

Selbsthilfevereinigung zur Unterstützung erwachsener Leukämie- und Lymphompatienten e.V.
Gründungsmitglied des Bundesverbandes Deutsche Leukämie-Hilfe e.V.

Tel. 0 25 06 - 67 68 . Fax 0 25 06 - 8 55 59

E-Mail: Leukaemie-Lymphom@selp.de . Internet: www.selp.de

Spendenkonto 2722 004 600 - Volksbank Münster eG (BLZ 401 600 50)

Münster, im Dezember 2005

In eigener Sache

Jahreshauptversammlung 2006 am 8. März

Unsere Jahreshauptversammlung (JHV) erhält ein neues Konzept. Zukünftig findet die JHV im Rahmen der monatlichen Gruppentreffen immer am 2. Mittwoch im März statt. Von 18.00 bis ca. 19.30 Uhr ist die Jahresversammlung, ab 20.00 Uhr gibt es einen medizinischen Vortrag mit anschließender Frage- bzw. Diskussionsmöglichkeit.

Patienten-Informationstag Körper, Geist, Seele

Am 03. September 2005 feierten wir unser 15jähriges Vereinsbestehen mit einem Patienten-Informationstag. Auf ganz besonderes Interesse der Teilnehmer stieß dabei die Möglichkeit, dass theoretisch Gehörte in verschiedenen Workshops praktisch auszuprobieren und sich an den Infoständen zu informieren.



Besucher an den Infoständen der DKMS und S.E.L.P. e.V.

Aufgrund der positiven Erfahrungen mit diesem Tag wollen wir zukünftig einmal jährlich einen Patienteninfo-Tag mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung durchführen.

Wir befürchten eine Verschlechterung der Patientenversorgung

Ziel der Gesundheitspolitik ist u.a. eine „ausreichende, zweckmäßige, medizinisch ausreichende und wirtschaftliche Versorgung“ sowie eine „angemessene Honorierung der Ärzte.“ Hier stoßen jedoch unterschiedliche Interessen aufeinander: Patienten wollen vor allem eine für alle gleichermaßen qualitativ hochwertige medizinische Versorgung, entsprechend dem neusten Stand des medizinischen Fortschritts. Ärzte möchten -berechtigterweise- eine angemessene Bezahlung und für die Krankenkassen ist die Wirtschaftlichkeit der Behandlung entscheidend.

Für gesetzlich versicherte Patienten mag der Vorschlag von Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmid, die Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GVK) und der privaten Krankenversicherung (PVK) gleichzustellen, verlockend klingen. Mußten doch die GVK-Mitglieder in den letzten zwei Jahren Beitragserhöhungen, Leistungskürzungen und höhere Zahlungen hinnehmen.

Gerade bei medizinischen Innovationen haben PKV-Versicherte Vorteile, weil es hier keine Budgetbeschränkungen gibt. Als Beispiel seien Plasmazytom-Patienten genannt, die als privat Versicherte sehr wohl Thalidomid verschrieben bekommen.

Um die Unterschiede in der Behandlung von Kassen- und Privatpatienten zu beseitigen, sollen laut Schmid medizinische Leistungen gleich honoriert werden, egal ob sie für einen privat oder gesetzlich versicherten Patienten erbracht werden. Wir befürchten jedoch, dass sich die Leistungen einer „Einheitsversicherung“ nicht am höheren Standard der PVK orientieren, sondern auf das Niveau der GVK „abgesenkt“ werden. Wir befürchten des Weiteren, dass sich ein „grauer Medizinmarkt“ entwickelt, der im Rahmen von sogenannten Individuellen Gesundheitsleistungen (IGeL-Leistungen, siehe Rundbrief 25) genau das anbietet, was vorher abgeschafft wurde und, da privat zu bezahlen,

auch wieder nur einem kleinen, privilegiertem Patientenkreis zur Verfügung stünde.

Aus ärztlicher Sicht sind heute schon die Leistungen in der gesetzlichen Krankenversicherung unterfinanziert: Wartezeiten für Kassenpatienten seien vor allem dadurch bedingt, dass die Budgets der Ärzte und Krankenhäuser schon längst nicht mehr ausreichen. Viele Ärzte würden schon jetzt ihre Patienten in den letzten Tagen und Wochen des Quartals kostenlos behandeln oder versuchen, nicht notwendige Behandlungen auf das nächste Quartal zu verlegen. Diese Unterversorgung sei eine staatlich verursachte Zweiklassenmedizin, die mit vermeintlich privilegierter Medizin für Privatpatienten nichts tun habe.

Die Ärzte befürchten durch eine Angleichung der Gebührenordnung hohe Einkommensverluste, die ihre Praxis-Existenz bedrohen. Wir als Patientenvertreter befürchten den Verlust einer qualitativ hochwertigen, flächendeckenden ambulante Versorgung, sowohl bei den Haus- als auch bei den Fachärzten.

Um einer Verschlechterung der Patientenversorgung zu vermeiden fordern wir von der Gesundheitspolitik:

- eine Finanzierung der Therapieoptimierungsstudien durch die Krankenkassen
- eine Versorgung aller Patienten mit innovativen Medikamenten
- eine wohnortnahe ambulante und stationäre Versorgung
- eine Verbesserung der Arbeitsbedingungen in den Krankenhäusern. Wer möchte schon von einem Arzt behandelt werden, der seit 50 und mehr Stunden im Dienst ist
- eine Entbürokratisierung, da immer mehr Verwaltungsarbeiten während des Klinikalltags bewältigt werden muß, dass ist Zeit, die der Patientenbehandlung verloren geht.

Meldungen

Patientenbeteiligung im Bundesausschuß hat sich bewährt: Krankenkassen müssen rezeptfreie Arzneimittel bezahlen

Der Gemeinsame Bundesausschuß entscheidet u. a. darüber, welche Leistungen in den Katalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen werden und welchen Qualitätskriterien sie genügen müssen. An den Beratungen nehmen auch Patientenvertreter teil, die zwar kein Stimmrecht, aber ein Anhörungs- und Antragsrecht haben. Die Interessen unserer Patienten vertritt dort unser Bundesverband, die Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH).

Erst die Patientenvertreter haben eine weitere Fassung der Chroniker-Definition durchgesetzt. In der alten Fassung hätten weder Diabetiker noch HIV-Infizierte als chronisch krank gegolten. Ebenfalls auf Antrag der Patientenvertreter wurde erneut über die Verordnung rezeptfreier Arzneimittel beraten.

Der Gemeinsame Bundesausschuß beschloß dazu auf seiner letzten Sitzung eine Ergänzung der Ausnahmeregelungen. Zukünftig können Ärzte nach eigenem Ermessen rezeptfreie Arzneimittel auf Kassenrezept verordnen, wenn sie zwingend als Begleitmedikationen bei schweren Erkrankungen notwendig sind und eine entsprechende Indikation in der Fachinformation haben, z.B. Magnesium bei Sandimmun-Einnahme. Oder wenn damit schwere Nebenwirkungen anderer Arzneimittel gelindert oder verhindert werden können, z.B. Hautsalben bei einer GvHD.

Stellungnahme des Bundesversicherungsamtes zur Verordnung von Thalidomid

Plasmozytom-Patienten kennen die Problematik: ob wohl ihr Arzt ihnen Thalidomid verordnet, weigern sich einige Krankenkassen die Kostenersatzung einer Thalidomid-Therapie zu übernehmen. Ihr Argument: die Kosten für nicht zugelassene Medikamente dürften nicht erstattet werden. Entstanden ist diese Unsicherheit durch die jüngste Rechtssprechung zur Erstattungsfähigkeit von nicht zugelassenen Präparaten.

In einer Stellungnahme des Bundesversicherungsamtes vom 14.09.2005 zur Verordnung von Thalidomid heißt es dazu: „...Aufgrund dieser nicht eindeutigen Rechtslage werden wir es derzeit aufsichtsrechtlich nicht beanstanden, wenn Krankenkassen im Einzelfall die Kosten für das Arzneimittel übernehmen sollten“.

Stand der Zulassung von Thalidomid durch die europäische Zulassungsbehörde (EMA)

Wie es in einer Mitteilung des Pharmaunternehmens Pharmion heißt, hat sich das Unternehmen entschlossen, eine vergleichende Dosisfindungsstudie für die Indikation rezidivierendes / refraktäres Multiples Myelom durchzuführen. Ziel ist die Feststellung der optimalen Dosis von Thalidomid. In einer vierarmig randomisierten Studie wird die Gabe von drei verschiedenen Thalidomid-Dosierungen (100 mg, 200 mg und 400 mg) mit der Gabe von Dexamethason verglichen. Die Studie wird 500 Patienten in mindestens 60 verschiedenen Studienzentren in EU-Staaten und weiteren Ländern

einbinden. Primäres Ziel der Studie ist die Auswahl derjenigen Thalidomid-Tagesdosis, die bei größter Wirksamkeit die kleinstmögliche Toxizität aufweist.

Interessierte Myelom-Patienten sollten mit ihrem Arzt über eine mögliche Studienteilnahme und die geltenden Ein- und Ausschlusskriterien sprechen und sich wegen näherer Informationen an das Kompetenznetz Maligne Lymphome (www.lymphome.de) wenden.

Die DKMS kämpft für Patienten

- Quelle: leben; Magazin der DKMS, 02/2005

Als weltweit größte Knochenmarkspenderdatei hat die DKMS (Deutsche Knochenmarkspenderdatei) über 1,3 Millionen potenzielle Spender in ihrer Datei.

Daneben setzt sich die DKMS aber auch für Patienten ein, denen die bestmögliche Therapieform, die medizinisch möglich ist, verweigert wird. Wenn z.B. wirksame Medikamente wegen einer fehlenden Zulassung (etwa Thalidomid beim Plasmozytom) nicht gegeben werden, obwohl sie Aussicht auf Heilung bieten. Oder wenn eine Therapie, etwa eine Stammzelltransplantation, nicht gezahlt werden soll, weil sie nicht im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen (GVK) steht.

In einem gemeinsamen Projekt machen sich nun die DKMS, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und unser Bundesverband Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) zum Anwalt der Patienten und setzen sich für ihn ein.

Wurde von der GVK die Kostenerstattung für das Medikament oder die Therapie abgelehnt oder dem Arzt eine Regressforderung gestellt, können der Patient oder sein Arzt sich mit der Bitte um Hilfe an die DLH oder die DGHO wenden. Der Fall wird dann von der DGHO begutachtet, die in der Regel innerhalb von 48 Stunden hierzu Stellung nimmt, sofern Arztberichte und Begründung vorliegen. Damit sollen die Voraussetzungen dafür geschaffen werden, dass die Forderungen gegenüber der Kasse mit Erfolg durchgesetzt werden kann.

Oberstes Ziel ist aber, dass der Patient möglichst schnell die für ihn beste Therapie erhält. Sollte es zu einem Rechtsstreit vor dem Verwaltungsgericht kommen, springt die DKMS ein.

Subkutan verabreichter Antikörper Alemtuzumab ist für CLL-Patienten besser verträglich

Wie die Ärzte Zeitung vom 18.10.05 berichtet, kann der monoklonale Antikörper Alemtuzumab (Handelsname: MabCampath) CLL-Patienten,

die zuvor erfolglos behandelt wurden, in langanhaltende Remissionen bringen.

Dabei scheint das Medikament nach subkutaner Applikation ebenso wirksam zu sein wie nach intravenöser. Alemtuzumab wurde in einer kontrollierten Studie mit zuvor intensiv behandelten Patienten mit CLL dreimal wöchentlich subkutan gespritzt und war dadurch mindestens so wirksam wie in der bereits zugelassenen intravenösen Behandlung.

Darauf hat Privatdozent Dr. Stefan Stilgenbauer vom Universitätsklinikum Ulm hingewiesen, der die Zwischenergebnisse der CLL2H-Studie mit Alemtuzumab bei einem Kongreß in Hannover präsentierte.

Die subkutane Antikörpertherapie ist jedoch viel verträglicher. Nur wenige Patienten haben danach Fieber, Krämpfe oder Schüttelfrost. Solche Probleme treten jedoch nach mehrstündiger intravenöser Infusion häufig auf.

Die noch laufende Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe lasse aber noch weitere Vorteile für Alemtuzumab erkennen. So war das Therapieansprechen unabhängig vom genetischen Risiko. Es profitierten also auch Patienten, die wegen Mutationen in Tumorsuppressorgenen schlecht auf konventionelle Chemotherapeutika oder auf den Antikörper Rituximab ansprechen. Solche Risikofaktoren nehmen im Verlauf der CLL-Erkrankung zu und sind Grund für die ungünstige Prognose bei weit fortgeschrittener Leukämie.

Um den Therapieerfolg weiter zu steigern, wird Alemtuzumab jetzt auch in Kombination geprüft. In der deutschen Studie CLL2L wird die Dreifachkombination mit Alemtuzumab, Fludarabin und Cyclophosphamid bei Patienten mit CLL im ersten oder zweiten Rezidiv geprüft.

Kein Krebs durch "vitale Erschöpfung"

Wie das Deutsche Ärzteblatt vom 05.10.2005 berichtet, ist die unter Krebspatienten verbreitete Ansicht, ihre Krankheit sei Folge einer Lebenskrise, die zu einer vitalen Erschöpfung geführt hat, vermutlich falsch. Die erste prospektive Studie zu dieser Frage, die kürzlich in Cancer (2005; 104: 1288-1295) publiziert wurde, findet keinen Hinweis dafür, dass allgemeiner Lebensverdross zu einer Krebserkrankung führen kann.

Dauerhafte Übermüdung, Energieverlust, Reizbarkeit und allgemeine Demoralisierung umschreiben das Phänomen der "vitalen Erschöpfung", das in der Vergangenheit auch mit kardialen Erkrankungen in Verbindung gebracht wurde. Deshalb beschäftigte sich die Copenhagen City Heart Study mit dieser Frage. Deren Teilnehmer wurden in den Jahren 1991 bis 1994 nach Symptomen der "vitalen Erschöp-

fung" befragt. Die Ergebnisse konnte Christoffer Johansen von der Dänischen Krebsgesellschaft in Kopenhagen jetzt mit den Eintragungen des Dänischen Krebsregisters abgleichen.

In den ersten 8,6 Jahren nach der Befragung wurde bei 976 Teilnehmern eine Krebserkrankung diagnostiziert. Doch die "vital erschöpften" Menschen waren in dieser Gruppe keineswegs überrepräsentiert. Im Gegenteil: Personen mit hohem Lebensverdruss schienen sogar vor einer späteren Krebserkrankung geschützt.

Beiträge aus der DLH-Info 27

Dosisfindungsstudie zu „Humanem Histon H1.3“ (rhH1.3) bei Akuter Myeloischer Leukämie (AML) im Rückfall bzw. bei Therapieversagen oder Chronischer Myeloischer Leukämie (CML) in der Phase der myeloischen Blastenkrise

Weltweit versuchen Forscher, wirksamere Methoden zu entwickeln, um die Leukämie-Behandlung zu verbessern. Dies gilt vor allem, wenn bei einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML) ein Rückfall (Rezidiv) aufgetreten ist oder wenn die Standardtherapie nicht hilft bzw. medizinisch nicht vertretbar ist. Ein möglicher Ansatz, der an der Universitätsklinik Homburg geprüft wird, ist das gezielte Aufspüren der Krebszellen im Körper mit einem „rhH1.3“ genannten Eiweiß. Die Bindung des rhH1.3 an die Tumorzellen führt dazu, dass sie zerstört werden. „rhH1.3“ steht für „rekombinantes humanes Histon H1.3“. Es wurde durch molekularbiologische und gentechnologische Techniken hergestellt und stellt ein neues Konzept in der Behandlung dar. Die molekulare Struktur des rhH1.3 ist so gewählt worden, dass das vorliegende rhH1.3 dem menschlichen Eiweiß entspricht. Damit sind bei Menschen wiederholte Infusionen ohne Auftreten von schweren Nebenwirkungen möglich. Auch CML-Patienten in der Phase der myeloischen Blastenkrise können an der Studie teilnehmen.

Studienziele

Folgende Fragen sollen in der Studie beantwortet werden:

- Welche Dosis des rekombinanten humanen Histon H1.3 (rhH1.3) kann sicher Patienten/innen mit rezidivierter AML oder CML in Blastenkrise oder Patienten/innen, die nicht für eine Standardtherapie in Frage kommen, verabreicht werden?
- Entwickelt das Immunsystem eine Immunantwort gegen rhH1.3?
- Kann die Verabreichung des rhH1.3 einen therapeutischen Effekt auf den existierenden Tumor bewirken?

Therapieablauf

Die Studie umfasst 10 Dosisstufen mit 3 bis max. 6 Patienten/innen auf jeder Stufe. Die Patienten/innen erhalten drei Wochen lang jeweils montags, mittwochs und freitags eine dreistündige intravenöse Infusion mit rhH1.3 auf der zuge teilten Dosis ebene. Eine Knochenmarksbiopsie erfolgt vor Beginn der Behandlung und 10 Tage nach der letzten Infusion zur Bestimmung von Immunsystem-Werten. Blutproben werden jeweils vor Studienantritt, an jedem Behandlungstag und zum Studienende (Tag 29) entnommen. Eine weiterführende Behandlung mit rhH1.3 kann angeboten werden, wenn zum Abschluss der Studie keine aktiven Krankheitsmerkmale und keine allergischen Reaktionen bzw. sog. Human-anti-rhH 1.3-Antikörper im Blut vorhanden sind. Jeder zusätzliche Behandlungszyklus wird auf dem ursprünglichen Dosisniveau durchgeführt.

Therapieergebnisse

Da sich die Studie noch in einem frühen Stadium befindet, gibt es noch keine umfassende Ergebnis-Auswertung. Schon jetzt ist aber bekannt, dass bei 3 von 12 bisher in der Studie behandelten Patienten die Anzahl an Leukämie-Blasten im Knochenmark reduziert werden konnte.

Einschlusskriterien und Ansprechpartner

Wie bei jeder Studie müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein, damit eine Teilnahme an der Studie möglich ist. So darf z.B. innerhalb der letzten 4 Wochen keine Chemotherapie verabreicht worden sein. Interessenten wenden sich bitte wegen näherer Informationen an: Heike Siegmund-Schulz (Studienschwester), Tel.: 06841-1623088, E-Mail: heike.siegmund.schulz@uniklinikum-saarland.de oder Prof. Dr. Christoph Renner (Studienarzt), Tel.: 06841-1623000, E-Mail: christoph.renner@uniklinikum-saarland.de an der Med. Klinik I, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar.

Was gibt es Neues bei der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) und verwandten Erkrankungen?

- ein Beitrag von Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Dr. Ute Berger, PD Dr. Andreas Reiter, Prof. Dr. Rüdiger Hehlmann, III. Medizinische Universitätsklinik, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg, Wiesbadenerstr. 7-11, 68305 Mannheim, Tel.: 0621-3832854, Fax: 0621-3833833, E-Mail: hochhaus@uni-hd.de

Die CML stellt aus verschiedenen Gründen ein Modell für die Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen dar:

- Bei den meisten Patienten ist ein mehrstufiger Verlauf von der chronischen über die akzele-

rierte Phase bis zur Blastenkrise zu beobachten.

- Bei über 90% der Patienten liegt eine bestimmte Veränderung im Erbgut der leukämischen Zellen vor, die sogenannte „Translokation t(9;22)(q34;q11)“, die unter dem Mikroskop als so genanntes „Philadelphia-Chromosom“ in Erscheinung tritt. Auf der Ebene der Gene handelt es sich um die Verschmelzung [= Fusion] der Gene „bcr“ und „abl“ mit der Folge einer Aktivierung eines bestimmten Enzyms, der „ABL-Tyrosinkinase“.

- Seit einigen Jahren besteht die Möglichkeit der gezielten Hemmung dieses Enzyms mit Imatinib (Glivec®), welches zu einem raschen Rückgang des leukämischen Zellklons und begleitender Erholung der normalen Blutbildung führt. Die Standarddosis für die chronische Phase beträgt 400 mg/Tag, für die fortgeschrittenen Phasen 600 mg/Tag.

In der sog. „IRIS-Studie“ wurden randomisiert, das heißt zufallszugeteilt, die Therapien „Imatinib“ und „Interferon-alpha plus Ara-C“ bei neu diagnostizierten CML-Patienten verglichen.

Die jüngste Auswertung dieser Studie belegt nach 42 Monaten in 98 % der Fälle unter Imatinib-Therapie eine Normalisierung der Blutwerte und des Knochenmarks, also eine sog. „hämatologische Remission“. In 84 % der Fälle lag unter Imatinib eine „komplette zytogenetische Remission“ vor (=CCR). Die Imatinib-Therapie sollte auch nach Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission in unveränderter Dosis fortgesetzt werden.

Ein Absetzen von Imatinib führt auch nach sehr gutem Ansprechen mit nicht nachweisbarer Resterkrankung in der Regel rasch zu einem Rückfall und sollte deshalb vermieden werden.

Verlaufsparameter zur Prognosebeurteilung

Besondere Bedeutung für das Langzeit-Ansprechen auf Imatinib hat das Erreichen einer mindestens „minimalen zytogenetischen Remission“ nach 6 Monaten und einer CCR nach 12 Monaten. „Minimale zytogenetische Remission“ bedeutet, dass bei der Chromosomenuntersuchung mindestens in *einer* Zelle kein Philadelphia-Chromosom nachweisbar ist. CCR bedeutet, dass in *allen* untersuchten Zellen kein Philadelphia-Chromosom nachweisbar ist. Nach Erreichen einer CCR werden zusätzlich zur Knochenmarkdiagnostik Polymerase-Kettenreaktion-Untersuchungen (= PCR) aus peripherem Blut zum Nachweis und zur Mengenbestimmung der sog. „bcr-abl-Transkripte“ empfohlen. [Die PCR zielt nicht auf das bcr-abl-Gen selbst, sondern auf ein Folgeprodukt. Bevor ausgehend von bcr-abl das Fusionseiweiß BCR-ABL gebildet werden kann, wird als Zwischenstufe eine Abschrift des

Gens (Transkript) hergestellt. Dieses „bcr-abl-Transkript“ eignet sich hervorragend als Ziel der molekularbiologischen Untersuchung und kann mittels PCR sehr leicht nachgewiesen werden.] In der IRIS-Studie wurde belegt, dass Patienten mit einer Reduktion der mittels PCR bestimmten (molekularen) Tumorlast um mindestens drei Größenordnungen (Log-Stufen) gegenüber einem vordefinierten Basiswert ein deutlich besseres rückfallfreies Überleben zeigen als Patienten mit einem geringeren molekularen Ansprechen. Da der vordefinierte Basiswert der IRIS-Studie für die allgemeine Anwendung nicht zur Verfügung steht, wird die Bestimmung der absoluten bcr-abl-Last zum jeweiligen Zeitpunkt empfohlen, die z.B. als bcr-abl/abl-Quotient ausgedrückt werden kann. Ein Quotient bcr-abl/abl <0,12% entspricht einer Reduktion der Tumorlast um mindestens drei Größenordnungen nach der Definition der IRIS-Studie.

Optionen zur Therapieoptimierung

Voraussetzung zur Therapieoptimierung ist die konsequente Verlaufsbeurteilung nach Gesichtspunkten wie Milzgröße (klinische Kriterien), peripheres Blutbild, Knochenmarkzytologie (hämatologische Kriterien) sowie zytogenetischen (s.o.) und molekularen Kriterien (s.o.).

Möglichkeiten der Therapieoptimierung sind die Dosiserhöhung von Imatinib auf bis zu 800mg/Tag oder eine Kombinationstherapie von Imatinib mit anderen Signalübertragungshemmern. Von Interesse sind hier Hemmer von Eiweißen, die im BCR-ABL-abhängigen Signalübertragungsweg eine zentrale Rolle spielen, wie sog. „mTOR-Antagonisten“ (z.B. Rapamycin oder RAD001) und sog. „Farnesyltransferase-Hemmer“ (Lonafarnib/Sarasar® oder Tipifarnib/Zarnestra®). mTOR-Antagonisten und Farnesyltransferase-Hemmer wirkten in präklinischen Untersuchungen gleichsinnig zu Imatinib und zeigten in Phase-I-Studien in Mono- und Kombinationstherapie eine gute Verträglichkeit. Erkenntnisse des MD Anderson Cancer Centers in Houston (Texas), dass mit einer initialen Therapie mit 800mg Imatinib pro Tag zytogenetische und molekulare Remissionen rascher erreicht wurden als unter der Standarddosis mit 400 mg/Tag, sind Ausgangspunkt der Überlegungen für die Durchführung einer hochdosierten Imatinibtherapie. Diese kann allerdings mit einer erhöhten Rate an Neutro- und Thrombopenien einhergehen, das heißt die Blutplättchen und die sog. „Neutrophilen Granulozyten“ (bestimmte weiße Blutkörperchen) sind erniedrigt. Durch Dosiserhöhung bei Nichterreichen bestimmter Zielkriterien *erst nach Erholung der normalen Blutbildung* lassen sich solche Nebenwirkungen umgehen.

Zur Verbesserung eines suboptimalen Ansprechens werden zur Zeit drei Studien angeboten. Die Indikationen ergeben sich aus den prognostischen Daten der IRIS-Studie und beinhalten:

1. Keine minimale zytogenetische Remission nach 6 Monaten,
2. Keine komplette zytogenetische Remission nach 12 Monaten,
3. Keine gute molekulare Remission (Quotient BCR-ABL/ABL >0,12%) nach 12 Monaten Imatinib-Therapie.

Resistenzentwicklung auf Imatinib

Trotz guter hämatologischer und zytogenetischer Ansprechraten auf Imatinib kommt es, abhängig vom Grad des Ansprechens und der Phase der Erkrankung, zu Rückfällen, die auf einer Resistenzentwicklung gegenüber Imatinib basieren. In der klinischen Praxis werden solche Resistenzen bei einer Minderheit der CML-Patienten in chronischer Phase, häufig aber bei Patienten mit fortgeschrittener Phase der CML unter Therapie mit Imatinib beobachtet. Bei von Anfang an mit Imatinib behandelten Patienten beträgt der Anteil resistenter Patienten ca. 4% pro Jahr. Im Falle des Verlustes einer hämatologischen oder zytogenetischen Remission oder eines Anstiegs des BCR-ABL/ABL-Quotienten um eine Größenordnung (1 log) wird die unverzügliche Resistenzdiagnostik empfohlen. Diese besteht aus dem Nachweis von bcr-abl-Mutationen und der Suche nach Leukämiezellen, die sich vom bisherigen Leukämiezelltyp unterscheiden (sog. „klonale Evolution“). Die Resistenzdiagnostik hat unmittelbare therapeutische Relevanz. Bei einer Reihe von bcr-abl-Mutationen besteht eine Restaktivität von Imatinib, so dass durch Dosiserhöhung die Resistenz durchbrochen werden kann. Andere Mutationen führen zur kompletten Wirkungslosigkeit von Imatinib. Hier ist ein unverzügliches Absetzen von Imatinib zu empfehlen, um die Selektion resistenter Zellen zu unterbrechen. Ein Wechsel z.B. auf Hydroxyurea [Handelsnamen: Litalir®, Syrea®] kann die Situation häufig stabilisieren.

Alternative Tyrosinkinase-Hemmer

Im Falle der Imatinib-Resistenz können neue alternative Tyrosinkinase-Hemmer im Rahmen klinischer Phase-II-Studien eingesetzt werden. Das Imatinib-Molekül wurde anhand struktureller Daten an mehreren Positionen verändert: Das Präparat „AMN107“ wirkt selektiver für BCR-ABL und bindet sowohl an das aktivierte als auch das inaktive ABL-Eiweiß. „Dasatinib“ (BMS-354825) ist ein weiterer Tyrosinkinase-Hemmer, der neben ABL auch ein anderes Enzym, die sog. „SRCTyrosinkinase“ hemmt und 300-1000mal stärker als Imatinib wirkt. Sowohl AMN107 als auch Dasatinib überwinden alle mit

Imatinib assoziierten BCR-ABL-Mutationen - außer einer bestimmten Mutation mit der Bezeichnung „T315I“. Ein früher Einsatz von AMN107 und Dasatinib wird bei Resistenzentwicklung empfohlen. Unter Umständen können durch den Einsatz eines alternativen Tyrosinkinase-Hemmers eine erneute Remission erreicht und die Chancen einer allogenen Stammzelltransplantation verbessert werden.

Sowohl mit AMN107 als auch mit Dasatinib wurden in Phase-I-Studien hämatologische und zytogenetische Remissionen auch bei Patienten mit BCR-ABLMutationen und Imatinib-Resistenz beobachtet.

Eine Phase-II-Studie mit AMN107 läuft an den Universitätskliniken Mannheim, Frankfurt, Mainz, Düsseldorf, Berlin, Hamburg, München (Technische Universität) und Leipzig. Indikationen sind die CML in allen Phasen und die Philadelphia-Chromosom-positive Akute Lymphatische Leukämie (ALL) bei Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit, das „Hypereosinophile Syndrom“ unabhängig vom Nachweis einer bestimmten Genveränderung (sog. „FIP1L1-PDGFR-A-Fusion“) und die systemische Mastozytose. Die meisten Patienten mit systemischer Mastozytose weisen eine Aktivierung des Enzyms „ckit-Tyrosinkinase“ durch die sog. „D816V-Mutation“ auf. Diese Mutation ist durch AMN107 und Dasatinib hemmbar.

Eine Therapie mit Dasatinib ist im Rahmen einer randomisierten Studie im Vergleich zu einer hoch dosierten Imatinib-Therapie bei CML-Patienten in chronischer Phase möglich, die eine Resistenz auf 400 mg Imatinib aufweisen und bei denen eine Dosiserhöhung von Imatinib sinnvoll ist. Weitere Studien für alle Phasen der CML und der Philadelphia-Chromosom-positiven ALL sind in Vorbereitung. An den Dasatinib-Studien nehmen die Universitätskliniken Mannheim, Frankfurt, Mainz, Hamburg, Leipzig und Dresden teil.

Die erfreulichen Entwicklungen bei der Therapie der CML sollten Anlass sein, allen Patienten eine optimierte Therapie zukommen zu lassen. Dies ist im Rahmen klinischer Studien mit ihren konsequenten und planmäßigen hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Verlaufskontrollen und der Einbeziehung neuer Therapie-Kombinationen und neuer Präparate möglich.

Für neu diagnostizierte Patienten wird die Teilnahme an der CML-Studie IV der Deutschen CML-Studiengruppe mit dem Vergleich verschiedener Imatinib-Dosierungen und einer Imatinib/Interferon-alpha-Kombinationstherapie empfohlen [vgl. ausführlicher Bericht in der DLH-INFO 23 vom 21. April 2004]. Für Patienten mit suboptimalem Ansprechen stehen die

Hochdosis-Imatinib-Therapie sowie Kombinationstherapien mit Lonafarnib und RAD001 zur Verfügung. Im Falle der Imatinib-Resistenz sollte rasch die Therapie mit AMN107 oder Dasatinib in Erwägung gezogen werden.

Auskünfte zu den aktuellen Therapiemöglichkeiten und Studien sind über die CML-Studienzentrale in Mannheim erhältlich.

Tel. 0621-3834168, E-Mail: cml.studie@urz.uni-heidelberg.de).

Eine Übersicht über laufende Studien findet sich unter www.kompetenznetzleukaemie.de

Interessenten an diesen drei Studien können sich an folgende Zentren wenden:

800 mg Glivec®	400 mg Glivec® und Lonafarnib (Sarasar®)	400 mg Glivec® und RAD001 (Everolimus)
III. Medizinische Klinik, Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg		
Hämatologisch-onkologische Praxis Drs. Brudler/Heinrich Augsburg	Abteilung Hämatologie/Onkologie, Klinikum der TU Dresden	Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität Mainz
Hämatologische Abteilung, Städtisches Klinikum Chemnitz	I. Medizinische Klinik, Klinikum der Universität Köln	Abteilung Hämatologie / Onkologie, Klinikum der Universität Marburg
Hämatologisch-onkologische Praxis Prof. Kleeberg, Hamburg	Abteilung Hämatologie / Onkologie, Klinikum der Universität Regensburg	Abteilung Hämatologie / Onkologie, Klinikum der Universität Münster
Medizinische Klinik, Städtisches Krankenhaus München-Schwabing	Medizinische Klinik II, Klinikum der Universität Würzburg	Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität Ulm

Neue Therapieansätze bei Myelodysplastischen Syndromen

- ein Beitrag von PD Dr. med. Ulrich Germing, Deutsche MDS-Studiengruppe, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Tel.: 0211-8117720, Fax 0211-8118853, E-Mail: germing@med.uni-duesseldorf.de

In den letzten Jahren haben sich die Erkenntnisse bezüglich der Diagnostik der Myelodysplastischen Syndrome (MDS) und ihrer Prognoseabschätzung wesentlich erweitert. Vor allen Dingen aber haben sich die Therapiemöglichkeiten ganz erheblich verbessert. Für eine Vielzahl von Patienten stehen Maßnahmen und Medikamente zur Verbesserung der Lebens-

qualität zur Verfügung, und eine ganze Reihe von klinischen Studien, die den Nutzen neu entwickelter Medikamente für MDS-Patienten überprüfen, haben zum Teil viel versprechende Ergebnisse erbracht. Ein Teil der Substanzen wird vermutlich im Laufe der nächsten Jahre zur Zulassung gelangen und so einer großen Zahl von MDS-Patienten zur Verfügung stehen.

Im Mittelpunkt der Therapie von Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen steht nach wie vor die supportive (unterstützende) Therapie. Hierzu zählen – neben Transfusionen von roten Blutkörperchen und ggf. Blutplättchen - Medikamente, die helfen, den Transfusionsbedarf zu senken.

Ist es durch zahlreiche Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten zu einer Eisenüberladung gekommen, sollte eine Eisenentleerungstherapie durchgeführt werden. Neben dem bewährten Medikament Desferal®, das als Infusion unter die Haut gegeben wird, steht voraussichtlich im nächsten Jahr ein neues Eisenentleerungsmedikament als Tablette (Exjade®) zur Verfügung.

Zur Vermeidung von Erythrozytentransfusionen sollte bei Patienten mit einem Erythropoietin-Spiegel unter 200 zunächst eine Therapie mit einem Erythropoietin (Erypo®, NeoRecormon®, Aranesp®) durchgeführt werden. Neuere Studien zeigen Ansprechraten von über 60% mit Erreichen von Transfusionsfreiheit über einen längeren Zeitraum.

Bei Patienten, bei denen diese Therapie aufgrund eines hohen Erythropoietin-Spiegels nicht infrage kommt, oder die auf Erythropoietine nicht ansprechen, können andere Substanzen zum Einsatz gebracht werden.

Die meisten der weiter unten aufgeführten Medikamente sind noch nicht zugelassen und daher nur im Rahmen von klinischen Studien verfügbar. Der Sinn dieser klinischen Studien besteht im Wesentlichen darin, herauszufinden, bei welchen MDS-Patienten welches der Medikamente am besten wirkt.

Für Niedrig-Risiko-Patienten und Patienten mit intermediärem (= mittlerem) Risiko I (Refraktäre Anämie, kurz: RA, und Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten, kurz: RARS) hat die Deutsche MDS-Studiengruppe mehrere Studien aufgelegt.

1) Unter der Leitung von Prof. Dr. med. Arnold Ganser (Medizinische Hochschule Hannover) steht eine Studie zur immunsuppressiven Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) und Ciclosporin A (CSA). Diese Therapie ist bei etwa 1/3 der Patienten erfolgreich und führt zu längerfristiger Transfusionsfreiheit. Das Medikament ATG muss im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthal-

tes intravenös gegeben werden. Die Studie ist so konzipiert, dass die Hälfte der Patienten das Medikament erhält. Die andere Hälfte der Patienten wird zunächst beobachtet und kann nach einigen Monaten ebenfalls das Medikament erhalten.

- 2) Eine Alternative zu diesem Studienkonzept stellt die Behandlung mit der Substanz Valproinsäure dar. Dieses Medikament konnte bereits eine gute Wirksamkeit bei Niedrig-Risiko-Patienten unter Beweis stellen. Es handelt sich um eine Tablettenbehandlung mit der ursprünglich für die Epilepsiebehandlung zugelassenen und seit Jahrzehnten bewährten Substanz Valproinsäure. Ihre Wirkung beruht darauf, dass die myelodysplastischen Zellen ihre Ausreifungsfähigkeit zum Teil wiedererlangen und eine höhere Zahl von funktionstüchtigen Zellen ins periphere Blut abgegeben wird. Diese Studie wird von Prof. Dr. med. Norbert Gattermann und Dr. med. Andrea Kündgen (beide Universitätsklinik Düsseldorf) geleitet.
- 3) Für Patienten mit 5q-Minus-Anomalie, speziell mit dem Subtyp RA und RARS, steht mit dem Medikament Revlimid eine erfolgversprechende Substanz zur Verfügung. Die bisherigen Studien haben gezeigt, dass nicht nur die Zellzahl verbessert werden kann, sondern dass es bei einem Teil der Patienten sogar zu einer Normalisierung der 5q-Minus-Anomalie kommt. In Kürze beginnt eine weitere Studie, die in Deutschland von Prof. Dr. med. Carlo Aul und Dr. med. Aristoteles Giagounidis (beide St. Johannes-Hospital Duisburg) geleitet wird.
- 4) Ebenfalls in Kürze beginnt eine Studie mit dem Medikament Lonafarnib (Sarasar®) bei Patienten, die dauerhaft Blutplättchen-transfusionen benötigen, also niedrige Thrombozytenzahlen haben. Es gehört zu der Gruppe der „Farnesyltransferase-Inhibitoren“ (FTI). Diese Substanzen entfalten ihre Wirkung innerhalb der myelodysplastischen Zellen, indem sie deren Teilungsfähigkeit behindern. Diese Studie wird unter Teilnahme der Unikliniken Düsseldorf, Münster, Essen, Göttingen, des St. Johannes Hospitals Duisburg und anderer internationaler Zentren durchgeführt.
- 5) Die Studie der Deutschen MDS-Studiengruppe zu Thalidomid bei MDS-Patienten ist beendet worden und konnte zeigen, dass für einen Teil der MDS-Patienten, die das Medikament gut vertragen, ebenfalls eine erhebliche Verbesserung der Blutzellwerte erreicht werden kann. Allerdings ist bei diesem Medikament die Nebenwirkungsrate

eher höher als bei den bisher genannten Medikamenten.

Bei Hochrisiko-MDS-Patienten und solchen mit intermediärem Risiko II im Alter über 60 Jahren mit normalem Chromosomenbefund (sog. Karyotyp) kann eine intensive Chemotherapie, die in ähnlicher Form auch bei akuter myeloischer Leukämie durchgeführt wird, bei einem Teil der Patienten zu lang anhaltenden Krankheitsrückbildungen (Remissionen) führen. Für diese Patienten sowie für jüngere MDS-Patienten mit hohem Risiko und intermediärem Risiko II stehen verschiedene intensive Chemotherapieprotokolle zur Verfügung, unter anderem in Hannover, Duisburg, Düsseldorf, Freiburg und Dresden. Im Anschluss an eine erfolgreiche intensive Chemotherapie kann bei einem Teil der Patienten eine nicht-myeloablative (dosisreduzierte) allogene Transplantation von Stammzellen eines Geschwister- oder Fremdspenders durchgeführt werden. Auch für diese Therapiemaßnahme stehen Studienprotokolle der Deutschen MDS-Studiengruppe zur Verfügung.

Ebenfalls für Hochrisiko-Patienten und Intermediär-Risiko-II-Patienten, die nicht einer intensiven Chemotherapie zugeführt werden können, steht ein Studienprotokoll unter der Leitung von Prof. Dr. med. Michael Lübbert vom Universitätsklinikum Freiburg zur Verfügung. In diesem Protokoll wird die demethylierende Substanz Decitabine hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass besonders Patienten mit Chromosomen-Veränderungen (sog. Karyotyp-Anomalien) von dieser Therapie profitieren. Die Substanz wird intravenös im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthalts gegeben und in der Regel gut vertragen. Auch hier wird zunächst die Hälfte der Patienten der Therapie zugeordnet, die andere Hälfte wird nur beobachtet. Eine Substanz mit sehr ähnlichem Wirkmechanismus ist das 5-Azacytidine, das man unter die Haut, d.h. subkutan, verabreicht und das ebenfalls im Rahmen einer Studie, geleitet von Prof. Gattermann, überprüft wird. Die beiden letztgenannten Studien werden von Freiburg bzw. Düsseldorf aus koordiniert, aber zahlreiche andere Zentren nehmen an den Studien teil. Eine weitere Studie zu Bendamustin bei Patienten mit myeloproliferativ verlaufender chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML) wird ebenfalls von Düsseldorf aus koordiniert.

Für die nächsten Jahre sind Studien mit Kombinationen aus einigen der eben genannten Substanzen geplant, um möglicherweise hierüber eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse zu erzielen. Die Zentren der Deutschen MDS-Studiengruppe (Sprecher: Prof. Aul, Duisburg, und Prof. Ganser, Hannover) koope-

rieren sehr intensiv miteinander und sind bedacht, für möglichst viele Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen Substanzen bereit zu halten, die im Rahmen von Studien oder auch im Rahmen von individuellen Heilversuchen eingesetzt werden. Spezialfragen an die jeweiligen Studienleiter können über die DLH-Geschäftsstelle weitergeleitet werden.

Anmerkung der DLH:

Um nähere Informationen über die Situation, Lebensqualität und Versorgung von **Betroffenen mit Anämie**, zum Beispiel im Rahmen eines Myelodysplastischen Syndrom (MDS), zu gewinnen, führt die DLH derzeit eine entsprechende Fragebogen-Untersuchung durch. Interessenten sind aufgefordert, den Fragebogen in der DLH-Geschäftsstelle anzufordern oder im Internet unter www.leukaemie-hilfe.de herunterzuladen (unter „Informationen“, „Textbeiträge“, „DLH-Schriften“). [Der Bogen kann auch über die S.E.L.P. e.V. angefordert werden]

Reduktion von Schmerzen und Angst bei der Knochenmarkpunktion

- ein Beitrag von PD Dr. Ralph Naumann, Ellen Schneider, Dr. Franziska Einsle, PD Dr. Volker Köllner, Prof. Dr. Gerhard Ehninger, Medizinische Klinik und Poliklinik I sowie Klinik und Poliklinik für Psychotherapie und Psychosomatik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: ralph.naumann@uniklinikum-dresden.de

Eine Knochenmarkpunktion wird routinemäßig im Rahmen der Diagnostik und Therapiekontrolle bei Leukämien und Lymphomen durchgeführt. Für viele Patienten ist die Punktion trotz der üblichen örtlichen Betäubung mit zum Teil starken Schmerzen während der Untersuchung verbunden. Das mögliche Ergebnis der Punktion kann zudem Ängste verursachen. Bei wiederholten Knochenmarkpunktionen stellt auch die Angst vor Schmerzen ein häufiges Problem dar.

Auslöser der Studie:

DLH-Kongress in Dresden

Beim bundesweiten DLH-Patienten-Kongress 1999 in Dresden wurde im Rahmen der Diskussion nach einem Vortrag zur Schmerztherapie der Wunsch geäußert, Knochenmarkpunktionen für Patienten erträglicher zu machen. Wir befragten daraufhin in unserer Klinik 93 Patienten zu ihrer letzten Punktion. Die Auswertung dieser Pilotstudie zeigte, dass ein hohes Maß an Angst vor Schmerzen mit einer hohen Schmerzstärke und einer niedrigen Schmerzerträglichkeit korrelierte.

Studienziel:

Reduktion von Schmerzen und Angst

Wir konzipierten gemeinsam mit den Kollegen der psychosomatischen Ambulanz und der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums

Dresden eine Studie mit dem Ziel, Schmerzen und Ängste im Rahmen der erstmaligen sowie weiteren Knochenmarkpunktionen zu nehmen oder zu reduzieren. Es wurden drei vorbeugende Maßnahmen geprüft und miteinander verglichen. In einem Behandlungsarm erhielten die Patienten vor der Punktion eine CD mit Entspannungsmusik.

Im zweiten Arm erhielten die Patienten ein Beruhigungsmittel i.v., d.h. über eine Vene (Midazolam, Handelsname Dormicum®). Im dritten Arm wurde ein starkes Schmerzmittel (Piritramid, Handelsname Dipidolor®) i.v. gegeben. Diese drei Möglichkeiten wurden mit einem Placebo verglichen, also einem wirkstofffreien Medikament.

Bei der Untersuchung handelte es sich um eine so genannte randomisierte Studie, d.h. jeder Patient erhielt nach dem Zufallsprinzip eine der vier Maßnahmen. Die Studie wurde außerdem „doppelblind“ durchgeführt, d.h. die Ärzte erfuhren nicht, welcher Inhaltsstoff in der Spritze war (Midazolam oder Piritramid oder Placebo). Alle Patienten erhielten eine örtliche Betäubung im Bereich der geplanten Punktionsstelle. Vor Knochenmarkpunktion, direkt nach Punktion und zwei Wochen später erhielten die Patienten einen Fragebogen, in dem sie zu ihren Schmerzen und Ängsten Stellung beziehen sollten. Die Angabe der Schmerzstärke, Schmerzerträglichkeit und Angst erfolgte auf visuellen Analogskalen (1-10).

Studienergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden 138 Patienten, die eine Knochenmarkpunktion bekommen sollten, randomisiert. Die meisten hatten eine Leukämie oder ein Lymphom. 134 Patienten konnten ausgewertet werden.

- Das Beruhigungsmittel Midazolam reduzierte die Schmerzen, die eine Knochenmarkpunktion hervorrief, deutlich.
- Midazolam war effektiver als Placebo, als Piritramid und als das Entspannungsverfahren.
- Der durch Midazolam hervorgerufene Erinnerungsverlust (Amnesie) schien die Schmerzwahrnehmung effektiver zu kontrollieren als die schmerzlindernde Wirkung des Schmerzmittels oder der Entspannungseffekt von Musik.
- Kein Patient empfand die Midazolamgabe als belastend.
- Die in unserer Studie verwendete niedrige Dosis (0,035mg/kg Körpergewicht) war effektiv und sicher und lag deutlich unter den sonst üblichen Dosierungen bei diagnostischen Prozeduren (z.B. Magen- oder Darmspiegelung).
- Die Gabe von Midazolam ist sicher, wenn die

Kontraindikationen beachtet werden, wie z.B. bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Midazolam, Einnahme von atemdepressiven Medikamenten, schwere Herz- oder Kreislaufschwäche, Herzrhythmusstörungen, Atemstillstand-Phasen während des Schlafs (= Schlaf-Apnoe-Syndrom), und eine Überwachung für mindestens eine Stunde gewährleistet ist.

Fazit

Midazolam sollte allen ängstlichen Patienten angeboten werden, die sich einer Knochenmarkpunktion unterziehen müssen. Aufgrund des eingeschränkten Reaktionsvermögens müssen Patienten vor ambulanter Knochenmarkpunktion im Rahmen der Aufklärung schriftlich bestätigen, dass sie nach der Punktion kein Fahrzeug lenken werden, sondern sich z.B. von Angehörigen abholen lassen.

[Literatur beim Verfasser]

Amyloidosen beim Multiplen Myelom (MM) und bei Monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)

- ein Interview mit Dr. med. Dr. rer. nat. Heinz Dürk, Chefarzt der Abt. Hämatologie, Onkologie, Immunologie, St. Marien Hospital Hamm, Knappenstraße 19, Tel.: 02381-182250, E-Mail: heinz.duerk@t-online.de. Die Fragen wurden gestellt von Jörg Brosig, Vorsitzender des Vereins Plasmozytom/Multiples Myelom Selbsthilfegruppe NRW e.V., Hellweg 23, 59514 Welper-Dinker, Tel.: 02384-963245 (Montag - Freitag 9.00 - 15.00 Uhr) oder priv. 02384-5853, Fax: 02384-920795, E-Mail: JoBrosig@aol.com oder plasmozytom.nrw@t-online.de

1. Einige Patienten mit Multiplem Myelom (MM) beziehungsweise Monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) entwickeln so genannte Amyloidosen (Eiweißablagerungen). Wie entstehen diese Eiweißablagerungen?

Es gibt mehrere Arten der Amyloidose. Die Art und die Behandlung hängen von dem Vorläufermolekül, also der im Blut zirkulierenden Eiweißverbindung, ab. Bei der Amyloidose, die in Zusammenhang mit einem Multiplen Myelom oder einer Monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz auftritt, handelt es sich immer um Ablagerungen, die aus den so genannten leichten Ketten der Antikörpermoleküle gebildet werden. Diese Eiweißverbindungen werden im Körper umgebaut und letztlich in den Organen als sog. „Amyloid“ abgelagert. Nach der Literatur beträgt die jährliche Rate an Amyloidose-Neuerkrankungen acht Fälle pro 1 Million Einwohner. Das Multiple Myelom tritt mehr als viermal häufiger auf als eine Amyloidose.

2. Es ist demnach richtig, dass sich die Eiweißablagerungen auch bei der Monoklona-

len Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)* bilden können?

Das ist richtig. Alle Patienten mit einer MGUS können eine Amyloidose entwickeln, wenngleich das Risiko relativ gering ist. Eine MGUS-Situation kommt relativ häufig vor, eine Amyloidose ist jedoch selten. Die Amyloidose beim MGUS wird folgerichtig als primäre Amyloidose bezeichnet, während die Amyloidose im Verlauf der Myelomerkrankung sekundär entsteht.

[*Erläuterung: Bei der „Monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz“, kurz MGUS, wird eine Erhöhung eines monoklonalen, also strukturidentischen, Eiweißmoleküls festgestellt, ohne dass eine Krebserkrankung, wie z.B. ein Multiples Myelom oder eine andere Lymphomerkrankung, diagnostiziert werden kann.]

3. Welche Amyloid-Formen (Eiweißablagerungen) gibt es?

Wie bereits erwähnt, gibt es verschiedene Erkrankungen, die mit einer Amyloidbildung einhergehen. Die so genannte familiäre Amyloidose ist erblich bedingt. Durch eine Mutation wird ein verändertes Eiweiß (Präalbumin) in der Leber gebildet, das dann im Verlauf der Erkrankung über Jahre in den Organen abgelagert wird bis letztlich Krankheitszeichen entstehen. Eine weitere Form entsteht bei Erkrankungen, die mit chronischen Entzündungen einhergehen, wie z.B. bestimmte rheumatische Erkrankungen.

Beim Multiplen Myelom und bei der MGUS wird das Amyloid-Molekül ausgehend von der „leichten Kette“ der Antikörper gebildet. Diese Amyloidose wird der Herkunft entsprechend als „AL Amyloidose“ bezeichnet. Die beiden Arten der leichten Kette (d.h. „kappa“ oder „lambda“) können in den Eiweißablagerungen unterschieden werden.

Darüber hinaus gibt es noch viele weitere sehr seltene Amyloidosen, die z. B. nur ein Organ schädigen. Die physikalischen Eigenschaften des Amyloids sind bei allen Formen sehr ähnlich. Deshalb wird die Gruppe dieser Erkrankungen als „Amyloidosen“ bezeichnet.

4. Wo lagert sich das Eiweiß am häufigsten ab?

Prinzipiell ist eine Amyloidablagerung in allen Organen möglich. Am häufigsten sind die Nieren, der Magen-Darm-Trakt, das Nervensystem, das Herz, die Leber, die Milz, das Knochenmark, die Haut und die Speicheldrüsen betroffen. In seltenen Fällen können auch die Lunge bzw. die Luftröhre mit ihren Verzweigungen und das Skelett befallen sein.

5. Um eine Diagnose stellen zu können, muß zunächst ein Verdacht geäußert werden. Ein solcher Verdacht könnte bei bestimmten

Symptomen von dem Betroffenen selbst ins Gespräch mit dem Arzt eingebracht werden. Können Sie uns beschreiben, welche Symptome bei einer Amyloidose auftreten?

- Hautblutungen, besonders typisch in den Augenlidern
- Nierenschädigung mit oft charakteristischem Eiweißmuster im Urin
- Nervenschäden, z. B. Polyneuropathie
- Schädigungszeichen des unwillkürlichen Nervensystems (zum Beispiel ungeklärte Ohnmachtsanfälle), Herzrhythmusstörungen und/oder Herzleistungsschwäche mit häufig typischen Veränderungen im Ultraschallbefund des Herzens
- Ungeklärte Durchfälle/Übelkeit
- Milz- und/oder Lebervergrößerung

6. Nehmen wir einmal an, es besteht ein Verdacht auf Amyloidose. Wie wird dieser Verdacht zuverlässig geprüft?

Die Verdachtsdiagnose muß durch eine feingewebliche Untersuchung abgesichert werden. Die höchste Trefferrate erzielt man, wenn die Gewebprobe im betroffenen Organ entnommen wird. Als Suchtest eignet sich eine Fettgewebsbiopsie oder eine Biopsie der sehr kleinen Speicheldrüsen in den Lippen in Verbindung mit einer Amyloidfärbung in der Knochenmarkbiopsie.

7. Nun hat sich der Verdacht bestätigt.

a) Könnte man diese Eiweißablagerungen nicht einfach operativ entfernen?

Nein, dies ist deshalb nicht möglich, weil die Ablagerungen im ganzen Organ mehr oder weniger gleichmäßig verteilt sind. Meist sind auch mehrere Organe gleichzeitig betroffen, das heißt es besteht ein generalisierter Befall.

b) Welche anderen Therapiestrategien werden gegen die Eiweißablagerungen eingesetzt?

Die Behandlung zielt darauf ab, den „Nachschub“ für die Amyloidablagerungen zu unterbrechen. Dies gelingt am besten mit den Therapien, die man auch zur Behandlung des Multiplen Myeloms einsetzt. Allerdings müssen bei der Wahl der Therapie der Organbefall und die möglichen Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Sofern eine hochdosierte Chemotherapie mit Rückgabe autologer (eigener) Blutstammzellen durchgeführt werden kann, ist dies die Therapie der ersten Wahl. Reguläre Chemotherapien sind ebenso wie der Einsatz von Substanzen wie Thalidomid und Bortezomib (Velcade®) in Abhängigkeit von individuellen Faktoren möglich und wirksam.

8. In der Vergangenheit haben uns einige verzweifelte Myelom-Patienten um Hilfe gebeten. Sie berichteten von ständiger Übel-

keit, obwohl sie seit vielen Monaten keine Strahlen- oder Chemotherapie erhalten haben. Einzelne Patienten berichteten von einer Senkung der Herzfrequenz. Auch diese Nebenwirkung trat ohne Zusammenhang mit einer Therapie, wie zum Beispiel Thalidomid, auf. Die Symptome haben wir in Zusammenhang mit Eiweißablagerungen am Verdauungstrakt (1. Fallkonstellation) oder am Herzen (2. Fallkonstellation) gebracht. Erstaunlicherweise haben einige behandelnde Ärzte diesen Verdacht noch nicht einmal überprüft, obwohl die Patienten sie deutlich darauf angesprochen haben.

a) Woran liegt es, dass ein nicht geringer Teil der Ärzte diesen Verdacht scheinbar nicht einmal prüfen will?

Ich gehe davon aus, dass hier noch ein erheblicher Schulungsbedarf besteht. Dies mag daran liegen, dass die Amyloidose insgesamt selten vorkommt und noch vor wenigen Jahren als kaum beeinflussbar galt.

b) Wird dieses spezielle Thema nicht in den Fortbildungsveranstaltungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) behandelt?

Die Amyloidose hat inzwischen auch das Bewusstsein der deutschen Hämatologie erreicht, es bleibt jedoch noch viel zu tun. Die Hämatologen in den USA und Großbritannien sind uns deutlich voraus. Ich gehe davon aus, dass inzwischen nicht nur in den Vereinigten Staaten, sondern auch im Vereinigten Königreich erheblich mehr Mittel für die medizinische Forschung und Weiterbildung zur Verfügung stehen als in Deutschland. Wir dürfen hier nicht nachlassen, für Verbesserungen zu kämpfen.

Wir bedanken uns ganz herzlich im Namen der interessierten Patienten bei Dr. Dr. Dürk für das Interview!

Hinweis: Sollten Patienten, Angehörige und Interessierte weitere Fragen zum Thema haben, so können diese richten an: Herrn Dr. Dr. Dürk, E-Mail: heinz.duerk@t-online.de

Beiträge vom 6. Symposium für Patienten und Angehörige der Non-Hodgkin-Lymphom Hilfe e.V. (24. – 25.09. 05, Bochum)

Workshop: Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

- Dr. B. Eichhorst, Klinik I für Innere Medizin, Klinikum der Universität zu Köln

Die chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell Typ (B-CLL) ist die häufigste Leukämieform. Sie zählt zu den Lymphknotentumoren.

Da dieser Tumor aber immer das Knochenmark befällt und in das periphere Blut ausschwehmt, wird die Erkrankung Leukämie genannt. Zur Diagnosesicherung genügt in der Regel ein Blutbild, einschließlich einer speziellen Blutuntersuchung, sowie die körperliche Untersuchung und ein Ultraschall. Um die Prognose der Erkrankung besser einschätzen zu können, wird die Erkrankung in verschiedene Stadien eingeteilt (Binet-Stadien), wobei das Stadium A das günstigste und das Stadium C das ungünstigste ist. In den letzten 15 Jahren haben sich die Konzepte zur Therapie der B-CLL erheblich geändert.

Diese Entwicklungen führen zu einer neuen Bewertung der therapeutischen Ziele und damit zu einer veränderten Führung insbesondere der jüngeren Patienten. Durch neue diagnostische Möglichkeiten, die eine bessere Risikoabschätzung der CLL ermöglichen, ist in zunehmenden Maße eine Risiko-adaptierte Therapie möglich.

Das Chemotherapeutikum Chlorambucil, ist aufgrund der Verabreichungsform als Tablette sehr gut für die Therapie älterer Patienten geeignet. Das Ansprechen hält allerdings meist nicht lange an. Fludarabin ist dagegen ein deutlich wirksameres Chemotherapeutikum als Chlorambucil. Bei jüngeren Patienten bietet sich aufgrund von Ansprechraten von über 90% die Kombination von Fludarabin mit Cyclophosphamid zur Therapie der CLL an.

Sehr vielversprechend im Therapieeinsatz sind Antikörper: während der Antikörper Campath auch alleine eine sehr gute Effektivität bei der CLL besitzt, ist der Antikörper Rituximab vor allem in der Kombination mit Fludarabin oder anderen Chemotherapeutika wirksam. Eine Hochdosischemotherapie mit nichteigener, heißt: allogener, Stammzelltransplantation sollte jüngeren Patienten mit sehr raschem Krankheitsverlauf und ungünstiger Prognose vorbehalten bleiben. Die allogene Transplantation ist derzeit wahrscheinlich die einzige Therapiemöglichkeit, die zu einer Heilung führt. Allerdings ist sie auch mit einer erhöhten Rate von Therapie-bedingten Todesfällen assoziiert. Von der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) werden neue Therapieansätze in Studien geprüft mit dem Ziel, durch den alters-, stadien- und risikoadaptierten Einsatz verschiedener Therapieschemata die Behandlung der CLL in den nächsten Jahren weiter zu verbessern. Mehr Informationen zu den Studien sind unter der Homepageadresse www.dcllsg.de abrufbar.

Workshop: Aggressive Lymphome (hm-NHL)

- Prof. Dr. Ulrich Dührsen, Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen

Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome sind von Immunzellen ausgehende Tumoren, die sich durch rasches Wachstum auszeichnen. Da sie unbehandelt meist schnell zum Tode führen, werden sie auch als aggressive Lymphome bezeichnet. Das rasche Wachstum macht diese Tumoren aber auch empfindlich gegenüber einer Chemotherapie. Sie sind daher prinzipiell medikamentös heilbar.

Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome stellen eine heterogene Krankheitsgruppe dar. Den verschiedenen Ursprungszellen entsprechend unterscheidet man die häufigen B-Zell-Lymphome von den sehr viel selteneren T- und NK-Zell-Lymphomen. Innerhalb dieser Gruppen werden nach morphologischen (mit dem Mikroskop erkennbaren) und genetischen (mit molekularbiologischen Methoden erkennbaren) Kriterien zahlreiche Subtypen unterschieden, die sich in ihrem Verhalten unterscheiden. Da Immunzellen im Rahmen ihrer Aufgaben bei der Infektabwehr im Körper wandern, neigen auch die von ihnen ausgehenden malignen Lymphome zur Ausbreitung. Neben lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz, Knochenmark) können auch andere Organe und Gewebe des Körpers von den Lymphomzellen befallen werden. Im Zuge des Tumorwachstums können sich bei den Patienten charakteristische Allgemeinsymptome einstellen (Gewichtsabnahme, Fieber, Nachtschweiß).

Die Diagnose eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms wird aus einer Gewebeprobe gestellt. Anschließend wird durch eine körperliche Untersuchung, Computertomographien von Hals, Brustkorb und Bauch und eine Knochenmarkbiopsie das Ausbreitungsstadium der Erkrankung festgelegt. Eine sehr aussagekräftige, leider allerdings von den Krankenkassen nicht finanzierte Methode stellt die Positronenemissionstomographie dar, mit der nicht nur das Ausmaß des Lymphombefalls, sondern auch das Ansprechen auf die Behandlung gut dargestellt werden können.

Die Standardtherapie hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome stellt die Applikation mehrerer Zyklen einer Anthracyclin-haltigen Chemotherapie dar. Am häufigsten wird das CHOP-Protokoll verwendet, welches die Zytostatika Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin sowie die Kortison-artige Substanz Prednison enthält. Durch eine Verkürzung der Intervalle zwischen den Zyklen von 3 Wochen auf 2 Wochen konnten die Behandlungsergebnisse in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. Eine weitere Verbesserung gelingt durch Hinzunahme des monoklonalen Antikörpers Rituximab, der allerdings nur bei B-Zell-Lymphomen wirkt.

Die früher zur Behandlung vielfach eingesetzte Strahlentherapie hat in den vergangenen Jahren etwas an Bedeutung verloren. Da die Strahlentherapie eine Lokalmaßnahme darstellt, ist sie gegen außerhalb des Strahlenfeldes gelegene Lymphomzellen wirkungslos.

Sehr viele Patienten mit aggressiven Lymphomen werden durch die Chemotherapie geheilt. Bei einigen kommt es allerdings im weiteren Verlauf zu einem Rückfall.

Durch eine erneute Chemotherapie sind auch Rückfälle prinzipiell heilbar. Bei jüngeren Patienten werden die besten Ergebnisse mit einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation erzielt. Bei älteren Patienten ist dieses Behandlungsverfahren nicht durchführbar, da die Belastung für den Organismus zu groß ist.

Workshop: Indolente Non-Hodgkin-Lymphome (nm-NHL)

- Prof. Dr. R. Haas, Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Die niedrigmalignen, oder auch indolenten Non-Hodgkin Lymphome sind eine heterogene Gruppe von bösartigen Lymphdrüsenenerkrankungen. Die wichtigsten Vertreter sind das Follikuläre Lymphom, das Marginalzonenlymphom, das Immunozytom und das lymphozytische Lymphom. Das Mantelzell-Lymphom, welches früher auch zur Gruppe der indolenten Lymphome gerechnet wurde, nimmt heute eine Sonderstellung ein, da es sich in Wachstumsverhalten und Prognose von den anderen Unterarten unterscheidet und eher den hochmalignen Lymphomen ähnlich ist.

Zur Ursache der Lymphomentstehung ist noch nicht sehr viel bekannt, man weiß aber, dass im Verlauf der Zellteilung durch verschiedene äußere Einflüsse genetische Veränderungen in Lymphozyten entstehen können, welche zu einem ungehemmten Wachstum und damit zur Ausbildung von Tumoren führen können.

Für manche Lymphome sind diese genetischen Veränderungen charakteristisch und gut erforscht. So findet man zum Beispiel bei 60% der Patienten mit Follikulären Lymphomen einen Austausch von Genen zwischen Chromosom 14 und 18.

Der Krankheitsverlauf ist in den meisten Fällen schleichend und geht vor allem mit einer Schwellung der Lymphknoten einher. Im weiteren Verlauf der Erkrankung werden neben den Lymphknoten auch das Knochenmark und andere Organe von der Erkrankung befallen. Zusätzlich können auch Allgemeinsymptome wie Fieber, Schwäche, starkes Schwitzen und Gewichtsabnahme bestehen. In der Regel wird die

Diagnose durch die feingewebliche Aufarbeitung eines Lymphknotens gestellt.

Für die Therapie sind sowohl patientenbezogene Faktoren wie Alter und allgemeiner Gesundheitszustand, als auch Krankheitsfaktoren wie zum Beispiel das Ausbreitungsmuster des Lymphoms entscheidend. Patienten mit Krankheitsstadien, bei denen nur wenige Lymphknoten betroffen sind können manchmal allein durch eine Strahlentherapie geheilt werden. Bei weiter fortgeschrittenen Stadien ist jedoch in der Regel eine kombinierte Chemo- Immuntherapie erforderlich. Dabei ist in den letzten Jahren durch neue Medikamente, sogenannte Antikörper, welche die Tumorzellen zielgerichtet erkennen können ein großer Therapifortschritt gelungen. Mit Hilfe dieser Kombinationstherapie ist es heute in der Mehrzahl der Fälle möglich die Krankheit über viele Jahre zurückzudrängen. Eine weitere vielversprechende Behandlungsform ist eine sehr intensive Chemotherapie, welche die Transplantation von patienteneigenen Stammzellen erforderlich macht. Diese Behandlungsmethode kann auch nach einem Rückfall der Erkrankung noch sehr erfolgreich sein und in gewissen Fällen vielleicht sogar eine Heilung herbeiführen.

Die medizinische Wissenschaft beschäftigt sich sehr intensiv damit, die Veränderungen in den Lymphomzellen zu erforschen und die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten noch weiter zu verbessern. Der Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Entwicklung neuer Antikörper und anderer zielgerichteter Therapien. Diese sollen helfen auf der einen Seite die Lymphomzellen noch effektiver zu bekämpfen, auf der anderen Seite jedoch die Nebenwirkungen für den Patienten zu reduzieren.

Workshop: Hodgkin Lymphome

- Prof. Dr. Andreas Engert, Klinikum der Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin

Das Hodgkin Lymphom wurde früher als Morbus Hodgkin oder Lymphogranulomatose bezeichnet. Diese bösartige Lymphdrüsenkrebs-erkrankung ist unter den bösartigen Erkrankungen des Erwachsenen diejenige mit den besten Heilungschancen. Mit den modernen Therapieverfahren können mittlerweile mehr als 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Die Behandlung dieser Erkrankung beruht auf einer sehr gründlichen Stadieneinteilung (dem sog. „Staging“), nach dem die Patienten in 3 Risikogruppen eingeteilt werden: Frühe Stadien, mittlere Stadien und fortgeschrittene Stadien. In der Regel werden Patienten in frühen Stadien (Stadium I und II ohne Risikofaktoren) mit einer Kombination aus zwei Zyklen Chemotherapie (meistens ABVD) gefolgt von einer sog. invol-

ved field (IF)-Bestrahlung behandelt. Patienten in mittleren Stadien (Stadium I und II mit Risikofaktoren) werden mit 4 x Chemotherapie ebenfalls gefolgt von einer IF-Bestrahlung behandelt. Patienten in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III und IV) werden mit 8 x Chemotherapie behandelt und etwaige Tumorreste lokal nachbestrahlt. Für Patienten mit einem Rezidiv hängt die Behandlung sehr stark von der Ersttherapie ab. Meistens empfehlen wir für Patienten, die bereits bei Ersttherapie mehr als zwei Zyklen einer Kombinationschemotherapie erhalten haben dann eine hochdosierte Chemotherapie mit Übertragung eigener Blutstammzellen (autologe Transplantation). Aufgrund der ausgezeichneten Behandlungsergebnisse und der in der Regel sehr guten Prognose der zumeist jungen Patienten bemühen wir uns derzeit bei der Studienplanung, Spätschäden zu vermeiden oder so gering wie möglich zu halten. Wichtige offene Fragen betreffen den Stellenwert der Positronenemissionstomographie (PET), der Vermeidung von therapie-bedingter Unfruchtbarkeit (Infertilität) sowie der besseren Vorbeugung von therapie-bedingten Folgeerkrankungen.

Workshop: Multiples Myelom / Plasmo-zytom

- PD Dr. A. Raghavachar, HELIOS Klinikum Wuppertal
Das multiple Myelom ist eine maligne lymphoproliferative B-Zell-Erkrankung. Es ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, das mittlere Patientenalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 60 und 70 Jahren. Klinisch manifestiert es sich durch Knochenschmerzen, Frakturen, Anämiesymptome, Infektionen, neurologische Symptome, Blutungszeichen und Verschlechterung der Nierenfunktion. Glücklicherweise bedeutet nicht jedes Paraprotein auch gleichzeitig die Diagnose multiples Myelom.

Im Vortrag werden Diagnose und Prognosekriterien vorgestellt. Therapieindikation und Therapieformen werden besprochen wobei die heutige Standardtherapie aus einer sogenannten Induktionschemotherapie besteht, gefolgt von einer hoch dosierten Melphalan-Therapie mit autologer Blutstammzelltransplantation. In solche Konzepte zu integrieren sind die in den letzten 6 Jahren neu entdeckten und sehr effektiven Substanzen: Thalidomid, Bortezomib, Lenolidomid. Aktuelle Therapiestudien versuchen die optimale Sequenz dieser therapeutischen Möglichkeiten und optimale Medikamentenkombinationen zu definieren. Während das Therapieziel in früheren Jahren sehr zurückhaltend und defensiv formuliert wurde, sollte heutiges Ziel (egal in welchem Stadium der Behandlung) das Erreichen einer kompletten Remission

sein. In der sogenannten supportiven Therapie haben Bisphosphonate heute einen festen Platz, im weiteren ist auch die Therapie mit Erythropoetin für die Lebensqualität der Myelompatienten ein Fortschritt. Mittlere Überlebenszeiten von 7 und mehr Jahren sind heute keine Seltenheit mehr.

Chemotherapie, Nebenwirkungen und Langzeitfolgen

- Dr. N. Andre, Medizinische Universitätsklinik, Knappschafts Krankenhaus Bochum

Die heute am häufigsten in der Krebsmedizin angewandte medikamentöse Behandlungsart ist die Chemotherapie. Bei der Chemotherapie werden Medikamente benutzt, die direkt auf das Wachstum bösartiger Geschwülste wirken.

Wie wirkt die Chemotherapie?

Eine Krebserkrankung ist ein unablässiges Wachstum von entarteten Zellen. Die Medikamente, die bei der Chemotherapie eingesetzt werden, bremsen oder unterdrücken dieses Wachstum der Krebszellen.

Welche Medikamente werden bei einer Chemotherapie benutzt?

Die bei der Chemotherapie angewendeten Medikamente nennt man Zytostatika (Zytos = Zelle; statikos = hemmen). Es gibt sehr viele Zytostatika, die auf unterschiedliche Weise entartete Zellen angreifen. Je nach Art ihrer Zusammensetzung bzw. nach ihrem Wirkmechanismus unterscheidet man verschiedene Gruppen.

Wann wird eine Chemotherapie eingesetzt?

Immer dann, wenn eine Wirkung im ganzen Körper erforderlich ist, ist bei einer Krebserkrankung eine Chemotherapie angezeigt. Medikamente können sich in allen Organen verteilen und dort ihre Wirkung entfalten

Ziele einer Chemotherapie:

- Tumorrückbildung zum Erreichen der Operationstauglichkeit
- Vorbeugen der Entstehung von Tochtergeschwülsten (Metastasen)
- Hemmung/Rückbildung eines Tumors oder bösartigen Systemerkrankung

Nebenwirkungen der Chemotherapie

Die moderne Chemotherapie hat zweifelsohne die Behandlung bösartiger Erkrankungen erleichtert und verbessert. Manche Krebserkrankungen können geheilt werden, bei anderen bewirkt die Chemotherapie eine deutliche Linderung von Beschwerden und/oder eine Verlängerung der Überlebenszeit. Allerdings ist eine solche Behandlung nicht ohne Nebenwirkungen.

Besonders sorgfältig sind die Nebenwirkungen einer Chemotherapie in Betracht zu ziehen, wenn die Behandlung voraussichtlich nicht zu einer Heilung, sondern nur zu einer zeitlich

begrenzten Besserung führen wird. Es wäre ja dem Patienten wenig geholfen, wenn die Besserung krankheitsbedingter Symptome mit behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die evtl. schlimmer wären, erkauft würde.

Dabei ist es sinnvoll zwischen Nebenwirkungen zu unterscheiden, die relativ unabhängig vom jeweiligen Patienten häufig auftreten, und solchen, die eher selten bzw. nur unter besonderen Umständen zu beobachten sind. Bei regelmäßig zu erwartenden Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen, ist eine vorbeugende Behandlung notwendig.

Viele Zytostatika haben ähnliche bzw. gleiche Nebenwirkungen, dies kommt daher, dass diese Medikamente auf schnell wachsende also wuchernde Zellen wirken sollen. Da Krebszellen aus körpereigenen Zellen entstanden sind, ist eine gezielte Behandlung ohne Effekt auf normale Zellen kaum möglich; auch andere schnell wachsende Körperzellen werden in Mitleidenschaft gezogen. Dies sind vor allem Zellen der Blutbildung, der Schleimhäute und der Haarbälge sowie die Zellen, aus denen sich die Nägel bilden. Außerdem verursachen viele dieser Medikamente Übelkeit und Erbrechen.

Im folgenden werden die wichtigsten Nebenwirkungen einer Chemotherapie beschrieben und erläutert. Die größte Gefahr sind nicht die Nebenwirkungen an sich, sondern die Unkenntnis der Nebenwirkungen, da fast alle sich bei entsprechender Vorsorge vermeiden bzw. mildern lassen. Dementsprechend sollten nur Ärzte mit ausreichender Erfahrung diese Substanzen einsetzen. Auf diese Art lassen sich die z. T. sehr hilfreichen Wirkungen dieser Medikamente nutzen, ohne all zu großen Schaden anzurichten.

Häufige Nebenwirkungen:

Übelkeit/Erbrechen, Schleimhautentzündung, Blutbildveränderungen und Haarausfall

Weniger häufige Nebenwirkungen:

Nervenstörungen, Herzschäden, Allergien

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den häufigsten und auch zu den unangenehmsten Nebenwirkungen einer zytostatischen Chemotherapie. Sie beeinträchtigen nicht nur akut das Wohlbefinden des Patienten und schränken ihn sozial ein, sie können auch die oft schlechte Ernährungslage des Patienten weiter beeinträchtigen.

Regelmäßiges und stärkeres Erbrechen kann zum Wunsch des Patienten führen, die laufende Therapie zu beenden oder zumindest die Dosis der Zytostatika zu vermindern, selbst wenn dadurch der Erfolg einer Behandlung beeinträchtigt würde. Dauer und Intensität dieser Nebenwirkung sind allerdings sehr unterschiedlich, je

nach den gegebenen Medikamenten, ein gewisses Maß ist allerdings oft vorhanden. Vor einer Chemotherapie sind daher vorbeugende Medikamente notwendig, die Übelkeit / Erbrechen unterdrücken oder zumindest lindern.

Entscheidend dafür ist, dass dies rechtzeitig, i. A. 1 - 1 1/2 Stunden vor der Chemotherapie geschieht, um einen vollen Wirkungseintritt zu ermöglichen. Bei Patienten, die sehr große Angst vor einer Chemotherapie haben, kann sich die Gabe eines Beruhigungsmittels am Abend vorher günstig auswirken.

Blutbildveränderungen

Die Wirkung auf blutbildende Zellen tritt immer mit einer gewissen Verzögerung ein. Betroffen sind vor allem die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und die Blutplättchen (Thrombozyten). Nach ca. 10 - 14 Tagen, bei manchen Stoffen auch erst nach 4 - 5 Wochen, ist der niedrigste Stand von Leukozyten und Thrombozyten erreicht. Während dieser Zeit ist die Abwehrkraft, vor allem gegenüber Infektionen, eingeschränkt. Dies bedeutet bei der Pflege entsprechende Vorsichtsmaßnahmen. Auch bei dem Zusammentreffen mit Angehörigen, Bekannten und ggf. Mitpatienten ist Vorsicht geboten. Ihr Arzt wird Ihnen für diesen Fall bewährte Verhaltensregeln mitteilen. Sinken die Blutplättchen zu stark ab, ist man blutungsgefährdet und bedarf ebenso entsprechender Betreuung und vorbeugender Maßnahmen. Heutzutage gibt es Medikamente die, falls notwendig, eine zu starke Verminderung der weißen Blutkörperchen bei den meisten Patienten wieder beheben können. (z. B. die Medikamente Filgrastim oder Lenograstim).

Schleimhautentzündungen

Die Chemotherapie greift schnell wachsendes Gewebe an, dazu gehört auch die Schleimhaut in Mund und Rachen. Hier kommt es dann zu Entzündungen, die zwar nicht direkt gefährlich, aber oft schmerzhaft und somit sehr quälend sind. Zur Behandlung und Vorbeugung ist eine sorgfältige und konsequente Schleimhautpflege sehr wichtig, es muss eine weiche Zahnbürste benutzt werden.

Haarausfall

Ebenso wie die Schleimhäute, gehören die Haarbälge zum schnell wachsenden Gewebe und reagieren auf die Chemotherapie mit Haarausfall. Allerdings ist die Schwere des Haarausfalls, je nach Art der Behandlung sehr unterschiedlich. Vor allem für Frauen ist Haarausfall schwer zu akzeptieren, nicht zuletzt wegen der gesellschaftlichen Beeinträchtigung.

Organschäden

Neben diesen Nebenwirkungen, die sehr oft bei der Anwendung von Zytostatika auftreten,

können manche dieser Medikamente bestimmte Organe oder Organsysteme beeinträchtigen. Dies ist stark von den speziellen Medikamenten abhängig. Folgende Schädigungen können vorkommen:

Spezielle, substanzabhängige Nebenwirkungen:

Allergische Reaktionen, Nervenstörungen, Herzschäden, Lungenprobleme, Nierenschäden

Allergien

Durch Medikamente können gelegentlich allergische Reaktionen auftreten, bei einigen Chemotherapeutika sind sie jedoch relativ häufig und erfordern besondere Beachtung. Sie äußern sich i. A. durch juckende Hautveränderungen, manchmal auch anders. Auf jeden Fall sollten Sie Hautveränderungen gleich Ihrem Arzt zeigen. Auch Symptome, die nach der Chemotherapie neu auftreten, sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen.

Nervenschädigungen

Hiermit sind nicht Gemütsveränderungen gemeint, sondern Nebenwirkungen an den Nervenbahnen, vor allem der Hände und Füße. Es gibt nur wenige Chemotherapeutika, die solche Störungen verursachen können.

Herzfunktionsstörungen

Eine herzscheidende Wirkung ist für bestimmte Medikamente, darunter auch manche Zytostatika, bekannt. Das Risiko einer Herzschädigung steigt vor allem dann, wenn die Gesamtmenge des jeweiligen Medikaments (Summendosis) einen kritischen Wert überschreitet.

Lungenschäden

Es gibt auch Zytostatika, bei denen ab einer gewissen Summendosis das Risiko einer Lungenerkrankung besteht. Bei der Behandlung mit solchen Medikamenten sind daher regelmäßige Lungenfunktionskontrollen erforderlich.

Nierenfunktionseinschränkungen

Funktionseinschränkungen der Niere bei oder nach Chemotherapie sind bei mehreren Medikamenten möglich. Durch reichliches Trinken vor der Behandlung und/oder zusätzliche Flüssigkeitsgabe lassen sich auch solche Schäden verhindern.

Hautveränderungen (mit Haaren und Nägel)

Hautveränderungen unter Chemotherapie betreffen vor allem Haare und Nägel, bei denen das Wachstum in unterschiedlichem Ausmaß gestört sein kann.

Erschöpfung („fatigue“)

Unter Chemotherapie kann es bei manchen Menschen zu Erschöpfungszuständen kommen. Man fühlt sich matt, müde, kraftlos und hat kaum Energie genug für die notwendigen täglichen Verrichtungen. Diese Symptome werden manchmal auch mit dem englischen Aus-

druck "fatigue" bezeichnet. Sie können für das alltägliche Leben eine ernsthafte Behinderung darstellen. Die Ursachen können in der Chemotherapie liegen, in der Tumorerkrankung selbst oder auch in Zusammenhang mit der vermehrten psychischen Belastung während dieser schwierigen Phase stehen.

Was kann man selbst dazu tun?

Als Patient, der sich einer Chemotherapie unterziehen muss, ist man keineswegs dazu „verdammte“ nur alles über sich ergehen zu lassen. Sie haben die Möglichkeit die Behandlung mitzugestalten und können mit dazu beitragen, dass die Chemotherapie optimal wirkt.

Alkohol und Nikotin

Bei einer Chemotherapie muss der Körper, wie Sie gelesen haben, einiges aushalten. Daher ist es klug, wenn man weitere Belastungen z. B. durch Alkohol und/oder Nikotin vermeidet.

Allgemeine Ernährung

Oft werden spezielle Krebsdiäten in der Presse und in manchen Büchern angepriesen. Dies ist während einer Chemotherapie nicht erforderlich. Manche dieser oft sehr einseitigen Diätkuren können sogar schaden! Grundsätzlich können Sie das essen, was Ihnen schmeckt und worauf Sie gerade Lust haben.

Muss man sich bei einer Chemotherapie besonders schonen?

Jeder Patient erlebt eine Chemotherapie unterschiedlich. In wie weit man beeinträchtigt wird, ist längst nicht immer sicher voraus zu sagen, da viele Faktoren dies beeinflussen. Z. B. die Art der Chemotherapie, die Dauer und Dosis der Medikamente, Alter und Begleiterkrankungen und natürlich auch die allgemeine Verfassung, sind von Bedeutung. Die wenigsten Menschen werden durch eine Chemotherapie so mitgenommen, dass sie sich absolut schonen müssen. Eine gewisse Belastung kann sogar durchaus im Einzelfall nützlich sein, um den Körper „in Schuss“ zu halten. Sie sollten also durchaus versuchen, Ihre allgemeinen Aktivitäten bei zu behalten.

Weitere Symposiumsbeiträge können auf der Internetseite der NHL-Hilfe (www.nhl-hilfe.de) heruntergeladen oder bei uns angefordert werden: „Warum werde ich so behandelt wie ich behandelt werde? Wie Therapieentscheidungen zustande kommen“, „Fatigue (Müdigkeit und Erschöpfung bei Krebserkrankungen)“, „Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation in der Therapie der malignen Lymphome“, „Die Therapie ist abgeschlossen – und jetzt? Nachsorge bei malignen Lymphomen“, „Vorbeugen und Behandlung bei Fieber und Infektionen“, „Stammzelltransplantation 2005: Indikation und Perspektiven“, „Teilnahme an klinischen Stu-

dien-Was bedeutet dies?“, „Ursachen und Risikofaktoren von Leukämien und malignen Lymphomen“ und „Strahlentherapie bei indolenten (nm-NHL) Non-Hodgin-Lymphomen im lokalen und fortgeschrittenen Stadien“

Informationsbroschüren für Patienten und Angehörige

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

Schmerzen und andere Symptome bei Tumorerkrankungen

Die Krebsgesellschaft NRW hat zu diesen Themen einen Patienten-Ratgeber herausgebracht. Die Broschüre ist in Kooperation mit dem Zentrum für Palliativmedizin am Klinikum Essen Mitte entstanden.

Kostenloser Bezug innerhalb NRW:

Krebsgesellschaft NRW, Tel.: 02 11 - 157 60 99 - 0,

Fax: 02 11 - 157 60 99 - 9.

Sexualität nach Knochenmark- und Stammzelltransplantation

Eine Knochenmark- oder Stammzelltransplantation ist für jeden Betroffenen ein enormer Einschnitt in das bisherige Leben. Die Auswirkungen der Therapie auf das Sexualleben erscheinen zunächst nachrangig. Vielleicht gerade deswegen erleben es viele Betroffene als besonders befreiend, wenn sich ein Rahmen ergibt, in dem es möglich ist, offen über Schwierigkeiten in diesem Bereich zu sprechen. Die Broschüre will dazu Mut machen. Der Text wurde von der „Deutschen Arbeitsgruppe der Pflegenden in der KMT“ erarbeitet und in Kooperation mit der DLH fertig gestellt.

DLH-Geschäftsstelle, Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn; Tel. 02 28 – 390 440; E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de

Patienten-Info-Brief Bewegung, Sport und Krebs

Dieser Patienten-Infobriefe stellt die Anfänge der Bewegungstherapie und deren Ziele dar. Er zeigt Möglichkeiten der körperlichen Aktivierung während und nach einem Klinikaufenthalt auf und wann man ruhen sollte.

AMGEN GmbH, Hanauer Straße 1, 80992 München, Tel.: 0 89 – 14 90 96 - 0, Fax 0 89 - 14 90 96 - 20 11, E-Mail: info@amgen.de

Patienten-Info-Brief Kosmetik und Haarausfall

Die zwischenzeitlich vergriffenen Patienten-Info-Briefe „Kosmetik“ und „Haarausfall“ werden in diesem neuen Info-Brief zusammengefasst. Im Kosmetikteil gibt es Tipps zur Pflege und zum Make-Up. Zum Thema Haarausfall wird erklärt, warum bei jeder Jahreszeit eine Kopf-

bedeckungen wichtig ist und, wenn man keine Perücke tragen möchte, welche Alternativen es u.U. gibt (Tücher etc.).

AMGEN GmbH, Hanauer Str. 1, 80992 München, Tel.: 0 89 – 14 90 96 - 0, Fax 0 89 -14 90 96 - 20 11, E-Mail: info@amgen.de

Aktuelle Studien bei malignen Lymphomen

Mit dieser Broschüre, die sich an Patienten und Ärzte richtet, informiert das Kompetenznetz Maligne Lymphome über laufende Therapiestudien. In der 28-seitigen Broschüre wird zunächst kurz erklärt, was maligne Lymphome sind und wozu klinische Studien dienen. Im Weiteren werden die laufenden Studien zu den verschiedenen Erkrankungen des Lymphsystems vorgestellt und die Ansprechpartner mit Kontaktmöglichkeiten genannt.

Interessierte können die neue Broschüre auf der Internetseite des Kompetenznetzes (www.lymphome.de) herunterladen. Wer kein Internetzugang besitzt, kann die Broschüre auch über uns als Ausdruck beziehen.

Buchtipps

Ratgeber Unkonventionelle Krebstherapien

Die Diagnose Krebs ist für jeden Menschen ein Schock. Patienten, die eine Chemotherapie ablehnen oder die schulmedizinisch austherapiert sind, greifen nach jedem Strohalm, koste es, was es wolle. In den Massenmedien werden häufig auch unseriöseste und vollkommen sinnlose Therapien als „sanfte“ Therapiealternativen so dargestellt, als könnten sie genauso gut oder sogar noch besser – weil für die Patienten schonender – Krebsleiden heilen. Das Geschäft mit der Angst von Krebspatienten ist äußerst lukrativ. Entsprechend viele Scharlatane tummeln sich auf diesem Gebiet, vom Edelsteintherapeuten über den Geistheiler bis hin zum Exorzisten. Andererseits gibt es durchaus sinnvolle unkonventionelle Therapien, meist zur Unterstützung der schulmedizinischen Therapie.

Der „Ratgeber Unkonventionelle Krebstherapien“, in 2., aktualisierter und erweiterter Auflage erschienen, beschreibt nicht nur alle gängigen sowie exotischen „alternativen“ Krebstherapien übersichtlich gegliedert, sondern auch nach wissenschaftlichen Maßstäben systematisch bewertet. Beispielhaft seien hier erwähnt: Krebsdiäten, Heilbehandlung mit Pilzen, Enzymtherapie, Homöopathie, Aktivierung der Selbstheilungskräfte, psychologische Krebsbehandlung. Neu dazugekommen in der Neuauflage sind unter anderem: Spiritualität und Krankheitsumgang, BCG-Aktive Immunothera-

pie, Galvanotherapie, Reinkarnationstherapie, Psychische Chirurgie, Urmedizin nach Konz. Die einzelnen Verfahren werden nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin (EBM) sowie dem American Cancer Society (ACS) Workgroup Grading System beurteilt. Diese wissenschaftliche Beurteilung ist in eine anschauliche Smiley-Wertung übersetzt, so dass der Leser auf den ersten Blick sehen kann, ob das jeweilige Verfahren empfehlenswert ist oder nicht. Hinweise auf weiterführende Literatur sowie wichtige Internet-Seiten erlauben eine tiefer gehende Beschäftigung mit den verschiedenen Methoden. Auch die Kosten der jeweiligen Therapie erfährt der Leser. In allgemeinen Kapiteln liefert das Buch Hintergrundinformationen zur geschichtlichen Entwicklung und Bedeutung der Verfahren.

Fazit: In diesem Buch steht für jeden Leser objektiv nachvollziehbar, welche der über 150 unkonventionellen Therapien wirklich helfen und welche zwar viel Geld kosten, jedoch wirkungslos oder sogar schädlich sind.

Das Buch richtet sich gleichermaßen an Ärzte, die Krebspatienten behandeln, wie auch an Patienten und deren Angehörige, die sich fundiert über die Möglichkeiten der unkonventionellen Krebstherapien informieren wollen.

K. Münstedt, 624 Seiten, 2. Auflage 2005, ecomed MEDIZIN, 49,- €, ISBN 3-609-16329-1

Untersuchung zur Früherkennung Krebs

Die Stiftung Warentest hat den Versuch unternommen, die angebotenen Krebs-Früherkennungsuntersuchungen auf ihre Aussagefähigkeit und ihren medizinischen Effekt hin für Laien verständlich zu erklären.

Das Problem nahezu aller Früherkennungsuntersuchungen: sie liefern selten eindeutige Ergebnisse. Sowohl falsch positive Befunde, die beim Patienten zumindest unnötige Besorgnis, im schlimmsten Fall Überdiagnostik und Übertherapie auslösen können, als auch falsch negative Befunde, die den Patienten in falscher Sicherheit wiegen, können Folgen der Früherkennung sein.

Die Bewertungen der Tests variiert daher von geeignet über wenig geeignet bis nicht geeignet. Ziemlich detailliert werden Aussagekraft und Risiken eines Tests sowie mögliche therapeutische Schlußfolgerungen dargelegt. Auf dieser Basis kann sich der Leser ein eigenes Urteil bilden.

Stiftung Warentest (Hrsg.), Medizinischer Dienst der GKV-Spitzenverbände, 19.90 €, ISBN 3-937880-07-0

Termine 2006

Termine der S.E.L.P.- Münster

- 11.01.2006 Gruppentreffen
- 08.02.2006 Gruppentreffen
- 08.03.2006 Jahreshauptversammlung mit anschließendem Vortrag**
- 12.04.2006 Gruppentreffen
- 10.05.2006 Gruppentreffen
- 14.06.2006 Gruppentreffen

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

- 27.01.2006 Gruppentreffen
- 24.02.2006 Gruppentreffen
- 24.03.2006 Gruppentreffen
- 28.04.2006 Gruppentreffen
- 19.05.2006 Gruppentreffen
- 23.06.2006 Gruppentreffen

Bundesweite Termine

28.01.2006, Hamburg

Ab 14.00 Uhr findet ein Lymphom-Patienten-Nachmittag im „Hotel Royal Meridien“ statt. Geplant sind Vorträge zu indolenten (niedrig maligne) Lymphomen und CLL, zu aggressiven (hoch maligne) Lymphomen und Morbus Hodgkin sowie zu Plasmozytom und Haut-lymphome.

Programmanforderung und nähere Informationen: AK St. Georg, Dr. Maike Nickelsen, Tel.: 040 – 181885-4234, E-Mail: Maike.Nickelsen@ak-stgeorg.lbk-hh.de

23. – 27.03.2006, Berlin

27. Deutscher Krebskongress
Am Sonntag, den 26. März 2006, findet ein Patienten-Informationstag statt.

27. / 28.05.2005, Bonn

9. DLH-Patienten-Kongress
Das sehr interessante und umfangreiche Programm bietet neben Vorträgen und Workshops zu einzelnen Leukämie- und Lymphomkrankungen sowie zu psychosozialen Themen auch Gesprächsrunden für Patienten und Angehörige. Erstmals wird es ein separates Programm für Betroffene nach allogener Stammzelltransplantation geben.

Wie in den vergangenen Jahren wird im Rahmen der Abendveranstaltung wieder der Mechtild-Harf-Preis für das Ehrenamt der DKMS Stiftung Leben Spenden verliehen.

Weiter Informationen:
DLH-Geschäftsstelle, Tel. 02 28 - 390 440,
E-Mail: Info@leukaemie-hilfe.de

Das Team der S.E.L.P. e.V. wünscht Ihnen friedvolle Weihnachtstage und ein gesundes, glückliches Jahr 2006