Universitätsklinikum Essen

02•2017
ISSN 1869-5892 | 4,- €
www.wtz-essen.de

wtz journal

Journal des Westdeutschen Tumorzentrums WTZ Essen

4 **KinderPalliativNetzwerk in Essen**
Die Palliativversorgung von Kindern und Jugendlichen in der Region analysiert Dirk Reinhardt

7 **Kurz und knapp: Palbociclib**
Anja Welt: Der CDK4/6-Inhibitor zur Therapie des Hormonrezptor-positiven Mammakarzinoms

8 **Warum wir nicht häufiger an Krebs erkranken**
In einem Vortrag des *Mildred Scheel Lectureship* erläuterte Mina Bissell die Bedeutung der Mikroumgebung eines Tumors

10 **Kurz und knapp: Cabozantinib**
Stephan Tschirdewahn: Der Multikinase-Inhibitor zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

welt
hunger
hilfe
ES
REICHT!
FÜR ALLE. MIT IHRER HILFE.
Jetzt spenden und Perspektiven schaffen: welthungerhilfe.de
DZI
Spenden-
Siegel
Geprüft + Empfohlen!
IBAN DE15 3705 0198 0000 0011 15, BIC COLSDE33
Welthungerhilfe, Stichwort: „Es reicht für alle“, Tel. 0228-2288-176

Liebe Leserin, lieber Leser,

die Sommerpause hat begonnen, und wir hoffen, Sie spüren mittlerweile so etwas wie Entschleunigung. In dieser eher leichten Jahreszeit ein schweres Thema wie Kinderpalliativmedizin anzugehen, mag ungewöhnlich sein, aber wir haben uns bewusst dafür entschieden. Denn es gibt viel über Fortschritte in der spezialisierten ambulanten pädiatrischen Palliativmedizin, kurz SAPPV, zu berichten – gleichzeitig besteht aber auch dringender Handlungsbedarf in der allgemeinen pädiatrischen Palliativversorgung, wie Dirk Reinhardt, Direktor der Kinderklinik III, im Schwerpunktbeitrag dieser Ausgabe erläutert.

Als Kliniker in Hämatologie und Onkologie hat man sich daran gewöhnt, dass neue Arzneimittel meist nach einem ähnlichen Muster wirken: sie unterbrechen spezifische Signalwege, die in Tumorzellen vorzugsweise daueraktiviert sind und deshalb das Tumorwachstum befördern. Einen ergänzenden Ansatz präsentierte Mina Bissel im Rahmen der Mildred-Scheel-Vortragsreihe Mitte Juni im vollbesetzten Deichmann-Forum des Universitätsklinikums Essen: Sie lenkte die Aufmerksamkeit auf die Mikroumgebung des Tumors, die bei der Kontrolle eines Tumors offenbar eine wichtige Rolle spielt, wie ab Seite 6 zu lesen ist.

Ganz praktisch wird es in dieser Ausgabe auch noch, nämlich in unserer Rubrik „kurz und knapp“. Anja Welt von der Inneren Klinik berichtet über Palbociclib, den ersten Vertreter einer neuen Substanzklasse in der Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms. Stephan Tschirdewahn aus der Klinik für Urologie stellt Cabozantinib zur zielgerichteten Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms vor.

Wir wünschen Ihnen einen Sommer mit der Gelegenheit zur persönlichen Entschleunigung und melden uns wieder im September mit einem Schwerpunktheft zur Jahrestagung der US-amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO).

Herzlichst
Ihre

Dirk Schadendorf
Geschäftsführender Direktor des WTZ

Andreas Hüttmann
Redaktionsleiter des WTZ-Journals

4 Schwerpunkt
KinderPalliativNetzwerk in Essen
Dirk Reinhardt
Die Einführung der spezialisierten ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung hat in den vergangenen Jahren hunderte von Kindern und Jugendlichen und ihre Familien im Großraum Essen spürbar entlastet. Defizite wegen nicht geklärter Finanzierung existieren allerdings nach wie vor in der allgemeinen palliativmedizinischen Versorgung von schwerstkranken Kindern und Jugendlichen, also solchen Patienten, deren Erkrankung nicht zwangsläufig lebensverkürzend ist.

7 Kurz und knapp
Palbociclib (Ibrance®)
Anja Welt porträtiert den CDK4/6-Inhibitor Palbociclib in der Therapie des Hormonrezptor-positiven Mammakarzinoms

8 *Mildred Scheel Lectureship*
Warum wir nicht häufiger an Krebs erkranken
Mina Bissell
Krebs entsteht nicht zwangsläufig, weil es – aus welchen Gründen auch immer – bei der Zellteilung zu einem oder mehreren Ablesefehlern in der DNA gekommen ist. Dieser genetische Schaden ist lediglich eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für die Entstehung einer Krebserkrankung. In der neoplastischen Entwicklung ist die Mikroumgebung des Tumors offenbar von entscheidender Bedeutung.

10 Kurz und knapp
Cabozantinib (Cabometyx®)
Stephan Tschirdewahn porträtiert den Multikinase-Inhibitor Cabozantinib zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

9 Behandlungsprogramme
Alle Behandlungsprogramme auf einen Blick

11 Impressum

Kinder PalliativNetzwerk in Essen

Palliativversorgung von Kindern und Jugendlichen

Professor Dirk Reinhardt

Der elfjährige Michael leidet an einer genetischen Erkrankung, bei der ein sehr hohes Risiko besteht, schon als kleines Kind bösartige Tumoren oder Blutkrebs zu entwickeln. Und leider passierte genau das: Bereits im Alter von 3 Jahren wird der erste Tumor diagnostiziert. Schon während dieser Behandlung tritt zusätzlich ein Gehirntumor auf. Michael erhält alle verfügbaren Therapien: Chemotherapie mit schweren Nebenwirkungen, Operationen, wieder Chemotherapie. Trotz weiterer Tumoren und Lymphome kämpfen er und seine Familie gegen alle Rückschläge an; Monate in der Klinik, ungezählte Fahrten ins Klinikum prägen ihr Leben.

Für Außenstehende, aber auch für die betreuenden Pflegekräfte und Ärzte ist es unfassbar und bewundernswert, wie der Junge und die Familie mit der Erkrankung und den Belastungen durch die Therapie umgehen, wie sie immer wieder versuchen, so etwas wie Normalität zu schaffen, auf ein nächstes Ziel hinzuarbeiten. Kinder wie Michael betreuen die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Essener KinderPalliativNetzwerks seit mehr als 10 Jahren. Oberstes Ziel ist immer, für Kinder mit einer begrenzten Lebenserwartung eine möglichst gute Lebensqualität zu ermöglichen. Dazu gehören die bestmögliche medizinische und pflegerische Versorgung des Kindes und die psychosoziale Betreuung der ganzen Familie, beispielsweise durch die aufsuchende häusliche Betreuung. Michael konnte zwar erwartungsgemäß nicht geheilt, aber er konnte palliativmedizinisch zuhause versorgt werden und ist dort gestorben.

SAPPV im Großraum Essen

Die Palliativversorgung beginnt nicht erst in den letzten Lebenstagen des Kindes. Wenn deutlich wird, dass ein kurativ Behandlungsziel nicht mehr zu erreichen ist, werden den Betroffenen die Möglichkeiten des Palliativnetzwerks vorgestellt und angeboten. Das kann durchaus Monate oder Jahre vor dem Tod des jungen Patienten geschehen. Denn „palliativ“ zu behandeln bedeutet viel mehr als nur die Symptomkontrolle in den letzten Tagen oder Wochen. Palliativmedizin umfasst alle Maßnahmen, die nicht (mehr) Heilung zum Ziel haben, die ganz auf die Bedürfnisse des Kindes und seiner Familie abgestimmt sind. Die ambulante pädiatrische Betreuung entlastet betroffene Familien und ermöglicht ihnen, vergleichsweise viel unbeschwerte Zeit gemeinsam zu verbringen.

Der Gesetzgeber hat im Jahr 2007 die Grundlagen für den flächendeckenden Ausbau der spezialisierten ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung (SAPPV) geschaffen. Beim Ausbau der entsprechenden Infrastruktur sind seither auch in der Region Essen bemerkenswerte Fortschritte erzielt worden. Das für die SAPPV zuständige KinderPalliativTeam ist aus einer Kooperation zwischen dem Sozialdienst katholischer Frauen e.V. (Maria Bünk) und der Kinderklinik III des Universitätsklinikums Essen (Dr. Regina Wieland) entstanden. Zum Team gehören Kinder- und Jugendmediziner, Krankenschwestern und Krankenpfleger sowie Sozialarbeiterinnen und Sozialpädagoginnen. Alle Teammitglieder sind palliativmedizinisch weitergebildet.

Die ambulanten Teams gewährleisten beispielsweise, dass schwere Symptome wie Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen oder Krampfanfälle zuhause beherrschbar sind. Krankenhausaufenthalte lassen sich so auf ein Minimum reduzieren. Eine 24-Stunden-Rufbereitschaft gibt den betroffenen Familien Sicherheit. Der Aktionsradius der Teams ist der Großraum Essen, genauer: jeder Ort im Umkreis von etwa 90 Kilometern.

Ärztliche Betreuung auf breitere Grundlage stellen

Seit Einführung der SAPPV hat sich das Spektrum der zugrundeliegenden Erkrankungen verschoben. In der Anfangszeit wurden in erster Linie Kinder und Jugendliche mit unheilbaren Krebs- oder Bluterkrankungen (Leukämien) versorgt. Mittlerweile bilden jedoch Patienten mit neurologischen Erkrankungen oder unheilbaren angeborenen Schäden die größte Gruppe. Dieser Entwicklung folgend erscheint es sinnvoll, die ärztliche Betreuung auf eine breitere Grundlage zu stellen. Neben der bislang ausschließlich zuständigen Kinderonkologie der Kinderklinik III (Direktor: Prof. Dr. Dirk Reinhardt) könnten andere pädiatrische Fachbereiche (Neuropädiatrie, Intensivmedizin) des UK Essen einbezogen werden. Auch der Ausbau der Kooperation mit anderen Kinderkliniken im Ruhrgebiet ist wünschenswert.

Allgemeine palliativmedizinische (Unter-)Versorgung

Die spezialisierte ambulante pädiatrische Palliativversorgung ist einem vergleichsweise kleinen Kreis von Patienten vorbehalten. Sie greift nur bei besonders schwerwiegenden Komplikationen oder Symptomen bei Kindern und Jugendlichen mit unheilbaren Erkrankungen. Die enge Verzahnung von stationärer, ambulanter und häuslicher Betreuung ist aber nicht nur bei SAPPV-Patienten dringend erforderlich; auch Patienten und ihre Familien in der allgemeinen Palliativbetreuung würden davon erheblich profitieren. Denn die allgemeine Palliativbetreuung ist bereits ab Diagnose einer schweren Erkrankung notwendig, auch wenn diese nicht zwangsläufig lebensverkürzend ist. Zum Beispiel bei Kindern und Jugendlichen mit einer Leukämie: Allein für die Bestimmung eines einzigen Blutwerts müssen sich die jungen Patienten mit einem erwachsenen Begleiter auf den Weg in die Spezialambulanz machen. Der logistische Aufwand für betroffene Familien ist immens: Betreuung der Geschwisterkinder organisieren, ein bis zwei Stunden Anfahrt, Wartezeit in der Klinik, ein bis zwei Minuten Zeit für die Blutentnahme, ein bis zwei Stunden Rückfahrt. Viel einfacher für die Familie wäre es, die Blutprobe zuhause von einer qualifizierten Fachkraft abnehmen und in die Klinik bringen zu lassen. Allerdings sind solche Modelle im derzeitigen Finanzierungssystem nicht vorgesehen.

Fazit

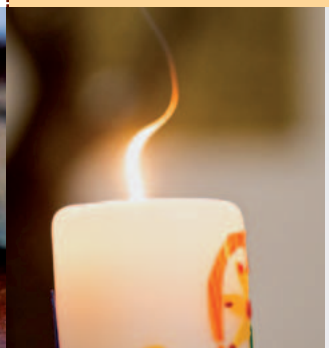
Die Einführung der spezialisierten ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung hat in den vergangenen Jahren hunderte von Kindern und Jugendlichen und ihre Familien im Großraum Essen spürbar entlastet. Das KinderPalliativNetzwerk hat in diesem Zusammenhang Großartiges geleistet. Defizite wegen nicht geklärter Finanzierung existieren allerdings nach wie vor in der allgemeinen palliativmedizinischen Versorgung von schwerstkranken Kindern und Jugendlichen, also solchen Patienten, deren Erkrankung nicht zwangsläufig lebensverkürzend ist.

*Das **KinderPalliativTeam** ist eine Kooperation zwischen dem Sozialdienst Katholischer Frauen e.V. und der Kinderklinik III des Universitätsklinikums Essen.*

Ansprechpartnerinnen

Maria Bünk – Sozialdienst katholischer Frauen e.V.
Beethovenstraße 15 · 45128 Essen
Telefon: 0201-27508-123 (Erstkontakt)
E-Mail: kinderpalliativteam@skf-essen.de

Dr. med. Regina Wieland
Universitätsklinikum Essen · Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin · Kinderklinik III
Hufelandstraße 55 · 45147 Essen
E-Mail: kinderpalliativteam@uk-essen.de



Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie[a]:

Erster NK_1-Rezeptorantagonist, der bei pädiatrischen Patienten[b] zugelassen ist

Neue Darreichungsform

– **Kinder ab 6 Monaten bis 12 Jahre[c]: EMEND® 125 mg Pulver**

– **Jugendliche ab 12 Jahren: EMEND® 125 mg/80 mg/80 mg Hartkapseln**

a hoch oder moderat emetogen
b als Teil einer antiemetischen Kombinationstherapie
c Dosierung abhängig vom Körpergewicht (nicht anzuwenden bei Kindern unter 6 kg)

EMEND®
Aprepitant, MSD

Schutz von Anfang an

MSD

EMEND®

EMEND® 125 mg Hartkapseln/EMEND® 80 mg Hartkapseln
EMEND® 125 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Wirkstoff: Aprepitant. **Zus.:** -Kps.: *Arzneil. wirks. Bestandt.:* 1 Kps. enth. 80 mg/125 mg Aprepitant. *Sonst. Bestandt.: Kps.-inhalt:* Sucrose, mikrokristalline Cellulose (E 460), Hyprolose (E 463), Natriumdodecylsulfat. *Kps.-hülle (125 mg):* Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172). *Kps.-hülle (80 mg):* Gelatine, Titandioxid (E 171). *Drucktinte:* Schellack, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E 172). -Pulv.: *Arzneil. wirks. Bestandt.:*1 Beutel enth. 125 mg Aprepitant (nach Rekonstitution: 1 ml Suspension enth. 25 mg Aprepitant). *Sonst. Bestandt.:* Hyprolose (E 463), Natriumdodecylsulfat (E 487), Sucrose, Lactose (wasserfrei), Eisen(III)-oxid (E 172), Natriumstearylfumarat (E 485). **Anw.:** Als Teil einer Komb.-ther. zur Prävent. v. Übelk. u. Erbr. b. hoch u. moderat emetogener Chemother. *-Kps.:* Erw. u. Jugendl. ab 12 J. *-Pulv.:* Sgl., Kleinkdr. und Kdr. von ≥ 6 Mon. u. ≥ 6 kg KG bis < 12 J. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. Komb. mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol od. Cisaprid. Schwangerschaft. **Vorsicht bei:** Mäßiger bis schw. Leberfunkt.-stör. Komb. mit oral verabreichten CYP3A4-Substraten mit geringer ther. Breite (wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Mutterkornalkaloid-Derivate, Fentanyl u. Chinidin). Komb. m.: Irinotecan, Warfarin, hormonalen Kontrazeptiva. *Nicht empf.:* Stillzeit. Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorpt., Saccharase-Isomaltase-Mangel. *-Pulv. zusätzl.:* Sgl., Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel. **Nebenw.:** *In Studien u. nach Markteinführung m. Aprepitant: Häufig:* Vermind. Appetit. Kopfschm. Schluckauf. Obstipat.; Dyspepsie. Abgeschlagenh. Erhöh. ALT-Werte. *Gelegentl.:* Febrile Neutropenie; Anämie. Angstgefühl. Schwindelgefühl; Somnolenz. Palpitationen. Hitzewall./Hitzegefühl. Aufstoßen; Übelk.; Erbr.; gastroösophag. Refluxerkrank.; Abdominalschm.; Mundtrockenh.; Flatulenz. Ausschlag; Akne. Dysurie. Asthenie; Unwohlsein. Erhöh. AST-Werte, erhöh. Werte d. alkal. Phosphatase im Blut. *Selten:* Candidiasis; Staphylokokkeninfekt. Polydipsie. Orientierungsstör.; euphor. Stimmung. Kognitive Stör.; Lethargie; Geschmacksstör. Konjunktivitis. Tinnitus. Bradykardie; kardiovask. Erkrank. Schm. im Oropharynx; Niesen; Husten; postnasale Schleimbildung; Rachenreizung. Ulcus duodeni m. Perforat.; Stomatitis; aufgetrieb. Bauch; harter Stuhl; neutropen. Kolitis. Lichtempf.-keitsreakt.; Hyperhidrosis; Seborrhö; Hautläsion; Hautausschlag m. Juckreiz; SJS/TEN. Muskelschwäche; Muskelspasmen. Pollakisurie. Ödeme; Brustkorbbeschw.; Gangstör. Erythrozyten im Urin nachweisbar; Natrium im Blut erniedrigt; Gewichtsabn.; erniedr. Neutrophilenzahl; Glukose im Urin nachweisbar; vermehrt. Urinausscheidung. *Nicht bekannt:* Überempf.-keitsreakt. einschl. anaphylakt. Reakt. Pruritus; Urtikaria. *Weit. Nebenw. unter Aprepitant b. Behandl. v. Übelk. u. Erbr. nach OPs (PONV) b. Erw. häufiger als unter Ondansetron berichtet:* Schm. im Oberbauch, veränderte Darmgeräusche, Obstipation, Dysarthrie, Dyspnoe, Hypoästhesie, Schlaflosigk., Miosis, Übelk., sensor. Stör., Magenbeschw., Subileus, reduzierte Sehschärfe, Giemen. *Häufigste Nebenw. b. Kdrn. u. Jugendl.:* Schluckauf, Hitzegefühl. **Warnhinweis:** Enth. Sucrose. *-Pulv. zusätzl.:* Enth. Lactose .Währ. u. bis 2 Mon. nach letzter Dosis alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Kontrazept. notw. **Verschreibungspflichtig.** Stand: 03/2016

Bitte lesen Sie vor Verordnung von EMEND® die Fachinformation!

Pharmazeutischer Unternehmer:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Lokaler Ansprechpartner:
MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar

MSD Infocenter

Tel. 0800 673 58 38
Fax 0800 673 673 329
E-Mail infocenter@msd.de

ONCO-1121400-0012 11/16

kurz & knapp

Palbociclib (Ibrance®)

Palbociclib ist in Deutschland und Europa seit November 2016 zugelassen zur Therapie des metastasierten, Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Mammakarzinoms.

Unsere Expertin Dr. Anja Welt ist Oberärztin in der Inneren Klinik (Tumorforschung) und dort spezialisiert auf die Therapie von Mammakarzinom und gynäkologischen Tumoren. Sie gibt einen Überblick zum Stellenwert des Präparates.

1. Wie wirkt Palbociclib?

Palbociclib blockiert die Aktivität der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4 und CDK6). Sie spielen eine entscheidende Rolle in der Regulierung der Zellteilung. Bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen ist die Aktivität von CDK4 und CDK6 erhöht. Die Blockade dieser beiden Enzyme durch Palbociclib reduziert die Zellteilungsrate und verlangsamt so das Wachstum von Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen.

2. Wie groß ist der zu erwartende Nutzen für Patienten?

In zwei Phase-III-Studien konnte eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) erzielt werden: In einer Studie mit 666 postmenopausalen Patientinnen, die noch keine Vortherapie (weder Chemo- noch Hormontherapie) in der metastasierten Situation erhalten hatten, wurde Palbociclib plus Letrozol versus Placebo plus Letrozol untersucht. Das mediane PFS in der Palbociclib-Gruppe betrug 24,8 Monate – in der Placebo-Gruppe 14,5 Monate.

In einer weiteren Studie mit 521 Frauen mit Hormonrezeptor-positivem metastasiertem Brustkrebs, die zuvor bereits mit einer antihormonellen Therapie und maximal einer Chemotherapie für die metastasierte Situation behandelt worden waren, erhielten die Patientinnen entweder Palbociclib plus Fulvestrant oder Placebo plus Fulvestrant. Hier betrug das PFS in der Palbociclib-Gruppe 11,2 Monate, in der Placebo-Gruppe hingegen nur 4,6 Monate. In diese Studie waren auch Patientinnen in prämenopausaler Situation eingeschlossen worden, die in beiden Studienarmen noch zusätzlich ein GnRH-Analogon erhalten hatten. Auch diese Subgruppe profitierte in ähnlichem Maße von Palbociclib.

3. Gibt es Patientengruppen, bei denen das Präparat besonders gut wirkt?

Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Karzinomen. Für Patientinnen, bei denen gleichzeitig auch eine HER2-Überexpression nachgewiesen wurde, liegen keine aussagefähigen klinischen Daten vor, weshalb die Behandlung für diese Patientinnengruppe bisher nicht empfohlen werden kann.

4. Was müssen verabreichende Ärzte besonders beachten?

Es muss mit mehr Nebenwirkungen gerechnet werden als bei alleiniger Hormontherapie, weshalb eine engmaschigere klinische und laborchemische Überwachung nötig ist.

5. Welche unerwünschten Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Insbesondere klinisch relevant sind Fatigue und Neutropenie (etwa 60% Grad 3/4) mit entsprechender Infektneigung. In den genannten Studien traten klinisch relevante Infekte jedoch selten auf. Auch Anämie und Thrombopenie sind möglich; ebenso tritt mehr Haarausfall auf als bei alleiniger Hormontherapie.

6. Wie lange muss das Präparat eingesetzt werden?

Wie andere Hormontherapien in metastasierter Situation auch, nämlich bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen.

7. Wie hoch sind die Therapiekosten?

Etwa 5400 Euro pro Monat zuzüglich der Kosten für die Zusatzmedikation wie Aromatasehemmer oder Fulvestrant.

Mit Palbociclib als dem ersten zugelassenen CDK4/6-Inhibitor lässt sich die Effektivität einer antihormonellen Therapie deutlich steigern. Daher sollte diese Therapieoption in den frühen Behandlungslinien geprüft werden, wobei das im Vergleich zur alleinigen Hormontherapie ungünstigere Nebenwirkungsprofil und die damit verbundene Notwendigkeit eines klinischen und laborchemischen Monitorings zu berücksichtigen ist.

8

Warum wir nicht häufiger an Krebs erkranken

Standing Ovations für Krebsforscherin Mina Bissell

Vortrag im Rahmen des *Mildred Scheel Lectureship* in Essen

"Why don't we get more cancer: The critical role of extracellular matrix and tissue architecture in gene expression and function in both normal and malignant breast?"

So lautete das Thema des Vortrags von Professorin Mina Bissell von der *University of California* in Berkeley, den sie Mitte Juni im Deichmann-Forum des Universitätsklinikums Essen hielt. Die weltweit führende Forscherin war auf Einladung von Professor Dirk Schadendorf und Professorin Dagmar Führer-Sakel nach Essen gekommen. Ihre Vorlesung war die sechste im Rahmen des *Mildred Scheel Lectureship*, das die Deutsche Krebshilfe und das Deutsche Krebsforschungszentrum dkfz im Jahr 2012 gemeinsam begründet haben.

Das Deichmann-Auditorium war bis auf den letzten Platz besetzt. Die Teilnehmer hörten einen faszinierenden Vortrag, in dem es wesentlich um die Rolle der Mikroumgebung eines Tumors ging. Krebs entsteht demnach nicht zwangsläufig, weil es – aus welchen Gründen auch immer – bei der Zellteilung zu einem oder mehreren Ablesefehlern in der DNA gekommen ist. Dieser genetische Schaden ist lediglich eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für die Entstehung einer Krebserkrankung.

Okkulte Tumoren werden von der Mikroumgebung kontrolliert

Tatsächlich, so Bissell, ist es wohl so, dass wir alle mehr oder weniger viele okkulte Tumoren in uns tragen, die erst dann klinisch manifest werden, wenn die Mikroumgebung ihre kontrollierende Funktion verloren hat. Denn die Zellen der unmittelbaren Umgebung können dafür sorgen, dass die gesunde Gewebestruktur erhalten bleibt, die Teilung maligner Zellen sich verlangsamt und der maligne Phänotyp sich nicht ausprägen kann.

Die Suche nach neuen Wirkstoffen gegen Krebs kann sich deshalb nicht darauf beschränken, mit Hilfe großer Hochdurchsatz-Sequenzierungs-Automaten nach geeigneten Targets für die Blockade des einen oder anderen Signalwegs zu suchen. Vielmehr, so resümierte Mina Bissell, sollte es möglich sein, die Kräfte zu stärken, die in der Mikroumgebung eines Tumors dafür sorgen, dass er okkult bleibt und nicht zum Problem für die Patientin wird. Molekularbiologie und genetischer Code sind wichtig für das Verständnis von Krebserkrankungen, ihre Kenntnis allein wird allerdings nicht ausreichen, wenn man den Krebs tatsächlich besiegen will.

90 Minuten lang begeisterte Mina Bissell ihre Zuhörer, die ihren Vortrag anschließend mit Standig Ovations honorierten.

Inspiration für Nachwuchswissenschaftler

WTZ-Direktor Professor Dirk Schadendorf würdigte Professorin Mina Bissell als eine der weltweit führenden Krebsforscherinnen. Sie sei ein „Schwergewicht in der onkologischen Forschung". So erhielt sie erst Anfang 2017 den AACR *Award for Lifetime Achievement in Cancer Research* der *American Association for Cancer Research*. Die Ergebnisse ihrer Forschung sind bereits in mehr als 400 wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht worden.

„Dieses Programm", so die Verantwortliche für das *Mildred Scheel Lectureship Committee*, Professorin Dagmar Führer-Sakel, „hat das Ziel, international herausragende Wissenschaftlerinnen zu würdigen."

Gleichzeitig solle Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftlern die Chance gegeben werden, außergewöhnliche Persönlichkeiten zu treffen, die eine Inspiration für die eigene wissenschaftliche Karriere sein können.

Alle Behandlungsprogramme im Überblick

Programm 1:
Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes (Westdeutsches Magen-Darm-Zentrum)
Kontakt: PD Dr. S. Kasper
Innere Klinik (Tumorforschung)
Telefon: 0201-723-2039
Mail: stefan.kasper@uk-essen.de

Programm 2:
Tumorerkrankungen der Lunge und der Thoraxorgane (Lungenkrebszentrum am Westdeutschen Tumorzentrum)
Kontakt: Dr. W. Eberhardt
Innere Klinik (Tumorforschung)
Telefon: 0201-723-3312
Mail: wilfried.eberhardt@uk-essen.de

Programm 3:
Hämatologische Onkologie (Leukämien, Lymphome und Myelome)
Kontakt: Prof. Dr. U. Dührsen
Klinik für Hämatologie
Telefon: 0201-723-2417
Mail: ulrich.duehrsen@uk-essen.de

Programm 4:
Gynäkologische Tumoren
Kontakt: Prof. Dr. R. Kimmig
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Telefon: 0201-723-2441
Mail: rainer.kimmig@uk-essen.de

Programm 5:
Neuroonkologie
Kontakt: Prof. Dr. U. Sure
Klinik für Neurochirurgie
Telefon: 0201-723-1201
Mail: ulrich.sure@uk-essen.de

Programm 6:
Urologische Tumoren
Kontakt: Prof. Dr. B. Hadaschik
Klinik für Urologie
Telefon: 0201-723-3211
Mail: boris.hadaschik@uk-essen.de

Programm 7:
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Kontakt: Prof. Dr. D. Reinhardt
Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III
Telefon: 0201-723-3784
Mail: dirk.reinhardt@uk-essen.de

Programm 8:
Hauttumoren
Kontakt: Prof. Dr. D. Schadendorf
Klinik für Dermatologie
Telefon: 0201-723-2430
Mail: dirk.schadendorf@uk-essen.de

Programm 9:
Endokrine und neuroendokrine Tumoren
Kontakt: Prof. Dr. Dr. D. Führer-Sakel
Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Telefon: 0201-723-6401
Mail: dagmar.fuehrer@uk-essen.de

Programm 10:
Kopf-/Hals-Tumoren
Kontakt: Prof. Dr. S. Lang
Klinik für HNO-Heilkunde
Telefon: 0201-723-2481
Mail: stephan.lang@uk-essen.de

Programm 11:
Augentumoren
Kontakt: Prof. Dr. K.-P. Steuhl
Zentrum für Augenheilkunde
Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts
Telefon: 0201-723-2370
Mail: klaus-peter.steuhl@uk-essen.de

Prof. Dr. N. Bornfeld
Zentrum für Augenheilkunde
Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts
Telefon: 0201-723-3568
Mail: retina@uni-essen.de

Programm 12:
Knochen- und Weichteiltumoren
Kontakt: Prof. Dr. S. Bauer
Innere Klinik (Tumorforschung)
Telefon: 0201-723-2112
Mail: sebastian.bauer@uk-essen.de

Programm 13:
Knochenmarktransplantation
Kontakt: Prof. Dr. D. W. Beelen
Klinik für Knochenmarktransplantation
Telefon: 0201-723-3136
Mail: dietrich.beelen@uk-essen.de

Programm 14:
Primäre Tumoren der Leber (Lebertumor-Centrum am WTZ)
Kontakt: Prof. Dr. G. Gerken
Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie
Telefon: 0201-723-3611
Mail: guido.gerken@uk-essen.de

kurz & knapp

Cabozantinib (Cabometyx®)

Cabozantinib ist in Deutschland und Europa seit September 2016 als Cabometyx® zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) zugelassen.

Unser Experte Dr. Stephan Tschirdewahn ist Oberarzt der Urologischen Klinik am Universitätsklinikum Essen. Er gibt einen Überblick zu den Charakteristika des Präparates.

1. Wie wirkt Cabozantinib?

Cabozantinib ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Kinasehemmer mit antitumoraler Eigenschaft, der mehrere Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Cabozantinib wurde unter anderem als Inhibitor von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)-, VEGF (vaskulärer endothelialer Wachtumsfaktor)- und AXL-Rezeptoren identifiziert.

2. Wie groß ist der zu erwartende Nutzen für Patienten?

Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib wurden in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie (METEOR-Zulassungsstudie) untersucht. 658 Patienten (ECOG 0-1), die ein metastasiertes Nierenzellkarzinom (RCC) mit klarzelliger Komponente aufwiesen und die zuvor mindestens einen VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor (VEGFR-TKI) erhalten hatten, wurden randomisiert (1:1) mit Cabozantinib (n=330) oder Everolimus (n=328) behandelt. In die Zweitlinientherapie wurden auch Patienten eingeschlossen, die zuvor mit Zytokinen, Interferon-alpha und VEGF-Antikörper oder Programmed-Death-1(PD-1)-Rezeptor-Antikörper behandelt worden waren. Patienten in der Cabozantinib-Gruppe profitierten mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS) von 7,4 Monaten im Vergleich zu 3,8 Monaten unter Everolimus, das bedeutet eine 49-prozentige Reduktion des Progressionsrisikos (HR 0,58; 95%CI 0,45–0,75; p<0,001). Auch das Gesamtüberleben (OS) war in der Cabozantinib-Gruppe verlängert: 21,4 Monate versus 16,5 Monate (HR 0,66; 95%CI 0,53–0,83; p=0,00026) (Abb. 1 und 2).

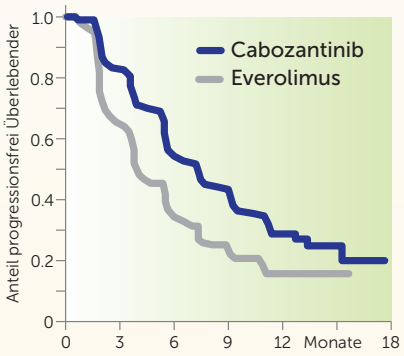


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben in der Zulassungsstudie für Cabozantinib. Adaptiert nach Choueiri TK, et al.; Lancet Onc. 2016 Jun 5; S1470-2045(16)30107-3.

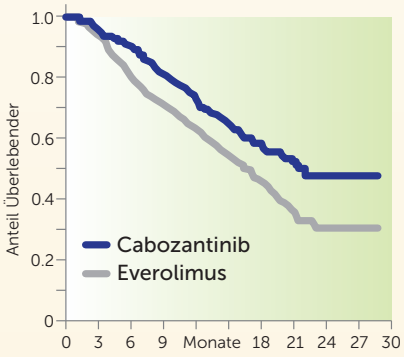


Abbildung 2: Gesamtüberleben in der Zulassungsstudie für Cabozantinib. Adaptiert nach Choueiri TK, et al.; Lancet Onc. 2016 Jun 5; S1470-2045(16)30107-3.

Die objektiven Ansprechraten unter Cabozantinib und Everolimus betrugen 21% beziehungsweise 5% (p<0,001) mit einem schnellen Tumoransprechen unter Cabozantinib im Median von 1,9 Monaten.

3. Gibt es Patientengruppen, bei denen das Präparat besonders gut wirkt?

Subgruppenanalysen der METEOR-Studie führten zu konstanten OS- und PFS-Vorteilen. Die Vorteile waren unabhängig vom Risikoscore des *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), unabhängig von Anzahl und Art vorangegangener Therapien mit einem VEGFR-TKI, von der Dauer der ersten VEGFR-TKI Therapie (6 Monate oder kürzer beziehungsweise länger als 6 Monate), unabhängig auch vom Vorliegen von Knochen- und/oder viszeralen Metastasen und der Konzentration des MET-Biomarkers in den Tumoren (hoch, niedrig oder nicht bekannt). Gegenüber der Behandlung mit Everolimus zeigte sich besonders bei Patienten mit Knochenmetastasen ein verbessertes Ansprechen mit Cabozantinib.

4. Was müssen verabreichende Ärzte besonders beachten?

Die empfohlene Tagesdosis von Cabozantinib beträgt 60 mg 1-mal täglich, bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung 40 mg 1-mal täglich. Cabometyx® ist als Tablette mit einer Wirkstärke von 60 mg, 40 mg und 20 mg erhältlich.

Die Einnahme sollte mindestens 2 Stunden vor Nahrungsaufnahme mit einer anschließenden Nahrungskarenz von 1 Stunde erfolgen. Die Tablette wird unzerkleinert mit einem Glas Wasser eingenommen. Wenn eine Dosis versäumt wurde und die nächste Applikation in weniger als 12 Stunden fällig ist, sollte diese zur üblichen Zeit eingenommen werden, ohne die ausgelassene Dosis zu ersetzen. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft sollte mit Vorsicht erfolgen. Die gleichzeitige Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder pflanzlichen Präparaten mit Johanniskraut ist zu vermeiden.

5. Welche unerwünschten Nebenwirkungen sind zu erwarten?

Die unter Cabozantinib beobachteten Nebenwirkungen in der Zulassungsstudie waren klassentypisch für die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (die bei ≥25% der Patienten auftraten) waren: Diarrhö (74%), Fatigue (56%), Übelkeit (50%), verminderter Appetit (46%), Hand-Fuß-Syndrom (42%), Hypertonie (37%), Erbrechen (32%), Gewichtsabnahme (31%) und Obstipation (25%).

Die meisten Nebenwirkungen treten typischerweise zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auf, daher sollte in den ersten 8 Wochen eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Therapieunterbrechungen werden zur Beherrschung von Nebenwirkungen von NCI-CTC Grad 3 oder höher oder von nicht tolerablen Grad-2-Toxizitäten empfohlen. In der METEOR-Studie wurden bei 62% der Patienten Dosismodifikationen zur Nebenwirkungskontrolle durchgeführt.

6. Wie lange muss das Präparat eingesetzt werden?

Die Behandlung mit Cabozantinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. In der METEOR-Studie erfolgte ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen bei 11% der Patienten.

7. Wie hoch sind die Therapiekosten?

Die monatlichen Therapiekosten betragen bei Cabometyx® 60mg 1-mal täglich 9004,93 Euro.

Nach den aktuellen EAU-Guidelines, den NCCN-Guidelines und der aktuellen S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom besteht für Cabozantinib (Cabometyx®) neben dem PD-1-Antikörper Nivolumab (Opdivo®) eine einheitliche Therapieempfehlung als Option für die Zweitlinientherapie nach mindestens einer VEGF-TKI-Vortherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente. In der METEOR-Zulassungsstudie profitierten Patienten in der Cabozantinib-Gruppe mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben von 7,4 Monaten im Vergleich zu 3,8 Monaten unter Everolimus mit 49% Reduktion des Progressionsrisikos und auch einem verlängerten Gesamtüberleben von 21,4 Monaten versus 16,5 Monaten. Gegenüber der Behandlung mit Everolimus zeigte sich besonders bei Patienten mit Knochenmetastasen ein verbessertes Ansprechen mit Cabozantinib. Die unter Cabozantinib beobachteten Nebenwirkungen in der Zulassungsstudie waren klassentypisch für die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). In der METEOR-Studie wurden bei 62% der Patienten Dosismodifikationen zur Nebenwirkungskontrolle durchgeführt, weshalb besonders in den ersten 8 Wochen der Behandlung eine engmaschige Überwachung erfolgen sollte.

Impressum

WTZ-Journal
ISSN: 1869-5892

© 2017 by Westdeutsches Tumorzentrum Essen und LUKON-Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion
PD Dr. med. Andreas Hüttmann (Redaktionsleitung, verantwortlich);
Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf;
Günter Löffelmann, Tina Schreck (CvD), Ludger Wahlers
(089-820 737-0; L.Wahlers@Lukon.de),
Anschrift wie Verlag

Anzeigen
Reinhard Bröker (089-820 737-0;
R.Broeker@Lukon.de), Anschrift wie Verlag

Herausgeber
Direktorium Westdeutsches Tumorzentrum Essen WTZ, vertreten durch Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf,
Hufelandstraße 55, 45122 Essen
www.wtz-essen.de

Verlag
LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a, 81241 München
Fon: 089-820 737-0, Fax: 089-820 737-17
E-Mail: WTZ-Journal@Lukon.de
www.lukon-verlag.de

Abonnement
Das WTZ-Journal erscheint viermal jährlich zum Einzelpreis von 4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €.
Die genannten Preise verstehen sich zuzüglich Versandkosten: Inland 3,00 €; Ausland: 12,00 €.
Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr. Der Bezug verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn das Abonnement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für Mitglieder des Westdeutschen Tumorzentrums (WTZ) ist der Bezug des WTZ-Journals im Mitgliedsbeitrag bereits enthalten.

Layout, Gestaltungskonzept und Illustration
Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Druck
flyeralarm, Würzburg. Printed in Germany

Bildnachweis
Titel, Seiten 8, 9: UK Essen, Dekanat für Medizin;
Seiten 4, 5: André Zelck, Essen
Alle Grafiken und Illustrationen:
Charlotte Schmitz, Haan

Urheber- und Verlagsrecht
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. In der unaufgeforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zugesandten Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen, die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Auflage 2000 Exemplare

www.bewegung-gegen-krebs.de

BEWEGUNG GEGEN KREBS

SPENDENKONTO IBAN: DE65 3705 0299 0000 9191 91

Deutsche Krebshilfe
HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

DOSB

Deutsche Sporthochschule Köln
German Sport University Cologne