

ANTIANGIOGENER COCKTAIL (AAC)

Wir haben eine sehr effektive Behandlungsoption, die weder eine Chemotherapie ist, auch keine Hormonblockade darstellt und dabei das Immunsystem stärkt. Ist es nicht genau das, was Sie immer gesucht haben? Der Name dieser Form der Behandlung ist „Antiangiogener Cocktail (AAC)“.

Dr. Judah Folkman, der Harvard Medical School Wissenschaftler und onkologische Chirurg in der Pädiatrie war der Erste, der postulierte, daß alle Formen von Krebs eine gemeinsame Charakteristik haben. Um größer als 2 mm zu wachsen, müssen Krebszelleninseln Substanzen produzieren, die das Wachstum neuer Blutäderchen (Angiogenese) stimulieren, um Sauerstoff und Nahrung an die Krebskolonie heranzubringen. Ohne neue Blutgefäßformationen (Neoangiogenese), wären Krebszellen nicht in der Lage zu wachsen. Schlußendlich war Dr. Folkman in der Lage, verschiedene proangiogene Substanzen zu isolieren und er entdeckte auch Substanzen, die das Wachstum von Blutgefäßen behindern – antiangiogene Wirkstoffe. Dr. Folkman war der Pionier, dessen brillante Einsicht, zusammen mit jahrzehntelanger Labor- und klinischer wissenschaftlicher Forschung, zu einer neuen und in zunehmendem Maße effektiven Methode führte, den Krebs zu kontrollieren – nämlich solche Zellen abzuschalten, die Blutgefäße veranlassen, Inseln von Krebszellen zu formen und zu füttern. Unglücklicherweise ereilte ihn eine plötzliche tödliche Herzattacke auf dem Denver Flughafen, als er gerade im Transfer auf ein Flugzeug wartete, das ihn wiederum zu einem Vortrag über Antiangiogenese bringen sollte. Ich glaube, daß Himmel und Erde in schwerem Leid, Schmerz und Kummer laut aufgeschrien haben, als dieser unersetzbare Gigant unter den medizinischen Heroen starb.

Anfang 1998 begann ich Prostatakrebspatienten mit Thalidomid als einer potenten, antiangiogenen Medikation zu behandeln, das auch das Immunsystem verbessert. Ich publizierte einen Brief an den Herausgeber des Journals, *Oncology*, September 2002, Volume 16, Nummer 9, Seiten 1146 – 1148, in dem ich über einige meiner Krebspatienten und ihre anekdotische Reaktion auf Thalidomid berichtete. Dr. William Figg vom National Cancer Institute hatte berichtet, daß Thalidomid eine effektive Behandlung bei Männern sogar mit metastatischem, hormonrefraktärem Prostatakrebs sei. In einem persönlichen Gespräch mit Dr. Figg, stellten wir

übereinstimmend Reaktionsraten bis zu 80% fest, wenn hormonsensitive oder hormonnaive Prostatakrebspatienten mit Thalidomid als einer singulären Medikation behandelt wurden.

Während jener wenigen ersten Jahre in denen wir antiangiogene Medikamente verwendeten, studierte und untersuchte die Compassionate Oncology Medical Group diese Klasse der Stoffe und Kombinationen der Stoffe, um sie schneller auf ihre Effektivität und mögliche schädlichen Nebenwirkungen bewerten zu können. Schnell entwickelten sich neue Einsichten und Erkenntnisse und wurden in meine verschiedenen Therapieprotokolle eingebaut. Bis man herausgefunden hatte, daß diese Kategorie der Medikamente ebenfalls Antikrebseigenschaften hatte, war es das Ziel jeglicher chemotherapeutischer Stoffe, immer die Krebszellen direkt zu attackieren. Krebszellen haben eine extrem hohe Wachstumsrate und konsequenter Weise auch eine hohe Mutationsrate, da die Zellen versuchen, Wege zu finden, die verschiedenen medikamentösen und anderen Therapieangriffe zu überleben, die den Patienten verabreicht werden, um die bösartige Krankheit zu heilen. Viele dieser Mutationen bewirken eine Resistenz der Krebszellen gegen verschiedene Arten von Chemotherapien. Die Fähigkeit von Krebszellen, schnell zu wachsen und zu mutieren ist einer der Mechanismen, die sie anwenden, um Resistenzen gegen Chemotherapie und auch Strahlentherapie zu entwickeln.

Während Chemotherapien sich gegen Krebszellen richten, sind fast alle antiangiogenen Medikamente gegen die Zellen gerichtet, die Blutgefäße bilden – die vaskulären endothelialen Zellen. Einige Krebszellen haben Verdoppelungszeiten von Stunden, während einige endotheliale Zellen möglicherweise nur einmal oder zweimal im Jahr sich teilen. Diese sehr geringen Zell- Wachstumsraten und Zellteilungen haben sehr geringe Mutationsraten zur Folge, mit der Konsequenz, daß eine Resistenz gegen die antiangiogenen Medikamente sich nur sehr langsam entwickelt (jedoch nicht völlig auszuschließen ist).

Im Laufe der Jahre sind verschiedene Inhaltsstoffe in meinem antiangiogenen Cocktail (AAC) aufgetaucht, aber wenn diese mich nicht sehr von deren Fähigkeit, den Prostatakrebs unter Kontrolle zu halten, beeindruckt haben, wurden sie kurzfristig wieder abgesetzt. Jedoch haben einige Medikamente einen permanenten „Mitgliedsstatus“ erworben. Die zwei effektivsten Medikamente im AAC sind eindeutig „Leukine“ (GM-CSF) und die Kombination Thalidomid/Revlimid. Bei den meisten Patienten setzen wir 50mg Thalidomid an einem Abend und 5mg Revlimid am nächsten Abend (oder Tag) ein, wenn die Versicherungssituation es erlaubt. Wir setzen niemals beide Medikamente an einem Tag ein, noch geben wir jemals mehr als eine Kapsel pro Tag. Thalidomid (Contergan) ist das Schlafmittel, das in den 1950er und 1960er Jahren schwere Geburtsschäden verursacht hat, z.B. verkürzte

Gliedmaßen etc. Thalidomid schaltete beim sich entwickelnden Fötus die Blutzufuhr zu den Gliedmaßen ab, was zu Geburtsfehlern führte. Die Blutzufuhr zu Krebszellen abzuschalten, ist die Definition von Antiangiogenese. Revlimid ist ein Thalidomidderivat der zweiten Generation. **Es ist mit den gleichen Risiken wie Thalidomid behaftet**, Geburtsfehler hervorzurufen, falls eine Frau im gebärfähigen Alter dem Einfluß dieses Medikamentes ausgesetzt ist. Thalidomid/ Revlimid kann in der Samenflüssigkeit festgestellt werden; daher sind Vorsichtsmaßnahmen zur Geburtenkontrolle zwingend notwendig, und Frauen im gebärfähigen Alter sollten physisch überhaupt nicht mit diesen beiden Medikamenten in Berührung kommen. Anders als Thalidomid erzeugt Revlimid keine Schläfrigkeit, periphere neuropathische Symptome, Verstopfung oder langsamere Herzschläge. Revlimid kann die Anzahl der Blutplättchen (Thrombozyten) verringern. Die Blutplättchen unterstützen die Entstehung von Blutgerinnseln. Wir beobachten die Anzahl der Thrombozyten sehr sorgfältig und häufig, wann immer einer unserer Patienten mit Revlimid behandelt wird.

Seit August 2008 glaube ich, (Meinung) daß 95% der guten Ergebnisse des AAC der Leukine und dem Thalidomid/Revlimid zu verdanken sind. Einige der weniger starken AAC Medikamente, die unseren Patienten helfen, sind Proscar, Avodart, Celebrex (aber nur 200mg einmal am Tag, um das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen zu verringern), auch Statine (wie z.B. Crestor - Sortis), um den Cholesterolspiegel abzusenken und das Risiko zu verringern, an kardiovaskulären Ereignissen zu versterben. Eine Anzahl von Studien hat herausgefunden, daß Männer, die Prostatakrebs entwickelt haben, mit Statinen ein geringeres Risiko haben, fortgeschrittenen oder metastatischen Krebs zu entwickeln, wie auch einem geringeren Risiko ausgesetzt sind, am metastatischen Prostatakrebs zu versterben. Noch andere geringer wirksame Stoffe im AAC schließen Anticoagulantien mit gering molekulargewichtigem Heparin (nicht Warfarin/Coumadin), Mini-mini-Dosierungen von Alpha Interferon und vielleicht noch Vitamid D ein. Avastin ist auch noch ein möglicher bedeutsamer Mitspieler und wir versuchen es in gewissen Konstellationen mit einzusetzen, aber ich glaube es ist nicht annähernd so effektiv wie Leukine und Thalidomid/Revlimid. Wir empfehlen manchmal auch einen metronomischen Plan oral eingenommener Cyclophosphamide (Cytosan) in ganz, ganz kleinen Dosierungen. Manchmal fügen wir auch noch eine andere Kategorie von Medikamenten hinzu, die zielgerichtete (targeted) Therapie genannt werden. Zur Zeit besteht unsere zielgerichtete Therapie in dem Medikament Nexavar, vorher hatten wir bereits Iressa, Tarceva, Sutent und Gleevec versucht.

Zu verschiedenen Zeiten war unser „Medikament des Tages“ (nicht notwendiger Weise mit antiangiogenem Effekt),

gefrorener Haifischknorpel von einer speziellen kanadischen Firma; Kurkuma kam und ging, so war es auch mit Artemisinin, Resveratrol, Vitamin D, Vitamin C (einschließlich sehr hoch dosiertes, intravenös verabreichtes Vitamin C), Granatapfelsaft, Lyc-O-Mato, Rapamune (m-Tor-inhibitor), Herceptin, Erbitux, Sandostatin, pegylated Interferon, oral verabreichtes gering dosiertes Methotrexate, Biaxin, Atacand und Hytrin. Ich entschuldige mich, falls ich noch einige Produkte in dieser Liste nicht erwähnt habe.

Leukine (Wirkstoffname Sargramostin) wird oft auch mit GM-CSF bezeichnet, weil es das Knochenmark stimuliert, zwei verschiedene Arten von weißen Blutkörperchen (WBC) zu produzieren. Die zwei Arten von WBCs sind die Granulozyten (G) auch bekannt als „Polys“, die bakterielle Infektionen bekämpfen und Monozyten (M), die Teil unseres Immunsystems sind. Daher verbessert Leukine die Fähigkeit unseres Immunsystems Krebszellen zu erkennen und abzutöten, teilweise durch die Stimulation von dendritischen Zellen.

Es gibt eine signifikante Anzahl von Artikeln in neuerer Literatur, die über ausgezeichnete PSA-Reaktionen nach der Behandlung mit Leukine berichten, entweder mit Leukine allein oder – wie wir es bevorzugen – in Kombination mit anderen Medikamenten in unserem Prostatakrebs Antiangiogenem Cocktail (AAC), vorzugsweise Thalidomid/Revlimid.

In der Ausgabe Januar 2003 des Journal of Clinical Oncology, Rini, Brian, et al., wurde über 29 Patienten mit steigenden PSA-Werten nach einer lokalen Therapie berichtet. Vor der Behandlung mit Leukine betrug ihre PSA-Verdoppellungszeit etwa 8,4 Monate. Während der Behandlung mit Leukine verlängerte sich ihre Verdoppellungszeit auf 15 Monate, also betrug die Verdoppellungszeit unter Leukine zweimal so lange gegenüber der Zeit vor der Gabe von Leukinen.

In einer seiner anderen Veröffentlichungen berichtete Rini über eine dramatische PSA-Reaktion bei einem Patienten, dessen Verdoppellungszeit 4 Monate betrug. Nach einer Behandlung mit Leukine erhöhte sich die Verdoppellungszeit auf etwa 74 Monate.

Während des ASCO-Prostatakrebs-Symposiums im Februar 2005, das in Orlando, Florida, stattfand, berichtete Rini, B., et al., daß 7 der 29 Patienten (24%), die in der Studie untersucht und weiterhin mit GM-CSF behandelt wurden, daß keine weitere Krankheitsprogression nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,4 Jahren festgestellt werden konnte. Diese Dauer der PSA-Kontrolle ist absolut phänomenal. Ich glaube nicht, daß irgend eine andere Nicht-Chemotherapie oder nicht Hormone blockierende Medikation gezeigt hat, den Prostatakrebs über eine so lange Zeitperiode unter Kontrolle halten zu können. In der ersten Version dieses Papiers spekulierte ich, daß ich es für

möglich hielt, wir könnten in der Lage sein, durch eine Kombination von Thalidomid und/oder Revlimid mit Leukine, die eindrucksvollen Ergebnisse, die durch den Einsatz von Thalidomid als ein singuläres Medikament gegen den PCa gewonnen worden sind, signifikant zu verbessern.

Small, Eric et al. berichteten im „Clinical Cancer Research, Vol. 5, Juli 1999, Seiten 1738-1744“, über zwei Serien von Patienten, die mit Leukine behandelt worden waren, alle Patienten in der Gruppe von Dr. Small hatten metastatischen, hormonrefraktären Krebs. 12 von 13 Patienten in der zweiten Cohorte erfuhren einen PSA-Abfall mit einem mittleren Absenkung von 32%, wobei ein Patient nicht nur ein Absenken von 99% des PSA-Wertes erzielte, sondern auch eine Verbesserung bei der Knochenüberprüfung (bone scan) festgestellt wurde. Diese Reaktion dauerte über mehr als 14 Monate und hielt noch an, als dieses Papier veröffentlicht wurde.

In unserer Praxis, Compassionate Oncology Medical Group, kombinierte ich im Jahr 2000 zunächst Leukine mit einer geringen Dosis Thalidomid. Ich setzte anfänglich diese Kombination bei Männern mit weit fortgeschrittener Erkrankung ein, aber sehr bald nutzte ich diese Wirkstoffe auch bei Männern, die noch hormonsensitiv waren und ich habe sogar erwogen, diese Kombination bei Männern einzusetzen, die noch gar keine Hormonbehandlung erhalten hatten (hormone naive). Bei der „Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics“ im November 2005, die in Philadelphia, Pennsylvania, abgehalten wurde, wurde ein Abstrakt von Dr. Robert Amato vorgetragen. Diese Konferenz wurde gemeinsam organisiert durch die „American Association for Cancer Research“, das „National Cancer Institute“ und die „European Organization for Research and Treatment of Cancer“. In Dr. Amatos Papier wurden 18 Prostatakrebspatienten mit Leukine und Thalidomid behandelt. Alle hatten steigende PSA-Werte nach einer lokalen Therapie und waren nicht vorher mit einer Hormonblockade behandelt worden. Meine Erfahrung mit dem Einsatz von Leukine und Thalidomid war, daß nahezu 100% der Männern, die hormonsensitiv oder hormonnaiv waren, auf diese zwei Medikamente positiv reagierten. Ich habe auch beobachtet, daß die positiven Reaktionen immer in den ersten zwei bis vier Wochen der Behandlung aufgetreten sind. Diese bemerkenswerte Reaktionsrate wurde auch von Dr. Amato festgestellt. Alle Männer in seiner Studie hatten mindestens einen 26%igen Abfall des PSA mit einer mittleren Reduzierung von 59%. Die Responstrate seiner Patienten betrug 100%. Eines der nettesten Dinge im Zusammenhang mit diesen Behandlung ist, daß beide Medikamente das Immunsystem verbessern. Viele Krebspatienten sind besorgt, daß eine Chemotherapie ihr Immunsystem negativ beeinflussen könnte; mit Leukine und Thalidomid ist das Gegenteil der Fall. Weder Leukine noch Thalidomid senken das Testosteronniveau und haben daher auch keinerlei Hormonblockadewirkung.

Im Januar 2006 erhielt das Thalidomidprodukt der zweiten Generation, Revlimid (Lenalidomid), die FDA-Zulassung für die Behandlung eines Typs von MDS, das myelodysplastische Syndrom. Im Wesentlichen ist MDS ein Typ einer schwelenden Leukemie bzw. ein fortgeschrittenes Vor-Leukemie-Syndrom. Später wurde Revlimid auch zugelassen für die Behandlung einiger Stadien des multiplen Myeloms. Revlimid gegen irgend ein anderes medizinisches Problem einzusetzen, bedeutet einen „Off-Label“-Einsatz. Daher ist die Behandlung von Prostatakrebs mit Revlimid eine „Off-Label“-Behandlung. Es ist durchaus legal, „Off-Label“-Behandlungen durchzuführen, solange der Arzt die Risiken, Vorteile und Alternativen seinem Patienten erläutert. Nebenbei sei erwähnt, daß bis zum Jahr 2006 die von der FDA zugelassene Indikation für Revlimid ein Typus der Lepra war. In 2006 erhielt Thalidomid die Zulassung zur Behandlung des multiplen Myeloms, eine Form des Knochenkrebses.

Beide, Thalidomid und Revlimid, sind mit einem höheren Risiko der Bildung von Blutgerinnsel verbunden. Routinemäßig behandeln wir unsere Patienten zur Antikoagulation mit Aspirin oder viel mehr mit Medikamenten der Blutverdünnung um Blutgerinnsel zu vermeiden; es ist entweder Coumadin (Warfarin), eine Pille, oder sehr viel öfter noch mit einem Typus von Medikation zur Eigeninjektion, das als gering molekulargewichtiges Heparin (LMWH) bekannt ist. Wir glauben, daß gering molekulargewichtiges Heparin auch direkte Antikrebsvorteile hat, zusätzlich zu den Vorteilen eines überlegenen Blutverdünners, das also insbesondere für Krebspatienten geeignet ist.

Die am ehesten auftretende Nebenwirkung, die wir bei der Gabe von Revlimid bemerkt haben, ist eine verringerte Anzahl von Thrombozyten. Thrombozyten tragen zur Entstehung von Blutgerinnsel bei. Die FDA hat uns zur Auflage gemacht, die Anzahl der Thrombozyten in den ersten 8 Wochen der Gabe von Revlimid zu überprüfen. Wenn Ihre Thrombozytenzahl abfällt, wird fast immer nach Absetzen von Revlimid sehr bald die Anzahl wieder im Normalbereich liegen. Dann können wir üblicherweise die Behandlung bald mit einer geringeren Dosis von Revlimid wieder aufnehmen. Wir haben bisher noch keinem Patienten eine Thrombozyten-Transfusion verabreichen müssen. Revlimid ist ein gering molekulares Derivat von Thalidomid. Bis November 2008 haben wir mehrere hundert Patienten mit Revlimid behandelt, üblicherweise alternierend im Wechsel mit Thalidomid. Patienten, die Revlimid nehmen, berichten nahezu niemals von der Entwicklung von Symptomen der peripheren Neuropathie noch von Müdigkeit. Wegen absinkender Thrombozyten mußten wir bei einer signifikanten Anzahl von Patienten die Dosis reduzieren und bei einigen Patienten mußten wir Revlimid für eine kurze Zeit vollständig absetzen. Nahezu alle Patienten, die aufgrund von Revlimid eine reduzierte Thrombozytenzahl entwickelten,

nahmen eine oder zwei weitere Medikamente, die mit einer Verminderung der Thrombozytenzahl einhergehen können. Ganz sicher beobachten wir die Thrombozytenzahl sehr sorgfältig bei den von uns mit Revlimid behandelten Patienten und ich empfehle dringend, daß jeder Patient in der Behandlung von Revlimid seine Thrombozytenzahl häufig überprüft. Wir haben ausgezeichnete PSA-Reaktionen bei der Behandlung von Patienten mit Revlimid beobachtet. Im Labor hat Revlimid etwa 100 bis 1000 mal stärkere Antikrebstwirkung als Thalidomid. Aber selbst noch im November 2008 bin ich nicht überzeugt, daß es bei unseren Patienten einen signifikanten Wirkunterschied bezüglich der klinischen Antikrebstwirkung zwischen Revlimid und Thalidomid gibt. Gelegentlich könnten unsere Patienten abwechselnd an zwei Abenden Thalidomid hintereinander und dann einmal Revlimid einnehmen oder auch umgekehrt.

Weiter oben habe ich ausgeführt, daß eine signifikante Prozentzahl der allein mit Leukine behandelten Patienten sich einer verlängerten Zeit der Remission über 5 Jahre hinaus erfreuen konnten und zur Zeit der Veröffentlichung dieses Artikels, nunmehr 5 ½ Jahre nach Beginn ihrer Leukinebehandlung sind sie immer noch in Remission. In der Tat kenne ich keine andere Form einer systemischen Therapie mit einem singulären Medikament (systemische Therapie bezieht sich auf die Behandlung des ganzen Körpers....z.B. Chemotherapie, Hormonblockade, Immunotherapie, Impfung, etc.), die in der Lage ist, Prostatakrebs über einen so langen Zeitraum unter Kontrolle zu halten, die nicht in irgend einer Form Hormonblockade und/oder Chemotherapie darstellt. Eine effektive, systemische Therapie kann Krebszellen überall im Körper abtöten, auch wenn diese Zellen sich in den Knochen, Lymphknoten etc. ausgebreitet haben. Lokale Behandlungen, wie die radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie können nur in der Prostata und in einigen Lymphknoten, die zur Zeit des chirurgischen Eingriffs mit entfernt werden, die Krebszellen abtöten. Die meisten der Strahlentherapie-Bereiche schließen nicht viele Lymphknoten mit ein. Nahezu alle Prostatakrebspezialisten glauben, daß dann, wenn Prostatakrebszellen sich bereits in einigen Lymphknoten ausgebreitet haben, diese auch in entfernteren Bereichen zu finden sind, insbesondere mehrfach in Knochen, selbst dann, wenn eine Knochenüberprüfung (Scan) ein normales Ergebnis zeigt (siehe mein Artikel „Potpourri of Prostate Pearls and Insight“, wie auch den PAACT Newsletter vom Dezember 2007). Sie können alle meine Papiere kostenlos von dem Portal www.compassionateoncology.org herunterladen.

Im Journal of Urology, Volume 175, Seiten 2 087 – 2091, Juni 2006 berichtet der Artikel von Rini, Brian; Small, Eric, et al. über die oben angegebenen Ergebnisse. Dieser Artikel beschreibt 30 hormonsensitive Patienten, die entweder nach einem chirurgischen oder strahlentherapeutischen Eingriff

steigende PSA-Werte hatten. Zum Zeitpunkt, als mit der Behandlung mit Leukine begonnen wurde, umfassten ihr Grund-PSA-Werte einen Bereich von 0,4 bis 6 ng/ml. Bei keinem konnte eine metastatische Erkrankung durch Scans nachgewiesen werden. Innerhalb dieser Kohorte von Patienten blieben 7 von ihnen bei Leukine, als einem einzelnen langfristig angewendeten Medikament. Die Autoren definierten „Langzeit“ mit einem Zeitraum länger als 4 Jahre. Zum Zeitpunkt, als dieser Artikel veröffentlicht wurde, hatte diese Gruppe median 5,1 Jahre mit Leukine hinter sich, in einem Bereich von 53 bis 67 Monaten; sie wurden weiterhin behandelt und waren weiterhin in Remission. Die Autoren betonten die Tatsache, daß diese Therapie extrem gut toleriert wurde. „Keine Langzeit-Toxizität wurde in dieser Gruppe von Patienten innerhalb einer Nachbeobachtung von 61 Monaten seit Beginn dieser Behandlung beobachtet“. Da gab es keine Evidenz von behandlungsbezogener Blutverklumpung oder Bluten. Die Autoren fanden, daß diese Patienten meßbare Verbesserungen in mehreren verschiedenen Funktionen ihres Immunsystems aufwiesen, übereinstimmend mit der vorteilhaften Wirkung von Leukine auf das Immunsystem. Die Autoren schlossen daraus, dass bei Patienten mit androgenabhängigem biochemisch wieder aufgetretenen Prostatakrebs Leukine für eine Langzeitkontrolle der Erkrankung sorgen kann.

Obwohl diese Ergebnisse mit Leukine allein gut sind, bin ich ziemlich sicher, daß in einiger Zukunft, wenn unsere akademischen Institutionen schlußendlich Leukine allein gegenüber Leukine plus Thalidomid/Revlimid in einer Studie untersuchen werden, die Kombination als signifikant aktiver und wirksamer sich herausstellen wird, als Leukine allein.

Bei dem Prostatakrebs-symposium im Februar 2007 in Orlando, Florida, erläuterte die Kurzdarstellung (abstract) #229 eine Studie, in der Männer mit fortgeschrittenem, hormonrefraktärem Prostatakrebs (HRPC) mit Revlimid und Leukine behandelt worden sind. Die Autoren sind Garcia, J.R.; Rini, B.; Dreicer, R. et al.. Fünfundsechzig Prozent hatten metastatischen HRPC; die anderen 25% hatten steigende PSA-Werte ohne manifestierte Metastasen. Insgesamt erreichten 56% einen Abfall der PSA-Werte. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, daß die Revlimid- und Leukine-Dosierungen und das Therapieprotokoll, das in dieser Studie angewandt wurden, sich sehr von dem Protokoll unterschieden, das ich als das wirksamste für unsere Patienten herausgefunden habe. Aber eine 56%ige Ansprechrate für Männer mit hormonrefraktärem Prostatakrebs, deren Behandlung keine Chemotherapie eingeschlossen hatte, repräsentiert einen großen Fortschritt in der Fähigkeit, einen Prostatakrebs behandeln zu können.

In dem Abstract #15515, veröffentlicht bei dem ASCO Treffen im Mai 2007, wurde hierzu von Dreicer, R., et al. in einer Anschlußstudie berichtet. Insgesamt erfuhren 76% der

Patienten einen Abfall ihrer PSA-Werte. Es ist einfach wunderbar zu erfahren, daß deren Erfolgsrate sich verbesserte, verglichen mit dem früheren Bericht. Ich bin hoch erfreut und stolz, daß „Compassionate Oncology Medical Group“ jetzt, im November 2008, berichten kann, daß unsere Erfolgsrate mit der Anwendung des Prostatakrebs Antiangiogenem Cocktails (PCAAC) immer noch sehr nahe (wenn nicht sogar genau) 100% bei Männern mit hormonsensitiver Erkrankung erreicht. Sie können gern unsere Praxis anrufen und eine Kopie der Liste mit Freiwilligen anfordern, die etwas mehr als 80 Namen und Telefonnummern von Patienten enthält, die sich bereit erklärt haben, ihre Erfahrungen mit unseren verschiedenen Protokollen mit Ihnen zu diskutieren. Sie stehen bereit, um ihre Behandlungserfahrungen den Patienten zu erläutern, die den Wunsch haben, mehr über ihre eigenen Behandlungsoptionen zu erfahren.

Bevor Sie Ihre erste Dosis von Leukine anwenden, ist es für Sie erforderlich, sich bitte mit einer unserer medizinischen Assistentinnen, Mary oder Carla, in Verbindung zu setzen. Sie wird Ihnen sagen, wann Sie mit Leukine beginnen sollten und welche Dosis sie dabei anwenden sollten. Bitte ignorieren Sie die Dosisanweisung auf dem Beipackzettel und folgen Sie nur den Angaben, die Ihnen unsere Assistentinnen sagen, was Sie machen sollen. Wenn Sie die Dosis anwenden, die im Beipackzettel vorgesehen ist, wird dies mit Sicherheit fast immer zu unangenehmen Nebeneffekten führen. Nehmen Sie auf keinen Fall mehr, als das, was Ihnen unsere Assistentinnen anweisen zu nehmen. Sie werden Ihnen ebenfalls empfehlen, Tylenol, 650 mg, Benadryl, 50 mg und Zantac, 150 mg als eine Vormedikation 5 bis 15 Minuten vor der Leukinespritze einzunehmen. Diese Vormedikamente helfen das Risiko, Nebenwirkungen zu entwickeln, zu reduzieren oder zumindest die Schwere solcher Nebenwirkungen. Die üblichsten Nebenwirkungen bei der Gabe von Leukinen sind die Möglichkeiten, grippeähnliche Symptome zu entwickeln, wie z.B. Schüttelfrost, Fieber oder Muskelschmerzen. Diese Nebenwirkungen können eine oder mehrere Stunden nach der ersten Leukineinjektion erstmals auftreten und verlaufen nahezu immer mild und selbst begrenzend. Bei längerem Andauern verringert ein Absenken der Leukinedosis die Schwere dieser oder irgend welcher Nebenwirkungen.

Wenn Sie also eine Grippe bekommen und diese Symptome haben, dann ist dies nicht eine Vergiftung oder rührt von Viren her, sondern vielmehr schlägt Ihr Immunsystem zurück. Leukine stimuliert diese gleichen Arten von chemischen Reaktionen, daher kann es auch die gleichen Symptome hervorrufen. Wenn Sie Leukine vor dem Schlafengehen einnehmen und zunächst auch mit den Vormedikamenten (Tylenol, Benadryl und Zantac), fallen üblicherweise die Nebenwirkungen mild aus. Nach einer relativ kurzen Zeit verschwinden bei nahezu 100% der Patienten diese Nebenwirkungen vollständig.

Zantac wird nicht zur Hilfe bei Magenproblemen verschrieben. Körper. Benadryl und die meisten Antihistamine Medikamente blocken nur einen Rezeptor. Zantac blockiert den zweiten Typus des Antihistamine Rezeptors. Daher wenden wir Zantac nur wegen des Antihistaminevorteils an. Wenn Benadryl Probleme beim Wasserlassen verursachen sollte oder es zu schläfrig macht, können wir auch umschalten auf Zyrtec, das diese Nebenwirkung nicht hat. Da Benadryl vor dem Schlafengehen eingenommen wird, haben einige Patienten den Müdigkeitseffekt, der von dieser Medikation ausgeht, recht gern.

Sollten Sie also irgendwelche Symptome wie Fieber, Schüttelfrost oder Muskelschmerzen erfahren, dann nehmen Sie alle vier Stunden zwei extra starke Tylenol oder drei regulär starke Tylenol, aber nur sofern Sie dies benötigen. Nehmen Sie kein Aspirin oder entzündungshemmende Medikamente, wenn Sie Blutverdünnungs-Medikamente (Antikoagulantien) einnehmen müssen. Wenn Sie solche Antikoagulantien nicht einnehmen müssen, empfehlen wir drei Advil (200mg) oder ein ähnliches Ibuprofenprodukt zusammen mit jeder Tylenoldosis. Patienten, die Antikoagulantien einnehmen müssen, können auch Celebrex, 200mg, zweimal am Tag nehmen oder Schmerzmedizin, die nicht Aspirin oder nichtsteroidale Entzündungshemmer enthält. Nehmen Sie Celebrex nur dann ein, wenn Sie keine Gründe haben, Celebrex nicht zu nehmen. Beispiele für sichere Medikamente, die man auch dann einnehmen kann, wenn Sie Antikoagulantien einnehmen, schließen Produkte ein, wie: Darvocet-N 100, Trilisate, 750 mg, Tabletten und/oder Percocet. Selten kann Leukine Knochenschmerzen verursachen, insbesondere, wenn es die weißen Blutkörperchen zu hoch ansteigen lässt. Ibuprofen ist ziemlich wirksam, um diese Art der Knochenschmerzen zu verhindern, aber es ist ein NSAID (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug), daher können Sie es nicht einnehmen, wenn Sie Antikoagulantien nehmen müssen. Wenn nach den ersten Wochen der Behandlung mit Leukine keine Nebenwirkungen auftreten, können Sie beginnen, die Pre-Medikation zu verringern. Anfänglich nehmen Sie jeweils zwei der Pillen von Benadryl, Tylenol und Zantac, insgesamt also 6 Pillen. Nach mehreren Wochen können Sie also diese Zahl reduzieren auf 5 Pillen, in dem Sie nur noch eine Pille Tylenol oder eine Benadryl oder eine Zantac nehmen. In der darauf folgenden Woche (oder auch eher) können Sie weiter eine Pille der anderen Medikamente reduzieren und wieder eine Woche später (oder noch früher) nehmen Sie jeweils nur noch 3 Pillen, also von jedem Medikament eine, pro Nacht. Danach reduzieren Sie weiter eine Pille nach der anderen. Falls Nebenwirkungen sich wieder einstellen, können Sie die Vormedikation wieder steigern bis maximal jeweils zwei von jedem Medikament (6 insgesamt) und danach etwas langsamer die Dosis der Medikation abbauen.

Die einzige andere übliche Nebenwirkung von Leukine ist eine lokale Reaktion an der Einstichstelle der Injektion. Leukine bringt unser Immunsystem lokal in der Einstichstelle auf Touren. Sie könnten eine Beule entwickeln, die jucken könnte oder einige lokale Unannehmlichkeiten zur Folge haben kann. Wenn Sie alle 6 Vormedikationsspillen nehmen, dürften diese Nebenwirkungen nur begrenzt auftreten. Andere wirksame Maßnahmen, die Reaktionen an der Einstichstelle der Spritze zu reduzieren, schließt ein, die Anweisungen des Herstellers zu ignorieren und nur den Empfehlungen unserer medizinischen Assistenten zu folgen, wann und wie Ihre Injektion gegeben werden sollte. Das Bild, das zusammen mit Ihrer Leukine-Verschreibung geliefert wird, gibt vor, wie die Injektion in den Bauch oder den Oberschenkel gesetzt werden sollte. Bitte injizieren Sie nicht in den Oberschenkel, denn die Reaktionen sind üblicherweise dort viel schlimmer. Die Anweisung belehrt Sie, die Haut zu quetschen, um die Spritze zu setzen. Quetschen Sie nicht die Haut. Mary oder Carla wird Ihnen die Verfahren erläutern, die nach unserer Meinung am günstigsten für unsere Patienten sind. Die Anwendung eines wieder verwendbaren Eisbeutels an der Injektionsstelle für etwa 5 Minuten nach der Injektion hilft ebenfalls, eine ungünstige lokale Reaktion zu vermeiden.

Ein Typus der weißen Blutkörperchen, den Leukine erhöht, wird üblicherweise als Polys bezeichnet, kann aber auch Granulozyten genannt werden. Wenn eine Person, die Leukine erhält, in eine Notaufnahme kommt, um im Krankenhaus aufgenommen zu werden und wird von einem ihr fremden Arzt untersucht, der eine vollständige Blutuntersuchung vornimmt, wird das Ergebnis nahezu immer eine erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen aufweisen. Die komplette Blutuntersuchung wird auch eine Erhöhung bei den Polys ausweisen, also den Typ weißer Blutkörperchen, die den Arzt in der Notaufnahme vermuten lassen, daß Sie eine bakterielle Infektion haben. Leukine erhöht auch häufig einen Typus von weißen Blutkörperchen, die Eosophile oder EOs genannt werden. Dieser Typus weißer Blutkörperchen könnte bei Patienten mit einer Allergiehistorie und/oder einer parasitären Infektion erhöht sein. EOs sind mindestens bei einem Drittel unserer Patienten mit Leukine angestiegen, sie sind keine Krankheit und sollten daher ignoriert werden. Die meisten Ärzte sind nicht vertraut mit den Auswirkungen, die Leukine auf die verschiedenen Typen von weißen Blutkörperchen haben. Es ist wichtig für Sie, den Arzt zu informieren, daß Leukine die Anzahl der weißen Blutkörperchen **und** auch der Polys und häufig auch die Eosophile erhöht. Polys deuten auf eine bakterielle Infektion hin. Wenn Sie Ihren Arzt nicht darüber informieren, daß Sie Leukine anwenden und wie es die weißen Blutkörperchen, speziell die Polys und EOs beeinflusst, könnten Sie auf eine Krankheit hin behandelt werden, die Sie gar nicht haben. Das könnte dazu führen, dass Sie unnötiger Weise Medikamente erhalten, die wiederum ernsthafte Nebenwirkungen entfalten könnten. Bitte vergessen Sie nicht,

jedem Arzt, von dem Sie behandelt werden wollen, aus welchem Grund auch immer, zu sagen, daß Sie auch mit Leukine behandelt werden. Die Leukinewirkungen auf weiße Blutkörperchen verschwinden vollständig etwa 48 – 72 Stunden nach der letzten Dosis. Bitte führen Sie eine Kopie dieses Papiers mit sich, um es gegebenenfalls Ihrem Arzt zu zeigen.

In unserer Praxis, Compassionate Oncology Medical Group (COMG), haben die Reaktionen unserer Patienten heute bereits nachgewiesen, daß die Kombination von Leukine mit Revlimid und/oder Thalidomid deutlich wirksamer sind, als die Anwendung jeder der Medikamente allein, und zwar auf der Basis unserer Beobachtungen, anstelle darauf zu warten, bis ein prospektiver randomisierter Versuch durchgeführt ist, den Wissenschaftler benötigen, um ihre eigenen Schlußfolgerungen zu ziehen. Anstatt zwischen drei und sechs Jahren auf die Ergebnisse solcher Studien zu warten, werden unsere Patienten jetzt bereits damit behandelt, was wahrscheinlich erst in mindestens fünf oder mehr Jahren zum Behandlungsstandard wird. Taxotere erhielt die FDA-Zulassung für die Prostatakrebsindikation nicht vor Mai 2004. Ich habe im Sommer 1997 begonnen, meine Patienten mit Taxotere zu behandeln. Wenn ich darauf gewartet hätte, bis die FDA Taxotere für die Behandlung des Prostatakrebses genehmigt, würden viele meiner Patienten, die heute noch leben, denen es gut geht und deren Krebs sich in Remission befindet, nicht mehr mit einer einzigen dieser Aussagen beschrieben werden können. Prospektive, randomisierte, Placebo kontrollierte Doppelblind-Studien helfen uns, medizinische Fortschritte voranzubringen, sie helfen der Allgemeinheit, nicht unbedingt dem Einzelnen. Ich habe immer versucht, meine Patienten so zu behandeln, wie ich behandelt werden möchte, wenn ich ein Laie wäre und deren Krankheit hätte. Das bedeutet, jeden Patienten mit dem Therapieprotokoll zu behandeln, das am Effektivsten zu sein scheint und die besten Aussichten auf Erfolg hat, auf der Basis neuerer Entwicklungen, der Kenntnis des neuesten Standes der medizinischen Kunst, getragen von Einsicht, von Weisheit und gelegentlich einem Hauch von Intuition. Da jedes Behandlungsprotokoll eines Patienten sehr individuell gestaltet ist, justieren und modifizieren wir unsere Protokolle, so wie neue Informationen verfügbar gemacht werden, um die Vorteile neuer Erkenntnisse einzubringen, anstelle angekettet zu sein an ein unflexibles Protokoll einer Institution. Das ist einer der wesentlichen Gründe, weshalb ich nicht in der Lage bin, Wissenschaftler zu sein.....Ich glaube, daß die Bedürfnisse des Einzelnen (Sie, jeder individuelle Patient) schwerer wiegen, als die Bedürfnisse der Allgemeinheit. Die allgemeinen Standards könnten erfordern, daß man viele Patienten mit der Therapie „A“ behandelt, obwohl Sie nahezu sicher sind, daß Therapie „B“ besser ist. Das ist ein weiteres Beispiel das erläutert, wie in unserer Praxis die Bedürfnisse des Einzelnen schwerer wiegen als die Bedürfnisse für die Allgemeinheit. Ich

glaube, daß die individualisierte Feineinstellung der Medikamentendosis von Woche zu Woche für jeden Patienten, eine Erklärung für die reduzierten Nebenwirkungen (toxicities), wie auch für die weit überlegenen Responstraten und die Überlebendsstatistik, die wir sehen und deren sich die Patienten unserer „Compassionate Oncology Medical Group“ Praxis auch weiterhin erfreuen.

Und wie immer wünsche ich Ihnen
Glück,

alles Gute

ein langes und erfolgreiches Leben

Dr. Bob

P.S. Am Donnerstag, dem 22. Juni 2006 wurde ich wieder mit einem Enkelkind gesegnet. Meine Tochter Kimberly brachte ihr erstes Kind zur Welt, eine Tochter, Sophia! Mein siebtes Enkelkind.

P.P.S. Seit Juni 2006 (die Zeit der Entstehung des Originalpapiertes), wurde Dr. Bob mit zwei weiteren Enkelkindern gesegnet: Nummer 8 und 9, Ariella und Ezra.

®Triple Hormone Blockade, Triple Androgen Blockade und Finasterid Mainetnance are registered Trademarks of Robert L. Leibowitz, M.D.

Überarbeitet am 25.08.2008

** None of the above should be construed as medical advice or consultation, and anything discussed in this paper is meant for information only. All medical treatments, consultations, decisions and recommendations can only be made by the patient and his/her treating physician. There are side effects associated with all medicines, and the reader is reminded to discuss the risks, benefits, and alternatives of every medication with their prescribing doctor before taking any medicine.

** Nichts von dem vorher Gesagten sollte als ein medizinischer Ratschlag oder eine Konsultation ausgelegt werden und alles, was in diesem Papier diskutiert wurde, ist lediglich als Information anzusehen. Alle medizinischen Behandlungen, Konsultationen, Entscheidungen und Empfehlungen können nur von dem Patienten und seinem/seiner ihn behandelnden Arzt/Ärztin gegeben bzw. getroffen werden. Nebenwirkungen gehen mit allen Medikamenten einher und der Leser sei daran erinnert, die Risiken, Vorteile und Alternativen jeder Medikation mit seinem die Medizin verschreibendem Arzt zu diskutieren, bevor er sie einnimmt

Originaltitel:

Antiangiogenic Cocktail (AAC)

Übersetzt von Christian Ligensa
19.04.2010