

Leukämie Lymphom Aktuell

Förderkreis zur Bekämpfung von Leukämien, Lymphomen und anderen Blutkrankheiten bei Erwachsenen

SONDERAUSGABE

Digitalisierung und KI-basierte Entscheidungshilfe in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie und 30 Jahre Zusammen- arbeit mit der Leukämie Lymphom Liga e.V.

VORWORT DES MITHERAUSGEBERS

Rainer Haas

Mit dieser Sonderausgabe der Zeitschrift unserer Leukämie Lymphom Liga möchten wir noch einmal auf deren 30jähriges Bestehen zurückblicken.

Dies tun wir mit großer Freude und Dankbarkeit, denn diese von unserem Ehrenvorsitzenden Herrn Dr. Ehrhardt ins Leben gerufene Einrichtung folgte stets der von Erich Kästner formulierten Devise: „Es gibt nichts Gutes, außer man tut es“.

So erfuhr unsere Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, getragen von dem großen Engagement der unzähligen Mitglieder, Helfer und Unterstützer der Leukämie Lymphom Liga, nicht nur eine unschätzbare materielle, sondern auch jederzeit ideelle Unterstützung, um ihren Auftrag bei der Betreuung der Patienten zu verbessern. Im Mittelpunkt standen dabei die zahlreichen Aktivitäten, die es uns erlaubten, eine patientenorientierte Forschung zu verfolgen, welche nicht durch die öffentliche Hand oder Drittmittelgeber finanziert werden konnte. Darüber hinaus versteht sich die Leukämie Lymphom Liga als eine Plattform, auf der wir ganz im Sinne einer Selbsthilfegruppe den Patienten und Angehörigen in zahlreichen Veranstaltungen, zu denen auch traditionell unser Patientenstammtisch zählt, stets eine möglichst individuelle Beratung und Betreuungsangebote geben. Im Namen aller Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter unserer Klinik möchten wir unserem Vorsitzenden Herrn Prof. von Knop und dessen Stellvertreterin Frau Rost von Herzen dafür danken, uns Seite an Seite mit den unzähligen Unterstützern ein stets wohlwollender Wegbegleiter gewesen und dies auch in Zukunft zu sein.

Herzlichst Ihr

Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

INHALT

Digitalisierung und KI-basierte Entscheidungshilfe in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie und 30 Jahre Zusammenarbeit mit der Leukämie Lymphom Liga e.V.

Titel	Vorwort des Mitherausgebers Rainer Haas
Seite 3	Vorwort der Herausgeber Jan von Knop und Monika Rost
Seite 6	Digitalisierung und KI-basierte Entscheidungshilfen für Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie Rainer Haas, Thomas Schroeder und Ulrich Germing
Seite 10	Der methodische Einsatz von künstlicher Intelligenz in der Diagnose und Therapie des Myelodysplastischen Syndroms (MDS) Katharina von Knop
Seite 19	Myelodysplastische Syndrome (MDS)-Forschung in Düsseldorf seit 1982 Ulrich Germing
Seite 21	Next Generation Sequencing – Relevanz in der Klinik Stefanie Geyh, Christina Rautenberg, Paul Jäger und Thomas Schroeder
Seite 23	Blutstammzelltransplantation und zelluläre Immuntherapie am UKD Guido Kobbe und Rainer Haas
Seite 26	Digitale Biomarker können in der Zukunft helfen, die Sicherheit hämatologisch-onkologischer Therapien zu verbessern – die CoMMoD-CAST Studie Guido Kobbe und Malte Jacobsen
Seite 28	Selbsthilfegruppe Myelodysplastische Syndrome MDS-NET Deutschland e.V. Anne Conley
Seite 29	30 Jahre Zusammenarbeit zwischen der Leukämie Lymphom Liga e.V. und der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Universitätsklinik Düsseldorf Monika Rost, Viktoria Hein und Jan von Knop

VORWORT DER HERAUSGEBER

Jan von Knop und Monika Rost

Die digitale Transformation unserer Gesellschaft bietet für unser Gesundheitssystem Potentiale, die wir heute erst in groben Umrissen erkennen können. So gestalten beispielsweise die modernen Analyseverfahren, wie das Next Generation Sequencing oder die Methoden der Künstlichen Intelligenz unser Verständnis über die Entstehung der Krankheiten neu und helfen, neue diagnostische und therapeutische Methoden zu entwickeln. Dank dieser Methoden können schon heute individuelle Profile von Tumorerkrankungen erstellt werden und individuelle Therapieprofile bis hin zur personalisierten Krebstherapie entwickelt werden. So stellte kürzlich der Bundesminister für Gesundheit, Jens Spahn, in einem Zeitschriftenaufsatz fest: „Die digitale Transformation in der Medizin muss jetzt gestaltet werden“.

Wir haben uns daher entschlossen, in diese Ausgabe der Leukämie Lymphom Aktuell schwerpunktmäßig über die Forschungen der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität während der letzten 30 Jahre mit besonderem Blick auf den Einsatz digitalisierter Methoden zu berichten. Aufgrund dieser Schwerpunktbildung wird dieses Heft in Herausbergemeinschaft mit dem Direktor der Klinik, Prof. Dr. med. Rainer Haas, erscheinen. Sein Vorwort zu dieser Sonderausgabe ist unserem Vorwort vorangestellt. Prof. Dr. Haas hat mit den Mitautoren PD Dr. med. Thomas Schroeder und Prof. Dr. med. Ulrich Germing auch den zentralen Beitrag dieses Heftes über „Digitalisierung und KI-basierte Entscheidungshilfe für Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie“ verfasst.

Der Einführung in die Beiträge in diesem Heft möchten wir eine kurze Darstellung der Tätigkeit der Klinik voranstellen. (siehe auch Homepage <https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-haematologie-onkologie-und-klinische-immunologie>)

Die Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf hilft Menschen mit Blutkrankheiten, Krebserkrankungen und Krankheiten des Immunsystems. Die Schwerpunkte liegen in der Behandlung bösartiger Erkrankungen des Blutes, des Knochenmarks und der Lymphknoten.

Sowohl die Therapie als auch die Diagnostik hämatologischer Erkrankungen stellen bezüglich der personellen und technischen Ausstattung von Stationen, Ambulanzen und Laboren besondere Ansprüche. Zur Basisdiagnostik und weiterführenden Untersuchung und Erforschung hämatologischer Erkrankungen unterhält die Klinik Speziallabore, in die auch andere Krankenhäuser und Arztpraxen der Region Untersuchungsmaterial einsenden. Moderne immunzytologische und molekularbiologische Untersuchungsmethoden bilden dabei gemeinsam mit der klassischen Zytomorphologie die Grundlage der Diagnostik aller Erkrankungen des Blutes und des Knochenmarks. Ein besonderer Schwerpunkt der Labore der Klinik ist die Diagnostik von akuten sowie chronischen Leukämien, Myelodysplastischen Syndromen und von Lymphomen sowie dem Multiplen Myelom.

Die Effizienz der medizinischen Forschung steigt, wenn möglichst viele Daten über den Verlauf der Krebserkrankung eines Patienten erfasst, geordnet und mit Daten anderer Patienten unter Einhaltung der Datenschutzrichtlinien vernetzt werden. Mit der steigenden Anzahl der Datensätze, die optimal im Millionenbereich liegen, wächst das Verständnis für die Erkrankung und macht die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien möglich.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Die Fülle der Daten, die im Rahmen der molekularen Diagnostik und Therapie erhoben werden, sind für große Patientengruppen mit herkömmlichen Mitteln der Informatik nicht mehr zu bewältigen. Zu Hilfe kommen Methoden der künstlichen Intelligenz, in die Frau Dr. phil. Katharina von Knop in dem Beitrag „Der methodische Einsatz von künstlicher Intelligenz in der Diagnose und Therapie des Myelodysplastischen Syndroms (MDS)“ einführen wird.

Einen Schwerpunkt unserer Klinik bildet die international beachtete klinische epidemiologische und molekularbiologische Forschung bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS). In Düsseldorf wird das weltweit größte Register von MDS-Patienten geführt. Über den Aufbau dieser weltweit größten Datenbank über an MDS erkrankte Patienten berichtet Prof. Dr. med. Ulrich Germing in seinem Aufsatz „Myelodysplastische Syndrome (MDS)-Forschung in Düsseldorf seit 1982“. Auf dieser Grundlage überprüft die Klinik in breit angelegten Studien den Erfolg verschiedener Therapien für die einzelnen Krankheitsstadien. Die großen Erfolge auf diesem Gebiet haben dazu geführt, dass die Klinik seit 1999 den international anerkannten Titel „MDS-Center of Excellence“ führt.

In das Thema „Next Generation Sequencing – Relevanz in der Klinik“ führen PD Dr. med. Thomas Schroeder, Dr. med. Stefanie Geyh, Dr. med. Christina Rautenberg und Dr. med. Paul Jäger ein. Die Autoren beschreiben ihre Forschungen im Hämatologischen Forschungslabor auf dem Gebiet der Myelodysplastischen Syndrome mit Hilfe der hochmodernen Gen-Sequenzierungsverfahren.

Prof. Dr. med. Guido Kobbe und Prof. Dr. med. Rainer Haas beschreiben in ihrem Aufsatz „Blutstammzelltransplantation und zelluläre Immuntherapie im UKD“ die Behandlung der Patienten im Rahmen aggressiver Behandlungsformen wie der Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer oder allogener Blutstammzelltransplantation. In einem weiteren Aufsatz beschreibt Prof. Dr. med. Guido Kobbe mit Koautor Dr. med. Malte Jacobsen neue Methoden, wie mittels der künstlichen Intelligenz Biomarker die Sicherheit hämatologisch-onkologischer Therapien verbessern können.

Auf dem Gebiet der Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation verfügt die Klinik über langjährige Erfahrung. In Nordrhein-Westfalen war sie bereits in den 1980er Jahren neben der Universitätsklinik Essen die zweite Klinik, die diese Therapie anbieten konnte. Seit 1989 wurden hier bereits bei mehr als 1.500 Patienten eigene oder fremde Blutstammzellen übertragen. Das zentrale Anliegen der Klinik ist die weitere Verbesserung der Transplantationsverfahren und Vermeidung schwerer Nebenwirkungen. So können heute dank fortschrittlicher Behandlungsstrategien auch bei älteren Patienten und bei Patienten mit Begleiterkrankungen Blutstammzelltransplantationen erfolgreich durchgeführt werden.

Die Forschungsinhalte der Klinik sind eng mit der Patientenversorgung verbunden. Ziel ist die schnelle Umsetzung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der klinischen Anwendung. Durch die Forschungsprojekte haben viele Patienten die Möglichkeit, frühzeitig an innovativen Therapien teilzuhaben und dabei zum Beispiel neue noch nicht zugelassene Medikamente zu erhalten. In diesem Prozess spielen die Selbsthilfe-Gruppen eine immer wichtigere Rolle. Über die Tätigkeit der deutschlandweiten Aktivitäten der Selbsthilfegruppe der MDS-Patienten berichtet die Vorsitzende des Vereins MDS-NET Deutschland e.V., Anne Conley.

Den Schlusssatz dieser Sonderausgabe der LL Aktuell bildet unser Beitrag „30 Jahre Zusammenarbeit zwischen der Leukämie Lymphom Liga e.V. und der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie“.

An dieser Stelle möchten wir allen Ärzten, Pflegekräften und administrativ Tätigen der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie im Namen aller ehrenamtlichen Kolleginnen und Kollegen des Vereins MDS-NET Deutschland e.V. und der Leukämie Lymphom Liga e.V. für ihren beispielhaften Einsatz bei der Betreuung unserer Patienten herzlich danken.



Monika Rost
2. Vorsitzende

Leukämie Lymphom Liga e.V.



Prof. Dr. Jan von Knop
1. Vorsitzender

Leukämie Lymphom Liga e.V.

DIGITALISIERUNG UND KI-BASIERTE ENTSCHEIDUNGSHILFEN FÜR PATIENTEN MIT MYELODYSPLASTISCHEM SYNDROM IN DER KLINIK FÜR HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE UND KLINISCHE IMMUNOLOGIE

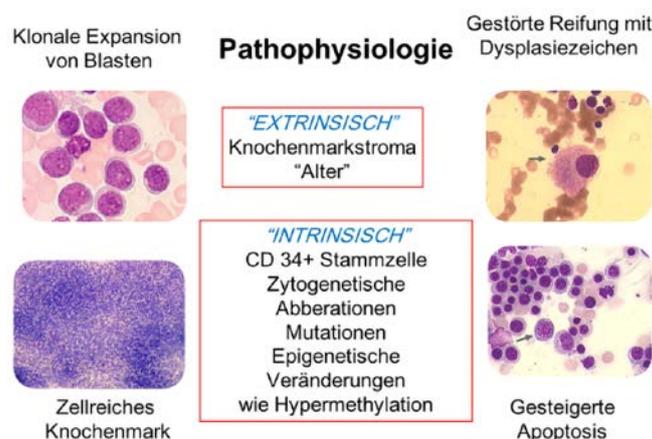
Rainer Haas, Thomas Schroeder und Ulrich Germing

Einleitung

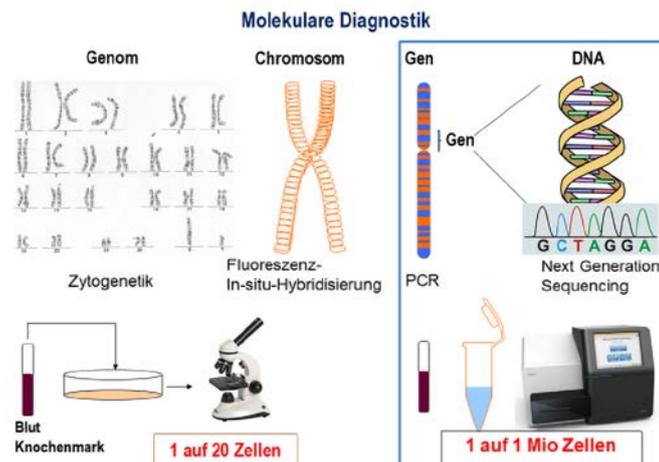
Bei den im Folgenden skizzierten Projekten geht es prinzipiell darum, mit Hilfe von Werkzeugen der Künstlichen Intelligenz die bei der Betreuung unserer Patienten gewonnen Erkenntnisse, Ergebnisse und medizinischen Daten für Verbesserungen bei der Diagnostik und Therapie nicht nur individuell für diese besser nutzbar zu machen, sondern auch für zukünftige Patienten mit dieser Erkrankung. Voraussetzung für ein solches Gelingen ist eine interdisziplinäre und interfakultäre Zusammenarbeit von Kliniken und Forschungseinrichtungen, wofür der Campus der Heinrich-Heine-Universität (HHU) sehr gute Bedingungen bietet. Der Kooperation zwischen den Mitgliedern der medizinischen und mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät kommt dabei eine Schlüsselrolle zu, denn diese verfügen über ein reiches Repertoire an Methoden, Technologien und bioinformatischem Know-how und schaffen so die Grundlage für eine translationale, dem Patienten dienende klinische Forschung. Selbstverständlich sind die klinisch-wissenschaftlichen Projekte und daraus resultierenden Behandlungsformen in einem juristischen und ethischen Rahmen fest verankert.

KI-basierte Prognoseabschätzung bei Myelodysplastischen Syndromen

Die Myelodysplastischen Syndrome, die nach alter Lesart auch als „Präleukämien“ bezeichnet wurden, bilden eine Gruppe maligner Neoplasien des blutbildenden Systems. Es gibt angesichts der Heterogenität der unterschiedlichen MDS-Subtypen kein allgemeingültiges Konzept einer ursächlichen Entstehungsgeschichte. Neben exogenen Umwelteinflüssen, Schadstoffen, zu dem auch das Nikotin gehört, mag allein das Lebensalter mit der damit einhergehenden erhöhten Wahrscheinlichkeit der Mutagenese ein Risikofaktor sein. Letztlich findet sich im Genom der dysplastischen Stamm- und Progenitorzellen – in Abhängigkeit von der Tiefe und Sensitivität unserer zytogenetischen und molekularbiologischen Methoden – eine stetig steigende Zahl genetischer Veränderungen (Aberrationen), auf die wir noch zu sprechen kommen. Dazu zählen auch Veränderungen auf epigenetischer Ebene, die insbesondere das Methylohm der Zelle betreffen.



In den letzten Jahren gelangten wir zu einem immer besseren Verständnis der für ihre Entstehung verantwortlichen Veränderungen auf genetischer und molekularer Ebene. Im Zeitalter der „personalisierten“, „individualisierten“ oder auch „gezielten (targeted)“ Medizin sind wir dabei auf der Suche nach dem spezifischen genetischen Fingerabdruck der Krebszelle, um den individuellen Verlauf der Erkrankung - über eine bis dahin auf den üblichen klinischen Parametern statistisch basierte Prognose hinaus – nicht nur besser vorhersagen zu können, sondern auch zielgerichteter behandeln zu können.

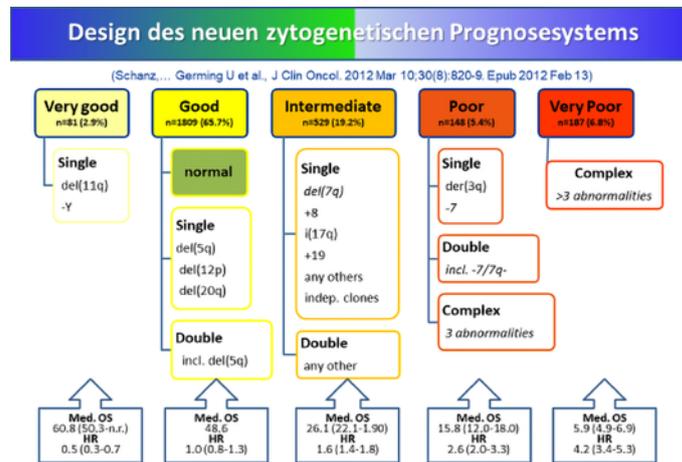


Diese Form einer Vorhersage, auch als Prädiktion bezeichnet, bedarf bei dem Patienten des Nachweises eines molekularen Markers, der Rückschlüsse auf das wahrscheinliche Ansprechen auf eine darauf gerichtete Therapie erlaubt. Ungeachtet einer solchen individuellen molekular-basierten Prädiktion bleibt die Frage nach der Prognose, also nach dem Ausgang der Erkrankung, seit Menschengedenken ein beherrschendes Thema, zumal wenn es sich um eine potentiell tödlich verlaufende Erkrankung handelt.

Blicken wir zunächst auf eine Ära zurück, in der es weder Chemotherapie, Antibiotika oder Bluttransfusionen gegeben hat. In jener Epoche war die Prognose eines Patienten mit schweren Knochenmarkerkrankungen äußerst schlecht und einfach zu stellen, da die Erkrankung ohne die Möglichkeit adäquater Behandlung innerhalb weniger Tage bis Wochen durch Infektionen oder Blutungen zum Tod geführt hat. Spricht man also von der Prognose eines Patienten, so kann diese Frage immer nur im Zusammenhang mit den zum jeweiligen Zeitpunkt verfügbaren Therapien betrachtet werden. Dafür muss man über eine möglichst große Zahl an Patienten mit einer genau definierten Erkrankung verfügen, von denen die relevanten Daten bezüglich des Ansprechens auf eine Therapie und der Überlebenszeit bekannt sind. Wir sprechen also von einem statistischen Prozess, der auf der Grundlage einer ausreichend großen Datensammlung valide Rückschlüsse auf das Schicksal einer möglichst homogenen Gruppe von Patienten zulässt.

Auf eine solche Datensammlung blicken wir hier in Düsseldorf, denn die systematische Erfassung von Patienten mit MDS durch die Düsseldorfer MDS-Arbeitsgruppe begann in den frühen 80er Jahren und führte zum weltweit größten Register von Patienten mit dieser Erkrankung. Aktuell sind darin die Stammdaten von etwa 8.600 Patienten enthalten. Zu Anfang erfolgte auf dieser Datenlage fußend die Prognoseabschätzung auf der Grundlage klinischer Parameter, wie Alter, Ausmaß der Anämie, dem Prozentsatz der Blasten im Blut oder Knochenmark. Inzwischen konnte die Arbeitsgruppe um Professor Ulrich Germing zur Abschätzung der Prognose immer subtilere Systeme mit Multiparameter-Scores entwickeln, die in den letzten Jahren um genetische und molekularbiologische Analysen erweitert wurden.

Fortsetzung auf der nächsten Seite



Um dieser Entwicklung gerecht zu werden, etablierten wir unter seiner Federführung im Rahmen eines Netzwerkverbunds eine Bio-Bank, in welcher die Proben von Blut und/oder Knochenmark der Patienten gesammelt werden. So wird es möglich, im Kontext von retrospektiv aufkommenden Fragen mithilfe neuer Methoden klinisch relevante Fragen beantworten zu können. Mit anderen Worten, das Register ist kein statisches Datenerfassungssystem, sondern ein ständig sich weiterentwickelndes Instrument, um den sich verändernden Anforderungen bezüglich der Parameter und deren Qualität gerecht zu werden. Im Augenblick arbeiten wir an der Etablierung einer für KI-basierte Analyseverfahren geeigneten Datenbank zur Erfassung und Archivierung der oben skizzierten klinischen Daten, hämatologischen Spezialparametern sowie der Ergebnisse molekularer Analysen („Big Data“) mittels „Next Generation Sequencing“ (NGS).

KI-Projekt II: KI-basierte dynamische Prognoseabschätzung bei Myelodysplastischen Syndromen

Voraussetzung für eine dynamische KI-basierte Prognoseabschätzung sind die kontinuierliche Gewinnung und Verfügbarkeit einer sehr großen Menge an Daten von vielen Patienten mit klar definierter Diagnose. So streben wir an, mit Hilfe von „Machine Learning“ neue, über die analoge Statistik hinausgehende, für die Prognose relevanten Zusammenhänge zu finden. Darauf basierend erwarten wir individuell besser geeignete Therapieentscheidungen. Grundlage dafür ist unser MDS-Register mit seinen rund 8.600 Patienten, die für die Schaffung eines Trainings- und Validierungssets benutzt werden können. Das Register enthält klinische Daten, wie das Alter, Zeitpunkt der Diagnose inklusive des Subtyps des MDS, den Beginn und die Art einer möglichen Behandlung, den Erfolg und dessen Dauer sowie als entscheidenden Endpunkt die Lebensdauer. Je mehr Datensätze für jeden der darin erfassten Patienten kontinuierlich dort eingespeist werden und für aktualisierte Rechenoperationen zur Verfügung stehen, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse ein signifikantes Niveau erreichen.

Ausblick

In welche prognostische Zukunft blicken wir also von heute aus? Unser molekulares Krankheitsverständnis wie bei dem MDS wird sich stetig vertiefen und so den individuellen „genetischen Fingerabdruck“ nicht nur immer einzigartiger, sondern auch genauer machen. Vor diesem Hintergrund gehen unsere Bestrebungen mehr und mehr in die Richtung, für jeden einzelnen Patienten mit MDS nach Diagnosestellung eine individuelle, dem Alter und der Komorbidität gemäße Behandlung auszuwählen. Zu diesem Zeitpunkt der Erstdiagnose lässt sich für diesen Patienten eine auf der retrospektiven Analyse von

Behandlungsdaten fußende Prognose ermitteln, die wir als statische Größe betrachten können. Mit Beginn der Behandlung beginnt eine neue Phase, betreten wir eine neue individuelle Prognoseplattform, wobei wir im Verlauf der Behandlung eine Vielzahl von Parametern und Daten erfassen und in eine Datenbank einpflegen werden. Solche Ergebnisse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit der aktuellen Therapie werden auf der Basis körperlicher Untersuchungen sowie mittels üblicher klinischer Laboranalysen sowie bildgebender Verfahren gewonnen. Ergänzend spiegeln die molekularbiologischen Ergebnisse die Wirksamkeit der gewählten Therapie mit sehr hoher Sensitivität wider. Durch die kontinuierliche Aufzeichnung entsteht eine zeitabhängige dynamische Bewertung der Behandlung, die umso besser und präziser wird, je größer und vollständiger die zur Berechnung verfügbaren Daten eines Patienten sind. Auf diese Weise entsteht ein lernendes System mit dem Ziel, eine individualisierte Therapie durchzuführen, welche eine maximal spezifische Wirksamkeit bei einem Minimum an Organtoxizität ermöglicht. Ungeachtet des skizzierten technologischen Fortschritts bleibt der Patient aber vor allem ein von Geist und Seele getragenes Wesen, dessen individuelle Wünsche nach einer anthroposophisch ganzheitlichen Beratung oberste Priorität haben, in die kein KI-gestützter Algorithmus eingreifen kann.



Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas
Direktor der Klinik

Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum



PD Dr. med. Thomas Schroeder
Geschäftsführender Oberarzt

Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum



Prof. Dr. med. Ulrich Germing
Leitender Oberarzt, stellvertretender Direktor der Klinik

MDS Register, Diagnostik, Epidemiologie, Prognoseforschung

Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum

DER METHODISCHE EINSATZ VON KÜNSTLICHER INTELLIGENZ IN DER DIAGNOSE UND THERAPIE DES MYELOYDYSPLASTISCHEN SYNDROMS (MDS)

Katharina von Knop

Ausgangslage

Künstliche Intelligenz ist eine der fortschrittlichsten und differenziertesten Methoden der Informatik. Erst in jüngster Zeit, nach den technologischen Fortschritten in jüngster Zeit durch neue Softwarewerkzeuge zur Verarbeitung großer Datenmengen (Big Data), stark gestiegene Rechenleistung der Computer, leistungsfähigere und besserer Algorithmen blühte diese Disziplin der Informatik auf.

Heute werden auf der Grundlage von Tausenden oder Millionen von Datensätzen mit den Methoden der KI Eintrittswahrscheinlichkeiten für Ereignisse und neue bisher unbekannte Muster, Beziehungen, Wege und Ergebnisse ermittelt.

Auf der Grundlage von Tausenden oder Millionen von Datensätzen (Big Data) werden Eintrittswahrscheinlichkeiten sehr schnell berechnet und selbstständig neue bisher unbekannte Ergebnisse identifiziert.

In dem Bereich KI und deren Einsatz in Medizin wird sehr viel geforscht in der Hoffnung, dass man dieser Form der Datenanalyse schneller präzisere Diagnosen und treffsichere Therapien findet mit dem Ziel in ferner Zukunft vielleicht sogar personalisierte Medizin entwickeln zu können um Menschenleben zu retten und Kosten zu sparen. Dies gilt auch für die KI-Forschung bei MDS.

Eine Forschungsleitenden Hypothesen ist, dass je früher und präziser die ersten Warnzeichen von MDS beim Menschen erkannt werden und je früher und präziser die optimale präventive Therapie und Krankheitstherapie identifiziert und eingeleitet werden kann, desto größer sind die Überlebenschancen. Hinzu kommt, dass der Diagnose-Prozesse gerade bei der heterogenen Erkrankungen MDS sehr ressourcenintensiv ist. So kann es sein, dass der Weg zu den fachlich versierten Hämatologen und Onkologen ein langer ist, bevor dort mit der Diagnostik begonnen werden kann.

Deshalb wird große Hoffnung auf die Methoden der künstlichen Intelligenz gesetzt. Das Ziel ist, die beim Patienten erhobenen Daten schneller, präziser und vor allem komparativ mit Tausenden und gar Millionen von anderen Patientendaten auszuwerten.

Diese Auswertungen sollen in früheren Stadien der Erkrankung typus-spezifisch präzise, nach dem aktuellen Stand der globalen wissenschaftliche Forschung wirksamere Therapie - Entscheidungen ermöglichen. Die Methoden der künstlichen Intelligenz werden als ein möglicher Schlüssel zur Lösung der zunehmenden Vielfalt klinisch relevanter molekularer Marker und Befunddaten bei MDS angesehen. Die Hoffnung ist noch völlig unbekannte Muster, Beziehungen, Wege und Ergebnisse zu identifizieren um Diagnose- und Therapieauswahl-Prozesse schneller, präziser und gar revolutionärer Natur zu treffen.

MDS Myelodysplastische Syndrome und seine Herausforderungen für die Diagnostik und Therapie

Eine besondere Herausforderung für den Einsatz von KI bei MDS ist das Krankheitsbild, dass MDS zu einer diagnostischen Herausforderung machen kann. Myelodysplastische Syndrome umfassen eine heterogene Gruppe von klonalen Blutstammzellerkrankungen mit variablem klinischem Verlauf und Neigung zur leukämischen Transformation. Die Symptome, an denen Patienten mit MDS in unterschiedlicher Ausprägung leiden, sind nicht pathognomonisch für die MDS, sondern können bei einer Vielzahl hämatologischer Erkrankungen vorliegen und sind Folge der hämatopoetischen Insuffizienz (z.B. Anämie,

Neutropenie oder Thrombozytopenie). Die Unspezifität der Symptome sowie die Überlappung mit anderen hämatologischen Krankheitsbildern können für die Ärzte im klinischen Alltag eine hohe diagnostische Herausforderung darstellen.

Neben der Diagnosestellung, die vor allem auf der mikroskopischen Beurteilung des Blutes und Knochenmarkes sowie zytogenetischen und molekulargenetischen Befunden beruht, ist die Prognosestellung für den individuellen Patienten und die Auswahl einer geeigneten Therapie essentiell. Diese erfolgt heutzutage überwiegend manuell auf Basis verschiedener Datenquellen und Formatierungen. Auch die Prognoseerstellung erfolgt aktuell durch manuelle Analyse einiger klinischer Faktoren, die in den Risikoscores IPSS und IPSS-revised zusammengefasst sind. Diese werden von Ärzten berechnet. Daneben fließen weitere klinische Faktoren, wie Alter, Therapiewunsch, Spenderverfügbarkeit etc. in die Entscheidung für eine Therapie ein. Außerdem werden noch weitere Faktoren, wie z. B. genetische Faktoren, die in der Literatur hinterlegt sind und auf Analysen von Patientendaten/registern beruhen, hinzugezogen. Aufgrund der Verbesserung der molekularbiologischen Charakterisierungen besteht die Herausforderung diese Befunde in den Entscheidungsprozess mit einzubauen.¹⁾

Diese Methode der Diagnose und Prognose ist sehr zeitintensiv, beschränkt auf die Vorort verfügbaren bzw. zugänglichen Daten, deren Qualität und unterliegt den Stärken aber auch Schwächen der menschlichen Entscheidungsfindung. Hinzu kommt die schnell steigende Anzahl an MDS-Typologien, deren Therapieformen und deren variable Wirkungen bei den Patienten. Darüber hinaus fordert der klinische Alltag eine sehr hohe kognitive Last seitens der medizinischen Entscheidungsträger. Hinzu kommt, dass jede menschliche Entscheidungsfindung von 186 Heuristiken unterbewusst beeinflusst wird.

In der Wissenschaft ist das Entscheidungsverhalten von Richtern sehr umfassend untersucht worden. Zahlreiche Studien kommen zu dem Schluss, dass richterliche Entscheidungen hochgradig variable sind, diese häufig sich selbst widersprechen und im Falle von Ermessensfreiheit reines Glück oder Pech die bestimmenden Determinanten sind. Bereits Faktoren wie der Blutzuckerspiegel oder auch wann die letzte echte mentale Pause stattgefunden haben, führen bereits zu deutlichen Entscheidungsunterschieden. Prof. Jonathan Levav, Prof. Shai Danziger und Liora Avnaim-Pesso analysierten mehr als 1.000 Bewährungsentscheidungen von acht erfahrenen Richtern in Israel. Nach einer Snack- oder Mittagspause erhielten 65 Prozent der Fälle eine Bewährung. Die Rate der positiven Entscheidungen fiel dann innerhalb jeder Entscheidungssitzung allmählich, manchmal bis auf null, und kehrte nach einer Pause auf 65 Prozent zurück.²⁾

Natürlich folgt eine MDS- Entscheidungsfindung einer definierten Triage und findet unter Einbeziehung von Fachkollegen und Konsilien statt. Trotz der angewendeten Entscheidungsmethoden und Perfektionierung der Verfahrensabläufe können diese nicht immer jede menschliche oder persönliche Schwäche ausschließen oder kompensieren. Aus diesen Gründen wird viel

Fortsetzung auf der nächsten Seite

1) Siehe hierzu: James M. Foran, Jamilie Shammo, Clinical Presentation, Diagnosis, and Prognosis of Myelodysplastic Syndromes, *The American Journal of Medicine* 2012 125, S6-S13DOI: (10.1016/j.amjmed.2012.04.015, Bejar R Advances in Personalized Therapeutic Approaches in Myelodysplastic Syndromes., *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Nov;17(11.5): 1444-1447. doi: 10.6004/jnccn.2019.5032.

Mufti GJ1, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, Cazzola M, Fenaux P, Germing U, Hellström-Lindberg E, Jinnai I, Manabe A, Matsuda A, Niemeyer CM, Sanz G, Tomonaga M, Vallespi T, Yoshimi A; International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica.* 2008 Nov;93(11):1712-7. doi: 10.3324/haematol.13405. Epub 2008 Oct 6.

2) Shai Danziger, Jonathan Levav, and Liora Avnaim-Pesso Extraneous factors in judicial decisions, *PNAS*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, <https://www.pnas.org/content/108/17/6889.short>.

Hoffnung auf Entscheidungsunterstützungssysteme auf der Grundlage von künstlicher Intelligenz gesetzt. Diese sollen, so die Hoffnung, die individuelle patientenspezifische Prognose durch u.a. prädiktive Risikomodellen verbessern sowie dabei helfen, die optimal passende Therapie zu identifizieren.

Die Daten sind die Grundlage der künstlichen Intelligenz

Die Anwendung der Methoden der künstlichen Intelligenz benötigen eine qualitativ sehr gute Datenbasis, um verwertbare Ergebnisse zu berechnen. Diese Datenbasis umfassen in erster Linie die Ergebnisse der Labore, semantische Beschreibungen und Fallbeschreibungen und Daten aus der Fachliteratur. Die Daten müssen korrekt, vollständig und authentisch sein. So sollten zum Beispiel alle Messwerte und auch relevante Umgebungsdaten wie zum Beispiel die Uhrzeit der Datenerhebung nach definierten Standards erfolgen. Der gesamten Datensatz eines Patienten sollte eindeutig zuordbar sein, auch wenn alle personenbezogenen Daten nach gesetzlichen Anforderungen der DSGVO entfernt und somit anonymisiert oder pseudonymisiert worden sind. Dies ist wichtig, um die Ergebnisse einer KI-Software überprüfen zu können.

Auch wird eine große Anzahl von sehr guten vollständigen Datensätzen im mindestens fünfstelligen Bereich benötigt, die für die Schaffung eines Trainings- und Validierungssets benutzt werden können. Das Düsseldorfer MDS-Register kann perspektivisch durch weiteren Ausbau und internationale Vernetzung zu einer solchen Datensammlung werden.

Neben der Anzahl von Datensätzen ist die Datenqualität wichtig. Große Ausreißer in Folge von falscher Dateneingabe werden zwar sichtbar und können korrigiert werden, anders verhält es sich mit minimalen Abweichungen oder Unschärfen. Bei einer häufigen Anzahl können diese Unschärfen starke Auswirkungen für die wissenschaftliche und medizinische Belastbarkeit des Ergebnisses haben. Dieses Risiko besteht besonders bei semantischen Daten aber auch nicht präzisen mathematischen Berücksichtigung von unvollständigen Datensätzen. Zu Reduzierung dieses Problem sind präzise Dateneingabe-Definitionen und eine Eingabe-Disziplin mit Kontroll-Verfahren erforderlich.

Algorithmen ermöglichen die Rechenleistung von künstlicher Intelligenz

Angenommen eine solche Datenbasis ist vorhanden, werden Algorithmen eingesetzt und auf diese Datenbasis angewendet. Ein Algorithmus ist immer eine Abfolge von mathematischen Operationen, wie zum Beispiel: Statistik, Algebra, Analysis, Arithmetik und Gleichungen, die in den Code einer Computersprache umgewandelt wird.

Natürlich stellt sich die Frage was Algorithmen sind und was diese leisten können. Nicholas Diakopoulos³⁾ unterscheidet pragmatisch zwischen vier Hauptkategorien von Algorithmen.

Priorisierungs-Algorithmen werden angewendet, wenn Sie zum Beispiel auf einem der Hotelportale nach einem Zimmer suchen und eine sortierte Liste angezeigt wird. Diese Listen sind zum Beispiel nach der Entfernung zum Hauptbahnhof oder dem Preis sortiert. So wird bei der Diagnose von Leukämie die visuell krankhaft veränderten weißen Blut-Körperchen höher priorisiert als zum Beispiel das Fehlen von Symptomen, wie zum Beispiel vergrößerte Lymphknoten.

3) N. Diakopoulos, Algorithmic Accountability reporting: On the Investigation of Black Boxes, Tow Center for Digital Journalism, Columbia University. July 10, 2017.

Die Klassifizierungs-Algorithmen ordnen Daten in entsprechende Klassen ein. Durch Klassifizierung können die Anteile an roten und weißen Blutkörperchen sowie Blutplättchen und auch deren prozentuale Verteilung und das Aussehen der verschiedenen weißen Blutzellen (Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten) in Klassen eingeteilt werden.

Assoziierungs-Algorithmen suchen nach Verbindungen in den Ausprägungen von Datenpunkten. Vielleicht ist Ihnen der Unterpunkt bei Amazon mal aufgefallen, der den Titel trägt „Kunden, die das Buch X gekauft haben, kauften auch Buch Y“, dies ist eine Leistung von Assoziierungs-Algorithmen. Da zum Beispiel nicht bei allen Patienten ein verändertes Blutbild vorliegt, kann eine Verbindung zu den erhobenen Daten einer Knochenmarksuntersuchung nicht durch einen Assoziierungs-Algorithmus hergestellt werden.

Filterungs-Algorithmen entfernen unwichtige Informationen und berücksichtigen dabei die Ergebnisse von Assoziierungs-, Klassifizierungs- und Priorisierungs-Algorithmen. Diese Filter sind zum Beispiel wichtig, wenn die genau Typologie der Leukämie berechnet werden soll.

Die Berechnungen durch Algorithmen können entlang der diagnostischen Prozesskette eingesetzt werden.

- Frühdiagnose von MDS
- Entscheidungsunterstützung welche präventive Therapie bei der spezifischen Typologie die Wahrscheinlichkeit der Wirksamkeit steigert
- Prognose unter Einsatz von Vorhersagemodellen zur Risikostratifizierung
- Frühdiagnose von Leukämie

Regalbasierte und selbstlernende Algorithmen

Algorithmen können in zwei Hauptparadigmen eingeteilt werden. Der erste Typus ist regelbasiert. Diese Regeln werden von den Hämatologen und Genetikern in Zusammenarbeit mit Datenwissenschaftlern definiert. Diese Regeln sind immer eindeutig und können mit einem Kochrezept als Metapher verglichen werden. Komplizierter und spannender sind selbstlernenden Algorithmen. Diese Algorithmen werden auch als Machine-Learning, Deep-Learning unter den Oberbegriff künstliche Intelligenz gefasst.

Auf der Grundlage einer Datenbasis definiert man ein Ziel und gibt dem System eine Rückmeldung, wenn es sich auf dem richtigen Weg befindet. Diese Rückmeldung erfolgt durch den Menschen. Den Weg sucht sich das System selbst. Diese Suche wird als selbstlernend bezeichnet. Das „Selbstlernen“ oder auch Machine Learning ist in vier Unterkategorien unterteilt: überwachtes und unbeaufsichtigtes Lernen, verstärktes Lernen und tiefes Lernen (Deep Learning).

Bei überwachtem Lernen (Supervised Learning) werden Vorkenntnisse wie ein Datensatz mit historischen Daten in das System eingegeben und mit diesen Daten wird mit der Maschine trainiert, um Vorhersagen für die zukünftigen Datenpunkte zu treffen. Unüberwachtes Lernen ist, wenn die Maschine ungefilterte Rohdaten erhält. Die Maschine kategorisiert und klassifiziert die Daten anhand von Mustern, die durch verschiedene Techniken wie Computer Vision, visuelle Erkennung usw. identifiziert werden.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Bei der Anwendung von Deep Learning Methoden werden künstliche neuronale Netzwerke (KNN) eingesetzt, um Muster in unstrukturierten Daten zu identifizieren und die Maschine lernen zu lassen.

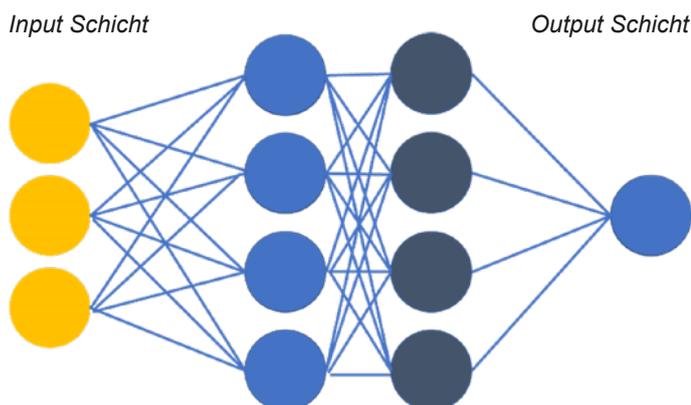
Die Hoffnung ist, dass durch dieses „Selbstlernen“ neue noch völlig unbekannte Muster, Beziehungen, Wege und Ergebnisse identifiziert und das Diagnose- und Therapieauswahl-Prozesse schneller und im Ergebnis präziser werden.

Künstliche Neuronale Netz sind eine Methode, in der die verschiedenen Algorithmen interagieren und selbst lernen. Da wir Menschen gut darin sind auf etwas bestehenden aufzusetzen und dieses weiterzuentwickeln, sind diese Systeme dem Aufbau unseres biologischen Gehirns nachempfunden. Es besteht aus einem abstrahierten Modell miteinander verbundener Neuronen, durch deren spezielle Anordnung und Verknüpfung sich Anwendungsprobleme lösen lassen.

Stark vereinfacht besteht ein neuronales Netz aus Neuronen, auch Units oder Knoten genannt. Sie können Informationen von außen oder von anderen Neuronen aufnehmen und modifiziert an andere Neuronen weiterleiten oder als Endergebnis ausgeben.

Die Neuronen haben verschiedenen Aufgaben. Sogenannte Input-Neuronen nehmen Information in Form von Mustern oder Signalen aus einer Datenbank zum Beispiel einem MDS Register auf. Hidden-Neuronen, also versteckte Neuronen befinden sich zwischen den Input- und den Output-Neuronen und bilden interne Informationsmuster und Informationsprozesse ab. Output-Neuronen geben Informationen und Signale als Ergebnis an AI-Interface und das User-Interface ab, dass im idealen Fall so gebaut ist, dass dieses in einen aktiven Dialog mit den Ärzten tritt.

Schematische Darstellung eines künstlichen neuronalen Netzes



Die verschiedenen Neuronen sind untereinander über so genannten Kanten verbunden. In Abhängigkeit zur Bedeutung hat jede Verbindung eine bestimmte Gewichtung und je ausgeprägter diese negativ oder positiv ist, desto ausgeprägter ist der Einfluss dieser Verbindung auf ein anderes Neuron. Diese Gewichtung lernt das neuronale Netzwerk selbst, in dem es zu dem definierten Ziel den Weg selbst suchen muss. Nicht jeder Laborwert, der zur Diagnose eines MDS-Typus gehoben wird, hat bei jedem MDS-Typus dieselbe Bedeutung. Diese Gewichtungen und Verbindungen zwischen den Neuronen, die durch Selbstlernen der Maschine entstehen, sind das Wissen, dass als künstliche Intelligenz bezeichnet wird.

Solche neuronalen Netzwerke können ausgeprägten Komplexitäten bzw. Tiefen haben. Die Komplexität steigt je mehr Neuronen in den sogenannten Neuronen-Schichten angeordnet sind und der Anzahl dieser Schichten. Der begrenzende Faktor in der Forschung und in der Praxis ist die zur Verfügung stehende Rechenleistung.

Die wissenschaftliche Hoffnung ist es Verbindungen und Gewichtungen zu identifizieren, die durch das Selbstlernen dieser Maschinen entdeckt werden und damit zum Beispiel zum Beispiel Prognosen von spezifischer MDS-Typologie zu präzisieren und passendere Therapien zu finden.

Die Risiken und Chancen von KI

Beim Einsatz von Maschinen der künstlichen Intelligenz bestehen allerdings auch Risiken.

Ein Risiko ist, dass die Datenbasis zu klein gewählt worden ist oder Fehler hat. Auch kann das neuronale Netz fehlerhaft programmiert sein oder bei nicht präziser Überwachung des Selbstlernens, Fehler entstehen.

Auch besteht das Risiko, dass die Ärzte die Entscheidungsvorschläge nicht kritisch hinterfragen oder auch die Vorschläge der Maschine nicht berücksichtigen.

Wenn wir Software-Lösungen nicht verstehen oder nicht verstehen wollen, wird mindestens eine von 186 Heuristiken der menschlichen Entscheidungsfindung ausgeführt, die kognitive Dissonanz. Wer von uns hat das letzte Mal die Allgemeinen-Geschäftsbedingungen oder die Datenschutzerklärung eines Onlineshops wirklich gelesen? Das wird, wenn überhaupt, wahrscheinlich sehr lange her sein. Die meisten von uns setzen einfach einen Hacken in die entsprechende Checkbox. Dieses bewusste Ignorieren von möglichen Risiken wird als kognitive Dissonanz bezeichnet.

Die Externalisierung der Entscheidungsfindung in Richtung künstlicher Intelligenzsysteme, kann zu einer Externalisierung der Verantwortung und damit leichteren Entscheidungsfindung führen. Deshalb ist reine Entwicklung neuronalen Netzwerke, auf die viel Hoffnung im Sinne der Patienten gelegt wird, zu wenig, wenn sie nicht die Ärzte als aktiv verantwortliche wertvolle Funktion und integraler Systembestandteil einbindet.

In der öffentlichen Debatte wird sehr viel über Ethik und Heuristiken von Entscheidungsunterstützungs-Systemen, die mit Methoden der künstlichen Intelligenz arbeiten, diskutiert. Natürlich können diese Systeme auch Fehler bzw. deren Entscheidungsvorschläge können Verzerrungen unterliegen und z.B. jemanden oder eine Gruppe von Menschen komparativ benachteiligen. Wir haben eine ausgeprägte Sensitivität gegenüber Fehl- oder Falschentscheidungen von IT-Systemen. Diese Sensitivität wird auch als Algorithmus-Aversion⁴⁾ bezeichnet. Denn sobald wir kognitiv wissen, dass ein Algorithmus Fehler machen kann, reagieren wir regelmäßig über und verlassen uns nicht mehr auf die Rechenleistung, sondern auf unser eigene sehr leicht beeinflussbare und fehlerhafte Entscheidungsfindung.⁵⁾ Der Mensch toleriert nun mal Fehler in einem Algorithmus weniger als bei sich selbst – auch wenn seine eigenen Fehler größer sind.⁶⁾

Fortsetzung auf der nächsten Seite

4) Berkeley J. Dietvorst, Joseph P. Simmons, and Cade Massey; Algorithm Aversion: People Erroneously Avoid Algorithms After Seeing Them; Journal of Experimental Psychology: 2014

5) „Die menschliche Entscheidungsfindung ist vorhersagbar irrational“ Daniel Kahnemann, Thinking Fast and Slow, Penguin Books, 2011.

6) Derselbe Siehe Fn. Nr. 4

Menschliche Entscheidungen haben Stärken und sie haben auch Schwächen, deshalb können Methoden der künstlichen Intelligenz eine sinnvolle Unterstützung gerade bei repetitiven und komplexen Analysen auf Basis einer viel höheren Datenbasis sein, weil unsere menschlichen kognitiven Leistungen nun mal Grenzen unterworfen sind.

Es wird wahrscheinlich nie perfekt gerechte und fehlerfreie künstliche Intelligenzsysteme geben, auch weil jeder Mensch Basis seiner Prägung eine andere Definition von Gerechtigkeit und Ethik hat, die sich im Laufe seines Lebens auch ändert bzw. die nur durch marginale Veränderungen externer Faktoren wie Raumtemperatur veränderbar ist. Systeme der künstlichen Intelligenz sind dann eine echte Bereicherung für die Medizin, wenn sie dort stark sind wo der Mensch schwach ist.

Neuronale Netze können in der Medizin dann besonders effektiv sein, wenn diese sich auf z.B. in der Pathologie die Vielfalt der Zellen auf wenig beschränkte Bereiche eingrenzen, die ein Pathologe anschließend überprüft. Durch dieses Vorgehen werden die enormen Rechenleistungen von KI-Systemen genutzt, die 24 Stunden und sieben Tagen in der Woche ohne müde zu werden, arbeiten können und dabei kontinuierlich besser werden. Gleichzeitig profitiert der Patient von der Expertise der Pathologen.

Trustworthiness und künstliche Intelligenz

Kernwesensmerkmal dieser Partnerschaftlichen-Systeme sind sogenannte Trustworthiness – Systeme. Diese Systeme enthalten Methoden, die das Lernen von neuronalen Netzwerken nachvollziehbarer und damit auch für Datenwissenschaftler, die Ethikkommissionen, Datenschutzbeauftragten, Forschungs-Kommissionen und Ärzte kontrollierbarer machen und auch Methoden zur aktiven Interaktion mit den Ärzten umfassen.

Die hierarchischen nichtlinearen Transformationen, die neuronale Netze auf Daten anwenden, sind kaum zu verstehen. Dieses Problem wird durch den Nichtdeterminismus der Trainingssysteme für neuronale Netze verschärft. Sehr oft können kleine Änderungen der Hyperparameter eines Netzwerks die Lernfähigkeit des Netzwerks dramatisch beeinträchtigen. Um dieses Problem zu begegnen nutzen AI und Deep Learning Forscher eine Vielzahl von Werkzeugen und Techniken, um den Lernprozess eines neuronalen Netzwerks zu überwachen. Eine der vielen Techniken ist zum Beispiel „Layerwise Relevance Propagation“. Dies ist eine Methode des Step-by-Step Reasoning“, bei denen Schritt für Schritt das System begründet, wie es zu einem bestimmten Zwischenergebnis gekommen ist.

Die Anwendung dieser Techniken ist bei der Entwicklung von neuronalen Netzwerken, wie auch im operativen Betrieb, unabhängig davon ob Supervised Learning, Unsupervised Learning oder Deep Learning Methoden eingesetzt worden sind, entscheidend.

Die Algorithmen, deren Transparenz wie auch AI-Interface-Systeme und User-Interfaces mit den Ärzten sollten so gestaltet sein, dass diese die Datenwissenschaftler und Ärzte bei der Entscheidungsfindung unterstützen. Diese sollten auch aktiv durch eigene kognitive Leistungseinkaufung, wie das System zu bestimmten Entscheidungsvorschlägen gelangt ist, mit einbinden. Die Entscheidungsprozesse des KI-Algorithmus sollten auch für die Ärzte im Klinikalltag proaktiv durch AI-Interface-Systeme nachvollziehbar und durch konversationale Systeme aktiv integrieren.

Auch medizinische Datenkommunikation bedarf einer Optimierung in Bezug auf eine multiple Sinnes-Ansprache und auch hier neben der neuropsychologisch optimierten visuellen Datenaufbereitung die Implementierung von akustischer semantischer Kommunikation und Entscheidungen des Menschen, die hoch variable sind, zu verbessern.

Zum Beispiel kann das System im Rahmen eines akustischen Dialogs für mögliche Therapien mit einer möglichen prozentualen Wirksamkeitserfolg und die Ärzte darauf aufmerksam machen, wenn noch weitere spezifische Werte genannt werden, dass sich hier die prozentuale Verteilung, in die eine oder andere Richtung verschieben würde.

Eingesetzt werden auch Verfahren des Step-by-Step Reasoning. Hier wird den Ärzten jeder Zwischenschritt und deren Ergebnisse begründet, dem ärztlichen Team auch Fragen gestellt und somit dazu befähigt kognitiv die Entscheidungen nachzuvollziehen. Manche Systeme fragen die Mediziner an spezifischen Stellen nach seiner Einschätzung und bilden Konsilien-Entscheidungen nach.

Gerade hier bei den Methoden der Interaktion der Maschinen mit Ärzten ist noch viel Forschungsarbeit erforderlich, damit die Ärzte die Entscheidungsvorschläge annehmen und konstruktive, wie auch kritische Überlegungen anstreben können, damit die Patienten von den Entwicklungen bestmöglich profitieren.

Zu „Trustworthiness“ von AI-Systemen zählen auch Debatten, welche Anforderungen an die Nachvollziehbarkeit von KI-Anwendungen zur medizinischen Zulassung als auch in der praktischen Anwendung gestellt werden und wie passende Systeme umgesetzt werden könnten. Das Ziel sollte hier im Sinne der Patienten auch sein, dass der Mensch, also die Mediziner, die Entscheidungssouveränität halten und somit die Verantwortung und auch die Haftung tragen.

Die Zukunft der Medizin ist digital

Nach bisherigem Stand der internationalen MDS-Forschung ist es bisher nur sehr wenigen Teams gelungen, unter Einsatz echter künstlicher Intelligenz in Teilbereichen substantielle Ergebnisse zu erzielen. Erste KI-Forschungsarbeiten in der MDS legen nahe, dass hier der Einsatz von künstlicher Intelligenz zur Entscheidungsunterstützung in der Diagnostik und Therapieauswahl in selektiven Bereichen perspektivisch deutlichen Nutzen für die Patienten und bezogen auf den effizienten Einsatz von medizinischen Ressourcen haben kann. Weltweit gibt es noch leider viel zu wenige, die ein solch spezifisches neuronales Netz bauen können auch ist ein sehr großer qualitativ hochwertiger Grunddatensatz erforderlich.

Es ist noch ein arbeitsreicher interdisziplinärer Weg bis wir vielleicht in einzelnen Bereichen zu einer personalisierten Medizin kommen werden. In Deutschland ist komparativ der Weg zu digitalen Gesundheitslösungen besonders steinig und erfolgt nur sehr zeitverzögert. Doch dieser Weg lohnt sich auch wenn die Entscheidungsträger diesen Weg leichter und schneller realisieren könnten, wenn die Sachebene stärker in den Vordergrund rücken würde. Was war es zum Beispiel für ein jahrzehntelanger und kosten-intensiver Kampf die elektronische Patientenakte auf dem Weg in Deutschland auf dem Weg zu bringen. Österreich und die skandinavischen Länder sind uns nicht nur hier meilenweit voraus. Ob dabei die beste Lösung im Sinne der Patienten in Deutschland herausgekommen ist, ist leider fraglich. Das Arvato, ein privatwirtschaftliches Unternehmen zum Beispiel die Patienten-Daten hostet oder die verwendete Gematik Infrastruktur, die bereits über 10 Jahre alt ist, eingesetzt wird, sind nur zwei Beispiele die nachdenklich stimmen.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Die Gesundheitsausgabe steigen exponentiell und aufgrund der massiven Zunahme von Krebs, chronischen Erkrankungen und Live-Style Erkrankungen wie Diabetes Typ II und der demographischen Entwicklung, brauchen wir digitale Lösungen, die uns dabei helfen kostenintensive Ineffizienzen im Gesundheitssystem, der Krankenversicherungen und auf der Ebene der Leistungsträger zu eliminieren, damit die komparativ hochqualitative Gesundheitsversorgung finanzierbar und damit erhalten bleibt. Auch brauchen wir dringend bessere Diagnose-Lösungen und wirksamere Therapien, um möglichst früh und auch präventiv den Menschen dabei zu helfen gesund zu bleiben, gesund zu werden bzw. eine Erkrankung beherrschbar einzudämmen.

Es Bedarf der umfassenden versierten Nutzung von Daten im Sinne unserer europäischen Werteordnung und unter Einhaltung des DSGVO, einem Gesetz für das die Bürger, die Patienten zu ihrem Schutz erkämpft haben. Gerade bei der unternehmerischen Nutzung von Daten sind hohe kommerzielle Gewinne zu erwarten und die Begehrlichkeiten sind stark ausgeprägt. Hier fehlt es an eindeutigen Mechanismen, um Missbrauch zu vermeiden und auch eindeutige Regeln, um zum Beispiel die Daten-Authenzität zu gewährleisten. Ohne diese Authenzität ist zum Beispiel das Ergebnis eines neuronalen Netzwerks nichts wert.

Es stehen viele Fragen im Raum auf die wir gesamtgesellschaftliche Antworten finden müssen. Zum Beispiel wenn medizinische Daten ein öffentliches Gut werden, dann müssten auch die daraus gewonnenen Erkenntnisse auch ein öffentliches Gut sein, dass dem patenrechtlichen Schutz entzogen ist. Die Richtlinien der High Level Expert Group on Artificial Intelligence (HLEG AI) mit dem Titel „Ethics Guidelines for a Trustworthy AI“ ist ein wichtiger Ansatz in dieser Debatte.

Auf Seiten der Leistungsträger in allen Heilberufen sollte Digitalisierung, künstliche Intelligenz, und Cybersicherheit, essentieller Teil der Ausbildung, des Studiums und der Fortbildung sein, denn die Zukunft der Medizin ist digital und diese braucht versierte Mediziner, Krankenschwestern, Pfleger und Therapeuten dringend.



Dr. phil. Katharina von Knop
CEO und Gründerin
der Digital Trust Analytics

MYELODYSPLASTISCHE SYNDROME (MDS)-FORSCHUNG IN DÜSSELDORF SEIT 1982

Ulrich Germing

Bald nach der Veröffentlichung der ersten Vorschläge zur Diagnostik von MDS im Jahre 1982 durch eine internationale Arbeitsgruppe begann unter Leitung von Prof. Aul die klinisch-wissenschaftliche Beschäftigung mit diesen Erkrankungen an unserer Klinik. Zum einen wurde das MDS-Register Düsseldorf ins Leben gerufen und so Daten zur Diagnose und zum Krankheitsverlauf standardisiert gesammelt. Zum anderen wurden Patienten mit neuen Substanzen in der Hoffnung auf Besserung des Krankheitsbildes behandelt, die noch nicht in der klinischen Routine verfügbar waren. Im weiteren Verlauf wurden klinische Studien mit zahlreichen Patienten durchgeführt und so einige Substanzen als wirkungslos, andere als wirksam ermittelt, von denen inzwischen vier für die Behandlung von Patienten mit MDS zugelassen sind. Parallel dazu wurden vor allem genetische Aspekte der ringsideroblastischen MDS-Formen, insbesondere mitochondriale Mutationen erforscht. Im Verlauf wurde die MDS-Arbeitsgruppe durch viele neue Mitarbeiter belebt und die MDS blieben weiterhin eine der wichtigsten wissenschaftlichen Felder in unserer Klinik.

Ein Schwerpunkt ist weiterhin das MDS-Register, das wesentlich dabei hilft, Fragen zur Krankheitshäufigkeit, zum Krankheitsverlauf, zum Ansprechen auf Therapien und zur Prognose der Patienten zu beantworten. Mit Hilfe der IT ist geplant, auch möglichst viele Daten, die in der Routine bei der Betreuung von MDS-Patienten entstehen, möglichst vollständig ins Register einfließen zu lassen. Das Register umfasst Daten von über 8000 Patienten, von denen etwa die Hälfte in unserer Klinik diagnostiziert und behandelt wurden. Diese Daten wurden unter anderem für die (Mit)-Entwicklung von Prognosescores genutzt (Düsseldorf-Score, IPSS, WPSS, IPSSR, CPSS, CPSS-mol, MDS-CI), die das individuelle Risiko der Patienten abschätzen können und somit die Grundlage für individuelle Therapien darstellen. Zur Diagnostik gehört neben der zytologischen Untersuchung des Knochenmarks auch eine zytogenetische Untersuchung der erkrankten Zellen, die im Institut für Humangenetik erfolgt.

Es konnten wichtige Erkenntnisse auf dem Gebiet der Diagnostik gewonnen werden, auf deren Grundlage neue Klassifikationen der WHO entwickelt wurden. Drei neue Untergruppen (rein dyserythropoietische ringsideroblastische Anämie, RARS-T, CMML-0) der MDS wurden in Düsseldorf erstmals beschrieben und fanden im Verlauf Eingang in die Klassifikationen. Mit modernen Methoden der Molekulargenetik werden in unserer Klinik Befunde erstellt, die zunehmend in die Diagnostik, Prognoseabschätzung, Therapieplanung und Überprüfung des Therapieansprechens einfließen (somatische Mutationen, WT1). Seit vielen Jahren existiert zudem die MDS-Biobank, in der inzwischen Blut- und Knochenmarkzellen von über 1500 MDS-Patienten gelagert und mit klinischen Daten verknüpft sind und somit die Möglichkeit für laborexperimentelle Untersuchungen bietet. Zahlreiche MDS-Zentren in Deutschland, aber auch niedergelassene Kollegen, senden uns Material und Daten für die Biobank zu. Die Biobank wird gefördert durch die Deutsche Krebshilfe.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die laborexperimentelle Arbeit auf dem Gebiet des Knochenmarkstromas und damit der Erforschung der Entstehung der MDS durch Wechselwirkung von Stromazellen und blutbildenden Stammzellen.

Insgesamt wurden bislang 48 klinische Studien für Patienten durchgeführt. Die Wirksamkeit von Immunmodulatoren bei Patienten mit MDS konnte erstmals in Düsseldorf gezeigt werden. Der Schutz der Patienten vor Eisenüberladung im Fall von sehr häufigen Transfusionen wurde maßgeblich in Düsseldorf etabliert. Diese Bemühungen haben die Entwicklung der Therapie der Patienten mit MDS maßgeblich beeinflusst. Andererseits konnte die Düsseldorfer Gruppe auch zeigen, dass bestimmte Medikamente, allen voran die Induktionstherapie für die allermeisten Patienten nicht hilfreich sind.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Ganz wesentlich ist auch die klinisch-wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der allogenen Stammzelltransplantation für Patienten mit MDS und verwandten Erkrankungen. Die allogene Transplantation steht durch Weiterentwicklung der vorbereitenden Therapie einer größeren Zahl an Patienten, vor allem auch älteren zur Verfügung. Vor allem aber die Etablierung einer neuen Vorgehensweise vor der Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation und die Therapie von molekularen Rückfällen hat die Transplantationswelt fundamental beeinflusst. Für etwa 90% der Patienten stehen unverwandte Spender zur Verfügung.

Über viele Jahre wurden klinisch-wissenschaftliche Kooperationen mit anderen Gruppen etabliert, allen voran mit den Zentren der Deutsch-Österreichisch-Schweizer MDS-Arbeitsgruppe seit 2001. Aber auch die Zusammenarbeit mit MDS-Zentren des European Leukemia-Net, der WHO-Arbeitsgruppe für die Klassifikation von Myeloischen Neoplasien und wissenschaftlichen Partnern in Nagasaki, Adelaide, Yale, Tampa, Rochester und in der „International Prognostic Working Group“ bieten für die kommenden Jahre Möglichkeiten zum Erkenntnisgewinn. In diesem Jahr wurde eine formale Deutsche MDS-Studiengruppe mit dem Schwerpunkt der Durchführung klinischer Studien gegründet, in der Düsseldorf für die Themen Register/Biobank und allogene Transplantation federführend ist.

Die Düsseldorfer MDS-Gruppe ist zudem verantwortlich für die jährlich aktualisierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie zur Diagnostik und Behandlung der MDS und der chronischen myelomonozytären Leukämien (CMML). Darüber hinaus ist unsere Gruppe verantwortlich für regelmäßige Aktualisierung von Patientenbroschüren, in denen Patienten im Nachgang zu einem Beratungsgespräch Informationen zu den Krankheitsbildern finden. Eine enge Zusammenarbeit mit der Leukämie-Liga, der DLH, aber auch mit dem MDS-Patientennetzwerk (www.mds-net.de) ist seit langem etabliert und hat zum Ziel, den Patienten Zugang zu guter Beratung und Therapie zu verhelfen.

Wir danken den vielen Patienten, die uns das Einverständnis geben, ihre klinischen Daten zu sammeln und auswerten zu lassen und ihre Blut- und Knochenmarkproben in der Biobank aufzubewahren und mit ihnen experimentell zu arbeiten. So tragen die Patienten ganz wesentlich zum Erkenntnisgewinn auf dem Gebiet der MDS-Forschung bei.

Die aktuellen klinischen Studien für MDS-Patienten an unserer Klinik finden sich auf unserer Homepage.

<https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-haematologie-onkologie-und-klinische-immunologie/mds/klinische-studien>.



Prof. Dr. med. Ulrich Germing
Leitender Oberarzt, stellvertretender Direktor der Klinik

MDS Register, Diagnostik, Epidemiologie, Prognoseforschung

Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsklinikum

NEXT GENERATION SEQUENCING – RELEVANZ IN DER KLINIK

Stefanie Geyh, Christina Rautenberg, Paul Sebastian Jäger und Thomas Schroeder

Allgemeines

Unter dem Begriff Next Generation Sequencing (NGS) werden hochmoderne Sequenzierverfahren zusammengefasst, die eine zeitgleiche Analyse einer Vielzahl von Genen in mehreren Proben in einer Untersuchung ermöglichen. Mittels dieser Hochdurchsatzmethode wird die Abfolge der sogenannten Nukleotidsequenz (Grundbausteine des Erbmaterials) einzelner Gene, mehrerer Gene oder des gesamten Genoms (Gesamtheit des Erbmaterials) bestimmt. Dabei ermöglicht die hohe Sensitivität dieses Verfahrens auch kleinere Abweichungen in der Nukleotidsequenz (wie Punktmutationen, Deletionen oder Insertionen) zu entdecken. Ziel ist, Abweichungen (Mutationen) in der Abfolge des genetischen Codes zu identifizieren und ein verbessertes Verständnis über krankheitsrelevante Gene zu erlangen, sowie diese Information für eine verbesserte Prognose-Vorhersage und für zielgerichtete Therapieansätze zu nutzen. Die hohe Sequenzierentiefe beim NGS lässt darüber hinaus häufig noch eine Aussage bezüglich Mutationen auch bei limitiertem oder schwer zugänglichem Material sowie bei Material von Therapieverläufen zum Nachweis einer minimalen Resterkrankung zu. In den vergangenen Jahren haben sich verschiedene Protokolle unterschiedlicher Firmen etabliert, die speziell für bestimmte Fragestellungen entwickelt wurden.

Die größte Herausforderung beim NGS besteht letztlich in der Auswertung und Interpretation des enormen Datensatzes, der im Rahmen der Gensequenzierung generiert wird. Die erste Qualitätskontrolle eines Sequenzierlaufs ist hierbei von großer Bedeutung und bildet die Basis für den Abgleich der ermittelten Abfolge der Nukleotidsequenz eines Gens gegenüber einer festgelegten Kontrollsequenz sowie die Interpretation unter Zuhilfenahme von großen Datenbanken. Diese Datenbanken enthalten hinterlegte Ergebnisse von Arbeitsgruppen und Kliniken weltweit bezüglich verschieden ermittelter Abweichungen in bestimmten Genen sowie Beiträge über einhergehende Assoziationen in verschiedenen Krebserkrankungen, sofern sie bisher bekannt, verstanden und berichtet worden sind. Je nach Größe bzw. Länge des Gens können mehrere Abweichungen und diese auch an unterschiedlichen Positionen auftreten und so ist es nicht verwunderlich, dass bisher nicht alle Abweichungen in verschiedenen Genen verstanden und einer Relevanz in einer Krebserkrankung zugeordnet werden können.

In unserem Hämatologischen Forschungslabor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie am Universitätsklinikum Düsseldorf können wir durch die großzügige Unterstützung und Spende der Leukämie Lymphom Liga seit dem vergangenen Jahr ebenfalls Sequenzierungen mit Hilfe eines sogenannten MiSeq Systems der Firma Illumina durchführen. Dieses System bietet uns die Möglichkeit, Parallelsequenzierungen von mehreren Proben und mehreren Leukämie-assoziierten Genen gleichzeitig in verschiedenen Fragestellungen zu untersuchen. Dabei liegt der initiale Fokus zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf der Analyse von Proben von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen.

Myelodysplastische Syndrome

Bei den myelodysplastischen Syndromen (MDS) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Blutstammzellerkrankungen, die vor allem Patienten ab dem 60. Lebensjahr betrifft und mit einer unzureichenden Blutbildung sowie einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer akuten myeloischen Leukämie einhergeht. In den vergangenen Jahren sind mit Hilfe der Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren auch bei den MDS, ähnlich wie bei fast allen Tumorerkrankungen, zahlreiche genetische Veränderungen aufgedeckt worden. Diese haben unser Verständnis von der Entstehung sowie dem Verlauf der MDS entscheidend weitergebracht.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Eine wesentliche Erkenntnis dabei war, dass nicht eine genetische Veränderung allein für die Entstehung der MDS verantwortlich ist, sondern erst das Zusammenspiel von mehreren genetischen Veränderungen zur Entstehung der MDS führt und auch danach der Erwerb oder Verlust von genetischen Veränderungen den Krankheitsverlauf bestimmt. So konnte eine Gruppe an einer Untersuchung von über 900 Patienten zeigen, dass MDS-Patienten im Median 3 Mutationen (Spannweite 0 bis 12) aufweisen. Insgesamt waren 47 der untersuchten 104 Gene wiederholt betroffen. Diese Resultate legen auch nahe, dass eine zielgerichtete Therapie, die auf eine einzelne genetische Veränderung abzielt, wie wir es von der CML kennen, bei Patienten mit MDS nicht zum Erfolg führen dürfte. Die Resultate spiegeln vielmehr auf genetischer Ebene die phänotypische Vielfalt der MDS wider. Darüber hinaus konnte anhand solcher genetischen Analysen auch gezeigt werden, dass auch ein Teil der gesunden Menschen im Laufe ihres Lebens solche Mutationen in geringer Menge erwerben, die bei Patienten mit MDS gefunden werden. Dieser Zustand, in welchem diese Personen hämatologisch betrachtet gesund sind, wird als klonale Hämatopoiese bezeichnet. Nur ein geringer Teil dieser gesunden Mutationsträger entwickelt im Verlauf, wenn weitere Mutationen hinzutreten, ein MDS. Die Informationen über genetische Veränderungen werden auch dafür genutzt, die Prognose der MDS-Patienten besser abschätzen zu können. Eine erste Arbeit aus dem Jahre 2010 an über 400 Patienten identifizierte fünf Gene, welche alle mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind und die prognostische Information des sonst regelhaft genutzten IPSS-Prognosetools präzisieren. Aktuell arbeitet das Prognose-Komitee der International Working Group Myelodysplastic Syndromes weiterhin daran, ein allgemein gültiges Prognose-Werkzeug zu erarbeiten, in welches die genetische Information zusätzlich zu klinischen Faktoren einfließt.

Unsere Arbeitsgruppe untersucht aktuell die prognostische Bedeutung von genetischen Veränderungen bei MDS-Patienten nach einer allogenen Blutstammzelltransplantation. Dabei versuchen wir die genetische Information in einen Zusammenhang zu bringen mit der Therapie vor der Transplantation, das heißt, ob der Patient direkt transplantiert wurde oder vorher eine Chemotherapie erhalten hat. Ziel ist es, auf dieser Basis die Therapieauswahl im klinischen Alltag besser treffen zu können und gleichzeitig diese Untersuchungsmethode zukünftig auch für die klinische Routine einzusetzen.

Generell wird es in Zukunft auch möglich sein, neben den MDS das Gerät und die Methode für Untersuchungen weiterer Erkrankungen in unserem Forschungslabor zu nutzen.



Dr. rer. nat. Stefanie Geyh
Wissenschaftliche Mitarbeiterin

Klinik für Hämatologie, Onkologie
und klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
Universitätsklinikum



Dr. med. Christina Rautenberg
Assistenzärztin

Klinik für Hämatologie, Onkologie
und klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
Universitätsklinikum



Paul Sebastian Jäger
Assistenzarzt

Klinik für Hämatologie, Onkologie
und klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
Universitätsklinikum



PD Dr. med. Thomas Schroeder
Geschäftsführender Oberarzt

Klinik für Hämatologie, Onkologie
und klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
Universitätsklinikum

BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION UND ZELLULÄRE IMMUNTHERAPIE AM UKD

Guido Kobbe und Rainer Haas

Die Ära der klinischen Blutstammzelltransplantation begann vor etwa 60 Jahren mit den ersten wissenschaftlichen Veröffentlichungen, dass einige Patienten durch eine allogene Knochenmarktransplantation von einer ansonsten therapierefraktären akuten Leukämie oder aplastischen Anämie geheilt werden konnten. Diese Arbeiten waren Resultat längerer Forschungen und klinischer Studien zunächst an Hunden und später dann am Menschen, die federführend von einer Forschergruppe aus Seattle in den Vereinigten Staaten um E. Donald Thomas und Rainer Storb vorangetrieben worden waren.

Für die Leistungen seines Teams zur klinischen Entwicklung der Knochenmarktransplantation erhielt E. Donald Thomas 1990 den Nobelpreis für Medizin. In den frühen Tagen der Knochenmarktransplantation herrschte allerdings noch der Glaube vor, dass das hauptsächliche Wirkprinzip dieser Therapie eine möglichst intensive, sogenannte myeloablative Hochdosischemotherapie, kombiniert mit einer starken Ganzkörperbestrahlung sei. Das Knochenmark, welches bei der allogenen Transplantation zunächst von einem geeigneten Spender gewonnen und im Anschluss an die Hochdosistherapie – die sogenannte Konditionierung – infundiert wird, sah man zunächst nur als reinen Ersatz des blutbildenden Marks des Patienten an, welches zwangsläufig durch die gegen die Leukämie gerichtete intensive Therapie mit zerstört wird.

Von diesen ersten klinischen Anwendungen bei therapierefraktären Patienten bis zum heutigen differenzierteren Einsatz dieser Therapieform war ein langer Weg zu beschreiten. Auf diesem Weg lag neben der Entdeckung und weiteren Charakterisierung des HLA-Systems, der Erstbeschreibung und klinischen Nutzung zirkulierender Blutstammzellen und zahlreicher anderer Innovationen auch die Erkenntnis, dass der immunologische Effekt des Transplantates, der so genannte Graft-versus-Leukemia (GvL) Effekt, einen wesentlichen Teil des Therapieerfolges ausmacht.

Nachdem dies in einigen retrospektiven Beobachtungen erkannt worden war, gelang es dem Deutschen Hans-Jochem Kolb als erstem, diesen Effekt auch gezielt therapeutisch durch die Gabe kleinerer Mengen von Spenderlymphozyten zur Behandlung von Leukämieerzidenen nach der allogenen Blutstammzelltransplantation therapeutisch einzusetzen. Konsequenterweise folgte den Erfolgen dieser ersten zellulären Immuntherapie die Erkenntnis, dass eine hochdosierte myeloablative Chemotherapie oder Bestrahlung nicht zwingend zur erfolgreichen Behandlung bösartiger hämatologischer Erkrankungen erforderlich ist. Vielmehr konnte diese Therapie nun an den Patienten angepasst werden, da durch den GvL-Effekt auch mit einer sehr niedrig dosierten Vortherapie (dosisreduzierte Konditionierung) Heilungen möglich wurden. Wieder war das Fred Hutchinson Cancer Center in Seattle um den Pionier Rainer Storb Vorreiter dieser neuartigen Form der Blutstammzelltransplantation.

In der Konsequenz können heute auch ältere Patienten oder Patienten mit Begleiterkrankungen erfolgreich mit einer Knochenmark- oder peripheren Blutstammzelltransplantation behandelt werden. Trotz dieser zahlreichen Erfolge und Fortschritte gelang es aber bis heute nicht, den gordischen Knoten der Transplantation zu zerschlagen und den erwünschten GvL-Effekt von der unerwünschten Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) zu trennen. So ist die GvHD, eine Reaktion von Immunzellen des Spenders gegen den Körper des Patienten, auch heute noch eine der häufigsten und am meisten gefürchteten Komplikationen der allogenen Blutstammzelltransplantation. Durch eine gute Spenderauswahl und den Einsatz neuer moderner Medikamente kann das Risiko für eine schwere GvHD zwar reduziert, aber doch nicht vollkommen eliminiert werden.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Mit der Konzentration auf prognostisch ungünstige Erkrankungen, der Ausweitung der Transplantation auf ältere Patienten und der immer besseren individualisierten Anpassung der Therapie nahm jedoch die Häufigkeit der Rezidive zu. So stellt heute ein Rückfall der bösartigen Erkrankung nach der Transplantation das größte Problem der allogenen Blutstammzelltransplantation dar. Dementsprechend muss hier in Zukunft ein besonderer Schwerpunkt der Forschung liegen.

In Düsseldorf werden am UKD in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie seit 1988 allogene und autologe Blutstammzelltransplantationen durchgeführt. Von Anfang an bestand eine enge Kooperation mit der Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und klinische Immunologie. So werden auch heute noch viele Erwachsene und Kinder Tür an Tür auf der weiterhin gemeinsam geführten KMT-Station transplantiert. Durch die Ausweitung der Indikationen und dem damit verbundenen Anstieg der Transplantationszahlen bestand jedoch die Notwendigkeit, die Bettenzahl für diese Therapie am UKD zu erhöhen. Seit etwa 20 Jahren werden deshalb auch viele allogene Blutstammzelltransplantationen bei Erwachsenen auf der eigens dafür renovierten Station ME10 durchgeführt. Auch die Station ME7 erhielt 2017 eine neue moderne Lüftungsanlage, so dass dort nun die autologen Transplantationen ebenfalls in keimarmer Luft durchgeführt werden können.

Die oben ansatzweise geschilderten Entwicklungen in der Transplantation der letzten Jahrzehnte wurden auch in Düsseldorf mit gestaltet. So wurden am UKD Mitte der Neunzigerjahre des letzten Jahrhunderts mit die ersten allogenen Transplantationen mit zirkulierenden Blutstammzellen aus dem peripheren Blut durchgeführt. Diese Form der Transplantation hatte sich bereits in der autologen Transplantation nach wegweisenden Pionierarbeiten von Ärzten unter anderem aus Heidelberg durchgesetzt. Aufgrund des hohen Anteils von T-Zellen in peripherem Blut und damit auch in peripheren Blutstammzelltransplantaten war man jedoch lange Zeit vor ihrer Anwendung in der allogenen Transplantation zurückgeschreckt. Durch Innovationen in der medikamentösen Prävention der GvHD konnten sich die peripheren Blutstammzellen schließlich aber doch auch in der allogenen Transplantation vor allem erwachsener Patienten durchsetzen. Heute wird die Stammzellquelle individuell den Bedürfnissen des Patienten und der jeweils zugrundeliegenden Erkrankung angepasst. So können neben Zellen aus dem Knochenmark oder dem peripheren Blut heute auch Zellen aus Nabelschnurblut zur Transplantation verwendet werden. In den letzten Jahren konnten weiterhin durch neue Techniken der Immunsuppression zunehmend auch so genannte HLA-haploidentische Transplantate verwendet werden. Hierbei stimmen Spender und Empfänger in ihren HLA-Genen nicht wie sonst in 100 %, sondern nur zu 50 % überein. So ist zum Beispiel heute in bestimmten Fällen eine Stammzellspende von Kindern auf ihre Eltern und auch umgekehrt möglich.

In Düsseldorf haben wir uns in den letzten 15 Jahren vor allem mit der Früherkennung und der Behandlung von Rückfällen nach der allogenen Blutstammzelltransplantation beschäftigt. So konnten wir durch innovative Nachweisverfahren und neuartige Behandlungsprotokolle die Rate an Heilungen von Rezidiven nach der Transplantation steigern. Dabei wurden in Düsseldorf mehrere innovative klinische Studien zur Rezidivbehandlung nach Transplantation erfolgreich durchgeführt, deren Behandlungsprinzipien mittlerweile weltweit zur Routine geworden sind. In den nächsten Jahren werden wir diesen Weg weiter gehen. Weitere Studienkonzepte zur klinischen Verbesserung der Transplantation haben wir bereits entworfen und mit deren praktischer Umsetzung begonnen. Daneben hat in den letzten Monaten der sogenannte „Düsseldorfer Patient“ eine gewisse mediale Aufmerksamkeit erfahren, da er einer von weltweit drei Menschen ist, der durch eine Transplantation am UKD mit Blutstammzellen eines gesunden Spenders, die ein HIV-Resistenzgen tragen, sehr wahrscheinlich nicht nur von seiner Leukämie, sondern auch von der gleichzeitig bestehenden HIV-Erkrankung geheilt wurde.

Während in früheren Zeiten die Transplantation eine drastische aggressive Therapiemaßnahme war, die nur bei einer kleinen Zahl junger und bis auf die hämatologische Grunderkrankung ansonsten gesunder Patienten eingesetzt werden konnte, so ist sie heute Teil eines Gesamtkonzeptes. Abhängig vom genetischen Risiko der Erkrankung können auch bei älteren Patienten Transplantationen mit dosisreduzierter Konditionierung zum Einsatz kommen. Und selbst bei einem Rezidiv der Erkrankung nach der Transplantation kann durch eine frühe Chemo- Immuntherapie ein immer größerer Teil der Patienten geheilt werden. Aufgrund der Gesamtintensität der Behandlung stellt die Blutstammzelltransplantation jedoch immer noch eine sehr belastende Therapiemaßnahme dar, die nur dann zum Einsatz kommt, wenn durch andere Therapieverfahren keine große Aussicht auf Heilung besteht.

Aktuell befindet sich die zelluläre Immuntherapie erneut an einem Scheideweg. So wurden in diesem Jahr zwei neuartige zelluläre Therapieformen, sogenannte CAR-T Zell Therapien, in Deutschland zugelassen. CAR steht hier für „chimeric antigen receptor“ und bedeutet, dass die T-Zellen des erkrankten Patienten durch gentechnische Verfahren so verändert werden, dass sie mit großer Sicherheit bösartige Lymphom- und Leukämiezellen erkennen und angreifen können. Dabei sind diese Zellen in der Lage, eine so große Energie zu entwickeln, dass Symptome wie bei schweren Infektionen auftreten können. Aufgrund dieses Nebenwirkungspotenzials werden diese neuartigen Therapien vornehmlich in Transplantationszentren durchgeführt.

Die Erfolge der CAR-T Zell Therapie sprechen für sich, denn mit ihr können auch noch Patienten geheilt werden, die ansonsten auf keine medikamentöse Therapie mehr ansprechen. Hier gibt es Parallelen zu den ersten Studien der allogenen Knochenmarktransplantation vor etwa 60 Jahren. Vieles spricht dafür, dass sich hier die Geschichte wiederholt und durch anhaltende Innovationen die Wirksamkeit und Sicherheit dieser neuen zellulären Immuntherapie in den nächsten Jahren weiter verbessert wird. Auch am UKD wird diese neuartige Therapie von der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie und der Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und klinische Immunologie nach Fertigstellung der Renovierung der KMT-Station im nächsten Jahr angeboten werden.

Die Transplantationsmedizin ist heute in ihrer Komplexität ohne ein großes interdisziplinäres Team von Ärzten, Schwestern, Laborpersonal und anderen Unterstützern nicht denkbar. Auch die Leukämie Lymphom Liga hat in diesem Sinne unsere Klinik und die Blutstammzelltransplantation am UKD über die letzten 30 Jahre in zahlreichen Projekten sehr großzügig gefördert und unterstützt, wofür wir sehr dankbar sind. Sie trägt deshalb einen großen Anteil an ihrem Erfolg.



Professor Dr. med. Guido Kobbe
Oberarzt und Leiter der
Blutstammzelltransplantation

Klinik für Hämatologie, Onkologie
und klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
Universitätsklinikum



Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas
Direktor der Klinik

Klinik für Hämatologie, Onkologie
und klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
Universitätsklinikum

DIGITALE BIOMARKER KÖNNEN IN DER ZUKUNFT HELFEN, DIE SICHERHEIT HÄMATOLOGISCH-ONKOLOGISCHER THERAPIEN ZU VERBESSERN – DIE COMMOD-CAST STUDIE

Guido Kobbe und Malte Jacobsen

Die Therapien bösartiger Erkrankungen befinden sich derzeit in einem grundlegenden Wandel. Einerseits nehmen intensive stationär durchgeführte Therapien wie die Blutstammzelltransplantation und neuartige Behandlungen mit immunologischen Effektorzellen (CAR-T Zell Therapie) zu, andererseits werden viele Krebsbehandlungen mit neuen Substanzen zunehmend ambulant durchgeführt. Neuartige Behandlungskonzepte, wie die sogenannten „Checkpoint“ Antikörper und die Gabe anderer zielgerichteter Substanzen, erweitern neben dem Wirkungs- gleichzeitig auch das Nebenwirkungsspektrum.

Vor diesem Hintergrund ist es umso besorgniserregender, dass die Anzahl von qualifiziertem Personal zur Betreuung dieser Patienten stetig abnimmt, so dass onkologisch gut ausgebildete Schwestern und Pfleger heute immer mehr Patienten mit immer komplexeren Therapien betreuen müssen. Diese Entwicklung zeigt, dass in Zukunft moderne Konzepte benötigt werden, um die genannten Therapien sowohl im Krankenhaus als auch unter ambulanten Bedingungen mit großer Patientensicherheit durchzuführen. Bei der Erreichung dieses Ziels können künftig kleine tragbare Geräte, so genannte „Wearables“ helfen, indem sie wichtige Daten über die Körperfunktionen des Patienten aufzeichnen, bewerten und in Echtzeit an den Arzt oder das Pflegepersonal übermitteln.

Mithilfe intelligenter Algorithmen, die sich Methoden der künstlichen Intelligenz bedienen, können derartige Geräte den sogenannten „Normalzustand“ des Patienten oder der Patientin lernen und Abweichungen von diesem Zustand, die möglicherweise eine Komplikation der medizinischen Therapie bedeuten, erkennen. Dies kann dem betreuenden Arzt dann helfen, schnell die richtigen Maßnahmen zur Behandlung einzuleiten. Unter stationären Bedingungen kann dies bedeuten, dass beispielsweise eine schwere Infektion, eine Sepsis bei einem Patienten nach einer Blutstammzelltransplantation früher als bisher erkannt wird und somit die Möglichkeit besteht, schneller eine entsprechende Antibiotikatherapie einzuleiten.

Auch für Patienten, bei denen eine intensive Chemotherapie unter ambulanten Bedingungen durchgeführt wird, kann künftig eine kontinuierliche Überwachung der Körperfunktionen durch intelligente Wearables eine höhere Sicherheit während der Behandlung gewährleisten. So könnte dem Patienten über sein Smartphone angezeigt werden, wenn durch das Gerät gemessene Änderungen der Vitalparameter auf eine Infektion hindeuten. Er oder sie könnte nun frühzeitig den Arzt informieren, damit der sich aus der Entfernung die aktuellen Messungen ansehen und je nach Bedarf die entsprechende Behandlung einleiten kann. Auch für die neuen Antikörper- und CAR-T Zell Therapien, die sich durch eine Reihe besonderer Nebenwirkungen auszeichnen, kann eine kontinuierliche Überwachung digitaler Biomarker während der Behandlung eine größere Patientensicherheit gewährleisten.

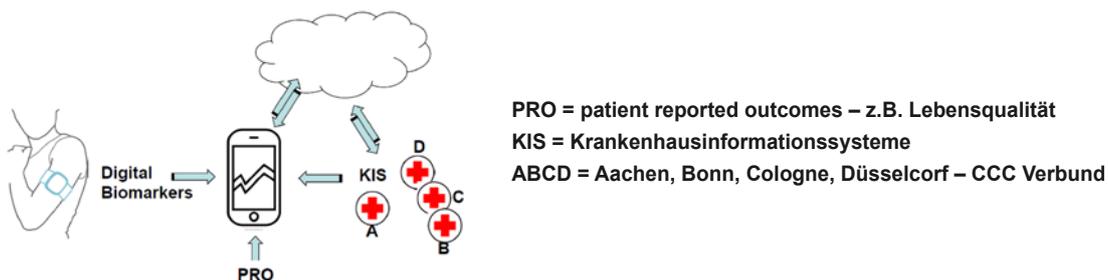
Unsere Vision ist, dass Patienten sich zukünftig durch den Zusammenschluss mehrerer Universitätskliniken in einem Verbund und die Nutzung eines gemeinsamen institutsübergreifenden KI-gestützten Systems mit höherer Sicherheit während der ambulanten Krebstherapie in einer Region bewegen können. Ein Monitoring während anderer Studien zu neuen Medikamenten kann so ebenfalls standardisiert institutsübergreifend durchgeführt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass ein System zur Überwachung digitaler Biomarker verlässlich Abweichungen von der Norm erkennen, bewerten und anzeigen kann.

Wir haben in Düsseldorf einen ersten Schritt in die Richtung dieser zukunftsweisenden Medizintechnologie unternommen. Seit mehr als einem Jahr läuft in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie die sogenannte CoMMoD-CAST Studie. In dieser Studie erklären sich Patienten bereit, während des stationären Aufenthaltes zur Blutstammzelltransplantation ein kleines Hi-Tech-Gerät am Oberarm zu tragen, welches kontinuierlich eine Vielzahl von Vitalparametern wie Herzfrequenz, Pulswellenintervalle, Sauerstoffsättigung, Temperatur, Hautwiderstand, Bewegungsparameter usw. aufzeichnet. Mithilfe dieser Daten entwickeln Spezialisten der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf intelligente Algorithmen, die den Patienten mit seinen

individuellen Körperfunktionen während der Therapie kennenlernen sollen. Gleichzeitig sollen Abweichungen vom individuellen Normalzustand dieser Patienten erkannt und so mögliche Komplikationen, wie insbesondere schwere Infektionen und Herzrhythmusstörungen, angezeigt werden.

Beim derzeitigen Stand der Forschung ist noch keine prospektive, d. h. in die Zukunft gerichtete Änderung der Therapie aufgrund der angezeigten Vitalparameter möglich. Die aktuelle Studie soll vielmehr in einem ersten Versuchsschritt prinzipiell nachweisen, dass die Erkennung von vital bedrohlichen Zuständen durch eine solche Technologie möglich ist. In einem zweiten Schritt soll das Verfahren dann prospektiv in einer größeren Patientengruppe auf seine Praxistauglichkeit überprüft werden.

Neben Patienten, die eine allogene Blutstammzelltransplantation erhalten, werden auch Patienten eingeschlossen, die nach einer intensiven Chemotherapie ambulant geführt werden. Eine dritte Gruppe von Patienten, die eine Therapie mit Antikörpern oder immunologisch aktiven Zellen erhält, soll ebenfalls eingeschlossen werden. Bisher haben mehr als 70 Patienten teilgenommen und die ersten Ergebnisse sind vielversprechend, zeigen aber auch einige Schwierigkeiten dieser neuen Technologie auf.



Je mehr Patienten in diese Studie eingeschlossen werden können, desto besser können Algorithmen künstlicher Intelligenz lernen, mit der Zahl der anfallenden Daten sinnvolle Berechnungen anzustellen. Künftige Studien sollen dann auch eine Datenübermittlung in Echtzeit in ein institutsübergreifendes Cloud System ermöglichen, an dem auch die Partneruniversitäten der Heinrich-Heine-Universität in Aachen, Köln und Bonn teilnehmen möchten. Möglich wurden diese ersten Studien durch die großzügige Unterstützung der Leukämie Lymphom Liga, für die wir uns an dieser Stelle ganz herzlich bedanken.



Professor Dr. med. Guido Kobbe
Oberarzt und Leiter der
Blutstammzelltransplantation

Klinik für Hämatologie, Onkologie
 und klinische Immunologie
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
 Universitätsklinikum



Dr. med. Malte Jacobsen
Arzt in Weiterbildung

Klinik für Kardiologie, Angiologie und
 Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I)
 Universitätsklinikum Aachen



NET Deutschland e.V.

SELBSTHILFEGRUPPE MYELOYDYSPLASTISCHE SYNDROME MDS-NET DEUTSCHLAND E.V.

Anne Conley

1991: Myelodysplastische Syndrome – MDS. „Dagegen gibts nichts; die Krankheit ist unheilbar“ wurde mir mitgeteilt.

Die Krankheit war (und ist noch immer) zu unbekannt. Das Internet steckte noch in den Kinderschuhen, Literatur war schwer zu finden, auch Selbsthilfegruppen gab es keine.

Schließlich fand ich Publikationen von Prof. Heimpel (Ulm), Oberarzt Dr. Aul (Düsseldorf) und Prof. Hoelzer (Ffm) und entschied mich zu einer Zweitmeinung für Düsseldorf. Zweitmeinungen waren zu jener Zeit noch nicht gern gesehen. Die Arztberichte wurden in einem geschlossenen Umschlag für den Hausarzt mitgegeben, nur ungern gab man sie heraus.

2012: 21 Jahre später war es für die Betroffenen noch immer schwierig, an Informationen zu MDS zu gelangen.

Professor Germing, der nun als MDS-Spezialist am UKD arbeitete, erkannte dieses Problem. Er nahm die Situation ernst und initiierte die Gründung eines bundesweiten Selbsthilfevereins: MDS-NET Deutschland e.V., www.mds-net-de.org unter Einbeziehung von Österreich und der Schweiz. Ein großes Dankeschön gilt der Leukämie Lymphom Liga e.V., die sich bereit erklärte, ihr Büro im Gelände der Universitätsklinik zur Mitbenutzung zur Verfügung zu stellen. Die Mitgliedschaft bei der DLH – Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. gewährleistet mit ihrer Basisförderung die finanzielle Unabhängigkeit.

MDS-NET Deutschland e. V. ist Gesprächspartner für Betroffene und deren Angehörige. Die Beratung findet telefonisch, aber auch per E-Mail vorstand@mds-net-de.org statt. Meist sind es Fragen zum Krankheitsbild, zu Adressen von MDS-Spezialisten und Zweitmeinungen.

Die Ratsuchenden zeigen sich erleichtert, sich informieren zu können. Dass diese Krankheit einen so langen chronischen Verlauf haben kann, macht vielen Mut und Hoffnung.



Anne Conley
1.Vorsitzende MDS-NET Deutschland e.V.

vorstand@mds-net-de.org
www.mds-net-de.org

30 JAHRE ZUSAMMENARBEIT ZWISCHEN DER KLINIK FÜR HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE UND KLINISCHE IMMUNOLOGIE DER UNIVERSITÄTSKLINIK DER HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF UND DER LEUKÄMIE LYMPHOM LIGA E.V.

Monika Rost, Viktoria Hein und Jan von Knop

Einführung

Der Bericht des Direktors der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, Professor Dr. Rainer Haas, über 30 Jahre Forschung in seiner Klinik ist auch Anlass für uns, über die Kooperation der Leukämie Lymphom Liga e.V. mit seiner Klinik zu berichten. Über die Entstehungsgeschichte der Leukämie Lymphom Liga e.V. (LLL), deren Gründung sich 2018 zum 30. Mal jährte, haben wir bereits in der Dezember-Ausgabe 2018 der Leukämie Lymphom Aktuell ausführlich berichtet. Deshalb beschränken wir uns in diesem Aufsatz auf Themen der Zusammenarbeit mit der Klinik.

Die Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität hat in den letzten Jahrzehnten herausragende Ergebnisse bei der Erforschung der Leukämie- und Lymphom-Erkrankungen sowie große Erfolge beim Fortschritt der Behandlung der Patienten erzielt. Die wissenschaftlichen Arbeiten des Direktors und der Mitarbeiter der Klinik haben aufgrund der Qualität ihrer Forschungen ein hohes nationales und internationales Ansehen erzielt. Dies zeigt auch die Anerkennung, die das Universitäts-Tumor-Zentrum (UTZ) Düsseldorf im Mai 2013 erhielt, als es als Onkologisches Spitzenzentrum durch die Deutsche Krebshilfe e.V. ausgezeichnet wurde und in der Folge in besonderer Weise gefördert wird. Die Leukämie Lymphom Liga ist dankbar, dass sie an vielen Forschungsvorhaben und bei Begutachtungen unterstützend tätig sein durfte.

Bei der Beratung über die Förderung von wissenschaftlichen und medizinischen Forschungsvorhaben und Projekten steht der LLL ein wissenschaftlicher Beirat unter der Leitung von Prof. Dr. med. Rainer Haas zur Seite. Weitere Mitglieder des Beirates sind Prof. Dr. med. C. Aul, Duisburg, Prof. Dr. med. M. Bentz, Karlsruhe, Prof. Dr. med. H. Döhner, Ulm und Prof. Dr. med. A. Pezzutto, Berlin.

Der Einsatz der LLL für die Klinik erfuhr 2010 eine besondere Anerkennung, als die jetzige stellvertretende Vorsitzende der LLL, Frau Monika Rost, für ihre Verdienste mit dem Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland vom Bundespräsidenten ausgezeichnet wurde.

Tätigkeit der LLL

Ziele der LLL sind entsprechend der Satzung die Förderung der Wissenschaft, der Forschung und der Therapie an Leukämien, Lymphomen und anderen bösartigen Blutkrankheiten erkrankten Menschen sowie deren Betreuung. Betreuungsangebote gibt es auch für Angehörige der Patienten.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Im Einzelnen erfüllt der Verein folgende Aufgaben:

- Ankauf von Geräten und Einrichtungen der Klinik,
- Finanzierung von ärztlichem und nichtärztlichem Personal für die Erforschung und Therapie der genannten Krankheiten,
- Unterstützung der Patienten und deren Angehörigen durch Informationen und Beratung auf den genannten Gebieten sowie der Verbesserung ihrer Lebensqualität,
- Finanzierung von Forschungsprojekten, wissenschaftlichem Meinungsaustausch, Konferenzen und Öffentlichkeitsarbeit auf den genannten Gebieten,
- finanzielle Unterstützung der Fortbildung des ärztlichen und nichtärztlichen Personals.

Bei der Erforschung der Ursachen von Leukämie- und Lymphom-Erkrankungen haben im letzten Jahrzehnt molekularbiologische Methoden und die Genforschung bei der Klärung der Mechanismen dieser Erkrankungen in der einzelnen Zelle oder des Erbmaterials ein außerordentliches Gewicht bekommen. Dabei wurden national und international bahnbrechende Erkenntnisse erzielt, zu denen auch die Klinik von Prof. Dr. Haas maßgeblich beigetragen hat. Mit Hilfe dieser Forschungsergebnisse wurden bereits neue Therapien entwickelt, die selbst älteren Patienten deutlich verbesserte Heilungschancen bieten.

Die molekularbiologische Forschung ist aufwändig und teuer, da dafür neben hoch qualifizierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern auch sehr aufwändige Geräte erforderlich sind, für die Beträge in Millionenhöhe aufgewendet werden müssen. Mittel in dieser Höhe können von der LLL natürlich nicht aufgebracht werden. Ihre im Verhältnis dazu bescheidenen Mittel werden jedoch von der LLL zur Ansubfinanzierung solcher Forschungsvorhaben eingesetzt. Zudem kann die LLL diese Mittel, ohne dass dafür ein häufig langwieriges Genehmigungsverfahren, wie bei den großen Forschungsförderungseinrichtungen erforderlich, ganz kurzfristig bereitstellen.

In ihrer jetzt 30jährigen Geschichte konnte die LLL dank der Spendenbereitschaft ihrer Förderer mehr als 2,6 Millionen Euro an Spendengeldern einnehmen und diese im vollen Umfang der Klinik zur Verfügung stellen:

Förderung der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie durch die Leukämie Lymphom Liga e.V.	1988-2018
Projekte inkl. der dafür benötigten Personalstellen, Software, medizinischen Materialien und Geräten	1.502.608 €
Fortbildungen	131.661 €
Personalstellen (nicht projektbezogen)	219.387 €
Anschaffung von Geräten (nicht projektbezogen)	520.079 €
Patienteninformationen und -veranstaltungen (Informationsabende, Patiententage und -kongresse, Vernissagen, Herausgabe der Zeitung, Broschüren...)	237.444 €
Gesamtsumme	2.611.180 €

Aktivitäten der LLL im Einzelnen

Unterstützung der Forschung

Zur Unterstützung der Wissenschaft und Forschung auf dem Gebiet bösartiger Bluterkrankungen wurden knapp 600.000 € für Anschubfinanzierungen aufgebracht und zwar in den Fällen, in denen die Heinrich-Heine-Universität keine Mittel bereitstellen konnte. Der nachfolgende Überblick zeigt einige wichtige Projekte ab 2007, die von der LLL gefördert wurden:

Projekt- Nr.	Thema	Zahlungen	Datum
1	Identifikation von Medikamenten aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika, die sich optimal zur Behandlung von MDS und AML kombinieren lassen	1.200 €	2007
2	Zellpolarität u. Migration	31.739 €	2011
3	CASY-Cell Counter + Analyser System	10.000 €	2007
4	Epigenetische Behandlung mit 5-Azacytidin, Valproinsäure und all-trans-Retinsäure bei MDS-Patienten und anderen myeloischen Neoplasien, bei denen eine intensive Chemotherapie nicht möglich ist	6.000 € 16.000 € 18.000 €	2008
5	Proteomics Untersuchungen	7.836 €	2007
6 und 19	Psychoonkologie ¼-Stelle	36.986 €	19.12.2012
7	Ersatzbeschaffung einer Dokumentationskamera für Stammzellforschung	9.692 €	2008
8	Stammzellnische MALDI	35.000 € 19.216 €	2009 2010
9	Forschung über die Wirkungsweise von Entzündungshemmern bei AML, Doktorandenstelle für 1 Jahr	23.000 €	2009
10	Molekulare Einflüsse einer Therapie mit Imatinib auf das Genexpressionsprofil	20.000 € 6.000 €	28.04.2009 22.07.2009
17	Fortsetzung Nr. 10 für 3 Monate Mutationsanalysen CML	9.000 €	21.12.2009
11	Relevanz TIMP-1 auf Stamm.	2.224 € 342 €	2009
12	Ärztefortbildung, Klinische Onkologie	2.000 €	2009
13	Fortbildung klinisches Personal	1.990 €	2009
14	Fortbildung klinisches Personal MDS-Symposium in Patras	1.445 €	2009
15	Bcr-abl Routine Monitoring	2.000 € 5.000 € 5.000 €	2009 2009 2010
16	PCR-Analysen zur Restbestimmung von CML	25.000 €	2009
18	Dr. Ingmar Bruns	935 €	
20	Humane Knochenmarknische	23.909 €	01.04.2011
21	Untersuchung mesenchymaler Stroma-Zellen bei MDS	52.421 €	02.03.2011
22	Visitron Visiscope Imaging Systems	28.897 €	01.04.2011
26	DVD-Produktion zur Patienten-Information über Multiples Myelom	2.490 €	13.04.2012
27	Untersuchungen des Knochenmarkstromas bei MDS	15.000 €	24.02.2012
		15.000 €	22.06.2012
		15.000 €	07.09.2012

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Projekt- Nr.	Thema	Zahlungen	Datum
28	DNA-Untersuchungen bei MDS		
29	Fortsetzung zu Projekt 18	2.255 €	
30	Fortsetzung von Projekt 21	10.000 €	11.01.2013
		10.000 €	22.03.2013
		10.000 €	28.06.2013
	Probenuntersuchungen zu 30	5.950 €	07.12.2012
31	Fortsetzung von Projekt 30	20.000 €	17.01.2014
34	Analyse Abwehrfunktion Blutzellen	15.000 €	18.12.2015
35	Genomanalysen bei MDS-Patienten	45.000 €	08.07.2016
36	NGS Next Generation Sequenzierung (Fortsetzung 1 von Nr. 35)	30.000 €	26.05.2017
37	Anschaffung Illumina MiSeq Sequenzierinstrument (Fortsetzung 2 von Nr. 35&36)	104.000 €	13.08.2018
38	Forschungsprojekt am Sekretom von Stammzellen beim MDS	10.000 €	02.11.2017
39	CoMMod-CAST Studie	5.025 €	03.04.2018
40	Forschungsarbeit, die die Wirkung bestimmter Naturstoffe auf bösartige Tumorzellen untersucht	3.300 €	29.03.2018
41	CoMMod-CAST Studie (Fortsetzung 1 von Nr. 39)	1.000 € 1.550 €	28.03.2019 03.04.2019
42	Forschungsarbeit, die die Wirkung bestimmter Naturstoffe auf bösartige Tumorzellen untersucht (Fortsetzung Projekt Nr.40)	5.000 € 3.600 €	27.05.2019 03.06.2019
Gesamtsumme		582.085 €	

Von den Investitionen sind hervorzuheben die im Jahr 1998 erfolgte Beschaffung eines Lagertanks für Blutstammzellpräparate für 17.000 DM und im Jahr 2000 die Ausstattung eines molekularbiologischen Forschungslabors für 127.000 €.

Ferner wurden Geräte für Zwecke der Forschung und Patientenversorgung beschafft, die die Klinik nicht etatisieren konnte, z. B. Spezial-Photometer, Sonogerät, Zell-Zählgerät, Digitalkamera für Mikroskop, Blutanalysegerät u.a. im Wert von 520.079,00 €.

Patienten- und Angehörigenbetreuung

Die Betreuung von Patienten und deren Angehörigen steht im Vordergrund der Aktivitäten der LLL. Im Jahre 1995 fand ein erster Tag der offenen Tür statt, der die Möglichkeit zu eingehenden Gesprächen mit Patienten und Angehörigen bot. Im selben Jahr wurde auch der „Stammtisch“ gegründet, der sich seither jeden zweiten Monat mit einem Vortrag und Gesprächsangebot an Patienten und Angehörige richtet. Bis heute wurden über 126 solcher Informationsabende für Patienten veranstaltet. Dem folgte 1996 im Rahmen der Patienteninitiative „Patienten helfen Patienten“ ein regelmäßiges Gesprächsangebot für Patienten und Angehörige im eigens eingerichteten Besucherraum vor der Station ME 10, verbunden mit der Weitergabe von Broschüren und Informationsmaterial.

Ein weiteres Informationsmedium stellt die Patientenzeitung „Leukämie Lymphom Aktuell“ dar, die erstmals im August 1997 gedruckt wurde und seither regelmäßig zweimal jährlich erscheint. Sie informiert über neue medizinische Erkenntnisse und Therapien sowie über interessante Veranstaltungen. Berichte über Aktuelles von den Aktivitäten des Vereins ergänzen das Informationsangebot.

Seit 2004 finanziert die LLL eine psychologische Betreuung der Patienten durch die Übernahme der Hälfte der Personalkosten für mehrere Jahre. Die andere Hälfte finanziert das Klinikum. Hierfür wurden 95.000 € bereitgestellt. 2006 kam eine psychosomatische Begleitung auch für Angehörige hinzu, die ebenfalls von der LLL finanziell unterstützt wurde.

Künstlerische Betätigung, Malkurse

Eine besondere Bedeutung für Patienten stellt eine kreative künstlerische Betätigung dar, die sich positiv auf den Therapieverlauf auswirkt. Daher finanziert die LLL seit 2009 Malkurse, an denen Patienten teilnehmen können. Die Kosten für die Teilnahme an Malkursen, die an der Volkshochschule stattfinden, beliefen sich in den zehn Jahren auf ca. 4.800 €.

Sport

Unter professioneller Leitung von Physiotherapeuten und Sportlehrern wie Herrn Eric De Haeck oder Gustav Erb bietet die Leukämie Lymphom Liga über viele Jahre sowohl stationären als auch ambulanten Patienten unterschiedliche Sportkurse wie „sanfte Fitness“ an, um nach langer Krankheit körperlich wieder auf die Beine zu kommen und den Therapieablauf günstig zu beeinflussen.

Raum für Begegnung

Für einen angenehmeren Aufenthalt der Patienten wurde ein „Raum der Begegnung“ eingerichtet, Sitzgruppen im Freien mit Sonnenschirmen, CD-Player, Fernsehgeräte und anderes angeschafft. Die Besucherräume auf den hämatologischen Stationen wurden neu ausgestattet. Die Zimmer und Flure wurden mit Bildern verschönert.

Besuche in den Krankenzimmern

Mitarbeiterinnen des LLL-Büros und ehemalige Patienten, die die LLL ehrenamtlich unterstützen, besuchen Patienten während ihres oft monatelangen Aufenthalts in der Klinik in den Krankenzimmern, tauschen ihre Erfahrungen aus über die Krankheit, sprechen ihnen Mut zu und beraten sie in vielerlei Hinsicht.

Büro der Leukämie Lymphom Liga

Im Jahre 2003 erhielt die LLL im Haus 11.62 (Station ME 10) ein Büro, das montags bis freitags von 10:00 bis 14:00 Uhr geöffnet ist. Das Büro stellt die zentrale Anlaufstelle für Patienten und ihre Angehörigen dar. Hier können Patienten und Angehörige über ihre Sorgen berichten, Ratschläge einholen und viele kostenlose Schriften über ihre Krankheit, über Behandlungsmethoden, über eigenes richtiges Verhalten während und nach der Erkrankung, über Ernährung und mehr erhalten. Wenn gewünscht, können auch Kontakte zu anderen Erkrankten und Genesenden vermittelt werden. Das Büro ist außerdem für alle organisatorischen Aufgaben des Vereins zuständig.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Patiententage und -Kongresse

Patiententage und hämatologische Kongresse bieten in besonderer Weise die Möglichkeit, sich mit anderen Betroffenen auszutauschen. Schon früh begann daher die LLL, diese Veranstaltungen zu organisieren. Diese Patiententage wurden regelmäßig großzügig durch Prof. Dr. Haas und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter durch Übernahme von Vorträgen unterstützt.

Die Patiententage begannen im Jahre 1995 mit einem „Tag der offenen Tür“. 1997 folgte das Symposium „Hämatologie und Hämostase“ im Roy-Lichtenstein-Saal der Universität Düsseldorf. Das zehnjährige Bestehen der LLL war 1998 Anlass, den 3. Europäischen Tag gegen Leukämie und Lymphome im Rahmen des ersten Düsseldorfer Patientenkongresses auszurichten. Auch das 15jährige und das 20jährige Bestehen der LLL wurden mit dem „2. Düsseldorfer Patientenkongress“ beziehungsweise mit einem Kongress für Patienten, Angehörige und Interessierte, Ärzte und Pflegepersonal zum Thema „Fortschritte in der Hämatologie“ begangen.

In der Zwischenzeit gab es eine Anzahl weiterer Veranstaltungen, so zum Beispiel im Jahre 1999 anlässlich des Wechsels von Prof. Dr. Carlo Aul an das St. Johannes Hospital in Duisburg den Kongress „Multiples Myelom“. Im Jahre 2010 folgte der „MDS-Patiententag“ für Patienten, Angehörige und Interessierte.

Für diese Veranstaltungen konnten hochrangige Referenten aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf, dem St. Johannes Hospital in Duisburg, den Akademischen Lehrkrankenhäusern sowie aus dem Bereich der niedergelassenen Hämatologen gewonnen werden. Teilweise wurden diese Veranstaltungen - in Absprache mit der Ärzte-Kammer - auch als Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte und Pflegepersonal organisiert.

Besonders hervorzuheben ist der 21. bundesweite DLH-Patientenkongress „Leukämien und Lymphome“, der im Juni 2018 unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. med. Rainer Haas im Hilton-Hotel in Düsseldorf ausgetragen wurde. Etwa 550 Patienten und Angehörige aus ganz Deutschland strömten nach Düsseldorf, um sich über die aktuellen Therapiefortschritte und neue Behandlungsmöglichkeiten zu informieren. Neben zahlreichen Vorträgen namhafter Ärzte und renommierter Experten erfreuten sich vor allem die Workshops zu den einzelnen Leukämie- und Lymphom-Erkrankungen großer Nachfrage und viele Selbsthilfeinitiativen versorgten die Teilnehmer mit Informationsmaterial und beantworteten Fragen. Im Rahmen eines sehr gelungenen Festabends mit Dinner und Unterhaltungsprogramm im Rheinsaal des Hilton-Hotels feierte die Leukämie Lymphom Liga e. V. ihr 30jähriges Bestehen und ehrte zwei ihrer wichtigsten Förderer, die Firma 3M aus Neuss und den Lions Club Neuss-Helen Keller, die die LLL seit Jahrzehnten nachhaltig unterstützen.

Kunstaussstellungen

Ausstellungen von Gemälden und Fotografien in den Räumen der Ambulanz für Knochenmarktransplantationen tragen dort zu einer entspannten Atmosphäre bei und lassen die notwendigen Wartezeiten kurzweiliger werden. Vor allem Langzeitpatienten, die mehrere Monate am Stück auf der Station ME 10 stationär sind, freuen sich darüber, nicht auf kahle Wände schauen zu müssen. Farbenfrohe fröhliche Bilder können sich sehr positiv auf die Psyche auswirken. Daher hat die LLL seit 2001 regelmäßig Ausstellungen in diesem Therapiezentrum unter der Führung von Frau Doris Bendig und Herrn Klaus Herbig organisiert und jeweils mit einer Vernissage gestartet, zu der Ärzte und Patienten eingeladen waren. Bis heute fanden 58 Vernissagen statt, die gelegentlich der Jahreszeit entsprechend verbunden werden mit einer Nikolaus- oder Weihnachtsfeier.

Zahlreiche der auf den Vernissagen gezeigten Bilder wurden von der LLL erworben und in den Kliniken zur Freude der Patienten und des klinischen Personals dauerhaft aufgehängt.



Monika Rost
2. Vorsitzende

Leukämie Lymphom Liga e.V.



Viktoria Hein
Leiterin der Geschäftsstelle

Leukämie Lymphom Liga e.V.



Prof. Dr. Jan von Knop
1. Vorsitzender

Leukämie Lymphom Liga e.V.



HERAUSGEBER

Leukämie Lymphom Liga e.V.
Universitätsklinikum
Düsseldorf
Gebäude 11.62
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Büro
Montag - Freitag
10:00 Uhr bis 14:00 Uhr,
Gebäude 11.62, Raum 29,
vor dem Zugang zur ME10

Kritik oder Anregungen?
Rufen Sie uns an oder
schreiben Sie uns:

Telefon: 0211-811-9530
Fax: 0211-811-6222

E-mail: info@leukaemieliga.de
www.leukaemie-liga.de

Informationen und
Broschüren zu unserem
Programm und all unseren
Veranstaltungen erhalten
Sie wie immer auch direkt
im Büro der Leukämie
Lymphom Liga.

BITTE UNTERSTÜTZEN SIE UNS

Die Leukämie Lymphom
Liga e.V. ist für jede Hilfe
dankbar, sei es durch
Spenden, durch Ihre Mit-
gliedschaft oder durch Ihre
ehrenamtliche Mitarbeit.

Spendenkonto
Leukämie Lymphom Liga e.V.
Stadtsparkasse Düsseldorf
BIC: DUSSEDDXXX
IBAN: DE27 3005 0110
0029 0069 96