

NSCLC - Nintedanib: Neuer Wirkstoff in der Pipeline

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Da die molekularbiologischen Zusammenhänge in der Genese des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms immer besser verstanden werden, befinden sich derzeit mehrere neue zielgerichtete Therapeutika in der Entwicklung. Zu ihnen gehört Nintedanib*, ein oraler 3fach-Angiokinase-Hemmer. Er ist neben dem oralen ErbB Family-Blocker Afatinib* ein weiteres NSCLC-Medikament in der onkologischen Pipeline von Boehringer Ingelheim.

Beim Lungenkarzinom handelt es sich um eine der häufigsten bösartigen Erkrankungen und die häufigste Krebstodesursache weltweit (1, 2). Doch Lungenkrebs ist nicht gleich Lungenkrebs. So gibt es kleinzellige (13,6%, SCLC) und nicht-kleinzellige (85,3%, NSCLC) Lungenkarzinome (3). Zudem lassen sich letztere unterteilen in die 3 Haupttypen Plattenepithel-, Adeno- und großzellige Karzinome sowie andere (3). Weitere Unterschiede ergeben sich aus dem genetischen Profil. Diese Differenzierung spiegelt sich auch in der Entwicklung von innovativen Wirkstoffen wider, die auf zentrale Prozesse des Tumorwachstums und der Tumorausbreitung abzielen, wie die Tumorangiogenese und die Tumorzellsignaltransduktion.

Nintedanib*: Dreifache Blockade der Angiogenese

Die Tumorangiogenese bzw. Entwicklung neuer Blutgefäße im Tumor unterliegt einer komplexen Kontrolle durch Wachstumsfaktoren, etwa FGF, PDGF und VEGF. Die Weiterleitung der Signale erfolgt über spezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (4,5). Anders als andere, bereits verfügbare Angiogenese-Inhibitoren, blockiert der 3fach-Angiokinase-Hemmer Nintedanib* simultan 3 Rezeptorklassen, die bei der Angiogenese eine zentrale Rolle spielen: den FGF-, den PDGF- und den VEGF-Rezeptor (Abb. 1) (6). Dadurch wird die Signaltransduktion für 3 relevante Gefäß-Zelltypen simultan unterdrückt (Endothelzellen, Perizyten und glatte Muskelzellen).

3fach-Angiokinase-Hemmer Nintedanib
Abb. 1: Der neue 3fach-Angiokinase-Hemmer
Nintedanib* unterdrückt die Tumorangiogenese
durch simultane Blockade der 3 Rezeptoren
FGFR, VEGFR und PDGFR (mod. nach (11)).

Aus der 3fach-Angiokinase-Hemmung resultieren neben der Inhibition der Angiogenese womöglich weitere positive Effekte: Da einige Tumoren FGFR oder PDGFR überexprimieren, könnte deren Blockade zusätzlich eine direkte antitumoröse Wirkung erzielen. Darüber hinaus unterdrückt die simultane Inhibition mehrerer Rezeptorklassen inklusive FGFR womöglich Resistenz-Mechanismen von Tumoren gegen die Anti-Angiogenese (6). Außerdem kann die Hemmung der Tumorangiogenese zu einer Normalisierung der Gefäßstrukturen und des Blutflusses führen, so dass Chemotherapeutika den Tumor besser erreichen könnten (7). Nintedanib* wird derzeit

bei verschiedenen soliden Tumoren klinisch geprüft. Hierzu gehört die kürzlich beim ASCO 2013 präsentierte doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie LUME-Lung 1, in der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer Chemotherapie in der Zweitlinie Nintedanib* und Docetaxel erhalten (8).

Afatinib*: Inhibition der gesamten ErbB Family

Bei der Tumorzellsignaltransduktion, die Wachstum und Metastasierung steuert, spielt die ErbB Family eine zentrale Rolle. Sie besteht aus den Rezeptor-Tyrosinkinase EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4, wobei etwa 10-15% der kaukasischen bzw. 40% der asiatischen NSCLC-Patienten EGFR-Mutationen aufweisen, die die Krebsentstehung begünstigen (9). Afatinib* ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der irreversibel die gesamte ErbB Family blockiert (10). Der ErbB Family-Blocker wird bei verschiedenen soliden Tumoren geprüft, u.a. im LUX-Lung-Studienprogramm beim NSCLC. Die European Medicines Agency hat im Herbst 2012 den Antrag auf Zulassung für die Therapie des NSCLC mit EGFR-Mutation angenommen.

Petra Eiden (pe)

Literaturhinweise:

- (1) Cancer Research UK: info.cancerresearchuk.org; letzter Abruf 14.5.2013.
- (2) Ferlay J et al. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
- (3) Surveillance Epidemiology and End Results: www.seer.cancer.gov; letzter Abruf 14.5.2013.
- (4) Ferrara N et al. *Nature*. 2005;438:967-74.
- (5) Armulik A et al. *Circulation Research*. 2005;97:512-23.
- (6) Santos ES et al. *Invest New Drugs*. 2012;30(3):1261-9.
- (7) Fukumura D et al. *Microcirculation*. 2010;17(3):206-25.
- (8) Reck M, et al. ASCO 2013. Abstr. #LBA8011.
- (9) Quest Diagnostics. Lung Cancer Mutation Panel (EGFR, KRAS, ALK): questdiagnostics.com; letzter Abruf 14.5.2013.
- (10) Solca F et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343(2):342-50.
- (11) Hilberg F et al. *Cancer Res* 2008;68(12):4774-82.

Mit freundlicher Unterstützung von Boehringer Ingelheim

**Nintedanib und Afatinib sind bislang nicht zugelassene Substanzen, die sich noch in der klinischen Entwicklung befinden. Sicherheit und Wirksamkeit sind noch nicht belegt.*