

### Session 3 / Established Therapeutic Compounds

**Herr Professor Schrappe**, Sie sind ärztlicher Direktor der Universitätskinderklinik Kiel, Leiter der Studiengruppe für akute lymphatische Leukämie im Kindes- und Jugendalter in Deutschland sowie Vorsitzender einer der weltweit renommiertesten Kinderkrebs-Forschungsvereinigungen....

1. Warum sind bei Krebserkrankungen von Kindern die Überlebensraten von über 75% höher als bei Erwachsenen, die bei über 50% liegen? Gibt es Unterschiede in der Behandlung, und wenn ja, weshalb?

Es gibt Unterschiede. Aber die Gründe für diese Unterschiede sind vielfältig. Es hat mit der Art von Krebserkrankungen, die wir bei Erwachsenen finden und die wir bei Kindern finden, zu tun. Viele Krebsarten des Erwachsenen gibt es bei Kindern gar nicht und umgekehrt gibt es Krebsarten bei Kindern, die es wiederum bei Erwachsenen nicht gibt. Bestimmte Krebsarten bei Kindern, wissen wir heute, entstehen in utero und brechen deswegen auch bereits im Säuglingsalter aus. Das sind die sogenannten embryonalen Tumoren. Diese sieht man bei Erwachsenen fast nicht. Umgekehrt sind die Krebsarten bei Erwachsenen, wie z.B. das Lungenkarzinom, der Raucherkrebs, oder das Magenkarzinom bei Kindern überhaupt nicht existent. Diese Krebsarten haben sehr viel mit der Umwelt und mit dem, was wir im Laufe des Lebens an Giften in uns aufnehmen, zu tun. Insofern muss man in der Diskussion bei diesen Unterschieden besonders aufs Detail achten.

Ihre Frage bezieht sich aber auch auf die Qualität der Behandlung.

Qualität von Behandlungen definiert sich natürlich einmal durch die eingesetzten Methoden, Medikamente, Bestrahlung, Operation. Aber es hat auch viel damit zu tun, ob eine Behandlung umsetzbar ist, ob sie auf die Bedürfnisse des Patienten eingeht. Und wenn man dort Behandlungsprotokolle für Erwachsene mit solchen von Kindern vergleicht, also bei vergleichbaren Erkrankungen, dann, das haben Studien der letzten Jahre aus Europa gezeigt, findet man zum Teil eklatante Unterschiede und deswegen ist es sehr interessant, dass jetzt ganz aktuell sich viele Studiengruppen zusammengeschlossen haben, um diese Unterschiede genau zu studieren und um zu klären, ob es an der Biologie liegt oder ob nicht doch in der Qualität der Therapie Unterschiede herausgefiltert werden können, die man überkommen kann, die man hinter sich lassen kann, um dann auch die Therapieergebnisse bei Erwachsenen mit vergleichbaren Krebserkrankungen oder Leukämieerkrankungen auf das Niveau zu bekommen, wie wir sie heute bei Kindern kennen.

## 2. Die Überlebensraten bei Kinderkrebs sind in den letzten Jahrzehnten stark gestiegen, obwohl kaum neue Medikamente zugelassen wurden. Worauf beruhen die stark gesteigerten Überlebensraten?

Dieser deutliche Anstieg, der von Ihnen hier angenommen und auch zu Recht beschrieben wird, bezieht sich insbesondere auf die erste Hälfte dieser drei Jahrzehnte. Das war in der Tat so, dass in den 70er und 80er Jahren der Anstieg der Heilungsraten am höchsten war. Seitdem bewegen wir uns eigentlich immer mehr auf ein gewisses Plateau zu. Das muss uns als Kinderonkologen und Ärzte natürlich etwas besorgen, dass es nicht mehr so ohne Weiteres möglich ist, die Heilungsrate von 60 auf 70% anzuheben wie es vielleicht vor 20, 30 Jahren war, als es möglich war, die Heilungsrate von 20 auf 50% zu bewegen. Denn wir stecken ja auch in einem Dilemma: wenn die Heilungsraten erst einmal auf einem hohen Niveau sind, besteht natürlich die Gefahr, dass durch Änderungen an der Therapie, auch unter Umständen durch Einsatz anderer Medikamente, die Heilungsraten wieder schlechter werden. Insofern geht es jetzt ums Feintuning. Wenn man diese Überlebensraten weiter verbessern will, muss man nicht nur versuchen, neue Medikamente einzuführen, von denen es in der Tat nur sehr wenige gibt, sondern auch die Therapie so zu gestalten, dass die Nebenwirkungen für die behandelten Kinder und Jugendlichen nicht ausufern, dass man hier auf das richtige Maß achtet und dass man auch die Langzeitwirkungen dieser Therapien im Auge behält.

## 3. Was verstehen Sie genau unter „Feintuning“? Worauf beruhen die tatsächlichen Sprünge, die in den 70- und 80-er Jahren zu verzeichnen waren?

Feintuning meint in diesem Fall bessere, intelligenterere Kombination von Wirkstoffen. Bei einzelnen Tumorarten war es nicht nur die Kombination von Medikamenten, sondern war es auch die intelligente Kombination von medikamentöser Therapie, Bestrahlung und Operation. Grundsätzlich kann man sagen, dass die Weiterentwicklung im pharmakologischen Verständnis – wie wirkt eine Substanz X bei einem Individuum –, dass dieses Verständnis enorm zugenommen hat. Dazu hat die Wissenschaft der Pharmakogenetik beigetragen: jeder Mensch ist unterschiedlich genetisch ausgestattet, was die Stoffwechselverarbeitung eines Medikaments anbelangt, und das hat man vor 20 Jahren überhaupt nicht gekannt, oder nur erahnt. Heute kann man diese Faktoren einzeln entschlüsseln und in die Therapieplanung miteinbeziehen, also der wesentliche Fortschritt war sicherlich die Kombinationstherapie und mein Punkt ist, diesen Fortschritt werden wir nicht ohne Weiteres reproduzieren können, indem wir weitere Medikamente dazulegen, sondern wir müssen die Kombination bezogen auf das Individuum verfeinern, d.h. wir müssen auch die Genetik des einzelnen Patienten in diese Entscheidungsfindung miteinbeziehen.

#### 4. Weshalb laufen die Krebsbehandlungen von Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen in klinischen Studien ab und wie sehen diese Studien aus?

Es gibt ja sehr unterschiedliche Formen von klinischen Studien. Es gibt die klinische Studien, die sogenannten Phase-I-Studien, wo ganz neue Wirkstoffe erprobt werden. Da haben wir jetzt ganz aktuell in Europa eine wesentliche Änderung der Gesetzgebung. Firmen, die heute einen neuen Wirkstoff auf den Markt bringen wollen, sind jetzt verpflichtet, Wirkstoffe auch auf ihre Tauglichkeit hin zu überprüfen, ob sie für Kinder geeignet sind und ob sie auch eine vergleichbare oder dieselbe Erkrankung bei Kindern besser heilen können. Das ist ein Modell, wie es in Amerika schon seit einigen Jahren jetzt in Gebrauch ist. Die Firmen profitieren davon auch unmittelbar, denn wenn sie dieses machen, wenn sie diese pädiatrische Lizenzierung beantragen, dann können sie ihr Produkt auch länger exklusiv vermarkten. Das ist also ein wesentlicher Fortschritt, wenn es um neue Substanzen geht. Wir haben darüber hinaus in der Krebstherapie von Kindern etwas, um was uns viele andere Bereiche der Onkologie beneiden, nämlich die sogenannten Therapie-Optimierungs-Studien (TOS). Hier wird Krebs mit Wirkstoffen behandelt, die inzwischen eigentlich schon lange bekannt sind, die wie ich schon ausgeführt habe, nur besser kombiniert werden, als man dies früher vielleicht getan hat und dadurch die Potenz des einzelnen Wirkstoffs nochmals erheblich steigern kann. Diese TOS sind eigentlich der beste verfügbare Standard der Therapie. Wir sind besorgt, ob die seit 3 Jahren existierende europäische Gesetzgebung es uns erlauben wird, auch zukünftig diese Art von Studien durchzuführen. In diesen Studien werden, ich betone es jetzt noch einmal, nicht neue Substanzen geprüft, sondern Therapieprinzipien geprüft. Ist es besser, Substanz 123 zu kombinieren als Substanz 456; Substanz 1 bis 6 sind alle zugelassen, aber die Kombinationen sind so nicht erprobt worden und dieses wird auch nicht im freien Raum gemacht. Diese Studien unterliegen strengsten Sicherheitsvorkehrungen. Einmal natürlich durch die Fachgesellschaft, durch die Studiengruppe selbst, aber auch durch externe Berater und Committees, die die Sicherheit der Patienten primär im Auge haben. Selbstverständlich wird eine Studie immer von einer Ethikkommission begleitet und befürwortet werden müssen. Das ist korrekt und muss auch so sein, denn die Patientensicherheit steht ganz oben an. Aber bei allen Bedingungen für gute Patientensicherheit dürfen wir nicht vergessen, dass wir es mit einer Erkrankung zu tun haben, die unbehandelt und falsch behandelt obligat zum Tode führt.

#### 5. Sie haben erwähnt, dass Sie besorgt sind, dass aufgrund der europäischen Gesetzgebung dieses Erfolgskonzept, die TOS weiterzuführen, gefährdet ist. Was müsste passieren, um dieses Erfolgskonzept zu untermauern?

Diese Gesetzgebung hat eigentlich ein sehr vernünftiges Ziel im Auge, nämlich die Verbesserung der Patientensicherheit. Das unterstützt jeder pädiatrische Onkologe

mit Sicherheit. Trotzdem können wir beobachten, dass, seitdem diese EU-Direktive 2001 in nationales Recht umgesetzt ist, erstens die Umsetzung für nationales Recht in Europa sehr unterschiedlich gehandhabt wird - das erstaunt einen als Laie der Gesetzgebung – und zweitens, dass die Umsetzung dann bei entsprechenden Studienvorschlägen und Therapieprotokollen extreme Schwierigkeiten aufweist, insbesondere bürokratischer Art. Was wir als Kinderonkologen bemängeln, ist vorwiegend, dass wir es jetzt mehr mit bürokratischen Hindernissen zu tun haben als mit inhaltlichen Fragestellungen. Eigentlich verstehen wir unsere Aufgaben so, Therapiequalität und Therapieergebnisse zu verbessern und nicht, ob wir unsere Studienprotokolle auf vielen hunderten von Seiten so adaptieren, dass sie den Checklisten der Genehmigungsbehörden entsprechen.