

## **Protokoll LAM-Treffen 2012 „10 Jahre Gemeinsam“ im Schlosshotel Kassel-Wilhelmshöhe vom 15. – 16. Juni 2012**

### **Freitag, 15.06.2012**

14:00 bis 15:00 Uhr: Begrüßungskaffe + Check-in

15:00 bis 19:00 Uhr: MHV Mitgliederhauptversammlung mit Vorstandsneuwahlen (siehe Protokoll)

Ab 20 Uhr: Gemeinsamer Grillabend im Hotel

Ausführliche Infos dazu im Protokoll zur Mitgliederhauptversammlung!

### **Samstag, 16.06.2012**

Nachdem am Freitag die vereinsinternen und offiziellen Angelegenheiten besprochen wurden, begann am Samstag das eigentliche Patiententreffen mit Fachvorträgen und Workshops.

#### **Ehrung der Ehrenamtlichen:**

Zunächst fand die Begrüßung durch Frau Blank statt. Besonders die neu angereisten Teilnehmer sowie die Ärzte Prof. Wirtz, Dr. Watz und Frau Dr. Smaczny wurden begrüßt. Im Anschluss erläuterte Denise Frank einige organisatorische Angelegenheiten.

Frau Blank informierte die neu angereisten Teilnehmer über das Ergebnis der Neuwahlen des Vorstands und dankte herzlich dem neuen Vorstand.

Dann übernahm Petra Feldkirchner – mit Unterstützung von Denise Frank – die Danksagung an alle ehrenamtlichen Mitglieder sowie ehemalige ehrenamtliche Mitglieder für die tatkräftige Arbeit, mit denen sie den Verein unterstützen. Die ehrenamtlichen Mitglieder erhielten alle ein Geschenk, welches durch Denise Frank überreicht wurde.

Im Anschluss daran begann Petra Feldkirchner ihre Dankesrede an das neu ernannte Ehrenmitglied Susanne Geiling. Nach kurzer Zeit wurde sie von ihren Emotionen so ergriffen, dass Denise Frank für sie die Ehrenrede weiter vortrug. Die Laudatio schilderte im Rückblick – aus Sicht von Petra – was Susanne Geiling alles für den Verein geleistet hatte und welche Erfolge sie mit ihrem Engagement erreicht hat. Zum Schluss an die Rede stellte Denise Frank die offiziell notwendige Frage an Susanne Geiling, ob sie die Ehrenmitgliedschaft auch annehmen würde, die von Susanne Geiling mit „Ja“ beantwortet wurde. Dann wurde Susanne Geiling ein Geschenk überreicht, u.a. ein Bilderrahmen mit ihrer Ehrenmitgliedschaftsurkunde. Susanne Geiling bedankte sich bei den Mitgliedern und dem Vorstand.

Im Anschluss an die Danksagungen begannen die Fachvorträge.

## Fachvortrag „Stand der Forschung“

Zunächst begrüßte Frau Blank Herrn Dr. Watz, der einen Vortrag zum „Stand der Forschung“ hielt. In diesem Vortrag gab Herr Dr. Watz wieder einen Überblick darüber, welche neuen Erkenntnisse es in Hinsicht auf LAM seit dem letzten LAM-Treffen im Oktober 2010 gab. Zum 15. Juni 2012 gab es in der Fachdatenbank 1.072 Artikel zum Stichwort „Lymphangioliomyomatosis/LAM“. Im Vergleich dazu lag im Oktober 2010 die Anzahl der Fachartikel noch bei 940 Stück.

Aus den 1.072 Artikeln zog sich Dr. Watz ein paar wenige heraus, die er in seinem Vortrag zusammengefasst vorstellte:

1. MILES Studie: Die Studie zur Erforschung der Sicherheit von Sirolimus bei LAM stand 2005/06 in den Startlöchern. 2011 wurde dann das Ergebnis publiziert im New England Journal of Medicine. Die Studie stellt einen Meilenstein dar. An der Studie nahmen 89 Patientinnen teil; Eine Hälfte bekam ein Placebo-Medikament, die andere Hälfte bekam Sirolimus. Bei der MILES-Studie handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie, das bedeutet, dass weder Arzt noch Patient weiß, ob das echte oder das Placebo-Medikament verabreicht wird. Dies ist erforderlich, damit Wirkung und Nebenwirkungen nicht falsch interpretiert werden. Die Studie wurde 1 Jahr lang durchgeführt. Während der Studie wurden die Blutspiegel der Patientinnen regelmäßig gemessen und die Dosierung der gegebenen Medikamente wurde entsprechend angepasst - auch bei den Placebomedikamenten, damit kein Rückschluss möglich war, ob die Patientin Sirolimus oder Placebo erhält. Die Teilnehmer der Studie kamen vorwiegend aus den USA, teilweise wurde die Studie aber auch in Japan durchgeführt. Das im Vorfeld angegebene Studienziel war, dass nach einer 12monatigen Sirolimus-Therapie sich die Lungenfunktion weniger verschlechtern sollte als bei der Placebo-Kontroll-Gruppe. Die Lungenfunktion wurde gemessen am Atemstoßwert FEV1. Das Ergebnis nach 12 Monaten war, dass die Lungenfunktion bei der Sirolimus-Gruppe tendenziell auf dem gleichen Niveau war wie zu Beginn der Studie, die Lungenfunktion der Placebogruppe hatte sich verschlechtert. Dann wurde an die 12 Monate Therapie-Zeit eine Nachbeobachtungszeit von einem weiteren Jahr durchgeführt, in der keine der Patientinnen ein Medikament bekam (weder Placebo noch Sirolimus). Das Ergebnis war, dass eine parallele Absenkung der Lungenfunktion stattfand, allerdings war das Niveau bei der Sirolimus-Gruppe immer noch höher als bei der Placebogruppe. Es trat somit kein „Rebound-Effekt“ ein, das heißt eine raschere Verschlechterung der Lungenfunktion nach Therapieende, die letztendlich den Vorteil unter Therapie zunichte macht.  
Verglichen wurde der FEV1 (Atemstoßwert) und der FVC (gesamt ausgeatmetes Lungenvolumen). Beim FEV1 lag der Unterschied bei 150 ml, beim FVC lag der Unterschied bei 250 ml; die Sirolimus-Gruppe war immer besser.
2. Der 2. Fachartikel, den Dr. Watz vorstellte, handelte von einer Untersuchung von Claus Neurohr (Uni München), bei der 10 Patientinnen, die einen beschleunigten Abfall der Lungenfunktion hatten, in der Ambulanz in München untersucht wurden. Bei diesen Patientinnen wurde der Verlust der Lungenfunktion pro Tag über ein halbes Jahr gemessen. Anschließend erfolgte eine

Sirolimus-Therapie und ebenfalls die regelmäßige Messung der Lungenfunktion. Das Ergebnis war, dass die Lungenfunktion besser wurde oder zumindest gleich blieb. **Aber:** 3 Patientinnen konnten das Medikament nicht weiternehmen und mussten aufhören. **Warnung:** Wenn eine Lungentransplantation bevorsteht, dann soll keine Gabe von Sirolimus erfolgen wegen möglicher Wundheilungsstörungen!

(Artikel: „Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangiomyomatosis?“; Claus Neurohr u.a.)

3. Anschließend erläuterte Dr. Watz, wo Mediziner relevante Studien /Therapien finden können: Unter [www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov) mit der Eingabe „lymphangiomyomatosis“ (wichtig: im englischen Sprachgebrauch Endung „osis“ nicht „ose“). Das Ergebnis derzeit: 18 Studien (teilweise am Laufen, teilweise abgeschlossen). Es besteht eine Eintragungspflicht für Studien, sobald Medikamente gegeben werden.
4. In der Datenbank [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) fand Dr. Watz u.a. auch den Artikel „Effect of a Gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in LAM“: In dieser Studie ging es um die Ausschaltung von Hormonausschüttung in den Eierstöcken durch Beeinflussung der Regulierungshormone, die im Gehirn gebildet werden. Das Ergebnis war ein Misserfolg. Den Patientinnen ging es nicht besser.
5. Eine weitere Studie aus der Datenbank: „Trial of Aromatase Inhibition in Lymphangiomyomatosis (TRAIL)“: Diese Studie läuft derzeit in den USA, aktuell werden Teilnehmer rekrutiert. In dieser Untersuchung soll eine Hemmung der Hormone stattfinden. Dabei wird die Wirkung (weiblicher) Hormone komplett blockiert (Produktion auch außerhalb der Eierstöcke). Das verabreichte Medikament wird sonst bei Brustkrebs eingesetzt.
6. Eine Studie, an denen die Deutschen gerne teilgenommen hätten, war die Everolimus-Studie. Everolimus hat denselben Wirkmechanismus wie Sirolimus. Die Studie fand überwiegend in Europa statt. Ursprünglich war sie nur in den USA mit 30-40 Patientinnen geplant, aber es gab nicht genug Patientinnen, daher der Weg nach Europa. Deutschland konnte aufgrund deutscher Gesetzgebung dann doch nicht teilnehmen. Im Studienprotokoll waren radiologische Untersuchungen (Röntgen wie z.B. Röntgen Brustkorb, CT) vorgesehen. Das Strahlenschutzgesetz schreibt in diesem Fall eine spezielle Genehmigung vor (1/2 Jahr Bürokratie); dann kam der Fukushima-Unfall hinzu, weshalb für Prüfung und Genehmigung nicht mehr ausreichend Personal der Strahlenschutzbehörde zur Verfügung gestellt werden konnte. Frankreich und Italien haben dann die Studie gemacht, ohne Deutschland. Es konnten ausreichend Patientinnen gefunden werden, die Studie ist nun fertig und mit der Datenveröffentlichung ist demnächst zu rechnen.
7. Eine weitere laufende Studie untersuchte die Wirkung von Doxycycline bei LAM. Doxycycline ist ein Antibiotikum gegen Bakterien, und bei einer LAM-Patientin hat man durch Zufall festgestellt, dass das Medikament sehr gut geholfen hat. Daraufhin startete die Studie in England/UK. Momentan ist es sehr still um die Studie geworden und es gab bislang keine positiven Rückmeldungen.

8. Die Studie „LAM-Zellen: Zellwachstumsfaktoren und Gefäßneubildung“ sollte herausfinden, ob es vergleichbare Faktoren von Krebszellen zu LAM-Zellen gibt. Das Ergebnis: LAM-Zellen haben Eigenschaften einer bösartigen Zelle.
9. „Temsirolimus plus Bevacizumab“: Ein Fall, bei der neben einer Form von Sirolimus auch das Medikament Bevacizumab gegeben wurde, was die Gefäßneubildung verhindern sollte. Ergebnis: Lymphknotenvergrößerung im Bauch wurde kleiner, ebenso gab es eine etwas bessere Lungenentwicklung. Letztlich handelt es sich aber um einen Fallbericht, man weiß nicht welcher Wirkstoff genau gewirkt hat. Die Methode ist in der Krebstherapie seit 7-8 Jahren zugelassen, wenn man mit Chemo nicht mehr weiter kommt. (Palliativ Therapie, d.h. Ziel ist nicht mehr die Heilung, sondern die Linderung der Symptome)
10. Die Idee: Stammzellen und Züchtung von neuem und gesundem Lungengewebe bei LAM. Dazu fand Dr. Watz einen Artikel über eine gemeinsame Konferenz von Fachgrößen: Die Situation ist sehr durchwachsen. Die Idee der Kardiologen war die Neubildung eines funktionierenden Herzmuskels. Hier konnten leichte Erfolge erzielt werden, aber im Herzen ist nach einem Herzinfarkt nur ein Teil des Gewebes zerstört, es wird immer nur ein kleiner Teil therapiert; im Vergleich handelt es sich bei Lungenkrankheiten immer um die ganze Lunge. Zum Thema Lungenneubildung im Tiermodell: Zellen, die umprogrammiert werden können, kann man bearbeiten, man erhält dann Lungengewebszellen, aber es gibt viele verschiedene Zellarten in der Lunge, die zusammenarbeiten. Im Tiermodell (Mäuse, Ratten); Züchtung von Lungenknöspchen. Ähnlichkeit zur Lungenstruktur, aber momentan steckt die Forschung noch in „Kinderschuh“. Bundesministerium für Bildung und Forschung gibt Gelder zur Grundlagenforschung.
11. COPD (chronic obstructiv pulmonary disease) ist in der Auswirkung eine mit LAM vergleichbare Lungenkrankheit: Hier gibt es in der Forschung gleiche Gedanken zum Thema Zellzüchtung. Die Idee ist es, Blut abzunehmen, die eigenen Zellen (Stammzellen, die sich noch in verschiedene Zellarten entwickeln können) zu programmieren und dann in den Körper wieder einzuspritzen, sodass diese sich in der Lunge ansiedeln und weiterentwickeln/wachsen. Leider gibt es hierzu keinen Erfolg!!! Es gab keine Veränderung der Lungenfunktion nach 6 Monaten.

#### Fachvortrag: „Was wissen wir über LAM“

Nach Dr. Watz' Vortrag leitete Frau Blank auf Herrn Prof. Wirtz über, der über den aktuellen Stand zur Krankheit LAM referierte.

Prof. Wirtz erläuterte die Krankheit anhand einer (anonymen) LAM-Patientin (**Fallbeispiel**):

Diese ist 39 Jahre alt, hat 2 Kinder, trieb bislang Sport und ist berufstätig. Sie ist Raucherin (20 py = pack years, d.h. 20 Jahre lang 1 Schachtel pro Tag). Sie nahm 10 Jahre lang eine östrogenbetonte Pille und hatte recht schnell einen Belastungspneu. Die CT-Aufnahme zeigte: mehrere kleine

Luftbläschen + 1 große Luftblase sowie milchigweiße Flüssigkeit in der Luftblase (= Chylus; Fett aus den Lymphbahnen in der Lunge), was nicht normal ist. Die Folge war ein Pneumothorax → Ausgangssituation.

Ihre Lungenwerte sowie Erklärung zur **Lungenfunktion**:

FEV1 = 35% Soll → Luftmenge, die in einer Sekunde ausgeatmet werden kann - wichtig für Studien und in Kliniken.

VC = 58% Soll → Vitalkapazität (alles was in die Lunge passt)

RV = 210% Soll → (was in der Lunge verbleibt, wenn man alles ausgeatmet hat (erhöht bedeutet Überblähung der Lunge)

R<sub>tot</sub> = 0,36 kPa/l/s → Atemwegswiderstand

Ähnliche Folgen wie Atemwegsverengung z.B. bei Asthma.

Ein weiteres Symptom war, dass eine Seite der Niere normal war, die andere Seite war unnormale (mal dichter, mal weniger dicht) Angiomyolipom → Typische für LAM.

Die Erkrankung Lymphangioliomyomatose betrifft ausschließlich Frauen, im jungen, mittleren und selten im höheren Alter, die Inzidenz liegt bei ca. 1/400 000 (ca. 200 in D). Das Hauptproblem: Wachstum glatter Muskelzellen besonders von Lymphgefäßen! Dadurch gibt es keinen normalen Lymphtransport, sondern Lymphflüssigkeit wird in die Lunge geführt. Vermutlich kommen die LAM-Zellen auf diesem Weg in die Lunge, lösen dort Lungengewebe auf und verursachen so die typische Lochstruktur.

**Typische Symptome** sowie die Auftretungshäufigkeit:

- Belastungsdyspnoe (90%), Luftnot bei Anstrengung
- Husten (50%), Thorax(Brustkorb)schmerzen (40%),
- Abdominelle Beschwerden 6%, Schmerzen im Bauchraum
- Pneumothorax (40% bei ED = Erstdiagnose, 66% total) Kollaps/Zusammenfall der Lunge (einer Seite)

Die Erstdiagnose erfolgt meist im Alter von 30-45 Jahren. Im Schnitt dauert es 4-8 Jahre bis zur Diagnosestellung, ca. 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn in der Regel Dyspnoe (Luftnot) beim Laufen in der Ebene.

Prof. Wirtz erläuterte die ursprünglich einmal gemachte Angabe, dass eine LAM-Patientin eine **Lebenserwartung von 10 Jahren** hätte (10 Jahre Lebenserwartung liegt bei ca. 70 – 90 % (große Variabilität))

Er erläuterte dies als Fehleinschätzung, es gäbe eher eine höhere Lebenserwartung, die Jahresangabe ist durch unterschiedliche Verläufe entstanden; teilweise gibt es schnellere Verläufe,

teilweise langsamere Verläufe. Die Datenbasis ist dazu nicht sehr gut. Patientinnen sollten sich durch die Aussage „Lebenserwartung = 10 Jahre“ nicht verunsichern lassen.

Ein weiterer Hinweis von Prof. Wirtz war, dass größere Zysten in der Lunge einen Pneumothorax wahrscheinlicher werden lassen, v.a. wenn sie nahe am Lungen/Rippenspalt (am Rand) liegen.

Dann erläuterte er den **Zusammenhang zwischen Tuberöser Sklerose und LAM:**

TSC: Autosomal dominant vererbbar; Häufigkeit 1:10 000 (m/w); TSC1/TSC2 Mutation (40/60%)

LAM: Häufigkeit 1-3/1 000 000; sporadisches Auftreten, Spontane Mosaik Mutation; Doppel Hit TSC 2

→ Durch Spontane Mutation bei Zellteilung geht die Krankheit los. Sie kann nicht vererbt werden. Sie beginnt vermutlich in der Niere (Noch Hypothese). Mutierte Zellen werden vom Blut ausgehend in beide Lungenflügel verteilt; die mutierten Zellen werden kaum in einem anderen Organ gefunden, aber im Blut. Zellen sind Spindelförmige, epitheloide, kleine runde LAM Zellen (HMB45 pos).

→ Zellcluster von LAM Zellen mit Art Membran

**Was passiert, wenn die Zellen wachsen:**

- Lymphgefäße, Pleura: Chylothorax/Pneumothorax
- Invasion in Gefäßwände: alveoläre Hämorrhagie (Blutauswurf)
- Wachstum in der Wand von Bronchien/Bronchiolen: Atemwegswiderstandserhöhung
- Wachstum im Parenchym: Zerstörung des Gewebes ( Zysten=Lochbildung), schlechterer Sauerstofftransport (Diffusionsstörung)

Vergleich mit anderen Erkrankungen mit Lochbildungen

Möglichkeiten zur **Diagnosestellung**:

- Zufallsbefund: Röntgenbild/CT → HRCT (hochauflösendes CT) der Lunge → Suche nach anderen Anzeichen für LAM (Angiomyolipom der Niere, Chylothorax, Abdominelle LK der ,..., dann wahrscheinliche LAM
- Wenn in den Gewebsproben aus der Lunge Zellen mit dem Antikörper = Marker HMB-45 positiv sind, dann sichere LAM
- Bei VEGF-D (vascular endothel growth factor – Marker für vermehrtes Wachstum von Gefäßen) > 800pg/ml, dann sichere LAM

### Therapiestandard:

- Schwangerschaft in schweren Fällen vermeiden (Östrogen verschlechtert die Krankheit)
- Östrogen inhibieren, vermeiden
- Evtl. Progesteron (bis vor MILES Studie), heute wird immer mit Sirolimus anfangen!
- Pleurodesen, d.h. Verkleben des Rippenfells bei Pleurothorax ( spätestens beim 2. Mal chirurgisch)
- Begleitende Antiobstruktion (hilft ca. 25%) (Relaxierung der Atemwege durch Sprays)
- Angiomyolipome > 4cm embolisieren (Blutzufuhr stoppen), Fachmann hierfür: Dr. Montag in Essen
- Fettarme Diät (MCT) bei Chylothorax < 2% (Butter, Käse und Fleisch weg und ansonsten alles essen); Vorschlag Prof. Wirtz: 1/2 Jahr strenge Diät, und dann wieder langsame Gewöhnung an Fett. In den meisten Fällen kein erneuerter Chylothorax.
- Evtl. Sauerstoff
- Evtl. Lungentransplantation (250 Transplantationen der Lunge in D). Nur wenige LAM-Patientinnen. 7 Jahren nach der Transplantation leben noch 60% Patienten im Schnitt.

### Informationen zur Progesteron-Therapie:

Die Daten über die Progesterontherapie fallen nicht gut aus, daher sollte Sirolimus als 1. Therapielinie in Betracht gezogen werden.

### Informationen zur Entstehung von LAM:

LAM entsteht durch die Genmutation. Erst wenn bei 2 bestimmten Genen (TSC-1 und TSC 2) Genmutationen auftreten, tritt die Krankheit auf, daher die geringe Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit LAM auftritt.

Es fehlen dann die Onko-Suppressor-Gene Hamartin und Tuberin. Diese unterdrücken (Suppression) unkontrolliertes Wachstum (Onko= Krebs, kann nur bei unkontrolliertem Zellwachstum entstehen)

### Informationen zu Rapamycin:

Rapamycin kann Zellenwachstum hemmen. **Mammalian target of rapamycin = mTOR**

Hinweis auf MILES Studie: Veränderungen sind sehr klein, dezente Veränderungen.

### **Aktuelle Empfehlung:**

Bei rascher Verschlechterung:

- Sirolimus nach Absprache mit der Krankenkasse;-
- Evtl. Medroxyprogesteron

Nach der Menopause:

- Versuch Sirolimus

Für alle LAM-Patientinnen:

- Antiobstruktion, O<sub>2</sub>-(Sauerstoff) therapie, THX (Transplantation)
- Flugreisen: möglich bei ausreichender Lungenfunktion; 2-3 Stunden kein Problem
- Schwangerschaft: kann starke Verschlechterungen hervorrufen, kann aber auch gemäßigt verlaufen.
- Aufklärung ist entscheidend.

**Dr. Elisabeth Henske:** Sirolimus kann eine Menge erreichen, aber halt nicht alles. Warum ist das so? Gehemmt wird das Zellwachstum, aber auch die Autophagie (Selbsterstörung) der Zellen, das bedeutet eine Resistenzerhöhung der Zelle gegenüber Stress. Normalerweise erkennt der Körper kranke Zellen und diese werden vom Körper selbst zerstört. Ist die Autophagie der Zelle gehemmt oder ausgesetzt, kann diese Zelle vom Körper selbst nicht so leicht zerstört werden, d.h. fehlerhafte Zellen können sich weiter teilen und im Körper „überleben“.

Durch Rapamycin werden also die Zellen zwar am Wachsen gehemmt, sind aber auch resistenter und sterben nicht so leicht ab. Ein Stoff, der die Hemmung der Autophagie verhindert, ist Chloroquine (Malariamittel) → Idee: Chloroquine zusätzlich zum Sirolimus geben. Zukunft: Studie zur Gabe von Sirolimus + Chloroquine zusammen (als Kombinationspartner).

### **Kaffeepause**

Fachvortrag: „Neue Überlegungen zu Studien; mögliche Wege national und international“

Der Fachvortrag wurde von den beiden Ärzten Prof. Wirtz und Dr. Watz gemeinsam gestaltet und es sollten Überlegungen zu Studien, die es derzeit gibt, näher erläutert werden.

**WIRTZ:** Es gab keine Strukturierte Absprache zwischen den beiden Ärzten. Prof. Witz hat eine Sammlung von Eindrücken vom Treffen der LAM Foundation mit Frank McCormack mitgebracht.

Alle, die jetzt schon Sirolimus nehmen, fallen als Untersuchungspatienten raus. Nur eine kleine Gruppe von neudiagnostizierten Patientinnen oder Patientinnen die noch nicht Sirolimus nehmen, bleiben übrig. Daher ist es momentan ein schwerer Stand für neue Studien, lediglich für Kombinationsstudien gibt es größere Chancen.



Mögliche Kombinationspartner für Sirolimus:

Fettsenkermittel-Studien → Balancehaltende Medikamente. Simvastatin;  
Medikament aus Krebstherapie.????

Verständnis zum Ablauf von Studien:

1 Medikament funktioniert (Sirolimus). Zugabe von 2. Medikament → Frage: gibt es denn einen Hinweis auf Verbesserung oder schadet es?

Die LAM Foundation meint, dass es sinnvoll ist, einzelne kleine Studiengruppen zu bilden, innerhalb derer z.B. Chloroquin und andere möglicherweise wirksame Medikamente in Kombination mit Sirolimus getestet werden. Ziele: gibt es negative Folgen oder wird es gut vertragen? Gibt es Hinweise auf eine (zusätzliche) Wirkung?

Bitte der LAM Foundation an die einzelnen Länder, ob das nicht koordiniert getestet werden kann, z.B. in jedem Land die Kombination von Sirolimus mit einem anderen Medikament. Falls sich Hinweise auf die Wirkung einer bestimmten Kombinationstherapie ergeben, kann daraus dann eine Studie abgeleitet werden ( zum Nachweis der Wirksamkeit werden hohe Patientenzahlen benötigt, es gibt aber nicht viele Betroffene). Dadurch wäre die Gefahr geringer, dass die Wirksamkeit eines Medikamentes erst nach Jahren gesichert ist, wenn eines nach dem anderen geprüft wird und man erst die „falschen“ in Studien untersucht.

Frage von Petra F.: Arzt von Patientin will das Simvastatin verschreiben wegen LAM. Was sollen wir empfehlen? Antwort: Ob klinische Wirksamkeit besteht, wissen wir alle nicht. Nebenwirkungen sind vermutlich überschaubar. Es könnte eine Verbesserung erreicht werden.

Frage Lars K.: Was wäre, wenn viele Patientinnen jetzt im Nachhinein auf die Ärzte zugehen und Kombinationsmedikamente wollen? Ist das gut oder eher schlecht? Antwort: Eher schlecht für Studien, da diese Patientinnen unabhängig voneinander beobachtet werden (Einzelbeobachtungen sind nicht günstig, da es dadurch keine statistisch aussagefähigen Ergebnisse gibt). Lieber Kleintest mit ca. 10 Personen und einem bestimmten Medikament, der in Deutschland organisiert und getestet wird.

**WATZ:** Bericht über die Everolimus-Studie/Norvatis:

Nur noch kleine Studien aus ethischer Sicht, da bereits Medikament vorhanden. Placebo nur noch für Kombinationspartner, nicht für Sirolimus.

Everolimus-Studie: Gründe für die Studie: Gesetze bei seltenen Erkrankungen, können auch kleine Studien zulässig sein. Interesse wird durch gesetzliche Grundlagen gefördert, dass Substanzen entwickelt werden, z.B. längerer Patentschutz für Pharmazie als Anreiz zur Forschung bei seltenen Erkrankungen.

Hemmschwelle der amerikanischen Gesundheitsbehörde, da keine starke Verbesserung zu Sirolimus erwartet wurde (ähnlicher Wirkmechanismus). Später, durch Personalwechsel, wurde Studie genehmigt. Ob die Studie genügt hat, weiß man noch nicht oder ob es eine Folgestudie

geben muss. Für Novartis läuft das Patent für Everolimus aus, aber es gibt Nachfolgerprodukte, die noch besser sein sollen, diese müssen noch getestet werden.

**WATZ:** Es gibt viele Sicherheitsmechanismen, Regelmechanismen, die für Teilnehmer von Vorteil sind und gute Gründe haben, aber dennoch die Durchführung einer Studie erschweren.

**WATZ:** Vorstellung seiner Studie zur Messung der körperlichen Aktivität

Lungenkrankheit äußert sich dadurch, dass die Aktivität im häuslichen Umfeld nachlässt, chronisches Erschöpfungssyndrom etc.

Er hat die Aktivität von Patientinnen mit Lungenkrankheiten gemessen und möchte auch LAM-Patientinnen über einen Raum von 1 Woche im häuslichen Umfeld mit untersuchen. Bei Interesse, bekommt man ein Gerät zugeschickt. Armband am linken Oberarm.

Ärzte sind zunächst froh, dass sie eine Diagnose gestellt haben und Therapie vorschlagen können. Nun steht bei Dr. WATZ das Thema körperliche Aktivität im Raum:

Körperliche Aktivität = Jede durch Muskeltätigkeit verursachte körperliche Bewegung, die zu einem Energieverbrauch führt, der den Ruheumsatz übersteigt (Thompson PD et al Circulation 2003, 107ff)

Körperliche Aktivität ist kein Sport!!!

Keine Messung der Belastbarkeit! Z.B. Leistungstest auf Laufband oder Fahrrad!

Wie misst man körperliche Aktivität?

- Oftmals durch Fragebögen: Was geht noch, was geht wieder, was geht nicht mehr? Ziemlich ungenau!
- Accelerometer, Pedometer (Schrittzähler): Accelerometer, 3-5 Tage Erfassungszeit! Mindestens

Die Studie von Dr. WATZ arbeitet mit einem Armband, das am linken Arm getragen wird

Prinzip: Bewegungssensor, der durch räumliche Veränderung, Erschütterung etc. Bewegungen/Schritte messen kann. Leitfähigkeit der Haut wird gemessen, Prinzip Lügendetektor (anhand des Energieverbrauchs können Rückschlüsse gezogen werden).

Auswertungsbogen: Gesamter Energieverbrauch pro Tag, Liegedauer, Schlafdauer, Tragedauer,

Aus diesen Daten kann man einiges erkennen.

Mensch mit einer Lungenerkrankung muss sich einschränken und das kann man messen. Je mehr Lungenfunktion je mehr körperliche Aktivität. Aber Lungenfunktion ist nicht alles, es gibt auch andere Indikatoren.

Je mehr Einschränkungen des Gesundheitszustandes desto weniger Aktivität

Energieverbrauch: Hochaktive, aktive (sitzende Aktivität), keine Aktivität

Frage: Abgrenzung sauerstoffpflichtige Patientinnen? Ja! Durch Fragebogen

Fragebogen: Je mehr Punkte, desto schlechter die Aktivität/Lebensqualität

Messung der körperlichen Aktivität, Lebensqualität erfassen, Erschöpfungssyndrom (Depression sehr nah)

Bei Teilnahme:

Tragen des Armbands 1 Woche lang, mind. 22,5 h am Tag, beim Duschen/Baden weglassen, beim Schlafen tragen. Am 4. Tag einmal aufladen für 1 Stunde, nach der Woche das Armband ins Paket stecken und zusammen mit den Fragebögen und der letzten Lungenfunktion vom Pneumologen der letzten Wochen mitschicken

Weitere Informationen kann man der Präsentation von Dr. WATZ entnehmen, die ins Internet gestellt wird (geschlossener Forumbereich).

## **Mittagspause**

### Erläuterungen Dr. Watz zur Studie zur körperlichen Aktivität

- Fragebögen erst zurück senden, wenn Armband erhalten
- Armband am Hinteren Arm links (wegen Sensoren) → an dieser Körperstelle keine Lotion!
- Gerät kann mit feuchtem Lappen gereinigt werden.
- Wer von hinten kuckt, soll Schriftzug lesen können (richtig herum)
- 20 Geräte, die parallel zum Test versendet werden können
- Soll links getragen werden, egal ob Rechts- oder Linkshänder!
- Wer soll teilnehmen? Grundsätzlich keine Begrenzung, aber zunächst:  
Begrenzung auf Teilnehmer, die Anwesend sind
- Teilnahme ist auch möglich für Patientinnen, die an einer Studie zum Ausdauersport machen

### Fragerunde: Therapieverläufe der Patientinnen

Vorstellung von Frau Dr. Smaczny durch Frau Blank.

Eröffnung Frageplenum mit Dr. Smaczny, Prof. Wirtz und Dr. Watz

1. **Frage:** Es gab einen Ausfall von Patientinnen der Studie in München wegen Nebenwirkung, gab es dies auch bei der MILES Studie? **Antwort:** Es gibt viele Nebenwirkungen, aber auch bei Placebogruppe. Aber auch 3 Hauptnebenwirkungen. Bei schweren Nebenwirkungen (Abbruch

Behandlung, spezielle Behandlung, Krankenhaus). Haut, Knochenmark, Durchfall/Übelkeit!  
5 Abbrüche aus unbekanntem Gründen in Sirolimus-Gruppe, am ehesten wegen  
Nebenwirkungen. 4 Abbrüche in Placebogruppe.

Generelle Empfehlung bei Nebenwirkungen: Zunächst das Medikament absetzen und nach  
einer gewissen Pause mit halber Dosis wieder anfangen.

2. **Frage**: Abbruch Sirolimus wegen Infekthäufigkeit bei 2 mg. Soll man nochmal mit Therapie  
beginnen? Infektanfälligkeit hat sich seither verbessert. **Vorschlag**: mit niedrigerer Dosis erneut  
probieren. Veränderung der Zahl der weißen Blutkörper? Unbekannt. Dosis entsprechend  
anpassen sodass über 3.000.
3. **Frage**: Auf welcher Dosis basiert MILES? **Antwort**: Zielblutspiegel 5-15 ng /Wirkstoffmenge 0,5  
– 6 mg; Anpassungen während der Studie. Nachfolgestudie, die auf Sirolimusdosierung abzielt,  
folgt.
4. **Frage**: Patientin nimmt Doxycycline, soll man das weiternehmen? Sie ist von der THX-Liste  
geflogen, u.a. aufgrund des Alters. War in Essen gelistet. **Antwort**: Alter ist kein  
Ausschlusskriterium! Erläuterung Transplantationslistung: Bis 65 Jahren ist Transplantation  
möglich, neuer LAS geht nach anderen Kriterien. Dringlichkeit ist wichtig, Score über 50 ist  
hochdringlich. Score der niedriger ist → ggf. Zentrumsangebote nutzen! Jede 5. transplantierte  
Lunge ist ein Zentrumsangebot (wenn die Patientinnen, die am besten passen und einen hohen  
Score haben, aus irgendwelchen Gründen das Organ nicht bekommen können, z.B. aktueller  
Infekt, nicht erreichbar usw., dann darf das Zentrum es eigenen – weniger dringenden- Patienten  
transplantieren). Flexibilität des Systems. Was ist der wirkliche Grund, für Ausschluss? Ggf.  
fehlende Niere, Zuckererkrankung und weitere Erkrankung. Rat von Prof. Wirtz: Noch mal  
Beratung beim Arzt (was war der Grund für den Ausschluss?) + ggf. Zweitmeinung bei einem  
anderen Zentrum/Arzt.  
Studie zu Doxycycline in UK, noch keine Erkenntnisse. Wenn die Patientin sie gut verträgt, soll  
sie weiternehmen.
5. Ulrike L.: Positive Meldung zur Einnahme von Doxycycline.
6. **Frage**: Dosierung Sirolimus: Begonnen mit niedriger Dosierung, aber starke Schwankungen.  
**Antwort**: Studie wo Spiegel gegen Effekt gesetzt wurde, gibt es nicht. Auch bei niedriger  
Dosierung sind Verbesserungen möglich.
7. **Frage**: Kombination von Doxycycline und Sirolimus möglich? Grundsätzlich spricht nichts  
dagegen, aber keine Erfahrung dazu. Dr. Smaczny. Studie gibt es aber keine.
8. **Frage** einer Teilnehmerin der Everolimus-Studie: Berliner Charité: Hat Muskelschmerzen. Sind  
das Nebenwirkungen? **Antwort**: Einnahme auch von Blutdruckmittel ?? Metoprolol?  
Nebenwirkung evtl. Everolimus oder Blutdruckmittel Tipp: Spiegel messen. Als Teilnehmerin der  
Studie müsste Spiegel regelmäßig gemessen werden. Was sagen Studienärzte zu den  
Beschwerden? Sie verweisen an Pneumologen. Tendenz eher nicht von Everolimus.

9. **Frage:** Macht es Sinn, verkleinerte Tumore noch zu embolisieren? **Antwort:** Mehr als 4 cm Durchmesser → embolisieren. Eingriff wäre möglich → Empfehlung: Dr. Montag in Essen aufsuchen und dort Empfehlung einholen. Wenn zu klein, dann findet man die Blutgefäße nicht mehr
10. **Frage:** MPA (Medroxyprogesteronacetat – Progesteron) ist nicht das erste Mittel der Wahl, soll man umsteigen? **Antwort:** Wenn sich Lungenfunktion verschlechtert hat, dann Sirolimus. Wenn Sirolimus schlecht vertragen wird, dann wieder zurück zu MPA.
11. **Frage:** Verschlechterung der Lungenfunktion nach einem Pneu? **Antwort:** Ist unterschiedlich. Der erste Pneu kann zu einer Verschlechterung beitragen, bei häufigeren Pneus kann es sich anschließend stabilisieren. Pneus treten häufiger auf, wenn es größere Löcher in der Lunge gibt. Die Lage der Hohlräume ist auch mit ausschlaggebend. Ein Pneu kann Krankheitsaktivität widerspiegeln, muss es aber nicht.
12. **Frage** eines Angehörigen: Seine Frau hatte nach 2 Pneus rechts und 2 Pneus links jeweils eine Verklebung. Es hieß, keinerlei Einschränkungen seien zu erwarten. Aber doch immense Einschränkungen. **Antwort:** Die Art der Pleurodese nimmt nicht unbedingt Einfluss auf den Verlauf. Ursache für schlechtere Lungenfunktion ist eher der Pneumothorax. Frage kann nicht mit Ja oder Nein beantwortet werden.  
Eigentlich ist keine Verklebung wünschenswert, lieber ist ein chirurgischer Eingriff (wegen möglicher späterer Lungentransplantation). Es kommt aber auch manchmal vor, dass die chirurgische (Aufrauen der Pleura mit Instrumenten, nicht nur Einbringen eines Medikamentes) Pleurodese hält.
13. **Frage:** Erläuterungen zur MILES Studie und Frage zu Gendefekt: Ist der Weg von Niere über das Blut in die Lunge richtig? **Antwort:** Ja, aber nicht bewiesen, nur Vermutung.
14. **Frage:** Kampf mit Krankenkasse, dass man Sirolimus bekommt? Ist es eine Kostenfrage? **Gegenfrage** von Prof. Wirtz: Wer hatte Probleme Sirolimus bei der Krankenkasse zu beantragen? 6 von 10 anwesenden Patientinnen. Unterschied zwischen privat- und Kassenpatient? Laut Prof. Wirtz nicht. Erläuterungen Patientinnen: Susanne G.: Techniker Krankenkasse ohne Probleme.  
Elke K.: Mai 2011 bis Feb. 2012 mit Drohung Klage vor Sozialgericht; Hemmschuh war Medizinische Dienst (IKK)  
Ruth H.: Erst Ablehnung, dann Einspruch. 3 Voraussetzungen müssen erfolgt sein. Genehmigung immer nur beschränkt für 1 Jahr. BKK.  
Gunnar E.: Waren kurz vor Gericht. Anwaltskosten befinden sich in 4-stelliger Höhe; KK hat einen Rückzieher gemacht und nun befristet auf ½ Jahr Genehmigung ausgestellt. Zulassungsstudie wird nicht mehr passieren für Sirolimus.
15. **Frage:** Infektanfälligkeit seit LAM, LuFu ist schlimmer. Ist Sirolimus sinnvoll, wenn man infektanfällig ist (Atemwege)? **Antwort:** Muss individuell anhand der Bilder und Untersuchungsergebnisse geklärt werden.

Gründe für Infektanfälligkeit müsste geklärt werden. Sind es eher Bakterien oder eher Viren?  
Einnahme von Daxas und Doxycycline. Viani kann auch Infekte begünstigen. Evtl. Cortison weg lassen.

16. **Frage** wegen Infektanfälligkeit: Wogegen soll man sich impfen lassen? **Antwort:** Grippe und Pneumokokken.

#### Vortrag: „GWAS-Studie“

Kurze Erläuterung zur GWAS-Studie von Dr. Kwiatkowski in den USA.  
GWAS = genome wide association study.

Dr. Kwiatkowski bat die deutschen LAM-Patientinnen u.a. über den LAM Selbsthilfe Deutschland e.V. um Unterstützung seiner Studie. Diese Unterstützung erfolgt anhand der Vorstellung seiner Studie und Anfrage, welche Patientinnen bereit wären, daran teilzunehmen. Für die Studie ist die Abgabe einer Speichelprobe sowie die Beantwortung eines Fragebogens erforderlich.

Ziel der Studie ist, genetische Faktoren zu finden, die darauf hindeuten, wie hoch das Risiko ist, dass die Krankheit LAM sich entwickelt.

Prof. Wirtz unterwies die Patientinnen in den Vorgang der Speichelprobe-Abgabe. Denise Frank erläuterte das Prozedere, welches sich der Verein überlegt hatte, um den Patientinnen auch eine anonymisierte Abgabe zu ermöglichen.

Vorgehensweise: Jede teilnehmende Patientin erhält ein Speichelprobenset, 1 Fragebogen und eine Einverständniserklärung. Auf dem Speichelprobenset ist eine fortlaufende Seriennummer gedruckt. Diese soll auf die Einverständniserklärung sowie auf den Fragebogen anstelle des Namens angegeben werden. Parallel dazu soll sich jede Patientin in eine Namensliste eintragen, welche Seriennummer zu ihr gehört. Diese Seriennummerzuordnung verbleibt im Verein und wird nicht in die USA weitergegeben. Weitere Anweisungen zur Abgabe der Speichelprobe sind im Set enthalten.

Speichelproben konnten während des LAM-Treffens bei Denise Frank abgegeben werden oder auch nachträglich per Post an die Geschäftsadresse geschickt werden. Ebenso wie die dazugehörigen Fragebögen + Einverständniserklärungen. Alle Unterlagen werden gesammelt in die USA gesendet.

#### Infos zum LAM-Register

Prof. Wirtz stellte einen kurzen Überblick über den aktuellen Stand des LAM-Patientenregisters vor.

91 ausgefüllte Bögen sind bereits zurückgesendet worden. Ziel ist es, mind. 100 Fragebögen zu erhalten, bevor mit der Auswertung begonnen wird. Nach Beginn der Auswertung können keine weitere Patientinnen aufgenommen werden.

Datenschutzgesetze haben weiter an Gewicht gewonnen, daher stärkere Codierungstechnik im LAM Register. Frau Dr. Hämäläinen vom ILF in Berlin setzt sich sehr stark dafür ein, dass die Daten der

LAM-Patientinnen bestmöglich geschützt, für unbefugte nicht zugänglich sind und auch nicht einfach weitergegeben werden.

Eine erste kurze Auswertung war bereits möglich, diese stellte Prof. Wirtz anhand einer Präsentation vor. Die Präsentation wird nach Erhalt auf die Internetseite im geschlossenen Forums-Bereich gestellt.

## **Kaffeepause + Gruppenfoto**

### Parallelveranstaltungen: Gesprächsgruppen + Qi-Gong

Die Patientinnen sowie Angehörige fanden sich zum Großteil in den parallel verlaufenden Gruppen ein:

1. Gesprächsgruppe der neu diagnostizierten Patientinnen mit Frau Blank  
In dieser Gruppe fanden sich neue LAM-Patientinnen ein, teilweise mit ihren Partnern. Die Erwartungen der Teilnehmer und das geplante Programm gingen jedoch auseinander. Wunsch der Patientinnen war es, eine Fragerunde/Gesprächsrunde im kleinen Kreise mit Ärzten zu führen. Im geplanten Programm sollte die Gruppe jedoch zum Austausch untereinander dienen, um Themen zu besprechen wie z.B. den Umgang mit der Diagnose, Reaktionen des Umfelds auf die Diagnose, Probleme durch die Erkrankung, etc.  
Vorschlag einiger Patientinnen sowie der Moderatorin war im Nachhinein, zukünftig eine kleine Fragerunde mit Ärzten anzubieten und zudem die Inhalte der einzelnen Gesprächsgruppen im Vorfeld (z.B. in der Einladung) näher zu erläutern.
2. Gesprächsgruppe der länger diagnostizierten Patientinnen mit Frau Weissinger  
Der Gesprächskreis unter Leitung von Frau Weisinger bot – wie bei den letzten Treffen – die Möglichkeit für länger diagnostizierte Patientinnen, sich untereinander zu festgelegten Themen auszutauschen.  
Die Rückmeldungen zu dieser Gesprächsgruppe waren sehr positiv.
3. Qi-Gong-Schnupperkurs mit Frau von Karais  
Der Workshop bot die Gelegenheit für interessierte Patientinnen und Angehörige, eine „Sportart“ kennen zu lernen, die einen Schwerpunkt in der richtigen Atemtechnik beinhaltet und somit zum besseren Wohlbefinden der Patientinnen führen kann. Das Feedback zum Schnupperkurs viel positiv aus.

Ein Teil der Angehörigen traf sich im großen Saal zum legeren Austausch untereinander. Der Austausch fand ohne Leitung statt und wurde von einigen – hauptsächlich Ehemännern – gut angenommen. Weitere Teilnehmer zogen es vor, die Zeit für eine längere Pause zu nutzen.

Nach den Gruppenveranstaltungen wurde noch einmal darauf hingewiesen, wo und wann sich die Teilnehmer zum Bowling treffen würden und wie es am nächsten Morgen weitergehen würde.

Ein Teil der Teilnehmer, die nicht mit zum Bowling gingen, trafen sich im Hotelrestaurant, wo eine LAM-Patientin für alle einen großen Tisch reservieren ließ.

### **Sonntag, 17.06.2012**

#### Workshops „Was kann ich zum besseren Wohlbefinden tun?“

Der Vorstand stellte die angereisten Referentinnen für die 3 Workshops vor und erklärte die Absicht hinter dem Programmpunkt. Um ein besseres Wohlbefinden zu erlangen, kann es sinnvoll für LAM-Patientinnen sein, sich eine Therapieform auszusuchen, die ihren Schwerpunkt auf eine bestimmte Atemtechnik legt. 3 dieser Therapieformen wurden zum Kennenlernen im rotierenden System angeboten:

Atemtherapie bei Frau Irmgard Siebeneichner

Atemgymnastik bei Frau Gisela Beckmann

Meditation/Yoga bei Frau Andrea Salomon

Jeder Patientin/jedem Angehörigen war es möglich, an allen 3 Gruppen im rotierenden System teilzunehmen. Eine Teilnahme an allen Gruppen war jedoch nicht Pflicht, man konnte sich auch nur auf 1-2 Gruppen konzentrieren.

#### **Individueller Informationsaustausch inkl. Kaffeepause**

Im Anschluss an die Kennenlernrunde der Workshops fand eine Kaffeepause statt, die auch den Austausch mit den Referenten ermöglichte.

#### Weitere Übungen zu den Workshops in 3 Gruppen

Als Ersatzbeitrag für den ausgefallenen Fachvortrag des Medizinischen Dienstes über die Heilmittelverordnung boten die 3 Referentinnen der Workshops kurz vor dem Treffen an, weitere Übungen den interessierten Teilnehmern zu zeigen. Dies wurde auch von manchen Patientinnen angenommen und so konnten Patientinnen noch intensiver in die Therapiemöglichkeiten einsteigen.

#### Verabschiedung durch den Vorstand

Die Verabschiedung wurde durch Angelika Löwenau, der neuen 1. Vorstandsvorsitzenden, durchgeführt. Sie fasste das erlebte Wochenende noch einmal zusammen, bedankte sich und wünschte allen eine gute Heimreise.

Im Anschluss daran ging es für die verbliebenen Teilnehmer zum gemeinsamen Mittagessen im Hotel.

Denise Frank, Protokollführerin