

# **Aktuelles aus der LAM Forschung**

**Referent:**

**Dr. med. Henrik Watz,**

**Pneumologisches Forschungsinstitut am Krankenhaus**

**Großhansdorf**

Vortrag auf dem LAM-Kongress 2009 in Frankfurt am 31.10.2009

Protokolliert von Susi Thiel und Ruth Heitkamp

Unter dem Stichwort "Lymphangioliomyomatosis" bei PubMed (frei zugängliche Datenbank für medizinische Artikel) findet man seit 10/07 (letztes LAM-Treffen) 175 neue Einträge:

29 zur Grundlagenforschung, 140 Fallbeispiele,  
davon 6 mit relevanten neuen Ergebnissen.

### **1. Studie veröffentlicht 1/08 im „New England Journal of Medicine“:**

*"Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex and lymphangioliomyomatosis"*

25 Patientinnen wurden über 1 Jahr behandelt (Dosis initial niedrig, Steigerung im Verlauf), Arzt und Patientin wussten, dass Medikament genommen wird (unverblindet)  
Ergebnis: Die Angiomyolipome wurden 50 % kleiner, die Lungenfunktion verbesserte sich (bis 10%).

Nach 1 Jahr wurde die Einnahme des Medikamentes für 6 Monate pausiert. Es kam wieder zu einer Größenzunahme der Angiomyolipome und Verschlechterung der Lungenfunktion

### **2. Studie im "New England Journal of Medicine":**

*"Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic LAM"*

Eine offene Studie durch englische Ärzte, bei der 13 Patientinnen über 1 Jahr therapiert wurden. Es kam zu einer Größenreduktion der Angiomyolipome (26%), die Lungenfunktion verbesserte sich nicht.

*Anmerkung der Protokollantin: Wenn die Lungenfunktion sich nicht (weiter) verschlechtert hat, kann das ja auch ein wichtiger Erfolg sein - nicht unbedingt ein Widerspruch zur ersten Studie.*

### **3. Zwischenbericht „Miles Studie“ (Amerika und Japan):**

150 Patientinnen waren das Ziel, mittlerweile ist diese Zahl erreicht. Der Verlauf unter der Therapie mit Sirolimus soll über 18 Monate beurteilt werden. Es wird eine Gruppe mit dem Medikament therapiert, die andere Gruppe erhält ein Placebo. Weder Arzt noch Patientin wissen, ob Sirolimus oder Placebo gegeben wird (doppelblinde Studie).

Ergebnisse werden wohl 2011 (evtl. bereits Ende 2010) vorliegen.

### **4. Bericht in „Chest original research“:**

*"Pneumothorax after air travel in LAM, fibrosis, sarcoidosis"*

Es wurde die Häufigkeit eines neuen Pneus (Kollaps der Lunge durch Platzen einer Zyste) untersucht. Insgesamt traten 1,1 Pneumothoraces pro 100 Flüge auf, die Gefahr war bei schwerer Lungenerkrankung und großen Zysten größer.

## 5. Arbeit aus Italien, Mailand (Professor Harari):

*"Effect of a gonadotropin-releasing hormon-analogue on lung function in LAM"*

LAM ist hormonabhängig, deshalb werden verschiedene Hormone in der Therapie versuchsweise eingesetzt.

11 Patientinnen wurden 3 Jahre lang mit dem Hormonanalagon (Medikament mit Wirkung wie ein Steuerhormon der Hirnanhangdrüse) therapiert.

Ergebnis: Verschlechterung der Lungenfunktion unter Therapie

## 6. Studie vom LAM-Treffen 2006:

Angiomyolipome können bereits vor der Lungenkrankheit auftreten.

### Was gibt es sonst noch?

#### Studien mit Sirolimus:

Miles-Studie mit Sirolimus (s.o.)

#### Novartis-Studie mit Everolimus (länderübergreifend):

Wurde von der europäischen Arzneimittelkommission akzeptiert, aber von der FDA (amerikan. Zulassungsbehörde für Medikamente) abgelehnt. Diese forderten für die Genehmigung eine Besserung der Parameter unter Therapie wie bei COPD (chronisch obstruktive Bronchitis): Anstieg der FEV<sub>1</sub> innerhalb von Stunden.

Es ist jetzt eine neue Beurteilung durch onkologische Ärzte der FDA geplant, da die LAM nicht mit COPD vergleichbar ist. Vermutlich wird in den USA eine Vorstudie zur Dosisfindung durchgeführt werden.

#### Studien zur Wirkung von Doxycyclin:

LAM-Zellen produzieren Enzyme, die gesundes Gewebe andauern (Metalloproteasen), Doxycyclin hemmt diese Enzyme.

In Australien läuft eine Studie, bei der weder Arzt noch Patientin wissen, ob wirksames Medikament oder Placebo gegeben wird (doppelblind), die Zuordnung zu einer der beiden Gruppen erfolgt zufällig (randomisiert).

Bisher konnte keine Wirkung sicher nachgewiesen werden.

In England ist evtl. eine Studie geplant.

**Grundlagenforschung:**

Was sind LAM-Zellen?

Gemeinsamkeiten mit Krebszellen (Dr. Engels und Prof. Stauber) werden untersucht. Da in Zellkulturen LAM-Zellen nicht eindeutig identifiziert werden können, ist dies schwierig.

**Klinische Register:**

LAM Sight  
Deutsches Register

**Ärztlicher Austausch:**

"globaler" Artikel zu LAM, international regelmäßige Treffen bei  
z.B. Pulmologenkongressen;  
individuelle Kontakte zu Ärzten in Deutschland

## Frage – Antwort – Runde:

Beantwortet von: Dr. med. Henrik Watz,  
Pneumologisches Forschungsinstitut GmbH,  
Krankenhaus Großhansdorf

Dr. med. Knut Engels,  
Sneckenbergisches Institut für Pathologie,  
J.W. Goethe Universität Frankfurt/Main

### Ist die LAM eine Krebserkrankung?

LAM zeigt ein ähnliches Verhalten auf wie Krebs, dies führt zu Parallelen in der Therapieforschung, aus wissenschaftlicher und finanzieller Sicht, bedeutet das einen großen Vorteil für das Voranschreiten der LAM Forschung.

*Ähnlichkeiten:* Veränderungen in der Erbinformation,  
Rezidiv nach Lungentransplantation,  
möglicherweise sind die Angiomyolipome in der Niere die erste  
Neubildung und die Zellen in der Lunge Absiedlungen (Metastase),  
neoplastische Zellen (Tumorneubildung).

In der WHO ist die LAM bereits unter den Tumorerkrankungen aufgeführt. Hierzu zählen gutartige und bösartige Neubildungen.

### Sind LAM Zellen definitiv erkennbar?

*Lungenbiopsie:* Hier sind LAM Zellen auf Eiweißebene eindeutig zu identifizieren, sie produzieren, ähnlich wie beim Maligne Melanom (Hautkrebs) HM45, das sich nachweisen lässt und zu einer sicheren Diagnose führt.

*Problem:* Wegen blinder Gewebeentnahme kann die Probe nicht genügend LAM Zellen enthalten.

*Forschung:* Isoliert in einer Zellkultur lassen sich LAM Zellen nicht identifizieren, man kann diese nicht mehr von normalen Muskelzellen unterscheiden.

### Wie sind schwankenden Befunde zu erklären?

Das persönliche Befinden wie z.B. die individuelle Tagesform, führen dazu, dass die Werte des Lungenfunktionstests einer gewissen Streuung unterliegen.

### Gibt es eine Disposition für sporadische LAM?

Eine genetische Disposition ist nicht bekannt, Mutationen unterliegen dem Zufall. Eine Frau zu sein, birgt ein gewisses Risiko, es gibt allerdings 4 Männer mit dieser Erkrankung.

**Ist eine Transplantation von lebenden Spendern in Deutschland möglich?**

Bei Leber und Niere ist dies möglich.

Bei der Lunge führt dies zu einem Verlust von einem Lungenflügel, verbunden mit einem erhöhtem Operationsrisiko und eventuellen starken Beeinträchtigungen für den Spender.

Aus ethischen Gründen ist dies in Deutschland nicht zulässig!

Eine Gesetzesänderung in der Regelung von Organspendern würde eine inhumane Lebendspende von Organen überflüssig machen!

**Welche gegenwärtigen und zukünftigen Therapieoptionen gibt es?**

**BEZ 235:**

Befindet sich noch in einer amerikanischen klinischen Studie bei Lungenerkrankungen, z.B. Lungenfibrose. Es wirkt ähnlich wie Rapamycin, hat jedoch noch Einfluss bei einem weiteren gestörten Signalweg und ist möglicherweise besser verträglich. Der Wirkstoff ist noch im Versuchsstadium und nicht als Medikament erhältlich.

**Rapamune:**

Die Dosierung, bei welchem Blutspiegel Rapamun als M-Tor-Inhibitor wirkt, ist noch nicht geklärt.

Man beginnt mit einem möglichst niedrigen Blutspiegel in Abhängigkeit von der Körperoberfläche.

Es gibt nur empirische Anhaltswerte, die liegen zwischen 5-10 µg/l, darüberliegende Werte können vermehrte und zusätzliche Nebenwirkungen an der Lunge verursachen.

**Wann wechselt man von einer Hormonbehandlung zur Rapamunetherapie?**

Leider ist keine Vorgabe möglich, das sollte der Arzt immer individuell entscheiden.

**Ist eine medikamentöse Nachbehandlung nach einer Pleurodese notwendig?**

Eventuell kann eine Schmerztherapie sinnvoll sein, sonst ist keine Behandlung notwendig. Individuelle Narbenschmerzen sind bei Wetterumschwüngen möglich.

**Was ist zu tun bei starker Verschleimung und Husten?**

Viel Trinken, teilweise hilft ACC (Acetylcystein) aus der Apotheke, ausreichend frische Luft, mobil halten des Thoraxbereiches durch reflektorische Atemphysiotherapie.

**Ist eine Hormontherapie mit MPA (Medroxyprogesteronacetat) wirksam?**

Es gibt keine Studie, die eine eindeutige Wirksamkeit belegt, es sind aber positive Einzelfälle dokumentiert.

**Gibt es Verträglichkeitsunterschiede zwischen Sirolimus und Everolimus?**

Es sind keine bekannt, Erfahrungen gibt es nur in der Transplantationsmedizin, zusammen mit anderen Immunsuppressiva.

**Nutzen von Rehakliniken?**

Auf jeden Fall sinnvoll, wegen kompetenter physischer als auch psychologischer Betreuung.

### **Sauna/Solarium ist das noch möglich?**

Möglich, aber die hohe Luftfeuchtigkeit wird individuell unterschiedlich als Belastung empfunden und beim Abkühlen kann es zu Husten und Kurzatmigkeit kommen.

Achtung, bekannterweise besteht ein erhöhtes Hautkrebsrisiko bei Nutzung von Solarien!

### **Kann man noch Sport treiben?**

Unbedingt körperlich aktiv bleiben, soweit wie möglich Ausdauertraining und auch leichtes, gezieltes Krafttraining betreiben! Dies gilt ebenso für schon sauerstoffpflichtige Patientinnen, wobei die Belastungshöhe, je nach Schwere der Erkrankung angepasst werden muss.

Tipps für eine geeignete sportliche Tätigkeit sind zu finden unter folgendem Link der amerikanischen Selbsthilfeorganisation Lam Foundation:

<http://www.thelamfoundation.org/patients/lamposium-2009-presentations.html>

Und zwar ist es der dritte Beitrag in der Tabelle "Can Exercise Help LAM?" von Angelo M. Taveira-DaSilva, M.D., Ph.D.

### **Was gibt es bei der Verhütung zu beachten?**

Da es nur ein geringes Wissen über Hormone im Zusammenhang mit LAM gibt, empfiehlt es sich, auf andere Verhütungsmethoden zurückzugreifen.

### **Sind Flugreisen möglich?**

Das Risiko, bei einem Flug einen Pneumothorax zu bekommen, liegt bei 1:100 und ist laut einer Studie nicht höher als bei anderen Transportmitteln. Allerdings können durch den geringeren Sauerstoffpartialdruck in der Höhe Lungenbläschen platzen.

Nach Pleurodese oder rezidivierendem Pneumothorax sollte man vor dem Fliegen eher Abstand nehmen, ansonsten ist es ein durchaus kalkulierbares Risiko, das aber jeder individuell entscheiden muss.

### **Welche Impfungen sind notwendig?**

Saisonelle Grippe: Ja,

Schweinegrippe: Ja, da wir alle eine chronische Lungenerkrankung haben

Pneumokokken: Ja, sehr wichtig, da ein Erreger der Lungenentzündung

### **Was macht eine fettarme Ernährung notwendig?**

Bei einem Chylothorax, das ist ein milchiger Erguss ins Rippenfell, kann eine fettarme Diät hilfreich sein.