

Technische Universität München
Kinderklinik und Poliklinik der TU München
Prof. Dr. Stefan Burdach

**Evidenzbasierte Evaluierung
zielgerichteter Arzneimittel in der
Behandlung von Kindern und jungen
Erwachsenen mit soliden Tumoren**

Nicola Isabelle Hanna Greulich

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Stefan Burdach
2. Prof. Dr. Ulrich Keller

Die Dissertation wurde am 07.11.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.2017 angenommen.

Für meine Eltern

VORWORT

„Krebskinder sind die Nebenwirkung der unermüdlichen Mutation, die die Vielfalt des Lebens auf der Erde ermöglicht.“ Die Worte der sechzehnjährigen Hazel sind hart und sachlich. Hazel ist selbst ein Krebskind. *„Mit dreizehn die Diagnose Schilddrüsenkrebs, Stadium IV. (...) Der Krebs sei unheilbar, sagte man uns. Ich hatte eine Operation mit dem schönen Namen „radikale Neck-Dissection“, die ungefähr so angenehm ist, wie sie klingt. Und dann Bestrahlung. Und dann haben sie irgendeine Chemo gegen die Metastasen in meiner Lunge ausprobiert. Die Metastasen gingen zurück, dann wuchsen sie wieder.“* Ein neuartiges Medikament hilft, die Metastasen unter Kontrolle zu halten. Es verschafft Hazel Zeit, jedoch keine Heilung. Sie ist abhängig von einer Sauerstoffflasche am Tag, einem BiPAP-Gerät in der Nacht und regelmäßigen Thoraxdrainagen.

Auf Wunsch ihrer Mutter besucht sie eine Selbsthilfegruppe für Krebskinder. *„Der Grund, aus dem ich zur Selbsthilfegruppe ging (...): Ich wollte meine Eltern glücklich machen. Denn es gibt nur eins auf der Welt, das ätzender ist, als mit sechzehn an Krebs zu sterben, und das ist, ein Kind zu haben, das an Krebs stirbt.“*

In der Gruppe trifft sie auf Augustus, 17, Osteosarkom. Sie verliebt sich in ihn, die beiden werden ein Paar. Augustus' Prognose ist gut. Doch *„das Osteosarkom alias Knochenkrebs [beißt] manchmal ein Stück von dir ab, um dich zu kosten. Dann, wenn du ihm schmeckst, holt es sich den Rest.“* Augustus schmeckt ihm.

Hazel und Augustus sind fiktive Charaktere aus dem Jugendroman „Das Schicksal ist ein mieser Verräter“ des US-amerikanischen Schriftstellers John Green. Doch ihre Geschichte spiegelt das Schicksal vieler solcher Krebskinder und ihrer Familien wider. Wenngleich die Therapieoptionen und Prognosen für Kinder mit Krebserkrankungen sich stetig verbessern, so bleibt Krebs dennoch die häufigste krankheitsbedingte Todesursache bei Kindern über einem Jahr in Europa [Smith, Reaman 2015; Vasal et al. 2013].

Das Ziel, schwerkranken Kindern und ihren Familien Hoffnung und nach Möglichkeit Heilung zu schenken, war für mich nicht nur der Grund für meinen Weg in die Pädiatrie, sondern auch für die Wahl des Themas meiner Dissertation.

(aus „Das Schicksal ist ein mieser Verräter“ von John Green, Deutsche Erstausgabe, erschienen 07/2012 im Carl Hanser Verlag)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
	1.1 Hintergrund	1
	1.2 Zielsetzung	2
2	Methoden	4
	2.1 Definitionen und Strategie der Literaturrecherche	4
	2.1.1 Definition Zielgerichtete Arzneimittel	4
	2.1.2 Strategie der Literaturrecherche	4
	2.2 Delphi-Umfrage	5
	2.2.1 Definition	5
	2.2.2 Kriterien zur Auswahl der Experten	5
	2.2.3 Erste Phase der Delphi-Umfrage	7
	2.2.4 Zweite Phase der Delphi-Umfrage	7
3	Ergebnisse	9
	3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche	9
	3.2 Auswertung der Delphi-Umfrage	10
	3.2.1 Erfahrungsverteilung in der ersten Runde der Delphi-Umfrage	10
	3.2.1.1 Deskriptive Statistik	10
	3.2.1.2 Angaben zur Toxizität der einzelnen Medikamente	12
	3.2.2 Auswertung der zweiten Runde der Delphi-Umfrage	14
	3.2.2.1 Kriterien für die Auswahl der Medikamente für die zweite Runde	14
	3.2.2.2 Imatinib	14
	3.2.2.2.1 Allgemeine Informationen	14
	3.2.2.2.2 Ergebnisse der Expertenbefragung	15
	3.2.2.3 Bevacizumab	16
	3.2.2.3.1 Allgemeine Informationen	16
	3.2.2.3.2 Ergebnisse der Expertenbefragung	17
	3.2.2.4 Rapamycin	18
	3.2.2.4.1 Allgemeine Informationen	18
	3.2.2.4.2 Rapamycin im Rahmen des RIST-Protokolls	19
	3.2.2.4.3 Rapamycin unabhängig vom RIST-Protokoll	20
	3.2.2.5 Dasatinib	21
	3.2.2.5.1 Allgemeine Informationen	21
	3.2.2.5.2 Ergebnisse der Expertenbefragung	22
	3.2.2.6 Thalidomid	22
	3.2.2.6.1 Allgemeine Informationen	22
	3.2.2.6.2 Ergebnisse der Expertenbefragung	23
	3.2.2.7 Sorafenib	24
	3.2.2.7.1 Allgemeine Informationen	24
	3.2.2.7.2 Ergebnisse der Expertenbefragung	25
	3.2.2.8 Sunitinib	25
	3.2.2.8.1 Allgemeine Informationen	25
	3.2.2.8.2 Ergebnisse der Expertenbefragung	26
	3.2.2.9 Vorinostat	26
	3.2.2.9.1 Allgemeine Informationen	26
	3.2.2.9.2 Ergebnisse der Expertenbefragung	27

4	Diskussion	28
4.1	Diskussion der Ergebnisse	28
4.2	Probleme beim Einsatz zielgerichteter Arzneimittel in der Pädiatrie	34
4.2.1	Fehlen von Biomarkern	34
4.2.2	Inhibition embryonaler Signalwege bei Kindern	34
4.2.3	Zulassung von Medikamenten aus der Erwachsenenmedizin bei Kindern	35
4.3	Perspektiven und Ziele für die Zukunft	36
5	Zusammenfassung	37
6	Literaturverzeichnis	39
7	Appendix	47
7.1	Tabelle 1 Übersicht über die potentiell für den Einsatz bei Kindern geeigneten zielgerichteten Arzneimittel (Ergebnisse der Literaturrecherche 2010)	47
7.2	Tabelle 2: Liste der semi-quantitativen Parameter und Bewertungskriterien, die in der Delphi-Umfrage verwendet wurden	53
7.3	Tabelle 3: Zusammenfassung der Expertenberichte aus der zweiten Runde der Delphi-Umfrage	54
7.4	Institutliste	57
7.5	Fragebogen der ersten Runde der Delphi-Umfrage	61
7.6	Fragebogen der zweiten Runde der Delphi-Umfrage	65

Abkürzungen

ATP	Adenosintriphosphat
CEL	Chronische Eosinophile Leukämie
CHO	Chinese Hamster Ovary
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Effects
EMA	European Medicines Agency
GIST	Gastrointestinaler Stroma-Tumor
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HDAC	Histondeacetylase
HES	Hypereosinophiles Syndrom
mPNST	Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor
mTOR	mammilian target of rapamycin
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
Ph+ ALL	Philadelphia-Chromosom-positive akute lymphatische Leukämie
PIP	Pediatric Investigation Plan
pPNET	Peripherer primitiver neuroektodermaler Tumor
RIST	Rapamycin, Irinotecan, Sprycel® (Dasatinib), Temozolomid
stPNET	supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization
ZAM	Zielgerichtete Arzneimittel
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Prognose für Kinder und junge Erwachsene mit Krebserkrankung hat sich in den letzten Jahrzehnten dank der laufenden Optimierung multimodaler und „multiagent“ Therapien, die weltweit von vielen verschiedenen Organisationen durchgeführt werden, erheblich verbessert [Burdach, Jürgens 2002]. Trotz der Anwendung von Therapien mit erheblicher Toxizität kann ein langfristiges Überleben nicht für alle Patienten erreicht werden [Burdach, Jürgens 2002; Hero et al. 1997; Staeger et al. 2003; Suttorp et al. 2009]. Betrachtet man die Statistiken der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, so sind die Heilungschancen für junge Patienten mit soliden Tumoren im Vergleich zu leukämiekranken Kindern im Allgemeinen wesentlich schlechter [siehe Website der GPOH: http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/index_ger.html]. Entsprechend weit verbreitet ist die Ansicht, dass neue und vor allem nebenwirkungsärmere Medikamente vonnöten sind, um die Toxizität der Therapien zu reduzieren und letztendlich die Prognose weiter zu verbessern [Khanna, Helman 2006].

Das Fachwissen über onkogene Signalwege und die ihnen zugrundeliegenden Mechanismen, die das Tumorwachstum und die Metastasierung steuern, hat sich in den letzten Jahren rapide weiterentwickelt [Lichtman 2008]. Trotz dieser großen Fortschritte in der Entwicklung von zielgerichteten Arzneimitteln (im Folgenden ZAM) gibt es nur wenige klinische Studien, in denen ZAM zusätzlich zu konventionellen Therapieschemata bei Kindern und jungen Erwachsenen verabreicht werden

[Corbacioglu 2010; Houghton 2010; Khanna, Helman 2006]. Darüber hinaus existieren nur wenige zuverlässige Biomarker, die Hinweise auf die Wirksamkeit von ZAM geben können [Khanna, Helman 2006; Staeger et al. 2003]. Der daraus folgende Mangel an Erfahrung mit ZAM hält pädiatrische Onkologen möglicherweise davon ab, diese innovativen Medikamente einzusetzen. Da mit einer konventionellen Chemotherapie jedoch bei einer bedeutenden Anzahl an Patienten keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann [Burdach, Jurgens 2009; Hero et al. 1997], muss die wissenschaftliche Gemeinschaft sich mit der Frage beschäftigen, wie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ZAM und sogenannten „orphan drugs“ (Arzneimittel für seltene Krankheiten) bei Krebserkrankungen im Kindesalter beurteilt werden können [Khanna, Helman 2006].

1.2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, durch eine umfassende Recherche der Fachliteratur diejenigen bereits erhältlichen ZAM zu identifizieren, die für die Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit soliden Tumoren in Erwägung gezogen werden können. Zusätzlich befragte die Autorin der Dissertation eine ausgewählte Gruppe von Experten der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) mithilfe eines Papier-basierten Fragebogens in einer modifizierten Delphi-Umfrage zu ihren Erfahrungen mit ZAM, um diese zu sammeln und zusammenzufassen. Unter 30 potentiell geeigneten Medikamenten konnten Imatinib, Bevacizumab und Rapamycin als diejenigen identifiziert werden, die am häufigsten Anwendung finden. Zusätzlich wurde eine Übersicht der berichteten unerwünschten Nebenwirkungen und der Wirksamkeit der acht ZAM erstellt, die am

häufigsten eingesetzt wurden. Diese soll Onkologen helfen, die diese Medikamente bei Kindern und jungen Erwachsenen mit soliden Tumoren anwenden möchten.

2 Methoden

2.1 Definitionen und Strategie der Literaturrecherche

2.1.1 Definition Zielgerichtete Arzneimittel

Zielgerichtete Arzneimittel finden sich in biologischen medizinischen Produkten (biologicals) wie zum Beispiel monoklonalen Antikörpern oder mammalian target of rapamycin (mTOR) Inhibitoren, sowie in manchen synthetisch hergestellten Substanzen wie kleinmolekularen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), Histondeacetylase- (HDAC-) Inhibitoren und Proteasomeninhibitoren.

2.1.2 Strategie der Literaturrecherche

Ziel der Suchstrategie war es, alle randomisierten Studien und alle laufenden präklinischen Forschungsprojekte zum Einsatz von ZAM in der Therapie solider Tumoren zu finden, die zwischen Januar 1980 und September 2010 veröffentlicht wurden. Basis der vorliegenden Arbeit war eine Computer-basierte Recherche innerhalb der National Library of Medicine electronic database (MEDLINE/PubMed) im Oktober 2010. Die Validität der einzelnen Studien wurde anhand der veröffentlichten Richtlinien beurteilt [Cook et al. 1997].

Alle geeigneten ZAM wurden in eine Excel Tabelle (Microsoft) eingetragen, die Informationen zu ihren biologischen Eigenschaften, Wirkungsmechanismen, applizierten Dosierungen und beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen wurden den Fachartikeln entnommen und gegebenenfalls ergänzt durch Daten von den

Internetseiten der EMA (European Medicines Agency) und der betreffenden Pharmafirmen (**Appendix Tabelle 1**) sowie durch pharmazeutische Details aus der „Roten Liste“ (Version von 2010).

2.2 Delphi-Umfrage

2.2.1 Definition

Die Delphi-Methode ist ein qualitatives Forschungsinstrument, das normalerweise für die Entwicklung bzw. Erstellung eines Expertenkonsenses verwendet wird [Jones, Hunter 1995]. Sie wurde auch in der Vergangenheit schon in der pädiatrischen Onkologie eingesetzt [Zebrack et al. 2004]. Ein Experte wird anhand seines Wissens über ein bestimmtes Fachgebiet und seiner Fähigkeit, eine umfassende Expertise zu einem bestimmten Thema zu geben, definiert. Eine Delphi-Umfrage besteht in der Regel aus mehreren Phasen. Die Fragen jeder nachfolgenden Phase hängen von den Antworten der vorherigen Phase ab. Ein Konsens kann dadurch erreicht werden, dass die Antworten in eine Rangfolge gebracht und anhand ihrer Attribute zum Grad der Wichtigkeit quantifiziert werden [Jones, Hunter 1995]. Im Rahmen dieser Dissertation nahmen Mitglieder des Expertengremiums an der Delphi-Umfrage teil, indem sie zwei aufeinander folgende Fragebögen beantworteten.

2.2.2 Kriterien zur Auswahl der Experten

In der vorliegenden Studie wurde eine modifizierte Delphi-Umfrage [Zebrack et al. 2004] verwendet, um Experten zu befragen, die unter den 984 Mitgliedern der

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH; Stand September 2010) nach den folgenden neun Kriterien ausgewählt wurden:

- Mitgliedschaft in der GPOH
- Approbation als Arzt durch die entsprechende legislative Behörde
- Anstellung an einem Krankenhaus, das die Qualitätskriterien der GPOH erfüllt (siehe www.kinderkrebsinfo.de)
- Keine Anstellung an dem für die Studie verantwortlichen Institut
- Spezialisierung auf pädiatrische Onkologie und Hämatologie nach den Richtlinien der GPOH
- Mindeste Position in der Klinik: Oberarzt/Oberärztin
- Minimaler akademischer Grad: Privatdozent/Privatdozentin
- Hirsch- (h-) Index > 10 Ende August 2010, bezogen auf das ISI Web of Knowledge ®
- Kein weiterer ausgewählter Experte an der gleichen Klinik

Das Delphi-Experten-Panel bestand aus 46 Spezialisten (4,7% aller GPOH-Mitglieder; Stand September 2010) von verschiedenen Instituten für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie in Deutschland und Österreich (**Appendix 4**).

2.2.3 Erste Phase der Delphi-Umfrage

In der ersten Phase der Befragung erhielten die Teilnehmer auf dem Postweg einen Fragebogen mit dreißig verschiedenen Wirkstoffen, die potentiell für die Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit soliden Tumoren geeignet sein sollten (**Appendix Tabelle 1**). Die Experten wurden gefragt, ob sie diese Medikamente schon einmal in dieser Patientengruppe eingesetzt hatten. Im Falle einer positiven Antwort sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit der einzelnen Medikamente semiquantitativ beurteilt werden.

Ziel der ersten Phase der Umfrage (09/2010 bis 11/2010) war es, die durchschnittliche Erfahrung mit ZAM beurteilen zu können, unabhängig von den Tumorentitäten oder der Zahl der Patienten. Die durchschnittliche Verträglichkeit und Wirksamkeit wurden anhand der WHO-Richtlinien zur Evaluation des Ansprechens auf eine Therapie und in Analogie zu den Common Terminology Criteria for adverse effects (CTCAE v4.03, siehe <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>) (**Appendix Tabelle 2**) bewertet.

2.2.4 Zweite Phase der Delphi-Umfrage

Basierend auf den Daten aus der ersten Runde wurden die acht am häufigsten eingesetzten ZAM (diejenigen mit mehr als fünf Rückmeldungen für das jeweilige Medikament) für die zweite Phase der Umfrage (12/2010 bis 03/2011) ausgewählt. Nur Experten, die Erfahrungen mit mindestens einem dieser Medikamente angegeben hatten, wurden in die zweite Runde eingeschlossen. Sie wurden nun gebeten, ihre Erfahrungen zu jedem einzelnen Patienten zu dokumentieren. Für

jeden Patienten wurden Informationen zu Alter und Geschlecht, Tumorentität und Stadium der Erkrankung sowie zur Zeit der Behandlung und zu möglichen Kombinationstherapien erfragt. Eine deskriptive statistische Datenanalyse wurde mittels Excel (Microsoft) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Dreißig ZAM scheinen für die Behandlung von Kindern mit soliden Tumoren geeignet. Eine umfangreiche Literaturrecherche ergab dreißig verschiedene ZAM, die entweder schon in klinische Studien eingeschlossen wurden oder als sogenannte orphan drugs verwendet und in Fallstudien erwähnt wurden [Amato et al. 2009; Andersson, Aman 2008; Aplenc et al. 2011; Bailey et al. 2006; Beaudry et al. 2008; Berardi et al. 2010; Blaney et al. 2004; Blum et al. 2009; Blumenschein et al. 2008; Bond et al. 2008; Chugh et al. 2009; Cohen et al. 2008; Engel et al. 2008; Eskens et al. 2009; Giles et al. 2006; Glade-Bender et al. 2008; Gore et al. 2008; Greenberg, Cheresch 2009; Grunewald et al. 2010; Hagenbuchner et al. 2010; Jakacki et al. 2008; Janeway et al. 2009; Knapper et al. 2006, Kumar et al. 2004; Maki et al. 2009; Mita et al. 2008; Morabito et al. 2009, Mühlethaler-Mottet et al. 2008; Piekarz et al. 2009, Pollack et al. 2011; Pressey et al. 2010; Ramalingam et al. 2009; Sleijfer et al. 2009; Socinski et al. 2009; Spunt et al. 2011; Vansteenkiste et al. 2008; Verneris et al. 2005; Wilhelm et al. 2011; Zage et al. 2011; Zage et al. 2010; Zhu et al. 2007]. Eine Zusammenfassung der verfügbaren biologischen, pharmazeutischen und klinischen Daten dieser Medikamente ist in **Appendix Tabelle 1** dargestellt, zu den im Rahmen dieser Dissertation ausführlicher behandelten Arzneimitteln finden sich die entsprechenden Informationen außerdem in den jeweiligen Abschnitten unter 3.2.2.

3.2 Auswertung der Delphi-Umfrage

3.2.1 Erfahrungsverteilung in der ersten Runde der Delphi-Umfrage

3.2.1.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt 24 der 46 (52,2 %) Experten, die eingeladen wurden, an der Delphi-Umfrage teilzunehmen, antworteten in der ersten Runde. Die meisten von ihnen (91,7 %) hatten Erfahrungen mit mindestens zwei ZAM. Interessanterweise berichteten 54,2 % der Experten, schon mindestens fünf verschiedene ZAM eingesetzt zu haben, was dafür spricht, dass diese neuen Medikamente bereits in einer beachtlichen Zahl an Zentren eingesetzt werden (**Abb. 1a**).

Betrachtet man die Verteilung der Erfahrungswerte unter den sechs verschiedenen Gruppen von ZAM, so zeigt sich, dass Experten am häufigsten Erfahrung mit TKI (21/24 Experten, 87,5 %) hatten, gefolgt von monoklonalen Antikörpern und mTor-Inhibitoren (beide 17/24 Experten, 70,8 %), während nur ein geringer Teil der Experten Erfahrungen mit HDAC-Inhibitoren (25 %) und anderen Klassen von ZAM angab (**Abb. 1b**).

Abbildung 1

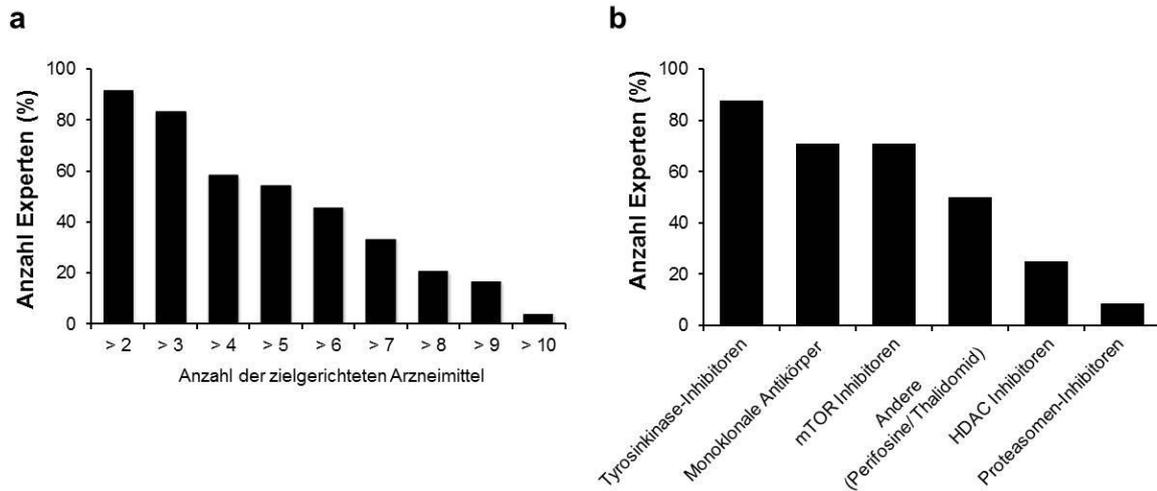
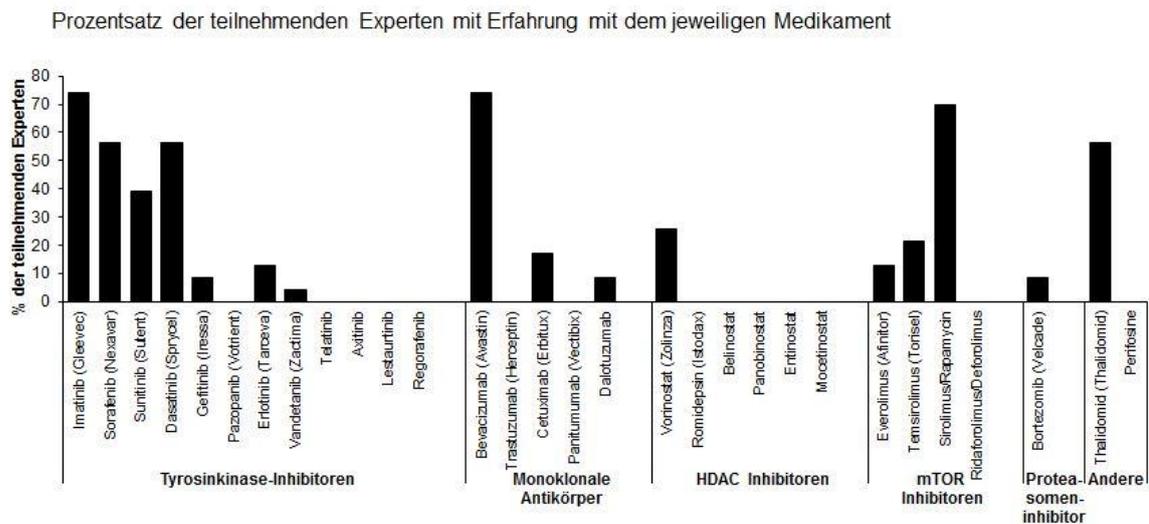


Abb. 1 Prozentualer Anteil der Experten mit Erfahrung: **a** Anteil der Experten mit Erfahrung mit mindestens der genannten Anzahl an ZAM. **b** Anteil der Experten mit Erfahrung mit der jeweiligen Gruppe von ZAM. (adaptiert aus: Grunewald TGP, Greulich N et al. Targeted Therapeutics in Treatment of Children and Young Adults with Solid Tumors: an Expert Survey and Review of the Literature. Klin Padiatr 2012; 224: 124-131)

Die weitere Auswertung der Fragebögen aus der ersten Delphi-Phase zeigte, dass zu drei der 30 vorgegebenen ZAM überdurchschnittlich häufig Erfahrungswerte angegeben wurden. Diese waren Imatinib, Bevacizumab (jeweils 17/24 Experten, 70,8 %) und Rapamycin (16/24 Experten, 66,7 %) (**Abb. 2a**). Zu 14 der 30 ZAM (46,7 %) lagen keinerlei Erfahrungen vor.

Abbildung 2a



(adaptiert aus: Grunewald TGP, Greulich N et al. Targeted Therapeutics in Treatment of Children and Young Adults with Solid Tumors: an Expert Survey and Review of the Literature. Klin Padiatr 2012; 224: 124-131)

3.2.1.2 Angaben zur Toxizität der einzelnen Medikamente

Wie in **Abbildung 2b** dargestellt, waren die Berichte über das Ansprechen auf die Behandlung sehr heterogen. Für die Mehrheit der ZAM wurden nur leichte Nebenwirkungen angegeben, über letale Nebenwirkungen wurde nicht berichtet. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten bei Sorafenib (3/13 Berichten, 23,1 %), Cetuximab (1/4 Berichten, 25 %) und Rapamycin (1/16 Berichten, 6,3 %) auf. Betrachtet man nur diejenigen ZAM, zu denen mindestens fünf verschiedene Berichte zur Verfügung standen, und berechnet man mit ein, dass Sorafenib in vier weiteren der 13 Berichte (30,8 %) zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führte, dann scheint dieses Medikament mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen bei sieben von 13 Berichten (53,9 %) dasjenige mit der höchsten Toxizität zu sein (**Abb. 2c**).

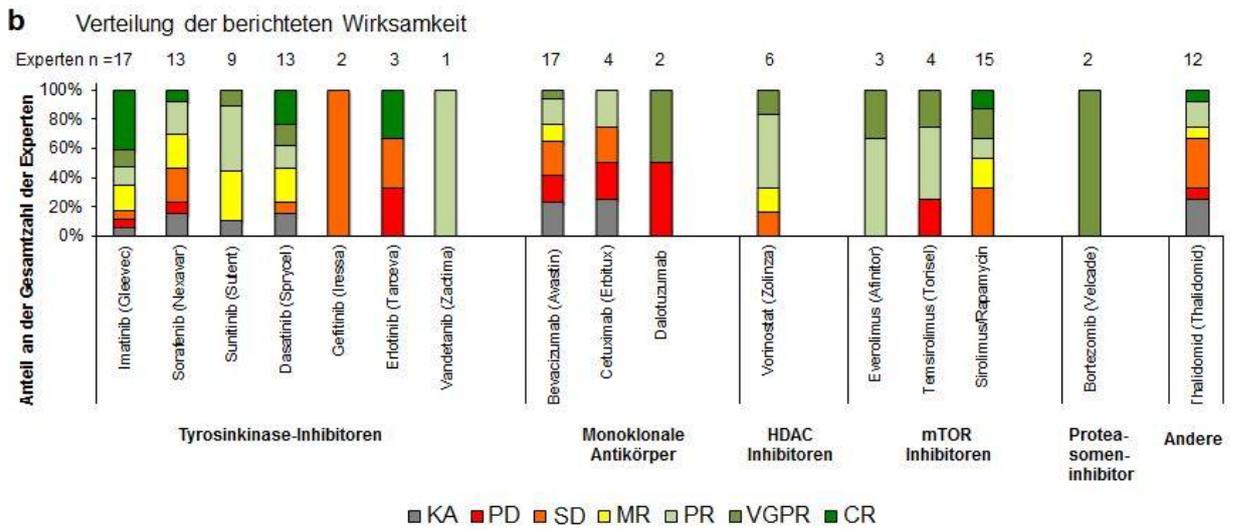


Abb. 2b Prozentuale Verteilung der berichteten Wirksamkeit des jeweiligen ZAM anhand des WHO handbook for reporting results of cancer treatment [Miller et al. 1981]. CR = complete remission (dunkelgrün); VGPR = very good partial remission (hellgrün); PR = partial remission (pastellgrün); MR = minimal response (gelb); SD = stable disease (orange); PD = progressive disease (rot); KA = keine Angabe (grau) (siehe auch Appendix Tabelle 2). (adaptiert aus: Grunewald TGP, Greulich N et al. Targeted Therapeutics in Treatment of Children and Young Adults with Solid Tumors: an Expert Survey and Review of the Literature. Klin Padiatr 2012; 224: 124-131)

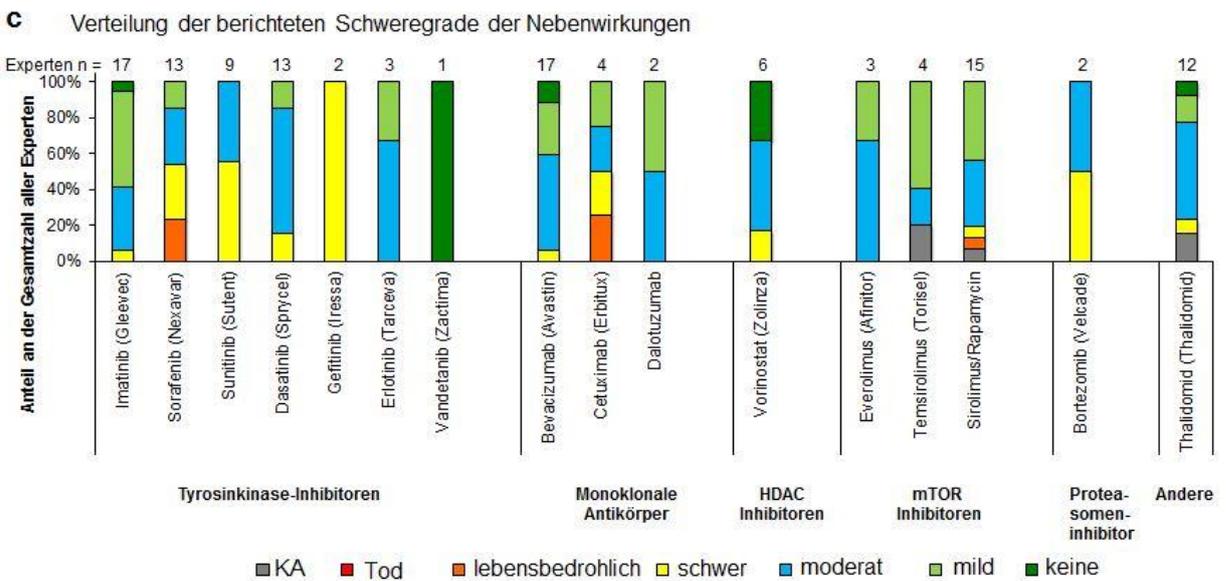


Abb. 2c Prozentuale Verteilung der berichteten Schweregrade der Nebenwirkungen gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE, v4.03). Keine = keine Nebenwirkungen festgestellt (dunkelgrün); mild = milde, nicht therapielimitierende Nebenwirkungen (hellgrün); moderat = moderate, nicht therapielimitierende Nebenwirkungen (hellblau); schwer = schwerwiegende Nebenwirkungen, Therapieabbruch notwendig (gelb); lebensbedrohlich = lebensbedrohliche Nebenwirkungen, Therapieabbruch notwendig (orange); Tod = Tod infolge lebensbedrohlicher Nebenwirkungen (rot); KA = keine Angaben (grau) (siehe auch Appendix Tabelle 2). (adaptiert aus: Grunewald TGP, Greulich N et al. Targeted Therapeutics in Treatment of Children and Young Adults with Solid Tumors: an Expert Survey and Review of the Literature. Klin Padiatr 2012; 224: 124-131)

3.2.2 Auswertung der zweiten Runde der Delphi-Umfrage

3.2.2.1 Kriterien für die Auswahl der Medikamente für die zweite Runde

Da Imatinib, Bevacizumab und Rapamycin innerhalb des Delphi-Expertenpanels augenscheinlich am häufigsten verwendet wurden, wurden diese zusammen mit fünf anderen Medikamenten, über die häufig berichtet wurde (Dasatinib, Sunitinib, Sorafenib, Vorinostat und Thalidomid) für eine intensiverte Untersuchung in die zweite Phase der Delphi-Umfrage eingeschlossen.

Insgesamt acht Experten wurden befragt, die über 49 individuelle Patienten mit soliden Tumoren berichteten, welche mit mindestens einem der acht ZAM behandelt wurden.

3.2.2.2 Imatinib

3.2.2.2.1 Allgemeine Informationen

Imatinib (Handelsname Glivec®) ist ein ZAM aus der Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Bei Patienten ab dem dritten Lebensjahr ist Imatinib von der EMA für die Behandlung der bcr-abl-positiven chronisch myeloischen Leukämie zugelassen. Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche war Imatinib somit der einzige der in dieser Dissertation behandelten Wirkstoffe mit einer EMA-Zulassung für Kinder.

Für Patienten ab dem 18. Lebensjahr besteht außerdem eine Zulassung für die Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), myelodysplastischen Syndromen, Dermatofibrosarkomen sowie der Philadelphia-Chromosom-positiven

akuten lymphatischen Leukämie (Ph+ ALL) und des hypereosinophilen Syndroms (HES/CEL).

Die am häufigsten in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen und Muskelkrämpfe. Als schwerwiegendste Nebenwirkungen werden Leberversagen, akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt, Herzversagen sowie das Tumorlysesyndrom genannt.

Kontraindiziert ist der Einsatz von Imatinib bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie andere Inhaltsstoffe des Medikamentes. Schwangerschaft und Stillzeit stellen eine relative Kontraindikation dar.

3.2.2.2 Ergebnisse der Expertenbefragung

In der zweiten Phase der Delphi-Umfrage zeigte sich, dass viele der Patienten, die mit Imatinib behandelt wurden, an einer Form von Leukämie litten. Aufgrund der Fragestellung dieser Dissertation wurden diese Patienten nicht in die Auswertung der zweiten Phase eingeschlossen. Zu erwähnen ist jedoch die auch hier durchwegs berichtete sehr gute Verträglichkeit des Medikamentes.

Insgesamt fünf Patienten erhielten Imatinib zur Behandlung solider Tumoren, einschließlich ZNS-Tumoren. Bei einer Patientin mit einem GIST konnte ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden. Bei einem Patienten mit einem desmoplastischen Rundzelltumor sowie einer Patientin mit einem pPNET der Thoraxwand und einer Patientin mit einem alveolären Weichteilsarkom zeigte die Therapie mit Imatinib keine Wirkung. Im Fall einer Patientin mit neuntem Rezidiv

eines stPNET konnte zum Zeitpunkt der Delphi-Umfrage noch keine Aussage über die Wirksamkeit der Therapie gemacht werden.

Laut Expertenberichten wurde Imatinib im Allgemeinen sehr gut toleriert bei überwiegend fehlenden oder nur leichten Nebenwirkungen. Unter Behandlung mit einer Imatinib-Dosis von 800 mg/d kam es bei einer Patientin zu einer Anämie, welche aber durch eine Reduktion der täglichen Dosis auf 400 mg rückläufig bzw. beherrschbar war.

3.2.2.3 Bevacizumab

3.2.2.3.1 Allgemeine Informationen

Bevacizumab (Handelsname Avastin®) ist ein monoklonaler Antikörper, welcher über die Blockade des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors VEGF wirkt.

Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche bestand eine EMA-Zulassung für Patienten ab dem 18. Lebensjahr für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms und des metastasierenden Mammakarzinoms sowie nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome und Nierenzellkarzinome in fortgeschrittenen Stadien.

Als häufigste Nebenwirkungen werden in der Literatur gastrointestinale Beschwerden, arterielle Hypertonie und Müdigkeit beschrieben. Die schwerwiegendsten erwähnten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Perforationen, Blutungen und arterielle Thrombembolien.

Der Einsatz von Bevacizumab ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Inhaltsstoffe sowie auf CHO (Chinese Hamster Ovary) oder

sonstige rekombinante humane oder humanisierte Antikörper. Bei Vorliegen einer Schwangerschaft darf Bevacizumab nicht eingesetzt werden, eine relative Kontraindikation besteht in der Stillzeit.

3.2.2.3.2 Ergebnisse der Expertenbefragung

Bevacizumab wurde ebenfalls zur Behandlung verschiedener solider Tumoren eingesetzt. Zehn von 21 Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden, litten an einem ZNS-Tumor. Die Ansprechraten waren auch hier sehr heterogen. Bei vier Patienten, welche alle parallel mit konventionellen Chemotherapeutika behandelt wurden, konnte eine Vollremission erreicht werden. Es handelte sich um eine Patientin mit einem pilozytischen Astrozytom, einen Patienten mit Spätrezidiv eines Fibrosarkoms, eine Patientin mit einem alveolären Rhabdomyosarkom sowie einen Patienten mit Ewing-Sarkom.

Bei einem Patienten mit einer auf konventionelle Therapie resistenten Lipoblastomatose kam es zu einer sehr guten Teilremission. Eine Teilremission wurde bei einem Patienten mit einem Osteosarkom sowie einer Patientin mit einem alveolären Rhabdomyosarkom erreicht. Bei einer Patientin mit Rezidiv eines atypischen Nephroblastoms zeigte sich ein minimales Ansprechen auf die Therapie. Bei fünf Patienten, davon vier mit einem ZNS-Tumor, konnte ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden. In sieben Fällen kam es zu einem Fortschreiten der Erkrankung, vier der Patienten litten an einem ZNS-Tumor. Im Fall eines Patienten mit Rezidiv eines Medulloblastoms konnte zum Zeitpunkt der Delphi-Umfrage noch keine Aussage über die Wirksamkeit der Therapie getroffen werden.

Im Durchschnitt schienen nicht-ZNS-Tumore bessere Ansprechraten aufzuweisen als ZNS-Tumore (mediane Effizienz von 2 versus 4, siehe **Appendix Tabelle 3**).

Die häufigsten Nebenwirkungen, über die in der Delphi-Umfrage berichtet wurde, waren arterielle Hypertonie, D-Dimer-Erhöhung, starkes Hitzegefühl und leichte Proteinurie.

Als schwere Nebenwirkung trat unter anderem eine massive Proteinurie bei einer Patientin auf, die an einem alveolären Rhabdomyosarkom mit multiplen Metastasen, einschließlich Knochenmetastasen, litt. Diese Patientin war zusätzlich mit einer Kombination aus Cyclophosphamid und Vinblastin behandelt worden.

Bei den meisten Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden (19/21, 90,5 %), kam es jedoch nur zu moderaten, leichten oder sogar keinen Nebenwirkungen.

3.2.2.4 Rapamycin

3.2.2.4.1 Allgemeine Informationen

Rapamycin (Sirolimus) ist ein ZAM aus der Wirkstoffklasse der mTOR-Inhibitoren (mammalian target of Rapamycin). Es handelt sich um ein Medikament aus dem Bereich der immunsuppressiven Therapie. Aufgrund seiner antiproliferativen Wirkung wird der Einsatz bei Tumorerkrankungen in verschiedenen Studien getestet, eine Zulassung hierfür liegt nicht vor.

Zu den Nebenwirkungen von Rapamycin als Medikament zur Behandlung von soliden Tumoren konnten zum Zeitpunkt der Beendigung der Literaturrecherche keine validen klinischen Informationen aus der aktuellen Literatur erhoben werden.

Bei Einsatz in der Immunsuppression werden unter anderem vermehrte Infekte, Blutbildveränderungen, Veränderungen des Elektrolythaushaltes und gastrointestinale Beschwerden als häufige Nebenwirkungen genannt. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen zählen Hautkrebs, Lungenembolie und Sepsis.

Schwangerschaft und Stillzeit sind relative Kontraindikationen für eine Therapie mit Rapamycin. Kontraindiziert ist der Einsatz bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Inhaltsstoffe des Arzneimittels.

3.2.2.4.2 Rapamycin im Rahmen des RIST-Protokolls

Viele Patienten, von denen in der Delphi-Umfrage berichtet wurde, erhielten keine Monotherapie, sondern Kombinationen verschiedener ZAM, zum Teil in Verbindung mit Chemotherapeutika. Insgesamt sieben Patienten wurden nach dem sogenannten RIST-Protokoll behandelt. Hierbei handelt es sich um eine Kombination der ZAM Rapamycin und Dasatinib (Sprycel®) mit den Chemotherapeutika Irinotecan und Temozolomid [Nonnenmacher et al. 2014]. Diese Therapie zeigte ein sehr heterogenes Ansprechen.

Bei einem Patienten mit Rezidiv eines Neuroblastoms sowie einem Patienten mit rezidiviertem Schwannom konnte eine Vollremission erreicht werden. Bei zwei weiteren Patienten mit rezidiviertem Neuroblastom kam es in einem Fall zu einer Teilremission, im anderen Fall schritt die Erkrankung weiter fort. Bei einem Patienten mit inflammatorisch myofibromatösem Pseudotumor der linken Schulter konnte eine weitere Progression verhindert werden. Bei einem Patienten mit fünftem Rezidiv eines Medulloblastoms (modifiziertes RIST-Protokoll mit Topotecan) sowie einem

Patienten mit metastasiertem desmoplastisch kleinzelligem Tumor des Abdomens konnte noch keine valide Aussage über die Wirksamkeit der Therapie getroffen werden.

In den meisten Fällen wurden mittelschwere, nicht therapielimitierende Nebenwirkungen beobachtet. In einem Fall kam es als Nebenwirkung zu einer schweren toxischen Colitis, welche nach Angaben des Experten jedoch am ehesten auf Irinotecan und nicht auf die beiden ZAM zurückzuführen war. Bei einem Patienten beobachtete schwere Übelkeit mit Erbrechen trat nach einer Dosisreduktion nicht mehr auf. Bei einem anderen Patienten wurde aufgrund eines schweren Hautausschlages die Therapie zeitweise pausiert. In beiden Fällen ist unklar, auf welches der vier Medikamente die Nebenwirkungen zurückzuführen sind.

3.2.2.4.3 Rapamycin unabhängig vom RIST-Protokoll

Sechs Patienten, über die in der Delphi-Umfrage berichtet wurde, erhielten Rapamycin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Medikamenten als im RIST-Protokoll. Bei einem Patienten mit einer multifokalen Lymphangiomatose konnte ein minimales Ansprechen auf die Therapie erreicht werden. Bei einem Patienten mit Ewing-Sarkom, einer Patientin mit einem mPNST sowie einem Patienten mit einem Rezidiv eines abdominellen desmoplastischen Rundzelltumors kam es zu einem Fortschreiten der Erkrankung. Bei einem Patienten mit desmoplastischem Rundzelltumor des Abdomens sowie einer Patientin mit Hepatoblastom konnte aufgrund des frühen Zeitpunktes der Therapie noch keine Aussage über die Wirksamkeit getroffen werden.

Die Nebenwirkung, die in der Delphi-Umfrage am häufigsten genannt wurde, war eine erhöhte Infektanfälligkeit, was in Anbetracht dessen, dass Rapamycin üblicherweise zur Immunsuppression eingesetzt wird [Augustine et al. 2007], plausibel erscheint. Die meisten Patienten (11/13 Berichten, 84,6 %) zeigten unter Behandlung mit Rapamycin keine, leichte oder mittelschwere Nebenwirkungen.

3.2.2.5 Dasatinib

3.2.2.5.1 Allgemeine Informationen

Bei Dasatinib (Handelsname Sprycel®) handelt es sich um ein Medikament aus der Wirkstoffklasse der Proteinkinaseinhibitoren. Angriffspunkte sind die bcr-abl-Kinase und die src-Kinase. Dasatinib ist für die Behandlung von Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit chronisch myeloischer Leukämie und akuter lymphatischer Leukämie von der EMA zugelassen.

Die häufigsten in der Literatur erwähnten Nebenwirkungen sind Infektionen, gastrointestinale Beschwerden und Hautreaktionen. Als schwerwiegendste Nebenwirkungen werden Nierenversagen, das akute Koronarsyndrom und die Sepsis genannt.

Die Therapie mit Dasatinib ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Inhaltsstoffe des Arzneimittels. Für Schwangerschaft und Stillzeit besteht eine relative Kontraindikation.

3.2.2.5.2 Ergebnisse der Expertenbefragung

In zwei beschriebenen Fällen aus der zweiten Phase der Delphi-Umfrage wurde Dasatinib unabhängig von dem weiter oben beschriebenen RIST-Protokoll eingesetzt. Eine Patientin mit hepatozellulärem Karzinom im Stadium 4 erhielt Dasatinib als Monotherapie. Ein Patient mit Rezidiv eines desmoplastisch rundzelligen Tumors des Abdomens wurde mit einer Kombinationstherapie aus Dasatinib und dem Chemotherapeutikum Vincristin behandelt. In beiden Fällen kam es zu einem Fortschreiten der Erkrankung.

3.2.2.6 Thalidomid

3.2.2.6.1 Allgemeine Informationen

Bei Thalidomid (Handelsname Thalidomide Celgene®) handelt es sich um ein Medikament, welches ursprünglich im Rahmen des Contergan-Skandals bekannt wurde. Die Teratogenität des in den 1950er und 1960er Jahren als angeblich gut verträgliches Schlafmittel auf den Markt gebrachten Arzneimittels konnte Anfang dieses Jahrhunderts auf seine antiangiogenetische Wirkung zurückgeführt werden [Therapontos et al. 2009]. In der Krebstherapie kann diese Wirkung zur Hemmung des Tumorwachstums genutzt werden. Seit 2008 ist Thalidomid von der EMA als First Line Therapie in Kombination mit Prednison und Mephalan bei Patienten mit Multiplem Myelom zugelassen, welche über 65 Jahre alt sind oder nicht mit einer Hochdosis-Chemotherapie behandelt werden können.

Die Anwendung von Thalidomid unterliegt aufgrund der schweren Teratogenität strengen Auflagen. In Deutschland darf die Verordnung von Thalidomid nur auf

einem gesonderten Rezept, dem sogenannten T-Rezept [Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Information für Ärzte zur Verordnung von Lenalidomid- und Thalidomid-haltigen Arzneimitteln. Deutsches Ärzteblatt, PP 8, Ausgabe Februar 2009, Seite 94] erfolgen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sind eine strenge Kontrazeption sowie ein monatlicher Schwangerschaftstest vorgeschrieben.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Panzytopenie, periphere Neuropathie und Müdigkeit. Die schwerwiegendsten beschriebenen Nebenwirkungen sind tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie sowie schwere Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse.

Aufgrund der Teratogenität ist die Therapie mit Thalidomid kontraindiziert bei Schwangerschaft und bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, bei denen keine zuverlässige Kontrazeption sichergestellt werden kann. Eine weitere Kontraindikation stellt die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Inhaltsstoffe des Medikamentes dar.

3.2.2.6.2 Ergebnisse der Expertenbefragung

Thalidomid wurde bei insgesamt sieben Patienten eingesetzt, von denen sechs an einem ZNS-Tumor litten. In drei Fällen konnte ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden. Hierbei handelte es sich um einen Patienten mit Rezidiv eines Ependymoms mit spinaler Metastasierung, eine Patientin mit einem Glioblastoma multiforme im Stadium IV sowie eine Patientin mit einem alveolären Weichteilsarkom. Ein Patient mit einem Glioblastoma multiforme, Stadium IV, eine Patientin mit viertem Rezidiv eines stPNET und ein Patient mit einem anaplastischen Astrozytom, Stadium

III, zeigten kein Ansprechen auf die Therapie mit Thalidomid. Im Fall eines Patienten mit Rezidiv eines Medulloblastoms konnte aufgrund des Zeitpunktes noch keine valide Angabe zur Wirksamkeit des Medikamentes erfolgen. Die meisten der Patienten erhielten zusätzlich Chemotherapeutika, weitere ZAM oder eine Strahlentherapie.

Laut Angaben der Experten wurde Thalidomid im Allgemeinen sehr gut vertragen. In allen berichteten Fällen kam es zu keinen bis maximal leichten Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Proteinurie.

3.2.2.7 Sorafenib

3.2.2.7.1 Allgemeine Informationen

Sorafenib (Handelsname Nexavar®) ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der unter anderem über die Blockade der Raf-Kinase sowie weiterer Tyrosinkinase des VEGF-Signalweges wirkt. Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche von der EMA zugelassen war das Medikament zur Behandlung von Leberzellkarzinomen sowie fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen bei Patienten ab dem 18. Lebensjahr.

Gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen und Müdigkeit werden in der Literatur als am häufigsten auftretende Nebenwirkungen beschrieben. Als schwerwiegendste Nebenwirkungen werden gastrointestinale Perforationen, Myokardinfarkt sowie eine Leukenzephalopathie genannt.

Die Behandlung mit Sorafenib ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Inhaltsstoffen des Arzneimittels, eine relative Kontraindikation besteht in der Schwangerschaft und Stillzeit.

3.2.2.7.2 Ergebnisse der Expertenbefragung

Sorafenib wurde bei fünf Patienten, über die in der Delphi-Umfrage berichtet wurde, eingesetzt. Hierbei kam es in zwei Fällen zu einer sehr guten Teilremission bei nur leichten Nebenwirkungen. Eine Patientin mit einem metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom erhielt eine Monotherapie, eine Patientin mit einem Nierenzellkarzinom wurde zusätzlich mit Sunitinib behandelt. Bei einer Patientin mit einem Leberzellkarzinom sowie einer Patientin mit einem mPNST, die zusätzlich mit Rapamycin behandelt wurde, kam es zu einem Fortschreiten der Tumorerkrankung bei moderaten Nebenwirkungen. Bei einer der Patientinnen traten unter Therapie mit 2 x 200 mg palmo-plantare Dysästhesien auf, weshalb die Dosis auf 2 x 50 mg reduziert wurde. Bei einem Patienten mit Leberzellkarzinom kam es unter Gabe von Sorafenib in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie zu einer schweren Hautreaktion mit Blasenbildung und Schmerzen, sodass die Behandlung abgebrochen werden musste.

3.2.2.8 Sunitinib

3.2.2.8.1 Allgemeine Informationen

Sunitinib (Handelsname Sutent®) ist ein ZAM aus der Wirkstoffklasse der Tyrosinkinaseinhibitoren. Angriffspunkte des Multi-Kinase-Inhibitors sind unter anderem die Rezeptor-Tyrosinkinasen von PDGF (Platelet Derived Growth Factor) und VEGF. Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche bestand eine EMA-Zulassung für die Behandlung von Gastrointestinalen Stromatumoren und fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen bei Patienten ab dem 18. Lebensjahr.

Die am häufigsten in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen und Müdigkeit. Die schwerwiegendsten beschriebenen Nebenwirkungen sind Herzversagen, Leberversagen und Lungenembolien.

Eine Kontraindikation für die Therapie mit Sunitinib besteht bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff sowie anderen Inhaltsstoffen des Medikamentes, in der Schwangerschaft und Stillzeit ist der Einsatz relativ kontraindiziert.

3.2.2.8.2 Ergebnisse der Expertenbefragung

Zu Sunitinib wurden im Rahmen der Delphi-Umfrage zwei Fallbeispiele berichtet. Bei einer Patientin mit Nierenzellkarzinom kam es unter der Behandlung in Kombination mit Sorafenib zu einer sehr guten Teilremission. Im anderen Fall handelte es sich um eine Patientin mit einem alveolären Weichteilsarkom, die zeitgleich mit Thalidomid und PEG-Interferon behandelt wurde. Ein weiteres Tumorwachstum konnte verhindert werden, es kam jedoch zur Nekrose eines Hauttransplantates, weshalb die Behandlung beendet werden musste.

3.2.2.9 Vorinostat

3.2.2.9.1 Allgemeine Informationen

Vorinostat (US-Handelsname Zolinza®) ist ein ZAM aus der Wirkstoffklasse der Histondeacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren). Zum Zeitpunkt der Literaturrecherche war ein Antrag auf Zulassung des Medikamentes durch die EMA

zurückgezogen worden, während es in den USA für die Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms bei Patienten ab dem 18. Lebensjahr zugelassen war.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit und Thrombozytopenie. Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen zählen Lungenembolien und Anämien.

Laut Arzneimittelinformationen des Herstellers Merck bestehen keine Kontraindikationen für die Behandlung mit Vorinostat.

3.2.2.9.2 Ergebnisse der Expertenbefragung

In der zweiten Runde der Delphi-Umfrage wurde lediglich ein Fallbeispiel zum Einsatz von Vorinostat beschrieben. Es handelte sich um einen Patienten mit drittem Rezidiv eines anaplastischen Neurozytoms. Unter der Behandlung kam es zu keiner wesentlichen Veränderung der Tumormasse. Schwere Hautreaktionen und Schmerzen führten als Nebenwirkung zum Abbruch der Therapie.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Es liegt ein breiter Konsens vor, dass Kinder und Jugendliche mit soliden Tumoren vom Einsatz von ZAM profitieren könnten [Khanna, Helman 2006]. Trotzdem zögern noch viele Kliniker, ZAM zu verabreichen, da es nur in begrenztem Umfang Nachweise zu ihrer Wirksamkeit, Toxizität und Sicherheit gibt [Duenas-Gonzalez et al. 2008]. Ziel dieser medizinischen Dissertation war es, zunächst diejenigen ZAM zu identifizieren, die für pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren geeignet sein könnten. Darüber hinaus sollten die Erfahrungen verschiedener klinischer Experten für pädiatrische Onkologie mit ZAM zusammengefasst und ihre Verträglichkeit und Wirksamkeit beurteilt werden, um mögliche Richtlinien bzw. Erkenntnisse für ihren zukünftigen klinischen Einsatz zu gewinnen.

Die systematische Auswertung der zum Studienbeginn verfügbaren Literatur ergab 30 ZAM, die für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren in Erwägung gezogen werden können (**Appendix Tabelle 1**). Im Rahmen einer modifizierten Delphi-Umfrage, an der 24 Experten für pädiatrische Onkologie teilnahmen, stellte sich heraus, dass Imatinib, Bevacizumab und Rapamycin am häufigsten eingesetzt wurden. Eine dosis-limitierende Toxizität trat bei diesen drei Medikamenten bei 11,1 % aller Patienten auf. In einigen Fällen, in denen Experten gebeten wurden, Angaben zu individuellen Patienten zu machen, wurde von kompletter oder teilweiser Remission berichtet (**Appendix Tabelle 3**).

Abbildung 3

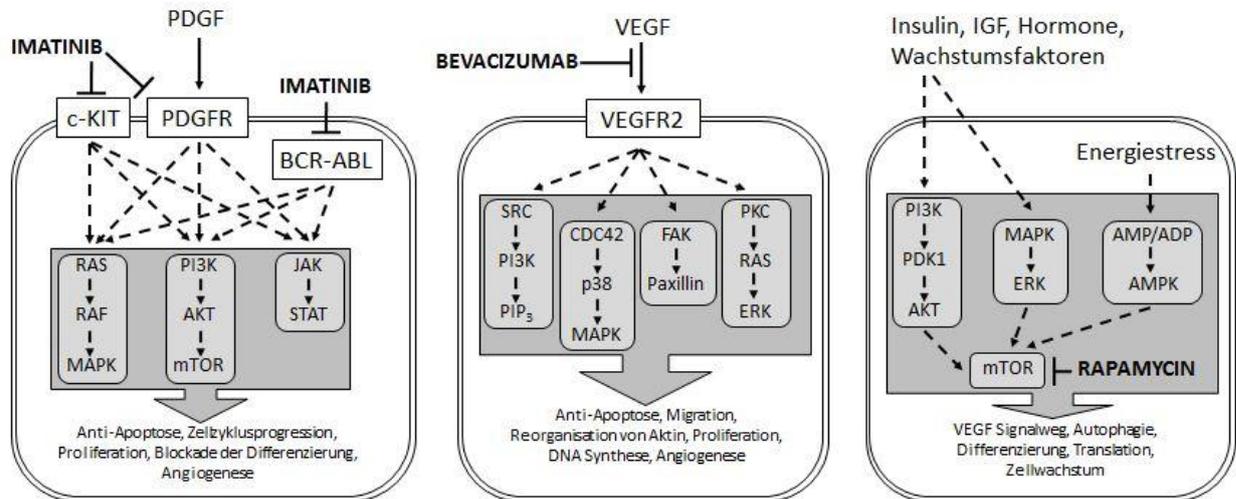


Abb. 3 Vereinfachte Darstellung des molekularen Wirkmechanismus von Imatinib (links), Bevacizumab (Mitte) und Rapamycin (rechts); Pfeile stellen eine direkte Aktivierung dar, gestrichelte Pfeile stehen für eine indirekte Aktivierung. Senkrechte Linien zeigen eine direkte Inhibition an. Detailliertere Informationen zu den jeweiligen Signalwegen finden sich in der Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) Pathway Database, verfügbar unter www.genome.jp/kegg/pathway.html. (adaptiert aus: Grunewald TGP, Greulich N et al. Targeted Therapeutics in Treatment of Children and Young Adults with Solid Tumors: an Expert Survey and Review of the Literature. *Klin Padiatr* 2012; 224: 124-131)

Wenngleich es schwierig ist, genaue Angaben zur Wirksamkeit der Medikamente zu machen, insbesondere bei massiv vorbehandelten Patienten, sollte erwähnt werden, dass die Gabe von Imatinib bei keinem Patienten zu schweren Nebenwirkungen führte. Imatinib ist der Prototyp der Tyrosinkinase-Inhibitoren. Es richtet sich gezielt gegen das Produkt des bcr-abl-Onkogens bei chronisch myeloischer Leukämie, außerdem auch gegen verwandte Tyrosinkinasen, wie zum Beispiel c-Kit und PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) (**Abb. 3**) [Barr 2010]. Die sogenannten kleinmolekularen TKIs wurden entwickelt, um mit den intrazellulären ATP-Bindungsstellen dieser Kinasen zu interagieren und somit einen Zusammenbruch des onkogenen Signalweges zu verursachen, was einen Stopp der Tumorzellproliferation und die Apoptose induzieren kann [Barr 2010]. Außerdem können diese Moleküle die Tumor-Angiogenese beeinflussen [Barr 2010]. In

Übereinstimmung mit den Beobachtungen der Experten bei fünf individuellen Patienten (**Appendix Tabelle 3**) zeigte der Einsatz von Imatinib in zwei Phase II Studien bei 19 Kindern und Jugendlichen mit Gehirntumoren und 59 pädiatrischen Patienten mit verschiedenen Weichteilsarkomen wenig bis keine Wirkung, ungeachtet der hohen Sicherheit des Medikamentes [Baruchel et al. 2009; Bond et al. 2008].

Die Ansprechraten auf Bevacizumab, einen monoklonalen Antikörper, der sich gegen den VEGF (**Abb. 3**) richtet, waren in der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie sehr heterogen. Bei acht von 21 Patienten kam es nach Gabe von Bevacizumab mindestens zu einem minimalen Ansprechen (**Appendix Tabelle 3**). Es zeigte sich tendenziell eine bessere Wirkung bei Patienten mit nicht-ZNS-Tumoren, möglicherweise aufgrund der Tatsache, dass Bevacizumab die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann [Lampson 2011].

Bisher wurde der Einsatz von Bevacizumab bei jüngeren Patienten nur sporadisch berichtet [Benesch et al. 2008; Calaminus et al. 2009; Grunewald et al. 2011]. Andere antiangiogenetische Stoffe, wie zum Beispiel das erste antiangiogenetische, niedrig-molekulare Medikament Cilengitide, zeigten Wirkung beim adulten Glioblastom. Das klinische Potential bei Krebserkrankungen im Kindesalter befindet sich jedoch noch in einer frühen Forschungsphase [André et al. 2010].

Übereinstimmend mit den Beobachtungen der Autorin dieser Dissertation zeigte auch eine vor einigen Jahren durchgeführte Dosis-Eskalations-Studie in Phase I bei 20 Patienten zwischen einem und 21 Jahren mit refraktären soliden Tumoren, dass Bevacizumab von Kindern und jungen Erwachsenen im Allgemeinen gut vertragen wird [Glade-Bender et al. 2008]. Abgesehen von der guten Verträglichkeit wird

anhand der eher schlechten Ansprechraten in aktuellen Studien die dringende Notwendigkeit für zuverlässige Biomarker, die das Ansprechen auf die Therapie voraussagen können, deutlich. Obwohl es aufgrund der Heterogenität innerhalb eines Tumors schwierig ist, die Wirkung von antiangiogenetischen Medikamenten anhand der Expression von angiogenetischen Faktoren und verwandten Rezeptoren vorauszusagen [Grunewald et al. 2011], gibt es zunehmend Evidenz dafür, dass diese Faktoren wichtig sind für die Entstehung und Progression von Krebserkrankungen im Kindesalter, einschließlich hochgradiger Gliome, Rhabdomyosarkome, Nephroblastome, Neuroblastome und Ewing Sarkome [DuBois, Glade-Bender 2010].

Wie auch bei anderen Medikamenten berichteten Experten von sehr heterogenen Ansprechraten – von kompletter Remission bis hin zu fortschreitender Erkrankung – für Rapamycin (**Appendix Tabelle 3**), welches häufig als Immunsuppressivum bei Autoimmunerkrankungen und nach Organtransplantationen eingesetzt wird [Augustine et al. 2007]. Rapamycin ist der Prototyp der mTor-Inhibitoren. Bei mTor handelt es sich um ein wichtiges antiapoptotisches Signalmolekül, das bei Krebs häufig überexprimiert wird und ungewöhnlich aktiv ist (**Abb. 3**). Rapamycin wurde ursprünglich erforscht, um zusätzlich zu Ciclosporin zur Verhinderung einer akuten Abstoßungsreaktion bei Nierentransplantationspatienten gegeben zu werden [Augustine et al. 2007]. Folglich sind rezidivierende Infektionen die am häufigsten genannte Nebenwirkung von Rapamycin in der durchgeführten Delphi-Umfrage. Klinisch wurden Rapamycin und seine Analoga in Phase I und II Studien bei Kindern und Jugendlichen mit soliden Tumoren erprobt. Wie auch in der Umfrage zeigte sich in diesen Studien, dass mTor-Inhibitoren von Kindern gut vertragen werden und außerdem bei einem Teil der Patienten zumindest teilweise Wirkung zeigen [Fouladi

et al. 2007; Spunt et al. 2011]. Die bei zwei Patienten erreichte Vollremission sowie eine Teilremission bei einem weiteren Patienten, die alle nach dem RIST-Protokoll mit einer Kombination aus Rapamycin, Dasatinib, Irinotecan und Temozolomid behandelt wurden, sprechen dafür, besonders dieses Therapie-Modell in weiteren klinischen Studien zu erforschen.

In der Delphi-Umfrage wurde lediglich über zwei Patienten berichtet, welche mit Dasatinib unabhängig von dem oben beschriebenen RIST-Protokoll behandelt wurden. In beiden Fällen konnte ein Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindert werden. Insbesondere die gute Verträglichkeit des Medikamentes spricht jedoch dafür, in weiteren klinischen Studien zu erforschen, bei welchen Tumorentitäten Dasatinib erfolgreich eingesetzt werden kann.

In drei von sieben im Rahmen der Delphi-Umfrage berichteten Fällen konnte der Einsatz von Thalidomid ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern. Trotz der geringen Ansprechrate auf Thalidomid in der vorliegenden Umfrage spricht die sehr gute Verträglichkeit des Medikamentes bei keinen bis maximal leichten Nebenwirkungen dafür, die Wirksamkeit bei verschiedenen Tumorentitäten weiter zu erforschen.

Im Rahmen der Delphi-Umfrage zeigte sich ein sehr heterogenes Ansprechen auf eine Therapie mit Sorafenib. In zwei Fällen konnte eine sehr gute Teilremission bei nur geringen Nebenwirkungen erreicht werden, während in zwei weiteren Fällen von moderaten Nebenwirkungen bei fehlender Wirksamkeit sowie in einem Fall von therapielimitierenden schweren Nebenwirkungen berichtet wurde. Auch im Hinblick darauf, dass bereits in der ersten Phase der Delphi-Umfrage von schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen bei Behandlung mit Sorafenib in sieben

von 13 Fällen (53,9 %) berichtet wurde, scheint es sich um eines der Medikamente mit der höchsten Toxizität der im Rahmen dieser Dissertation ausführlicher betrachteten ZAM zu handeln. Das teilweise sehr gute Ansprechen auf die Therapie mit Sorafenib spricht jedoch dafür, die Wirksamkeit bei verschiedenen soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter weiter zu erforschen.

Sunitinib führte in einem der beiden in der Delphi-Umfrage berichteten Fälle zu einer sehr guten Teilremission, im anderen konnte ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden. Bei beiden Patienten kam es jedoch zu therapielimitierenden Nebenwirkungen, was auch in der aktuellen Literatur beschrieben wird [Hanzer et al. 2010]. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sunitinib in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit soliden Tumoren bedarf in jedem Fall weiterer Forschung.

In einem einzelnen Fallbeispiel zum Einsatz von Vorinostat konnte ein Fortschreiten der Erkrankung zunächst verhindert werden, es traten jedoch therapielimitierende Nebenwirkungen auf. Eine generelle Aussage zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vorinostat kann anhand eines Einzelfalls nicht getroffen werden.

Insgesamt ist zu erwähnen, dass die Ergebnisse der Delphi-Umfrage aufgrund der geringen Zahl an Patienten insbesondere für Dasatinib als Monotherapie, Sunitinib und Vorinostat, aber auch für die anderen in dieser Dissertation behandelten ZAM, mit Vorsicht betrachtet werden sollten und nicht abschließend beurteilt werden können.

Wenngleich Delphi-Umfragen hilfreich sind, um potenziell wichtige Expertenmeinungen und -erfahrungen zu sammeln, so ist der Autorin dieser Dissertation bewusst, dass die begrenzten Informationen zu Wirksamkeit und

Verträglichkeit von ZAM aus dieser kursorischen Umfrage eine systematische Evaluation in klinischen Studien nicht ersetzen können. Trotzdem sollte nicht unerwähnt bleiben, dass diese Doktorarbeit einige aufschlussreiche Fälle beschreibt, die anderenfalls vermutlich nicht veröffentlicht worden wären, da die Verabreichung der ZAM den Verlauf der Erkrankung nicht signifikant verbessert hat.

4.2 Probleme beim Einsatz zielgerichteter Arzneimittel in der Pädiatrie

4.2.1 Fehlen von Biomarkern

Die Beobachtungen dieser Dissertation bestätigen die Daten aus der Literatur und zeigen, dass ZAM sehr unterschiedliche Ansprechraten hervorrufen, was höchstwahrscheinlich auf das Fehlen spezifischer prädiktiver Biomarker, die verwendet werden könnten, um für den individuellen Patienten das passende Medikament zu finden, zurückzuführen ist. Da es mithilfe von Biomarkern vermutlich deutlich leichter wäre, eine Prognose für die Behandlung mit zielgerichteten Arzneimitteln zu treffen, sollte die Entwicklung neuer Biomarker in naher Zukunft vorangetrieben werden [Berger et al. 2010; Esser et al. 2011].

4.2.2 Inhibition embryonaler Signalwege bei Kindern

Tumoren bedienen sich für Wachstum und Angiogenese häufig embryonaler Signalwege. Ziel des Einsatzes von ZAM ist die Blockade dieser Signalwege, z.B. durch Inhibition von VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) oder epidermaler Wachstumsfaktoren. Die Auswirkungen der Blockade embryonaler Signalwege auf Wachstum und Entwicklung von Kindern lassen sich anhand der

aktuellen Datenlage, insbesondere der fehlenden Langzeitdaten, nicht endgültig abschätzen, stellen jedoch möglicherweise einen limitierenden Faktor für den Einsatz von ZAM in der pädiatrischen Onkologie im Vergleich zur Krebstherapie bei Erwachsenen dar [Gore et al. 2013].

4.2.3 Zulassung von Medikamenten aus der Erwachsenenmedizin bei Kindern

Für viele der in dieser Dissertation behandelten ZAM besteht für den Einsatz in der Therapie erwachsener Patienten mit Krebserkrankungen bereits eine Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA), andere werden noch in verschiedenen Phasen klinischer Studien geprüft. Die Einführung sogenannter Pädiatrischer Prüfpläne (Pediatric Investigation Plans, PIP) sieht vor, Medikamente aus Studien in der Erwachsenenmedizin bereits frühzeitig in pädiatrische Studien zu integrieren, sofern ein Nutzen für pädiatrische Patienten zu erwarten ist. Ein Problem stellt hierbei jedoch die Tatsache dar, dass die Zulassung eines Medikamentes für pädiatrische Studien sich nach der Indikation für den Einsatz des Medikamentes in der Erwachsenenmedizin richtet. ZAM, welche in der Therapie onkologischer Erkrankungen eingesetzt werden, welche bei Kindern nicht oder nur äußerst selten vorkommen, wie z.B. das Mammakarzinom oder das Nierenzellkarzinom, bleiben pädiatrisch-onkologischen Patienten somit häufig vorenthalten. Dies könnte zumindest teilweise verhindert werden, indem die Entscheidung über PIPs nicht vom Einsatz in der Erwachsenenmedizin, sondern von den biologischen Eigenschaften der zu therapierenden Tumoren und den Wirkmechanismen der zu prüfenden Medikamente abhängig gemacht würde.

4.3 Perspektiven und Ziele für die Zukunft

Die Notwendigkeit für neue Therapiemöglichkeiten, die die Prognose für Kinder und Jugendliche, die an einer Krebserkrankung leiden, verbessern, drängt die pädiatrische Onkologie dazu, die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Medikamente wie ZAM, möglichst rasch zu beurteilen. Da pädiatrische Malignome jedoch selten und außerdem innerhalb der einzelnen Tumore sowie unter den verschiedenen Tumorentitäten sehr heterogen sind, ist es schwierig, wenn nicht unmöglich, neue Medikamente anhand limitierter Fallstudien zuverlässig zu bewerten.

Das primäre Ziel sollte sein, ZAM zur Beurteilung in kontrollierte klinische Studien einzuschließen. Doch auch Erfahrungen aus Einzelfällen oder Fallserien können eine wertvolle Informationsquelle für Onkologen darstellen, insbesondere dann, wenn keine Daten aus klinischen Studien verfügbar sind. Deshalb schlägt die Autorin der vorliegenden Dissertation vor, ein elektronisches Register zu erstellen, in dem Mitglieder der GPOH ihre Erfahrungen mit zielgerichteten Arzneimitteln eintragen und somit auch mit anderen Kollegen aus der GPOH austauschen können [Vassal et al. 2013].

5 Zusammenfassung

Krebserkrankungen sind die häufigste krankheitsbedingte Todesursache bei Kindern über einem Jahr in Europa. Besonders für Kinder mit soliden Tumoren ist die Chance auf eine langfristige Heilung im Vergleich zu Patienten mit Leukämieerkrankungen wesentlich schlechter.

Die Autorin der Dissertation hat 30 verschiedene ZAM ermittelt und überprüft, die für die Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit soliden Tumoren geeignet sein könnten. In einer Delphi-Umfrage zeigte sich, dass 91,7% der teilnehmenden Experten bereits Erfahrungen mit mindestens zwei der 30 ZAM gesammelt hatten. Die meisten Erfahrungen bestanden mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, monoklonalen Antikörpern und mTOR-Inhibitoren.

Imatinib, Bevacizumab und Rapamycin wurden von Experten bis zum Zeitpunkt der Befragung am häufigsten eingesetzt, gefolgt von Dasatinib, Thalidomid, Sorafenib, Sunitinib und Vorinostat. Diese Medikamente führten bei massiv vorbehandelten Patienten zumindest teilweise zu einem Rückgang des Tumors, meist ohne dabei schwere Nebenwirkungen zu verursachen. Letale Nebenwirkungen wurden bei keinem der ZAM berichtet. Im Rahmen der dieser Dissertation zugrundeliegenden Delphi-Umfrage war Sorafenib das ZAM mit der höchsten berichteten Toxizität.

Besonders für pädiatrische Patienten sollten diese Erfahrungen nun in multizentrischen Studien mit größeren Patientenkohorten validiert werden, aufgeteilt in die verschiedenen Tumorentitäten. Die Entwicklung von Biomarkern könnte helfen,

die Wirksamkeit verschiedener ZAM bei jedem einzelnen Patienten wesentlich genauer zu prognostizieren.

Darauf aufbauend sind biologische und klinische Studien nötig, um die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Kombinationstherapien zu testen, die möglicherweise synergistische Wirkungen zeigen und somit hoffentlich Erfolge erzielen können, die denen einer Monotherapie überlegen sind.

6 Literaturverzeichnis

Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer* 2009 ; 115 : 2438 – 2446

Andersson MK, Aman P. Proliferation of Ewing sarcoma cell lines is suppressed by the receptor tyrosine kinase inhibitors gefitinib and vandetanib. *Cancer Cell Int* 2008 ; 8 : 1

André N, Verschuur A, Rossler J, Sterba J. Anti-angiogenic therapies for children with cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2010 ; 10 : 879 – 889

Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, Balis FM, Shusterman S, Ingle AM, Agrawal S, Sun J, Wright JJ, Adamson PC. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium. *J Clin Oncol* 2011; 29 : 839 – 844

Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007 ; 67 : 369 – 391

Bailey HH, Mahoney MR, Ettinger DS, Maples WJ, Fracasso PM, Traynor AM, Erlichman C, Okuno SH. Phase II study of daily oral perifosine in patients with advanced soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006 ; 107 : 2462 – 2467

Barr RD. Imatinib mesylate in children and adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2010 ; 55 : 18 – 25

Baruchel S, Sharp JR, Bartels U, Hukin J, Odame I, Portwine C, Strother D, Fryer C, Halton J, Egorin MJ, Reis RM, Martinho O, Stempak D, Hawkins C, Gammon J, Bouffet E. A Canadian paediatric brain tumour consortium (CPBTC) phase II molecularly targeted study of imatinib in recurrent and refractory paediatric central nervous system tumours. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 2352 – 2359

Beaudry P, Nilsson M, Rieth M, Prox D, Poon D, Xu L, Zweidler-Mckay P, Ryan A, Folkman J, Ryeom S, Heymach J. Potent antitumor effects of ZD6474 on neuroblastoma via dual targeting of tumor cells and tumor endothelium. *Mol Cancer Ther* 2008 ; 7 : 418 – 424

Benesch M, Windelberg M, Sauseng W, Witt V, Fleischhack G, Lackner H, Gadner H, Bode U, Urban C. Compassionate use of bevacizumab (Avastin) in children and young adults with refractory or recurrent solid tumors. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 807 – 813

Berardi R, Onofri A, Pistelli M, Maccaroni E, Scartozzi M, Pierantoni C, Cascinu S. Panitumumab: the evidence for its use in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Core Evid* 2010 ; 5 : 61 – 76

Berger M, Krumbholz M, Dirksen U. Characterization of EWS-FLI1 fusion sites in Ewing sarcoma. *Klin Padiatr* 2010 ; 222 : 218

Blaney SM, Bernstein M, Neville K, Ginsberg J, Kitchen B, Horton T, Berg SL, Krailo M, Adamson PC. Phase I study of the proteasome inhibitor bortezomib in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study (ADVL0015). *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 4804 – 4809

Blum KA, Advani A, Fernandez L, Van Der Jagt R, Brandwein J, Kambhampati S, Kassis J, Davis M, Bonfils C, Dubay M, Dumouchel J, Drouin M, Lucas DM, Martell RE, Byrd JC. Phase II study of the histone deacetylase inhibitor MGCD0103 in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2009 ; 147 : 507 – 514

Blumenschein GR Jr , Kies MS, Papadimitrakopoulou VA, Lu C, Kumar AJ, Ricker JL, Chiao JH, Chen C, Frankel SR.. Phase II trial of the histone deacetylase inhibitor vorinostat (Zolinza, suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer. *Invest New Drugs* 2008 ; 26 : 81 – 87

Bond M, Bernstein ML, Pappo A, Schultz KR, Krailo M, Blaney SM, Adamson PC. A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50 : 254 – 258

Burdach S, Jurgens H. High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). *Crit Rev Oncol Hematol* 2002 ; 41 : 169 – 189

Calaminus G, Schneider DT, Weissbach L, Schönberger S, Okpanyi V, Leuschner I, Poremba C, Göbel U. Survival after an antiangiogenetic therapy and surgery in a wide spread growing teratoma originating from a testicular mixed malignant germ cell tumor. *Klin Padiatr* 2009 ; 221 : 136 – 140

Chugh R, Wathen JK, Maki RG, Benjamin RS, Patel SR, Meyers PA, Priebat DA, Reinke DK, Thomas DG, Keohan ML, Samuels BL, Baker LH. Phase II multicenter trial of imatinib in 10 histologic subtypes of sarcoma using a bayesian hierarchical statistical model. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3148 – 3153

Cohen EE , Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, Kane MA, Sherman E, Kim S, Bycott P, Tortorici M, Shalinsky DR, Liao KF, Cohen RB. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4708 – 4713

Cook DJ , Mulrow CD , Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 376 – 380

Corbacioglu S. The RIST Strategy: Molecular-Based Multimodal Treatment Regimens in Pediatric Oncology. *Klin Padiatr* 2010 ; 223 : 46 , doi: 10.1055/s-0030-1270297

DuBois SG, Marina N, Glade-Bender J. Angiogenesis and vascular targeting in Ewing sarcoma: a review of preclinical and clinical data. *Cancer* 2010 ; 116 : 749 – 757

Duenas-Gonzalez A, García-López P, Herrera LA, Medina-Franco JL, González-Fierro A, Candelaria M. The prince and the pauper. A tale of anticancer targeted agents. *Mol Cancer* 2008 ; 7 : 82

Engel JB, Honig A, Schönhals T, Weidler C, Häusler S, Krockenberger M, Grunewald TG, Dombrowski Y, Rieger L, Dietl J, Wischhusen J. Perifosine inhibits growth of human experimental endometrial cancers by blockade of AKT phosphorylation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ; 141 : 64 – 69

Eskens FA, Steeghs N, Verweij J, Bloem JL, Christensen O, van Doorn L, Ouwerkerk J, de Jonge MJ, Nortier JW, Kraetzschmar J, Rajagopalan P, Gelderblom H. Phase I dose escalation study of telatinib, a tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor 2 and 3, platelet-derived growth factor receptor beta, and c-Kit, in patients with advanced or metastatic solid tumors. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4169 – 4176

Esser R, Glienke W, Bochennek K, Erben S, Quaiser A, Pieper C, Eggert A, Schramm A, Astrahantseff K, Hansmann ML, Schwabe D, Klingebiel T, Koehl U. Detection of neuroblastoma cells during clinical follow up: advanced flow cytometry and rt-PCR for tyrosine hydroxylase using both conventional and real-time PCR. *Klin Padiatr* 2011 ; 223 : 326 – 331

Fouladi M, Laningham F, Wu J, O'Shaughnessy MA, Molina K, Broniscer A, Spunt SL, Lockett I, Stewart CF, Houghton PJ, Gilbertson RJ, Furman WL. Phase I study of everolimus in pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4806 – 4812

Giles F, Fischer T, Cortes J, Garcia-Manero G, Beck J, Ravandi F, Masson E, Rae P, Laird G, Sharma S, Kantarjian H, Dugan M, Albitar M, Bhalla K. A phase I study of intravenous LBH589, a novel cinnamic hydroxamic acid analogue histone deacetylase inhibitor, in patients with refractory hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 4628 – 4635

Glade-Bender JL, Adamson PC, Reid JM, Xu L, Baruchel S, Shaked Y, Kerbel RS, Cooney-Qualter EM, Stempak D, Chen HX, Nelson MD, Krailo MD, Ingle AM, Blaney SM, Kandel JJ, Yamashiro DJ; Children's Oncology Group Study. Phase I trial and

pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 399 – 405

Gore L, DeGregori J, Porter CC. Targeting developmental pathways in children with cancer: what price success? *Lancet Oncol.* 2013 February; 14(2): e70-e78

Gore L, Rothenberg ML, O'Bryant CL, Schultz MK, Sandler AB, Coffin D, McCoy C, Schott A, Scholz C, Eckhardt SG. A phase I and pharmacokinetic study of the oral histone deacetylase inhibitor, MS-275, in patients with refractory solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 4517 – 4525

Greenberg JI, Cheresh DA. VEGF as an inhibitor of tumor vessel maturation: implications for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2009 ; 9 : 1347 – 1356

Grunewald TG, Damke L, Maschan M, Petrova U, Surianinova O, Esipenko A, Konovalov D, Behrends U, Schiessl J, Wörtler K, Burdach S, von Luettichau I. First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomatosis (Gorham-Stout) with bevacizumab in a child. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1733 – 1734

Grunewald TGP, Greulich N, Kontny U, Frühwald M, Rutkowski S, Kordes U, Scheurlen W, Schmidt W, Stachel D, Metzler M, Mittler U, Graf N, Benesch M, Burdach S. Targeted Therapeutics in Treatment of Children and Young Adults with Solid Tumors: an Expert Survey and Review of the Literature. *Klin Padiatr* 2012; 224: 124-131

Grunewald TG, Herbst SM, Heinze J, Burdach S. Understanding tumor heterogeneity as functional compartments – superorganisms revisited. *J Transl Med* 2011 ; 9 : 79

Hagenbuchner J, Ausserlechner MJ, Porto V, David R, Meister B, Bodner M, Villunger A, Geiger K, Obexer P. The anti-apoptotic protein BCL2L1/Bcl-xL is neutralized by pro-apoptotic PMAIP1/Noxa in neuroblastoma, thereby determining bortezomib sensitivity independent of prosurvival MCL1 expression. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 6904 – 6912

Hanzer M, Nebl A, Spindel S, Pilhatsch A, Urban C, Benesch M. Necrosis of a skin autograft after short-term treatment with sunitinib in a 14-year-old girl with metastatic alveolar soft part sarcoma of the thigh. *Klin Padiatr* 2010 ; 222 : 184 – 186

Hero B, Kremens B, Klingebiel T, Bender-Götze C, Burdach S, Schrappe M, Berthold F. Does megatherapy contribute to survival in metastatic neuroblastoma? A retrospective analysis. German Cooperative Neuroblastoma Study Group. *Klin Padiatr* 1997 ; 209 : 196 – 200

Houghton PJ. Development of Novel Therapy for Childhood Cancer: Promise and Challenges. *Klin Padiatr* 2010 ; 223 : 50 , doi: 10.1055/s- 0030-1270316

Jakacki RI, Hamilton M, Gilbertson RJ, Blaney SM, Tersak J, Krailo MD, Ingle AM, Voss SD, Dancey JE, Adamson PC. Pediatric phase I and pharmacokinetic study of erlotinib followed by the combination of erlotinib and temozolomide: a Children's Oncology Group Phase I Consortium Study. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4921 – 4927

Janeway KA, Albritton KH, Van Den Abbeele AD, D'Amato GZ, Pedrazzoli P, Siena S, Picus J, Butrynski JE, Schlemmer M, Heinrich MC, Demetri GD. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 52 : 767 – 771

Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995 ; 311 : 376 – 380

Khanna C, Helman LJ. Molecular approaches in pediatric oncology. *Annu Rev Med* 2006 ; 57 : 83 – 97

Knapper S, Burnett AK, Littlewood T, Kell WJ, Agrawal S, Chopra R, Clark R, Levis MJ, Small D. A phase 2 trial of the FLT3 inhibitor lestaurtinib (CEP701) as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood* 2006 ; 108 : 3262 – 3270

Kumar S, Witzig TE , Rajkumar SV. Thalidomid: current role in the treatment of non-plasma cell malignancies. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2477 – 2488

Lampson LA. Monoclonal antibodies in neuro-oncology: Getting past the blood-brain barrier. *MAbs* 2011 ; 3 : 153 – 160

Lichtman MA. Battling the hematological malignancies: the 200 years' war. *Oncologist* 2008; 13 : 126 – 138

Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, Livingston MB, Cooney MM, Hensley ML, Mita MM, Takimoto CH, Kraft AS, Elias AD, Brockstein B, Blachère NE, Edgar MA, Schwartz LH, Qin LX, Antonescu CR, Schwartz GK. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3133 – 3140

Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981 ; 47 : 207 – 214

Mita MM , Mita AC, Chu QS, Rowinsky EK, Fetterly GJ, Goldston M, Patnaik A, Mathews L, Ricart AD, Mays T, Knowles H, Rivera VM, Kreisberg J, Bedrosian CL, Tolcher AW. Phase I trial of the novel mammalian target of rapamycin inhibitor deforolimus (AP23573; MK-8669) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 361 – 367

Morabito A, Piccirillo MC, Falasconi F, De Feo G, Del Giudice A, Bryce J, Di Maio M, De Maio E, Normanno N, Perrone F. Vandetanib (ZD6474), a dual inhibitor of

vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinases: current status and future directions. *Oncologist* 2009 ; 14 : 378 – 390

Mühlethaler-Mottet A, Meier R, Flahaut M, Bourlout KB, Nardou K, Joseph JM, Gross N. Complex molecular mechanisms cooperate to mediate histone deacetylase inhibitors anti-tumour activity in neuroblastoma cells. *Mol Cancer* 2008 ; 7 : 55

Nonnenmacher L, Westhoff MA, Fulda S, Karpel-Massler G, Halatsch ME, Engelke J, Simmet T, Corbacioglu S, Debatin KM. RIST: a potent new combination therapy for glioblastoma. *Int J Cancer*. 2015 Feb 15;136(4):E173-87. Doi: 10.1002/ijc.29138. Epub 2014 Sep 1.

Piekarz RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH, Zain J, Prince HM, Leonard JP, Geskin LJ, Reeder C, Joske D, Figg WD, Gardner ER, Steinberg SM, Jaffe ES, Stetler-Stevenson M, Lade S, Fojo AT, Bates SE. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5410 – 5417

Pollack IF, Stewart CF, Kocak M, Poussaint TY, Broniscer A, Banerjee A, Douglas JG, Kun LE, Boyett JM, Geyer JR. A phase II study of gefitinib and irradiation in children with newly diagnosed brainstem gliomas: a report from the Pediatric Brain Tumor Consortium. *Neuro Oncol* 2011 ; 13 : 290 – 297

Pressey JG, Wright JM, Geller JI, Joseph DB, Pressey CS, Kelly DR. Sirolimus therapy for fibromatosis and multifocal renal cell carcinoma in a child with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Blood Cancer* 2010 ; 54 : 1035 – 1037

Ramalingam SS, Belani CP, Ruel C, Frankel P, Gitlitz B, Koczywas M, Espinoza-Delgado I, Gandara D. Phase II study of belinostat (PXD101), a histone deacetylase inhibitor, for second line therapy of advanced malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : 97 – 101

Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Schöffski P, Collin F, Pandite L, Marreaud S, De Brauwier A, van Glabbeke M, Verweij J, Blay JY. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3126 – 3132

Smith MA, Reaman GH. Remaining challenges in childhood cancer and newer targeted therapeutics. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb;62(1):301-12

Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, Kolb MM, Compton P, Wang L, Akerley W. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5255 – 5261

Spunt SL, Grupp SA, Vik TA, Santana VM, Greenblatt DJ, Clancy J, Berkenblit A, Krygowski M, Ananthakrishnan R, Boni JP, Gilbertson RJ. Phase I Study of Temsirolimus in Pediatric Patients With Recurrent/Refractory Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2933 – 2940

Staeger MS, Hattenhorst UE, Neumann UE, Hutter C, Foja S, Burdach S. DNA-microarrays as tools for the identification of tumor specific gene expression profiles: applications in tumor biology, diagnosis and therapy. *Klin Padiatr* 2003 ; 215 : 135 – 139

Suttrop M, Claviez A, Bader P, Peters C, Gadner H, Ebell W, Dilloo D, Kremens B, Kabisch H, Führer M, Zintl F, Göbel U, Klingebiel T. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-paed I. *Klin Padiatr* 2009 ; 221 : 351 – 357

Therapontos C, Erskine L, Gardner ER, Figg WD, Vargesson N. Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 May 26;106(21):8573-8

Vansteenkiste J, Van Cutsem E, Dumez H, Chen C, Ricker JL, Randolph SS, Schöffski P. Early phase II trial of oral vorinostat in relapsed or refractory breast, colorectal, or non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2008 ; 26 : 483 – 488

Vassal G, Georger B, Morland B. Is the European Pediatric Medicine Regulation Working for Children and Adolescents with Cancer? *Clin Cancer Res*. 2013 Mar 15;19(6):1315-25. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2551.

Verneris MR, Verneris MR, Arshi A, Edinger M, Kornacker M, Natkunam Y, Karimi M, Cao YA, Marina N, Contag CH, Negrin RS. Low levels of Her2/neu expressed by Ewing's family tumor cell lines can redirect cytokine-induced killer cells. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 4561 – 4570

Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, Thierauch KH, Zopf D. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011 ; 129 : 245 – 255

Yuan R, Kay A, Berg WJ, Lebwohl D. Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2009 Oct 27;2:45. doi: 10.1186/1756-8722-2-45.

Zage PE, Graham TC, Zeng L, Fang W, Pien C, Thress K, Omer C, Brown JL, Zweidler-McKay PA. The selective Trk inhibitor AZ623 inhibits brain-derived neurotrophic factor-mediated neuroblastoma cell proliferation and signaling and is synergistic with topotecan. *Cancer* 2011 ; 117 : 1321 – 1391

Zage PE, Zeng L, Palla S, Fang W, Nilsson MB, Heymach JV, Zweidler-McKay PA. A novel therapeutic combination for neuroblastoma: the vascular endothelial growth factor receptor/epidermal growth factor receptor/rearranged during transfection inhibitor vandetanib with 13-cis-retinoic acid. *Cancer* 2010 ; 116 : 2465 – 2475

Zebrack BJ, Eshelman DA, Hudson MM, Mertens AC, Cotter KL, Foster BM, Loftis L, Sozio M, Oeffinger KC. Health care for childhood cancer survivors: insights and perspectives from a Delphi panel of young adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2004 ; 100 : 843 – 850

Zhu A X, Stuart K, Blaszkowsky LS, Muzikansky A, Reitberg DP, Clark JW, Enzinger PC, Bhargava P, Meyerhardt JA, Horgan K, Fuchs CS, Ryan DP. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007 110 : 581 – 589

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Information für Ärzte zur Verordnung von Lenalidomid- und Thalidomid-haltigen Arzneimitteln. *Deutsches Ärzteblatt*, PP 8, Ausgabe Februar 2009, Seite 94

Rote Liste® 2010

<http://www.ema.europa.eu/ema/> (European Medicines Agency)

<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>

http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/index_ger.html (GPOH)

Wirkstoff Tyrosinkinase-Inhibitoren	Handelsname	Hersteller	Biomarker/ Target(s)	Wirkmechanismus	Zulassung/Studien- Alters- phase (Stand 2010) klasse	Krankheitsbilder	Empfohlene/bisher erprobte Dosierungen (Stand 2010)	Appli- kation
Imatinib	Glivec	Novartis	CD117 c-kit, bcrabl	Hemmung der Aktivität der Tyrosinkinase ABL in erkrankten Zellen	EU (07.11.2001)	BCR-ABL-positive CML	400-800mg/d; Kinder: 340-570mg/m ² KOF/d (max. 800mg/d)	oral
					> 17	GIST	400mg/d	
					> 17	Myelodysplastisches Syndrom	400mg/d	
					> 17	Dermatofibrosarkom	800mg/d	
					> 17	HES/CEL	100-400mg/d	
					> 17	Ph+ ALL	600mg/d	
Sorafenib	Nexavar	Bayer	MKI (u.a. Raf-Kinase, VEGF)	verminderte Zellteilung- und Proliferation über Blockade des Raf-Signalweges; verminderte Tumorangio-genese über Blockade des VEGF-Signalweges	EU (19.07.2006)	Leberzellkarzinom	2x 400mg/d, bis zum Eintritt einer Besserung oder inakzeptabler Nebenwirkungen	oral
Sunitinib	Sutent	Pfizer	MKI (u.a. PDGF, VEGF, c-Kit, FLT, CSF, RET)	u.a. Hemmung der Angiogenese und des Tumorstadiums	EU (19.07.2006)	fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	50mg/d, 4 Wochen lang, dann 2 Wochen Pause	oral
Dasatinib	Sprycel	Bristol-Myers Squibb	BCR-ABL, SRC	Hemmung der BCR-ABL-Kinase und der SRC-Kinase; wirkt auch bei BCR-ABL-Mutationen und Imatinib-Resistenz	EU (20.11.2006)	fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	100mg/d	oral
Gefitinib	Iressa	AstraZeneca	v.a. EGFR-Familie	Hemmung der Tyrosinkinasen aus der EGFR-Familie	EU (24.06.2009)	ALL	140mg/d	oral
Pazopanib	Votrient	Novartis/ Glaxo	MKI (u.a. VEGFR-1,-2,-3, PDGFR- α/β , c-kit)	Hemmung der Angiogenese und des Tumorstadiums	EU (14.06.2010)	fortgeschrittenes metastasierendes NSCLC	250mg/d	oral
Erlotinib	Tarceva	Roche	MKI (u.a. HER1, EGFR1)	Blockade des Tumorstadiums durch Hemmung der Signalübertragung über HER1 und EGFR1	EU (19.09.2005)	Nierenzellkarzinom	800mg/d	oral
Vandetanib	Zactima (USA)	AstraZeneca	VEGFR, EGFR, RET	Hemmung von VEGFR, EGFR und der RET-Tyrosinkinase	USA	Pankreaskarzinom	100mg/d	oral
Telatinib	ACT Biotech		VEGFR-2,-3, c-Kit, PDGFR- β	Hemmung der Angiogenese und der Tumorzellproliferation	Phase I	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	300mg/d	oral
Axitinib (AG013796)	Pfizer		MKI (u.a. VEGFR-1,-2,-3, PDGFR- α/β , c-kit)	Hemmung von VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR und cKIT	Phase II	fortgeschrittene/metastasierende solide Tumoren	20-1500mg 1-2x/d	oral
Lestaurtinib (CEP-701)	Cephalon		MKI (u.a. FLT3, JAK2, TrkA, TrkB, TrkC)	Hemmung von FLT3, JAK2, TrkA, TrkB und TrkC	Phase II	fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom	2-10mg 2x/d	oral
Regorafenib (BAY 73-4506)	Bayer		MKI (u.a. VEGFR2, TIE2)	Hemmung der Angiogenese	k.A.	AML	60-80mg 2x/d	oral
					k.A.	k.A.	k.A.	oral

Tabelle 1 Übersicht über die potentiell für den Einsatz bei Kindern geeigneten zielgerichteten Arzneimittel (Ergebnisse der Literaturrecherche 2010)
Tyrosinkinase-Inhibitoren

CML = chronische myeloische Leukämie; KOF = Körperoberfläche; GIST = gastrointestinaler Stroma-Tumor; HES = Hypereosinophiles Syndrom; CEL = chronische eosinophile Leukämie; (Ph +) ALL = (Philadelphia-positive) akute lymphatische Leukämie; MKI = Multikinase-Inhibitor; NSCLC = nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; AML = akute myeloische Leukämie; k.A. = keine Angaben/keine Informationen verfügbar; ggü. = gegenüber; KG = Körpergewicht; i.v. = intravenös; CLL = chronische lymphatische Leukämie

Wirkstoff Tyrosinkinase-Inhibitoren	Drei häufigste Nebenwirkungen	Schwerwiegendste Nebenwirkungen (bei zugelassenen Medikamenten)	Kontraindikationen/Ausschlusskriterien	EMA Zulassungsnummer	Wirkstoffnummer Roche Liste 2010	Weitere Quellen
Imatinib	gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, Muskelkrämpfe	Leberversagen, akutes Nierenversagen, Herzinfarkt/-versagen, Tumorsyndrom	Überempfindlichkeit ggü. Imatinib oder anderen Inhaltsstoffen; (Schwangerschaft und Stillzeit)	EMA/H/C/000406	86195	Bond et al. 2008; Chugh et al 2009
Sorafenib	gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, Müdigkeit	Herzinfarkt, gastrointestinale Perforationen, Leukoenzephalopathie	Überempfindlichkeit ggü. Sorafenib oder anderen Inhaltsstoffen; (Schwangerschaft und Stillzeit)	EMA/H/C/000690	86206	Maki et al. 2009
Sunitinib	gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, Müdigkeit	Herzversagen, Leberversagen, Lungembolie	Überempfindlichkeit ggü. Sunitinib oder anderen Inhaltsstoffen; (Schwangerschaft und Stillzeit)	EMA/H/C/000687	86214	Janeway et al. 2009
Dasatinib	Infektionen, gastrointestinale Beschwerden, Blutungen	Nierenversagen, akutes Koronarsyndrom, Sepsis	Überempfindlichkeit ggü. Dasatinib oder anderen Inhaltsstoffen; (Schwangerschaft und Stillzeit)	EMA/H/C/000709	86213	Aplenc et al. 2011
Gefitinib	gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, erhöhte Leberwerte	interstitielle Lungenerkrankung, Hepatitis	Überempfindlichkeit ggü. Gefitinib oder anderen Inhaltsstoffen; Stillzeit; (Schwangerschaft)	EMA/H/C/001016	86147	Pollack et al. 2011
Pazopanib	gastrointestinale Beschwerden, Hypertonie, Änderung der Haarfarbe	Schlaganfall, Herzinfarkt, Leberversagen, Blutungen im Gehirn, Lunge und Gastrointestinaltrakt	Überempfindlichkeit ggü. Pazopanib oder anderen Inhaltsstoffen; schwere Leberschädigung; (Schwangerschaft und Stillzeit)	EMA/H/C/001141		Sieijfer et al. 2009
Erlotinib	gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, Infektionen	Leberversagen, Lymph-Syndrom, gastrointestinale Perforationen	Überempfindlichkeit ggü. Erlotinib oder anderen Inhaltsstoffen; (schwere Leber- oder Nierenschädigung, Schwangerschaft und Stillzeit)	EMA/H/C/000618	86216	Jakackiet al. 2008
Vandetanib	gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, Hypertonie		Long QT Syndrom			Andersson, Aman 2008; Beaudry et al. 2008; Zage et al. 2010
Telatinib	gastrointestinale Beschwerden, Hypertonie, Heiserkeit		Herzkrankungen, HIV, Hepatitis B oder C, akute Infektionen, akute Wundheilungsstörungen, symptomatische Hirnmetastasen, Anfallsleiden, Schwangerschaft und Stillzeit			Eskens et al. 2009
Axitinib (AG013736)	gastrointestinale Beschwerden, Hypertonie, Heiserkeit		unkontrollierte Hypertonie > 140/90 mmHg, Lungenverletzungen, gastrointestinale Missbildungen, frühere andere Krebserkrankungen			Cohen et al. 2008
Lestaurtinib (CEP-701)	erhöhte alkalische Phosphatase, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit		akute promyeloische Leukämie, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, gastrointestinale Blutungen oder Ulcera, HIV			Knapper et al. 2006
Regorafenib (BAY 73-4506)	k.A.		k.A.			Wilhelm et al. 2011

Tabelle 1 Übersicht über die potentiell für den Einsatz bei Kindern geeigneten zielgerichteten Arzneimittel (Ergebnisse der Literaturrecherche 2010)
Tyrosinkinase-Inhibitoren (Fortsetzung)

Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Biomarker/Target(s)	Wirkmechanismus	Zulassung/Studien-Phase (Stand 2010)	Altersklasse	Krankheitsbilder	Empfohlene/bisher erprobte Dosierungen (Stand 2010)	Applikation
Monoklonale Antikörper									
Bevacizumab	Avastin	Roche	VEGF	Hemmung der Angiogenese über Bindung an VEGF	EU (12.01.2005)	> 17	kolorektales Karzinom	5 (10) mg/kg KG alle 2 Wochen oder 7,5 (15) mg/kg KG alle 3 Wochen	i.v.
							metastasierendes Mammakarzinom	10 mg/kg KG alle 2 Wochen oder 15 mg/kg KG alle 3 Wochen	
							fortgeschrittenes NSCLC	7,5 (15) mg/kg KG alle 2 Wochen	
							fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	10 mg/kg KG alle 2 Wochen	
Trastuzumab	Herceptin	Roche	HER2/neu	Hemmung der Tumorzellproliferation	EU (28.08.2000)	> 17	metastasierendes Mammakarzinom	1x 4mg/kg KG, dann 2mg/kg KG, 90min. Infusionen, 1x wöchentlich oder 1x alle 3 Wochen	i.v.
Cetuximab	Erbix	Merck	EGFR	Hemmung der Aktivierung des EGFR und des nachgeschalteten Signalweges	EU 29.06.2004	> 17	metastasierendes EGFR-exprimierendes Kolorektalkarzinom	1x 400mg/m ² Körperoberfläche, dann 200mg/m ² KOF 1x wöchentlich	i.v.
Panitumumab	Vectibix	Amgen	EGFR	Hemmung der Aktivierung des EGFR und des nachgeschalteten Signalweges	EU (03.12.2007)	> 17	Plattenepithelkarzinom im Kopf-/Halbereich	6mg/kg KG alle 2 Wochen	i.v.
Dalotuzumab (MK-0646)		Merck	IGF1R	Hemmung des PI3K/Akt-Signalweges	k.A.	k.A.	Multiples Myelom	k.A.	i.v.
HDAC Inhibitoren									
Vorinostat (SAHA, MK-0683)	Zolinza (USA)	Merck	HDAC1, HDAC2, HDAC3 (Klasse I), HDAC6 (Klasse II)	Hemmung der Histondeacetylase → Hyperacetylierung der Histone → Apoptose	USA	> 17	kutanes T-Zell-Lymphom	400mg/d	oral
Romidepsin	Istodax (USA)	Celgene	HDAC Klasse I	Hemmung der Histondeacetylase	USA	> 17	kutanes T-Zell-Lymphom	14 mg/m ² an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	i.v.
Belinostat (PX101)	TopoTarget		HDAC Klasse I und II	Hemmung der Histondeacetylase	Phase II	27-82	malignes Pleuramesotheliom	1000mg/m ² KO an den Tagen 1-5 eines 3-Wochen-Zyklus	i.v.
Panobinostat (LH589)	Novartis		HDAC Klasse I und II, BCR-ABL, HER2, VEGF, HIF-1A	Hemmung der Histondeacetylase	Phase I	42-87	maligne hämatologische Erkrankungen	4,8-14 mg/m ² KO an den Tagen 1-7 eines 21-Tage-Zyklus	i.v.
Entinostat (MS-275)	Nexus Oncology		HDAC1, HDAC3 (Klasse I)	Hemmung der Histondeacetylase	Phase I	24-79	Solide Tumoren	2-6 mg/m ² KO nach verschiedenen Zeitplänen	oral
Mocetinostat (MGCD-0103)	MethylGene		HDAC1, HDAC2, HDAC3 (Klasse I), HDAC11 (Klasse IV)	Hemmung der Histondeacetylase	Phase II	48-80	CLL	85-110mg 3x wöchentlich in einem 28-Tage-Zyklus	oral

Tabelle 1 Übersicht über die potentiell für den Einsatz bei Kindern geeigneten zielgerichteten Arzneimittel (Ergebnisse der Literaturrecherche 2010)
Monoklonale Antikörper und HDAC-Inhibitoren

Wirkstoff	Drei häufigste Nebenwirkungen	Schwerwiegendste Nebenwirkungen (bei zugelassenen Medikamenten)	Kontraindikationen/Ausschlusskriterien	EMA Zulassungsnummer	Wirkstoffnummer Rote Liste 2010	Weitere Quellen
Monoklonale Antikörper						
Bevacizumab	gastrointestinale Beschwerden, arterielle Hypertonie, Müdigkeit	gastrointestinale Perforationen, Blutungen, arterielle Thrombembolie	Überempfindlichkeit ggü. Bevacizumab oder andere Inhaltsstoffe, auf CHO oder sonstige rekombinante humane oder humanisierte AKs; Schwangerschaft; (Stillzeit)	EMEA/H/C/000582	86227	Greenberg, Cheresh 2009; Glade-Bender et al. 2008; Socinski et al. 2009
Trastuzumab	gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, Kraftlosigkeit	kongestive Herzinsuffizienz, Lungeninsuffizienz, Anaphylaktischer Schock	Überempfindlichkeit ggü. Trastuzumab, Mausproteinen oder anderen Inhaltsstoffen; schwere Atemnot; (Schwangerschaft und Stillzeit)	EMEA/H/C/000278	86229	Veneris et al. 2005
Cetuximab	Hypomagnesiämie, erhöhte Leberwerte, Hautreaktionen	tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, schwere Reaktionen auf Infusion	schwere Überempfindlichkeit ggü. Cetuximab oder anderen Inhaltsstoffen; (Schwangerschaft und Stillzeit)	EMEA/H/C/000558	86228	Zhu et al. 2007
Panitumumab	gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, Atembeschwerden	Lungenembolie, Anaphylaktischer Schock	schwere oder lebensbedrohliche Überempfindlichkeit ggü. Panitumumab oder anderen Inhaltsstoffen; interstitielle Pneumonitis; Lungenfibrose; (Schwangerschaft und Stillzeit)	EMEA/H/C/000741	86233	Berardi et al. 2010
Dalotuzumab (MK-0646)	k.A.	k.A.	k.A.			
HDAC Inhibitoren						
Vorinostat (SAHA, MK-0683)	gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Thrombozytopenie		keine			Mühlenthaler-Mottet et al. 2008; Blumenschein et al. 2008; Vansteenkiste et al. 2008
Romidepsin	gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Infektionen		keine			Piekarz et al. 2009
Belinostat (PXD101)	gastrointestinale Beschwerden, Hyperglykämie, Dyspnoe		Long-QT-Syndrom u.a. Herzerkrankungen, akute Infektionen, Schwangerschaft			Ramalingam et al. 2009
Panobinostat (LHBS89)	gastrointestinale Beschwerden, Hypokaliämie, QT-Verlängerung		Schwangerschaft, Stillzeit, ZNS-Beteiligung, akute oder chronische Lebererkrankungen, HIV/Herzkrankungen			Giles et al. 2006
Entinostat (MS-275)	gastrointestinale Beschwerden, Kraftlosigkeit/Schwäche, Hautreaktionen		HIV, Überempfindlichkeit ggü. jeglichen Inhaltsstoffen, Gilbert-Syndrom, gastrointestinale Resorptionsstörung, Hirnmetastasen, Schwangerschaft und Stillzeit			Gore et al. 2008
Mocetinostat (MGCD-0103)	Infektionen, Thrombozytopenie, gastrointestinale Beschwerden		keine			Blum et al. 2009

Tabelle 1 Übersicht über die potentiell für den Einsatz bei Kindern geeigneten zielgerichteten Arzneimittel (Ergebnisse der Literaturrecherche 2010) Monoklonale Antikörper und HDAC-Inhibitoren (Fortsetzung)

Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Biomarker / Target(s)	Wirkmechanismus	Zulassung/ Studien-Phase (Stand 2010)	Altersklasse	Krankheitsbilder	Empfohlene/bisher erprobte Dosierungen (Stand 2010)	Applikation
mTOR Inhibitoren									
Everolimus	Afinitor	Novartis	mTOR	Hemmung des mTORC1 Proteins	EU (19.09.2005)	> 17	fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	10mg/d, bis zum Eintritt einer Besserung oder inakzeptabler Nebenwirkungen	oral
Temsirolimus	Torisel	Wyeth	mTOR	Hemmung der Angiogenese und Abbruch des Zellzyklus in der G1-Phase	EU (19.11.2007)	> 17	fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	25mg 1x wöchentlich	i.v.
Rapamycin = Sirolimus		k.A.	mTOR	Hemmung verschiedener Cytokin-vermittelter Signaltransduktionswege durch Komplexbildung mit mTOR	k.A.	k.A.	Mantelzelllymphom	k.A.	k.A.
Ridaforolimus (MK-8669) = Deforolimus		Merck	mTOR	Hemmung der Aktivität von mTOR	Phase I	20-71	fortgeschrittene solide Tumoren	3-28mg/d für 5 Tage alle 2 Wochen	i.v.
Proteasomen-Inhibitor									
Bortezomib	Velcade	Janssen-Cilag	26S-Proteasom	Blockade des 26S-Proteasoms --> Unterdrückung vitaler Proteolyse-Prozesse	EU (26.04.2004)	> 17	Multiples Myelom	5 (10) mg/kg KG alle 2 Wochen oder 7,5 (15) mg/kg KG alle 3 Wochen	i.v.
Andere									
Thalidomid	Thalidomide Celgene	Celgene	vermutlich TNF-α	nicht genau bekannt, möglicherweise Hemmung von TNF-α und Stimulation von zytotoxischen T-Zellen	EU (16.04.2008)	> 17	Multiples Myelom	200mg/d, max. 12 Zyklen à 6 Wochen	oral
Perifosine		Aeterna Zentaris	AKT/PTEN Signalweg	Hemmung der Aktivierung von Akt im PI3K-Signalweg	Phase II	24-77	fortgeschrittene Weichteilsarkome	100mg/d	oral

Tabelle 1 Übersicht über die potentiell für den Einsatz bei Kindern geeigneten zielgerichteten Arzneimittel (Ergebnisse der Literaturrecherche 2010) mTOR-Inhibitoren, Proteasomen-Inhibitor und Andere

Wirkstoff	Drei häufigste Nebenwirkungen	Schwerwiegendste Nebenwirkungen (bei zugelassenen Medikamenten)	Kontraindikationen/Ausschlusskriterien	EMA Zulassungsnummer Rote Liste 2010	Wirkstoffnummer	Weitere Quellen
mTOR Inhibitoren						
Everolimus	Infektionen, Panzytopenie, gastrointestinale Beschwerden	kongestive Herzinsuffizienz, nicht-infektiöse Pneumonitis, Neumanifestation Diabetes mellitus	Überempfindlichkeit ggü. Everolimus, andere Rapamycin-Derivate oder andere Inhaltsstoffe; (Schwangerschaft und Stillzeit)	EMA/H/C/001038	86190	Amato et al. 2009; Yuan R et al. 2009
Temsirolimus	Infektionen, gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen	Nierenversagen, Pneumonitis, Lungenembolie	Überempfindlichkeit ggü. Temsirolimus und seinen Metaboliten oder anderen Inhaltsstoffen; (Leberfunktionsstörungen; Schwangerschaft und Stillzeit)	EMA/H/C/000799	86220	Spunt et al. 2011
Rapamycin = Sirolimus k.A.		k.A.	k.A.			Pressey et al. 2010
Ridaforolimus (MK-8669) = Deforolimus	Mucositis/Stomatitis, Hautreaktionen, Gastrointestinale Beschwerden		primäre ZNS-Tumoren oder Metastasen, Überempfindlichkeit ggü. Makroliden oder Polysorbat 80, kardiovaskuläre Probleme, Schwangerschaft			Mita et al. 2008
Proteasomen-Inhibitor						
Bortezomib	periphere Neuropathie, Panzytopenie, gastrointestinale Beschwerden	akutes Nierenversagen, Herzversagen, Hepatitis	Überempfindlichkeit ggü. Bortezomib oder andere Inhaltsstoffe; schwere Leberfunktionsstörung; akute diffuse infiltrative pulmonale u. perikardiale Erkrankung; (Schwangerschaft und Stillzeit)	EMA/H/C/000539	86159	Hagenbuchner et al. 2009; Blaney et al. 2004
Andere						
Thalidomid	periphere Neuropathie, Panzytopenie, Schläfrigkeit	Lungenembolie, Stevens-Johnson-Syndrom, Herzversagen	Überempfindlichkeit ggü. Thalidomid oder anderen Inhaltsstoffen; Schwangerschaft; nicht ausreichende Kontrazeption! (Stillzeit)	EMA/H/C/000823	86219	Kumar et al. 2004
Perifosine	gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Kopfschmerzen		Schwangerschaft, Stillzeit, unkontrollierte Hirnmetastasen, HIV			Bailey et al. 2006

Tabelle 1 Übersicht über die potentiell für den Einsatz bei Kindern geeigneten zielgerichteten Arzneimittel (Ergebnisse der Literaturrecherche 2010) mTOR-Inhibitoren, Proteasomen-Inhibitor und Andere (Fortsetzung)

Tabelle 2

Liste der semi-quantitativen Parameter und Bewertungskriterien, die in der Delphi-Umfrage verwendet wurden

Wirksamkeit von Medikamenten (nach WHO handbook for reporting results of cancer treatment [Miller et al. 1981])

0 = CR (complete remission): Tumor vollständig zerstört (in der Regel genügt der Nachweis mit bildgebenden Verfahren), Symptome rückgebildet, Tumormarker normalisiert. Die Remission muss mindestens einen Monat anhalten.

1 = VGPR (very good partial remission): Minimale Tumorzeichen (z. B. ein erhöhter Tumormarker, oder zirkulierende Tumorzellen im Patientenblut) sind noch nachweisbar.

2 = PR (partial remission): Mindestens 50 % der Tumormasse haben sich zurückgebildet.

3 = MR (minimal response): Mindestens 25, aber weniger als 50 % der Tumormasse haben sich zurückgebildet.

4 = NC (no change): Keine Änderung der Tumormasse oder weniger als 25%.

5 = PD = Progression (progressive disease): Tumormasse hat um mehr als 25 % zugenommen, oder es sind neue Krebsherde aufgetreten.

KE = kein Erfahrungswert

Verträglichkeit von Medikamenten (nach Common Terminology Criteria of Adverse Effects CTCAE v4.03)

0 = keine Nebenwirkungen (NW) erkennbar

1 = milde, nicht therapielimitierende NW

2 = moderate, nicht therapielimitierende NW

3 = schwerwiegende NW, Therapieabbruch notwendig

4 = lebensbedrohliche NW, Therapieabbruch notwendig

5 = Tod infolge lebensbedrohlicher NW

KE = kein Erfahrungswert

Alter (Jahre)	Geschlecht	Tumorentität	Klinisches Stadium	Kombinationstherapie	Nebenwirkungen	Wirksamkeit	Sicherheit	Symbol
Imatinib								
15	w	GIST	Magen- und Lebermetastasen	keine	Anämie bei einer Dosis von 800 mg/d	4	2	
19	k.A.	Desmoplastischer Rundzelltumor	k.A.	Vincristin	keine	5	0	
17	w	stPNET	9. Rezidiv Primäre Lungenmetastasen	Strahlentherapie	k.A.	k.A.	1	
12,5	w	pPNET (Pleura-Thoraxwand)	Primäre Lungenmetastasen	Temozolomid, Irinotecan, Bevacizumab	keine	5	0	>>
14,5	w	Alveoläres Weichteilsarkom	Primäre Lungenmetastasen	PEG-Interferon	keine	5	0	§
Rapamycin								
14	m	Ewing-Sarkom	k.A.	keine	k.A.	5	1	
3	m	Neuroblastom	Rezidiv	Dasatinib, Irinotecan, Temozolomid	k.A.	0	1	#
14	m	Schwannom	Rezidiv	Dasatinib, Irinotecan, Temozolomid	schwere toxische Colitis	0	4	§
2	m	Neuroblastom	Rezidiv	Dasatinib, Irinotecan, Temozolomid	k.A.	5	2	%
8	m	Neuroblastom	Rezidiv	Dasatinib, Irinotecan, Temozolomid	k.A.	2	2	&
9	m	Medulloblastom	5. Rezidiv	Dasatinib, Topotecan, Temozolomid	k.A.	k.A.	2	<<
20	m	Inflammatorisch myofibroblastöser Pseudotumor (linke Schulter)	T3N2M1, Tumorprogression	Dasatinib, Irinotecan, Temozolomid	Exanthem	4	2	*
16	m	Desmoplastisch kleinzelliger Tumor (Abdomen)	Leber-/Lungenmetastasen	Dasatinib, Irinotecan, Temozolomid	Übelkeit, Erbrechen	k.A.	3	@
16	m	Desmoplastisch rundzelliger Tumor (Abdomen)	Leber-/Lungenmetastasen	keine	k.A.	k.A.	2	
16	m	Multifokale Lymphangiomatose	k.A.	keine	Erhöhte Infektneigung	3	2	
13	w	mPNST	Lungenmetastasen	Sorafenib	keine	5	0	+
20	m	Desmoplastisch rundzelliger Tumor (Abdomen)	Rezidiv	Gemcitabin	keine	5	0	
2	w	Hepatoblastom	Lungenmetastasen	keine	k.A.	k.A.	1	

Tabelle 3 Zusammenfassung der Expertenberichte aus der zweiten Runde der Delphi-Umfrage

Patienten, welche gleichzeitig oder nacheinander mehr als ein ZAM erhielten, sind jeweils mit einem Symbol zur Identifizierung gekennzeichnet. GIST = gastrointestinaler Stromatumor; k.A. = keine Angaben; stPNET = supratentorieller primitiver neuroektodermaler Tumor; pPNET = peripherer primitiver neuroektodermaler Tumor; mPNST = maligner peripherer Nervenscheidentumor; i.th. = intrathekal; CEVAIE = Carboplatin, Epi/Adriamycin (= Doxorubicin), Vincristin, Actinomycin-D, Ifosfamid, Etoposid; O-TIE = orales Trofosfamid, Idarubicin und Etoposid; VIDE = Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid; VAC = Vincristin, Actinomycin-D, Cyclophosphamid; HCC = hepatozelluläres Karzinom.

Alter (Jahre)	Ge-schlecht	Tumorentität	Klinisches Stadium	Kombinationstherapie	Nebenwirkungen	Wirksamkeit	Sicherheit	Symbol
Bevacizumab								
15	m	Ependyom	Rezidiv mit spinalen Metastasen	DepoCytex® (i.th.), Etoposid (i.th.), Thalidomid	keine	4	0	()
7	w	Bithalamisches anaplastisches Astrozytom III	Tumorprogression	Irinotecan	Arterielle Hypertonie (nicht behandlungsbedürftig)	4	2	
3	k.A.	Anaplastisches Astrozytom III	2. Rezidiv	Irinotecan	Arterielle Hypertonie (nicht behandlungsbedürftig)	4	2	
20	m	Osteosarkom	Stadium IV	Temozolomid	Hitzgefühl	2	1	
5	w	Pilozytisches Astrozytom	Dissemination	Irinotecan	keine	0	0	
5	m	Therapieresistente Lipoblastomatose	k.A.	Kortikoide	D-Dimer-Erhöhung ohne eindeutige Thrombose	1	2	
15	w	Inoperables kolorektales Karzinom	Metastasierung in Skelett, Lymphknoten, Peritoneum	Irinotecan, Fluorouracil, Folsäure	Übelkeit, Erbrechen, Leuko- und Thrombopenie	4	2	
1,5	w	Sehbahngliom	Tumorprogression	Irinotecan	k.A.	5	1	
6	w	Glioblastoma multiforme IV	Rezidiv	keine	k.A.	5	1	
14,5	w	Glioblastoma multiforme IV	k.A.	Strahlentherapie (54 Gy / 1,8 Gy), Temozolomid, Thalidomid	Proteinurie	4	1	-
6,75	m	Anaplastisches Astrozytom III	k.A.	Strahlentherapie (52,2 Gy / 1,8 Gy), Temozolomid, Irinotecan, Thalidomid	k.A.	5	1	//
18	w	Alveoläres Rhabdomyosarkom	Multiple Mamma- und Skelettmetastasen	Cyclophosphamid, Vinblastin	Massive Proteinurie	2	3	
19	m	Fibrosarkom (linke Clavícula) mit primären Lungenmetastasen	Spätrezidiv	CEVAIE-Induktionstherapie und O-TIE-Erhaltungstherapie	Abfall des Fractional Shortening von 42% auf 33%	0	2 to 3	
12,5	w	pPNET (Pleura-Thoraxwand)	Primäre Lungenmetastasen	Temozolomid, Irinotecan, Imatinib	keine	5	0	>>
17	w	Alveoläres Rhabdomyosarkom Ewing-Sarkom	Primäre Knochen(marks)- und Lymphknotenmetastasen	CEVAIE-Induktionstherapie und O-TIE-Erhaltungstherapie	keine	0	0	
19	m	(paravertebral rechts)	Primäre Knochenmetastasen	VIDE-Induktionstherapie; VAC/Irinotecan und Temozolomid Erhaltungstherapie	k.A.	0	1	
12	w	Undifferenziertes Sarkom (linker Unterschenkel)	Multiple primäre Lungenmetastasen	Temozolomid, Irinotecan	k.A.	5	2	
14,5	w	Alveoläres Weichteilsarkom (linker Oberschenkel)	Primäre Lungenmetastasen	Irinotecan, Thalidomid	keine	5	0	§
10	m	Anaplastisches Ependyom	Rezidiv	Irinotecan	keine	5	0	
4	m	Medulloblastom	Rezidiv	DepoCytex® (i.th.), Etoposid (i.th.), Thalidomid	k.A.	k.A.	1	^
28	w	Atypisches Nephroblastom	Rezidiv	Topotecan	k.A.	3	1	

Tabelle 3 Zusammenfassung der Expertenberichte aus der zweiten Runde der Delphi-Umfrage (Fortsetzung 1)

Alter (Jahre)	Ge-schlecht	Tumorentität	Klinisches Stadium	Kombinationstherapie	Nebenwirkungen	Wirksamkeit	Sicherheit	Symbol
Thalidomide								
18	m	Glioblastoma multiforme IV	Rezidiv	Temozolomid	k.A.	5	1	
15	m	Ependymom	Rezidiv mit spinalen Metastasen	DopoCyt® (i.th.), Etoposid (i.th.), Bevacizumab	keine	4	0	()
14	w	stPNET	4. Rezidiv	keine	Müdigkeit	5	1	
14,5	w	Glioblastoma multiforme IV	k.A.	Strahlentherapie (54 Gy / 1,8 Gy), Temozolomid, Bevacizumab	Proteinurie	4	1	-
6,75	m	Anaplastisches Astrozytom III	k.A.	Strahlentherapie (52,2 Gy / 1,8 Gy), Temozolomid, Irinotecan, Bevacizumab	k.A.	5	1	//
14,5	w	Alveoläres Weichteilsarkom	Primäre Lungenmetastasen	PEG-Interferon, Sunitinib, Bevacizumab	Nekrose eines Hauttransplantats	4	0	\$
4	m	Medulloblastom	Rezidiv	DopoCyt® (i.th.), Etoposid (i.th.), Bevacizumab	k.A.	k.A.	1	^
Sorafenib								
16	w	HCC	k.A.	keine	k.A.	5	2	
16	m	HCC	k.A.	konventionelle Chemotherapie	Hautablösung und Schmerzen	k.A.	3	
7	w	Nierenzellkarzinom	k.A.	Sunitinib	k.A.	1	1	£
15	w	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	Multiple Metastasen	keine	k.A.	1	1	
13	w	mPNST	Lungenmetastasen	Rapamycin	Palmo-plantare Dysästhesie	5	2	+
Dasatinib								
3	m	Neuroblastom	Rezidiv	Rapamycin, Irinotecan, Temozolomid	k.A.	0	1	#
14	m	Schwannom	Rezidiv	Rapamycin, Irinotecan, Temozolomid	Schwere toxische Colitis	0	4	\$
2	m	Neuroblastom	Rezidiv	Rapamycin, Irinotecan, Temozolomid	k.A.	5	2	%
8	m	Neuroblastom	Rezidiv	Rapamycin, Irinotecan, Temozolomid	k.A.	2	2	&
16	m	Desmoplastisch kleinzelliger Tumor (Abdomen)	Leber-/Lungenmetastasen	Dasatinib, Irinotecan, Temozolomid	Übelkeit, Erbrechen	k.A.	3	@
15	w	HCC	Stadium IV	keine	keine	5	0	
23	m	Desmoplastisch rundzelliger Tumor	Rezidiv	Vincristin	keine	5	0	
9	m	Medulloblastoma	5. Rezidiv	Rapamycin, Topotecan, Temozolomid	k.A.	k.A.	2	<<
20	m	Inflammatorisch myofibromatöser Pseudotumor (linke Schulter)	T3N2M1, Tumorprogression	Rapamycin, Irinotecan, Temozolomid	Exanthem	4	2	*
Sunitinib								
14,5	w	Alveoläres Weichteilsarkom	Primäre Lungenmetastasen	PEG-Interferon, Thalidomid	Nekrose eines Hauttransplantats	4	3	\$
7	w	Nierenzellkarzinom	k.A.	Sorafenib	k.A.	1	3	£
Vorinostat								
19	m	Anaplastisches Neurozytom	3. Rezidiv	keine	Schweres Exanthem und Schmerzen	4	3	

Tabelle 3 Zusammenfassung der Expertenberichte aus der zweiten Runde der Delphi-Umfrage (Fortsetzung 2)

Liste der im Experten-Panel vertretenen Institute

Institute in Deutschland:

1. Universitätsklinik RWTH Aachen, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Sektion für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Pauwelsstraße 30, 52057 Aachen
2. Klinikum Augsburg, I. Klinik für Kinder und Jugendliche, Kinderkrebszentrum, Stenglinstr. 2, 81656 Augsburg
3. Campus Virchow-Klinikum Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
4. HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Onkologie/Hämatologie, Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin
5. Evangelisches Krankenhaus Bielefeld, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderzentrum Bethel, Kinder-Hämatologie/Onkologie, Grenzweg 10, 33617 Bielefeld
6. Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Adenauerallee 119, 53113 Bonn
7. Klinikum Bremen-Mitte, Prof.-Hess-Kinderklinik, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, St.-Jürgen-Straße 1, 28177 Bremen
8. Klinikum Dortmund gGmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Kinderonkologie, - hämatologie und Diabetologie, Beurhausstraße 40, 44137 Dortmund
9. Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
10. Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
11. HELIOS Klinikum Erfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Nordhäuser Straße 74, 99089 Erfurt
12. Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Abteilung für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Loschgestraße 15, 91054 Erlangen
13. Universitätsklinikum Essen (AöR), Klinik für Kinderheilkunde III, Kinderonkologie, Hufelandstraße 55, 45147 Essen

14. Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt
15. Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Mathildenstraße 1, 79106 Freiburg
16. Universitätsklinikum Gießen & Marburg GmbH, Zentrum für Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Feulgenstraße 12, 35392 Gießen
17. Universitätsklinikum Göttingen, Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
18. Universitätsklinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald (AöR), Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Abteilung Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald
19. Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrisch-onkologisch- und hämatologisches Zentrum, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)
20. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Martinistr. 52, 20246 Hamburg
21. Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
22. Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, III - Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg
23. Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Kirrberger Straße 100, 66424 Homburg/Saar
24. Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hämatologie, Onkologie, Kochstraße 2, 07745 Jena
25. Klinikum Kassel, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Mönchebergstr. 41-43, 34125 Kassel
26. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Onkologie/Hämatologie, Schwanenweg 20, 24105 Kiel
27. Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderonkologie und -hämatologie, Kerpener Str. 62, Köln-Lindenthal, 50924 Köln
28. HELIOS Klinikum Krefeld, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Hämatologie/Onkologie Lutherplatz 40, 47805 Krefeld

29. Universitätsklinikum Leipzig (AöR), Selbstständige Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie, Liebigstr. 20a, 04103 Leipzig
30. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hämatologie und Onkologie, Ratzeburger Allee 160, 23528 Lübeck
31. Universitätsklinikum Magdeburg (AöR), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Universitätskinderklinik, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
32. Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunktbereich Pädiatrische Hämatologie / Onkologie / Hämostaseologie, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
33. Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Ludwig Maximilian Universität München, Zentrum für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Lindwurmstr. 4, 80337 München
34. Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster
35. Cnopf'sche Kinderklinik, Kinderonkologie/Kinderhämatologie, St.-Johannis-Mühlgasse 19, 90419 Nürnberg
36. Klinikum Oldenburg gGmbH, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Rahel-Straus-Straße 10, 26133 Oldenburg
37. Universitätsklinikum Regensburg, Kinder- und Jugendmedizin, Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg
38. Universitätsmedizin Rostock, Kinder- und Jugendklinik, Onkologie, Hämatologie und Immunologie, Rembrandtstraße 16/17, 18057 Rostock
39. Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Pädiatrie 5 – Onkologie, Hämatologie und Immunologie, Bismarckstraße 8, 70176 Stuttgart
40. Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie, Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen
41. Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Onkologie, Eythstraße 24, 89075 Ulm
42. Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität, Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg

Institute in Österreich:

43. Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie, Auenbruggerplatz 30, A-8036 Graz, Österreich
44. TirolKliniken Landeskrankenhaus-Universitätskliniken Innsbruck, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Österreich
45. Landes-Frauen-und-Kinderklinik Linz, Kinder- und Jugendheilkunde, Onkologie, Krankenhausstraße 26-30, A-4020 Linz, Österreich
46. St. Anna Kinderspital, Zentrum für Kinder- und Jugendheilkunde, Hämato-Onkologie, Kinderspitalgasse 6, A-1090 Wien, Österreich

FRAGEBOGEN ZU BIOLOGICALS FÜR KINDER MIT SOLIDEN TUMOREN

Rückantwort bitte an:

Dr. med. Thomas Grünewald
Forschungszentrum für Krebskranke Kinder
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum rechts der Isar (AÖR)
Technische Universität München
Kölner Platz 1
D-80804 München

Frage zur Wirksamkeit (nach WHO handbook for reporting results of cancer treatment):

0 = CR (complete remission): Tumor vollständig zerstört (in der Regel genügt der Nachweis mit bildgebenden Verfahren), Symptome rückgebildet, Tumormarker normalisiert. Die Remission muss mindestens einen Monat anhalten.

1 = VGPR (very good partial remission): Minimale Tumorzeichen (z. B. ein erhöhter Tumormarker, oder zirkulierende Tumorzellen im Patientenblut) sind noch nachweisbar.

2 = PR (partial remission): Mindestens 50 % der Tumormasse haben sich zurückgebildet.

3 = MR (minimal response): Mindestens 25, aber weniger als 50 % der Tumormasse haben sich zurückgebildet.

4 = NC (no change): Keine Änderung der Tumormasse oder weniger als 25%.

5 = PD = Progression (progressive disease): Tumormasse hat um mehr als 25 % zugenommen, oder es sind neue Krebsherde aufgetreten.

KE = kein Erfahrungswert

Zutreffendes bitte mit Kreis markieren.

Frage zur Verträglichkeit (nach Common Terminology Criteria of Adverse Effects):

0 = keine Nebenwirkungen (NW) erkennbar

1 = milde, nicht therapielimitierende NW

2 = moderate, nicht therapielimitierende NW

3 = schwerwiegende NW, Therapieabbruch notwendig

4 = lebensbedrohliche NW, Therapieabbruch notwendig

5 = Tod infolge lebensbedrohlicher NW

KE = kein Erfahrungswert

Zutreffendes bitte mit Kreis markieren.

Sollten Sie zur entsprechenden Wirkstoffklasse generell **keine** Erfahrungen haben können Sie auch nur das entsprechende Kästchen markieren. Das weitere Ausfüllen der Fragen zu dieser Wirkstoffklasse entfällt damit.

A) Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren und andere Kinaseinhibitoren (Anzahl 12):

Generell **KEINE** Erfahrung mit der Wirkstoffklasse: (falls zutreffend bitte ankreuzen)

Imatinib (Gleevec)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Sorafenib (Nexavar)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Sunitinib (Sutent)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Dasatinib (Sprycel)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Gefitinib (Iressa)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Pazopanib (Votrient)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Erlotinib (Tarceva)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Vandetanib (Zactima)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Telatinib	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Axitinib	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Lestaurtinib	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Regorafenib	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE

B) Monoklonale Antikörper (Anzahl 5):

Generell **KEINE** Erfahrung mit der Wirkstoffklasse: (falls zutreffend bitte ankreuzen)

Bevacizumab (Avastin) (anti-VEGF-AK)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Trastuzumab (Herceptin) (anti-HER2/neu-AK)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Cetuximab (Erbix) (anti-EGFR-AK)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Panitumumab (Vectibix) (anti-EGFR-AK)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Dalotuzumab (anti-IGFR1-AK)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE

C) Histondeacetylase (HDAC)-Inhibitoren (Anzahl 6):

Generell **KEINE** Erfahrung mit der Wirkstoffklasse: (falls zutreffend bitte ankreuzen)

Vorinostat (Zolinza)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Romidepsin (Istodax)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Belinostat	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Panobinostat	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Entinostat	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Mocetinostat	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE

D) mTOR-Inhibitoren (Anzahl 4):

Generell **KEINE** Erfahrung mit der Wirkstoffklasse: (falls zutreffend bitte ankreuzen)

Everolimus (Afinitor)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Temsirolimus (Torisel)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Sirolimus/Rapamycin	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Ridaforolimus/Deforolimus	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE

E) Proteasomen-Inhibitor (Anzahl 1):

Generell **KEINE** Erfahrung mit der Wirkstoffklasse: (falls zutreffend bitte ankreuzen)

Bortezomib (Velcade)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE

F) sonstige (Anzahl 2):

Generell **KEINE** Erfahrung mit der Wirkstoffklasse: (falls zutreffend bitte ankreuzen)

Thalidomid (Thalidomid Celgene)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
Perifosine (AKT-Inhibitor)	Wirksamkeit:	0	1	2	3	4	5	KE
	Verträglichkeit:	0	1	2	3	4	5	KE

G) Anmerkungen:

Sollten Sie einzelne Biologicals bereits bei mehreren Patienten eingesetzt haben und unterschiedliche Erfahrungen bzgl. Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit gemacht haben, können Sie dies gerne hier handschriftlich vermerken. Gerne können Sie hier auch Ihre Erfahrungen zu Biologicals eintragen, die im Fragebogen nicht enthalten waren.

Ort, Datum

Unterschrift, Stempel

2. FRAGEBOGEN ZU BIOLOGICALS FÜR KINDER MIT SOLIDEN TUMOREN

Rückantwort bitte an:

Dr. med. Thomas Grünewald
Forschungszentrum für Krebskranke Kinder
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum rechts der Isar (AÖR)
Technische Universität München
Kölner Platz 1, D-80804 München

Frage zur Wirksamkeit (nach WHO handbook for reporting results of cancer treatment):

0 = CR (complete remission): Tumor vollständig zerstört (in der Regel genügt der Nachweis mit bildgebenden Verfahren), Symptome rückgebildet, Tumormarker normalisiert. Die Remission muss mindestens einen Monat anhalten.

1 = VGPR (very good partial remission): Minimale Tumorzeichen (z. B. ein erhöhter Tumormarker, oder zirkulierende Tumorzellen im Patientenblut) sind noch nachweisbar.

2 = PR (partial remission): Mindestens 50 % der Tumormasse haben sich zurückgebildet.

3 = MR (minimal response): Mindestens 25, aber weniger als 50 % der Tumormasse haben sich zurückgebildet.

4 = NC (no change): Keine Änderung der Tumormasse oder weniger als 25%.

5 = PD = Progression (progressive disease): Tumormasse hat um mehr als 25 % zugenommen, oder es sind neue Krebsherde aufgetreten.

KE = kein Erfahrungswert

Zutreffendes bitte mit Kreis markieren.

Frage zur Verträglichkeit (nach Common Terminology Criteria of Adverse Effects):

0 = keine Nebenwirkungen (NW) erkennbar

1 = milde, nicht therapielimitierende NW

2 = moderate, nicht therapielimitierende NW

3 = schwerwiegende NW, Therapieabbruch notwendig

4 = lebensbedrohliche NW, Therapieabbruch notwendig

5 = Tod infolge lebensbedrohlicher NW

KE = kein Erfahrungswert

Zutreffendes bitte mit Kreis markieren.

Beispielbogen zu Mustermedikament:

Bitte Alter der Patienten in Jahren angeben und entsprechendes Geschlecht mit Kreis markieren.

Zur Tumorentität bitte das klinische Stadium zum Zeitpunkt der Gabe des Biologicals angeben.

Bei Gabe in Kombination mit anderen Medikamenten bzw. Behandlungsmodalitäten bitte in Stichpunkten angeben
 Beispiel: "Radiochemotherapie: 50 Gy und Vincristin"

Bei Wirksamkeit und Verträglichkeit bitte Zutreffendes mit Kreis markieren.

Auf der Rückseite können Sie die beobachteten Nebenwirkungen und/oder weitere Anmerkungen dokumentieren.

Pat. Nr.	Alter (Jahre)	Geschl.	Entität und klinisches Stadium	Kombinationstherapie	Wirksamkeit:	Verträglichkeit:
1	5	♀	Osteosarkom Femur re., prim. Lungenmet. Progredienz unter Rezidivprotokoll	ja/nein womit? Biological nach konv. Rez.ther.	0 1 2 3 4 5 KE	0 1 2 3 4 5 KE
2	7	♀	Medulloblastom, Abtropfmetastasen	ja/nein womit? Temozolomid	0 1 2 3 4 5 KE	0 1 2 3 4 5 KE
3	14	♀	Ewing Sarkom Thorax links, 2. Rez. Metastasen in Lunge u. Becken	ja/nein womit?	0 1 2 3 4 5 KE	0 1 2 3 4 5 KE
4	12	♀	Fibrosarkom OS links, 1. Rez	ja/nein Radiatio lokal, fraktioniert womit? Gesamtdosis 50 Gy	0 1 2 3 4 5 KE	0 1 2 3 4 5 KE
5		♀		ja/nein womit?	0 1 2 3 4 5 KE	0 1 2 3 4 5 KE

Mustermedikament

Pat. Nr.	Alter (Jahre)	Geschl.	Entität und klinisches Stadium	Kombinationstherapie ja/nein womit?	Wirksamkeit: Verträglichkeit:	0 1 2 3 4 5 0 1 2 3 4 5	KE KE
1		♀ ♂					
2		♀ ♂		ja/nein womit?			
3		♀ ♂		ja/nein womit?			
4		♀ ♂		ja/nein womit?			
5		♀ ♂		ja/nein womit?			
6		♀ ♂		ja/nein womit?			
7		♀ ♂		ja/nein womit?			
8		♀ ♂		ja/nein womit?			
9		♀ ♂		ja/nein womit?			

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zuallererst meinem Betreuer, Herrn Dr. med. PhD Thomas Grünewald (Pathologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München), ganz herzlich für seine sehr hilfreiche und engagierte Betreuung bei der Erstellung der dieser Dissertation zu Grunde liegenden Publikation danken.

Herrn Prof. Dr. Stefan Burdach (Chefarzt der Kinderklinik Schwabing, Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München) danke ich sehr für die freundliche Überlassung dieser Doktorarbeit und für seine gutachterliche Stellungnahme.

Ebenso danke ich dem Prüfungsvorsitzenden, Herrn Prof. Dr. Ernst J. Rummeny (Direktor des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München), Herrn Prof. Dr. Ulrich Keller (Leitender Oberarzt und stellvertretender Klinikdirektor der III. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München) für seine Stellungnahme zu meiner Dissertation sowie den Beisitzern im Rigorosum, Frau Dr. Angela Wawer und Herrn Dr. Alexander Biederstädt.

Ich danke auch den Experten für die freundliche Bereitstellung ihrer Erfahrungswerte im Rahmen der Delphi-Umfrage, insbesondere denjenigen, die ihre Patientendaten in der zweiten Runde der Umfrage zur Verfügung gestellt haben: Prof. Dr. Martin Benesch (Universitätskinderklinik Graz, Österreich), Prof. Dr. Dr. Michael Frühwald (Kinderklinik Augsburg), Prof. Dr. Norbert Graf (Universitätskinderklinik des Saarlandes, Homburg/Saar), Prof. Dr. Udo Kontny (Universitätskinderklinik Aachen, zum Zeitpunkt der Delphi-Umfrage Universitätskinderklinik Freiburg), Prof. Dr. Markus Metzler und PD Dr. Klaus-Daniel Stachel (Universitätskinderklinik Erlangen), Prof. Dr. Uwe Mittler (Universitätskinderklinik Magdeburg), Prof. Dr. Stefan Rutkowski und PD Dr. Uwe Kordes (Universitätskinderklinik Hamburg-Eppendorf) sowie Prof. Dr. Wolfram Scheurlen und Dr. Wolfgang Schmidt (Cnopf'sche Kinderklinik Nürnberg).

Herzlichen Dank auch an Frau Dr. Nicole Heußinger für ihre mentale Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Dissertation.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Herbert und Ulrike Greulich, für ihre unermüdliche Unterstützung auf meinem beruflichen Weg.