

## Optimiertes Therapie-Management beim metastasierten Nierenzellkarzinom

# Was zählt, ist die Erfahrung

**Für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (mRCC) steht mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib (Sutent®) ein effektiver Wirkstoff zur Verfügung. Um jedoch einen bestmöglichen klinischen Benefit zu erzielen, sollte die Behandlung mit einem effektiven Therapiemanagement verbunden sein.**

In einer kürzlich in der Zeitschrift *Cancer Investigation* erschienenen Publikation wurde auf den Zusammenhang zwischen der hohen Wirksamkeit einer Sunitinib-Therapie

und einem optimalen Management in der klinischen Praxis hingewiesen.<sup>1</sup> Obwohl neue Studienergebnisse noch einmal die allgemein gute Verträglichkeit des Tyrosinkinase-Inhibitors bei mRCC-Patienten aufzeigen,<sup>2</sup> gewährleistet vor allem die optimale Handhabung möglicher Nebenwirkungen eine erfolgreiche, über Monate oder Jahre anhaltende Sunitinib-Therapie (Tabelle). Sie sollte daher nur von erfahrenen Onkologen durchgeführt werden.

### Bessere Ansprechraten – längeres Überleben

Der Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib (Sutent®) besitzt sowohl antiangiogenetische als auch antiproliferative Wirkeigenschaften. So hemmt er unter anderem die Aktivität der vaskulären Wachstumsfaktoren VEGF-1,-2 und -3, die der plättchenstimulierenden Wachstumsfaktoren PDGF- $\alpha$  und - $\beta$ , sowie die einer Reihe weiterer Tyrosinkinase-Rezeptoren. In der Zulassungsstudie zeigte der Wirkstoff bei Patienten, die unter meta-

**Dosierung**  
Mit steigender Sunitinib-Exposition steigt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Outcomes.<sup>6</sup> Die empfohlene Standardmedikation bei Patienten mit mRCC beträgt einmal 50 mg täglich über 4 Wochen, abgelöst von einer zweiwöchigen Behandlungspause. Wenn eine Dosisverminderung erforderlich ist, wird in der Regel um 12,5 mg auf 37,5 mg reduziert.

stasierendem Nierenzellkarzinom litten (n=750) eine im Vergleich zu Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) deutlich bessere Ansprechrate (47% vs. 12%, p<0,001) sowie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (11 vs. 5 Monate p<0,001).<sup>4,5</sup> Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Verumgruppe 26,4 Monate gegenüber 21,8 Monate unter IFN- $\alpha$  (p<0,051). Bei Patienten, welche lediglich die Studienmedikation erhielten, d.h. keine weiteren Therapien, zeigte sich der deutlichste Unterschied: medianes Überleben im Sunitinib-Arm 28,1 Monate gegenüber 14,1 Monaten in der IFN- $\alpha$ -Gruppe (p=0,003).

### Hohe Wirksamkeit in der klinischen Praxis

Auch die Erfahrungen aus dem Praxisalltag unterstützen solche klinischen Daten. Im Sunitinib-Expanded-Access-Programm mit über 4500 Teilnehmern wurden auch Patienten eingeschlossen, die wegen Ausschlusskriterien keine Möglichkeit für eine Therapie mit Sunitinib innerhalb einer klinischen Studie hatten.<sup>2</sup> So wurden Patienten mit Hirnmetastasen, nichtklarzellichem RCC oder einem ECOG-Performance-Status  $\geq 2$  ebenfalls mit in diese Untersuchung einbezogen. Es zeigte sich, dass auch Betroffene mit einer ungünstigeren Prognose von der Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor profitierten. Hinsichtlich der Verträglichkeit unterschieden sich die Subpopulationen nicht vom Gesamtkollektiv und von der Phase III Studie.

**Referenzen:**  
<sup>1</sup> Schmidinger M et al., Optimizing the Use of Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Update From Clinical Practice. *Cancer Invest.* 2010 May 26; [Epub ahead of print] PMID: 20504222  
<sup>2</sup> Gore ME et al., Safety and efficacy of Sunitinib with subpopulation analysis in an expanded-access trial of metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2009; 10: 757–763  
<sup>3</sup> Cathomas R et al., Management der unerwünschten Wirkungen unter Sunitinib. *Onkologie* 2009; 3: 24–27  
<sup>4</sup> Motzer RJ et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007; 356(2): 115–124  
<sup>5</sup> Motzer RJ et al., Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3584–3590  
<sup>6</sup> Houk BE et al., Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66(2): 357–371

Die gekürzte Fachinfo finden Sie auf Seite 11  
IPM No. 76230-096-July10V2

Mögliche Nebenwirkungen einer Sunitinib-Therapie des mRCC und ihr Management <sup>1,3,5</sup>		
Nebenwirkung	Anmerkung	Prävention/ Behandlung
Fatigue	bei ca. 50%, meist mild bis moderat	frühzeitige Aufklärung, Kontrolle Schilddrüsenwerte, Bewegung
Diarrhö	zumeist mässig stark	keine durchfallfördernden Speisen und Getränke, Behandlung mit Antidiarrhoika z.B. Loperamid möglich
Schilddrüsendysfunktion	Hypothyreose	Kontrolle Schilddrüsenwerte, Standardmedikation
Mundtrockenheit, Entzündungen der Mundschleimhaut	Behandlungsbeginn: Mundhöhle untersuchen	milde Zahnpasten, weiche Zahnbürsten, verstärkte Mundhygiene mit regelmässigem Mundduschen
Depigmentierungen	gelbgrüne Hautverfärbungen, Haardepigmentierung	frühzeitige Aufklärung, Veränderungen sind alle reversibel
Hand-Fuss-Syndrom	schmerzhafte Erytheme/Blasen u.a. an Hand und Fuss	weite, dickbesohlte Schuhe tragen, frühe und intensive Hautpflege mit fetthaltigen Cremes
Arterielle Hypertonie	bei gut 30%	Antihypertensiva, aber nicht CYP3A4-Induktoren/Inhibitoren (Diltiazem, Verapamil)
Kardiovaskuläre Ereignisse	Reduktion LV-Auswurfraction, Herzinsuffizienz	regelm. Blutdruckmessung, EKG, keine QT-verlängernden Medikamente (z.B. Haloperidol, Sotalol, Makrolid- und Chinolonantibiotika, 5HT3-Antagon.), Bestimmung LVEF-Baseline
Hämatologische Effekte	selten, Grad 3, Neutropenie, Thrombozytopenie	während des ersten Zyklus alle zwei Wochen Blutbild
Hepatotoxizität	bei < 1%	Leberwerte mit Beginn eines Zyklus bestimmen

## Interview mit der Onkologin Prof. Dr. Manuela Schmidinger, Medizinische Universität Wien

### „Das mRCC ist eine chronische Krankheit geworden“



Prof. Dr. Manuela Schmidinger, Wien

#### Frau Prof. Schmidinger, was sind die belastendsten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Sunitinib?

Ich würde sagen die Müdigkeit, Geschmacksstörungen, Hautveränderungen und eventuell noch Durchfälle.

#### Wie sollte man darauf reagieren?

**Prof. Schmidinger:** Gegen Durchfälle raten wir den Patienten, jeden Tag das braune Fruchtfleisch zweier geriebener Äpfel zu essen, und zwar schon, bevor sich die ersten Probleme einstellen. Damit kann man eigentlich jeden höhergradigen Durchfall ziemlich gut eindämmen. Beim Hand-Fuss-Syndrom ist es wichtig, dass der Patient bereits vor der Therapie eine Pediküre macht und dass ausreichend viel Hornhaut entfernt wird. Anschliessend sollte man die betreffenden Hautpartien dreimal täglich ausföhrlich mit einer sehr fettreichen Salbe einschmieren. Alleine durch diese Vorbeugung lässt sich ein höhergradiges Hand-Fuss-Syndrom reduzieren. Gegen die Müdigkeit kann man nicht viel machen, ausser die Schilddrüsenwerte kontrollieren

und gegebenenfalls korrigieren. Wir empfehlen zudem ein moderates Ausdauertraining. Die Hypertonie ist eine häufige Nebenwirkung. Sie sollte anfangs vom Patienten dreimal täglich selbst kontrolliert und ggf. vom Arzt adäquat eingestellt werden. Mit diesen Massnahmen lassen sich die meisten Therapieunterbrechungen vermeiden.

#### Wie reagieren Sie auf ernsthafte Nebenwirkungen?

**Prof. Schmidinger:** Jede Art von Grad 3 Toxizität sollte zu einer Therapieunterbrechung führen und dann gewartet werden, bis eine vollständige Erholung eintritt. Die Ausnahme ist die Grad 3 Hypertonie, die keine Therapieunterbrechung braucht, sondern nur eine adäquate Einstellung des Blutdrucks. Auch ein Grad 3 Fatigue ist eher eine Compliance-Frage, die man mit dem Patienten besprechen muss. Alle anderen Grad 3 Toxizitäten, wie z.B. kardiale Schwierigkeiten, sollten jedoch zu einer vorübergehenden Therapieunterbrechung führen. Auch solche schwerwiegenden Nebenwirkungen sind übrigens reversibel, und zwar vollständig.

#### Wie versuchen Sie die Compliance zu verbessern?

**Prof. Schmidinger:** Ich glaube, entscheidend ist, dem Patienten immer wieder zu verdeutlichen, wie erfolgreich er mit dieser Therapie bei der Bekämpfung seines Tumors

sein kann. So hat er die Möglichkeit, selbst mit zu entscheiden, ob die Nebenwirkung wirklich so relevant ist, dass sie eine Dosisreduktion rechtfertigt. Jeder Patient muss wissen, dass eine niedrigere Dosis auch weniger wirksam ist.

#### Gehören zur erfolgreichen Therapie auch strenge Überwachungsintervalle?

**Prof. Schmidinger:** Ja, wir sehen den Patienten in den ersten drei Therapiemonaten alle 14 Tage. Durch diese engmaschige Überwachung können wir Nebenwirkungen frühzeitig abfangen und die Betroffenen bei Laune halten. Wenn dann die erste Remission im CT beschrieben wird, sind die Patienten selbst motiviert genug. Ausserdem kennen sie sich dann in der Regel so gut mit der Therapie aus, dass eine ganz so enge Kontrolle nicht mehr erforderlich ist. Wir sehen uns dann nur noch einmal im Monat.

#### Auf welche Interaktionen sollte man besonders achten?

**Prof. Schmidinger:** Bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren gilt es, generell auf CYP3A4-Induktoren bzw. -Inhibitoren zu achten. Weiter muss man wissen, dass gewisse Medikamente wie z.B. Sotalol potenziell das QT-Intervall verlängern können.

#### Wie sehen Sie die Nebenwirkungen im Verhältnis zum Nutzen der Therapie?

**Prof. Schmidinger:** Sofern die Nebenwirkungen optimal gemanaged werden, ist der Nutzen der Therapie sehr gross. Das ist überhaupt keine Frage. Allerdings ist der Erfolg stark von der Erfahrung des Behandlers abhängig. Deshalb sollte Sunitinib nur von Onkologen verschrieben werden. Dann ist der Benefit wirklich enorm.

#### Hat sich die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms durch die Einführung von Sunitinib verändert?

**Prof. Schmidinger:** Das hat sich erheblich gewandelt, weil es sich beim Nierenzellkarzinom mittlerweile um eine chronisch verlaufende Erkrankung handelt. Früher waren zwei Drittel der Patienten innerhalb von wenigen Monaten tot. Heute liegt das mediane Überleben bei 26,4 Monaten. Das ist schon eine erhebliche Verbesserung.

#### Was sehen Sie für die Zukunft?

**Prof. Schmidinger:** Wir wollen in Zukunft die Therapie noch optimaler einstellen, d.h. die Dosierung noch mehr an den Patienten anpassen. Gleichzeitig wollen wir Kombinationen mit anderen Medikamenten finden, damit die Rate an kompletten Remissionen noch erhöht wird, was letztlich zur Heilung führen soll. Wir wollen bei Metastasen noch mehr operieren. Ich sehe für die kommenden Jahre noch sehr viele Entwicklungsmöglichkeiten.

### IMPRESSUM

Idee und Konzeption:  
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,  
Postfach, 4002 Basel  
Information: Pfizer AG, Schweiz  
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke  
Redaktion: Dr. med. Klaus Duffner, Winfried Powollik  
Layout: Manuela Schönfeld  
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages