

Radioimmuntherapie

für Non-Hodgkin-Lymphome

Informationen für Patienten



 **SPECTRUM™**
PHARMACEUTICALS

Redefining Cancer Care

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Krebserkrankungen des Blutes	4-6
2.1 Blut und Lymphe	4
2.2 Krebserkrankungen	5
3. Radioimmuntherapie	7-11
3.1 Monoklonale Antikörper	7
3.2 Radioaktive Strahlung	8
3.3 Radioimmuntherapie (RIT)	9
3.4 Klinischer Therapieverlauf	11
3.5 Mögliche Nebenwirkungen	12
4. Glossar	13
5. Literaturangaben	15
6. Internet von A bis Z	15

1 Einleitung

Sehr geehrter Leser,

diese Broschüre informiert Sie über eine Therapieform für Lymphome - die Radioimmuntherapie. Diese umfasst eine sogenannte „Antikörper-Therapie“ unter zusätzlichem Einsatz gezielter Strahlung im Inneren des Körpers.

Die einzelnen Komponenten dieser Therapie und der Behandlungsverlauf werden ausführlich erklärt. Außerdem werden mögliche Nebenwirkungen besprochen.

Am Ende der Broschüre finde Sie eine Liste mit Organisationen, die Patienten weitere Informationen bereitstellen können.

Diese Broschüre dient nicht als Ersatz für die Packungsbeilage Ihres Medikaments. Bitte lesen Sie diese oder wenden Sie sich an Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie ausführliche Informationen zu Ihren Medikamenten oder Ihrer Behandlung benötigen.

2 Krebserkrankungen des Blutes

2.1 Blut und Lymphe

Unser Blut enthält viele verschiedene Zellen sowie andere Bestandteile. Die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) verleihen ihm die rote Farbe. Diese sind für den Sauerstofftransport in unserem Körper und deshalb für die Sauerstoffversorgung des Gewebes wichtig. Die Blutplättchen (Thrombozyten) schwimmen im Blut und erkennen Verletzungen der Blutgefäße. Dort verbinden sie sich und bilden so eine Kruste, die den Blutverlust stoppt. Die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) sind für den Schutz unseres Körpers gegen Infektionen verantwortlich. Sie bestehen aus mehreren unterschiedlichen Zellarten, die im Kampf gegen Fremdstoffe in unserem Körper, wie z. B. Bakterien und Viren, oder bei der Zerstörung von abgestorbenem Gewebe verschiedene Aufgaben erfüllen. Eine Gruppe dieser weißen Blutkörperchen sind als B-Zellen bekannt. B-Zellen sind in der Lage, Antikörper zu bilden. Ein Antikörper ist eine kleine Proteinsubstanz, die speziell gegen Fremdstoffe oder erkrankte Zellen gerichtet ist, sich an diese bindet und sie absterben lässt.

Die Antikörper bestimmter B-Zellen erkennen einen Fremdstoff und binden sich an diesen; dann werden viele Millionen B-Zellen mit diesem spezifischen Antikörper in den Lymphknoten gebildet. Daraufhin greift eine ganze Flut von Antikörpern den Fremdstoff an und dieser wird von anderen weißen Blutkörperchen und Komponenten des Immunsystems zerstört.

Es ist allgemein bekannt, dass unser Blut in Blutgefäßen vorliegt und vom Herzen durch diese Gefäße gepumpt wird. Es ist jedoch weit weniger bekannt, dass mit Ausnahme der roten Blutkörperchen die meisten Komponenten des Blutes die Gefäße verlassen und damit unsere Zellen und Gewebe direkt umspülen können.

Dieser farblose Teil des Blutes wird durch mehrere Kanäle und die Lymphknoten wieder aufgenommen und in der Nähe des Herzens dann wieder mit dem roten Blut vereinigt. Diese klare Flüssigkeit wird als Lymphe bezeichnet. Die Lymphe ist reich an weißen Blutkörperchen und kann deshalb umgehend geschädigte Zellen oder Fremdkörper erreichen und/oder bekämpfen, selbst außerhalb der Blutgefäße.

Alle Blutzellen – rote, weiße – und Blutplättchen entstehen aus sogenannten „Vorläuferzellen“ und diese wiederum aus der Teilung von Stammzellen (siehe Abbildung 1). Stammzellen und die meisten Vorläuferzellen finden sich nicht im Blut, sondern liegen im Knochenmark vor. Einige unserer Knochen, wie z. B. das Becken, die Rippen und der Schädel, beinhalten diese blutbildenden Mutterzellen in ihren innenliegenden Hohlräumen.

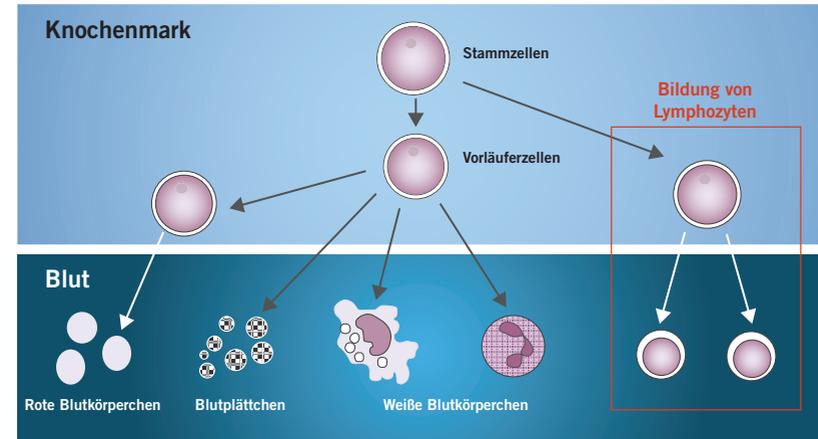


Abbildung 1: Blutbildung¹

2.2 Krebserkrankungen

Gesunde Zellen teilen sich nur, wenn dies erforderlich ist (z. B. wenn geschädigtes Gewebe erneuert werden muss oder wenn vom Körper neue rote oder sogar weiße Blutkörperchen benötigt werden). Ansonsten verbleiben sie in einer Ruhephase. Jedoch kann es im Verlauf der Zellteilung zu Fehlern im Erbgut der sich teilenden Zellen kommen. Die meisten dieser Fehler ziehen aufgrund unserer Kontroll- und Reparaturmechanismen keine negativen Folgen nach sich.

Manchmal passiert es jedoch, dass sich eine Zelle mit verändertem Erbgut weiterhin ungehindert teilt und vermehrt. Diese Zellen werden als bösartige (maligne) Zellen, Tumor- oder Krebszellen (kanzeröse Zellen) bezeichnet. Diese Zellen überwuchern dann das gesunde Gewebe, z. B. im Knochenmark, und/

oder kommen in solchen Mengen im Blut vor, dass sie die gesunden Zellen zahlenmäßig immer mehr übertreffen und sie daran hindern, ihre Aufgaben zu erfüllen. Es gibt unterschiedliche Krebserkrankungen des Bluts, darunter Leukämien und Lymphome. Hier erfolgt die Unterscheidung basierend auf dem Zelltyp und darauf, ob der Großteil der Tumorzellen im Blut (Leukämie) oder in den Lymphknoten und/oder der Lymphe (Lymphom) vorliegt. Alle diese Krebserkrankungen haben gemeinsam, dass sie nicht nur in einem bestimmten Bereich des Körpers auftreten wie solide Tumoren, sondern vielmehr über das Blut und die Lymphsysteme durch den gesamten Körper wandern können.

Es gibt viele unterschiedliche maligne Lymphome (mehr als 40 Unterformen)². Sie werden hauptsächlich durch die Schnelligkeit ihres Wachstums und die Art der Krebszellen unterschieden. Eine exakte Unterscheidung ist sehr wichtig, da die unterschiedlichen Lymphomformen unterschiedliche Behandlungsformen erfordern.

Das erste Lymphom, das exakt identifiziert und beschrieben wurde, ist das „Hodgkin-Lymphom“. Aus diesem Grund werden die Lymphome, die danach identifiziert wurden, als „Non-Hodgkin-Lymphom“ bezeichnet.

Ungefähr 75 % der Lymphome haben ihren Ursprung in B-Zellen³. Einige häufige Varianten der B-Zell-Lymphome sind zum Beispiel das „follikuläre Lymphom“, das „Mantelzell-Lymphom“ und das „diffuse großzellige (aggressive) Lymphom“².

Bei Lymphomen haben die malignen B-Zellen für gewöhnlich ihre ursprüngliche Funktion verloren – die Verteidigung gegen Fremdstoffe mithilfe von Antikörpern – und sie verdrängen andere Blutzellen und gesunde B-Zellen durch ihre massive und schnelle Vermehrung. Aus diesem Grund können Patienten im Verlauf der Erkrankung an Infektionen, Anämien und Blutungen leiden.

3 Radioimmuntherapie

3.1 Monoklonale Antikörper

Antikörper sind kleine Proteine und Teil des körpereigenen, natürlichen Verteidigungssystems, dem sogenannten Immunsystem. Antikörper zirkulieren im Blutstrom und haben die Fähigkeit, Bakterien oder Viren und sonstige Substanzen zu identifizieren und sich an sie zu binden. Dieser Prozess signalisiert anderen Komponenten des Immunsystems, dazu beizutragen, diese Substanzen zu zerstören und zu beseitigen. Die Substanzen, an die sich die Antikörper binden, werden für gewöhnlich als Antigene bezeichnet. Zellen unterschiedlicher Gewebe besitzen charakteristische Arten von Oberflächenstrukturen. Zum Beispiel kommt eine als CD20-Antigen bekannte Struktur nur auf reifen B-Zellen und ihren direkten Vorläuferzellen vor (siehe Abbildung 2)⁴. Diese Struktur kommt auf keinen anderen Gewebezellen vor.



Abbildung 2: Monoklonale Anti-CD20-Antikörper und CD20-Antigene

Forschungen haben es ermöglicht, Antikörper künstlich herzustellen, die nur diese CD20-Strukturen erkennen und an diese binden. Solche Antikörper nennt man monoklonal; d. h., sie haben den gleichen Ursprung und alle erkennen nur eine bestimmte Zelloberflächenstruktur. Im Gegensatz dazu werden unterschiedliche multiple Antikörper, die von verschiedenen B-Zellen gebildet werden, als polyklonal bezeichnet.

Monoklonale Antikörper erkennen nur eine einzige Struktur und nur diejenigen Zellen, die diese Struktur besitzen, werden von ihnen angegriffen. Alle übrigen Zellen sind nicht betroffen.

3.2 Radioaktive Strahlung

Unsere Umwelt besteht aus zahlreichen chemischen Elementen. Einige von ihnen, insbesondere Elemente mit sehr großer Masse, sind instabil. Das bedeutet, dass sie für gewöhnlich in einer Reihe von Zwischenschritten in leichtere, stabile Elemente zerfallen. Bei diesem Prozess wird Energie in Form von Strahlung freigesetzt. Diese instabilen Elemente bezeichnet man als radioaktiv. Ihre Zerfallszeit hängt vom jeweiligen Element ab. Auch radioaktive Elemente können künstlich hergestellt werden. Zu diesem Zweck wird ein normalerweise stabiles Element verändert, sodass es radioaktiv wird. Diese Variante eines Elements wird als Radioisotop bezeichnet.

Die Bestrahlung von Krebserkrankungen von außerhalb des Körpers erfolgt mit speziellen Strahlungsvorrichtungen, den Linearbeschleunigern. Diese Anlagen erzeugen eine energiereiche Strahlung, die in den menschlichen Körper eindringen kann. Nachdem die Strahlung wenige Zentimeter in den Körper eingedrungen ist, beginnt die Intensität der Strahlung nachzulassen. Um tief liegende Tumoren mit einer ausreichend starken Strahlungs-dosis zu erreichen und gesunde Organe und gesundes Gewebe zu verschonen, muss der Patient deshalb häufig aus mehreren Richtungen gleichzeitig bestrahlt werden.

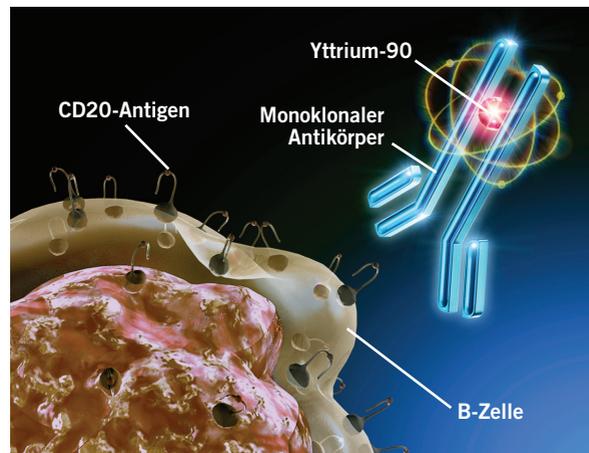


Abbildung 3: Darstellung des Wirkprinzips der Radioimmuntherapie (RIT) des B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms mit Yttrium-90

3.3 Radioimmuntherapie (RIT)

Die Radioimmuntherapie (RIT) ist eine bestimmte Form der Krebsbehandlung. Im Gegensatz zur Chemotherapie, bei der alle im Prozess der Zellteilung oder Vermehrung befindlichen Zellen geschädigt werden – zum Beispiel die Haarwurzelzellen oder die Schleimhautzellen im Mund, Magen und Darm – bekämpft die RIT nur einen ausgewählten, spezifischen Zelltyp. Eine Radioimmuntherapie ist eine Art von Krebsbehandlung, bei der ein monoklonaler Antikörper und ein Radioisotop kombiniert werden. Für die Vorbereitung der Behandlung werden der monoklonale Antikörper und das Radioisotop verbunden (siehe Abbildung 3)⁵. Nach der Injektion in den Körper erkennt der monoklonale Antikörper die spezifische Oberflächenstruktur auf den Targetzellen, das sogenannte CD20-Antigen, und bindet sich an dieses. Danach ist die durch das Radioisotop freigesetzte Strahlung in der Lage, Zellen innerhalb eines Radius von wenigen Millimetern zu schädigen und abzutöten (siehe Abbildung 5).

Im Gegensatz zur Bestrahlung von außen (externe Strahlentherapie) kann RIT nur bestimmte Targetzellen bestrahlen (siehe Abbildung 4).

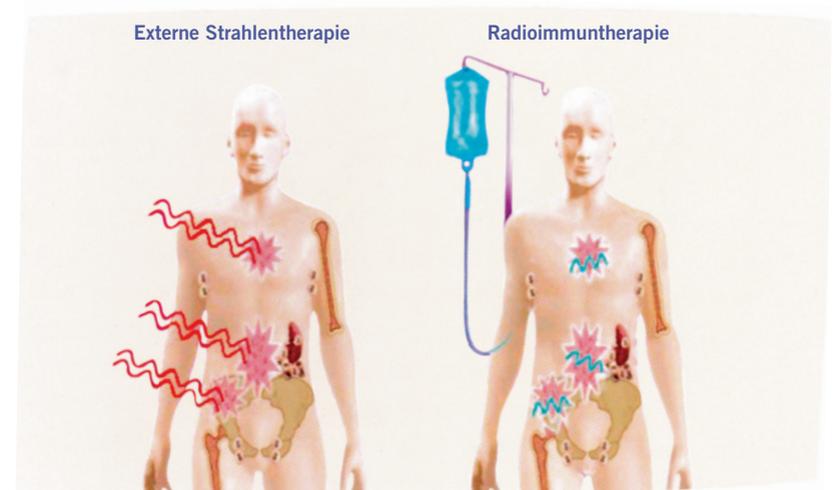


Abbildung 4: Unterschied zwischen externer Strahlentherapie und Radioimmuntherapie

Somit ist die RIT nur gegen B-Zellen und nicht gegen umgebendes gesundes Gewebe gerichtet. Auf Basis des sogenannten „Kreuzfeuer-Effekts“⁶ werden Tumorzellen, die für den Antikörper schwer zu erreichen sind, wie z. B. Lymphomzellansammlungen in den Lymphknoten, erkannt und zerstört (siehe Abbildung 5).

Die Strahlungsmenge, der Ihr Körper ausgesetzt sein wird, ist kleiner als bei einer Strahlentherapie. Der größte Teil der Radioaktivität zerfällt innerhalb des Körpers, aber ein kleiner Teil wird über den Urin ausgeschieden. Deshalb müssen Sie für eine Woche nach der Behandlung Ihre Hände nach jedem Urinieren gründlich waschen⁷.

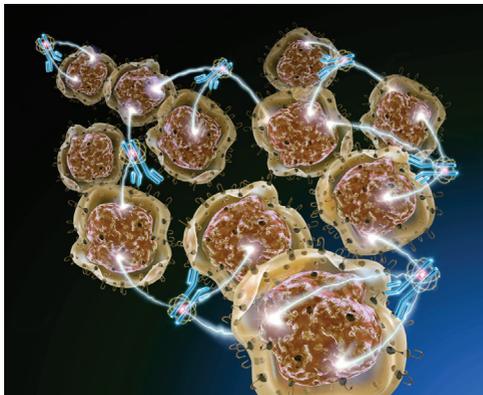


Abbildung 5: „Kreuzfeuer-Effekt“ bei der Radioimmuntherapie

3.4 Klinischer Therapieverlauf

An Tag 1 der Therapie erhalten Sie einen gegen CD20 gerichteten nicht radioaktiv markierten monoklonalen Antikörper intravenös verabreicht – ein sogenannter „kalter“ Antikörper (siehe Abbildung 6)⁸. Dieser Antikörper bindet sich an alle direkt erreichbaren reifen B-Zellen, gesunde sowie kanzeröse, und stellt deren Zerstörung durch das körpereigene Immunsystem sicher. Auf diese Weise wird der Weg zu den Tumorzellen, die für gewöhnlich als Zellhaufen vorliegen, für den eine Woche später verabreichten, radioaktiv markierten Antikörper erleichtert. Die Behandlung dauert eine bis zwei Stunden. Danach können Sie wieder nach Hause gehen.

An Tag 7, 8 oder 9 wird der „kalte“ Antikörper erneut verabreicht. Kurz danach (innerhalb von 4 Stunden) wird der radioaktiv markierte Antikörper verabreicht. Beide werden über eine intravenöse Infusion gegeben, bei der der radioaktiv markierte Antikörper über ca. zehn Minuten intravenös infundiert wird⁸. Da in der Zwischenzeit die zahlreichen freien B-Zellen, die in der äußeren Region des Tumorknotens vorliegen, abgetötet wurden, kann die Strahlung besser in die verbleibenden Krebszellen im Inneren eindringen und diese eliminieren.

Dieser Teil der Therapie erfolgt aufgrund der Radioaktivität in nuklearmedizinischen Einrichtungen. Mit diesen drei Infusionen ist die Radioimmuntherapie abgeschlossen.

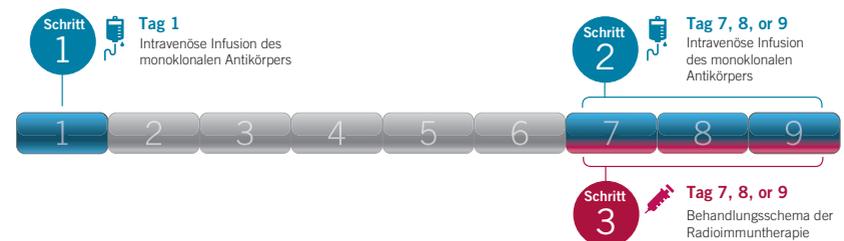


Abbildung 6: Behandlungsschema der Radioimmuntherapie

Sie können dann nach Hause gehen, wieder arbeiten und/oder Ihrem gewohnten Tagesablauf nachgehen. Die Strahlung zerfällt in Ihrem Körper und nur ein kleiner Teil wird über den Urin ausgeschieden⁸. Für Angehörige oder Freunde besteht kein Risiko.

3.5 Mögliche Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche der folgenden Symptome auftreten:

- Infektion: Fieber, Schüttelfrost
- Blutvergiftung (Sepsis): Fieber und Schüttelfrost, Veränderungen des mentalen Zustands, schnelle Atmung, erhöhte Herzfrequenz, verminderte Urinmenge, niedriger Blutdruck, Schock, Blutungs- oder Blutgerinnungsprobleme
- Infektionen der Lunge (Pneumonie): Schwierigkeiten beim Atmen
- Niedrige Anzahl an Blutzellen: ungewöhnliche Blutergüsse, stärkere Blutung als gewöhnlich nach einer Verletzung, Fieber oder wenn Sie sich ungewöhnlich müde oder außer Atem fühlen
- Schwere Schleimhautreaktionen, die Tage oder Monate nach Verabreichung von Ibritumomab-Tiuxetan und/oder Rituximab auftreten können. Ihr Arzt wird die Behandlung umgehend absetzen
- Extravasation (Austreten der Infusionsflüssigkeit in das umgebende Gewebe): Schmerzen, brennendes Gefühl, Stechen oder eine andere Reaktion an der Infusionsstelle während der Verabreichung. Ihr Arzt wird die Infusion umgehend stoppen und diese in einer anderen Vene erneut beginnen
- Allergische (Überempfindlichkeit) Reaktionen/Infusionsreaktionen: Symptome für allergische Reaktionen/Infusionsreaktionen können Hautreaktionen, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwellung, Juckreiz, Hitzewallungen, Schüttelfrost, Schwindelgefühl (als mögliches Anzeichen für niedrigen Blutdruck) sein. Abhängig von der Art/dem Schweregrad der Reaktion wird Ihr Arzt entscheiden, ob die Behandlung gestoppt werden muss.

Weitere Informationen zu möglichen Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage des Medikaments.

Bei Fragen oder Bedenken zu diesem Medikament wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

4 Glossar

Antigen

Eine Substanz, die im Körper eine spezifische Immunreaktion auslöst.

Antikörper

Ein Protein, das von Plasmazellen, einer Art weißer Blutkörperchen, hergestellt wird, die gegen ein Antigen gerichtet sind. Jeder Antikörper kann sich nur an ein spezifisches Antigen binden. Es wird für gewöhnlich vom Körper produziert, kann jedoch auch künstlich hergestellt werden.

Applikation

Art der Verabreichung

B-Zellen (B-Lymphozyten)

Weißer Blutkörperchen, die speziell körpereigene Antikörper zur Immunabwehr bilden. Eine Untergruppe der Lymphozyten, die beim Menschen im Knochenmark, in den Lymphknoten, der Milz und anderen sekundären Lymphorganen reifen. Wenn B-Lymphozyten mit einem bestimmten Antigen in Kontakt kommen, entwickeln sie sich in Antikörper-produzierende Plasmazellen oder sogenannte Gedächtniszellen.

B-Zell-Lymphom

Eine Krebserkrankung, die sich in den B-Zellen (eine Art Immunsystemzelle) bildet. B-Zell-Lymphome treten für gewöhnlich bei Erwachsenen auf und können entweder indolent (langsam wachsend) oder aggressiv (schnell wachsend) sein. Es gibt viele unterschiedliche Arten von B-Zell-Lymphomen und Prognose und Behandlung hängen von der Art und dem Stadium der Krebserkrankung ab.

Bakterien

Krankheitserreger.

Blutplättchen

Eine Hauptkomponente des Bluts. Blutplättchen (Thrombozyten) lassen das Blut gerinnen, indem sie Klumpen bilden, um Wunden zu verschließen und Blutungen zu verhindern.

Knochenmark

Gewebe, das das Innere des Knochens ausfüllt; hier wird das Blut gebildet.

CD

Abkürzung für „Cluster of Differentiation“ (System zur Klassifizierung von Antigenen)

CD20-Antigen

Ein Molekül auf der Oberfläche von B-Zellen; dies ist eine spezifische Art von Antigen.

Hämoglobin

Roter Blutfarbstoff.

Immunsystem

Das System im Körper zur Regulierung der körpereigenen Abwehrfunktionen.

Immuntherapie

Eine Behandlungsmethode, die die körpereigenen Substanzen und Immunsystemzellen aktiviert, um Krankheiten zu bekämpfen.

Infektion

Das Eindringen und die Vermehrung von krankheitserregenden Organismen im Körper.

Infusion

Die Verabreichung eines Medikaments in flüssiger Form oder einer flüssigen Substanz.

Intravenöse (i. v.) Infusion

Die Verabreichung einer Medikation oder einer flüssigen Substanz über eine in eine Vene platzierte Nadel.

Leukozyten

Weißer Blutkörperchen, die speziell körpereigene Antikörper zur Immunabwehr bilden. Sie spielen im Kampf des Körpers gegen Infektionen und Krankheiten die Hauptrolle. Die Zellen sind in drei Hauptgruppen unterteilt: Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten.

Lymphknoten

Sie liegen in vielen Bereichen des Körpers vor und sind ein Filtersystem für die Gewebeflüssigkeit in einer bestimmten Körperregion. Die Lymphknoten sind Teil des Abwehrsystems.

Lymphom

Lymphknotenschwellung (gutartig), Lymphknotenkrebs (bösartig).

Lymphozyten

Eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die dabei hilft, Krankheiten und Fremdkörper zu bekämpfen (B-Lymphozyten, T-Lymphozyten). Nur ein kleiner Teil der Lymphozyten findet sich im Blut, der Rest liegt in den Lymphorganen vor (z. B. der Thymusdrüse und der Milz), wo sie sich vermehren.

Bösartig (Maligne)

Charakterisiert abnormes Zellwachstum.

Monoklonaler Antikörper

Von Zellen, die alle von der gleichen Elternzelle (Zellklon) abstammen, gebildeter Antikörper. Sorgt für Kopien des Antikörpers von der Ursprungszelle, die identisch sind und alle die gleichen Eigenschaften besitzen.

Plättchen

Siehe Blutplättchen.

Radioisotop

Eine instabile Form eines chemischen Elements, die Strahlung freisetzt, während sie zerfällt und stabiler wird. Radioaktive Isotope können natürlich vorkommen oder im Labor hergestellt werden. In der Medizin werden sie bei bildgebenden Verfahren und zur Behandlung verwendet.

Thrombozyten

Auch als „Blutplättchen“ bezeichnet, eine der Hauptkomponenten des Bluts, die zusammenkleben, um Wunden zu verschließen und schwere Blutungen zu verhindern.

Vene

Blutgefäß, das sauerstoffarmes Blut zum Herzen leitet. Eine Vene kann zur Blutentnahme und für Infusionen verwendet werden.

5 Literaturangaben

1. Fey MF. Normal and malignant hematopoiesis. Ann Oncol. 2007 Jan;18 Suppl 1:i9-i13.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011 May 12;117(19):5019-32.
3. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006 Jan 1;107(1):265-76.
4. Maloney DG. Anti-CD20 antibody therapy for B-cell lymphomas. N Engl J Med. 2012 May 24;366(21):2008-16.
5. Emmanouilides C, Witzig TE, Gordon L, et al. Treatment with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan at early relapse is safe and effective in patients with previously treated B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 2006;47(4):629-636.
6. DeNardo GL. Concepts in radioimmunotherapy and immunotherapy: Radioimmunotherapy from a Lym-1 perspective. Semin Oncol. 2005 Feb;32 (1 Suppl1):S27-35.
7. Packungsbeilage zu Ibritumomab-Tiuxetan
8. Ibritumomab-Tiuxetan – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

6 Internet von A bis Z

Deutsche Krebsgesellschaft

Homepage: www.krebsgesellschaft.de

Email: web@krebsgesellschaft.de

Kompetenznetz Maligne

Lymphome e. V.

Homepage: www.lymphome.de

Email: lymphome@uk-koeln.de

Deutsche Krebshilfe

Homepage: www.krebshilfe.de

Email: deutsche@krebshilfe.de

Deutsche Leukämie- und

Lymphom-Hilfe e.V.

Homepage: www.leukaemie-hilfe.de

Email: info@leukaemie-hilfe.de

KID - Krebsinformationsdienst des deutsche Krebsforschungszentrums

Homepage:

www.krebsinformationsdienst.de

Email:

[krebshilfe@dkfz.de](mailto:krebsinformationsdienst@dkfz.de)



Patientenbroschüre - 1303-069500 - Oktober 2013

© 2013 Spectrum Pharmaceuticals, Inc.
Alle Rechte vorbehalten.

 **SPECTRUM**[™]
PHARMACEUTICALS
Redefining Cancer Care