Neues zum Therapiemonitoring bei der chronischen myeloischen Leukämie – die Leitlinien des Europäischen Leukämienetzwerkes 2009

Entwicklung und Anwendung von Tyrosinkinaseinhibitoren bei akuter myeloischer Leukämie – der Wachstumsfaktor-Rezeptor FLT3 als therapeutische Zielstruktur

Rolle der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation zur Behandlung akuter myeloischer Leukämien

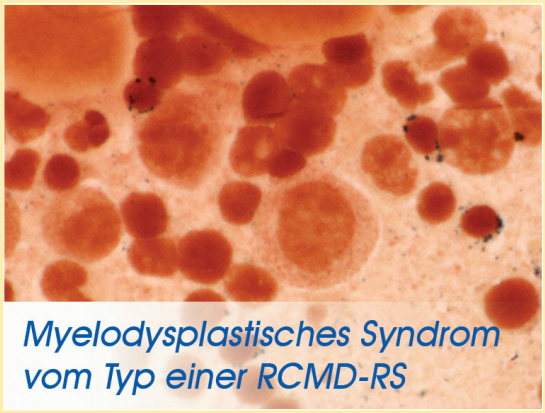
Entwicklung molekular-zielgerichteter Therapien bei den Philadelphia-Chromosom negativen myeloproliferativen Neoplasien

Die Bedeutung des mTORC1/S6K-Signalweges für Zellwachstum und – proliferation humaner Meningeome

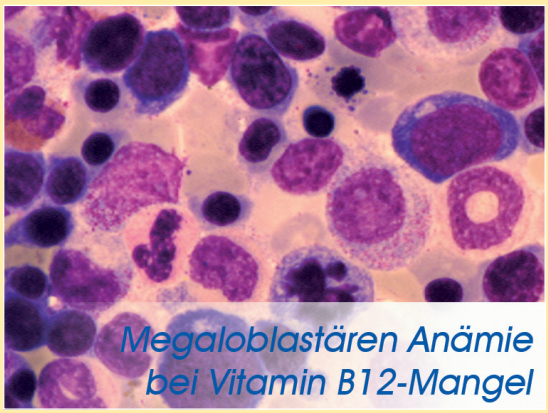
tumorzentrum aktuell

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.

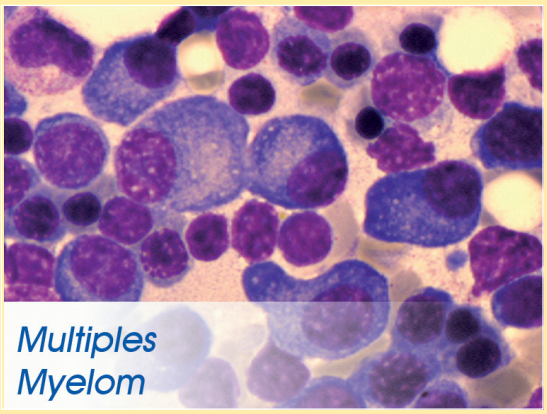
Akute myeloische Leukämie FAB M3v



Myelodysplastisches Syndrom vom Typ einer RCMD-RS



Megaloblastären Anämie bei Vitamin B12-Mangel

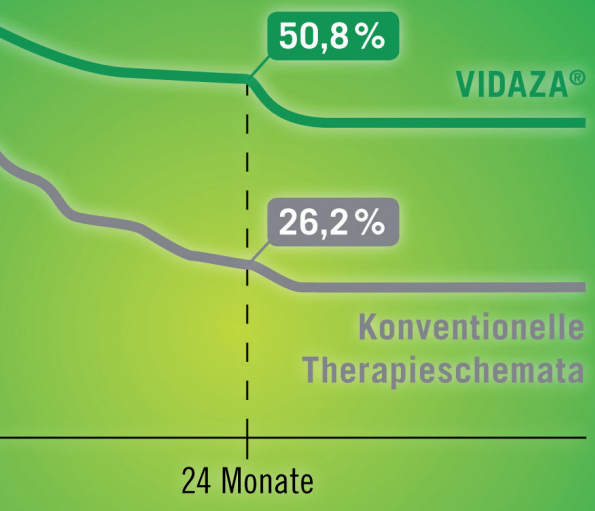


Multiples Myelom

1/2010

VIDAZA® – zugelassen bei: MDS – AML – CMML*

VIDAZA® – Verdoppelt signifikant die 2-Jahres-Überlebensrate bei int-2 / high-risk MDS-Patienten



- **Verdoppelung der 2-Jahres-Überlebensrate bei int-2 / high-risk MDS[1]**
- **Verdreifachung der 2-Jahres-Überlebensrate bei älteren Patienten mit AML (20 – 30 % Blasten gemäß WHO-Klassifikation)**[2]**
- **Vervierfachung der Rate an erreichter Transfusionsunabhängigkeit*** bei zuvor transfusionsabhängigen Patienten[1]**

Vidaza®
Azacitidin zur Injektion

Vidaza® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension.
Wirkstoff: Azacitidin. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechfl. enthält als Wirkstoff **100 mg** Azacitidin; sonst. Bestandteil: Mannitol (E421). **Anwendungsgebiete:** Behandlung v. erwachsenen Pat. mit myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit hohem Risiko, chronischer myelomonozytärer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie, für die eine Stammzelltransplantation nicht geeignet ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Azacitidin od. einen der sonst. Bestandteile; Leberkrebs in einem fortgeschrittenen Stadium; Stillen. Anwend. b. Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit u. Unbedenklichkeit für diese Personengruppen nicht belegt sind. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Verminderte Anzahl roter u. weißer Blutzellen, niedrige Blutplättchenzahl; Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen; Lungenentzündung, Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit; Müdigkeit; Reaktion an der Injektionsstelle wie Rötung, Schmerzen od. eine Hautreaktion; Appetitverlust; Gelenkschmerzen; Bluterguss, Ausschlag, rote od. lilafarbene Flecken unter der Haut; Bauchschmerzen; Juckreiz; Fieber; Nasen- u. Halsentzündung; Schwindel, Kopfschmerzen. Häufig: Gehirnblutung; bakterielle Infektion des Blutes, Versagen der Knochenmarksfunktion; Harninfektion; Fieberbläschen; Zahnfleischbluten, Magen- od. Darmblutung, Blutung im Analbereich, Blutung im Auge, Blutung unter die Haut bzw. Einblutung in die Haut, Blut im Urin; Mund- od. Zungengeschwüre; Veränderung der Haut an der Injektionsstelle, wie Schwellungen, harte Knötchen, Blutergüsse, Einblutungen in die Haut, Ausschläge, Juckreiz u. Veränderungen der Hautfarbe; Hautrötung; Infektion von Nase u. Hals od. Halsschmerzen, entzündete bzw. laufende Nase od. entzündete Nebenhöhlen; niedriger Kaliumspiegel im Blut; hoher od. niedriger Blutdruck (Hypertonie oder Hypotonie); Kurzatmigkeit bei Bewegung; Schmerzen in Hals u. Kehlkopf; Verdauungsstörungen; Gewichtsverlust; Teilnahmslosigkeit; allgem. Unwohlsein; Muskelschmerzen; Angst oder Schlafstörungen; Haarausfall. Gelegentlich: Allergische Reaktion. **Warnhinweise:** Exposition während d. Schwangerschaft vermeiden (gebärfähige Patientinnen und zeugungsfähige männl. Patienten: Wirksame Schwangerschaftsverhütung). **Vorsichtsmaßnahmen:** Vorsicht bei geringer Anzahl der Blutplättchen, der roten od. weißen Blutzellen, bei Vorliegen einer Nieren- od. Lebererkrankung. Regelm. Blutbildkontrollen notwendig. **Weitere wichtige Inf. entnehmen Sie d. Zusammenfassung d. Merkmale (Fachinformation). Darreichungsform u. Packungsgröße: Vidaza®** 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. 1 Durchstechflasche mit 100 mg Azacitidin (N1). **Verschreibungspflichtig. Pharmaz. Untern.:** Celgene Europe Limited, Riverside House, Riverside Walk, Windsor, Berkshire, SL4 1NA, Vereinigtes Königreich.
Stand d. Inf.: *Dezember 2008*

* Zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten, die sich nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation eignen, mit:
– Myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit intermediärem Risiko 2 (int-2) oder hohem Risiko (high) nach IPSS
– Akuter myeloischer Leukämie (AML) mit 20 – 30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der WHO
– Chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML) mit 10 – 29 % Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung

** Akute myeloische Leukämie mit 20 – 30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der WHO

*** Unabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten

Referenzen: **1** Fenaux P et al., The Lancet Oncology, 2009; 10(3): 223 – 232 **2** Fenaux P et al., J Clin Oncol, 2010; 28(4): 562 – 569

Celgene GmbH • Joseph-Wild-Straße 20 • 81829 München • Tel.: 089/45 15 19 - 010 • Fax: 089/45 15 19 - 019 • www.celgene.de

Celgene

Editorial

Seite 05

Aus Wissenschaft und Forschung

- Neues zum Therapiemonitoring bei der chronischen myeloischen Leukämie – die Leitlinien des Europäischen Leukämienetzwerkes 2009 — Seite 06
  Daniel B. Lipka, Thomas Heinicke, Thomas Fischer
- Entwicklung und Anwendung von Tyrosinkinaseinhibitoren bei akuter myeloischer Leukämie – der Wachstumsfaktor-Rezeptor FLT3 als therapeutische Zielstruktur — Seite 09
  Daniel B. Lipka, Florian Heidel, Thomas Fischer
- Rolle der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation zur Behandlung akuter myeloischer Leukämien — Seite 14
  Thomas Heinicke,Thomas Fischer
- Entwicklung molekular-zielgerichteter Therapien bei den Philadelphia-Chromosom negativen myeloproliferativen Neoplasien — Seite 16
  Daniel B. Lipka, Thomas Fischer
- Die Bedeutung des mTORC1/S6K-Signalweges für Zellwachstum und – proliferation humaner Meningeome — Seite 21
  Doreen Pachow, Elmar Kirches, Christian Mawrin

Berichte

- Neuer Entscheid des G-BA, Interstitielle Brachytherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, Kommentar: Studien um jeden Preis? Cui bono? — Seite 23
  Peter Hass
- ASCO – Telegramm 2010 — Seite 26
  Heiko Hütten, Patrick Stübs, Kerstin Schütte, Jens Schreiber
- Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung Fortgeschrittene Karzinome des Larynx und Hypopharynx — Seite 34
  Marja Loderstedt
- 16. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) in Magdeburg - Radioonkologen stellten neueste Entwicklungen vor — Seite 35

Personalia

- Neuer Direktor der Klinik für Orthopädie - Prof. Dr. Christoph H. Lohmann — Seite 36
- Frau Dr. med. Erika Kettner — Seite 37
- Masterstudiengang des Interdisziplinären Zentrums Medizin-Ethik-Recht an der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg — Seite 38

IMPRESSUM

Herausgeber
Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/
e-mail: tumorzentrum@med.ovgu.de

Redaktion
Prof. Dr. G. Gademann
Dr. B. Böhme
Dr. C. Hülsemann

Layout
Müller Marketing GmbH
Agentur für Marketing & Kommunikation
www.muellermarketing-gmbh.de

Druck
Druckerei Lohmann
Markt 23
39435 Egeln

Titalfotos
Bereitgestellt von der
Klinik Hämatologie/Onkologie
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg,
Medizinische Fakultät
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Liebe Mitglieder, liebe Leserinnen und Leser,

in der Diagnostik und Therapie maligner hämatologischer Erkrankungen sind in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht worden. Ein Beispiel ist die Entwicklung von prädiktiven und prognostischen Biomarkern. Dies können krankheitsrelevante Gene oder sogenannte Risiko-Scores sein, die eine Kombination von klinischen, hämatologischen und zytogenetischen/molekularen Markern enthalten.

Für viele maligne hämatologische Erkrankungen wird durch die Einbeziehung von molekularen Markern eine sichere und schnellere Diagnostik ermöglicht, z. B. durch die PCR-Analyse von krankheitsspezifischen Genen wie BCR-ABL bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML).
Andererseits kann mit Hilfe von Biomarkern das individuelle Risikoprofil der Erkrankung bestimmt werden, so dass die Therapiekonzepte für unsere Patienten individueller gestaltet werden können. Ein Ziel ist es, in nicht allzu ferner Zukunft diese Entwicklungen soweit vorangetrieben zu haben, dass eine personalisierte Medizin ermöglicht wird. Beispiele für aktuelle Entwicklungen auf diesem Gebiet sind die Risiko-Scores beim Myelodysplastischen Syndrom (MDS), die zytogenetische und molekulare Analyse bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) und die sogenannte V617F-Mutation im Gen der JAK2-Kinase bei den chronisch-myeloproliferativen Neoplasien (CMN).

Krankheitsrelevante Gene und Biomarker werden zunehmend auch als therapeutisch interessante Zielstrukturen betrachtet. Wir möchten Ihnen deshalb in dieser Ausgabe unter der Rubrik „Aus Wissenschaft und Forschung“ aktuelle Entwicklungen bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) und bei den chronisch-myeloproliferativen Neoplasien (CMN) vorstellen.

Das beste Beispiel für eine erfolgreiche zielgerichtete Therapie, die ein krankheitsrelevantes Gen ins Visier nimmt, sind die Bcr-Abl spezifischen Inhibitoren bei der Philadelphia-Chromosom-positiven CML. Dieser therapeutische Ansatz hat den Krankheitsverlauf der CML entscheidend verändert und die Prognose der Patienten kann heutzutage als sehr gut bezeichnet werden.

Voraussetzung für diesen Erfolg ist ein engmaschiges Therapie-Monitoring auf hämatologischer, zytogenetischer und molekularer Ebene. Hierzu haben wir für diese Ausgabe des „tumorzentrum aktuell“ eine praxisorientierte aktuelle Übersicht der wichtigsten Aspekte zusammengestellt.

Abschließend möchten wir Ihnen neue, interessante Entwicklungen bei der allogenen Stammzelltransplantation der akuten myeloischen Leukämie (AML) vorstellen. Bei dieser Therapiemöglichkeit sind in den letzten Jahren ebenfalls große Fortschritte erreicht worden.

Diese Ausgabe enthält auch wieder aktuelle Berichte zur gerade stattgefundenen Jahrestagung der „American Society for Clinical Oncology (ASCO), die als der größte Kongress auf dem Gebiet der klinischen Onkologie gilt und jedes Jahr aufs Neue eine praxisorientierte Standortbestimmung bedeutet.

Wir hoffen, dass Ihnen diese und die anderen Artikel in dieser Ausgabe wieder interessante Informationen bieten.

Mit freundlichen, kollegialen Grüßen

Prof. Dr. T. Fischer
Direktor der Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie

Neues zum Therapiemonitoring bei der chronischen myeloischen Leukämie – die Leitlinien des Europäischen Leukämienetzwerkes 2009

Daniel B. Lipka, Thomas Heinicke, Thomas Fischer
Klinik für Hämatologie und Onkologie,
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät

Einleitung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) wird zu den chronischen myeloproliferativen Neoplasien gezählt und ist eine klonale myeloproliferative Erkrankung. Sie entsteht durch die maligne Transformation einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle. In 95 % der Fälle liegt hier die Philadelphia-Translokation t(9;22) (q34;q11) bzw. das BCR/ABL-Transkript vor. Das Vorhandensein des BCR/ABL-Onkogens unterscheidet die typische CML von der atypischen CML.

BCR/ABL-Tyrosinkinaseinhibitoren und andere Therapiemodalitäten

Basierend auf den Erkenntnissen der Grundlagenforschung zur CML ist die molekulare Therapie mit dem BCR/ABL-Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib (Glivec®) in einer Dosierung von 400 mg pro Tag zurzeit die Standardtherapie. Die Imatinib-Behandlung führt zum selektiven Zelltod (Apoptose) der Leukämiezellen und zur Wiederherstellung der normalen Hämatopoese. In klinischen Phase-III-Studien war Imatinib der früher durchgeführten Interferon-α Therapie wegen deutlich geringerer Nebenwirkungen und verbesserter Effektivität weit überlegen. Aktuell befindet sich die sogenannte IRIS-Studie im achten Jahr der Nachbeobachtung, und es zeigt sich unter Imatinib-Therapie ein Gesamtüberleben von 85 % bzw. 93 %, wenn nur CML-bedingte Todesfälle gewertet werden. Die Primärtherapie mit Imatinib ist deshalb der gegenwärtige Goldstandard in der Therapie der CML.

Nach Diagnosestellung einer chronischen myeloischen Leukämie kann kurzfristig bis zum Nachweis des Philadelphiachromosoms bzw. dem Nachweis von BCR/ABL mittels PCR eine nebenwirkungsarme, zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea (Litalir®, Syria®) eingesetzt werden. Diese führt in der chronischen Phase der CML in kurzer Zeit zur Blutbildnormalisierung, Rückbildung des Milztumors und subjektiver Besserung. Die Initialdosis beträgt 40 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Interferon-α ist weiterhin eine Option im Fall einer Schwangerschaft, bei der Imatinib nicht eingesetzt werden sollte. Dies gilt für die Konzeption und die Gestation.

Die allogene Stammzelltransplantation ist nach wie vor die einzige kurative Therapie bei der Behandlung der CML. Sie wird gegenwärtig jedoch wegen eines höheren Therapierisikos auch bei jungen Patienten oder bei Patienten mit einer Hochrisiko-Konstellation nicht als primäre Therapiemaßnahme empfohlen. Die Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Langzeitüberlebens liegt in Abhängigkeit vom Alter und Spendertyp zwischen 50 und 80 %.

Die Prognose der Patienten unter Imatinib wird im Wesentlichen durch das Ansprechen auf die Initialtherapie bestimmt. Patienten mit kompletten zytogenetischen Remissionen oder majoren bzw. kompletten molekularen Remissionen weisen eine sehr gute Langzeitprognose auf. In Tabelle 1 sind die Remissionskriterien nach den Leitlinien des Europäischen Leukämienetzwerkes von 2009 für das hämatologische Ansprechen bzw. das zytogenetische Ansprechen und das molekulare Ansprechen dargestellt. Das hämatologische Ansprechen kann aus der Untersuchung der Milzgröße und dem Differentialblutbild abgeleitet werden, das zytogenetische Ansprechen kann mittels Chromosomenanalyse (zytogenetische Untersuchung) aus dem Knochenmark bestimmt werden. Das molekulare Ansprechen wird durch eine quantitative PCR-Untersuchung für BCR/ABL aus dem peripheren Blut bestimmt.

Die Leitlinien des Europäischen Leukämienetzwerks 2009 empfehlen folgende Verlaufskontrollen unter Imatinib-Therapie:

Tabelle 1: CML Remissionskriterien

CML Remissionskriterien
(adaptiert nach den Leitlinien des Europäischen Leukämienetzwerks 2009)

Hämatologisches Ansprechen	Zytogenetisches Ansprechen	Molekulares Ansprechen
Komplette hämatologische Remission (CHR): Leukozyten < 10 x 10^9/L Basophile < 5 % Thrombozyten < 450 x 10^9/L Keine Myelozyten Keine Promyelozyten Milz nicht tastbar	**Majore zytogenetische Remission (MCyR):** **Minor (mCyR):** 36-65 % Ph+ **Minimal (minCyR):** 66-95 % Ph+ **Keine (keine CyR):** > 95 % Ph+	**Majore molekulare Remission (MMR):** Quotient der BCR-ABL Transkripte zum (ABL)-Kontrollgen ≤ 0,1 % nach dem „International Scale“ (entspricht einer 3-log Reduktion von einer standartisierten „baseline“ von 100 %) **Komplette molekulare Remission (CMR):** BCR-ABL mRNA Transkripte nicht nachweisbar in RT-PCR **und/oder** nested-PCR in zwei aufeinanderfolgenden Blutproben (Sensitivität > 10^4).

Legende: Ph+: Philadelphia-Chromosom-positive Metaphasen

Zur **Beurteilung des hämatologischen Ansprechens** ist ein Differentialblutbild alle zwei Wochen bis zum Erreichen einer kompletten hämatologischen Remission notwendig. Danach wird dieses alle drei Monate oder nach Klinik durchgeführt.

Zur **Beurteilung des zytogenetischen Ansprechens** ist initial eine zytogenetische Untersuchung und dann nach drei und sechs Monaten notwendig. Danach sollte eine zytogenetische Untersuchung alle sechs Monate bis zum Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission durchgeführt werden. Eine weitere Therapieüberwachung mit zytogenetischen Untersuchungen alle 12 Monate wird empfohlen wenn eine quantitative PCR für BRC/ABL nicht durchgeführt werden kann. Eine zytogenetische Untersuchung wird auch bei Therapieversagen (primäre oder sekundäre Resistenz) und bei unklarer Leukopenie, Anämie und Thrombopenie empfohlen.

Zur **Beurteilung des molekularen Ansprechens** wird empfohlen, dreimonatlich eine quantitative PCR bis zum Erreichen einer majoren molekularen Remission durchzuführen. Danach sollte alle sechs Monate eine quantitative PCR für BCR/ABL durchgeführt werden.

Da in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, dass bei einem ungenügenden Ansprechen auf Imatinib bzw. einer Imatinib-Resistenz Mutationen im BCR/ABL-Gen verantwortlich sein können, wird empfohlen, bei suboptimalem Ansprechen oder Versagen der Imatinib-Therapie eine Mutationsanalyse durchzuführen. Diese sollte ebenfalls vor dem Wechsel von Imatinib auf einen Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitor angefordert werden.

Tabelle 2 stellt die Kriterien für ein Versagen bzw. ein suboptimales Ansprechen der Imatinib-Therapie dar. Diese basieren im Wesentlichen auf den Befunden der zytogenetischen Untersuchungen bzw. der quantitativen PCR.

Bei Imatinib-Versagen wird empfohlen, auf einen Zweitgenerations-BCR/ABL-Tyrosinkinaseinhibitor wie Nilotinib (Tasigna®) oder Dasatinib (Sprycel®) umzustellen. Bei Patienten mit einer T315I Mutation in BCR/ABL und bei Patienten mit Progress in eine akzelerierte Phase oder Blastenkrise wird eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Bei einem suboptimalen Ansprechen ist eine individualisierte Therapieentscheidung aufgrund der Klinik, des Nebenwirkungspektrums und der erhobenen Befunde notwendig. Hier ergibt sich nachvollziehbar ein dringender Bedarf zu einer engmaschigen Überwachung des Patienten und seiner hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Befunde. Prinzipiell kann Imatinib in der gleichen Dosierung beibehalten werden, es kann auf Hoch-Dosis Imatinib oder auf Dasatinib bzw. Nilotinib umgestellt werden.

Tabelle 2: Kriterien für ein Therapieversagen und für ein suboptimales Ansprechen in der chronischen Phase der CML

Kriterien für ein Therapieversagen/suboptimales Ansprechen in erster chronischer Phase der CML (adaptiert nach den Leitlinien des Europäischen Leukämienetzwerks 2009)		
Zeit seit Therapiebeginn (in Monaten)	**Versagen**	**Suboptimales Ansprechen**
3	Keine CHR	Keine CyR
6	Keine CyR (PH+ > 95 %)	Keine PCyR
12	Keine PCyR (PH+ > 35 %)	Keine CCyR
18	Keine CCyR (PH+ > 95 %)	Keine MMR (> 0,1 % BCR-ABL)
Zeitpunkt	**Versagen**	**Suboptimales Ansprechen**
jederzeit	Verlust der CHR	Verlust der MMR
	Verlust der CCyR	Mutation mit reduzierter Imatinib-Bindung
	Mutation mit Verlust der Imatinib-Wirkung	
	Zusätzliche chromosomale Aberrationen von Ph+ Klonen	

Legende: CHR: komplette hämatologische Remission; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positive Metaphasen in der zytogenetischen Untersuchung; PCyR: partielle zytogenetische Remission; CCyR: komplette zytogenetische Remission, MMR: Majore molekulare Remission in der quantitativen PCR. Bei Dasatinib- oder Nilotinib-Versagen wird die allogene Stammzelltransplantation mit einem Familien- oder Fremdspender empfohlen.

Ausblick

Mit Einführung der spezifischen molekularen Therapie mit dem BCR/ABL-Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib wurde die Prognose der CML entscheidend verbessert. Zurzeit ergibt sich in einer Phase-III-Studie nach einer Nachbeobachtung von acht Jahren eine Gesamtüberlebensrate von 85 % (bzw. 93 %, wenn nur CML-bedingte Todesfälle gewertet werden).

Zur Erreichung eines optimalen Therapieergebnisses und einer optimalen Prognose der Patienten ist eine regelmäßige und engmaschige Therapieüberwachung mit Differentialblutbild, körperlicher Untersuchung, zytogenetischer Untersuchung und quantitativer PCR notwendig. Bei Imatinib-Versagen stehen prinzipiell die Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren Nilotinib und Dasatinib sowie bei Vorliegen der T315I Mutation von BCR/ABL die allogene Stammzelltransplantation zur Verfügung. Darüber hinaus werden zurzeit in klinischen Studien mehrere neue BCR/ABL-Tyrosinkinaseinhibitoren getestet. Für die Erstlinientherapie wird zurzeit ebenfalls in klinischen Studien untersucht, ob Nilotinib oder Dasatinib einen Vorteil gegenüber Imatinib besitzen.

Literatur

Baccarani M et al.,Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European Leukemia Net. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(39):6041-6051.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Daniel Lipka
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. 0391/6 71 32 66
e-mail: daniel.lipka@med.ovgu.de

Entwicklung und Anwendung von Tyrosinkinaseinhibitoren bei akuter myeloischer Leukämie – der Wachstumsfaktor-Rezeptor FLT3 als therapeutische Zielstruktur

Daniel B. Lipka[1], Florian Heidel[1,2], Thomas Fischer[1]
Klinik für Hämatologie und Onkologie
1 Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät
2 Department of Hematology/Oncology, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

Einführung

In den letzten Jahren haben Tyrosinkinaseinhibitoren zunehmend Bedeutung in der Therapie maligner Erkrankungen erlangt. Begonnen hatte diese Entwicklung Ende der 90er Jahre bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML) mit der klinischen Erprobung des „small-molecule" STI571 (Imatinib). Imatinib kompetiert mit ATP um die Bindungsstelle der onkogenen Bcr-Abl Tyrosinkinase. Dadurch wird Zelltod (Apoptose) in BCR-ABL positiven Zellen ausgelöst. Klinische Studien bei BCR-ABL-positiven CML folgten und zeigten großen Erfolg. Imatinib erreichte 2002 als erster zugelassener Tyrosinkinaseinhibitor in Deutschland die Klinik. Mittlerweile stehen eine ganze Reihe von Tyrosinkinaseinhibitoren für die klinische Routineanwendung zur Verfügung. Das Feld der Tyrosinkinaseinhibitoren ist wissenschaftlich und klinisch weiterhin florierend, und für immer neue Krankheitsbilder eröffnet sich durch die Option eines gezielten Eingriffes in die pathologisch aktivierten Signaltransduktionswege eine neue Behandlungsmöglichkeit.
Im Folgenden möchten wir die aktuellen Entwicklungen am Beispiel der akuten myeloischen Leukämie (AML) vorstellen.

Prognose und Therapie der akuten myeloischen Leukämie

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist charakterisiert durch die unkontrollierte Proliferation einer entarteten myeloischen Vorläuferzelle. Durch das ungebremste Wachstum kommt es zur Hemmung und Verdrängung der normalen Blutbildung. Unbehandelt führt die AML rasch zum Tode. Mit konventioneller Chemotherapie, die aus einem Anthrazyklin (z.B. Daunorubicin oder Idarubicin) und dem Antimetaboliten Cytarabin besteht, können bei Patienten unter 60 Jahren in ca. 70-80 % der Fälle komplette Remissionen (CR) erreicht werden. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren liegt jedoch aufgrund häufiger Rückfälle binnen der ersten beiden Jahre nach Therapie im Mittel bei ca. 40 %.
Deutlich schlechter ist die Prognose für Patienten jenseits des 60. Lebensjahres: Nur in ca. 40-50 % der Fälle kann eine komplette Remission erreicht werden, das Gesamtüberleben nach 5 Jahren liegt bei ca. 10-20 %.
Die Risikostratifizierung der Patienten ist bei der Abwägung der Therapiestrategien (z. B. allogene Stammzelltransplantation vs. konventionelle Chemotherapie) von großer Bedeutung. Neben der Zytogenetik (Chromosomenanalyse) haben auch molekulare Marker einen signifikanten Einfluss auf die Prognose gezeigt. Ein Marker mit besonderer prognostischer und auch therapeutischer Relevanz ist der Nachweis von sogenannten internen Tandemduplikationen in der Tyrosinkinase FLT3.

FLT3 als therapeutische Zielstruktur bei akuter myeloischer Leukämie

Das FLT3-Gen (‚fibroblast-macrophage stimulating factor receptor (FMS)-like tyrosine kinase receptor') kodiert für einen Wachstumsfaktor-Rezeptor mit Tyrosinkinaseaktivität. Der FLT3-Rezeptor gehört somit zur Familie der Rezeptortyrosinkinasen (gemeinsam mit c-Kit und dem PDGF-Rezeptor). Der Wachstumsfaktor-Ligand ist „FLT3-Ligand" oder abgekürzt FL. Der FLT3-Rezeptor besteht aus fünf Immunglobulin-ähnlichen extrazellulären Domänen, einer Transmembrandomäne (TD), einer Juxtamembrandomäne (JM) sowie zwei intrazellulären Tyrosinkinasedomänen (TKD1 und 2) (Abb. 1) FLT3 spielt eine wichtige Rolle bei der Proliferation und Differenzierung von Vorläuferzellen der frühen Hämatopoese. Der unstimulierte Rezeptor liegt in der Zellmembran als Monomer vor. Nach Stimulation durch den natürlichen Liganden FL dimerisiert der Rezeptor, so dass spezifische Tyrosinreste im Bereich der TKD offenliegen und phosphoryliert werden. Über Adapterproteine erfolgt somit die Phosphorylierung von Signalwegen, wie dem PI3-Kinase-Signalweg oder dem Raf-Ras-MEK-ERK-Signalweg.

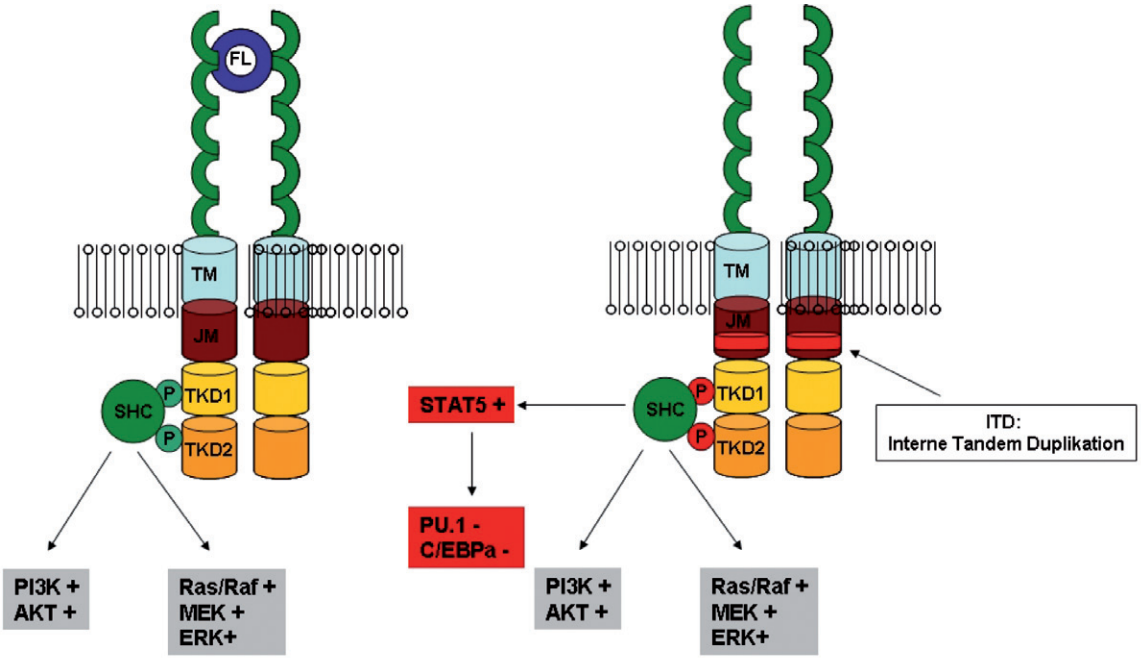


Abbildung 1: Nach Bindung des natürlichen Liganden ‚FLT-Ligand' (FL) dimerisiert der FLT3-Rezeptor (links), so dass spezifische Tyrosinreste in der Tyrosinkinasedomäne phosphoryliert werden. Über Adapterproteine werden der PI3-Kinase-Signalweg und der MEK-ERK-Signalweg aktiviert. Im Falle des Vorliegens einer FLT3-ITD findet eine FL- unabhängige FLT3-Phosphorylierung statt, so dass intrazelluläre Signalwege zum Teil auch aberrant aktiviert werden (rechts).

70-90 % aller Patienten mit akuter myeloischer Leukämie zeigen eine Expression des FLT3-Rezeptors auf der Oberfläche des malignen Klons. Aktivierende Mutationen des FLT3-Rezeptors zählen zu den häufigsten Genmutationen in der akuten myeloischen Leukämie: Etwa 30 % der Patienten tragen eine Längenmutation des FLT3-Rezeptors (interne Tandem-Duplikation; ITD), wobei ein Bereich der FLT3-Sequenz (meistens eine Sequenz von 3 bis 40 Aminosäuren) dupliziert ist. Ca. 7-10 % der Patienten zeigen Punktmutationen in der FLT3-Tyrosinkinasedomäne.
Die interne Tandem-Duplikation führt zur Inaktivierung einer autoinhibitorischen Domäne und damit zur Liganden-unabhängigen Dimerisierung und konstitutiven Aktivierung des Rezeptors. Hierdurch kommt es zur Aktivierung von Signalwegen: Neben dem Raf-Ras-MEK-ERK Signalweg und dem PI3K-AKT Signalweg wird im Gegensatz zu den Ligand-aktivierten Wildtyp-Rezeptoren auch STAT5 phosphoryliert und aktiviert.
Dies führt zur Repression der Proteine PU1 und C/EBPα, die an der Regulierung von Proliferation und Differenzierung hämatopoetischer Zellen beteiligt sind. Im Mausmodell führt die Existenz von FLT3-Längenmutationen zu einer myeloproliferativen Erkrankung. Diese als Typ1-Mutationen beschriebenen Veränderungen reichen zur Entwicklung einer akuten Leukämie nicht aus. Erst das Vorhandensein von zusätzlichen Mutationen (Typ2-Mutationen), die einen Differenzierungs-Stop bewirken, führt zum Vollbild einer akuten myeloischen Leukämie.
Klinisch ist das Vorliegen einer FLT3-Längenmutation (FLT3-ITD) mit einem signifikant schlechteren krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert. Somit stellt die Entwicklung gezielter Therapieformen zur Inhibition des mutierten FLT3-Rezeptors ein neues Therapiekonzept in der AML dar, das potentiell zu einer Prognoseverbesserung führt.

Die Tatsache, dass das Vorhandensein einer FLT3-Längenmutation zu einem verminderten krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben der betroffenen Patienten führt, spricht für eine Präsenz der Mutation in leukämischen Stammzellen. Die FLT3-ITD Mutation konnte zudem in leukämischen Stammzellen nachgewiesen werden, was ihre Rolle als frühe Mutation (‚early hit') unterstreicht. Zudem konnte in primärem Patientenmaterial das Wiederauftreten der FLT3-ITD Mutation in bis zu 84 % der Patienten mit einem Rückfall ihrer AML-Erkrankung belegt werden. In einigen Fällen treten FLT3-Mutationen auch als späte Ereignisse der Leukämogenese auf.

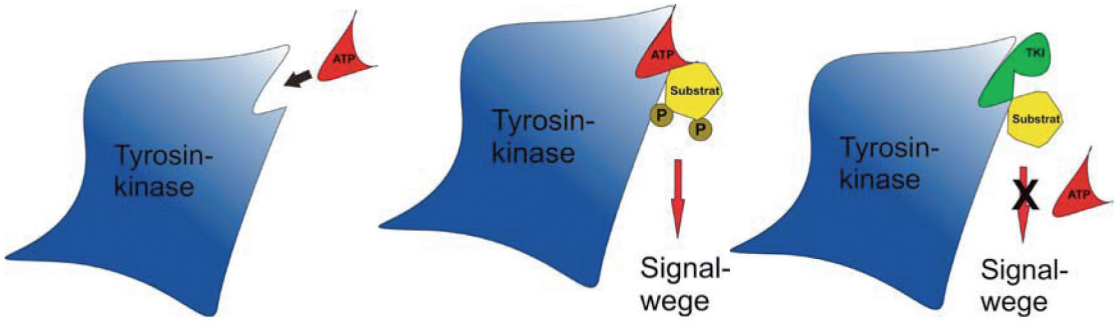


Abbildung 2: Nach Bindung von ATP in der ATP-Bindungsstelle, können gebundene Substrate phosphoryliert und dadurch weitere Signalwege aktiviert werden. Der Großteil der bisher verfügbaren Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) bindet kompetitiv zu ATP in der ATP-Bindungsstelle und verhindert somit die Phosphorylierung von Substraten und Signalwegen.

Inhibitoren von FLT3 bei der akuten myeloischen Leukämie

Der klinische Erfolg des ‚small molecule' Imatinib (Glivec®, GleevecTM) bei der chronisch myeloischen Leukämie hat das therapeutische Potential der Hemmung von Tyrosinkinasen bei malignen Erkrankungen eindrucksvoll belegt. Imatinib kann sowohl zytogenetische als auch molekulare Remissionen erzielen. Es zeigt eine deutliche Überlegenheit gegenüber der früheren Standardtherapie wie Interferon-α und/oder Hydroxyurea. Aktuell ist Imatinib der therapeutische Goldstandard bei der chronisch myeloischen Leukämie in der chronischen Phase der Erkrankung. Klinische Studien zeigen, dass 8 Jahre nach Therapiebeginn mit Imatinib das Gesamtüberleben der Patienten bei 80-90 % liegt. Somit ist eine gezielte Therapie durch Hemmung einer mutierten und deregulierten Tyrosinkinase als therapeutisches Prinzip in der Krebsbehandlung etabliert worden.
Der Großteil der in Entwicklung befindlichen Substanzen bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) ist den direkten FLT3-Inhibitoren zuzurechnen. Diese heterozyklischen Stoffe gleichen der Purin-Ringstruktur von Adenosin. Sie binden somit kompetitiv zu ATP in der ATP-Bindungsstelle der Kinase, unabhängig von der Aktivität der FLT3-Tyrosinkinase. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die fünf FLT3-Inhibitoren, die sich in Phase II und Phase III Studien der klinischen Entwicklung befinden.

Sowohl PKC412 (Midostaurin) als auch CEP-701 (Lestaurtinib) gehören der Gruppe der Indolocarbazole an. Beide Stoffe sind synthetisch modifizierte Abkömmlinge des Staurosporin. Exemplarisch sollen diese beiden Inhibitoren und die bisherigen klinischen Ergebnisse vorgestellt werden.
Midostaurin (PKC412A) wurde initial als Inhibitor der Proteinkinase C entwickelt. PKC412A ist ein potenter FLT3-Inhibitor mit einer IC50 von < 10 nM, der jedoch auch andere Tyrosinkinasen in nanomolarer Konzentration inhibiert („platelet derived growth factor receptor" PDGFRβ ~80 nM, KIT ~500 nM) und somit nicht als FLT3-spezifisch sondern als FLT3-selektiv eingeschätzt wird.Auf Zellen, die

Tabelle 1: FLT3-Inhibitoren in fortgeschrittener klinischer Entwicklung

Inhibitor	Name	Firma	Pharmakologische Gruppe	Klinische Entwicklung	IC50 für FLT3	Zusätzliche Zielstrukturen
PKC412	Midostaurin	Novartis	Indolocarbazol (Staurosporin)	Phase 3	< 10 nM	PKC, VEGFR, PDGFR, KIT
CEP-701	Lestaurtinib	Cephalon	Indolocarbazol (Staurosporin)	Phase 3	3 nM	Trka, JAK2
MLN-518	Tandutinib	Milennium	Piperazinyl Quinazolin	Phase 2	30 nM	PDGFR, KIT
SU5416	Semaxanib	Sugen	Indolinon	Phase 2	100 nM	KIT, VEGFR
BAY 43-9006	Sorafenib	Bayer	Biaryl Harnstoff	Phase 2	< 50 nM	PDGFR, VEGFR

mit FLT3-ITD transfiziert wurden, zeigt Midostaurin sowohl Proliferationshemmung als auch Induktion von Apoptose. In einer klinischen Phase II Studie wurden 20 Patienten mit einem Rückfall oder einer therapieresistenten akuten myeloischen Leukämie bzw. einem Hochrisiko-MDS (myelodysplastisches Syndrom) behandelt. Bei guter oraler Bioverfügbarkeit erhielten die Patienten 75 mg PKC412 zweimal täglich per os. Obwohl in der Monotherapie keine kompletten oder partiellen Remissionen zu beobachten waren, zeigte sich bei 14 Patienten ein Ansprechen im Sinne einer Reduktion der malignen Blasten um mehr als die Hälfte vom Ausgangswert. Die Nebenwirkungen von Midostaurin (u.a. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) waren bei den meisten Patienten gering ausgeprägt und insgesamt akzeptabel. In einer Phase IB Studie konnte zudem die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Substanz in Kombination mit Standard-Chemotherapie belegt werden. Während bei einer simultanen Gabe von Chemotherapie und Tyrosinkinaseinhibitor starke Übelkeit und Anstieg der Transaminasen aufgetreten waren, hatte sich die sequentielle Gabe als gut verträglich und durchführbar gezeigt. Zur Zeit wird in einer randomisierten multizentrischen internationalen Studie geprüft, ob Midostaurin in Kombination mit einer Standardchemotherapie die Prognose von AML Patienten mit FLT3 Mutationen verbessert. Die Klinik für Hämatologie und Onkologie der Otto-von-Guericke Universität nimmt an dieser Studie teil.

Lestaurtinib (CEP-701) zählt wie Midostaurin zu den Indolocarbazolen und ist ein sehr selektiver FLT3-Inhibitor. Die Entwicklung erfolgte zunächst als Inhibitor der Rezeptor-Tyrosinkinase TrkA (die den katalytischen Rezeptor für Neutrophin, den ‚nerve growth factor' darstellt). Die IC_{50} bezüglich FLT3 liegt bei 3 nM, während die Hemmbarkeit anderer Kinasen bei > 500 nM liegt. Lestaurtinib hemmt die Proliferation von FLT3-ITD transfizierten Zellen, induziert Apoptose und verlängert das Überleben in einem FLT3-ITD-Leukämie Maus-Modell.
In einer klinischen Phase I/II Studie wurden 17 Patienten mit therapierefraktärer AML mit 40-80 mg Lestaurtinib per os, zweimal täglich behandelt. Bei geringem Nebenwirkungsspektrum (Übelkeit, Durchfall, Müdigkeit), zeigten vier Patienten eine Elimination der malignen Zellen im peripheren Blut. Eine Phase 2 Studie bei 29 älteren Patienten (> 70 Jahre) mit neu diagnostizierter AML (60-80 mg CEP-701 per os 2 x täglich) erbrachte eine Reduktion der Leukämiezellen im Knochenmark um > 50 % in 3 von 5 Patienten mit FLT3-Längenmutation (ITD), während 5/22 Patienten mit FLT3-Wildtyp-Sequenz eine Reduktion der Leukämiezellen um > 50 % zeigten.
In präklinischen Versuchen hatte sich Synergie in Kombination mit Chemotherapie gezeigt. Vorbehandlung mit CEP-701 führte im Zellzyklus zu einem G1-Phase-Arrest und antagonisiert somit den S-Phase-spezifisch wirkenden Antimetaboliten Cytarabin. Bei gleichzeitiger Gabe zeigte sich Toxizität durch verminderte Proteinbindung des Daunorubicin, so dass eine sequenzielle Gabe in zukünftigen klinischen Studien erfolgen wird. Derzeit werden zwei klinische Phase III Studien mit Lestaurtinib durchgeführt: Im Rahmen der britischen MRC15 Studie werden Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie unter 60 Jahren untersucht. Die Hälfte aller Patienten mit einer FLT3-Längenmutation wird in den Standard-Arm, die andere Hälfte in den Arm mit Lestaurtinib, das im Anschluss an jeden Induktions- und Konsolidierungszyklus verabreicht wird, randomisiert. Eine US-amerikanische Studie rekrutiert Patienten mit aktivierenden FLT3-Mutationen im Rezidiv und randomisiert zur Rezidiv-Therapie mit oder ohne CEP-701 per os nach Abschluss des jeweiligen Chemotherapie-Zyklus.

Zusammenfassung und Ausblick

Tyrosinkinaseinhibitoren stellen einen wichtigen Beitrag zur Weiterentwicklung und Verbesserung der Therapie der akuten myeloischen Leukämie dar. Mehrere FLT3-Inhibitoren befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung. Midostaurin (PKC412) und Lestaurtinib (CEP-701) sind hier am weitesten entwickelt und werden bei der AML aktuell in Phase III Studien untersucht. Die Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO) nimmt an einer Phase III Studie mit Midostaurin teil. Die weitere Entwicklung von neuen zielgerichteten Substanzen bei der AML zählt zu den großen präklinischen und klinischen Herausforderungen der nächsten Jahre.

Literatur

1. Goldstone, A.H., et al., Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood, 2001. 98(5): p. 1302-1311.

2. Kottaridis, P.D., R.E. Gale, and D.C. Linch, Prognostic implications of the presence of FLT3 mutations in patients with acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma, 2003. 44(6): p. 905-13.

3. Abu-Duhier, F.M., et al., Identification of novel FLT-3 Asp835 mutations in adult acute myeloid leukaemia. Br J Haematol, 2001. 113(4): p. 983-8.

4. Frohling, S., et al., Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. Blood, 2002. 100(13): p. 4372-80.

5. Thiede, C., et al., Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. Blood, 2002. 99(12): p. 4326-35.

6. Levis, M., et al., Internal tandem duplications of the FLT3 gene are present in leukemia stem cells. Blood, 2005. 106(2): p. 673-80.

7. Weisberg, E., et al., Inhibition of mutant FLT3 receptors in leukemia cells by the small molecule tyrosine kinase inhibitor PKC412. Cancer Cell, 2002. 1(5): p. 433-43.

8. Stone, R.M., et al., Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. Blood, 2005. 105(1): p. 54-60.

9. Smith, B.D., et al., Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood, 2004. 103(10): p. 3669-76.

10. Kelly, L.M., et al., CT53518, a novel selective FLT3 antagonist for the treatment of acute myelogenous leukemia (AML). Cancer Cell, 2002. 1(5): p. 421-32.

11. DeAngelo, D.J., et al., Phase 1 clinical results with tandutinib (MLN518), a novel FLT3 antagonist, in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: safety, pharmacokinetics, and pharmacodyna^-mics. Blood, 2006. 108(12): p. 3674-81.

12. Yee, K.W., et al., SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. Blood, 2002. 100(8): p. 2941-9

13. Fiedler, W., et al., A phase 2 clinical study of SU5416 in patients with refractory acute myeloid leukemia. Blood, 2003. 102(8): p. 2763-7

14. Lierman, E., et al., The ability of sorafenib to inhibit oncogenic PDGFRbeta and FLT3 mutants and overcome resistance to other small molecule inhibitors. Haematologica, 2007. 92(1): p. 27-34.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Daniel Lipka
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. 0391/6 71 32 66
e-mail: daniel.lipka@med.ovgu.de

Rolle der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation zur Behandlung akuter myeloischer Leukämien

Thomas Heinicke und Thomas Fischer
Klinik für Hämatologie und Onkologie,
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät

Die allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation (alloHSZT) stellt bei einer Reihe von akuten myeloischen Leukämien (AML) das Therapieverfahren mit der höchsten Aussicht auf Heilung oder zumindest anhaltende Remission dar. Die alloHSZT kann als Transplantation von Knochenmark oder von peripher gewonnenen Blutstammzellen erfolgen. Nach einer Phase der intensiven Chemotherapie mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung, der sogenannten Konditionierung, werden dem Patienten Blutstammzellen transplantiert. Diese können von einem geeigneten Geschwisterspender oder aber von einem nicht verwandten, sog. Fremdspender, stammen. Voraussetzung für die Eignung eines Blutstammzellspenders ist, dass die Merkmale des Humanen Leukozyten Antigen (HLA)-Systems mit denen des Empfängers kompatibel sind. Zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung sowie einer möglichen Spender gegen Wirt-Reaktion (Graft-versus-host-Disease, GvHD) wird eine medikamentöse Immunsuppression durchgeführt.

Die antileukämische Wirksamkeit der alloHSZT beruht nicht alleine auf dem zytotoxischen Effekt der Konditionierung, sondern es kommt eine immunologische Abwehr der Leukämiezellen durch die vom Spender übertragenen Lymphozyten, dem sog. Graft-versus-Leukemia-(GvL)-Effekt hinzu. Dieser GvL-Effekt scheint sogar ein entscheidendes Therapieprinzip bei vielen Erkrankungen zu sein, die mittels alloHSZT behandelt werden.

Indikation zur alloHSZT bei Patienten mit akuten myeloischen Leukämien

Die akuten myeloischen Leukämien werden anhand der in den Leukämiezellen vorliegenden chromosomalen und molekulargenetischen Veränderungen in verschiedene Risikogruppen eingeteilt. Es werden Erkrankungen mit niedrigem Risiko, solche mit intermediärem und solche mit hohem Risiko unterschieden (Tabelle 1). Für Patienten mit Niedrig-Risiko-AML wird keine alloHSZT empfohlen, da hier durch die konservative Chemotherapie äquivalente Ergebnisse erzielt werden. Bei Patienten mit hoch-Risiko-AML wird generell eine alloHSZT von einem verwandten oder nicht-verwandten Spender empfohlen. Patienten mit einer AML mit intermediärem Risiko erhalten nach heutigen Empfehlungen eine alloHSZT, wenn ein verwandter Spender gefunden werden konnte. Eine Ausnahme existiert, nämlich wenn es sich um eine AML mit Mutation im NPM1-Gen ohne gleichzeitige Mutation im FLT3-Gen handelt. Eine alloHSZT von einem nicht-verwandten Spender bleibt bei der Gruppe von Patienten mit intermediärem Risiko derzeit klinischen Studien vorbehalten. Liegen allerdings spezifische molekulargenetische Veränderungen vor, die ein hohes Risiko bedingen (z.B. Mutationen im FLT3- u./o. MLL-Gen), so ist auch in dieser Gruppe von Patienten eine alloHSZT von einem nicht-verwandten Spender indiziert. Darüber hinaus sind alle Patienten mit rezidivierter oder primär refraktärer AML Kandidaten für eine alloHSZT, bevorzugt im Rahmen klinischer Studien. Weiterhin wird die alloHSZT generell bei sekundärer AML nach myeloproliferativen Erkrankungen oder myelodysplastischen Syndromen und bei AML, die

Tabelle 1: Risiko-Einteilung der AML anhand der Zytogenetik

	Zytogenetik
niedriges Risiko	t(8;21)(q22;q22); inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22); t(15;17)(q22;q12)
intermediäres Risiko	normaler Karyotyp, andere Chromosomenaberrationen
hohes Risiko	-5/5q-, -7/7q-, 17p-, 11q23-Anomalien, komplex aberranter Karyotyp

nach vorangegangener Tumortherapie (Bestrahlung und/oder Chemotherapie) entstanden ist, sog, therapieassoziierte AML, empfohlen.

Eignung des Patienten

Da die alloHSZT mit einem hohen Maß an therapieassoziierter Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist, müssen bei der Indikationsstellung neben den Eigenschaften der Leukämie natürlich auch der Wunsch des Patienten und dessen Eignung beachtet werden. Hier spielen eine Reihe von Faktoren wie Alter, Performance-Status, Vorerkrankungen etc. eine Rolle. Um das transplantationsassoziierte Risiko eines Patienten abschätzen zu können wurde ein Scoring-System entwickelt, welches die vorliegenden Komorbiditäten gewichtet, der sog. HSZT-Komorbiditäts-Index nach Sorror et al.

Fremdspenderauswahl

Die zunehmende Zahl registrierter potentieller Blutstammzellspender hat die Wahrscheinlichkeit, einen HLA-kompatiblen Fremdspender zu finden, deutlich erhöht. Auch hinsichtlich der Methodik der Spendertypisierung hat es in den letzten Jahren Fortschritte gegeben, die dazu beitragen, dass die Auswahl von Fremdspendern verbessert werden konnte. Weiterhin kommen heute auch zunehmend alloHSZT unter Verwendung von Nabelschnurblut sowie von haploidentischen Transplantaten zum Einsatz.

Dosis-reduzierte Konditionierung

Um der hohen therapieassoziierten Morbidität und Mortalität Rechnung zu tragen, wurden in den letzten Jahren Konditionierungsprotokolle mit reduzierter Dosierung (RIC-Protokolle) und damit auch verminderter Toxizität entwickelt. Es steht nun eine Vielzahl solcher RIC-Protokolle zur Verfügung. Somit kann je nach Krankheitssituation und Patient ein Protokoll hinsichtlich seiner antileukämischen Aktivität zusammen mit den Fortschritten in der Supportivtherapie und seiner Toxizität ausgewählt werden. Dies hat in den letzten Jahren die obere Altersgrenze, bis zu der alloHSZTs durchgeführt werden, auf etwa 70 Jahre ansteigen lassen.

Zusammenfassung

Mit der alloHSZT steht ein Therapieverfahren zur Behandlung von Subgruppen von AML-Patienten zur Verfügung, welches sich hinsichtlich seiner Anwendbarkeit in den letzten Jahren stark gewandelt hat. Die Indikation zur alloHSZT richtet sich nach dem individuellen Risikoprofil. Da ein wesentlicher Teil der Wirksamkeit der alloHSZT auf dem GvL-Effekt beruht, konnten Dosis-reduzierte Therapieprotokolle (RIC-Protokolle) entwickelt werden, die deutlich verträglicher sind. Die Verbesserungen bei der HLA-Typisierung und die wachsende Zahl registrierter potentieller Spender ermöglichen eine effizientere Spendersuche. Hinzu kommen zunehmend die Verwendung von Nabelschnurblut bzw. von haploidentischen Transplantaten. Weiterhin trägt die Erarbeitung eines Scoring-Systems zur verbesserten Beurteilung des transplantationsassoziierten Risikos und zur Auswahl des Konditionierungsprotokolls bei. Durch diese Entwicklungen, in Verbindung mit den Fortschritten der Supportivtherapie, kann die alloHSZT heute einem weitaus größeren Teil der AML-Patienten als früher angeboten werden.

Tabelle 2: HSZT-Indikation bei AML des Erwachsenen nach den Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) e.V.

gute PR/CR1 (Standardrisiko)
gute PR/CR1 (Hochrisiko)
CR2, CR3, höhere CR und entspr. PR
beginnendes 1. Rezidiv
AML FAB M3 molekulare Persistenz
Induktionsversagen
1. Rezidiv, späteres Rezidiv oder sekundär chemotherapierefraktär

Abkürzungen: PR = partielle Remission, CR = komplette Remission, CR1(2, 3) = erste (zweite, dritte) komplette Remssion

Literatur kann beim Autor erfragt werden.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Thomas Heinicke
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. 0931/6713266
e-mail: thomas.heinicke@med.ovgu.de

Entwicklung molekular-zielgerichteter Therapien bei den Philadelphia-Chromosom negativen myeloproliferativen Neoplasien

Daniel B. Lipka, Thomas Fischer
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät

Historie und klinische Grundlagen der chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN)

Die Bezeichnung „myeloproliferative Erkrankungen" wurde im Jahre 1951 von William Dameshek geprägt. Er fasste dabei die Polycythämia vera (PV), die Osteomyelofibrose, (heute: primäre Myelofibrose [PMF]), die essentielle Thrombozythämie (ET), die chronische myeloische Leukämie (CML) und die Erythroleukämie aufgrund ihrer Gemeinsamkeiten in der klinischen und morphologischen Präsentation unter diesem gemeinsamen Oberbegriff zusammen. Seither gab es mehrere Versuche der Klassifikation der myeloproliferativen Erkrankungen. Mit der Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms im Jahre 1960, welches aus einer chromosomalen Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 resultiert, konnte die chronische myeloische Leukämie molekular definiert werden.
Die Entdeckung der JAK2V617F-Mutation im Jahr 2005 stellte einen Meilenstein für die Diagnostik und Klassifikation der klassischen myeloproliferativen Syndrome dar: Eine Punktmutation im Exon 14 des JAK2-Gens bewirkt einen Austausch der Aminosäure Valin an der Position 617 gegen Phenylalanin. Die JAK2V617F-Mutation ist in der Pseudokinasedomäne lokalisiert, die für die Autoinhibition der Kinaseaktivität der JAK2-Kinase verantwortlich ist. Klinisch findet sich die JAK2V617F-Mutation bei etwa 95 % der Patienten mit Polzythämia vera, und jeweils ca. 50 % der Patienten mit essentieller Thrombozythämie oder primärer Myelofibrose. Auffällig ist hierbei, dass hämatopoetische Zellen mit zwei mutierten JAK2-Allelen, sog. homozygote Mutationen, fast ausschließlich bei PV-Patienten gefunden werden. Ungeklärt ist bislang weitgehend, wie eine Mutation zu drei unterschiedlichen Krankheitsbildern führen kann.
Inzwischen wurden bei Patienten mit JAK2V617F-negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) weitere Mutationen entdeckt, die einen kleinen Prozentsatz der bislang nicht erklärten Erkrankungsfälle bedingen: Zum einen wurden diverse Mutationen in Exon 12 des JAK2-Gens bei PV-Patienten beschrieben, die bei fast allen PV-Patienten ohne Nachweis einer JAK2V617F-Mutation vorkommen. Zum anderen wurden verschiedene Mutationen im Thrombopoetin-Rezeptor-Gen (MPL) beschrieben, die etwa bei 5 % der Patienten mit der Diagnose einer PMF und bei etwa 1 % der Patienten mit der Diagnose einer ET vorkommen. Letztlich bleibt jedoch anzumerken, dass die molekularen Mechanismen, die der Pathogenese der JAK2V617F-negativen ET- und PMF-Fälle zugrunde liegen, derzeit weitgehend unbekannt und Gegenstand der intensiven Forschung sind.
Wiederholt stellte sich die Frage, inwiefern die JAK2V617F-Mutation wirklich das entscheidende, krankheitsauslösende genetische Ereignis darstellt, da einige klinische und experimentelle Beobachtungen dafür sprachen, dass die JAK2V617F-Mutation ein sekundäres Ereignis in der Krankheitsentwicklung sein könnte:

Untersuchungen von Familien mit einer Häufung von myeloproliferativen Erkrankungen haben gezeigt, dass die JAK2V617F-Mutation stets eine somatische, also erworbene Mutation darstellt. Dies legt wiederum den Schluss nahe, dass neben der JAK2V617F-Mutation noch weiteren Faktoren eine entscheidende pathogenetische Bedeutung bei der Entstehung der MPN zukommt. Dies bestätigen auch Klonalitätsanalysen bei MPN-Patienten, die zeigen, dass auch ein Teil der JAK2V617F-negativen Hämatopoese von JAK2V617F-positiven Patienten klonal sein kann. Auch dies spricht für einen sogenannten „first-hit", der dem Ereignis der JAK2V617F-Mutation vorangeht.
Die Frage nach der pathogenetischen Relevanz ist bislang noch nicht definitiv beantwortet, jedoch sollen im Folgenden die aktuellen Daten zusammengestellt werden, die zusammengenommen eine zentrale pathogenetische Rolle der JAK2V617F-Mutation bei der Entstehung der MPN untermauern und gleichzeitig demonstrieren, dass die JAK2-Kinase eine vielversprechende Zielstruktur für die Therapie der MPN darstellt.

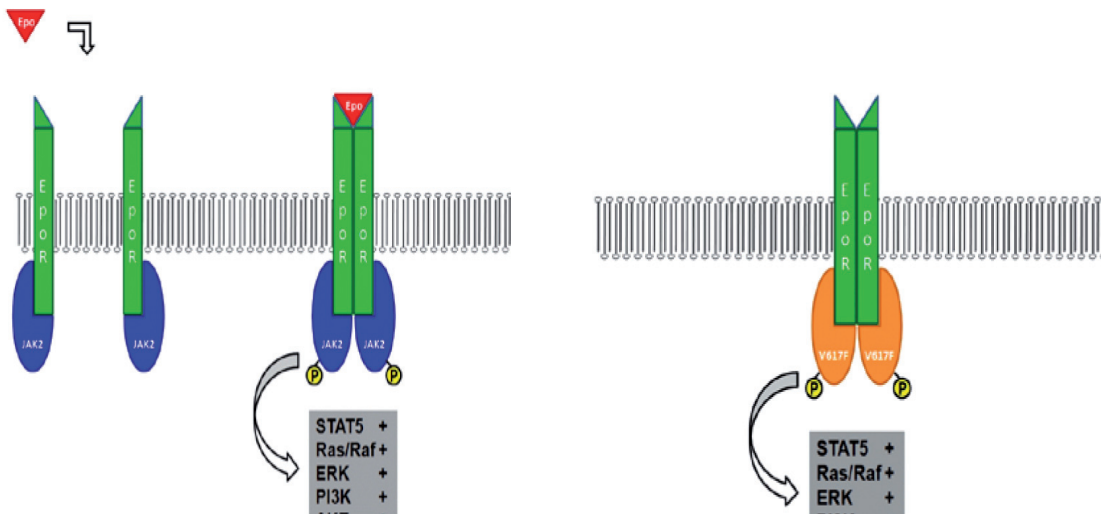


Abbildung 1: Unter physiologischen Bedingungen vermittelt JAK2 das intrazelluläre Signal einer Zytokinbindung an Typ-I-Zytokinrezeptoren, die selbst keine Tyrosinkinaseaktivität aufweisen. Bei Bindung eines Zytokins, hier Erythropoetin, an den Erythropoetinrezeptor, dimerisiert der Rezeptor und bringt die intrazellulär assoziierten JAK2-Moleküle in räumliche Nähe zueinander. JAK2 wird durch Autophosphorylierung aktiviert und im Folgenden intrazelluläre Signalwege angeschaltet. Bei Vorliegen einer JAK2V617F-Mutation erfolgt die Aktivierung der JAK2-Kinase unabhängig von einer Zytokinbindung an den Rezeptor

Die Bedeutung der JAK2V617F-Mutation für die Pathogenese von MPN

Die JAK2V617F-Mutation führt durch Hemmung der autoinhibitorischen Funktion der JAK2-Pseudokinasedomäne zu einer konstitutiven Aktivierung der JAK2-Tyrosinkinase. Im Zellmodell führt die Koexpression der JAK2V617F-Mutation mit einem Typ-I-Zytokinrezeptor, z. B. Erythropoetinrezeptor, zu Zytokinüberempfindlichkeit sowie zu zytokinunabhängigem Wachstum der Zellen. Zudem war es möglich, in Mausmodellen durch Transplantation von Knochenmark, welches die JAK2V617F-Mutation exprimiert, myeloproliferative Erkrankungen mit kurzer Latenz zu induzieren. Dabei waren die beobachteten Krankheitsphänotypen der verschiedenen Arbeitsgruppen jedoch unterschiedlich, wofür es zunächst keine gute Erklärung gab. Möglicherweise haben hierbei die verwendeten Tierstämme, aber auch die unterschiedlichen Vektorsysteme oder unterschiedliche Expressionslevel des Transgens Einfluss auf die Resultate gehabt.
Kürzlich konnte die Arbeitsgruppe von Radek Skoda eine erste Antwort auf die Frage geben, wie eine einzige Mutation zu drei phänotypisch unterschiedlichen Erkrankungen führen kann: Mittels einer ausgefeilten Technik war es möglich, in hämatopoetischen Stammzellen der Maus die JAK2V617F-Mutation unterschiedlich stark zu exprimieren und diese hämatopoetischen Stammzellen dann mittels Knochenmarktransplantation in die Maus zu verpflanzen. Die Mäuse erkrankten alle mit einer kurzen Latenzzeit an einer myeloproliferativen Erkrankung. Jedoch waren die Phänotypen je nach Expressionslevel des JAK2V617F-Transgens unterschiedlich: Mäuse mit niedrigem Expressionslevel des Transgens erkrankten mit dem klinischen Bild einer extrem gesteigerten Megakaryopoese und konsekutiv gesteigerten Thrombozytenzahlen sowie einer leicht erhöhten Neutrophilenzahl, ähnlich dem Bild einer essentiellen Thrombozythämie. Das Expressionslevel des Transgens war hierbei niedriger als das des endogenen JAK2-Wildtyps. Mäuse mit einem Expressionslevel des Transgens, das in etwa dem des endogenen JAK2-Wildtyps entsprach, erkrankten zunächst mit dem Bild einer insgesamt gesteigerten Hämatopoese (erhöhte Werte für neutrophile Granulozyten, Hämoglobin und Thrombozyten), entsprechend dem klinischen Bild einer Polyzythämia vera. Ein sehr hohes Expressionslevel des Transgens führte zu einer ausgeprägten Erythrozytose und erhöhten Neutrophilenzahl ohne Thrombozytose.

Auch wenn mittlerweile festzustehen scheint, dass die JAK2V617F-Mutation in der Pathogenese der MPN nicht das primäre Ereignis darstellt, so deuten die bisherigen experimentellen Daten jedoch trotzdem darauf hin, dass die JAK2V617F-Mutation ein pathogenetisch relevantes Ereignis bei der Entstehung der MPN darstellt und für den Krankheitsphänotyp von herausragender Bedeutung ist.

Rationale für die Entwicklung eines JAK2-Kinase-Inhibitors

Der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib (Glivec®) hat seit Ende der 90er-Jahre die Prognose und Therapie der chronischen myeloischen Leukämie quasi revolutioniert: Die CML hat eine Inzidenz von etwa 1-2/100.000 Einwohner/Jahr und ist in ihrem natürlichen Verlauf immer tödlich. Die CML war bis zur Entwicklung von Imatinib nur bei einem kleinen Teil der Patienten mittels Knochenmarktransplantation potentiell heilbar und lässt sich nun durch die tägliche orale Einnahme eines Tyrosinkinaseinhibitors behandeln und somit in eine wirklich chronische Erkrankung überführen. Durch die Gabe von Imatinib, sowie neuerdings auch zwei weiteren alternativen Tyrosinkinaseinhibitoren (Nilotinib bzw. Dasatinib), lässt sich die Prognose der CML erheblich gegenüber den historischen Daten verbessern. Die Knochenmarktransplantation, die mit einer hohen therapiebedingten Morbidität und Mortalität assoziiert ist, wird dadurch in vielen Fällen überflüssig.
Die JAK2-Kinase stellt eine überaus interessante Zielstruktur für die Entwicklung von Kinaseinhibitoren zur Behandlung der MPN dar, da sie für die Ausbildung des Krankheitsphänotyps eine zentrale Rolle einzunehmen scheint. Die medizinische Bedeutung der Philadelphia-Chromosom negativen (Ph-neg) MPN wird umso deutlicher, wenn man sich vergegenwärtigt, dass die Ph-neg MPN zwar mit einer jährlichen Inzidenz von circa 5-6/100.000 Einwohner/Jahr zu den sehr seltenen Erkrankungen gehören, jedoch insgesamt eine bis zu 3-4fach höhere Inzidenz aufweisen, als die CML. Zudem zählen die Ph-neg MPN bereits heutzutage mit den gegenwärtigen symptomatischen Behandlungsmethoden zu den chronischen Erkrankungen, die in der Regel einen jahre- bis jahrzehntelangen Verlauf nehmen und haben deshalb eine vergleichsweise hohe Prävalenz.

Tyrosinkinaseinhibitoren der JAK2-Kinase könnten erstmals eine kausale, pathogenetisch begründete Behandlung der MPN ermöglichen, die das Potential hat, den Krankheitsverlauf und mögliche Komplikationen positiv zu beeinflussen.

JAK2-Inhibitoren in der klinischen Entwicklung

In den letzten Jahren wurden eine Reihe, mehr oder weniger selektive JAK2-Tyrosinkinaseinhibitoren in vitro identifiziert. Derzeit befinden sich INCB018424 (auch: INC424), TG101348, XL019, SB1518, CEP701 und AZD1480 in der klinischen Erprobung. Exemplarisch sollen im Folgenden die wichtigsten vorläufigen klinischen Daten dargestellt werden.
Am weitesten fortgeschritten ist derzeit die klinische Entwicklung von INCB018424. Diese Substanz ist ein ATP-kompetitiver Tyrosinkinaseinhibitor, der in klinisch relevantem Ausmaß sowohl JAK1 als auch JAK2 inhibiert. Diese Substanz wird derzeit in den USA und Europa in zwei randomisierten Phase III Studien bei Patienten mit PMF, post-PV oder post-ET Myelofibrose getestet. Die europäische COMFORT-II-Studie, an der auch unsere Klinik teilnimmt, hat im Januar 2010 ihr Rekrutierungsziel erreicht. Erste Ergebnisse werden im Laufe des Jahres 2011 erwartet. Die US-amerikanische COMFORT-I-Studie wird voraussichtlich ebenfalls im Jahre 2010 ihr Rekrutierungsziel erreichen. Diese beiden Studien unterscheiden sich vor allen Dingen darin, dass die COMFORT-I-Studie eine Placebo-kontrollierte randomiserte Studie ist, wohingegen die europäische COMFORT-II-Studie das Studienmedikament in einem offenen Studiendesign randomisiert gegen die beste verfügbare Therapie prüft.
Erste klinische Daten zur Wirksamkeit von INCB018424 bei MPN liegen aus der initialen Phase I/II Studie bei Patienten mit PMF, post-PV bzw. post-ET Myelofibrose vor. Hier konnte bislang ein eindrucksvolles klinisches Ansprechen gezeigt werden. Eine deutliche Reduktion von Splenomegalie und Krankheits-assoziierten Symptomen wie Pruritus, Nachtschweiß, Fatigue und Gewichtsverlust stehen hier im Vordergrund. Die Mehrzahl der behandelten Patienten profitierte somit klinisch von der Behandlung. Überraschend war dabei insbesondere, dass das klinische Ansprechen nicht davon abhängig war, ob die Patienten eine JAK2V617F-Mutation aufwiesen oder nicht. Präliminäre Daten deuten zudem darauf hin, dass das Risiko einer leukämischen Transformation unter der JAK2-Inhibitor-Therapie vermindert sein könnte. Weniger beeindruckend war allerdings das Ansprechen des neoplastischen Klons. Hier konnte bei den Patienten mit Vorliegen einer JAK2V617F-Mutation insgesamt keine eindeutige Reduktion des mutierten Allels gezeigt werden. Das Medikament wurde in den bisherigen Studien gut vertragen. Die dosislimitierende Toxizität war die Thrombozytopenie.

Daneben befindet sich eine weitere internationale Phase I/II Studie mit INCB018424 bei Patienten mit PV oder ET und bestehender Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxyurea in der Rekrutierungsphase. Erste klinische Daten von 34 ausgewerteten PV-Patienten zeigten eine hohe Ansprechrate mit Erreichen einer partiellen (PR) oder kompletten (CR) Remission bei 94 % der Patienten. Von den 39 ausgewerteten ET-Patienten erreichten 61 % eine

PR oder CR. Alle PV-Patienten, die zuvor Aderlässe benötigt hatten (n=24), benötigten spätestens ab 2 Wochen nach Therapiebeginn keine erneuten Aderlässe mehr. Auch die krankheitstypischen Symptome, wie z.B. Pruritus, Knochenschmerzen, Fieber oder Nachtschweiß zeigten sowohl bei den PV- als auch bei den ET-Patienten ein rasches Ansprechen auf die Inhibitortherapie.

Der selektive JAK2-Inhibitor TG101348 scheint auf der Basis der vorliegenden klinischen Daten einer Phase I Studie bei Patienten mit PMF, post-PV- oder post-ET-MF ein ähnliches Wirkprofil aufzuweisen, wie dies in den übrigen bislang veröffentlichten Studien zu JAK-Inhibitoren gezeigt wurde. Auch ist diese Substanz gut verträglich, die dosislimitierende Toxizität war eine asymptomatische Erhöhung von Lipase und Amylase.

Die Patienten zeigten in der o.g. Studie ein deutliches symptomatisches Ansprechen, wobei insbesondere der Rückgang der Splenomegalie im Vordergrund steht. Hervorzuheben ist jedoch, dass in dieser Studie bei den JAK2-mutierten Patienten eine deutliche Reduktion der JAK2V617F-Allel-Last von im Median 48 % gezeigt werden konnte. Zur Beurteilung ob sich dieses Ansprechen auch in einen klinisch messbaren Vorteil für die behandelten Patienten übersetzt, bleibt eine längere Nachbeobachtungszeit abzuwarten.
Die klinische Entwicklung von XL019 ist derzeit aufgrund von gehäuft aufgetretener Neurotoxizität, deren Ursache bislang ungeklärt ist, gestoppt, obwohl die klinische Wirksamkeit auf die Symptomatik der MPN recht vielversprechend war.

CEP-701 (Lestaurtinib) ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der derzeit bei einer Reihe von onkologischen Indikationen getestet wird: Neben seiner in vitro Wirksamkeit als Inhibitor der JAK2-Kinase, inhibiert CEP-701 u.a. FLT3 und Trka.

Für die Indikation Myelofibrose (primär oder post-PV bzw. post-ET) wird CEP-701 derzeit in einer offenen Phase I/II Studie getestet. Die auf der Jahrestagung der American Society of Hematology 2009 präsentierten Daten zeigten eine klinische Wirksamkeit dieser Substanz, mit Reduktion der Splenomegalie und mäßiggradigem molekularbiologischen Ansprechen in Form eines Rückgangs der JAK2V617F-Allel-Last. Allerdings werden die gezeigten Toxizitäten (Diarrhöen und Übelkeit) voraussichtlich die weitere klinische Entwicklung dieser Substanz in der Indikation MPN limitieren. Gerade in dieser Indikation kommt es bei voraussichtlicher Notwendigkeit einer chronischen Medikamenteneinnahme neben der Wirksamkeit insbesondere auf eine gute Verträglichkeit der Medikation an.
Weitere Substanzen: Es befinden sich eine Reihe weiterer vielversprechender Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Ansatzpunkten in frühen Phasen der klinischen Prüfung bei Patienten mit MPN. Darunter sind vor allen Dingen Histondeacetylaseinhibitoren (z.B. Panobinostat, Givinostat) und IMIDe (Lenalidomid, Pomalidomid). Derzeit rekrutieren wir an unserer Klinik Patienten mit PMF, post-PV- oder post-ET-MF für eine multizentrische Phase II Studie mit Pomalidomid.

In der präklinischen Forschung werden derzeit große Anstrengungen unternommen, um neue molekulare Ansatzpunkte für die Therapie der MPN zu identifizieren. Zudem wird versucht, in vitro mögliche Kombinationen von biologisch aktiven Einzelsubstanzen auf ihre synergistische Wirkung auch in Bezug auf die Elimination des malignen Klons zu testen. Hier gibt es erste vielversprechende Ansatzpunkte (z. B. HDAC- plus JAK2-Inhibitoren; Bcl-XL- plus JAK2-Inhibitoren), die voraussichtlich in den nächsten Jahren Einzug in klinische Studienkonzepte finden werden.

Zusammenfassung/Ausblick

Tyrosinkinaseinhibitoren stellen mittlerweile in vielen onkologischen Indikationen einen wichtigen Beitrag zur Weiterentwicklung und Verbesserung der Therapie onkologischer Krankheitsbilder dar. Hier waren insbesondere hämatologische Neoplasien Vorreiter. Für die myeloproliferativen Neoplasien war die Entdeckung der JAK2V617F-Mutation und weiterer aktivierender Mutationen des JAK-STAT-Signalweges ein Meilenstein für das Verständnis der Pathogenese dieser Erkrankungen. Zahlreiche JAK-Inhibitoren befinden sich bereits in der klinischen Testung. Während jedoch bei der chronischen myeloischen Leukämie die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren bereits als Standard etabliert ist, scheinen zwar die gegenwärtig vorliegenden klinischen Daten zu JAK-Inhibitoren eine klinische Wirksamkeit dieser Substanzklasse bei MPN zu belegen, jedoch erscheint es gegenwärtig ebenfalls als gesichert, dass durch die Inhibition des JAK-STAT-Signalweges allein eine Eliminierung des neoplastischen Klons nicht möglich ist. Daten zur Langzeitverträglichkeit und zur Effektivität bzgl. wichtiger klinischer Endpunkte wie z. B. der Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse und der Rate an leukämischen Transformationen liegen derzeit noch nicht vor. Diese Endpunkte sollten vor einem breiten Einsatz der JAK2-Tyrosinkinaseinhibitoren im Rahmen von klinischen Studien geprüft werden.

Literatur:

1. Hexner, E., et al., A multicenter, open label phase I/II study of CEP701 (Lestaurtinib) in adults with myelofibrosis; a report on phase I: A study of the myeloproliferative disorders research consortium (MPD-RC). Blood 114 (2009), # 754.

2. Pardanani, A.D., et al., A phase I evaluation of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis: Clinical response is accompanied by significant reduction in JAK2V617F allele burden. Blood 114 (2009), # 755.

3. Verstovsek, S., et al., A phase 2 study of INCB018424, an oral, selective JAK1/JAK2 in hibitor, in patients with advanced polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET) refractory to hydroxyurea. Blood 114 (2009), # 311.

4. Verstovsek, S., et al., Long-term follow up and optimized dosing regimen of INCB018424, in-patients with myelofibrosis: Durable clinical, functional and symptomatic responses with improved hematological safety. Blood 114 (2009), # 756.

5. Verstovsek, S., et al., A Phase I Study of XL019, a Selective JAK2 Inhibitor, in Patients with Primary Myelofibrosis and Post-Polycythemia Vera/Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. Blood 110 (2007), #553.

Korrespondenzadresse
Dr. med. Daniel B. Lipka
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel.: 0391-67-13266
e-mail: daniel.lipka@med.ovgu.de

Fortbildungsveranstaltung für Pflege-Mitarbeiter(Innen)
Psychoonkologie – Wie komme ich mit dem Schicksal meiner Patienten zurecht?
Mittwoch, den 22. September
15.00 Uhr, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Haus 28, Theortischer Hörsaal

4. Magdeburger Psychoonkologisches Kolloquium
Mittwoch, 17. September 2010 (ab 14.00 Uhr AG Psychoonkologie)

Klinisch-Psychoonkologische Konferenz
Mittwoch, 15. September 2010 und Mittwoch 1. Dezember 2010
15.30 Uhr, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R
Haus 4, Bibliothek

Workshop – Treffen der Organzentren
Mittwoch, 29. September 2010
17.00 – 19.00 Uhr, ZENIT-Gebäude auf dem Campus des Uniklinikums Magdeburg A.ö.R.

Primäre Knochentumoren und Knochenmetastasen
Mittwoch, 10. November 2010
17.00 – 19.00 Uhr, Gesellschaftshaus Magdeburg

Die Bedeutung des mTORC1/S6K-Signalweges für Zellwachstum und –proliferation humaner Meningeome

Doreen Pachow, Elmar Kirches, Christian Mawrin
Institut für Neuropathologie
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät

Ein zentrales Merkmal von Zellen ist es, verändernde Umweltbedingungen wahrzunehmen und sich den Gegebenheiten daraufhin entsprechend anzupassen. Die „Sprache" derer sich die Zelle bedient, um die extra-intrazelluläre Kommunikation zu koordinieren ist Krebsforschern von großer Bedeutung, denn daraus ergibt sich die Möglichkeit durch gezielte Behandlung, entsprechende Signale zu manipulieren und das Tumorwachstum nachhaltig zu beeinflussen. Eine dieser „Sprachen" ist der mTORC1-Signalweg (mammalian target of rapamycin complex 1), der die unterschiedlichen Signalwege von Wachstumsfaktoren, Nährstoffe, Energiehaushalt und der Sauerstoffkonzentration in der Zelle koordiniert und durch Anschalten der Translationsmaschinerie das Zellwachstum und den Zellzyklus steuert [1]. Die Arbeit vieler Forschungsgruppen der letzten 15 Jahren hat zum Verständnis des mTORC1-Signalweges beigetragen und schließlich zu dem Modell der mTORC1-Aktivierung geführt, welches uns heute bekannt ist.

Vor annähernd dreißig Jahren wurde aus Bodenproben der Osterinsel der Bakterienstamm *Streptomyces hygroscopicus* erstmals isoliert. Diese Bakterien sekretieren eine potente antifungale chemische Verbindung mit Macrolidstruktur, die Rapamycin genannt wurde, entsprechend ihrem Fundort Rapa Nui (Name der Einheimischen für die Osterinsel). Eingehende Untersuchungen ergaben, das Rapamycin immunsuppressive und anti-proliferative Eigenschaften aufweist. Das Zielprotein von Rapamycin (TOR = target of rapamycin) wurde durch Mutationen in den Genen *TOR1* und *TOR2* in der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* entdeckt. Nachfolgende Studien führten zu der Entdeckung der TOR-Gene auch in höheren Eukaryonten einschließlich Säugetieren. Dabei ist der hohe Grad der Konservierung ein Hinweis dafür, dass TOR eine essentielle Kontrollstelle des Zellwachstums darstellt [2]. Insbesondere der Einsatz von Rapamycin ermöglichte einfache Versuche zum Funktionsverlust von mTOR. Damit stellt es ein wichtiges Werkzeug zur Erforschung der Regulation des Zellwachstums dar. Klinisch gesehen ist es von Bedeutung, da in einer Vielzahl von Tumoren eine Hyperaktivierung des mTOR-Komplex1 nachgewiesen werden konnte. Zudem wurden viele Onkogene und Tumorsuppressorgene identifiziert, welche die Aktivierung von mTORC1 kontrollieren. Derzeit wird Temsirolimus, ein Rapamycin-Derivat, erfolgreich in der Behandlung von Nierenzellenkarzinomen eingesetzt [3, 4]. Die Effizienz anderer Rapamycin-Derivate wird gegenwärtig noch an einer Reihe anderer Tumorarten getestet. Unter den Krebsforschern herrscht zum jetzigen Zeitpunkt der allgemeine Konsens, dass die Inhibierung von mTORC1 zur Inhibierung der downstream des Signalwegs gelegenen Schlüsselproteine p70S6-Kinase und 4EBP1 führt, welche die Proteinbiosynthese positiv regulieren. In malignen Meningeomen konnte bereits eine Überexpression von S6-Kinase beschrieben werden. Meningeome (Tumoren der Hirnhäute) stellen mit 18-25 % der primären intrakraniellen und mit 25 % der intraspinalen Tumoren eine bedeutende Gruppe humaner Neoplasien dar, die eine hohe Rezidivneigung aufweist. Bei einem Großteil der Meningeome handelt es sich um benigne Tumore, jedoch entfallen zwischen 15-20 % auf klinisch aggressive atypische und ca. 2-3 % auf maligne Meningeome. Letztere haben eine sehr schlechte Prognose und bis zum heutigen Zeitpunkt lassen sich mit den bekannten Therapiestrategien lediglich eingeschränkte Erfolge erzielen. Welche biologischen Determinanten für die Aggressivität dieser Tumorgruppe verantwortlich sind, ist bisher nur unzureichend erforscht und verstanden. Es gibt jedoch eindeutige Hinweise, dass die Aktivierung des PI3K/Akt-Signalweges eine wichtige Rolle spielt. In den letzten Jahren ergaben einzelne Studien, dass der PI3K-Signalweg in benignen Meningeomen im Vergleich zu malignen differentiell exprimiert bzw. aktiviert wird [5]. Die zellulären Funktionen durch die diese Unterschiede

in der PI3K/Akt- bzw. S6-Kinase-Phosphorylierung zustande kommen, sind bisher unvollständig erforscht. Im Hinblick auf diesen Kenntnisstand der heutigen Forschung soll das von uns bearbeitete Projekt die Expression und die funktionelle Aktivierung mTORC1-abhängiger Proteine an benignen, atypischen und malignen Meningeomen charakterisieren und die mögliche prognostische Bedeutung evaluieren. Aus diesem Grund soll sowohl durch den Einsatz von Stimulanzien (PDGF, Insulin, PMA und FCS) als auch von Akt- bzw. MAPKinase-Inhibitoren (Wortmannin, LY294002 bzw. PD98,059) der Einfluss des mTORC1-Signalweges auf das Zellwachstum (Zellgröße) sowie die Zellproliferation ermittelt werden.
Zudem werden immundefizienten Mäusen (Nacktmäusen) humane maligne Meningeomzellen xenotransplantiert, entweder unter die Haut oder – in Annäherung an die normale Lokalisation dieser Tumore – intrakraniell. Dies dient zwei Zwecken: Zum einen soll geprüft werden, ob Meningeomzellen mit einer dominant-negativen Mutante der p70S6-Kinase ein abgeschwächtes Wachstum gegenüber dem Wildtyp *in vivo* zeigen, ob also die gentechnische Manipulation dieser Kinase einen potenziellen Angriffspunkt bieten könnte. Zum anderen soll die Wirksamkeit von Temsirolimus bei Meningeomen am in vivo Modell geprüft werden.

Die Deutsche Krebshilfe unterstützt dieses Forschungsprojekt für den Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2010 mit finanziellen Mitteln in Höhe von 86.650 €.

Literatur

1. Shaw, R.J. and L.C. Cantley, Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. Nature, 2006. 441(7092): p. 424-30.

2. Wullschleger, S., R. Loewith, and M.N. Hall, TOR signaling in growth and metabolism. Cell, 2006. 124(3): p. 471-84.

3. Hudes, G., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(22): p. 2271-81.

4. Wang, X. and C.G. Proud, The mTOR pathway in the control of protein synthesis. Physiology (Bethesda), 2006. 21: p. 362-9.

5. Mawrin et al., Different activation of mitogen-activated protein kinase and Akt signaling is associated with aggressive phenotype of human meningiomas. Clin Cancer Res 2005. 11(11): p. 4074-4082.

Korrespondenzadresse

Dipl. Biol. Doreen Pachow
Institut für Neuropathologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel.: 0391-67-15814
e-mail: doreen.pachow@med.ovgu.de

Neuer Entscheid des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA): Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Der G-BA hat den gesetzlichen Auftrag, die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung von Leistungen zu beschließen – dies bezieht sich auch auf die Arzneimittelversorgung gesetzlich versicherter Patientinnen und Patienten. Ein aktueller Entscheid (BAnz. Nr. 34 vom 03.03.2010) liegt zur **Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom** vor.

Der Gemeinsame Bundesausschuss setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur interstitiellen Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation beim lokal begrenzten Prostatakarzinom die Beschlussfassung aus. Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass im Rahmen der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist beschafft werden.

(Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft ein Jahr nach Inkrafttreten, welche Schritte zur Erfüllung der Maßgabe unternommen wurden. Danach informiert der GKV-Spitzenverband den Gemeinsamen Bundesausschuss in regelmäßigen Abständen darüber, wie sich die Gewinnung wissenschaftlicher Daten entwickelt.)

Anforderungen an die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie im Rahmen des Aussetzungsbeschlusses

Für die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom werden folgende Anforderungen festgelegt:

01. Ziel ist die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zum Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Rahmen einer Studie. In der Studie sollten der Beginn einer Folgetherapie nach Ersttherapie und Tod als primäre Endpunkte angestrebt werden. Zusätzlich sollte der Surrogat-Endpunkt des PSA-Rezidivs erfasst werden.

02. Die wissenschaftliche Begleitung und die ICH-GCP-konforme (International Conference of Harmonisation – Good Clinical Practice) Durchführung sind durch eine in prospektiven Interventionsstudien erfahrene Institution sicherzustellen.

03. Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind konkret und überprüfbar a priori festzulegen.

04. In der Studie ist ein mehrarmiges randomisiertes Studiendesign vorzusehen, bei dem die Brachytherapie mit der Prostatektomie, mit der perkutanen Strahlentherapie und möglichst mit der Active Surveillance verglichen wird. Patientenpräferenzen sind dabei soweit wie möglich zu berücksichtigen. Für den Fall einer Nicht-Unterlegenheitsstudie für den primären Endpunkt muss gleichzeitig die Überlegenheit für einen anderen Endpunkt (z.B. behandlungsbedingte Komplikationen) gezeigt werden.

05. Im Rahmen der Studie ist sowohl eine standardisierte Patienteninformation als auch eine individualisierte Patientenaufklärung vorzusehen.

06. Es ist ein unabhängiges Bewertungsgremium vorzusehen, das das Erreichen des primären Endpunktes prospektiv anhand der Patientenbefunde bewertet und eine Behandlungsempfehlung abgibt.

07. Die Studie ist so zu konzipieren, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den G-BA vorliegen, die den G-BA zu einer Entscheidung befähigen.

08. Im Rahmen der Studie sind einheitliche Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festzulegen.

09. Die Dokumentation des finanziellen und personellen Aufwands der untersuchten Therapieverfahren und eine gesundheitsökonomische Auswertung sind durchzuführen.

10. Im Rahmen der Studie, insbesondere bei der Entwicklung der standardisierten Patienteninformation, sind Patientenvertreter zu beteiligen.

Hintergründe des Beschlusses

Bei der permanenten interstitiellen Brachytherapie handelt es sich um eine Low-Dose-Rate-Brachytherapie, bei der radioaktive Strahlenquellen (125Jod oder 103Palladium) in Form von Seeds über Hohlnadeln zum dauerhaften Verbleib in das Prostata-Gewebe eingebracht werden. Als organerhaltendes minimalinvasives radiotherapeutisches Verfahren hat die permanente interstitielle Brachytherapie eine zunehmende praktische Bedeutung bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms neben anderen strahlentherapeutischen Verfahren erlangt.

Nutzenbewertung

Zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom liegen keine randomisierten kontrollierten Studien gegen adäquate Kontrollbedingungen vor.
Im Rahmen des Bewertungsprozesses der vorliegenden Evidenzlage kommt der G-BA zu der Überzeugung, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den Standardtherapien, insbesondere im Vergleich zur Prostatektomie, schlechter wissenschaftlich evaluiert ist. Sowohl externe Strahlentherapie als auch LDR-Brachytherapie sind bisher nicht valide gegenüber einer Kontrollbedingung wie der radikalen Prostatektomie (Standard) oder der zunächst abwartenden aktiven Beobachtungsstrategie der sog. „Active Surveillance“ evaluiert worden.
Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität lassen sich somit zur permanenten LDR-Brachytherapie keine Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ziehen.
Hinsichtlich der Vorteile, die mit der LDR-Brachytherapie für die Patienten einhergehen sollen, ergeben sich Anzeichen dafür, dass die konventionelle Strahlentherapie die Enddarmfunktion stärker beeinträchtigt als die Brachytherapie. Im Vergleich zur Prostatektomie beeinträchtigt die Brachytherapie die Sexualität der Patienten möglicherweise weniger und führt seltener zu Harninkontinenz als die operative Entfernung der Prostata. Über das Ausmaß der Nebenwirkungen der Brachytherapie, wie etwa obstruktive und irritative Harntraktsymptomatiken und Enddarmstörungen, liegen jedoch bis heute keine validen Erkenntnisse vor.

Aufgrund dieser Evidenzlage wird eine **„Präferenzbasierte Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko“** angestrebt.

Das Ziel der Studie liegt in der Evaluierung von Nutzen und Risiken der interstitiellen Brachytherapie im Vergleich zum evidenzbasierten Standard, der Prostatektomie, bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko. Ferner sollen die anderen derzeit zur Verfügung stehenden, auch in aktuellen Leitlinien empfohlenen therapeutischen Alternativen für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko,

- die perkutane Strahlentherapie und
- die Active Surveillance (d.h. Verzicht auf eine unmittelbare Therapie, stattdessen strukturierte Überwachung), hinsichtlich ihres Nutzens und ihrer Risiken evaluiert werden, um einen Vergleich der Brachytherapie mit diesen beiden Therapieoptionen zu ermöglichen. Die gleichzeitige Betrachtung der 4 Therapien innerhalb einer (Gesamt-)Studie ermöglicht die adäquate Berücksichtigung von Patientenpräferenzen.

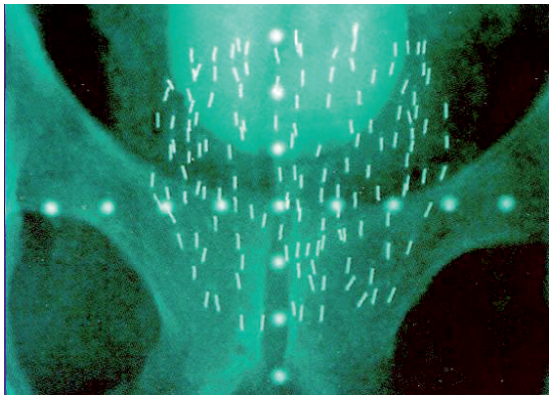


Abbildung 1: Röntgenaufnahme nach Einlage der Seeds

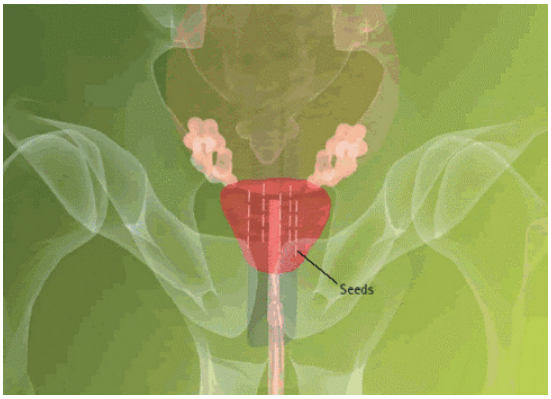


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Prostata umgebenden therapeutischen Isodose

Bei der permanenten Seedimplantation werden zwischen 25 und 80 wenige Millimeter große, radioaktive Metallstifte („Seeds“) in die Prostata eingebracht, diese geben kontinuierlich ihre Strahlung in einem auf wenige Monate begrenzten Zeitraum ab. Sie verbleiben jedoch dauerhaft in der Prostata. Die Strahlung reicht nur wenige Millimeter weit in das Gewebe. Das ist der Grund, warum die gesamte Prostata in genau definierten Abständen mit Seeds beladen werden muss. Da jede Prostata unterschiedlich groß ist, wird eine individuelle Anzahl von Seeds zur optimalen Bestrahlung benötigt

Kommentar

Studien um jeden Preis? Cui bono?
Die Bundesärztekammer hat sich in zwei Stellungnahmen am 18.06.2008 und am 27.11.2009 dafür ausgesprochen, die LDR-Brachytherapie für Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinom als vertragsärztliche Leistung zur Verfügung zu stellen und in den ambulanten GKV-Leistungskatalog aufzunehmen.

Am 03.03.2010 setzt der G-BA im Rahmen der Methodenbewertung (zum o.g. Verfahren) die Beschlussfassung aus mit der Maßgabe, aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb einer festgelegten Frist vorzulegen. Hintergrund? Es gibt bisher keine prospektiv Untersuchung, die den Nutzen dieser Form der Strahlenbehandlung im Vergleich mit den etablierten Therapieverfahren belegt. Also soll nun eine solche Studie gestartet werden und Licht ins Dunkel bringen.

Ins Dunkel?
Entsprechend der aktuellen SIII-Leitlinie, (Leitlinien basieren in der Regel auf dem aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisstand) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) ist die perkutane Strahlenbehandlung zur radikalen Prostatektomie eine nahezu gleichwertige Alternative hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben. Darüber besteht Konsens, auch wenn es keine, beide Methoden direkt vergleichende prospektive Studie gibt.
Hinsichtlich der LDR-Brachytherapie gibt es keine Empfehlung, da „randomisierte Studien mit dem Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben oder Gesamtüberleben zum Vergleich der Primärtherapien nicht vorliegen“. Warum wird eine Strahlentherapieform ohne eine vergleichende Untersuchung akzeptiert, die andere nicht?
Zudem sind inzwischen eine Vielzahl retrospektiver, vor allem nordamerikanischer Arbeiten publiziert worden, die analysiert haben, wie wirksam die LDR-Brachytherapie (LDR-BT) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist.
Exemplarisch sei auf die Veröffentlichung von Patrick A. Kupelian im Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 58 aus dem Jahr 2004 verwiesen. Kupelians Kohorten-Auswertung definiert als Endpunkt das PSA-Rezidiv-freie Überleben. 950, d.h. 32 % der untersuchten Patienten erhielten eine LDR-Brachytherapie, 35 % eine radikale Prostatektomie.
Er zeigt auf, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsmethoden bestehen.
Matched pair-Analysen erlauben es, Ergebnisse unterschiedlicher auch retrospektiver Studien in Bezug auf gemeinsame definierte Endpunkte dann zu vergleichen, wenn das Patientengut vergleichbar ist. Diese Analysen sind sinnvoll und erlauben es, Therapieempfehlungen zu geben.

Die LDR-BT ist also keine Methode, die bisher nie validiert wurde. Ihre Wirksamkeit steht außer Frage. Ist es daher tatsächlich notwendig, viel Zeit, Geld und Mühe zu investieren, um eine prospektive Studie zu initiieren, die dann zeigt, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf die wichtigsten Endpunkte, das Gesamtüberleben und tumorspezifische Überleben, gibt. Zudem darf bezweifelt werden, dass genügend Patienten rekrutiert werden können. Die Studie verliefe dann irgendwann samt investierter Zeit, Geld und Mühen im Sande.

Studien sind prinzipiell dann wichtig, wenn es darum geht neue experimentelle Therapien gegen einen Standard zu überprüfen.
Wenn wir aber den Weg gehen, aus welchen Gründen auch immer, jede medizinische Methode, die bisher nicht durch eine vergleichende prospektive Phase III-Studie abgesichert ist, in Zweifel zu ziehen, können wir die Zahl der Mediziner potenzieren. Irgendjemand muss die Studien realisieren, von der Finanzierung schon ganz zu schweigen.

Das würde den medizinischen Fortschritt ungemein fördern...

Korrespondenzadresse
Dr. med. Peter Hass
Klinik für Strahlentherapie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Teil. 0391/6 71 57 95
e-mail: peter.hass@med.ovgu.de

ASCO – Telegramm 2010

Neues aus der Hämatologie vom ASCO 2010

Heiko Hütten
Klinik für Hämatologie/Onkologie,
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät

Auch in diesem Jahr wurden wieder viele interessante Studien aus dem Bereich der Hämatologie auf dem ASCO 2010 präsentiert. Im folgenden Beitrag sollen wesentliche Studienergebnisse vorgestellt werden.

Non-Hodgkin-Lymphom

Im Fokus stand hier die PRIMA-Studie. Hier sollte die Frage beantwortet werden, ob durch eine 2-jährige Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit neu diagnostizierten follikulären Lymphomen und hoher Tumorlast das progressionsfreie Überleben (PFS) verlängert werden kann.
Der Hintergrund der Studie ist, dass beim follikulären Lymphom davon ausgegangen wird, durch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ein Benefit für die Patienten zu erreichen. Außerdem konnte bereits durch mehrere Studien im Rezidiv bzw. bei refraktärer Erkrankung ein Nutzen einer Rituximab-Erhaltungstherapie beim follikulären Lymphom bewiesen werden. Ob sich dieser Vorteil auch auf die Primärtherapie übertragen lässt, war bisher unbekannt.
Das Studiendesign sah einen randomisierten Vergleich vor zwischen Patienten mit follikulärem Lymphom und hoher Tumorlast, die zuvor auf eine Chemotherapie bestehend aus 8 Kursen Rituximab plus 8xCVP, 6xCHOP oder 6xFCM angesprochen haben. Es erfolgte anschließend die Randomisierung in die Rituximaberhaltung (375 mg/m^2 alle acht Wochen über zwei Jahre), bzw. in die Nachbeobachtung.
Die Auswertung zeigte, dass es nach 25 Monaten zu einer signifikanten Verbesserung des PFS unter der Rituximab-Erhaltungstherapie gekommen ist, 82 % versus 66 % in der Nachbeobachtung. Der Vorteil ließ sich auf alle Subgruppen übertragen. Auch die Rate der kompletten Remissionen nach Ende der Erhaltungstherapie (75 % versus 56 %), als auch der Zeitraum bis zur nächsten Therapie waren im Rituximab-Arm signifikant überlegen. Zum Gesamtüberleben konnten angesichts des kurzen Beobachtungszeitraums noch keine Aussagen getroffen werden.
Zusammenfassend ist bei Bestätigung der überzeugenden Daten davon auszugehen, dass die Rituximab-Erhaltung zum neuen Standard in der Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms wird.

Multiples Myelom

Beim Multiplen Myelom wurde u.a. die CALGB 100104 Studie präsentiert. In der Studie wurde ein randomisierter Vergleich durchgeführt, zwischen Lenalidomid-Erhaltungstherapie und Placebo nach Induktionstherapie und 100 Tage nach autologer Stammzelltransplantation.
Der Hintergrund der Studie ist, dass das Multiple Myelom bislang eine nicht heilbare Erkrankung darstellt. Im Verlauf kommt es bei nahezu 100 % der Patient zu einem Rezidiv, die Frage die sich hier stellt, ist

1) Ist es möglich, durch eine Erhaltungstherapie das Rezidiv auf einen späteren Zeitpunkt zu Verschieben?
2) Können die Patienten durch die Erhaltung profitieren hinsichtlich eines späteren Progresses, bessere Responsrate bzw. besseres Gesamtüberleben?

Zum Einschluss in die Studie mussten die Patienten jünger als 70 Jahre und mindestens im Stadium der „stable disease“ (SD) oder besser 90-100 Tage nach einmaliger autologer Stammzelltransplantation sein. Es erfolgte die Randomisierung in den Placeboarm bzw. in den Lenalidomidarm. Die Startdosis betrug 10 mg und wurde im Verlauf je nach Verträglichkeit um 5 mg nach oben bzw. unten angepasst.
In der Auswertung konnte gezeigt werden, dass sich das progressionsfreie Überleben (PFS) im Lenalidomidarm signifikant vom Placeboarm unterschied. Die mittlere Zeit bis zum Progress betrug im Placeboarm 25,5 Monate. Im Lenalidomidarm war dieser Zeitpunkt noch nicht erreicht. Beim Gesamtüberleben ist die Beobachtung bemerkenswert, dass im Placeboarm mehr Patienten verstorben sind als im Verumarm. Eine statistische

Signifikanz bezüglich des „overall survival“ konnte angesichts des zu kurzen Beobachtungszeitraums noch nicht bewiesen werden.
Zusammenfassend, ist eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation möglicherweise sinnvoll. Die Bestätigung der Daten muss in den nächsten Jahren aber noch erfolgen.

Akute myeloische Leukämie

Bei der akuten myeloischen Leukämie, gab es auf dem diesjährigen ASCO keine wesentlichen neuen Erkenntnisse. Es wurden überwiegend Therapieoptimierungsstudien vorgestellt.
Besondere Aufmerksamkeit fand eine Studie von der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie, an der auch unsere Klinik beteiligt war. Hier wurde der Einfluss der allogenen Stammzelltransplantation bei älteren Patienten in Bezug auf den Einfluss von molekulargenetischen Veränderungen, wie z.B. FLT3-ITD- und NPM1-Mutationen untersucht. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass durch die allogenen Knochenmarktransplantation der negative Einfluss der FLT3-ITD-Mutation aufgehoben werden konnte, wohingegen FLT3-ITDneg/NPM1mut nicht von einer allogenen Transplantation profitieren können.

Chronische myeloische Leukämie (CML)

Bei der chronischen myeloischen Leukämie wurden die seit langem erwarteten Daten der Behandlung der CML in der „First-line“ Therapie mit den beiden Zweitgeneration-Tyrosinkinase-Inhibitoren Dasatinib und Nilotinib im Vergleich zum Imatinib präsentiert. Bisher werden diese beiden Substanzen in der Zweitlinientherapie bei Versagen oder Intoleranz von Imatinib eingesetzt.

In der DASISION-Studie wurde Dasatinib 100 mg 1xd mit Imatinib 400 mg 1xd verglichen. Eine Dosiseskalation bis zu 140 mg 1xd beim Dasatinib und 600-800 mg 1xd beim Imatinib waren möglich.
Die Ergebnisse zeigten, dass der prozentuale Anteil an kompletten zytogenetischen Remissionen (CCyR) im Dasatinibarm im Vergleich zum Imatinibarm nach 3 Monaten (54 % vs 31 %), nach 6 Monaten (73 % vs 59 %), nach 9 Monaten (78 % vs 67 %) und nach 12 Monaten (83 % vs 72 %) signifikant höher lagen. Auch der prozentuale Anteil der majoren molekularen Remission (MMR) lag nach 3 Monaten (8 % vs 0,4 %), nach 6 Monaten (27 % vs 8 %), nach 9 Monaten (39 % vs 18 %) und nach 12 Monaten (46 % vs 28 %) im Dasatinibarm signifikant höher.
Bei Betrachtung der Ergebnisse im Hinblick auf einen möglichen Progress (Akzelerationsphase / Blastenkrise) zeigte sich ebenfalls eine Überlegenheit von Dasatinib (1,9 % vs 3,5 %). Bezüglich des Gesamtüberlebens kann aktuell, bei relativ kurzem Beobachtungszeitraum (12 Monate), kein signifikanter bzw. klinisch relevanter Unterschied (97,2 % vs 98,8 %) präsentiert werden.

In der ENESTnd-Studie wurde Nilotinib 300 mg 2xd bzw. 400 mg 2xd mit Imatinib 400 mg 1xd verglichen. Eine Dosiseskalation war beim Imatinib bis zu 800 mg 1xd erlaubt.
Die Ergebnisse zeigten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18,5 Monaten, dass der prozentuale Anteil an kompletten zytogenetischen Remissionen (CCyR) in den beiden Nilotinibarm 300 mg 2xd und 400 mg 2xd im Vergleich zum Imatinibarm 400 mg 1xd nach 12 Monaten (80 % vs 78 % vs 65 %) und im gesamten Zeitraum (85 % vs 82 % vs 74 %) signifikant höher lagen. Auch der prozentuale Anteil der majoren molekularen Remission (MMR) lag nach 18 Monaten (69 % vs 63 % vs 36 %) und nach 24 Monaten (86 % vs 88 % vs 48 %) in den Nilotinibarmen deutlich höher.
Bei Betrachtung der Ergebnisse im Hinblick auf einen möglichen Progress (Akzelerationsphase / Blastenkrise) zeigte sich ebenfalls nach einer medianen Beobachtungszeit von 18,5 Monaten eine signifikante Überlegenheit der Nilotinibarme (0,7 % vs 0,4 % vs 4,25 %).
Bezüglich des Gesamtüberlebens kann aktuell, bei relativ kurzem Beobachtungszeitraum lediglich für den Nilotinibarm bei 2xd Gabe von 400 mg ein signifikanter Unterschied präsentiert werden (98,5 % vs 99,3 vs 96,9 %).
Zusammenfassend stehen mit den beiden Zweitgeneration-Tyrosinkinase-Inhibitoren Dasatinib und Nilotinib, zwei interessante neue Optionen für die Erstlinientherapie auf dem Prüfstand. Wenn sich die aktuell präsentierten Daten bei längerer Nachbeobachtungszeit bestätigen und sich dann auch ein Vorteil im Bezug auf klinisch relevante Endpunkte wie progressionsfreies Überleben oder Gesamtüberlegen zeigen sollte, könnte sich ein neuer Therapiestandard etablieren.

Korrespondenzadresse
Dr. med. Heiko Hütten
Klinik für Hämatologie/Onkologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. 0391/6 71 32 66
e-mail: heiko.huetten@med.ovgu.de

ASCO 2010-Kolorektale Karzinome: Trends, Entwicklungen und neue Fragen

Patrick Stübs
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät

Die Präsentationen zum ASCO 2010 hinsichtlich kolorektaler Karzinome standen ganz im Zeichen der weiteren Verfeinerung bestehender Therapieformen und der Definition von Untergruppen. Bei 50 % Anteil der Kolonkarzinome an den GI-Tumoren war die Menge an Daten seitens des ASCO Komitees entsprechend hoch eingeordnet, was sich zwingend jedoch nicht im Innovationsgehalt allen vorgestellten Materials widerspiegelte. Gerade auch im Hinblick auf Daten aus anderen GI Teilbereichen (Pankreas).
Im Focus stand die Frage: Wie können Patienten identifiziert werden, welche in prognostischer und prädiktiver Hinsicht von bestimmten Therapien profitieren können?
Des Weiteren wurde die Möglichkeit der Therapieverbesserung durch mögliche Eskalationsstrategien im metastasierten Stadium oder Optimierung bekannter Deeskalationstherapien diskutiert.
In der adjuvanten Situation bei resezierten Stadium III Kolonkarzinomen war der Einsatz von Cetuximab in Kombination mit modifizierten FOLFOX6 Schema versus der alleinigen Chemotherapie mit negativen Ergebnissen vergesellschaftet (NO147). Dies galt auch für Wildtyp Patienten in Bestimmung des K-RAS Status. Die einfache Formel der Kenntnis der Wirksamkeit im metastasierten Stadium mit Anwendung auf das adjuvante Setting, auch in Hinblick der negativen Ergebnisse hinsichtlich Bevacizumab im adjuvanten Einsatz vom letztjährigen ASCO, ist offenbar so nicht möglich. Die Bedeutungslosigkeit des adjuvanten Target EGFR muss nun vor dem biologischen Hintergrund diskutiert werden und kann derzeit letztlich nicht beantwortet werden.
Insgesamt finden sich keine neuen Ansätze in der gegenwärtigen adjuvanten Therapie, und es sind keine neuen Substanzen in der Phase III Testung.
In Stratifizierung der Daten aus der NO147 Studie zeigte sich unter anderem, dass Patienten mit Alter > 70 Jahre von der Therapie nicht profitieren, teilweise sogar schlechter abschneiden. Diese Beobachtungen konnten auch in aktuellen Updates zur MOSAIC Studie aufgezeigt werden. Ein fehlender Benefit mit deutlich erhöhter Toxizität sind relevant in der Überlegung des Einsatzes einer intensivierten adjuvanten Therapie bei dieser Patientengruppe.
Ein weiterer Schwerpunkt des Kongresses bestand in Präsentation und Diskussion molekularer Analysen. Hier waren vor allem Arbeitsgruppen der PETACC 3 Studie damit befasst, gute Gensignaturen vor allem für den RAF–Status festzulegen. War beim ASCO 2009 das Kolonkarzinom im Stadium II und III noch als unterschiedliche Erkrankung beschrieben, war dies aktuell nicht mehr so eindeutig. Als „take home message“ kann derzeit herausgestellt werden, dass das Vorliegen eines B-RAF Mutationsstatus, eine rechtsseitige Tumorlokalisation und eine Zeit von < 18 Monaten bis zum Auftreten eines Rezidivs als schlechte Prognosemarker gelten. Ist allerdings bei einem B-RAF Mutationsstatus eine Mikrosatelliteninstabilität vorhanden, verbessert sich die Prognose wieder.
Insgesamt handelt es sich hier um Daten aus der Grundlagenforschung, welche derzeit nicht ganz verstanden werden können. Eine klinische Relevanz besteht daher noch nicht.
Im palliativen Stadium der Erkrankung wurden weitere Daten der COIN Studie mit Einsatz von Cetuximab zu Oxaliplatin-Fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie vorgestellt. Bei bekannter Negativität der Studie war hier der Focus auf die Genotypisierung gelegt. Eine K-RAS Mutation war bei 45 % der Patienten und eine B-RAF war in 8 % der Fälle festzustellen. Gerade Patienten im refraktären Stadium der Erkrankung und B-RAF Mutation waren mit einer schlechten Prognose behaftet. In Bezug zur klinischen Relevanz konnte in der gepoolten Analyse der CRYSTAL und OPUS Studie zumindest tendenziell ein Nutzen der Therapie bei B-RAF mutierten Patienten analysiert werden, wobei einschränkend die geringe Anzahl der Fälle erwähnt werden muß. Die Daten sind insgesamt nicht konklusiv für den routinemäßigen Einsatz der B-RAF Testung. Von Relevanz wäre jedoch ggf. eine Testung bei Einsatz einer perioperativen Chemotherapie bei potentiell resektablen Lebermetastasen.

Mit der Frage einer möglichen Deeskalation in der First-Line Therapie CAPOX + Bevacizumab (Bev) über 6 Zyklen gefolgt von CAPOX+Bev oder Bev

als Erhaltungstherapie beschäftigte sich eine spanische Arbeitsgruppe (MACRO Studie). Es konnte zumindest keine statistische Unterlegenheit der Bev Erhaltungstherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens aufgezeigt werden. Die Daten wurden verhalten diskutiert und eine Empfehlung für einen klinischen Einsatz kann derzeit nicht gegeben werden.

Als Fazit des ASCO 2010 kann aus eigener Sicht gezogen werden, dass mehr Fragen offen blieben als Antworten gegeben werden konnten und das Kolonkarzinom höchstwahrscheinlich schwieriger und komplexer ist als bisher angenommen.

Korrespondenzadresse
Dr. med. Patrick Stübs
Klinik für Allgemein, Viszeral- und Gefäßchirurgie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. 0391/6 71 78 21
e-mail: patrick.stuebs@med.ovgu.de

Hepatobiliäres System und Pankreas – Gibt es Neues?

Kerstin Schütte
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie,
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät

Auch auf dem ASCO 2010 gab es eine Vielzahl von Beiträgen zur Therapie lebereigener und Pankreastumoren.

HCC

Auch im Jahr 2010 lag der Schwerpunkt auf der Therapie von Patienten mit HCC im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium. Dabei hat sich das Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-System zum Staging der Patienten weiter durchgesetzt. Mehr denn je wird diese Tumorerkrankung hierbei als heterogen mit deutlichen Unterschieden in der Tumorbiologie eingeschätzt. Die Therapieentscheidungen werden aufgrund der zugrundeliegenden chronischen Lebererkrankung nicht nur vom Tumorstadium und dem Allgemeinzustand des Patienten sondern auch in hohem Maße von der Leberfunktion des Patienten beeinflusst.

Für Patienten mit HCC im intermediären Stadium (BCLC B) konnte gezeigt werden, dass die bisherige Standardtherapie mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) mit einer ganzen Reihe weiterer alternativer lokoregionärer Therapiemaßnahmen konkurrieren muss. Nachdem die Wirksamkeit der TACE mit drug eluting beads (DEB-TACE) durch die Precision V-Studie belegt werden konnte, die im letzten Jahr publiziert wurde (Lammer et al, Cardiovasc Intervent Radiol 2010), wurde durch Bruno Sangro auf dem diesjährigen ASCO die weltweit größte Patientenkohorte vorgestellt, die mit einem weiteren lokoregionären Therapieverfahren, der Radioembolisation mit Y90-Mikrosphären (SIRT) behandelt wurde. In der insgesamt jedoch recht heterogenen Kohorte von 250 Patienten, die an 8 europäischen Zentren behandelt wurde, zeigte sich eine recht gute Verträglichkeit dieser Therapiemaßnahme, die im Gegensatz zur TACE auch bei Patienten mit Pfortaderthrombose angewendet werden kann, mit einem mittleren Überleben von 14,1 Monaten (Abstract 4027). Eine britische Phase II-Studie verglich die Wirksamkeit der TACE mit einer transarteriellen Embolisation ohne Chemotherapeutikum (TAE). Hier zeigten sich bei einer Untersuchung an 86 Patienten ein häufigeres Erreichen einer partiellen Remission durch die zusätzliche transarterielle Applikation eines Chemotherapeutikums (38,2 % vs 17,2 %, $p = 0{,}09$) sowie eine höhere Disease Control Rate (91,2 % vs 75,9 %, $p = 0{,}097$), ohne dass sich dies jedoch in einem verlängerten Gesamtüberleben niederschlug (Meyer et al, Abstract 4025).

Für Patienten mit fortgeschrittenem HCC (BCLC C-Stadium) und guter Leberfunktion (Child A) muss die Behandlung mit Sorafenib weiterhin als Standard angesehen werden. Erneut wurde eine

Reihe von Phase II-Studien präsentiert, in deren Rahmen neue zielgerichtete Wirkstoffe und ihre Kombination in dieser Therapiesituation untersucht wurden, jedoch konnte bislang keiner dieser Ansätze signifikante Vorteile für das Überleben dieser Patientengruppe belegen.

Für Patienten aus dem asiatischen Raum, die meist an einem HCC infolge einer chronischen Hepatitis B-Virusinfektion und dies häufig auch ohne Vorliegen einer Leberzirrhose erkranken und sich dadurch signifikant von europäischen Patienten mit HCC unterscheiden, konnte jedoch erstmals die Wirksamkeit einer Kombinationschemotherapie für Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium gezeigt werden. 371 Patienten wurden im Rahmen einer multizentrischen Phase III-Studie randomisiert und entweder nach dem FOLFOX4-Protokoll oder mit einer Doxorubicin-Monotherapie behandelt. Durch die Therapie mit der Kombinationstherapie konnte eine signifikant bessere Tumorkontrollrate (52,2 % vs 31,6 %, $p < 0{,}0001$) erreicht werden. Die Unterschiede im Überleben waren deutlich, erreichten jedoch nicht das Niveau einer statistischen Signifikanz (6,4 vs 4,9 Monate, $p = 0{,}086$) (Qin et al, Abstract 4008). Aufgrund der unterschiedlichen Tumorbiologie können diese Ergebnisse jedoch nicht ohne Weiteres auf Patienten aus dem europäischen Raum übertragen werden.

Eine ganze Reihe von Beiträgen untersuchte eine Kombination lokoregionärer Therapiemaßnahmen und systemischer Therapien für Patienten mit intermediärem und fortgeschrittenem HCC. So erscheinen sowohl die TACE mit zusätzlicher Behandlung mit Sorafenib (Chung et al, Abstract 4026) als auch die Kombination von SIRT und Sorafenib (Chow et al, Abstract 4072) sicher und wirksam zu sein, müssen jedoch in Phase III-Studien, die zum Teil bereits Patienten rekrutieren (Lencioni et al, TPS 178) genauer untersucht werden.

Karzinome des biliären Systems

Nachdem auf dem letztjährigen ASCO durch die mittlerweile auch im Volltext veröffentlichte ABC-02-Studie die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine als ein neuer Therapiestandard für Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen des biliären Systems definiert wurde (Valle et al, NEJM 2010), konnten in diesem Jahr auf dem ASCO keine relevanten neuen Ergebnisse für diese Patientengruppe gezeigt werden. Eine Phase II-Studie mit 96 Patienten (Kang et al , Abstract 4029), hatte die Kombinationstherapie mit Gemcitabine und Cisplatin mit einer kombinierten Therapie aus dem oralen S1 und Gemcitabine untersucht und hier eine – statistisch jedoch nicht signifikante – höhere progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten für die Kombination aus Gemcitabine und Cisplatin gezeigt (44,0 % vs 35,3 %, ns). Als noch laufenden Studie stellten Valle et al das Design der ABC-03 –Studie vor, die die Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Cediranib, einem Inhibitor des VEGF-Signaltransduktionsweges, zur Kombinationstherapie mit Cisplatin und Gemcitabine in einer randomisierten, placebokontrollierten multizentrischen Studie untersuchen wird, und deren Ergebnisse mit Spannung erwartet werden können.

Pankreaskarzinom

Zur Überraschung vieler gab es die spannendsten Ergebnisse für Patienten mit einem Pankreaskarzinom, und zwar alle Tumorstadien betreffend, so dass der therapeutische Nihilismus, der in den letzten Jahren dominiert hat, nun endlich überwunden ist. Nachdem im letzten Jahr durch die Ergebnisse der ESPAC-3-Studie die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms bestätigt worden war und hier eine Gleichwertigkeit von 5-FU und Gemicitabine gezeigt werden konnte, stellte Frau Prof. Märten (LBA 4012) auf dem diesjährigen ASCO die Ergebnisse der CAPRI-Studie vor. Hier waren im Rahmen einer Phase III-Studie 110 Patienten nach Resektion eines Pankreaskarzinoms mit einer Radiochemotherapie (50,4 Gy in 28 Fraktionen plus Cisplatin/5-FU/FA) in Kombination mit Interferon-α2b oder mit 5-FU/FA als Monotherapie behandelt worden. Die für eine abschließende Beurteilung zu kleine Studie zeigte einen nicht signifikanten Überlebensvorteil (OS 32,1 vs 28,5 Monate, ns) für die Immunradiochemotherapie, die jedoch signifikant häufiger mit höhergradigen Toxizitäten assoziiert war (Grad 3/4-Toxizität 68 % im CRI-Arm (vor allem Neutropenie) vs 16 % im 5-FU/FA-Arm (vor allem Diarrhoe)). Dieses aggressive Therapiekonzept das nur in spezialisierten Zentren durchführbar ist und eine engmaschige Patientenüberwachung erfordert, wird sich vermutlich nicht im klinischen Alltag durchsetzen können, auch wenn dargestellt werden konnte, dass die Patienten möglicherweise von einem aggressiven adjuvanten Therapiekonzept profitieren.

Eine Kombination einer adjuvanten Radiochemotherapie mit einer zielgerichteten Therapie (Bevacizumab oder Cetuximab) konnte in einer Phase II-Studie (Berlin et al, Abstract 4034) hingegen keinen weiteren Überlebensvorteil zeigen.

Eine Phase III-AIO-Studie an 281 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom untersuchte zwei unterschiedliche Therapiekonzepte in einem cross-over-design. Mit dem primären Endpunkt der Zeit bis zum Therapieversagen wurden die Patienten in der first-line entweder mit einer Kombinationstherapie aus Gemcitabine und Erlotinib oder einer Kombination aus Capecitabine und Erlotinib behandelt. Im Falle eines Tumorprogresses oder einer nicht-tolerablen Toxizität erfolgte eine Therapieumstellung entweder auf Capecitabine oder Gemcitabine, jeweils als Monotherapie. In der Erstlinientherapie zeigte sich die Kombination aus Gemcitabine und Erlotinib der Kombination aus Capecitabine und Erlotinib überlegen (3,4 vs 2,4 Monate, p = 0,003), das Gesamtüberleben der Patienten war jedoch zwischen beiden Strategien nicht signifikant unterschiedlich (6,6 vs 6,9 Monate, p = 0,78), wobei jedoch nur etwa jeder zweite Patient überhaupt eine Zweilinientherapie erhalten konnte. So konnte aber die Wirksamkeit einer Gemcitabine-freien Chemotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom gezeigt werden (Boeck et al, LBA 4011).

Als bahnbrechend müssen die jetzt erstmals vorgestellen Ergebnisse der ACCORD11-Studie aus Frankreich angesehen werden. Hier wurde die Wirksamkeit einer Kombinationschemotherapie aus 5-FU, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin (Folfirinox) mit einer Gemcitabine-Monotherapie (Conroy et al, Abstract 4011) im Rahmen einer randomisierten Phase III-Studie an 342 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom verglichen. Durch die aggressivere, ebenfalls Gemcitabine-freie Chemotherapie konnte ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben der Patienten (10,5 vs 6,9 Monate, p < 0,001) bei jedoch auch signifikant erhöhter Toxizität (Grad 3/4-Neutropenie 45,7 % vs 18,7 %, p = 0,0001; 42,5 % der Patienten im Folfirinox-Arm erhielten G-CSF, signifikant höheres Auftreten von Grad 3/4-Toxizitäten in Bezug auf nicht-hämatologische unerwünschte Ereignisse wie Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und PNP) gezeigt werden. Damit stellt diese Therapiekombination für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom in gutem Allgemeinzustand jedoch sicherlich einen möglichen neuen Therapiestandard dar.

Korrespondenzadresse
Dr. med. Kerstin Schütte
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel.: 0391/6 71 31 00
e-mail: kerstin.schuette@med.ovgu.de

ASCO 2010 – Neues zum Bronchialkarzinom

Jens Schreiber
Klinik für Pneumologie
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät

Inhaltliche Schwerpunkte auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology zur Tumorbiologie beim Bronchialkarzinom waren vor allem die Charakterisierung von Mutationen und das Verständnis von Resistenzmechanismen. Es wurden zahlreiche neue Wirkstoffe und Ansatzpunkte für eine medikamentöse Therapie vorgestellt, die von einer Ausnahme abgesehen, auf die ich noch eingehen werde, jedoch noch keinen wesentlichen therapeutischen Fortschritt erkennen lassen. Ein weiterer Schwerpunkt des Kongresses, der jedoch noch mit spürbarer Zurückhaltung diskutiert wurde, war die Erhaltungstherapie („maintenance therapy“) nach erfolgter initialer Chemotherapie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC).

Zur Diagnostik des NSCLC stellten Tournoy und Mitarbeiter eine prospektive randomisierte Studie zum Vergleich der endobronchialen Sonographie mit Punktion der mediastinalen Lymphknotenstationen und der Mediastinoskopie vor (ASTER-Studie). Erwartungsgemäß bestätigte sie, dass die Endosonographie, gefolgt von einem chirurgischen Staging, im Vergleich zur alleinigen Mediastinoskopie eine signifikant höhere Sensitivität und negativen Vorhersagewert hat und die Anzahl frustraner Thorakotomien signifikant reduziert. Dies

bestätigte allerdings lediglich die aktuellen diagnostischen Standards. So ist die endobronchiale Sonographie mit einem Evidenzgrad A bereits in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms enthalten.

Eine prospektive Untersuchung zur Sekundärprävention des radikal operierten NSCLC im Stadium I mit Selen erbrachte das enttäuschende Ergebnis, dass in der Verumgruppe mit Selensuplimentation das Gesamtüberleben signifikant schlechter war als in der Kontrollgruppe, sodass auch hier der Versuch, einer Chemotherapieprävention versagt hat (Karp et al.).

Bereits auf dem ASCO 2008 (Kelly et al.) wurde eine Studie zur Erhaltungstherapie mit Gefitinib (Iressa®) vs. Placebo bei Patienten nach kurativ intendierter kombinierter Strahlen-/Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen NSCLC vorgestellt, die eine relevant und signifikant erhöhte Mortalität im Interventionsarm zeigte. Auf dem diesjährigen ASCO wurde eine ähnliche Phase-III-Studie (GR.19, Goss et al.) Studie präsentiert, in der bei Patienten mit komplett reseziertem NSCLC (Stadium Ib bis IIIa) eine prophylaktische Therapie mit Gefitinib versus Placebo durchgeführt wurde. Auch mit diesem Studiendesign zeigten die Patienten in der Verum-Gruppe eine signifikant erhöhte Sterblichkeit, sodass beide Studien überzeugend belegen, dass eine prophylaktische Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Gefitinib nach kurativ behandelten NSCLC schädlich ist. Dies betraf interessanterweise die Patienten mit einer EGFR-Mutation oder einer KRAS-Mutation in höherem Maße als die „wild-type"-Patienten.

Die französische Arbeitsgruppe um Frau Westeel präsentierte Langzeitüberlebensdaten (12 Jahre) von Patienten, bei denen nach neoadjuvanter Chemotherapie eine Resektion eines NSCLC, teilweise kombiniert mit einer Strahlentherapie, erfolgt war. Sie wiesen nach, dass sich der Überlebensvorteil der neoadjuvanten Chemotherapie über diesen langen Zeitpunkt nachweisen lässt. Der Vorteil des Gesamtüberlebens und auch des krankheitsfreien Überlebens war vor allem durch eine hochsignifikante Reduktion des Auftretens von Knochenmetastasen und nicht vordergründig der lokalen Tumorkontrolle bedingt. Gemeinsam mit den im letzten Jahr in Lancet publizierten Untersuchungen von Albain et al., die ebenfalls einen Überlebensvorteil nach Lobektomie, nicht jedoch nach Pneumonektomie, nach neodajuvanter Chemotherapie nachgewiesen haben, kann dieses multimodale Therapiekonzept aus neoadjuvanter Chemotherapie, Operation und ggf. Strahlentherapie als etabliert betrachtet werden.

Die IFCT-0501-Studie verglich eine kombinierte Therapie aus wöchentlich Paclitaxel und monatlich Carboplatin mit einer Monotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin, gefolgt von einer Second-Line-Therapie mit Erlotinib bei älteren Patienten zwischen 70 und 89 Jahren. Erwartungsgemäß bestätigte diese Untersuchung, dass auch in der älteren Patientengruppe die Kombinationstherapie einen signifikanten Vorteil (medianes Gesamtüberleben von 6,2 Monaten in der Monotherapiegruppe vs 10,3 Monate in der Kombinationsgruppe) erbracht hat und dass die genannte Kombinationstherapie auch bei älteren Patienten praktikabel ist.

Etwa 5 % der Patienten mit einem pulmonalen Adenokarzinom haben eine EML4-ALK Mutation. Diese wurde erst 2007 erstmalig beschrieben und bereits auf dem diesjährigen ASCO wurden die Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit einem ALK-Inhibitor (PF-02341066 = Crizotinib) bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC vorgestellt. Diese Studie zeigte eindrucksvolle Responseraten bei nahezu allen Patienten. Eine prospektive Phase-III-Studie wurde initiiert.

Eine weitere Auswertung der Daten zur Therapie von Patienten mit einem NSCLC, hier vor allem mit plattenepithelialer Histologie, die eine Kombination aus einer First-Line-Chemotherapie mit und ohne Cetuximab (Erbitux®) erhalten haben, bestätigten, dass das Gesamtüberleben bei den Patienten, die nach dem 1. Zyklus Cetuximab mit einem ausgeprägten Hautausschlag (Rush) reagiert haben, relevant verlängert war. Die Umsetzbarkeit dieser Befunde in den klinischen Alltag ist noch offen, sie bestätigten jedoch, dass es eine Subpopulation von Patienten mit NSCLC gibt, die von einer Therapie mit Cetuximab profitieren (O´Byrne et al.).

Gridelli und Mitarbeiter präsentierten die Ergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie mit einem Vergleich einer Erst-Linien-Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Erlotinib gefolgt von einer Zweit-Linien-Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin, gegen eine Erst-Linien-Therapie mit Cisplatin/Gemcitabin gefolgt von einer Zweit-Linien-Therapie mit Erlotinib (TORCH-Studie). Die Ergebnisse zeigten eindrucksvoll, dass das Gesamtüberleben in der etablierten Sequenz Chemotherapie, gefolgt von Tyrosinkinase-Inhibitor der umgekehrten Reihung deutlich überlegen ist, sodass das bisher übliche Vorgehen zur initialen Chemotherapie, gefolgt von einem Zweitlinien-TKI erhalten bleiben muss.

Dies ist sicher nicht auf die kleine Gruppe der Patienten mit einer EGFR-Mutation übertragbar.

Die TOPICAN-Studie (Lee at all) untersuchte den primären Einsatz von Erlotinib verglichen mit Placebo in chemotherapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Stadium IV, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes für eine zytostatische Chemotherapie ungeeignet waren. In der Gesamtgruppe fand sein kein Überlebensvorteil der primären TKI-Therapie. Die Subgruppenalyse zeigte einen gewissen Vorteil für Frauen, nicht jedoch für Männer. Dieser Vorteil und diese Geschlechtsunterschiede waren auch bei Patienten mit einem wild-type- EGFR nachweisbar. In dieser Studie war lediglich bei 3,5 % der Patienten eine EGFR-Mutation nachweisbar. Von diesen Patienten zeigten 4 in der Verumgruppe ein vergleichsweise langes Überlegen von bis zu 17 Monaten, was auch ohne die Möglichkeit einer statistischen Auswertung die Ergebnisse der IPASS-Studie (Mok et al.) mit Gefitinib bestätigt, dass Patienten mit einer EGFR-Mutation von einer primären Therapie mit einem TKI profitieren.

Spigel at al. präsentierten die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie, die bei älteren Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC in Kombination Pemetrexed/ Gemcitabin/Bevacizumab mit Pemetrexed/Carboplatin/Bevacizumab als First-Line-Behandlung verglichen hat. Die Kombination mit Carboplatin zeigte mit einem medianen Gesamtüberleben von 14,8 Monaten im Vergleich zur Kombination mit Gemcitabin (medianes Gesamtüberleben 7,5 Monate) einen eindrucksvollen Vorteil, der in einer Phase-III-Studie bestätigt werden sollte.

Ein Schwerpunkt auf dem diesjährigen ASCO war die Diskussion einer möglichen Erhaltungstherapie nach initialer Chemotherapie eines NSCLC. Bisherige Studien zur Erhaltungstherapie haben oft lediglich eine vorgezogene Second-Line-Therapie untersucht und hatten teilweise methodische Probleme hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Therapiearme. Es war das erste Mal, dass ich auf einem großen Kongress in einer Pro- und Contra-Diskussion erlebt habe, dass selbst der Pro-Diskutant seinen Standpunkt, hier die Erhaltungstherapie, als „im Einzellfalle als überlegenswert" darstellte. Eine Phase-III-Studie zur Erhaltungstherapie mit Gemcitabin+BSC vs. BSC nach einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin/Carboplatin stellten Belani et al. vor. In diesem Studienansatz erbrachte die Erhaltungstherapie gegenüber Best Supportive Care keinerlei Überlebensvorteil.

Ausgesprochen spärlich waren Beiträge zum kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC), was einen Referenten zu der Aussage veranlasste, dass der „Kleinzeller", gemessen an der Anzahl der Abstracts inzwischen zur „orphan-disease" geworden sei. Die SPEAR-Studie von Ciuleanu und Mitarbeiter untersuchte prospektiv den Einsatz von Picoplatin gegen Best Supportive Care bei Patienten mit einem SCLC in der Second-Line-Therapie des Rezidivs. Picoplatin ist ein Platinderivat, das speziell zur Vermeidung der Platinresistenz entwickelt wurde. In dieser Studie zeigte die Picoplatingruppe eine Verbesserung des medianen Überlebens von 0,87 Wochen, was ca. 6 Tagen entspricht. Auch wenn der Referent sich redlich mühte, die Bedeutung dieses Überlebensvorteils für die Patienten herauszustellen, gibt es inzwischen eine Mitteilung der Firma, diese Entwicklung nicht weiter zu verfolgen. Dies bestätigt den positiven Trend, bei therapeutischen Innovationen wieder vermehrt auf einen wirklich relevanten Nutzen für die Patienten zu schauen.

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Jens Schreiber
Klinik für Pneumologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. 0931/671 54 21
e-mail: jens.schreiber@med.ovgu.de

Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung Fortgeschrittene Karzinome des Larynx und Hypopharynx

Am 21. April 2010 fand im Maritim Hotel in Magdeburg eine interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung des Tumorzentrum Magdeburg Sachsen-Anhalt e.V. statt. Diese stand unter dem Thema „Fortgeschrittene Karzinome des Larynx und Hypopharynx, Aktuelle Therapiekonzepte“ und wurde zum ersten Mal unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. med. Christoph Arens, Direktor der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Magdeburg, durchgeführt. Ziel war es, bei derzeit kontroverser Diskussion durch aktuelle Entwicklungen in der Tumor-Target-Therapie bei

Kopf-Hals-Karzinomen und neuere Studienergebnisse zum Erhalt des Kehlkopfes, im Rahmen der Veranstaltung die Möglichkeiten der operativen als auch der konservativen Behandlung darzustellen. Hierzu konnten namhafte Referenten gewonnen werden, welche die Thematik aus verschiedenen Blickwinkeln darstellten.

Bereits auf die Ankündigung der Fortbildungsveranstaltung zeigte sich ein großes Interesse, sodass am 21.April 2010 eine Vielzahl von Kolleginnen und Kollegen verschiedener Fachbereiche aus dem stationären und ambulanten Bereich sowie auch eine beachtliche Anzahl von MitarbeiterInnen des Pflegepersonals begrüßt werden konnten. Im bis auf den letzten Stuhl besetzten Tagungsraum eröffnete Prof. Dr. Christoph Arens die Veranstaltung und begann mit seinem Vortrag, in welchem er „Indikation und Grenzen der transoralen endoskopischen Therapie“ darstellte. Anschließend referierte Frau Prof. Dr. Hiltrud Glanz, Universitätsklinik für HNO-Heilkunde, Kopf-Hals-Chirurgie, Gießen, zum Thema „Teilresektionen bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen“, um anschließend das Wort an Prof. Dr. Stephan Remmert, HNO-Klinik, Malteserkrankenhaus, Duisburg, weiterzugeben. Er sprach über die „Rekonstruktiven Möglichkeiten bei Larynx- und Hypopharynxkarzionomen“.

Nach kurzer Pause setzte Prof. Dr. Dirk Esser, Klinik für HNO-Heilkunde, Helios-Klinikum, Erfurt, mit einem Vortrag zur „Pharynxrekonstruktion und Stimmrehabilitation bei Laryngektomie“ fort. Mit seinem Vortrag über die „Polychemotherapie bei fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen“ rundete Prof. Dr. Günther Gademann, Universitätsklinik für Strahlentherapie, Magdeburg, die Veranstaltung ab.

Ein Finale der besonderen Art bildete der von Herrn Raik Schneider, Merck Pharma GmbH, eingespielte 3D-Film zur Tumortargettherapie. Hierfür lagen natürlich für jeden Teilnehmer spezielle Brillen bereit. Eindrucksvoll wurde in computeranimierter 3D-Technik der Wirkmechanismus des monoklonalen Antikörpers Cetuximab dargestellt, welcher in der Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die neuen Entwicklungen in der Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen ein interdisziplinäres Denken und Handeln erfordern, um dem Patienten eine individuelle und optimale Tumortherapie zu ermöglichen. Für die freundliche Unterstützung der Veranstaltung wird den Firmen KARL STORZ GmbH & Co KG, Merck Serono und Sanofi Aventis gedankt.

Korrespondenzadresse
Marja Loderstedt
Klinik für Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipzigerstr. 44, 39120 Magdeburg
Tel. 0391/6 71 38 00

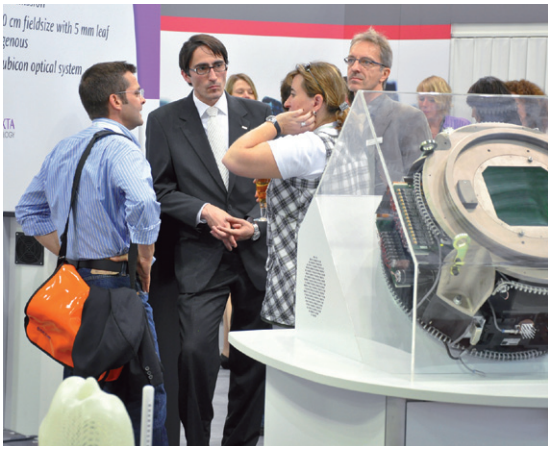
16. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) in Magdeburg - Radioonkologen stellten neueste Entwicklungen vor

Über neueste Entwicklungen in der Strahlentherapie informierte die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) im Rahmen ihres 16. Jahreskongresses, der vom 3. bis 6. Juni in Magdeburg stattfand. Zur wissenschaftlichen Fachtagung kamen über 2 000 Besucher aus dem In- und Ausland.Die Strahlentherapie ist für viele Krebspatienten ein Teil ihrer Behandlung neben der Operation und der Chemotherapie.

Die Technologie der Strahlentherapie hat sich in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt. „Wir sind ein auf der Naturwissenschaft begründetes Fach, das ständig mit neuen Erkenntnissen aus Biologie, Physik und Technik konfrontiert wird“, sagt Kongress-Präsident Professor Dr. med. Günther Gademann, Direktor der Universitätsklinik für Strahlentherapie in Magdeburg.

Die steten Innovationen und Erkenntnisse verlangen ein hohes Maß an Qualitätskontrolle und Indikationsstellung. Dies gelte im Prinzip für alle Krebserkrankungen, die heute bestrahlt werden können. Dazu zählen Hirntumoren, Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich, Lungen- und Brustkrebs, Tumoren im Magen-Darmbereich und auch Krebsleiden der weiblichen und männlichen Geschlechtsorgane.

Ihre Bedeutung ist bei vielen Krebserkrankungen gestiegen: Häufig wird sie in Kombination mit anderen therapeutischen Verfahren angewandt, in manchen Fällen auch als Therapie der ersten Wahl. Als Beispiel nennt Professor Gademann das Prostatakarzinom: „Die aktuelle Behandlungsleitlinie



zum Prostatakarzinom räumt der Strahlentherapie jetzt den gleichen Stellenwert ein wie der Operation.“
Möglich wird dies durch etablierte Qualitätsstandards und leistungsstärkere, vor allem aber präzisere Geräte: Sie beschränken sich auf die Bestrahlung des Tumors und schonen das umgebende Gewebe. Dies setzt voraus, dass sich der Patient bei der Bestrahlung nicht bewegt. Auch hier gibt es Lösungsansätze. „Moderne Geräte können auf kleinere Patientenbewegungen reagieren und die Bestrahlung nachsteuern. Dies ist ein wichtiger Beitrag, um die Neben- und Nachwirkungen der Behandlung zu minimieren“, erläutert der Magdeburger Radioonkologe.

„Nachwirkungen der Strahlentherapie müssen vor allem im Kindesalter vermieden werden“, betont Gademann. Als Schwerpunkt des diesjährigen Jahreskongresses der DEGRO für die Pädiatrische Onkologie wurde das Neuroblastom, die häufigste Krebserkrankung im Säuglingsalter, ausgewählt. „Die kleinen Patienten reagieren besonders empfindlich auf die Strahlen. Zu den Folgen gehören u.a. auch Wachstumsstörungen“, berichtet der Experte. „Preis und Nutzen der Behandlung bedürfen hier immer einer besonderen Abwägung.“ Die Strahlentherapeuten planen die Therapie deshalb stets zusammen mit Chirurgen und Chemotherapeuten. „Die Spätfolgen auf die körperliche und psychische Entwicklung eines Patienten müssen heute vor jeder Strahlentherapie sorgsam bedacht werden“, betont Gademann.

Prof. Dr. Christoph H. Lohmann - Neuer Direktor der Klinik für Orthopädie an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Prof. Dr. med. Christoph H. Lohmann ist der neue Direktor der Orthopädischen Universitätsklinik Magdeburg und Lehrstuhlinhaber für Orthopädie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität. Er trat am 1. April 2010 die Nachfolge von Prof. Dr. Wolfram Neumann an, der seit 1986 die Klinik bis zu seinem Ruhestand geleitet hat.

Christoph Hubertus Lohmann, Jahrgang 1967, ist Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie, Kinderorthopädie, Orthopädie und Rheumatologie, Physikalische Therapie und Balneologie. Der gebürtige Göttinger wurde 1987 in seiner Heimatstadt an der Medizinischen Fakultät immatrikuliert. Seine Zeit als „Arzt im Praktikum“ absolvierte er bis Ende 1996 an der Orthopädischen Universitätsklinik Göttingen und arbeitete dort anschließend weiter als Assistenzarzt. 1997/98 folgte ein Aufenthalt als Fellowship an den Departments of Orthopaedics der University of Florida und an der University of Texas at San Antonio, USA.

Nach seiner Rückkehr setzte er seine Tätigkeit an der Uniklinik Göttingen fort. 2001 wurde er Funktionsoberarzt in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie am Universitätsklinikum Eppendorf-Hamburg (UKE). Ein Jahr später wurde Christoph Lohmann zum Oberarzt für die Bereiche Endoprothetik und Orthopädische Onkologie ernannt. Er habilitierte sich mit dem Thema: Die Regulation von osteogenen Zellen durch Implantatoberflächen und durch Verschleißprodukte von Endoprothesen.
Im Dezember 2003 erfolgte die Berufung zum C3-Professor an der Universität Hamburg, und er wurde stellvertretender Ärztlicher Direktor des Lehrstuhls für Orthopädie. Anfang 2006 übernahm er zusätzlich die Funktion des stellvertretenden Chefarztes der Orthopädie an der Rheumaklinik Bad Bramstedt.

In seiner klinischen Arbeit kann Prof. Lohmann auf umfassende Erfahrungen sowohl in der Endoprothetik und der rekonstruktiven Gelenkchirurgie als auch auf den Gebieten der Tumororthopädie, Rheumaorthopädie und in Kinderorthopädie verweisen. Seine besonderen Schwerpunkte sind hierbei die Verankerung von zementfreien Endoprothesen und neue Prothesendesigns, die Vermeidung bzw. Diagnose und Therapie von Prothesenlockerungen sowie die Effekten von Verschleißprodukten. Des Weiteren richtet sich sein Arbeitsspektrum auf die Behandlung von speziellen Arthropathien, die aseptische und septische Wechselchirurgie bis hin zu speziellen Problemen der
Rheumachirurgie. Auch bestehende Schwerpunkte der Magdeburger Orthopäden, wie die Sportorthopädie in Kooperation mit dem Olympiastützpunkt Sachsen/Anhalt oder die Wirbelsäulenorthopädie will der neu berufene Professor besonders fördern. Eine weitere Aufgabe sieht Professor Lohmann in der Begleitung moderner Entwicklungen aus der Forschung und ihr Transfer in die klinische Praxis. Dies betrifft hauptsächlich folgende Fachgebiete: Gender-Knieprothesen, hypoallergene Knieimplantate, neuartige minimal-invasive Hüftschaftdesigns, biokompatible Implantatoberflächen sowie die Prothesengestaltung zur zementfreien Verankerung von Tumorendoprothesen.

Seine wissenschaftliche Tätigkeit umfasst ebenfalls ein breites Spektrum. Dazu gehören beispielsweise Untersuchungen zur Regulation von Knochenzellen durch Implantate, des Weiteren zur Vermeidbarkeit von Allergien auf Implantate, die Weiterentwicklung der Regenerativen Medizin/Tissue Engineering und von Verfahren zum Knochen- und Knorpelersatz. Außerdem widmet er sich Schadensfallanalysen von Endoprothesen und der Therapie von Knochendefekten.

Quelle:
Pressestelle des Universitätsklinikums Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Frau Dr. med. Erika Kettner

Frau Dr. med. Kettner ist eine nicht nur in der Region bekannte und angesehene onkologische tätige Kollegin und mit dem Tumorzentrum Magdeburg über lange Jahre verbunden. Frau Dr. med. Erika Kettner wird am 01. 07.2010 vom Klinikum Magdeburg gGmbH in den Ruhestand verabschiedet.

Seit Ende der 70er Jahre baute Frau Dr. med. Erika Kettner die Abteilung Hämatologie und Onkologie am Klinikum Magdeburg auf. Sie leitete diese zunächst als Oberärztin und ab 2003 als Chefärztin einer eigenständigen Klinik.

Das Streben nach bestmöglicher Behandlung von Tumorpatienten, der Aufbau einer umfangreichen klinischen Forschung sowie die interdisziplinäre Verankerung vieler Fachgebiete kennzeichnen ihre langjährige Tätigkeit. Beispiel für den letzt genannten Punkt ist das interdisziplinäre Versorgungszentrum gastrointestinale Onkologie (VIGO), das 2005 ins Leben gerufen wurde. Dort werden Patienten mit gastrointestinalen Tumoren gemeinsam von Ärzten der Klinik für Hämatologie und Onkologie und der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie versorgt. Das Versorgungszentrum war seinerzeit ein einmaliges Pilotprojekt in Deutschland und hat viele Nachahmer gefunden.

In den letzten 15 Jahren stand auch die Forschung mit Beteiligung an internationalen und nationalen Studien im Vordergrund. Am Klinikum Magdeburg gründete sie eine eigenständige Studienzentrale. Seit Anfang 2009 ist die Klinik für Hämatologie und Onkologie als erstes Onkologisches Zentrum der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) in den neuen Bundesländern zertifiziert worden.

Der von ihr vor mehr als 15 Jahren ins Leben gerufene „Onkologische Stammtisch“ wurde eine Plattform zur Fort- und Weiterbildung für Klinikärzte, niedergelassene Ärzte und auch für Schwestern.

Seit Gründung des Tumorzentrums als regionaler onkologischer Struktur im Jahre 1991 hat sich Frau Dr. Kettner dort in verschiedenster Weise eingebracht. Regelmäßig war sie aktiver Teilnehmer der interdisziplinären Tumorkonferenz des Tumorzentrums als derartige Konferenzen in den anderen Häusern der Region noch nicht etabliert waren. Für Fortbildungsveranstaltungen war sie eine gefragte Referentin. 2008 wurde sie in den Vorstand gewählt

Wir wünschen ihr persönlich alles Gute und gutes Gelingen bei ihren weiteren Tätigkeiten.

Neuer Chefarzt der Klinik für Hämatologie und Onkologie im Klinikum Magdeburg gGmbH wird Herr PD Dr. med. Christoph Kahl sein.

Prof. Dr. med. Günther Gademann
Vorsitzender des Vorstands

Masterstudiengang des Interdisziplinären Zentrums Medizin-Ethik-Recht an der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg

Aufgrund immer spezifischer werdender Erkenntnisse in der medizinischen Forschung sowie deren Anwendung am Menschen entstehen viele neue Probleme auf den Grenzgebieten der Medizin, der Ethik und des Rechts. Aktuell aufgeworfene Fragen im Bereich der Medizin, wie die Debatte um die Sterbehilfe, das neue Gewebegesetz oder die Diskussionen im Bereich der Stammzellforschung verdeutlichen nur beispielhaft, dass die Grundfragen medizinischer Behandlungen nicht mehr länger nur aus einer Disziplin heraus zutreffenden Lösungsansätzen zugeführt werden können. Vielmehr ist es erforderlich, die entstandenen Konflikte interdisziplinär zu betrachten und die verschiedenen Perspektiven stets zu berücksichtigen.

Deshalb bietet die Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg seit dem Sommersemester 2008 den Masterstudiengang Medizin-Ethik-Recht an, in dem die Wechselwirkung der Fachgebiete interdisziplinär gelehrt und unter Bezug auf medizinische, ethische und gesundheitspolitische Probleme durchdrungen wird.
Der Studiengang richtet sich an Interessenten mit einem abgeschlossenen Universitätsstudium im Bereich der Rechtswissenschaften, der Medizin, der Philosophie oder der Theologie. Denn diese vier Bereiche stellen nicht nur die vier Gründungsfakultäten der Universität Halle-Wittenberg dar, sondern bilden auch die vier Grundsäulen des Masterstudienganges. Die Regelstudienzeit beträgt zwei Semester. Um auch bereits Berufstätigen oder Referendaren den Zugang zu ermöglichen, kann das Studium auch innerhalb von vier Semestern absolviert werden. Der Studiengang wird mit dem Master of Medicine, Ethics and Law (M.mel.) abgeschlossen.

Die Zusammensetzung des Stundenplans richtet sich nach den individuellen Vorkenntnissen der Studenten, so dass eine optimale Abstimmung auf die Qualifikationen des Einzelnen gewährleistet werden kann. So bekommen zum Beispiel Bewerber mit medizinischen Vorkenntnissen einen gezielten Einblick in die Rechtswissenschaften und die Ethik. Innerhalb verschiedener Kolloquien, an denen alle Studenten teilnehmen, wird dann die Möglichkeit für interdisziplinäre Diskussionsrunden eröffnet. Zu den angebotenen Veranstaltungen zählen unter anderem Rechtsmedizin, Medizinrecht, Pharmarecht, Bioethik, Philosophie oder Arzthaftungs- und Sozialrecht. Vorlesungen und Seminare werden von national und international anerkannten Wissenschaftlern der Fachbereiche Medizin, Ethik und Recht abgehalten.

Das Fach kann Medizinern juristische und ethische Grundlagen für den Arbeitsalltag vermitteln. Außerdem bestehen Berufschancen mit dem Abschluss Master of Medicine, Ethics and Law (M.mel.) z.B. in Ärztekammern, Großforschungseinrichtungen, Krankenhäusern (Führungspositionen), Industrie, internationalen Organisationen und Ethikkommissionen.

Kontaktadresse, weitere Informationen und Bewerbungsunterlagen

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Interdisziplinäres Zentrum, Medizin-Ethik-Recht (MER)
Universitätsplatz 5 (Juridicum), 06108 Halle (Saale)

E-Mail: mer@jura.uni-halle.de, Homepage: http://mer.uni-halle.de
Tel.: ++49 (0) 345-55-2 31 42, Fax.: ++49 (0) 345-55-2 70 70

[1] Swords R et al., Drug Design, Development and Therapy 2009; 3:89-101
[2] Kantarjian HM et al., ASCO 2009, Abstract 7029, poster presentation
[3] Kantarjian HM et al., ASH 2009, Abstract 1129, poster presentation
[4] Fachinformation TASIGNA, Stand August 2009
[5] Jabbour E et al., ASH 2008, Abstract 3215, poster presentation

Tasigna® 200 mg Hartkapseln.
Wirkstoff: Nilotinib. **Zusammensetzung:** Eine Hartkapsel enthält 200 mg Nilotinib (als Hydrochlorid 1 H_2O). *Sonst. Bestandt.:* Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Poloxamer 188, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Schellack, Eisen(III)-oxid (E172), entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E322). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen und akzelerierten Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft (strenge Ind.stellung) und Stillzeit. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Exanthem, Pruritus, Müdigkeit, Erhöhung Lipase. *Häufig:* Erbrechen, Bauchschmerzen, Alopezie, Myalgie, Arthralgie, Muskelspasmen, Knochenschmerzen, Appetitlosigkeit, Asthenie, peripheres Ödem, Erhöhung Amylase/ALAT/ASAT/Bilirubin/alk. Phosphatase/GGT/Kreatininkinase/Blutzucker, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Palpitationen, Verlängerung d. QT-Zeit im EKG, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Benommenheit, Parästhesien, Schwindel, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Husten, Dysphonie, Magenbeschwerden, Dyspepsie, Flatulenz, nächtliche Schweißausbrüche, Ekzem, Urtikaria, Erythem, Hyperhidrose, Hauttrockenheit, muskuloskelettale Schmerzen (im Brustraum), Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie, Hyperglykämie, Hypertonie, Hitzegefühl/Hautröte, Fieber, Insomnie. *Gelegentlich:* Erhöhung LDH, Erniedrigung Blutzucker, Erhöhung Kreatinin/Harnstoff, Herzversagen, Angina pectoris, Vorhofflimmern, Perikarderguss, koronare Herzkrankheit, Kardiomegalie, Herzgeräusche, Bradykardie, Thrombozythämie, Leukozytose, intrakranielle Blutungen, Migräne, Tremor, Hypoästhesie, Hyperästhesie, Augenblutungen, verminderte Sehschärfe, periorbitales Ödem, Konjunktivitis, Augenreizung, Sicca-Syndrom, Lungenödem, Pleuraerguss, interstitielle Lungenkrankheit, Pleuraschmerzen, Pleuritis, Epistaxis, pharyngolaryngeale Schmerzen, Halsreizung, Pankreatitis, gastrointestinale Blutungen, Meläna, Magenaufblähung, Ulzeration im Mund, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Mundtrockenheit, Dysurie, verstärkter Harndrang, Nykturie, Pollakisurie, exfoliatives Exanthem, Ekchymose, Schwellungen im Gesicht, Muskelschwäche, Hyperthyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Dehydratation, Appetitverlust, gesteigerter Appetit, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis, Pharyngitis, hypertone Krise, Hämatom, Schmerzen im Brustraum, Gesichtsödem, Stauungsödem, Influenza-ähnliches Krankheitsbild, Schüttelfrost, Unwohlsein, Hepatitis, Brustschmerzen, Gynäkomastie, Erektionsstörungen, Depression, Angst. *Nicht bekannt:* Erhöhung Troponin, Hypokaliämie, Erhöhung unkonjugiertes Bilirubin, Herzinfarkt, ventrikuläre Dysfunktion, Perikarditis, Herzflattern, Extrasystolen, Hirnödem, Bewusstseinsverlust, Optikusneuritis, periphere Neuropathie, Papillenödem, Doppeltsehen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenschwellung, Blepharitis, Augenschmerzen, vermindertes Hörvermögen, Ohrenschmerzen, pulmonale Hypertonie, Perforation Magen-Darm-Ulkus, retroperitoneale Blutungen, Hämatemesis, Ulcus ventriculi, ulzerierende Ösophagitis, Subileus, Niereninsuffizienz, Hämaturie, Harninkontinenz, Erythema nodosum, Hautulkus, Petechien, Photosensitivität, Arthritis, Gelenkschwellungen, Hypothyreose, Thyreoiditis, Diabetes mellitus, Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie, Sepsis, Bronchitis, Herpes simplex, Candidose, hämorrhagischer Schock, Hypotonie, Thrombose, Hepatotoxizität, Hepatomegalie, Ikterus, Orientierungsstörungen, Verwirrtheitszustand. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Weitere Angaben** siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Darreichungsform und Packungsgröße:** 112(4x28) Kapseln (N3). **Stand:** Juni 2010 (MS 02/9.2).

Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg.
Tel.: (09 11) 273-0, Fax.: (09 11) 273-12 653.
www.novartis.de

NOVARTIS
ONCOLOGY

Stärke und Präzision: Optimale Zweitlinientherapie der CML[1]

Tasigna®

Starke Wirksamkeit und überzeugende Verträglichkeit in der chronischen und akzelerierten Phase nach Imatinib.[2,3,4,5]

Tasigna®
Nilotinib

Stärke und Präzision

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/
e-mail: tumorzentrum@med.ovgu.de