

Kombinationstherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Jahr für Jahr erkranken mehr als 17 000 Menschen in Deutschland an einem Nierenzellkarzinom – Tendenz weiter steigend. In 60 % der Fälle sind Männer und in 40 % Frauen betroffen. Bei nahezu 90 % der Patienten tritt der Tumor sporadisch, also ohne familiäre Vorgeschichte auf. Eine bei Diagnosestellung vorliegende synchrone Metastasierung ist bei etwa 10–20 % der Fälle vorhanden (genau Daten sind für Deutschland allerdings nicht verfügbar). Primär nicht metastasierte Patienten tragen nach operativer Therapie und in Abhängigkeit vom T-Stadium ein bis zu 50 %iges Risiko einer späteren (metachronen) Metastasierung.

Insgesamt ist die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms gemessen am mittleren Überleben besser als beim metastasierten Prostatakarzinom, jedoch schlechter als beim metastasierten Harnblasenkarzinom. So überleben nur etwas 10 % der Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom länger als fünf Jahre.

Status quo

Derzeit stehen – außer den seit vielen Jahren bekannten Zytokinen Interferon-alpha und Interleukin-2 – insgesamt sieben andere „neue“ Medikamente zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung. Es handelt sich um die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Axitinib, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib, die mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren Everolimus und Temsirolimus sowie den VEGF-Antikörper Bevacizumab, der in Kombination mit Interferon-

alpha eingesetzt wird. In der Erstlinientherapie ist unter Verwendung der TKI Sunitinib, Pazopanib und Sorafenib ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-free Survival) von 9-11 Monaten zu erwarten. In der Zweitlinientherapie liegen die Ergebnisse für das PFS unter den vier genannten TKI bzw. dem mTOR-Inhibitor Everolimus bei 4,7 bis 7,4 Monaten.

Derzeit wird die Entscheidung für eine bestimmte Therapie vor allem nach den Parametern Motzer-Score und Erstlinie (versus) Zweitlinie ausgerichtet. Ferner werden vor allem Patienten nach stattgehabter Nephrektomie und Vorliegen einer klarzelligen Nierenzellkarzinoms betrachtet.

In einer Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie zu den relevanten Parametern bei der Therapieplanung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen Urologen und Onkologen sowie Praxis- bzw. Kliniktherapeuten. Am wichtigsten wurden die Parameter Effektivität, akzeptable Toxizität und Zulassungsstatus erachtet. Hinsichtlich der Effektivität sind als Hauptkriterien das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu nennen. Insbesondere für das progressionsfreie Überleben liegen für alle „neuen“ Medikamente (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Bevacizumab, Temsirolimus und Everolimus) positive Daten vor. Beim Gesamtüberleben wurde ein statistisch signifikanter Vorteil nur für Temsirolimus (und das bei Patienten mit schlechter Prognose) gezeigt. Hinsichtlich der Toxizität un-

terscheiden sich diese Medikamente erheblich. Für den Parameter Zulassungsstatus ergeben sich wiederum neue „Entscheidungshilfen“. So sind beispielsweise Bevacizumab und Temsirolimus alleinig für die Erstlinientherapie zugelassen.

Kombinationstherapien

Aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Medikamente werden zwangsläufig die Begriffe Sequenztherapie (nicht Bestandteil dieser Abhandlung) und Kombinationstherapie genannt. Insbesondere die Kombinationstherapie hat beim Nierenzellkarzinom eine langjährige Bedeutung. Fast 20 Jahre lang wurde die mögliche Überlegenheit immuntherapeutischer Kombinationsansätze (hier vor allem Interferon-alpha und Interleukin-2) mit oder ohne einem Chemotherapeutikum (hier vor allem 5-Fluorouracil) diskutiert und geprüft (und wieder diskutiert). Neben der Verfügbarkeit der bereits angesprochenen „neuen“ Medikamente hat eine randomisierte Phase-3-Studie (MRC RE04/EORTC GU 30012) zeigen können, dass eine Kombination aus Interferon-alpha und Interleukin-2 der alleinigen Therapie mit Interferon-alpha nicht überlegen ist. Diese Nichtüberlegenheit bezieht sich auf die beiden Endpunkte progressionsfreies Überleben (5,5 Monate versus 5,3 Monate) und Gesamtüberleben (18,8 Monate versus 18,6 Monate). Eine – wie auch immer aussehende Kombinationstherapie – müsste aber genau diese Ziele erreichen. Für den weniger wichtigen Parameter Overall Response Rate (ORR) zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Vorteil für die

Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Interferon-alpha (23% vs. 16%). In der genannten Studie an 1 006 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom ist dann neben der Effektivität auch der Parameter Nebenwirkungsprofil von relevanter Bedeutung. So war die Behandlung mit der Kombination aus Interferon-alpha und Interleukin-2 jedoch mit einer höheren Toxizität verbunden. Die Grad 3/4 Nebenwirkungen Müdigkeit, Diarrhoe, Hypotension, Hautreaktion, Fieber, Leukopenie und febrile Leukopenie traten in der Kombinationsgruppe statistisch signifikant häufiger auf. Auch hier würde man sich für die Kombinationstherapie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil wünschen – zumindestens im Fal-

le einer reduzierten Dosis wie man es bei der Polychemotherapie kennt. Beim Nierenzellkarzinom ist in den meisten Kombinationsstudien unter Verwendung der „neuen“ Medikamente jedoch keine reduzierte Dosierung der Einzelsubstanzen vorgesehen.

AVOREN-Studie

Die einzige für die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassene Kombination beinhaltet den vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)-Antikörper Bevacizumab und Interferon-alpha. Grundlage der Zulassung war die AVOREN-Studie, in der 649 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom ent-

weder mit einer Kombination aus Bevacizumab (10 mg/kg Körpergewicht (KG) i.v. alle 2 Wochen) plus Interferon-alpha (3x9 Mio E s.c. pro Woche) oder mit einer Kombination aus Placebo plus Interferon-alpha (3x9 Mio E s.c. pro Woche) behandelt wurden. In der 2007 und 2010 publizierten Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Kombination aus Bevacizumab und Interferon-alpha im Hinblick auf PFS und ORR sowie ein statistisch nicht signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Hinsichtlich der Grad 3/4 Nebenwirkungen waren insbesondere Interferon-alpha-assoziierte Ereignisse zu nennen: Müdigkeit, Asthenie und Neutropenie. Eine Analyse von 125 Patienten, die eine

Randomisierte Studien zur Kombinationstherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Studie	Anzahl Patienten	PFS (Monate)	OS (Monate)	ORR (%)	Stable disease (%)	Therapiedauer
AVOREN-Studie (2-armig) Bevacizumab plus Interferon-alpha versus Placebo plus Interferon-alpha	327 vs. 322	10,4 vs. 5,5	22,9 vs. 20,6	31 vs. 12	46 vs. 50	9,7 vs. 5,1 Monate für Bevacizumab bzw. Placebo und 7,8 vs. 4,6 Monate für Interferon-alpha
TORAVA-Studie (3-armig) Bevacizumab plus Temsirolimus versus Sunitinib versus Bevacizumab plus Interferon-alpha	88 vs. 42 vs. 41	8,2 vs. 8,2 vs. 16,8	Nach 35 Wochen: 37% vs. 55% vs. 62%	27 vs. 29 vs. 43	52 vs. 48 vs. 33	20,5 vs. 41,6 vs. 28,9 Wochen
INTORACT-Studie (2-armig) Bevacizumab plus Temsirolimus versus Bevacizumab plus Interferon-alpha	400 vs. 391	9,1 vs. 9,3	25,8 vs. 25,5	k.A.	k.A.	k.A.
RECORD-2-Studie (2-armig) Bevacizumab plus Everolimus versus Bevacizumab plus Interferon-alpha	182 vs. 183	9,3 vs. 10	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

PFS: Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)

OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)

ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrates = komplette Remission (CR) plus partielle Remission (PR))

k.A. keine Angaben

reduzierte Dosis von Interferon-alpha erhalten hatte, zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit (PFS 12,4 Monate vs. 10,2 Monate) bei reduzierten Nebenwirkungen.

BEVLiN-Studie

Diese Ergebnisse – vergleichbare oder bessere Effektivität bei reduzierter Nebenwirkungsrate – konnte in einer einarmigen Folgestudie reproduziert werden. Bevacizumab wurde dabei in üblicher Dosierung und Interferon-alpha in einer Dosierung von 3x3 Mio E pro Woche verabreicht. In der finalen Analyse wurde ein PFS von 15,3 Monaten und ein OS von 30,7 Monaten erzielt. Auch wenn es sich bei dieser Studie um eine einarmige Studie handelt, rechtfertigen die Ergebnisse eine sofortige oder spätere Dosisreduktion von Interferon-alpha. Bisher liegen die Ergebnisse nicht in einer Vollpublikation vor.

TORAVA-Studie

In einer in Frankreich durchgeführten dreiarmligen Phase-2-Studie wurden zwei etablierte Therapieansätze (Sunitinib und Bevacizumab plus Interferon-alpha) mit einem experimentellen Ansatz (Bevacizumab plus Temsirolimus) jeweils in üblicher Dosierung verglichen. Primärer Endpunkt war das PFS nach 48 Wochen. Hierbei zeigte sich ein klarer Vorteil von Bevacizumab plus Interferon (61 %) gegenüber Sunitinib (35,7 %) und dem experimentellen Ansatz (29,5 %). Dieser Endpunkt ist zum Vergleich mit anderen Studien ungeeignet. Für das mediane PFS bestätigte sich dieser Vorteil (**Tabelle**). Überlebensdaten sind für eine Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten verfügbar. Auch hier ist die Kombination aus Bevacizumab und Interferon-alpha im Vorteil. Entscheidend für das schlechte Abschneiden des experimentellen Arms dürfte allerdings die von allen Ansätzen kürzeste Therapiedau-

er sowie die Abbruchrate von 42 % wegen Nebenwirkungen gegenüber 10 % unter Sunitinib und 33 % unter Bevacizumab plus Interferon-alpha sein. Die Ergebnisse der Arbeit wurden 2011 publiziert.

INTORACT-Studie

Im August 2012 hat die Firma Pfizer in einer Pressemitteilung mitgeteilt, dass die randomisierte Phase-3 INTORACT-Studie zum Vergleich von Bevacizumab plus Temsirolimus versus Bevacizumab plus Interferon-alpha den primären Endpunkt (Verlängerung des progressionsfreien Überlebens) nicht erreicht hätte. In dieser Studie wurde die etablierte Dosis für Bevacizumab (10 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen) und Interferon-alpha (3x9 Mio E s.c. pro Woche) verwendet. Für den Vergleichsarm wurde Temsirolimus (25 mg i.v. jede Woche) mit Bevacizumab (10 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen) kombiniert.

Die Ergebnisse der Studie wurden erstmals auf dem ESMO-Kongress 2012 vorgestellt. Es ergaben sich keine Unterschiede für die Parameter PFS und Gesamtüberleben (**Tabelle**). Hinsichtlich der Toxizität traten folgende Grad 3 oder 4 Ereignisse in der Kombinationsgruppe Bevacizumab plus Temsirolimus signifikant häufiger auf als in der Kombinationsgruppe Bevacizumab plus Interferon: Mukositis, Stomatitis, Hypophosphatämie, Hyperglykämie und Hypercholesterinämie ($p < 0,001$). Eine Neutropenie Grad 3 oder 4 trat demgegenüber in der Kombinationsgruppe Bevacizumab plus Interferon-alpha häufiger auf ($p < 0,001$). Die Ergebnisse der Studie sind noch nicht als Vollpublikation erhältlich.

RECORD-2-Studie

In dieser randomisierten Phase-2-Studie wurde die Kombination Bevacizumab plus Everolimus wiederum gegen Bevacizumab plus In-

terferon-alpha geprüft. Alle Medikamente wurden in der üblichen Dosierung verabreicht. Die Ergebnisse der Studie wurden ebenfalls erstmals auf dem ESMO-Kongress 2012 vorgestellt. Es ergaben sich mit 9,3 vs. 10 Monaten keine Unterschiede für den Parameter medianes PFS (**Tabelle**). Ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen war bei 23 % bzw. 26 % der Patienten notwendig. Die Ergebnisse der Studie sind noch nicht als Vollpublikation erhältlich.

Fazit

Derzeit ist nur die Kombination aus Bevacizumab plus Interferon-alpha für die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms als sinnvoll zu betrachten. Die Kombination eines TKI mit einem anderen Partner hat sich bereits frühzeitig als zu toxisch herausgestellt. Die Kombination aus dem „besser“ verträglichen Bevacizumab und einem „besser“ verträglichen mTOR-Inhibitor war mit keiner Verlängerung des PFS und/oder Gesamtüberleben assoziiert. Erschwerend kommt hinzu, dass die Nebenwirkungsrate höher ausfiel und damit wahrscheinlich auch eine kürzere Therapiedauer assoziiert war. Derzeit hat die Kombinations-therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms – abgesehen von der etablierten Kombination Bevacizumab plus Interferon-alpha – einen nur geringen Stellenwert. ◀

Verfasser: Prof. Dr. med. Christian Doehn, Lübeck

Literatur beim Verfasser.



Prof. Dr. med.
Christian Doehn
Urologikum Lübeck
doehn@urologikum-luebeck.de