



Protokoll des 6. Treffens der GIST-Selbsthilfegruppe Schweiz am Freitag, 24. April 2009 in Zürich

Vorwort zum Protokoll

Dr. Ulrich Schnorf, Leiter der GIST-Selbsthilfegruppe Schweiz, Landesvertreter des Lebenshauses Deutschland und der Life-Raft-Group USA, ist am 15. März 2009 unerwartet schnell verstorben. Ueli Schnorf hat jahrelang erfolgreich gegen GIST gekämpft und mit viel Engagement und Kompetenz die Interessen der Patienten vertreten. Er starb nicht an GIST, sondern an einem Non-Hodgkin-Lymphom. Dies war – nach GIST – und einem Adenokarzinom in der Lunge – die dritte Krebsdiagnose für Ueli Schnorf.

Noch im Spital war es Ueli Schnorf ein sehr grosses Anliegen, dass dieses 6. Treffen der GIST-Selbsthilfegruppe vom 24. April 2009 durchgeführt wird. Diese Arbeit wurde von Helga Meier Schnorf übernommen. Als Moderator stellte sich Markus Wartenberg, Vereinsprecher des Lebenshauses Deutschland, zur Verfügung.

Wie in den vergangenen Jahren wird mit diesem Protokoll eine Übersicht der Vorträge gegeben. An diesem 6. Treffen in Zürich erhielten wir von namhaften GIST-Experten die neuesten und topaktuellen Informationen über Forschungsergebnisse, Diagnose und Behandlung von GIST. Die Forschung auf diesem Gebiet ist sehr intensiv und bringt relativ rasch neue Erkenntnisse, welche für GIST-Betroffene wichtig sind.

Für ausführlichere und umfassende Informationen verweisen wir auf den **GIST Patientenratgeber**, der im **September 2009 neu als 3. Auflage** erscheinen wird. Der Patientenratgeber ist in vielen Sprachen erhältlich. Viele wichtige Informationen finden Sie auf unserer Web-Site www.gastrointestinale-stromatumoren.com und auch auf der Web-Site des Lebenshauses www.lh-gist.org.

An der ganzen Veranstaltung wurde eine Simultanübersetzung Deutsch-Französisch-Deutsch angeboten.

Datum: Freitag, 24. April 2009

Ort: Bahnhofbuffet Zürich, Au Premier, Säle Alcina, Lulu, Norma und für Kaffeepause/Essen Les Trouvailles und Restaurant Au Premier.

Programm: 10.00 - 13.00 Vorträge vormittags mit Fragen und Antworten

dazwischen Kaffeepause und Stehlunch

14.10 - 15.45 Vorträge nachmittags mit Fragen und Antworten

15.45 - 16.30 Schlusswort, Ausblick, Verdankung



Anwesende:

66 GIST-Betroffene, davon je die Hälfte Patienten und Begleiter, 54 Deutsch sprechend, 12 Französisch sprechend.

Gäste:

Markus Wartenberg, Frankfurt, Vereinsprecher des Lebenshauses Deutschland

Anna Costato, Mailand, Leiterin Associazione Italiana GIST, Italien

Candy Heberlein, Präsidentin Stiftung zur Förderung der Knochenmarktransplantation

Vortragende Experten:

Prof. Dr. med. Stephan Dirnhofer, Abteilungsleiter Histo-Pathologie, Universität Basel

Dr. med. Sebastian Bauer, Universitätsklinikum Essen, Deutschland

Dr. med. Michael Montemurro, CHUV Lausanne

Dr. pharm. Nicolas Widmer, CHUV Lausanne

Ärzte aus Kliniken mit GIST Kompetenz (Schweiz):

Prof. Dr. med. Urs Metzger, Stadtspital Triemli, Zürich

Dr. med. Christian Buchli, Kantonsspital Graubünden Chur

Firmenvertreter Onkologie:

Dr. med. Erich Weber, Novartis Pharma Schweiz AG

Herr Andrea Wilhelm, Novartis Pharma Schweiz AG

Frau Sandra Wenk, Novartis Pharma Schweiz AG

Frau Martina Müller, Pfizer AG

Dr. med. Christian Kruhl, Pfizer AG

Regionalleiter:

Matthias Merki, Gruppe Nordwestschweiz

Urs Notter, Gruppe Zentralschweiz

Simultan-Übersetzer: Susanne Blach und Chaime Calvé

Ton-Techniker der Firma Bluetrac, Alois Imfeld

Entschuldigt:

Bristol Myers Squibb Schweiz, infolge interner Veranstaltung

Herbert Blatter, Regionalleiter Romandie, aus gesundheitlichen Gründen

Jürg Forster, Regionalleiter Ostschweiz, aus gesundheitlichen Gründen

Total Anwesende: 85



Begrüssung

Markus Wartenberg, Vereinssprecher des Lebenshauses, Deutschland, begrüsst alle Teilnehmenden und gibt seinem tiefsten Bedauern zum Tod von Dr. Ulrich Schnorf Ausdruck.

Seit sechs Jahren kam er immer mit grosser Begeisterung an das Treffen der GIST-Selbsthilfegruppe Schweiz nach Zürich. In diesem Jahr fehlt nun der „Hauptdarsteller“ und das Herz dieser Gruppe, Dr. Ulrich Schnorf. Markus Wartenberg erinnert sich, wie vor 7 Jahren in Diessenhofen, in einer sehr kleinen Gruppe, die Idee des Lebenshauses und der GIST-Patientengruppe geboren wurde.

Ulrich Schnorf war Gründungsmitglied des Lebenshauses und Mitglied dessen medizinisch-wissenschaftlichen Beirats. Er gründete die GIST-Patientengruppe Schweiz. Er organisierte diese jährlichen Treffen und kümmerte sich stark um die Belange und Bedürfnisse der GIST-Betroffenen. Auch hinter den Kulissen war er sehr aktiv. Ulrich Schnorf versuchte herauszufinden, wo Expertise sitzt, wo sich Ärzte und Fachpersonal finden, die eine Ahnung von dieser seltenen Erkrankung haben. Er sprach mit vielen Fachleuten, die sich mit dieser Erkrankung beschäftigten, auf medizinischer- wie auch auf Firmenseite. Ulrich Schnorf versuchte verschiedene Partner zusammenzubringen, um durch dieses Expertenwissen die Behandlungsqualität von GIST zu verbessern. Ulrich Schnorf schaffte es, dass sich auf GIST-spezialisierte Kliniken zusammen an einen Tisch setzten, um miteinander über Projekte und Gemeinsamkeiten die man zusammen angehen konnte, zu reden.

Markus Wartenberg ruft die Anwesenden zu einer Gedenkminute für Ulrich Schnorf und alle Patienten auf, die im Laufe der letzten Monate verstorben sind. Er bedankt sich bei Helga Meier, dass sie trotz des Todes ihres Mannes dieses Meeting durchführt und eröffnet das 6. Treffen der GIST-Selbsthilfe-Gruppe Schweiz.

Referate

Dieses Protokoll wird aus Tonbandaufzeichnungen gemacht und soll die wesentlichen Punkte der Referate des Tages zusammenfassen.

Neue Website GIST-Selbsthilfegruppe Schweiz

Mitglied Vito Mediavilla, Zuständiger für Web-Auftritt der Firma Mettler-Toledo

Vito Mediavilla präsentiert die neue Website mit der Bemerkung, dass es nicht viel Erklärungen brauche, sonst wäre es eine schlechte Website. Er zeigt, wo sich die Website befindet. Sich den Link: www.gastrointestinale-tromatumoren.com zu merken ist etwas kompliziert. Der einfachste Weg ist über Google www.google.ch mit Eintippen von „gist schweiz“.

Die Inhalte der Homepage sind in Deutsch und davon 80% auch in Französisch vorhanden. Die Texte werden ständig aktualisiert. Eine Sprachauswahl kann auf der ersten Seite, der Homepage vorgenommen werden.

Wichtig für alle ist, auf dem Laufenden zu bleiben, weshalb alle Neuigkeiten ab jetzt unter „Aktuelles“ zu finden sind. Es werden alle Mitglieder und Freunde um ihre Beteiligung gebeten, um diese Seiten wirklich aktuell und interessant zu halten.

Vito Mediavilla fordert alle auf, Ideen, Wünsche, Anregungen oder Fehler zur neuen Homepage mitzuteilen. Seine Mailadresse lautet vito@mediavilla.ch oder sonst über Helga Meier ulrich.schnorf@bluewin.ch

Markus Wartenberg würdigt die grosse Arbeit von Vito Mediavilla und den beiden Vorgängern Georges und Alain Meier.



Referate der Experten:

Bedeutung und Strategie der Tumor-Genotypisierung in Diagnostik und Therapie von GIST

Prof. Dr. med. Stephan Dirnhofer, Abteilungsleiter Histo-Pathologie, Institut für Pathologie, Universität Basel

Einleitung

Prof. Dirnhofer erläutert, dass die Erkenntnisse des letzten Jahrzehnts aus der Forschung und Behandlung von GIST-Tumoren modellhaft für die Tumorthherapie stehen. Ein Tumor, der extrem selten ist, gilt heute als Musterbeispiel dafür, wie Patienten mit einer Tumorerkrankung optimal behandelt werden könnten: Erkennen der Ursache der Tumorerkrankung und diese dann gezielt behandeln.

GIST sind Chamäleons, weshalb die Diagnose makroskopisch (mit dem blossen Auge) wie mikroskopisch schwierig ist. Das morphologische (Form, Struktur) Aussehen dieses Tumors unter dem Mikroskop ist enorm breit. Deshalb war es für die Pathologen in der Vergangenheit schwierig, diese Fälle richtig zu diagnostizieren und es gab durchaus Fehldiagnosen, da es keinen harten Parameter hatte. Diesen Parameter gibt es nun und deshalb sind die Pathologen mittlerweile hervorragend in der Diagnostik dieser Tumore. Es ist nämlich die Untersuchung des CD 117-Antigens, welches von GIST an der Oberfläche gezeigt wird und das dem KIT-Rezeptor entspricht. KIT/CD117 kann man mit sogenannten immunhistochemischen Färbungen sicher nachweisen. Nur im Ausnahmefall findet sich bei GIST dieses CD117/KIT nicht an der Zelloberfläche.

Wann ist es wichtig eine Mutations-Bestimmung für die Diagnose zu machen?

Durch die Morphologie unter dem Mikroskop und durch diese immunhistochemische Färbung, können die Pathologen eine Diagnose stellen. Die Genotypisierung braucht man nur in den 10-15% der Fälle, die das CD117/KIT nicht zeigen und wo es wichtig ist, dass man die Bestimmung aus diagnostischen Gründen macht. Diese GIST sind die sogenannten Wildtyp-GIST. Ein Grossteil dieser GIST haben Mutationen vom PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha). Dieser Rezeptor gehört zur gleichen Sorte wie der KIT-Rezeptor und ist diesem so ähnlich, dass man fast von Zwillingen sprechen könnte.

Warum und wann braucht es eine Mutations-Bestimmung für die richtige Therapie ?

Eine Mutations-Bestimmung braucht man selten (s.o.), um die Diagnose zu stellen, aber viel häufiger, um dem Onkologen weitere Informationen zu geben, z.B. ob der Patient auf die Imatinib-Therapie ansprechen wird oder welche Imatinib-Dosis gegeben werden muss.

Der Pathologe filtert mit dieser Mutations-Bestimmung die primär resistenten Patienten heraus. Mittlerweile sind einzelne Mutationen bekannt, die primär resistent sind, d.h. gar nicht auf eine Therapie mit Imatinib ansprechen und andere Mutationen, die schlechter auf die Therapie ansprechen oder eine höhere Medikamentendosierung brauchen. Umgekehrt kann man auch sagen, ob von einem guten Ansprechen auszugehen ist. In der Zukunft wird es immer mehr Tyrosinkinasehemmer (TKI) auf dem Markt geben. Vielleicht kann man in der Zukunft einen bestimmten TKI für eine bestimmte Mutation auswählen, so wie man heute für Bakterien aus vielen verschiedenen Antibiotika das Richtige auswählen kann.

Wie läuft die pathologische Untersuchung ab ?

Wie macht man eine Mutations-Analyse?

Häufig besteht bereits klinisch die Verdachtsdiagnose auf einen GIST, zur sicheren Diagnose braucht man aber den Pathologen, der eine Gewebebiopsie oder ein Operationspräparat untersucht.



Das Tumor-Gewebe, z.B. von einer Operation oder Biopsie, wird zunächst in Formalin gelegt. Formalin ist ein Fixationsmittel, wie z.B. reiner Alkohol, das den Zerfallsprozess verhindert. Danach wird das Gewebe in Wachs (Paraffin) zu sogenannten Blöcken gegossen. Zur Veranschaulichung hat Prof. Dirnhofer einen Tumorblock mitgebracht. Diese Blöcke mitsamt dem fixierten Tumorgewebe sind dann mindestens 20 Jahre haltbar. Auch die Erbsubstanz, die DNA, ist in einem Gewebe so lange haltbar. Das Gewebe mitsamt dem Block wird in dünnste Scheiben geschnitten, gefärbt und daran die mikroskopischen und immunhistochemischen Untersuchungen durchgeführt. Ebenfalls kann man an diesem Gewebe die Mutations-Analysen machen, dafür muss man die Erbsubstanz aus dem Gewebe herauslösen. Hierzu wird eine Extraktionslösung zugeschüttet (wie in einem Kochrezept). Dies geht dann auf einen Sequenzierer, ein vollautomatisches Gerät, das die Erbsubstanz gleichsam abschreibt und die sogenannte Sequenz, d.h. die Abfolge der Erbsubstanz, ermittelt. Die Pathologen sehen dann, ob es eine Mutation gibt und in welchem Exon diese vorliegt.

Dieser Bericht geht anschliessend an den behandelnden Arzt, in der Regel an den Onkologen, der mit dieser Information die entsprechende weitere Therapieplanung macht.

Dauer und Kosten einer Mutations-Bestimmung

Die Exon-Bestimmung kann theoretisch in 48 Std. gemacht werden. In der Praxis wartet man aber bis mehrere Analysen zusammenkommen, also ungefähr einmal pro Woche. Das Ergebnis für eine Mutationsanalyse erhält man in der Regel in 5 Arbeitstagen. Bei Schwierigkeiten, wenn man nochmals extrahieren muss, dauert es nochmals 2-3 Tage länger. Realistisch ist also die Bestimmung der Mutation in einer Woche, notfallmässig sind es 48 Stunden.

Diese Genotypisierung wird in der Regel ohne Probleme durch die Versicherung bezahlt. Die Bestimmung ist kosteneffektiv, d.h. kann sogar Kosten der sehr teuren Therapien einsparen. Das Geld für eine Mutationsanalyse (CHF 700) ist somit gut ausgegeben und absolut gerechtfertigt, bevor mit einer Therapie von ca. CHF 50'000 angefangen wird.

Möglichkeiten zur Verbesserung der Therapie mit Imatinib (Glivec®) unter Berücksichtigung des Plasmaspiegels dieses Medikamentes (TDM)

Dr. pharm. Nicolas Widmer, Abt. Pharmakologie und Toxikologie, CHUV, Lausanne

Um die Wirksamkeit bestimmter Medikamente zu maximieren und ihre Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, ist es zur optimalen Anpassung der verabreichten Dosen mitunter hilfreich, die Konzentration dieser Medikamente im Blut des Patienten zu messen. Für diese Messung eignen sich Medikamente zur langfristigen Einnahme, da deren Konzentrationen im Blut von einem Patienten zum anderen stark variieren (aber bei demselben Patienten im zeitlichen Verlauf nur wenig) und solche, für die ein Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und Behandlungseffekt gezeigt werden konnte.

Imatinib (Glivec®) scheint ein Medikament dieses Typs zu sein. In der Tat hängt seine Verteilung im menschlichen Körper von Systemen ab, die dafür bekannt sind, dass sie individuell grosse Unterschiede aufweisen. Daher kann man erwarten, dass die Plasmaspiegel von Imatinib von einem Patient zum anderen sehr unterschiedlich ausfallen. Von diesen Systemen ist eines für den Abbau des Medikamentes in der Leber verantwortlich (Abbau durch das so genannte CYP3A4), zwei andere für den Transport des Medikamentes in die und aus den Zielzellen (Transporter P-gp und OCT1) und das letzte besteht aus einem Protein (genannt AAG), welches Imatinib im Blut transportiert.

Beim selben Patient sind die Konzentrationen im zeitlichen Verlauf aber relativ stabil.

Der Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel und der Wirkung von Imatinib bei GIST-Patienten wurde bisher noch wenig untersucht. Dies gilt auch für ähnliche Medikamente wie das Sunitinib. Es ist deshalb verfrüht zu sagen, dass eine Untersuchung des Plasmaspiegels von Imatinib für diese Patienten absolut notwendig sei. Bereits heute nimmt man einen Nutzen der



Kontrolle dieser Konzentrationen an, wenn eine der folgenden vier Situationen vorliegt: ungenügende Wirkung des Imatinib, bei schweren und unerwarteten Nebenwirkungen, Risiko von Interaktionen mit Medikamenten und zuletzt auch die Schwierigkeiten des Patienten, regelmässig sein Medikament einzunehmen.

Um langfristig mehr über einen klinischen Nutzen der Messung des Plasmaspiegels von Imatinib zu erfahren, sind zusätzliche klinische Studien unerlässlich. Dank der Beteiligung verschiedener Patienten, führt die Abteilung für klinische Pharmakologie und Toxikologie des CHUV's in Zusammenarbeit mit Onkologen (für GIST) und Hämatologen (für die chronische myeloische Leukämie) derartige Studien durch.

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es nach Imatinib und Sunitinib? Nilotinib (Tasigna®) und Sorafenib (Nexavar®) bei GIST.

Dr. Michael Montemurro - Chef de Clinique Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie - Centre Hospitalier Universitaire Vaudoise (CHUV), Lausanne

Nilotinib und Sorafenib beim gastrointestinales Stromatumor (GIST)

Dr. Montemurro (Uniklinik Lausanne) erläutert in seinem Vortrag die Behandlungsmöglichkeiten nach einem Versagen einer Imatinib- und Sunitinib-Behandlung.

Gastrointestinale Stromatumore sind seltene Tumore, die im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium unheilbar sind. Die Chancen und das Gesamtüberleben [1, 2] dieser Patienten haben sich mit der Einführung von Imatinib im Jahre 2001 [3] deutlich verbessert.

Möglicherweise beeinflusst die Imatinib-Menge im Blut, der sogenannte Imatinib-Spiegel, ebenfalls die Ergebnisse (Demetri JCO 2009). Bei höheren Imatinib-Spiegeln scheinen sich das Überleben und die Tumorverkleinerung zu verbessern, was auf jeden Fall die Wichtigkeit der regelmässigen Medikamenteneinnahmen unterstreicht (Stichwort: „Compliance“). Für Patienten mit einer KIT Exon 9 Mutation beginnt die Behandlung nun mit 800mg Imatinib pro Tag [2].

Leider kommt es bei der Hälfte der Patienten trotz optimaler Dosis und regelmässiger Medikamenteneinnahme unter einer Imatinib-Therapie nach ungefähr 2 Jahren zu einem Fortschreiten der Erkrankung [1, 4, 5].

Ursachen dafür finden sich in der Entwicklung weiterer Mutationen, d.h. zusätzlicher Veränderungen in der Erbsubstanz der Zellen, und der Aktivierung alternativer onkogener Signalwege, einer Art Umleitung der Informationswege der Tumorzelle.

Bei Fortschreiten der Erkrankung während einer Behandlung mit Imatinib in der Normaldosis wird Imatinib auf 800 mg pro Tag erhöht. Hierauf sprechen circa ein Drittel der Patienten an [6]. Sollte es unter 800 mg zu einem weiteren Fortschreiten (Progredienz) kommen, wird in der zweiten Therapielinie Sunitinib eingesetzt. Sunitinib ist eine wirksame Substanz und wird heutzutage meist in einer Dosierung von 37,5 mg pro Tag gegeben.

Diese Verabreichungsweise, d.h. durchgängige Einnahme einer niedrigeren Dosis, dafür ohne Therapiepausen, scheint besser verträglich und mindestens genauso effektiv [7] zu sein, wie die zugelassene Art und Weise (50 mg/Tag mit Therapiepausen). Nach ungefähr einem halben Jahr kommt es aber auch unter dieser Therapie zu einem Fortschreiten der Erkrankung [8-10] und die Behandlung muss beziehungsweise müsste gewechselt werden.

Gibt es aber überhaupt noch weitere Substanzen zur Behandlung dieser Patienten?

Diese Frage kann klar mit „Ja“ beantwortet werden. Zwei aktive Substanzen stehen in dieser Situation zur Verfügung, Nilotinib und Sorafenib.



Nilotinib ist eine Weiterentwicklung des Imatinib und erreicht in der Tumorzelle höhere Wirkspiegel, was von therapeutischem Vorteil sein könnte. Nilotinib wurde in einer kleinen Studie alleine oder in Kombination mit Imatinib getestet. 18 Patienten erhielten eine Nilotinib Monotherapie in der zweiten Behandlungslinie. Ein Grossteil der Patienten zeigte eine Stabilisierung oder sogar eine Grössenreduktion der Tumorherde. Ein erneutes Wachstum der Tumorherde trat statistisch gesehen nach ungefähr einem halben Jahr ein.[11]

Bisher wussten wir relativ wenig über Behandlungsergebnisse von Patienten, deren GIST unter Imatinib und Sunitinib progredient war oder die diese beiden Medikamente wg. Unverträglichkeiten unterbrechen mussten. Diese Patienten konnten Nilotinib im Rahmen eines Compassionate Use Programms der Firma Novartis erhalten, wenn die Erkrankung bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte. Die Patienten erhielten dann 2x400mg Nilotinib pro Tag ohne Therapiepausen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis Nebenwirkungen eine Unterbrechung der Therapie erforderte. Zwölf europäische GIST-Zentren haben die Behandlungsdaten dieser Patienten zusammengetragen. Nilotinib ist wirksam in der Behandlung von GIST und das sogar in der dritten Behandlungslinie. Heilungen sind natürlich keine möglich, aber immerhin kam es bei einigen Patienten sogar zu einer Grössenreduktion des Tumors. Die Auswertung dieser 52 Patienten zeigte, dass die Erkrankung für einige Monate stabilisiert wurde und die Behandlung sehr gut vertragen wurde.[12] Eine grosse Studie, die Nilotinib in der Drittlinietherapie untersucht, wird zur Zeit ausgewertet, um das Ausmass der Überlebensverlängerung zu präzisieren. Diese Daten werden aber nicht vor nächstem Jahr erwartet.

In diesen Tagen hat eine weltweite Studie begonnen, die Nilotinib gegen Imatinib in der Erstlinienbehandlung vergleicht. Diese Studie findet nicht in der Schweiz statt, da hier in der Erstlinientherapie die Wirksamkeit von Dasatinib untersucht wird.

Eine weitere, interessante Substanz zur Behandlung von GIST-Patienten ist Sorafenib, das nicht nur die Rezeptoren an der Zelloberfläche, sondern auch Signalmoleküle im Zellinneren hemmt. Sorafenib wurde in der Zweit-, Dritt- und Viertlinienbehandlung von Patienten mit GIST untersucht. Eine Arbeitsgruppe aus Chicago untersuchte Sorafenib nach Imatinib und Sunitinib-Versagen. Bei 2/3 der Patienten kam es zu einem Stillstand des Tumorwachstums über mehrere Monate.[13]

Daten aus mehreren Krebszentren Europas belegen eine Wirksamkeit von Sorafenib auch in der Viertlinientherapie, d.h. nach Versagen von Imatinib, Sunitinib und Nilotinib. Wenige Patienten zeigten in dieser rückblickenden Analyse eine Grössenreduktion des Tumors, aber die meisten, d.h. die Hälfte aller Patienten, eine Stabilisierung der Erkrankung über einige Monate. Sowohl in Dritt-, als auch in Viertlinientherapie musste die Dosis wegen Nebenwirkungen bei einigen Patienten reduziert werden.

Obwohl eine Heilung fortgeschrittener GIST auf absehbare Zeit nicht möglich scheint, stehen mit Nilotinib und Sorafenib zwei Substanzen für die Dritt- und Viertlinientherapie zur Verfügung, für die es gute Belege der Wirksamkeit und Verträglichkeit gibt.

1. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004; 364: 1127-1134.
2. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 10004-.
3. Joensuu H, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-1056.
4. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-632.
5. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620-625.
6. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751-1757.
7. George S, Blay JY, Casali PG et al. Sunitinib (SU) on a continuous daily dosing schedule in pts with advanced GIST. *ASCO GI Cancers Symposium* 2008; (Abstr.t No 39).
8. Reichardt P, Kang Y, Ruka W et al. Detailed analysis of survival and safety with sunitinib (SU) in a worldwide treatment-use trial of patients with advanced GIST. *ASCO Meeting Abstracts* 2008; 26: 10548-.
9. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-1338.
10. Demetri GD, Huang X, Garrett CR et al. Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase III trial of sunitinib (SU) vs. placebo (PL) in advanced GIST after imatinib (IM) failure. *ASCO Meeting Abstracts* 2008; 26: 10524-.
11. Blay JY, Casali PG, Reichardt P et al. A phase I study of nilotinib alone and in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST): Study update. *ASCO Meeting Abstracts* 2008; 26: 10553-.
12. Montemurro M, Schöffski, Reichardt et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2009.
13. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26: 10502-.



Aktuelle GIST-Studien: Dasatinib (Sprycel®).

Dr. Michael Montemurro - Chef de Clinique Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie - Centre Hôpitalier Universitaire Vaudoise (CHUV), Lausanne

Dasatinib in der Erstlinien-Therapie gastrointestinaler Stromatumore Eine Multicenter-Phase II-Studie der SAKK

Die Schweizer Arbeitsgruppe klinische Krebsforschung (SAKK) führt eine klinische Studie zur Erstlinienbehandlung gastrointestinaler Stromatumore mit Dasatinib durch. Alle grossen Kliniken der Schweiz und Kliniken in Deutschland (Essen), Frankreich (Paris, Lyon, Bordeaux, Marseille und Strasbourg), sowie Polen (Warschau) nehmen daran teil. Dr. Montemurro berichtet über die Studie.

Die Prognose gastrointestinaler Stromatumore (GIST) hat sich seit der Einführung der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) deutlich verbessert. Leider schreitet die Erkrankung bei der Hälfte der Patienten nach 18-20 Monaten [1] unter Erstlinientherapie mit Imatinib voran. Dies ist der Grund dafür, dass neue Behandlungsoptionen dringend benötigt werden und weswegen alle Arbeitsgruppen weltweit nach Alternativen suchen. Im Wesentlichen konzentrieren sich die Forschungsbemühungen auf die Ausschaltung weiterer krebserzeugender Schaltstellen der Tumorzelle oder auf eine Verstärkung der Rezeptorhemmung und damit besserer Tumorkontrolle (oder beides). Ideal wäre natürlich ein Medikament, das eine Heilung auch fortgeschrittener GIST erzielt, was aber leider auf absehbare Zeit nicht möglich scheint.

Eine der erfolgversprechenden, neueren Substanzen ist Dasatinib, das bei Imatinib-Versagen bei der CML hervorragende Ergebnisse bei guter Verträglichkeit erzielt [2]. Dasatinib ist daher zugelassene Zweitlinien-Therapie der CML. Dasatinib ist einer der wirksamsten Hemmer der bcr-abl Tyrosinkinase, wirkt gegen die aktive und inaktive Form der Tyrosinkinase und im Zellmodell auch gegen Imatinibresistente Zell-Linien [3]. Diese experimentellen Daten sprechen für eine Wirksamkeit von Dasatinib auch bei GIST, weswegen diese Studie gestartet wurde.

Wichtiges Anliegen bei der Studiengestaltung war, dass die Patienten im Falle einer Unwirksamkeit von Dasatinib so rasch wie möglich auf Imatinib wechseln. An dieser Stelle kam die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ins Spiel, da übliche radiologische Verfahren (Computertomographie etc.) das Ansprechen auf eine Therapie mit TKI erst nach mehreren Monaten sicher erfassen. Die PET hingegen erfasst das therapeutische Ansprechen bereits nach wenigen Behandlungstagen. Das Ansprechen in diesem frühen PET sagt auch etwas über das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben aus [4]. Die PET bietet daher gegenüber konventionellen bildgebenden Methoden (CT etc.) den grossen Vorteil einer engmaschigen Überwachung und Therapieanpassung.

Teilnehmen an dieser Studie können alle Patienten, deren GIST vor Studienbeginn positiv im PET ist und die bisher keine Behandlung mit einem der Tyrosinkinasehemmer erhalten haben. Dasatinib wird in der Studie in einer Dosierung von 2x70 mg pro Tag verabreicht. Nach einem Monat findet die erste Ansprechkontrolle mittels PET statt.

Die Studie ist offen zur Teilnahme in allen grösseren Zentren der Schweiz und in einigen der grossen GIST-Zentren Europas.

Kontakt: www.sakk.ch oder Dr. Michael Montemurro

1. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-632.
2. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N.Engl.J Med* 2006; 354: 2531-2541.
3. Schittenhelm MM, Shiraga S, Schroeder A et al. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies. *Cancer Res* 2006; 66: 473-481.
4. Goerres GW, Stupp R, Barghouth G et al. The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 153-162.



Modulation der KIT-Expression als therapeutische Alternative bei Imatinib und Sunitinib-Unempfindlichkeit.

Dr. med. Sebastian Bauer, Universitätsklinikum Essen, Deutschland

HSP90 Inhibitor (deutsch: Hemmer) und GIST

Sebastian Bauer und Jonathan Fletcher

Imatinib hat die Behandlung von fortgeschrittenen Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) revolutioniert. Durch die Hemmung der KIT-Kinase lassen sich bei den meisten Patienten Tumorverkleinerungen oder langfristige Krankheitsstabilisierungen erzielen, selbst wenn eine ausgedehnte Streuung bzw. Metastasierung vorliegt. Dieser klinische Fortschritt ist umso bemerkenswerter, als dass metastasierte GIST vorher als eine der am schlechtesten zu behandelnden Untergruppe von Sarkomen galt. Trotz dieser Erfolge mussten wir in den letzten 8 Jahren feststellen, dass die meisten GIST Patienten im Verlauf der Therapie eine Resistenz gegenüber Imatinib entwickeln und dass wir neue therapeutische Ansätze benötigen, um dem Ziel einer Heilung näher zu kommen.

Einer der Hauptmechanismen der Imatinib-Resistenz ist das Auftreten von GIST-Zellen die zusätzliche, Zweit- oder Sekundärmutationen aufweisen¹. Während die primären, bereits bei Diagnosestellung vorhandenen Mutationen normalerweise im Bereich der Verankerung der Kinase mit der Zellmembran (Juxtamembranöse Domäne) liegen, treten Sekundärmutationen in dem Teil des KIT Rezeptors auf, der das Wachstumssignal auf nachgeschaltete Signalmoleküle überträgt (Kinase-Domäne). Diese Sekundärmutationen haben einen grossen Einfluss darauf, wie effektiv die direkten KIT-Inhibitoren, wie z.B. Imatinib, Sunitinib oder Nilotinib, die KIT- oder PDGFRA Proteine hemmen können. Die Inhibitoren konkurrieren dabei mit dem natürlichen „Treibstoff“ für diese Signalübertragung, dem ATP, und verdrängen den Treibstoff aus seiner Andockstelle. Imatinib passt ideal an diese Andockstelle wenn KIT „nur“ die primäre Mutation aufweist. Die Zweitmutationen führen allerdings dazu, dass Imatinib wie ein falscher Schlüssel nicht mehr in die Andockstelle passt, ATP aber ungestört die Energie für die Signalübertragung liefern kann. Bisher wurden mehr als 10 verschiedene Zweitmutationen bei Patienten mit Imatinib-resistenten GIST gefunden.

Seit einigen Jahren wurden bereits Medikamente entdeckt, die im Gegensatz zu Imatinib auch KIT mit sekundären Mutationen hemmen können. Jedoch hat sich keine dieser Substanzen (z.B. Sunitinib, Dasatinib oder Sorafenib) als „Dietrich“ gegen alle möglichen Mutationen erwiesen. Insbesondere Mutationen die in der Kinase-Schleife der Kinase-Domäne liegen, lassen sich durch direkte KIT-Inhibitoren pharmakologisch sehr schwierig hemmen. Zudem ist Wirksamkeit dieser zweiten Generation von KIT Inhibitoren dadurch eingeschränkt, dass nicht nur eine einzelne, sondern mehrere dieser Zweitmutationen innerhalb eines Patienten, manchmal sogar innerhalb einer Metastase auftreten können². Dies erklärt auch, warum sich bei Patienten mit Imatinib-Resistenz in den Folgetherapien häufig ein „gemischtes Ansprechen“ auf die Therapie findet. Während einige Metastasen, die eine günstige Sekundärmutation aufweisen, schrumpfen, wachsen andere, z.B. mit einer Kinase-Schleifen-Mutation, trotz der Behandlung weiter. Diese Vielfalt an Resistenzmutationen nennt man genomische Heterogenität, und stellt die grösste Hürde für zukünftige Therapiestrategien dar. Lösungsansätze für dieses Problem könnten Kombinationen verschiedener direkter KIT-Inhibitoren, ggf. in Kombination mit Hemmstoffen KIT-abhängiger Signalwege sein oder aber der Einsatz von Hemmstoffen, die KIT unabhängig von dem Vorliegen von Zweitmutationen hemmen.

Die Mastozytose oder Mastzell-Leukämie ist eine chronische Bluterkrankung, bei der im Körper zu viele Mastzellen vorhanden sind. Ähnlich wie bei GIST stellt eine pathologisch-aktivierte KIT-Kinase die „Triebsfeder“ dieser Mastzell-Vermehrung dar. Interessanterweise finden sich bei der Mastozytose häufig KIT-Mutationen in der Aktivierungs-Schleife von KIT – genau solche



„Problem“-Mutationen, wie sie bei Imatinib-resistenten GIST gefunden werden. Forscher vom Nationalen Krebsforschungszentrum der USA haben 2004 gezeigt, dass eine Substanz mit Namen 17-AAG, oder 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin, in der Lage ist, in Mastzellen onkogenes KIT-Enzym auch bei niedriger Dosierung und trotz des Vorliegens der Mutation D816V zu hemmen. Diese KIT Mutation im Bereich der Aktivierungsschleife verursacht Imatinib Resistenzen, für die eine Dosierung von mehr als 10 Gramm Imatinib (mehr als 25 Tabletten täglich) notwendig wäre, was in der Praxis nicht durchführbar ist.

Basierend auf diesen Ergebnissen haben wir 17-AAG als einen potentiellen KIT-Hemmstoff bei GIST Zellen untersucht. Ähnlich wie die pathologischen Mastzellen, erwiesen sich Imatinib-resistente GIST-Zellen ebenfalls als sehr empfindlich auf 17-AAG³. Nur 18 Monate später wurde der erste GIST Patient mit IPI-504, einer 17-AAG-Vorstufe^{4,5}, behandelt. In diesem Jahr ist eine weltweite multizentrische Phase III Studie (RING) mit dem Ziel, diesen therapeutischen Ansatz bei Patienten mit Imatinib und Sunitinib resistentem GIST zu erforschen, gestartet.

Chemische Klasse	Hauptbestandteil	Verbindungs-/Substanzname	Handelsname	Verabreichungsform	Entwicklungsstand	Firma
Natürliche auf Antibiotika-basierende HSP90-Inhibitoren	Radicol					
	Benzochinon Ansamycins	17-AAG (NCI-Rezeptur)		IV	Phase II	
		17-AAG (Cremaphor und Suspensions Rezeptur)	Tanespimycin (KOS-953)	IV	Phase II	Kosan
		IPI-504	Retaspimycin	IV	Phase III in GIST	Infinity
		IPI-493		Oral	Phase I	Infinity
		17-DMAG	KOS-1022, Alvepimycin,	IV und oral	Phase II/III	Kosan
		CNF-1010 (Öl-in-Wasser-Emulsion)		IV	Phase I/II	Biogen
	Macbecin		nicht bekannt	Vorklinisch	Biotica	
Pyrazoles	Resorcinol	CCT018159 VER-49009 (CCT-129397) und andere				
		BIIB021 (CNF 2024)		oral	Phase I/II bei GIST	Biogen-Idex
Purin-basiert		AT-13387		nicht bekannt	Phase I bei soliden Tumoren	Astex
Andere SMI		PF-04928473		oral	Phase I bei soliden Tumoren	Pfizer
		STA9090		Oral	Phase I, bei soliden Tumoren	Synta
		AUY922			Phase I, bei soliden Tumoren	Novartis

Was ist 17-AAG und warum ist die HSP90 Hemmung eine therapeutische Möglichkeit bei GIST?

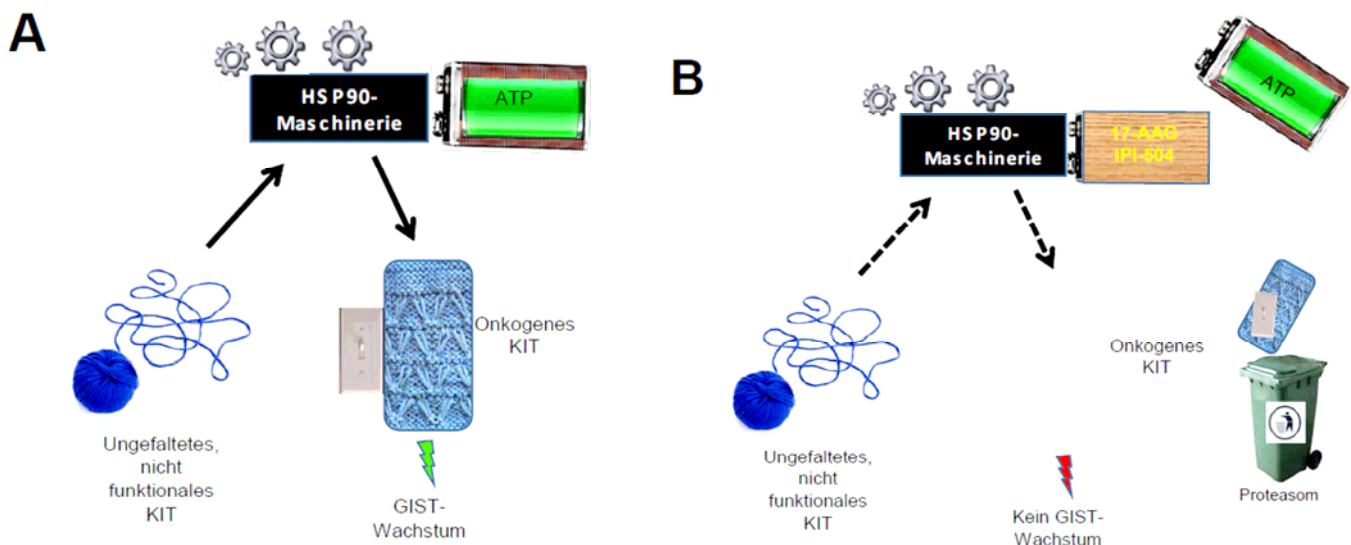
1970 haben Forscher auf der Suche nach neuartigen Antibiotika einen neuen Bakterienstamm (*Streptomyces hygroscopicus var. geldanus*) beschrieben, den Sie im Boden der amerikanischen Stadt Kalamazoo, Michigan gefunden haben. Diese Bakterien produzierten ein Antibiotikum, das die Forscher Geldanamycin⁶ nannten. 17-AAG ist eine chemisch-modifizierte Version von Geldanamycin, welche chemisch stabiler ist und eine bessere therapeutische Verträglichkeit aufweist. Anfänglich hielt man Geldanamycin für einen Kinasehemmstoff, ähnlich wie Imatinib. Später stellte sich allerdings heraus, dass die Hemmung der Kinase eine Folge der Hemmung eines anderen Proteins mit Namen HSP90 (Heat Shock Protein 90) war.

HSP90 ist eines der am häufigsten vorkommenden Proteine in menschlichen Zellen und es gehört zu der Protein-Familie der "Chaperones" (wörtlich übersetzt: Anstandsdamen). Chaperone-Proteine spielen eine ausserordentlich wichtige Rolle zur Aufrechterhaltung zahlreicher normaler Zellfunktionen. Insbesondere bei äusserem Stress auf Zellen, bei dem es zu Proteinschädigungen kommen kann, werden sie gebraucht. Experimente, bei denen Zellen Hitze ausgesetzt wurden, haben gezeigt, dass diese Zellen eine starke Induktion der Chaperone Synthese zeigen, weshalb viele Chaperone als „Heat Shock Proteins“ (Hitze Schock Proteine) bezeichnet werden. Dieser Name ist jedoch etwas irreführend, da Heat-Shock Proteine an vielen weiteren zellulären Prozessen beteiligt sind.

HSP90 ist zudem verantwortlich für die richtige Faltung, Stabilisierung und Aktivierung von Proteinen, sowie deren Lokalisierung und Beseitigung (durch "proteolytic turnover") innerhalb der Zelle. Viele Proteine, die auf die Hilfe von HSP90 angewiesen sind, sind am Wachstum, der Differenzierung und dem Überleben von Zellen beteiligt und all diese Funktionen sind bei der Entstehung von Krebszellen fehlreguliert.

HSP90 schützt KIT vor dem Mülleimer

Die Erbinformation für jedes Protein wird von dem DNA-Strang in einen Aminosäuren-Strang umgeschrieben. Diese Proteinfäden nehmen automatisch eine dreidimensionale Form an, so wie ein selbstaufblasbares Rettungsboot. Auf sich alleine gestellt, ist die Form dieser Proteine aber nicht funktionsfähig. Es bildet sich dann eine Art wirres Wollknäuel, welches von der Zelle als unbrauchbar erkannt wird, und vom dem Mülleimer der Zelle, dem Proteasom, entsorgt wird (Abbildung 1). Proteine, die, wie das mutierte KIT, auf die Hilfe des HSP90 Chaperone Mechanismus angewiesen, sind heissen HSP90 „Klienten“. HSP90 stellt sicher, dass diese „Klienten“ richtig gefaltet und vor vorzeitiger Zerstörung geschützt sind.



Krebsforscher interessieren sich schon lange für HSP90 Inhibitoren, da die Liste der HSP90 "Klienten" viele wichtige krebsauslösenden Proteine („Onkogene“) enthält. Dazu zählt zum Beispiel der EGF-Rezeptor, der bei vielen häufigen Krebsarten, wie Brustkrebs und Lungenkrebs, eine wichtige Rolle spielt. Im Labor töten HSP90 Inhibitoren, wie z.B. 17-AAG bei geringer Dosierung selektiv die Krebszellen, nicht aber die normalen Zellen. Dieses Phänomen wird dadurch erklärt, dass Krebszellen, anders als normale Zellen, „süchtig“ nach dem onkogenen HSP90-„Klienten“ sind („oncogenic addiction“).

17-AAG bindet und hemmt HSP90 in Tumorzellen 100-fach stärker als in normalen Kontrollzellen. Dies wird dadurch erklärt, dass Tumorzellen durch den hohen Verbrauch an Nährstoffen und Sauerstoff permanent gestresst sind. Zudem benötigen onkogene HSP90-Klienten dauerhaft die Unterstützung des ATP-verbrauchenden HSP90 Komplexes, dem sogenannten "Super-Chaperone Komplex"⁷⁴, welcher durch ATP-verdrängende Substanzen wie 17-AAG gehemmt wird (Abbildung 1).



HSP90-Inhibitoren ein Wundermittel?

In der Theorie klingt ein solcher Therapieansatz über Hemmung von HSP90 wie eine Wunderdroge. Interessanterweise wurde aber in keiner der ersten 12 Studien, die mit 17-AAG oder 17-AAG-Abkömmlingen bei Krebspatienten durchgeführt wurden, eine Remission, also eine deutliche Tumorverkleinerung beobachtet.

Es gibt also offensichtlich einen grossen Unterschied zwischen der Wirksamkeit von Medikamenten in einer Zellkulturschale und im menschlichen Körper. Während im Labor ein Medikament ungehindert gegen Krebszellen vorgehen kann, sind diese im menschlichen Körper gegen die getestete Substanz durch verschiedene Barrieren geschützt. Dies gilt auch für 17-AAG oder andere auf Geldanamycin basierenden Medikamenten (Ansamycinen). Da sie bisher nicht gut durch den Darm aufgenommen werden konnten und zudem nur sehr schwierig in Wasser zu lösen sind, mussten diese ausschliesslich über die Vene und zudem auch noch gleichzeitig mit einem „Lösungsmittel“ verabreicht werden. Dieses Lösungsmittel selber weist schon beachtliche Nebenwirkungen auf. In den o.g. Studien wurden die Patienten nur wegen ihrer Diagnose einer fortgeschrittenen, vorbehandelten Tumorerkrankung ausgewählt, nicht aber, weil der Tumor durch einen HSP90-Klienten „angetrieben“ wird. Dies könnte eine Erklärung für die zunächst schlechten Ansprechraten sein.

Anders als viele epitheliale (d.h. von den Schleimhäuten ausgehend) Krebsarten sind GIST genetisch ausserordentlich stabil und die KIT/PDGFR Onkogene stellen die überragenden Triebfedern dar. Dies erklärt auch, warum ein hochspezifischer Hemmstoff wie Imatinib so gut wirkt. Unsere Arbeitsgruppe hat gezeigt, dass die HSP90 Hemmung nicht nur zur Hemmung des onkogenen KIT, sondern auch zur „Müllentsorgung“, dem proteasomalen Abbau (Abbildung 1), führt. Hervorzuheben ist dabei, dass dies unabhängig von dem Vorliegen der Resistenzmutationen gelang³. Der o.g. Theorie folgend sollten GIST demnach ideale Kandidaten für die Therapiestrategie einer HSP90 Hemmung sein. Tatsächlich hat eine erste klinische Studie des HSP90 Inhibitors IPI-504 bewiesen, dass HSP90 eine Schlüsselfunktion für die KIT-Funktion bei GIST einnimmt. In 66% aller mit IPI-504 behandelten Patienten konnte eine Verringerung der Krankheitsaktivität, die über eine PET-Untersuchung gemessen wurde, festgestellt werden. Ein Drittel der Patienten hatte einen länger anhaltenden Krankheitsstillstand⁵.

IPI-504 ist eine Vorstufe von 17-AAG die wasserlöslich ist und daher kein Lösungsmittel mehr benötigt. Dadurch konnte die Verträglichkeit insgesamt verbessert werden. Erste klinische Studien (Phase I und II) mit IPI-504 haben gezeigt, dass das Medikament relativ gut verträglich war. Der überwiegende Teil der Nebenwirkungen hatte nur einen geringen Schweregrad (Grad 1 oder 2). Dies bedeutete, dass die Nebenwirkungen gering waren und ohne eine Behandlung im Krankenhaus gut in den Griff zu bekommen waren. Nebenwirkungen, die bei mehr als 5 Patienten auftraten, umfassten ein unbemerktes Absinken der Herzfrequenz, Durchfall, leichtes Unwohlsein (30%) und Übelkeit mit Erbrechen (14%). Dies liess sich in der Regel durch Standardmedikamente, wie sie für klassische Chemotherapiemittel auch verwendet werden, gut behandeln. Weitere Nebenwirkungen waren Müdigkeit (50%), Schmerzen an der Infusionsstelle, erhöhte Leberenzyme, Muskel- und Gelenkschmerzen (35%) und leichte Kopfschmerzen (35%). Mittlere bis schwere Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) wurden nur bei sehr wenigen Patienten beobachtet.

Basierend auf diesen guten Verträglichkeitsdaten wurde eine grosse, internationale Studie, die RING-Studie, gestartet, die IPI-504 mit einer Scheinbehandlung vergleichen sollte. Leider musste diese Studie vor kurzem aus Sicherheitsgründen geschlossen werden. Es hatte sich gezeigt, dass die schweren Nebenwirkungen bei Patienten, die IPI-504 erhalten hatten, höher als erwartet gewesen war. Obwohl es noch zu früh ist, über den genauen Mechanismus der schweren Nebenwirkungen zu spekulieren, wird es von grosser Wichtigkeit sein, herauszufinden, ob diese Toxizitäten eine unausweichliche Folge der HSP90-Hemmung ist und welche Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen. Möglicherweise spielt die intensive Vorbehandlung oder die schon zu Therapiebeginn verminderte Belastbarkeit bzw. funktionelle Reserve der Patienten eine Rolle. Möglicherweise hängen diese Nebenwirkungen auch nicht mit dem Mechanismus der HSP90-



Inhibition als solches zusammen, sondern sind ein Merkmal der 17-AAG-basierten Hemmstoffe. Mit alternativen, chemisch unterschiedlichen HSP90 Inhibitoren können diese Nebenwirkungen vielleicht vermieden werden. Die Daten, die durch die kürzlich geschlossene RING-Studie gewonnen wurden, werden uns hoffentlich helfen zu verstehen, wie man HSP90-Hemmstoffe am sichersten für Patienten anwenden kann.

Ausserdem sind die Ansprechraten von IPI-504, verglichen mit denen von Imatinib in der Erstlinien-Therapie bei GIST, trotz alledem ernüchternd. Der Unterschied zwischen der Hemmung von GIST Zellen im Labor und beim Patienten ist auch in diesem Fall noch erstaunlich gross.

IPI-504 wird als Infusion zweimal wöchentlich in zwei aufeinander folgenden Wochen mit einer anschliessenden therapiefreien Woche verabreicht. Serielle PET-Untersuchungen während der Behandlungsphase zeigten vor allem am Ende der 2. Behandlungswoche einen deutlichen Stoffwechsellrückgang in den Tumormanifestationen. Nach der therapiefreien Woche zeigte sich die Tumoraktivität allerdings wieder fast auf ihrem Anfangsniveau. Obwohl IPI-504 das Medikament darstellt, für das die meisten klinischen Erfahrungen vorliegen, gibt es offensichtlich Nachteile, die die Wirksamkeit einschränken könnten. Dazu zählen die häufigen intravenösen Behandlungen, durch die eine kontinuierliche Hemmung von HSP90 offensichtlich nicht erreicht werden kann.

Verbesserte HSP90-Hemmstoffe scheinen aber bereits in greifbarer Nähe zu sein. So wird in Kürze IPI-504 in Tablettenform vorhanden sein. Weitere synthetische, ebenfalls als Tabletten verfügbare HSP90 Inhibitoren sind in der Entwicklungsphase bei verschiedenen pharmazeutischen Firmen (Tabelle 1).

Zukünftige Studien werden notwendig sein, den wirksamsten, sichersten und klinisch anwendbaren HSP90-Inhibitor zu identifizieren. Eine Priorität bei der Erforschung dieser Therapie ist zudem die Frage, wie weit HSP90 wirklich gehemmt werden kann, so dass es zu einer KIT-Hemmung kommt, ohne dass dabei schwere Nebenwirkungen auftreten müssen.

Im Rahmen eines wissenschaftlichen Experten-Netzwerks, dem Liferaft-Group Research Team, entwickeln wir verschiedene Modelle, mit denen neuere Hemmstoffe schnell getestet werden können und Resistenzen gegenüber HSP90-Inhibitoren vorgebeugt oder überwunden werden können. Dadurch hoffen wir, den Einsatz neuer Medikamente für unsere Patienten beschleunigen zu können.

(1) Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2006; 24(29):4764-4774.

(2) Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Thomas N, Schildhaus HU, Heinicke T et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. Clin Cancer Res 2006; 12(6):1743-1749.

(3) Bauer S, Yu LK, Demetri GD, Fletcher JA. Heat shock protein 90 inhibition in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. Cancer Res 2006; 66(18):9153-9161.

(4) Demetri GD, George S, Morgan JA, Wagner A, Quigley MT, Polson K et al. Inhibition of the Heat Shock Protein 90 (Hsp90) chaperone with the novel agent IPI-504 to overcome resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in metastatic GIST: Updated results of a phase I trial. J Clin Oncol 2007; 25(18S (June 20 Supplement)):10024.

(5) Bauer S, Yu L, Read M, Normant E, Demetri GD, Fletcher JA. IPI504, a novel HSP90 inhibitor, causes inhibition and degradation of KIT in imatinib-resistant GIST: rationale for therapeutic targeting in GIST. AACR- NCI-EORTC Molecular targets and cancer therapeutics, Philadelphia 2005 2005;C49.

(6) DeBoer C, Meulman PA, Wnuk RJ, Peterson DH. Geldanamycin, a new antibiotic. J Antibiot (Tokyo) 1970; 23(9):442-447.

(7) Kamal A, Thao L, Sensintaffar J, Zhang L, Boehm MF, Fritz LC et al. A high-affinity conformation of Hsp90 confers tumour selectivity on Hsp90 inhibitors. Nature 2003; 425(6956):407-410.

(8) Wagner A, Morgan JA, Rosen LS, George S, Gordeon MS, Devine CM et al. Inhibition of heat shock protein 90 (Hsp90) with the novel agent IPI-504 in metastatic GIST following failure of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) or other sarcomas: Clinical results from phase I trial. J Clin Oncol 2008; 26(6):a10503.



Off-label use! Behandlung ausserhalb der Zulassung eines Medikamentes Was heisst das? Wie geht das?

Dr. Michael Montemurro - Chef de Clinique Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie - Centre Hôpitalier Universitaire Vaudoise (CHUV), Lausanne

Compassionate Use, off-label, orphan drug, unlicensed use, experimentelle Substanzen, Indikation und Spezialitätenliste

Insbesondere für die seltenen Krebserkrankungen gibt es häufig keine Standardtherapie und regelmässig keine Therapie für den Fall eines Fortschreitens der Erkrankung oder eines Rückfalls. Der Fortschritt ist aber gross und es kommen so viele neue Medikamente auf den Markt, dass man fast Mühe hat, ihre Namen zu behalten.

Aber welche Medikamente darf, soll oder kann man benutzen? Wie und wo erhält man diese Medikamente? Welche Medikamente werden von den Krankenkassen bezahlt? Das erläutert Dr. Montemurro in seinem dritten Vortrag.

Die Swissmedic, das Schweizerische Heilmittelinstitut (SHI), ist für die Zulassung von Medikamenten in der Schweiz zuständig. Das SHI erteilt Medikamenten eine sogenannte Etikette. Diese **Etikette** bestimmt für welche Einsatzgebiete (= **Indikation**) das jeweilige Medikament zugelassen ist und ob es Beschränkungen (= **Limitation**) im Einsatz gibt. Eine Indikation für ein Medikament könnten zum Beispiel die gastrointestinalen Stromatumore sein und eine Limitation die Beschränkung auf den Einsatz in zweiter Behandlungslinie.

Medikamente die entsprechend ihrer Indikation und Limitation eingesetzt werden, werden von den Krankenkassen erstattet.

In der Onkologie werden geschätzte 60% aller Medikamente ausserhalb ihrer Etikette (= **label**) eingesetzt, was als **off-label use** bezeichnet wird.

Ein off-label use liegt bereits dann vor, wenn eine andere als die in der Etikette genannte Dosierung oder ein anderes Dosierungsschema verwendet wird, z.B. statt der täglichen Einnahme einer niedrigen Medikamentendosis eine höhere Dosierung, aber mit Behandlungspausen gewählt wird. Im engeren Sinne spricht man von off-label use immer dann, wenn die Substanz ausserhalb ihrer Indikation oder Limitation eingesetzt wird. In jedem Fall liegt die **Legitimationsverantwortung** beim verschreibenden Arzt.

Orphan bedeutet Waise. **Orphan Disease** werden Erkrankungen genannt, die seltener als bei fünf Patienten pro 10.000 Menschen auftreten. GIST tritt ungefähr bei 1 Patienten auf 100.000 Menschen auf, d.h. in der Schweiz erkranken jedes Jahr insgesamt ungefähr 100 Patienten neu an GIST. Medikamente zur Behandlung dieser seltenen Erkrankungen werden **Orphan Drugs** genannt, bzw. im Orphan Use eingesetzt. Hat ein Medikament bereits eine Zulassung für eine andere Erkrankung und wird für eine Orphan Disease eingesetzt, dann spricht man von einer Orphan Indication für dieses Medikament.

Orphan heissen diese Erkrankungen auch deshalb, weil sich niemand für diese Erkrankungen interessiert und diese wie Waisen behandelt werden. Die geringe Patientenzahl erlaubt keine grossen Studien und einzelne Ärzte haben jeweils keine oder nur einige Patienten. Netzwerke und Selbsthilfegruppen wie bei GIST helfen da, existieren aber nur für wenige Erkrankungen.

Bei den Orphan Diseases kommen regelmässig Medikamente zum Einsatz, die für andere Erkrankungen zugelassen sind, also eine andere Etikette (label) und Indikation haben. Als Beispiel wären hier Nilotinib und Sorafenib zu nennen, die nicht für GIST, aber für CML (Nilotinib)



und Leberzellkrebs (Sorafenib) zugelassen sind. Diese Medikamente werden also off-label bei der Orphan Disease GIST eingesetzt.

Dies erlangt seine Bedeutung für die Frage, ob der Arzt diese Medikamente einsetzen kann und ob die Kosten hierfür von den Kassen erstattet werden. Im Falle GIST hat der Patient es relativ gut. Die Erkrankung ist eine Orphan Disease und daher bezahlt die Kasse bei Fehlen von Behandlungsalternativen alle Medikamente unter der Voraussetzung, dass dieses Medikament in der Schweiz für eine andere Indikation zugelassen ist und es einen wissenschaftlichen Nachweis des Nutzens gibt. Die Entscheidung ob diese Voraussetzungen erfüllt sind, trifft der Vertrauensarzt der jeweiligen Krankenkasse.

Bei häufigen Erkrankungen, wie z.B. Darm-, Brust- und Lungenkrebs ist die Situation anders, was unbedingt zu beachten ist. Hier wird der off-label use von Medikamenten nur im Ausnahmefall genehmigt.

Manche Medikamente stehen den Patienten im Rahmen von Compassionate Use Programmen zur Verfügung. Dies sind meist Medikamente, die eine Zulassung haben, aber deren Kosten-erstattung nicht gesichert ist. Diese Möglichkeit steht leider immer seltener zur Verfügung.

Nicht zugelassene Medikamente und experimentelle Substanzen bedürfen einer Sondergenehmigung der Swissmedic. Unabhängig vom Aufwand der Genehmigungsprozedur stehen diese Medikamente und Substanzen immer seltener zur Verfügung. Der Arzt trägt die Legitimationsverantwortung und der pharmazeutische Hersteller das Risiko, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung erhebliche Nebenwirkungen auftreten können, die verhindern, dass ein an sich gut verträgliches Präparat weiter entwickelt werden kann. Studiensubstanzen stehen ausserhalb der Studie aufgrund von Regelungen zur Studiendurchführung nicht mehr zur Verfügung. Die Patienten, die mit einer bestimmten Substanz behandelt werden „wollen“ oder müssen, müssen daher an der jeweiligen Studie teilnehmen.

Zusammengefasst ist die Situation der Medikamentenversorgung für GIST-Patienten eher günstig. Die Seltenheit der Erkrankung erlaubt den off-label Einsatz neuer Medikamente, wenn ein Nachweis des Nutzens vorliegt und der Vertrauensarzt zustimmt.

Schlusswort und Ausblick von Prof. Dr. med. Urs Metzger

Chefarzt Chirurgie und medizinischer Direktor des Stadtspitals Triemli, Zürich.

Markus Wartenberg bittet Prof. Metzger ein paar Worte zum Tod von Dr. Ulrich Schnorf und der GIST-Selbsthilfegruppe Schweiz zu sagen. Ulrich Schnorf war der erste GIST-Patient von Prof. Metzger.

Persönlich kannte Prof. Metzger Ueli Schnorf seit 20 Jahren ehe er ihn 1993 wegen eines Dickdarmlidens operierte. Bei dieser Operation wurde zufälligerweise ein Tumor im Dünndarm gefunden. Die Diagnose hiess damals Leiomyom, ein gutartiger Tumor. Nach sieben Jahren, im Jahre 2000 hatte Ueli Schnorf eine grosse Metastase im rechten Leberlappen. Es gab noch keine Medikamente und man wusste nichts Definitives über GIST. Nach Absprache wurde der rechte Leberlappen entfernt. Mit den Pathologen wurde gleichzeitig dann der CD 117 KIT analysiert und die Diagnose eines Gastrointestinalen Stromatumors war somit klar. Ein Jahr später kam die zweite Leberoperation. Als ausgebildeter Pharmazeut war Ueli Schnorf an dieser Erkrankung hochinteressiert. Dank seinen Kenntnissen, seinen Beziehungen und dank Compassionate Use erhielt er im Jahre 2001 Glivec. Mit der Dosis von 600mg hielt er seine Lebermetastasen, es waren mehrere kleinere und grössere, absolut im Griff. Gleichzeitig bewegte ihn die Krankheit, die Pharmakologie und auch die Grundlagenforschung über diese



Krankheit derart, dass er fast nur noch für GIST lebte. Mit dem Lebenshaus in Deutschland und der Life-Raft-Group in USA fand er schnell Anschluss. Er erkannte sehr früh, dass es für eine so seltene Erkrankung wichtig ist, dass solchen Patienten geholfen wird. Ueli selber habe festgestellt, dass er wahrscheinlich mehr über GIST wisse, als alle Ärzte die ihn behandelten. Auch heute ist es so, dass der gute Patient der informierte Patient ist, zumindest wenn er eine sehr seltene Erkrankung hat. Dank Internet weiss der Patient in aller Regel mehr, als der ihn behandelnde Arzt. Es ist aber die Aufgabe des behandelnden Arztes, auf den gleichen Wissensstand zu kommen wie sein Patient. Dies würde Ueli Schnorf, wäre er hier, heute unterschreiben.

2007 kam bei Ueli Schnorf ein Lungenkrebs dazu, was ein erster gewaltiger Einbruch war. Es gab zudem einige Komplikationen, doch erholte er sich von dieser Krebsoperation. Eigentlich ging alles ganz gut bis Ende 2008. Im Januar 2009 bekam er immer wieder Fieber. Dies interpretierte er als Grippe. Man suchte verschiedene Ursachen, fand aber keine bakteriellen Erkrankungen. Ueli Schnorf sprach von viraler Erkrankung. Die Frage tauchte auch auf, ob es einen Zusammenhang mit Glivec gab. Das Glivec wurde trotzdem immer weitergeführt. Bis dann Ueli Schnorf Ende Februar, anfangs März wieder ins Triemli eingewiesen wurde. Nach einer Knochenmarkuntersuchung ergab die Diagnose eine dritte bösartige Erkrankung, nämlich die eines Lymphdrüsenkrebses, eines B-Zellen Non-Hodgkin-Lymphoms. Sein Zustand verschlechterte sich zunehmend. In den letzten Wochen wiederholte Ueli Schnorf, dass er keine Operationen mehr wolle und auch keine Chemotherapie. Mit diesem Willen wurde er bis Sonntagabend, dem 15. März 2009 betreut. An diesem Abend verstarb er ruhig und ohne Schmerzen im Beisein von seiner Frau Helga im Triemli Spital.

Ueli Schnorf hat den Vortragenden in mehreren Gesprächen gebeten, sein letztes und wichtigstes Lebenswerk weiterzuführen. Als Chirurg sei das aber nicht so einfach. Mit Ueli's Frau Helga hat er vereinbart, resp. zugesichert, die wissenschaftliche Organisation des nächsten Meetings zu organisieren. Dies würde Ueli Schnorf sicher die grösste Freude bereiten.

Dieses Meeting findet somit am Freitag, 23. April 2010 im Bahnhofbuffet Zürich statt.

Diese Informationsveranstaltung ist für die Patienten, Ärzte und Pharmavertreter wertvoll. An dieser Tradition sollte festgehalten werden. Ueli hat auch realisiert, dass bei Weiterführung dieser Selbsthilfegruppe, diese nicht an eine Einzelperson gebunden sein darf. Dazu braucht es eine Gruppierung. In der Schweiz gründet man dazu einen Verein nach ZGB. Ulrich Schnorf hat das in weiser Voraussicht geplant. Die Vereinsgründung wäre heute vorgesehen gewesen. Ein Statutenentwurf liegt bereits vor. Die Idee ist, einen gemeinnützigen Verein GIST-Selbsthilfegruppe Schweiz zu gründen. Mitglieder sind Patienten, ihre Angehörigen und Personen, die sie dabei unterstützen.

Prof. Metzger hat die Statuten studiert und macht eine Konsultativabstimmung um zu sehen, ob die Anwesenden mit dieser Lösung einverstanden wären. Ziele oder Aufgaben des Vereins wären die Aufrechterhaltung der Website, (Helga Meier zusammen mit Vito Mediavilla, mindest für das nächste Jahr) und die jährliche Durchführung dieser Veranstaltung.

Alle Anwesenden bezeugen durch Handerhebung, dass mit einer Vereinsgründung die Arbeit von Ueli Schnorf fortgesetzt werden soll. Die Vereinsgründung ist somit im nächsten Jahr möglich. Die Statuten werden vorzeitig zugesendet. Über die Höhe des Mitgliederbeitrags wird die Mitgliederversammlung zu gegebener Zeit abstimmen. Alles wird nun so vorbereitet und der Statutenentwurf wird allen rechtzeitig zugesendet. Der Entwurf wird mit einem Juristen vorbesprochen.



Prof. Metzger hat sich über den Inhalt des nächsten Meetings bereits Gedanken gemacht. Themen aus Sicht des Patienten wären z.B.:

- Coping: Wie verarbeitet man eine solche Krankheit?
- TKI und Schmerzmittel, Interaktionen
- Neuigkeiten aus der Grundlagenforschung
- eine Übersicht über aktuelle Medikamente oder solche in der Pipeline. Ob jetzt off-label-use oder schon zugelassen
- operieren, ja oder nein oder wann; adjuvante Therapie oder was mache ich mit einem operierten GIST?

Abschluss der Veranstaltung

Markus Wartenberg dankt herzlich im Namen der GIST-Selbsthilfegruppe Schweiz:

- den Referenten, die alle ohne Honorar gearbeitet haben, für die sehr interessanten und für uns wichtigen Ausführungen.
- Prof. Urs Metzger für sein Schlusswort
- allen Teilnehmenden für ihr Kommen und die aktive Mitarbeit.
- den Vertretern der Firmen Novartis Pharma Schweiz und Pfizer Schweiz, sowie Bristol Myers Squibb Schweiz, für ihr Interesse am heutigen Treffen und für die finanzielle Unterstützung, die uns die Durchführung unserer Aktivitäten ermöglichen. Verdankt wird auch die langjährige Zusammenarbeit der Firmen mit der GIST-Gruppe Schweiz.
- den Simultan-Übersetzern / Dolmetschern Frau Susanne Blach und Herrn Chaime Calvé für die professionelle Simultan-Übersetzung.
- Herrn Alois Imfeld von der Firma Bluetrac, für die einwandfreie Tontechnik.
- der Firma Candrian Catering und Frau Petra Diethelm für die ausgezeichnete Organisation.

Termin 7. Treffen der GIST Selbsthilfegruppe Schweiz

Freitag, 23. April 2010, Bahnhofbuffet Zürich

Bitte reservieren Sie sich dieses Datum!!

Künftiges Programm für das nächste Jahr (Sept. 2009 bis August 2010):

Aufgrund der Stellungnahmen der Teilnehmenden seit der Tagung von 2008 wird das 7. Treffen vom 23.4.2010 ähnlich gestaltet.

Dank der Vernetzung im Global GIST-Network mit dem Lebenshaus, der Life Raft Group und anderen Organisationen, der guten Zusammenarbeit mit den GIST Experten international und den Pharma-Firmen, welche auf GIST forschen und entwickeln, sind wir immer über das Neueste bei GIST auf dem Laufenden. Wir werden Sie weiterhin darüber periodisch informieren.

Insbesondere die Zusammenarbeit mit Markus Wartenberg und dem Lebenshaus ist sehr wichtig und nützlich. Als Schweizer Landesgruppe des Lebenshauses werden wir uns weiterhin vor allem um unsere Schweizer Mitglieder, die Experten und die Pharma-Firmen in der Schweiz kümmern. Den Austausch mit dem Lebenshaus pflegen wir ständig und Sie erhalten die Informationen des Lebenshauses direkt per Post.



Alle wichtigen Unterlagen, die unseren Mitgliedern der GIST-Selbsthilfegruppe Schweiz verteilt werden, lassen wir von einer Übersetzungsagentur, die sehr professionell arbeitet (Clipper Übersetzungen Zürich AG), auf Französisch übersetzen. Unterlagen vom Lebenshaus und von der Life Raft Group, von Firmen oder Kliniken (z.B. CHUV) die für uns sehr wichtig sind, stellen wir in geeigneter Fassung in Deutsch und Französisch bereit und verteilen sie per Post oder e-mail attachment. Wir stellen sie auch in unsere Website, die bekanntlich in deutscher und französischer Sprache geführt wird. Dabei informieren wir das Lebenshaus immer und die Life Raft Group in besonderen Fällen mit Kopie.

Denn niemand ist allein mit GIST...

Eine unserer wichtigsten Aufgaben ist es, mit möglichst vielen GIST Patienten in der Schweiz in Kontakt zu kommen. Wir bitten unsere Mitglieder, aber auch die Experten und Ärzte und die Pharmazeutischen Firmen, Patienten wo immer möglich auf die GIST-Selbsthilfegruppe Schweiz aufmerksam zu machen.

Freundliche Grüsse

Helga Meier Schnorf
GIST-Selbsthilfegruppe Schweiz
Stereoweg 7, 6300 Zug
Tel. +41 (0)41 710 80 58
FAX +41 (0)41 710 80 78
ulrich.schnorf@bluewin.ch
www.gastrointestinale-stromatumoren.com

Persönliche Verdankung von Helga Meier Schnorf:

Ein ganz persönlicher Dank geht an Dr. Michael Montemurro, CHUV Lausanne, der mir bei der Erstellung dieses Protokolls mit grossem Zeitaufwand fachliche Hilfe leistete. Seine Vorträge hat er alle in deutscher Sprache verfasst und zur Verfügung gestellt. Weiter wird Dr. Montemurro zusammen mit Prof. Metzger im neu zu gründenden Verein mitwirken und mithelfen, das Programm 2010 zu gestalten.

Danke auch für die Zusammenfassungen von Dr. Widmer und Dr. Bauer.

Herzlichen Dank auch Prof. Urs Metzger für seine immense persönliche Unterstützung, das sehr schöne, berührende Abschlusswort und seine federführende Rolle in der geplanten Vereinsgründung, bei den Zielsetzungen und dem neuen Programm 2010.

Danke auch den Referenten Prof. Dirnhofer, Dr. Widmer, Dr. Bauer, Dr. Montemurro, V. Mediavilla und M. Wartenberg für ihre Teilnahme, die Referate und ihre teilnehmenden Worte. Markus Wartenberg gilt ein zusätzlicher Dank für die exzellente Moderation des Anlasses.

Ein herzliches Dankeschön geht an die Regionalleiter und alle Mitglieder und Angehörigen der GIST-Selbsthilfegruppe Schweiz sowie an die Vertreter der erwähnten Pharmafirmen für ihre Teilnahme und sonstige Unterstützung.

Helga Meier