

03. Juni 2014

Therapiefortschritte beim metastasierten Nierenzellkarzinom

Innerhalb kürzester Zeit hat die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) rasante Fortschritte gemacht. Gleichzeitig wird die Behandlung von Patienten mit mRCC immer komplexer. Die größte Herausforderung besteht darin, für die Patienten den größtmöglichen Nutzen zu erzielen und das Langzeitergebnis zu optimieren, betonte Dr. Ray McDermott, Dublin, während des 9th European International Kidney Cancer Symposiums.

"Bei der Erstellung des Therapieplans ist die Effektivität einer Substanz der entscheidende Faktor", sagte Dr. James Larkin vom The Royal Marsden Hospital, London. Zur Auswahl stehen heute 7 zugelassene Substanzen beim mRCC. Optionen in der Erstlinientherapie sind: Sunitinib, Bevacizumab/IFN, Pazopanib sowie Temsirolimus für Patienten mit einem hohen Risiko. Die Empfehlungen für die Zweitlinientherapie hängen von der eingesetzten Substanz in der Erstlinie ab. Sorafenib, Pazopanib, und Sunitinib sind angezeigt für Patienten mit mRCC, bei denen eine Behandlung mit Zytokinen versagt hat oder die für eine solche Therapie nicht geeignet sind. Eine Empfehlung für Everolimus besteht beim mRCC nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie und für Axitinib nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie mit Sunitinib oder auch nach einer Zytokin-Therapie.

Die Ergebnisse der AXIS-Studie unterstützen den Einsatz von Axitinib als Zweitlinientherapie, so Larkin. In der AXIS-Studie, in der die Mehrzahl der Patienten Sunitinib in der Erstlinie erhalten hatte, verlängerte Axitinib das progressionsfreie Überleben (PFS) auf 6,8 Monate im Vergleich zu 4,7 Monaten unter Sorafenib. "Dieser Unterschied ist ein signifikanter klinischer Benefit", hob Larkin hervor. Der Vorteil im PFS mit Axitinib versus Sorafenib bestand unabhängig von der Dauer der Erstlinientherapie und vom Ansprechen auf die Erstlinientherapie. Auch ist das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Substanz unabhängig vom Ansprechen auf eine gegen VEGF gerichtete Erstlinientherapie (1).

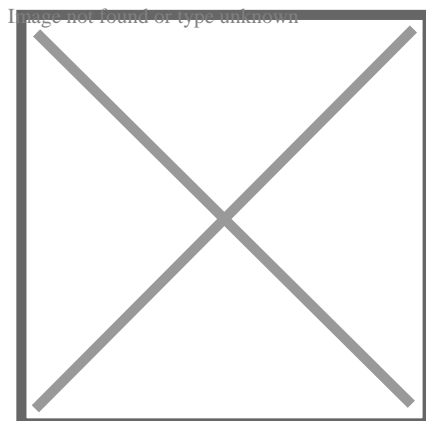


Abb. 1: Therapiemanagement - Optimale Dosierung. *ss=steady state*

Möglichkeiten der Therapieoptimierung

Eine Sequenztherapie ist in der klinischen Praxis gut durchführbar und verbessert das Therapieergebnis, so die Erfahrung von Prof. Brian I. Rini, Cleveland/Ohio. Trotzdem verliert man viele Patienten von Therapielinie zu Therapielinie. Die Zweitlinie erreichen etwa 40-60%, die Drittlinie weniger als 20%. Für Patienten aber, die mehrere Therapielinien erhalten können, sei das kumulative Gesamtüberleben oftmals überraschend gut.

Der Behandlungserfolg lässt sich laut Rini durch Ausschöpfung der Therapiedosis und Dosisanpassungen, durch eine längere Therapiedauer und ein gutes Toxizitätsmanagement optimieren. Rini verwies darauf, dass eine höhere Sunitinib-Exposition mit einer längeren Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) und einem längeren Gesamtüberleben korreliert (Abb. 1) (2). Eine bestimmte Dosis passt nicht für alle Patienten, so Rini, da die AUC (area under the curve) bei Patienten, die mit oralen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) behandelt werden, variiert. Dies zeigten retrospektive Daten aus der Phase-III-Studie AXIS mit Axitinib (3), in der Patienten mit einem AUC > 150 ng hr/ml ein längeres PFS aufwiesen als Patienten mit einem AUC < 150 ng hr/ml. Rini bezeichnete Axitinib als gut zu titrieren. Als praktisches Vorgehen empfahl er bei Patienten, die ein Ansprechen auf die Startdosis von 5 mg BID zeigen, keine Dosiserhöhung vorzunehmen. Bei Patienten, die eine Startdosis von 5 mg BID gut tolerieren (ohne AEs > Grad 2 an 2 aufeinanderfolgenden Wochen) kann zur Optimierung des Ansprechens die Dosis auf 7 mg BID erhöht werden - außer bei einem Blutdruck > 150/90 mmHg oder wenn die Patienten Antihypertensiva benötigen. Eine maximale Erhöhung auf 10 mg BID sei möglich, sofern die Patienten dies tolerieren.

Zur Therapiedauer empfahl er, bei langsamer Progression mit dem Switch auf eine andere Substanz zurückhaltend zu sein, bei schneller Progression den Switch zu erwägen und Patienten möglichst in klinische Studien einzuschließen. Bei Auftreten neuer Läsionen sollte man einen Switch in Erwägung ziehen, sich vorher aber versichern, dass diese Läsionen tatsächlich neu sind oder klinisch relevant.

Ein frühzeitiges und konsequentes Nebenwirkungsmanagement stellt sicher, dass die Therapiedosis beibehalten und die Lebensqualität der Patienten erhalten werden kann. Außerdem riet Rini, eine Substanz nicht zu schnell aufzugeben ohne vorher die Möglichkeiten der Supportivtherapie und Dosis-anpassungen ausgeschöpft zu haben.

as

Literaturhinweise:

- (1) Al-Marrawi et al. Target Oncol 2013.
- (2) Houk et al. Cancer Chemother Pharmacol 2010.
- (3) Rini et al. ASCO GU 2012; Abstract 3.

Satelliten-Symposium: Moving beyond clinical trials: real-world outcomes in mRCC. Verant. Pfizer Oncology. 9th European International Kidney Cancer Symposium, Dublin, Irland, 25. April 2014