

Hämatologie und Onkologie: Wenn Forschung Leben rettet

„Revolution“ bei häufigen Leukämien

Seit ihrer Gründung ist die Ulmer Universität in der Erforschung von Krankheiten des blutbildenden Systems und insbesondere von Leukämien stark. Im Sonderforschungsbereich 1074 gehen Grundlagenforschung sowie klinische Medizin Hand in Hand, und neue Erkenntnisse kommen oft unmittelbar Patienten zugute. Vor allem bei der Behandlung der häufigsten Leukämien im Erwachsenenalter hat die Wissenschaft bemerkenswerte Fortschritte gemacht.

Mit einem geschwollenen Lymphknoten fing vor acht Jahren alles an: Nach einer Routineuntersuchung beim Hausarzt erhielt Renate Kost die Diagnose Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL). Dabei handelt es sich um die häufigste Blutkrebserkrankung im Erwachsenenalter: Weiße Blutkörperchen, die als Teil der körpereigenen Immunabwehr Infekte vermeiden helfen, reifen nicht richtig aus und vermehren sich zu stark. Zwar ist die CLL bisher durch Medikamente nicht heilbar, doch in frühen Stadien sind viele Betroffene beschwerdefrei. So war es auch bei Renate Kost. Doch einige Jahre nach der Diagnose verletzte sich die Rentnerin am Knie und das Blutbild verhieß nichts Gutes: Die Anzahl der weißen Blutkörperchen war stark angestiegen und ihre Ärzte mussten feststellen, dass die CLL eine besondere Mutation aufwies. Im Erbgut der agilen Frau wiesen sie eine 17p-Deletion nach, die mit besonders aggressiven Verläufen assoziiert wird: Die Lebenserwartung beträgt normalerweise Monate bis wenige Jahre. Trotz dieser erschütternden Diagnose verlor die Ingolstädterin nicht den Lebensmut und unterzog sich einer Chemotherapie, auf die die Erkrankung zunächst auch sehr gut ansprach.

Doch Anfang 2015 brach Renate Kost bei einer Beerdigung zusammen, denn ihr Körper war nicht mehr richtig mit Sauerstoff versorgt. Die CLL-Patientin wurde mit Blaulicht auf die Intensivstation des nächsten Krankenhauses gebracht, wo sie Bluttransfusionen erhielt und von einer Studie an der Ulmer Universitätsklinik für Innere Medizin III hörte. „Einen Tag nach meiner Entlassung stellte ich mich bei Professor Stephan Stilgenbauer in Ulm vor und wurde nach einigen Untersuchungen in eine Studie mit dem neuen Medikament Venetoclax aufgenommen“, erzählt die Patientin. Dabei handelt



Foto: Heiko Grandel

es sich um einen BCL2-Hemmer, der CLL-Zellen in den programmierten Zelltod treibt. Erst kürzlich wurde die Arznei in der Europäischen Union zugelassen.

Wie 105 weitere Probanden auf der ganzen Welt nimmt die 74-Jährige seither jeden Tag vier Tabletten ein. Der Erfolg ist bei rund 80 Prozent der Studienteilnehmer durchschlagend: „Meine Blutwerte wurden immer besser und entsprechen heute den Werten von Gesunden. Krebs-

Leukämiepatient in der Medizinisch Onkologischen Tagesklinik (Symbolbild)

„ Schon jetzt kann ich sagen, dass ich großes Glück gehabt habe, und die Ulmer Studie mein Leben gerettet hat “

zellen finden sich nur noch in verschwindend geringer Anzahl im Knochenmark, Milz oder Leber sind nicht vergrößert und ich bekomme sogar oft von Bekannten gesagt, dass ich blendend aussehe“, berichtet Renate Kost. Zwar muss die Ingolstädterin noch regelmäßig zu Untersuchungen an die Ulmer Uniklinik kommen, doch die 150 Kilometer Anfahrt nimmt sie gerne in Kauf. Bei ihren Besuchen erhält sie auch gleich die überlebenswichtigen Tabletten für die nächsten Monate. „Langzeitstudien zu Venetoclax gibt es natürlich noch nicht, doch schon jetzt kann ich sagen, dass ich großes



Foto: VDU

CLL-Patientin Renate Kost



Mit der Methode „Next Generation Sequencing“ wird gezielt nach Mutationen im Erbgut der Krebspatienten gesucht

Glück gehabt habe, und die Ulmer Studie mein Leben gerettet hat“, resümiert die 74-Jährige.

An der Ulmer Universitätsklinik für Innere Medizin III ist Renate Kost in jedem Fall an einer hervorragenden Adresse: Hier wird das ganze Spektrum hämatologischer Erkrankungen abgedeckt. Zudem behandeln die Ärztinnen und Ärzte „solide Tumore“ wie Nieren- oder Lungenkarzinome. Schwerpunkte sind neben der CLL die Akute Myeloische Leukämie (AML) und ihre Vorstufe, das Myelodysplastische Syndrom (MDS). Dazu kommen Myeloproliferative Neoplasien, also weitere bösartige Erkrankungen des Knochenmarks. Die Klinik unter Leitung von Professor Hartmut Döhner gilt als führend in der Krebsmedizin und ist Teil des Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU), das als onkologisches Spitzenzentrum von der Deutschen Krebshilfe ausgezeichnet und gefördert wird.

Gewöhnlich wird eine CLL wie sie bei Renate Kost diagnostiziert wurde mit Chemotherapie behandelt, in seltenen Fällen auch mit einer Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation. Doch inzwischen gehen Onkologen vermehrt neue Wege: „In der CLL-Behandlung gab es in den letzten Jahren fast eine Revolution. Neue Medikamente greifen in Signalwege ein, die für die CLL relevant sind“, erklärt Professor Döhner. Paradebeispiel ist das Mittel Venetoclax, das Renate Kost rettete, und dessen Wirkweise auch bei anderen Krebsarten untersucht wird. Diese neuen Arzneistoffe und die Weiterentwicklung monoklonaler Antikörper lösen zunehmend Standardchemotherapeutika ab.

Dadurch hat sich die Prognose von CLL-Patienten deutlich verbessert, vor allem bei schwer behandelbaren Subgruppen der Erkrankung. Die Lebenserwartung vieler Patienten ist also trotz CLL-Diagnose ganz normal.

Neues AML-Medikament vor der Zulassung

Auch für AML-Patienten gibt es neue Hoffnung: Erstmals seit einem Vierteljahrhundert steht mit einem „FLT3-Tyrosinkinasehemmer“ ein neues Medikament sowohl in Europa als auch in den USA vor der Zulassung. Darüber hinaus haben Professor Döhner, der übrigens zu den meistzitierten Forschern weltweit in der klinischen Medizin zählt, und seine Kollegen viel zum grundlegenden Verständnis der Erkrankung beigetragen. Zusammen mit dem britischen Wellcome Trust Sanger Institute konnten sie elf AML-Untergruppen mit spezifischen genetischen Profilen identifizieren. Diese Subgruppen sind ein Schlüssel zur weiter personalisierten Krebsmedizin und erklären, warum einige Patienten auf Standardtherapien ansprechen und andere nicht.

Im Zuge eines Forschungsprojekts hat die Gruppe Daten von mehr als 1500 so charakterisierter Patienten der deutsch-österreichischen AML-Studiengruppe, die Döhner leitet, in eine Wissensdatenbank eingepflegt. „Bei einem neuen Patienten kann man dann Alter, genetisches Profil und andere klinische Daten eingeben und sich Überlebensanalysen unter verschiedenen Therapien anzeigen lassen“, erklärt der Ärztliche Direktor. Für ein wirklich zuverlässiges Ergebnis brauche man allerdings mehr als 10 000 Datensätze. Dieses Ziel könnte im europäischen 40-Millionen-Projekt HARMONY, in dem unter Beteiligung der Klinik ebenfalls eine „Krebsdatenbank“ aufgebaut wird, erreicht werden. Big Data, also die intelligente Analyse riesiger Datenmengen, ist längst in der Krebsmedizin angekommen.

Doch wie personalisiert ist die Behandlung einer Patientin wie Renate Kost im Klinikalltag? „Nach der Diagnose werden ausgewählte Genes des Leukämiegenoms eines jeden Patienten sequenziert. Gemäß internationaler Empfehlungen erhalten Patienten mit bestimmten Mutationen die passenden Medikamente“, weiß Döhner, der die ständige Erneuerung dieser weltweiten Empfehlungen für die AML-Therapie koordiniert. Der Vorteil einer Uniklinik: Fast immer stehen die neuesten Substanzen zur Verfügung und es laufen stets klinische Studien.

**Das
MONOKEL**

Ihr Brillenspezialist
in Söflingen

Neue Gasse 3
89077 Ulm-Söflingen
Telefon 07 31/38 9745

Forschungsschwerpunkt seit Uni-Gründung

An der Universität Ulm genießt die Hämatologie seit den Gründungstagen einen besonderen Stellenwert und ist untrennbar mit den Professoren Theodor Fliedner und Hermann Heimpel, der auch „Blutpapst“ genannt wurde, verbunden. In dieser Tradition steht der Leukämie-Sonderforschungsbereich 1074, in dem Grundlagenforscher und Kliniker eng zusammenarbeiten – und dabei auf eine der größten Leukämie-Biobanken weltweit zurückgreifen können. Neben den Universitätskliniken für Innere Medizin I und III sowie für Kinder- und Jugendmedizin sind zahlreiche Uni-Institute beteiligt. Unter anderem haben die Ulmer Wissenschaftler Resistenzmechanismen bei der CLL-Behandlung aufgedeckt und nachvollzogen, warum Lenalidomid, ein Abkömmling des umstrittenen Schlafmittels „Thalidomid“ („Contergan“), Patienten mit schwer zu behandelnden Erkrankungen des Knochenmarks hilft. Darüber hinaus wurde der Leiter des Instituts für Immunologie, Professor Hassan Jumaa, mit einem ERC Advanced Grant für seine Forschung am B-Zellantigenrezeptor bei der CLL ausgezeichnet.

Weitere wichtige Erkenntnisse kommen aus dem Bereich Altersforschung. Denn unsere „Musterpatientin“ Renate Kost zählt mit 74 Jahren zur typischen Altersgruppe der CLL. „Je älter ein Patient wird, desto häufiger finden sich Mutationen im Blut. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine hämatologische Erkrankung zu entwickeln. Dazu kommen Umwelt- und



Prof. Hartmut Döhner

Lebensstilfaktoren wie Rauchen, die über Jahrzehnte Spuren hinterlassen“, so der Ärztliche Direktor. Mit seinen Forscherkolleginnen und -kollegen will er sich künftig noch stärker Blutkrebserkrankungen bei älteren Erwachsenen widmen, denn diese Patienten vertragen oft keine Chemotherapie und bringen vermehrt Begleiterkrankungen wie Diabetes oder Bluthochdruck mit. Dass man mit guter ärztlicher Betreuung und einer Portion Lebensmut auch im fortgeschrittenen Alter Krebserkrankungen die Stirn bieten kann, beweist wohl niemand besser als unsere „Vorzeigepatientin“ Renate Kost. ■ ab



Aufbereitung von Stammzellen im Institut für Transfusionsmedizin (DRK-Blutspendezentrale)