studie zur allogenen Stammzelltransplantation werden Patienten zwischen 18 und 60 Jahren aufgenommen, deren Rückfall innerhalb des ersten Jahres aufgetreten ist oder deren Lymphom unter der Therapie weitergewachsen ist. Auch Patienten mit einem Rückfall nach einer autologen Transplantation können an der Studie teilnehmen. Man hat vor vielen Jahren schon bei den Leukämien die Beobachtung gemacht, dass die fremden Abwehrzellen des Spenders unter Umständen die Tumorzellen des Patienten als krank erkennen und zerstören können. Die Hoffnung ist, hier eine **neue Therapieform**, d.h. eine Immuntherapie mit fremden Abwehrzellen, zur Anwendung zu bringen. Das ist allerdings risikoreich, weil die fremden Abwehrzellen nicht nur den Tumor attackieren, sondern auch gesunde Gewebe im Körper des Patienten. Je nachdem wie gut das Transplantat zum Patienten passt, versterben zwischen 10 und 30% der Patienten nicht an ihrer Krankheit, sondern an den Nebenwirkungen der Therapie. Man muss

daher sehr gut überlegen, ob die Therapie wirklich notwendig ist. Die Patienten in der Hamburger Studie hatten eine Chance von 40% für ein dauerhaftes Ansprechen. Wenn der Spender sehr gut passt, könnten es ggf. sogar bis zu 65% der Patienten sein, die auch in einer solchen Hochrisiko-Situation noch geheilt werden können.

Da die Therapie mit hohen Risiken einhergeht, muss man vorsichtig mit der Aussage sein, dass es sich um einen neuen Standard handelt. Es ist eine zusätzliche Option für besonders kritische Situationen, die aber weiter untersucht werden muss.

Neue Substanzen

Der zweite Ansatz für eine Verbesserung der Therapieergebnisse im Rückfall sind neue Substanzen. Man kann z.B. zu einer klassischen Chemotherapie ein neu entwickeltes Medikament probeweise hinzugeben. Dies erfolgt im Rahmen von klinischen Studien, da der mögliche Nutzen, aber auch mögliche Risiken der neuen Substanz erst noch genauer bestimmt werden müssen. Zurzeit läuft eine Therapiestudie, bei der zum R-DHAP-Protokoll ein neues Medikament dazugegeben wird: Lenalidomid [Revlimid®]. Von diesem Medikament weiß man, dass es auch bei diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen wirksam ist. Es hat Untersuchungen bei Patienten gegeben, die schon alle Therapien durchlaufen haben. Diesen Patienten hat man Lenalidomid-Tabletten gegeben, und etwa 30% der Patienten sprachen darauf an. D.h. sie hatten eine objektive Verkleinerung der Lymphome. Allerdings ist das Ansprechen nie stabil gewesen. Nach wenigen Monaten unter der Tabletten-Therapie kam es wieder zum Fortschreiten der Erkrankung. Das Medikament ist aber grundsätzlich wirksam, und darum wird es jetzt mit einer klassischen Salvage-Therapie kombiniert, um zu prüfen, ob die neue Kombination besser ist.

Termine 2013

Termine Münster

- 14.02.2013: offenes Gruppentreffen (RK)
- 14.03.2013: Jahreshauptversammlung, an-schl. Vortrag, siehe Ankündigung erste Seite (UKM)
- 11.04.2013: offenes Gruppentreffen (RK)
- Mai: Feiertag, **kein** Gruppentreffen
- 13.06.2013: offenes Gruppentreffen (RK)

Die Treffen finden jeweils um **18.30 Uhr** statt. In den „geraden“ Monaten: Bibliothek Raphaelsklinik (RK), 5.Etage Altbau, Loerstr. 23; in den „ungeraden“ Monaten: Uniklinik Münster (UKM), Ebene 05 Ost, Raum 404

Termine Nürnberg

- 22.02.2013: offenes Gruppentreffen
- 22.03.2013: offenes Gruppentreffen
- 24.05.2013: offenes Gruppentreffen
- Juni: **kein** Gruppentreffen

Treffpunkt: 15.00 Uhr, Kath. Stadtkirche Nürnberg, Vordere Stern-gasse 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

23.02.2013, Wuppertal

und

27.04.2013, Potsdam

Patienten-Kongress des Patientenbeirats der Deutschen Krebshilfe

Nähere Informationen:

kostenlose Hot-Line: 08 00 – 7 77 66 69,

E-Mail: info@onkologisches-forum.de

08./09.06.2013 Chemnitz

16. DLH-Patienten-Kongress

Wissenschaftlicher Leiter des Kongresses ist PD Dr. Mathias Hänel vom Klinikum Chemnitz. Tagungsstätte ist das pentahotel in Chemnitz.

Nähere Informationen:

DLH-Geschäftsstelle, Thomas-Mann-Str. 40,

53111 Bonn, Tel. 02 28 – 33 88 92 00,

E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de

14./15.05. – 11./12.06.2013 (Gruppe 1)

11./12.06. – 09./10.07.2013 (Gruppe 2)

Reha-Angebot für allogene Stammzell-transplantierte mit Langzeitfolgen

Die Klinik für Tumorbiologie in Freiburg führt erneut ein strukturiertes vierwöchigen Programms für zwei Gruppen von ca. 10 Langzeit-Transplantierten durch, deren Stammzelltransplantation von einem Familien- oder Fremds-pender länger als ein Jahr zurückliegt und die unter Langzeitfolgen der Transplantation leiden. Die Teilnehmer sollten in der Lage sein, sich selbst zu versorgen.

Nähere Informationen:

Dr. Andreas Mumm, Tel. 07 61 – 2 06 – 22 18,

E-Mail: mumm@tumorbio.uni-freiburg.de

Bei Fragen zur Anmeldung und zur Antragstellung Herr Michelatsch: Tel. 07 61 – 2 06 - 22 81 / 22 82 (Formal handelt es sich um ein Heilverfahren, das frühzeitig bei den zuständigen Kostenträgern beantragt werden muss.)

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