

Patientenaufklärung über die Teilnahme an der LGL1-Studie im Rahmen der Deutschen CLL-Studiengruppe

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde die Diagnose einer sog. T-LGL-Leukämie gestellt. Im Weiteren sollen Ihnen Informationen über die Erkrankung selbst, über Behandlungsmöglichkeiten und über Inhalt und Ziele der Therapiestudie (LGL1-Studie) gegeben werden.

Was ist die T-LGL-Leukämie?

Bei der T-LGL-Leukämie handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die mit einer unkontrollierten Vermehrung bestimmter weißer Blutkörperchen, der sog. LGL-Zellen (large granular lymphocytes = große granulierte Lymphozyten) einhergeht. Dies führt über Mechanismen, die noch weitgehend unbekannt sind, zu einer Abnahme anderer weißer Blutkörperchen, der Granulozyten. Diese sind für die Abwehr von Krankheitserregern entscheidend wichtig und je weniger Granulozyten Sie besitzen, desto höher ist das Risiko, an einer Infektion zu erkranken. Im Rahmen der Erkrankung kann es auch zu einer Verminderung der roten Blutkörperchen, bzw. des roten Blutfarbstoffes, also zu einer Anämie kommen. Bei der T-LGL-Leukämie handelt es sich nicht um eine akute Leukämie, die Prognose ist auch sehr viel günstiger.

Wann sollte behandelt werden?

Fällt die Zahl der Granulozyten unter eine bestimmte Grenze (500 pro µl) oder treten auch bei höheren Werten Infektionen auf, so sollte nach heutigem Kenntnisstand eine Therapie der T-LGL-Leukämie begonnen werden.

Führt die Erkrankung zu einer Blutarmut (Anämie) und treten diesbezüglich Beschwerden auf oder sollten sogar Blutübertragungen notwendig sein, so ist auch dies ein Grund, eine Behandlung der T-LGL-Leukämie zu beginnen.

In sehr seltenen Fällen zeigt die T-LGL-Leukämie auch einen sehr aggressiven Verlauf, mit Schädigung weiterer Organe. Auch in solchen Fällen ist eine Therapie notwendig.

Wie sollte behandelt werden und wozu dient die Studie?

Problematisch ist es, dass bisher keine ausreichenden Therapiestudien vorliegen. Somit gibt es also keine wissenschaftlich gesicherte Standardtherapie. Viele Zentren behandeln daher mit Medikamenten, mit denen sie selbst gute Erfahrungen gemacht haben oder über die Einzelfallberichte oder Berichte über Fallserien vorliegen. Um langfristig eine optimale Therapie für jeden Patienten finden zu können, ist es notwendig, die Anwendung von Medikamenten in wissenschaftlichen Studien an einer größeren Zahl von Patienten zu untersuchen.

In der hier vorliegenden Studie soll in erster Linie das Medikament Methotrexat, oft mit MTX abgekürzt, untersucht werden. Aufgrund der wenigen verfügbaren Daten bietet MTX derzeit die besten Therapieaussichten. Unbekannt ist, wie viele Patienten auf dieses Medikament ansprechen, wie lange und in welcher Dosis behandelt werden sollte, aber auch mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Dies herauszufinden ist Ziel der Studie.

Welche Risiken bestehen bei einer MTX-Therapie und wie wird sie durchgeführt?

Vom Einsatz bei anderen Erkrankungen, insbesondere beim Gelenkrheuma, liegen umfangreiche Erfahrungen und auch Studiendaten zu MTX vor. Bei diesen Patienten zeigte sich über viele Jahre ein sehr günstiges Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkung. Nebenwir-

kungen sind hier insgesamt selten. Ob dies auch für die Behandlung der T-LGL-Leukämie zutrifft, ist nicht sicher bekannt, kann aber angenommen werden.

Anders als bei vielen anderen Medikamenten wird MTX im Rahmen dieser Studie nur einmal wöchentlich als Spritze ins Unterhautfettgewebe (subkutan = s.c.) gegeben. Die Dosis richtet sich dabei nach Ihrem Körpergewicht und liegt zwischen 10 und 20mg.

Zusätzlich zum MTX sollen Sie einmal pro Woche, am Tag nach der MTX-Spritze, eine Vitamintablette mit dem Wirkstoff Folsäure einnehmen. Dies dient zur Vermeidung von MTX-Nebenwirkungen. Die Folsäure selbst führt nur sehr selten zu Nebenwirkungen im Sinne von allergischen Reaktionen mit Hautveränderungen, Luftnot und sehr selten einem allergischen Schock.

Die Therapie wird bei gutem Ansprechen und Verträglichkeit langfristig durchgeführt, bei sehr gutem Ansprechen ist ein Auslassversuch nach einem Jahr vorgesehen. Ein unzureichendes oder fehlendes Ansprechen kann erst nach vier Monaten festgestellt werden.

Mögliche Nebenwirkungen der MTX-Therapie sind:

- Hämatoopoetisches (blutbildendes) System: Panzytopenie (Verminderung aller Blutzellen), allgemeine Blutbildungsstörungen, gelegentlich Leukozytopenie (Verminderung der weißen Blutkörperchen), Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen), Anämie (sog. Blutarmut), sehr selten: Agranulozytose (vollständiges Verschwinden der Granulozyten und damit sehr hohes Risiko für Infektionen), schwere Verläufe von Knochenmarksdepression (lang anhaltende Störung der Blutbildung).
- Magen-Darm-Trakt: Häufig vor allem innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden nach Gabe von MTX Fertigspritzen treten Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz, gelegentlich Durchfall auf. Gelegentlich sind zu erwarten: Mukositis der Rachenschleimhaut, Entzündungen und Ulcerationen (Geschwüre) der Mundschleimhaut, selten Ulcerationen des Magen-Darm-Traktes. Bei Auftreten von Diarrhoen (Durchfall) oder Ulcerationen im Mund- und Rachenbereich kann wegen der Gefahr einer gastrointestinalen Perforation („Durchlöcherung“) oder hämorrhagischen Enteritis (blutige Darmentzündung) eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden.
- Urogenital-Trakt: Da Methotrexat vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Niereninsuffizienz (eingeschränkte Nierenfunktion) mit erhöhten, länger anhaltenden Serumkonzentrationen zu rechnen, die schwere Nebenwirkungen zur Folge haben können. Selten kommt es zu Azotämie (Überhöhung des Harnstoffs im Blut) sowie zu Entzündungen und Ulcerationen (Geschwüren) im Bereich von Harnblase (evtl. mit Hämaturie (blutiger Urin)) oder Scheide. Selten Störung der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen. Oligospermie (Störungen der Samenbildung) sowie Menstruationsstörungen sind möglich, bilden sich jedoch nach Ende der Behandlung zurück. Sehr selten: Libidoverlust, Impotenz.
- Leber, Bauchspeicheldrüse: Häufig ist zu rechnen mit einem Anstieg der leberbezogenen Enzyme. Über die Entwicklung von Leberverfettung, -fibrosen und -zirrhosen wurde berichtet (gelegentlich trotz regelmäßig überwachter, normaler Werte der leberbezogenen Enzyme). Vereinzelt ist über akute Hepatitis (Leberentzündung), Reaktivierung einer chronischen Hepatitis (viral) sowie über akuten Leberzerfall berichtet worden. Selten kann eine diabetische Stoffwechsellage auftreten. Eine Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) ist ebenfalls möglich.
- Lunge: Gelegentlich kann es unabhängig von Dosis und Dauer der Behandlung mit MTX zu Lungenkomplikationen auf der Grundlage einer interstitiellen Alveolitis/Pneumonitis kommen (eine spezielle Form der Lungenentzündung). Typische

Symptome können sein: trockener Reizhusten, Kurzatmigkeit bis hin zur Ruhedyspnoe (Luftnot ohne körperliche Belastung), Fieber. Bei Verdacht auf eine methotrexatinduzierte interstitielle Pneumonitis ist die Therapie sofort abzubrechen. Selten wurde über das Auftreten einer Lungeninfiltration (Einwanderung von Entzündungszellen), einer Lungenfibrose (Vernarbung) und vereinzelt über eine Pneumocystis-carinii-Pneumonitis (ein spezieller seltener Erreger von Lungenentzündungen), Luftnot und Asthma bronchiale berichtet.

- Haut und Hautanhangsgebilde: Gelegentlich sind zu erwarten: Exantheme (Hautausschläge), Erytheme (Hautrötungen), Juckreiz, selten Photosensibilität (Lichtüberempfindlichkeit der Haut), Haarausfall, Herpes zoster (Gürtelrose); als schwere toxische Erscheinungen: Vaskulitis (Gefäßentzündungen) oder herpetiforme Hauteruptionen (Hautausschläge); selten: Urtikaria (Nesselsucht), verstärkte Pigmentierung der Haut, sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom, Ablösung der Oberhaut)); vereinzelt: verstärkte Pigmentierung der Nägel, akute Paronychie (Erkrankung der Nägel).
- Zentral-Nervensystem: Gelegentlich können auftreten: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit; selten: Schwindel, Verwirrtheit, Depressionen; sehr selten: Sehstörungen, Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesien (Kribbeln) in den Extremitäten; vereinzelt: Geschmacksveränderungen (metallischer Geschmack), Krampfanfälle, Meningismus (spez. Form von Kopfschmerzen), Lähmungen, Erbrechen.
- Bewegungsapparat: Selten Arthralgie, Myalgie (Gelenk- und Muskelschmerzen) und Osteoporose (Knochenschwund).
- Sonstige Nebenwirkungen: Allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock (allergischer Schock); allergische Vaskulitis; Fieber, Immunsuppression (Infektionsbegünstigung), Sepsis (Blutvergiftung), Wundheilungsstörungen, Pleuraerguss (Flüssigkeit im Rippenfell), Perikarderguss (Flüssigkeit im Herzbeutel), Perikardtamponade (so viel Flüssigkeit im Herzbeutel, dass die Herzfunktion beeinträchtigt wird), Hypogammaglobulinämie (Verminderung von Abwehrproteinen). In Einzelfällen wurde über das Auftreten von Lymphomen (Lymphknotenschwellung) berichtet, die sich in einigen Fällen nach dem Absetzen der Therapie mit Methotrexat zurückgebildet haben. Eine erhöhte Häufigkeit für das Auftreten von Lymphomen (im Sinne von Lymphdrüsenkrebs) bei einer Methotrexatbehandlung konnte in einer neueren Untersuchung nicht festgestellt werden.

Begleitende Prednisolonmedikation

Bis zum Wirkungseintritt von MTX kann es mehrere Wochen dauern. Um möglichst rasch eine Verbesserung zu erreichen, soll im Rahmen des Studienprotokolls eine begleitende Therapie mit Prednisolon, d.h. einer Form des Kortisons, durchgeführt werden. Diese Behandlung ist für eine Dauer von 54 Tagen vorgesehen. In dieser Zeit wird die Dosis beginnend mit einer von Ihrem Körpergewicht abhängigen Dosierung, langsam reduziert. Insgesamt sind Nebenwirkungen einer kurzzeitigen Prednisolontherapie gering. Mögliche Nebenwirkungen dieser Prednisolonbehandlung sind:

Gelegentlich: Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre, Störung des Zuckerstoffwechsels mit Überzuckerung, erhöhte Neigung zu Infektionen.

Insbesondere bei der Langzeitbehandlung (die im Rahmen der Studie nicht vorgesehen ist), können weitere Nebenwirkungen auftreten:

- Haut: Striae rubrae (rote Streifen der Haut „Schwangerschaftsstreifen“), Atrophie (dünne Haut), Petechien und Ekchymosen (punktförmige oder flächige Einblutungen der Haut), Steroidakne, verzögerte Wundheilung, periorale Dermatitis (Hautausschlag rund um den Mund), selten Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Exanthem (Hautausschlag).
- Muskel und Skelett: Muskelatrophie (Muskelschwund), Osteoporose, aseptische Knochennekrosen (Knochenerweichung am Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens).
- Augen: Glaukom, Katarakt (grauer und grüner Star).
- Psyche: Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Appetit- und Antriebssteigerung, Manifestation einer latenten Epilepsie.
- Gastrointestinaltrakt: Magen-Darm-Ulzera, gastrointestinale Blutungen (Magen, Zwölffingerdarm), Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse).
- Elektrolyte, Stoffwechsel, Endokrinium: Vollmondgesicht, Stammfettsucht, verminderte Glucosetoleranz (Vorstufe zur Zuckerkrankheit), Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit), Natriumretention mit Ödembildung (Störung des Kochsalzhaushaltes), vermehrte Kaliumausscheidung (Gefahr von Herzrhythmusstörungen!), Inaktivität bzw. Atrophie (Rückbildung / Schrumpfung) der Nebennierenrinde, Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe (fehlende Regelblutung), Hirsutismus (männlicher Behaarungstyp), Impotenz).
- Kreislauf und Gefäße: Hypertonie (Bluthochdruck), Erhöhung des Atherosklerose- und Thromboserisikos, Vaskulitis (Gefäßentzündungen).
- Blut, Immunsystem: mäßige Leukozytose (gutartige Vermehrung der weißen Blutzellen), Lymphopenie (Verminderung der Lymphozyten), Eosinopenie (Verminderung der Eosinophilen Granulozyten, einer bestimmten Untergruppe der weißen Blutzellen), Schwächung der Immunabwehr, Maskierung von Infektionen.

Worauf Sie achten müssen:

Da es zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten kommen kann, ist es notwendig, dass Sie alle Medikamente angeben, die Sie regelmäßig oder auch nur gelegentlich einnehmen. Hierunter fallen auch freiverkäufliche Medikamente wie z.B. Aspirin oder anderen. Sie sollten keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit dem Arzt einnehmen. Dies betrifft auch Impfungen.

Wegen der möglichen Nebenwirkung von Müdigkeit und Benommenheit kann u.U. die Fähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein.

MTX verträgt sich nicht mit Alkohol, während der Behandlung sollten Sie daher auf den Konsum von Alkohol vollständig verzichten.

MTX führt zu Fehlbildungen bei Kindern. Daher ist bei Frauen vor den Wechseljahren während und bis drei Monate nach der Behandlung eine sichere Empfängnisverhütung notwendig. Sicher ist die Verwendung einer hormonellen Methode („Pille“), ggf. zusätzlich Benutzung von Kondomen. Sicher ist auch eine Sterilisation.

Männer dürfen während der Therapie und bis drei Monate nach Ende der Therapie keine Kinder zeugen.

Sollten Sie an sich Fieber, Luftnot oder Reizhust bemerken, begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung.

Lassen Sie beim Hausarzt oder bei Ihrem Studienarzt (Prüfarzt) regelmäßige Laborkontrollen und klinische Untersuchungen durchführen. Diese Kontrolle sollte zu Beginn wöchentlich, ab dem zweiten Monat alle 2 Wochen und ab dem 4. Monat alle 4 Wochen erfolgen. Ihr Hausarzt wird hierüber gesondert informiert.

Was passiert, wenn die Therapie mit MTX nicht greift?

In der Studie ist vorgesehen, Patienten, die nicht auf die Therapie mit MTX ansprechen, nach einer gewissen Zeit (4 Monate) mit einem anderen Medikament, Fludarabin, zu behandeln. Auch hierüber liegen günstige Fallberichte vor.

Welche Risiken bestehen bei der Behandlung mit Fludarabin und wie wird sie durchgeführt?

Fludarabin wird als 30-Minuten-Infusion an drei aufeinander folgenden Tagen verabreicht (entspricht einem Zyklus). Gleichzeitig werden Medikamente gegen Übelkeit gegeben. Es werden maximal 4 dieser Zyklen, die alle vier Wochen wiederholt werden, durchgeführt. Zeigt sich nach 4 Zyklen der Chemotherapie, dass die Erkrankung nicht genügend auf die Therapie angesprochen hat, so wird die Therapie abgebrochen und der Patient mit einer anderen Therapie außerhalb der Studie behandelt.

Nebenwirkungen der Fludarabin-Therapie und begleitender Medikamente

Die wichtigste Nebenwirkung der Behandlung mit Fludarabin sind die vorübergehende Schädigung der Blutbildung im Knochenmark mit Abfall der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen sowie eine Verminderung der Immunabwehr durch Verringerung der Zahl bestimmter Immunzellen (T-Lymphozyten).

Im Einzelnen können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, d.h. Verminderung jeweils bestimmter Blutbestandteile), Infektionen inklusive Pneumonie, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Weitere oft beobachtete Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwäche, Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut), Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Ödeme, Schüttelfrost, periphere Neuropathie (Nervenschädigung), Sehstörungen und Hautausschlag. Schwere opportunistische Infektionen (bakterielle, virale oder Pilzinfektionen) traten während der Therapie mit Fludarabin auf. Es wurde über Todesfälle als Folge schwerer Nebenwirkungen berichtet. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse und die Reaktionen, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung des Präparates wahrscheinlicher ist, werden, nach Organsystemen geordnet, ungeachtet der Schwere im Folgenden aufgeführt. Dabei beziehen sich die aufgeführten Häufigkeitsangaben (häufig 1 %; gelegentlich 0,1 – 1 %) auf die Ergebnisse klinischer Prüfungen und stehen möglicherweise in keinem kausalen Zusammenhang mit der Fludarabin-Therapie. Nebenwirkungen seltener Häufigkeit (0,1 %) stammen überwiegend aus der Spontanerfassung, d.h. aus Meldungen von Anwendungen außerhalb von Studien.

- **Allgemeinsymptome:** Über Infektionen, Fieber, Ermüdung, Schwäche, Unwohlsein und Schüttelfrost wurde häufig berichtet.
- **Blut und lymphatisches System:** Hämatologische Nebenwirkungen (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, d.h. Verminderung der weißen Blutzellen, der

Blutplättchen und der roten Blutzellen) wurden bei der Mehrzahl der mit Fludarabin behandelten Patienten beobachtet. Eine auftretende Myelosuppression (Störung der Knochenmarkfunktion) kann schwerwiegend und kumulativ sein. Eine verlängerte Abnahme der Anzahl von T-Lymphozyten, einer Zellart, die eine wichtige Rolle bei der Infektabwehr spielt, durch Fludarabin kann zu einer Erhöhung des Risikos von Infektionen führen. Dies gilt auch für solche, die durch latente virale Reaktivierung, beispielsweise progressive multifokale Leukenzephalopathie (eine bestimmte Viruserkrankung, die das Nervensystem befällt), bedingt sind. Gelegentlich wurde über klinisch ausgeprägte hämolytische Ereignisse (Verlust an roten Blutzellen durch Auflösung dieser Zellen) berichtet.

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Unter der Fludarabin-Therapie wurde bei Patienten das Auftreten eines Tumor-Zerfall-Syndroms, d.h. eines zu schnellen Untergangs der bösartigen Zellen, verbunden mit der Freisetzung von Zellbestandteilen, beobachtet. Diese Komplikation kann mit Hyperurikämie (zuviel Harnsäure), Hyperphosphatämie (zuviel Phosphat), Hypokalzämie (zuwenig Kalzium), metabolischer Azidose (Übersäuerung des Blutes), Hyperkaliämie (zuviel Kalium), Hämaturie (blutiger Urin), Ausscheidung von Harnsäurekristallen und Nierenversagen einhergehen. Erste Anzeichen dieses Syndroms können Schmerzen in der Hüft- und Nierengegend und Hämaturie sein. Häufig wurde über das Auftreten von Ödemen berichtet. Gelegentlich kommt es zu Veränderungen der Enzymwerte von Leber und Pankreas.
- Nervensystem: Eine periphere Neuropathie (Nervenschädigung) wurde häufig beobachtet. Verwirrung kann gelegentlich auftreten. Über ein Auftreten von Koma und Erregung wurde selten berichtet.
- Sinnesorgane: In seltenen Fällen litten mit Fludarabin behandelte Patienten an Sehstörungen. Sehr selten kam es zu optischer Neuritis (Entzündung des Sehnerven), optischer Neuropathie (Schädigung des Sehnerven) und Blindheit.
- Respirationstrakt: Im Zusammenhang mit der Fludarabin-Behandlung kommt es häufig zu Pneumonien (Lungenentzündung). Überempfindlichkeitsreaktionen der Lunge auf Fludarabin (Lungeninfiltrate, Pneumonitis, Fibrose), die mit Dyspnoe (Luftnot) und Husten einhergehen, wurden gelegentlich beobachtet.
- Verdauungstrakt: Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe (Durchfall), Stomatitis und Appetitlosigkeit sind häufige Vorkommnisse. Gastrointestinale Blutungen sind hauptsächlich durch eine Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) bedingt und kommen selten bei mit Fludarabin behandelten Patienten vor.
- Herz, Kreislauf: Selten wurde von Patienten berichtet, die unter Fludarabin-Therapie Herzversagen und Herzrhythmusstörungen entwickelten.
- Urogenitaltrakt: Es wurde über seltene Fälle von hämorrhagischer Zystitis (blutige Blasenentzündung) berichtet.
- Haut und Hautanhangsgebilde: Hautausschläge können häufig auftreten. In seltenen Fällen können ein Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxisch-epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom, d.h. Ablösung der Oberhaut) auftreten.

Begleitmedikation und mögliche Nebenwirkungen

Zur Vermeidung einiger der o.g. Nebenwirkungen ist im Rahmen der Studie vorgesehen, weitere Medikamente einzusetzen, die ihrerseits die Gefahr von Nebenwirkungen beinhalten:

Metoclopramid

Dieses Medikament soll die unter alleiniger Gabe von Fludarabin nicht selten auftretende Übelkeit verhindern. Das Medikament wird als Spritze oder kurze Infusion vor dem Fludarabin gegeben. Mögliche Nebenwirkungen von Metoclopramid sind:

- **Allgemeinsymptome:** Unter der Anwendung von Metoclopramid können Durchfall, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Angst und Ruhelosigkeit auftreten. Selten kann es zu Hautausschlag kommen.
- **Neurologie:** Das Auftreten von Depressionen wurde vereinzelt unter der Anwendung von Metoclopramid beobachtet. Vereinzelt wird, vorwiegend bei Kindern, ein dyskinetisches Syndrom beobachtet (unwillkürliche, krampfartige Bewegungen, besonders im Kopf-, Hals- und Schulterbereich). Diese Nebenwirkung äußert sich z. B. als Blickstarre nach oben oder zur Seite, Verkrampfung der Gesichts- oder der Kaumuskulatur, Vorstrecken der Zunge, Verkrampfung der Schlund- und Zungenmuskulatur, Schiefhaltung oder Verdrehung des Kopfes und des Halses, Überstrecken der Wirbelsäule, Beugekrämpfe der Arme, selten Streckkrämpfe der Beine. In Einzelfällen wurden bei älteren Patienten nach Langzeittherapie Parkinsonismus (Tremor, Rigor, Akinese) und Spätdyskinesien beschrieben. Vereinzelt trat unter Anwendung von Metoclopramid ein malignes neuroleptisches Syndrom (charakteristische Zeichen: Fieber, Muskelstarre, Bewußtseins- und Blutdruckveränderungen) auf.
- **Endokrinologie:** Nach längerer Anwendung kann es zu einer Prolaktinerhöhung, Gynäkomastie (Brustwachstum bei Männern), Galaktorrhoe (Milchfluß) oder Störungen der Regelblutung kommen; dann ist das Präparat abzusetzen. Vereinzelt kann Mundtrockenheit auftreten, insbesondere unter hoher Dosierung von Metoclopramid.
- **Herz / Kreislauf:** Bei intravenöser Anwendung kann es zu einer Blutdrucksenkung kommen. Nach hochdosierter intravenöser Gabe von Metoclopramid traten vereinzelt Blutdrucksteigerungen auf. Weiterhin liegen einzelne Berichte vor über das Auftreten von Herzrhythmusstörungen wie supraventrikulären Extrasystolen, ventrikulären Extrasystolen, Tachykardie (Beschleunigung der Herzschlagfolge) und von Bradykardien (Verlangsamung der Herzschlagfolge) bis hin zum Herzstillstand nach parenteraler Gabe von Metoclopramid.
- **Hinweis:** Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und sedierenden Medikamenten.

Cotrimoxazol

Cotrimoxazol ist ein Antibiotikum, das vorbeugend zur Verhinderung bakterieller Infektionen, insbesondere von Infektionen mit dem Erreger *Pneumocystis carinii*, an zwei Tagen pro Woche während und bis sechs Monate nach der Fludarabin Therapie gegeben wird.

Bei der Behandlung mit diesen Arzneimitteln können gelegentlich auftreten:

- gastrointestinale Symptome mit epigastrischen Schmerzen (Bauchschmerzen), Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe (Durchfall)
- Glossitis und Gingivitis (Entzündung von Zunge und Zahnfleisch), Stomatitis, abnormer Geschmack
- allergische Reaktionen wie Exantheme (unterschiedliche Hautausschläge: urtikariell, erythematös, makulös, makulopapulös, morbilliform), Pruritus (Juckreiz), Purpura, Photodermatose (Lichtempfindlichkeit der Haut), Erythema nodosum, Medikamentenfieber, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen
- Selten sind schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Stevens-Johnson-Syndrom (Erythema exsudativum multiforme), Lyell-Syndrom (Epidermolysis acuta toxica) und exfoliative Dermatitis beobachtet worden (Erkrankungen mit Ablösung der Haut).
- Ebenfalls seltene Nebenwirkungen sind cholestatische Hepatose (Lebererkrankung), Hypokaliämie (Kaliummangel im Blut) und Tinnitus (Ohrgeräusche).
- Sehr selten kommt es zu einem vermehrten Candida-Befall (Pilz) und zu einer transitorischen Myopie (vorübergehende Sehstörung).
- In Einzelfällen kommt es zu allergischen pulmonalen Reaktionen (Lungeninfiltrate, interstitielle und eosinophile Pneumonie, respiratorische Insuffizienz, d.h. Lungenversagen).
- Weiterhin sind in Einzelfällen schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen mit anaphylaktischem Schock aufgetreten, die entsprechende Notfallmaßnahmen erfordern.
- Außerdem wurden in Einzelfällen beobachtet: Blutbildveränderungen mit Thrombozyto- und Leukozytopenie (Verminderung der weißen Blutzellen und der Blutplättchen), petechiale Hautblutungen, Agranulozytose (Starke Verminderung der Granulozyten und damit hohe Infektionsgefahr), aplastische Anämie (Mangelnde Blutbildung), akute hämolytische Anämie („Auflösung“ von Blutzellen), akute megaloblastische Anämie, fokale oder diffuse Lebernekrose (Leberschaden), Hypoglykämie (Unterzuckerung), akute interstitielle Nephritis (Nierenentzündung), akutes Nierenversagen, Ödeme, Anstieg von Transaminasen (Leberenzyme), Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, aseptische Meningitis (Hirnhautentzündung), Pseudosepsis, metabolische Azidose (Übersäuerung des Bluts), akute Psychosen (z.B. Wahnvorstellungen), Halluzinationen, periphere Neuritiden (Nervenschäden), Ataxie (Bewegungsstörung), Krampfanfälle sowie akute Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse). Über das Auftreten von Tremor (Zittern) wurde berichtet. In Einzelfällen kann sich unter der Therapie mit diesen Arzneimitteln eine pseudomembranöse Enterokolitis (Darmentzündung) entwickeln.
- Ernste und lebensbedrohende Nebenwirkungen treten häufiger bei älteren (>60 Jahre) Patienten auf. In Zusammenhang mit Nebenwirkungen des blutbildenden Systems und kutanen (die Haut betreffend) Nebenwirkungen sind Todesfälle berichtet worden.
- Hinweis für Verkehrsteilnehmer: Sehr selten kommt es unter der Therapie mit Cotrimoxazol zu vorübergehender Myopie (Sehstörung) und akuter Psychose,

wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden kann.

Pentamidin:

In den seltenen Fällen, in denen eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol nicht möglich ist (z.B. bei Unverträglichkeit), soll eine regelmäßige (einmal pro Monat) Inhalation mit dem Medikament Pentamidin und einem geeigneten Inhalationsgerät erfolgen. Mögliche Nebenwirkungen dieses Medikamentes sind:

- Es können schwere, teils lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie anaphylaktischer Schock, Hypertension (Bluthochdruck), Hypotension (niedriger Blutdruck), Hypoglykämie (Unterzuckerung), Hyperglykämie (Überzuckerung), Diabetes mellitus (auch persistierender Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)), Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse), kardiale Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen), Leukopenie (zuwenig weiße Blutkörperchen), Thrombozytopenie (zuwenig Blutplättchen), akutes Nierenversagen, Hypomagnesiämie (Magnesiummangel), Hyperkaliämie (zuviel Kalium) und Hypokalzämie (zuwenig Kalzium) auftreten. Auch über einen Verdachtsfall eines Stevens-Johnson-Syndroms (Hautablösung) ist berichtet worden.
- Folgende weniger schwere Nebenwirkungen sind bekannt geworden: Azotämie (zuviel Harnstoff im Blut), abnorme Leberfunktionstests, Leukopenie, Anämie (Blutarmut), Thrombozytopenie, makroskopische Hämaturie (Blut im Urin), Nausea (Übelkeit), Erbrechen, Schwindel, Kollaps, Flush (plötzliche Gesichtsrötung und Hitzegefühl), Exanthem (Hautausschlag) und Geschmacksstörungen. Lokale Reaktionen reichen im Schweregrad von Schwellungen, Entzündungen und Schmerz bis zur Verhärtung, Abszessbildung und Muskelnekrose (Muskelzerstörung). Am häufigsten (mehr als 20 % aller Patienten) sind renale (die Nieren betreffend) Nebenwirkungen. Lokalreaktionen sind nur geringfügig seltener.
- Weniger häufig (5 – 10 % der Patienten) sind metabolische (den Stoffwechsel betreffend), hepatische (die Leber betreffend) und hämatologische (das Blut betreffend) Veränderungen sowie hypotensive Episoden (niedriger Blutdruck). Bei der Verabreichung als Aerosol standen lokale Nebenwirkungen wie bitterer Geschmack, Speichelfluß, retrosternales Brennen, Hustenreiz, Bronchokonstriktion und Bronchospasmus (Verengung der Atemwege), eosinophile Pneumonie (besondere Form der Lungenentzündung) im Vordergrund. In Einzelfällen wurden urtikarielle und makulopapulöse Exantheme (spezielle Hautausschläge) beobachtet.
- Seltener wurde über Übelkeit und Erbrechen berichtet, außerdem über einzelne Fälle von Pneumothorax (Lungenkollaps), Bluthusten und Bindehautentzündung (nach versehentlichem Kontakt des Aerosols mit den Augen).
- Pentamidindiisetionat kann das QT-Intervall verlängern (EKG Veränderungen). Bei Behandlung mit Pentamidindiisetionat wurde in Einzelfällen über Torsade de Pointes (spezielle Form gefährlicher Herzrhythmusstörungen) berichtet.

Erforderliche Untersuchungen und Maßnahmen während und nach der Behandlung

In monatlichen Abständen sollen die Wirkung sowie mögliche Nebenwirkungen untersucht werden. Hierzu werden neben der körperlichen Untersuchung durch den Arzt Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt. Eine Knochenmarkuntersuchung erfolgt vor Beginn der Therapie. Eine Wiederholung dieser Untersuchung wird notwendig, wenn ein gutes Ansprechen im Blut nachgewiesen wird, um zu sehen, ob auch aus dem Knochenmark alle krankhaften Zellen beseitigt wurden. Weitere Untersuchungen können je nach Verlauf der Behandlung erforderlich sein, dies wird Ihr Arzt jeweils mit Ihnen besprechen.

Weitergabe von Daten

Um die in der Studie gewonnenen Daten auswerten zu können, ist es nötig, personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Adresse, Untersuchungsergebnisse usw.) aufzuzeichnen und zu verarbeiten. Die Weitergabe der Daten an die Studienzentrale erfolgt pseudonymisiert, d.h. es werden Ihre Initialen, Ihr Geschlecht und Ihr Geburtsdatum weitergegeben. So ist es kaum möglich, auf Sie als Individuum zurückzuschließen, andererseits können die vielfältigen im Verlauf der Studie erhobenen Daten eindeutig zugeordnet werden. Die Statistische Auswertung erfolgt anonymisiert. Alle Personen, die Einblick in Ihre Daten haben, sind zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet.

Entscheidungsfreiheit des Patienten

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass Ihnen hieraus ein Nachteil entstehen würde.

Patientenversicherung

Für jeden Patient wird im Rahmen der Studie eine Versicherung abgeschlossen, die unabhängig vom Verschulden in einem Schadensfall wirksam wird. Die Versicherungsbedingungen werden Ihnen gesondert ausgehändigt. Wir weisen besonders auf die Absätze Versicherungsleistungen und Obliegenheiten des Versicherten hin.

Während der Dauer der Studie sollte eine andere medizinische Behandlung, mit Ausnahme von Notfallsituationen, nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt erfolgen. Der Prüfarzt ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.

Bei Verdacht auf eine studienbedingte Gesundheitsschädigung sind Sie verpflichtet, dies der Versicherung und dem Prüfarzt unverzüglich anzuzeigen. Es besteht andernfalls die Gefahr, dass der Versicherungsschutz verloren geht. Sie müssen den Versicherer entweder selbst benachrichtigen oder können sich zur Vereinfachung an den Prüfarzt wenden, der dann in Ihrem Auftrag die Versicherung informiert. Der Prüfarzt wird Ihnen eine Kopie dieser Anzeige aushändigen.

Die Versicherung mit der Nummer 20206430-03033-0000-1416000-200B301 wurde bei HDI-Industrieversicherungen abgeschlossen.

HDI Versicherungen
Riethorst 2
D-30659 Hannover

Tel. 0800/1011-727
Fax. 0800/1011-726

Prüfarzt und Studienleiter

Bei Fragen zur Studie sollten Sie sich an Ihren Prüfarzt wenden:

(Name / Anschrift / Telephonnummer der Prüfarztes, ggf. Stempel).

Der Studienleiter dieser Studie ist:

Professor Dr. Dr. Michael Kneba
2. Medizinische Klinik des Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
Chemnitzstr. 33
24116 Kiel
Tel: 0431 16971200

Information zum wissenschaftlichen Begleitprogramm:

Im Rahmen der Studie ist es vorgesehen neben der Feststellung des Therapieerfolges und der Nebenwirkungen zusätzliche wissenschaftliche Fragestellungen zur T-LGL-Leukämie zu bearbeiten. Hierfür werden Restproben, d.h. Untersuchungsmaterial, das nicht vollständig für die notwendige Routinediagnostik verbraucht wird, benötigt.

Diese wissenschaftlichen Vorhaben im einzelnen sind:

Untersuchung der Zelloberfläche der erkrankten Zellen. In diesem Projekt soll mit verschiedenen Methoden herausgefunden werden, ob die Zellen der T-LGL-Leukämie charakteristische Oberflächeneigenschaften besitzen, d.h. ob sie bestimmte Moleküle, die es erlauben würden diese Zellen zukünftig besser zu erkennen auf der Zelloberfläche tragen.

Serologische Untersuchungen: Im Blut von an T-LGL-Leukämie Erkrankten finden sich häufig Antikörper (Abwehrweiße), die sich gegen körpereigene Strukturen und Moleküle richten. Blutproben sollen auf diese Antikörper hin untersucht werden, um herauszufinden, ob diese eine Bedeutung für die Entstehung der Erkrankung haben.

Untersuchungen zur Abstammung und Vermehrung der T-LGL-Zellen: Es ist nicht bekannt, wie es zur krankhaften Vermehrung der T-LGL-Zellen kommt. Mittels molekularer Untersuchungen (u.a. sog. Telomerlängenbestimmung, Bestimmung von TREC's) soll geklärt werden, ob eine gesteigerte Zellteilung oder ein verminderter Abbau vorliegt.

Alle o.g. wissenschaftlichen Untersuchungen werden nur an solchem Restmaterial durchgeführt, das nicht für die zur Behandlung der Erkrankung notwendige Routinediagnostik benötigt wird. Über Ergebnisse dieser Untersuchungen werden Sie nicht informiert, diese haben auch keinen Einfluss auf die Behandlung Ihrer Erkrankung. Die gewonnen Daten werden nach den gleichen Datenschutzbestimmungen wie die übrigen Daten, d.h. in pseudonymisierter Form ausgewertet.

Bei weiteren Fragen zum wissenschaftlichen Begleitprogramm klärt Sie Ihr behandelnder Arzt gerne auf.