

10 Jahre Sunitinib (Sutent®) stehen für Effektivität, Evidenz und Erfahrung

Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom mit Erfolg therapieren!

Seit über 10 Jahren ist Sunitinib (Sutent®) in urologischen¹ und onkologischen² Therapieleitlinien verankert. Forschung und klinische Erfahrung ermöglichen heute einerseits einen optimierten Einsatz der Substanz, andererseits spielt Sunitinib eine tragende Rolle als vielfacher Referenzstandard in klinischen Studien mit neuen Substanzen und als Kombinationspartner mit immunonkologischen Therapien. Namhafte Experten schilderten unter der Moderation von Univ.-Doz. Dr. Michael Rauchenwald, Abteilung für Urologie und Andrologie, SMZ Ost – Donauspital, Erkenntnisse, Erfahrungen und Erfolge in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Redaktion: Mag. Sandra Standhartinger

Die medikamentösen Therapiemodalitäten beim metastasierten Nierenzellkarzinom erfuhren in der letzten Dekade eine paradigmatische Wandlung“, betont Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Georg C. Hutterer, Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Graz, eingangs. Viele Jahre lang gab es für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) kaum wirksame Behandlungsmöglichkeiten: Chemotherapien spielten eine untergeordnete Rolle, und die Kennzeichen der Zytokintherapien, in erster Linie Interferon alpha und Interleukin-2 (IL-2), waren Toxizität, geringe Ansprechraten und bescheidene Überlebensdaten. Intensive Forschungstätigkeiten sollten dazu führen, verstärkt effektivere und bessere Substanzen für mRCC-Patienten zu entwickeln. Als logische Konsequenz der Forschungsbemühungen gingen zielgerichtete Therapien hervor.

10 Jahre zielgerichtete Therapie

Beispielhaft für eine zielgerichtete Therapie konnte Sunitinib (Sutent®) in der Zulassungsstudie mit beeindruckenden Kennzahlen aufwarten. Sunitinib verdoppelte im direkten Vergleich mit Interferon alpha das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant mit 11 vs. 5 Monaten (HR 0,42; 95%-KI 0,32–0,54), $p < 0,001$.³ Die objektive Ansprechrate (ORR) konnte faktisch verfünffacht werden (31 % vs. 6 %; $p < 0,001$). Sunitinib wurde im Jänner 2006 von der FDA

in einem beschleunigten Verfahren zugelassen. „Seitdem behauptet sich Sunitinib als Therapiestandard in der Erstlinientherapie von mRCC-Patienten mit günstiger/intermediärer Prognose¹“, so

Hutterer. Der Urologe verweist weiters auf das Potenzial der zielgerichteten Substanzen. Demzufolge konnten VEGF-gerichtete Therapien das Gesamtüberleben (OS) signifikant verbessern. Lag dieses

Sutent – Erfolgsgeschichte

Fallbeispiel, präsentiert von OÄ Dr. Ursula Vogl, Onkologie, Barmherzige Schwestern Wien

Anamnese: Männlicher Patient, geboren 1949, erhält im **Juli 2006** die Diagnose eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms links. Es erfolgt eine Nephrektomie links inklusive Nebenniere und paraaortaler Lymphknoten. G2, pT3a, pL1, pV1, pN0+, R0, MSKCC: favourable risk. **2008:** erstes Rezidiv rechts, Teilnephrektomie, G2, pT1a, pL0, pV0, pNx, R0. **Jänner 2013:** zweites Rezidiv: Lokalrezidiv + inoperable Pankreasmetastasen.

Therapie: Jänner 2013: Beginn mit Sunitinib 50 mg im 4/2-Schema (4 Wochen Therapie, 2 Wochen Pause). Der Patient verträgt die Therapie gut, zu den Nebenwirkungen zählen eine arterielle Hypertonie Grad 2, Stomatitis Grad 2, Hand-Fuß-Syndrom Grad 2 und Fatigue Grad 1. Im **April 2013:** partielle Remission (CT). Zunahme der Fatigue (Grad 3) und Hyperthyreose. Es erfolgt ein Wechsel auf das 2/1-Dosierungsschema von Sunitinib. Im **Dezember 2013** entwickelt der Patient eine Dysgeusie und eine schmerzhafte Mukositis, aufgrund der großen Belastung für den Patienten erfolgt eine Dosisreduktion von Sunitinib auf 37,5 mg. Im **März 2014:** geringe Progression der Erkrankung im CT. Stichwort „dose matters“: Reeskalation von Sutent auf 50 mg. Im **April 2015:** partielles Ansprechen. Der Patient wünscht eine Therapiepause. Im **August 2015** erfolgt erneut eine Progression der Erkrankung im CT und damit eine Reinduktion von Sunitinib 50 mg im 2/1-Schema. Nach einer geringen Progression der Erkrankung im **März 2016** wird eine Zweitlinientherapie nötig; da der Patient eine orale Therapie wünschte, erfolgte diese mit Axitinib 5 mg (2-mal 1). Nach 1 Monat wurde die Dosis wegen fehlender Hypertonie auf 7 mg (2-mal 1) erhöht, nach 2 weiteren Wochen auf 10 mg (2-mal 1). Aufgrund einer ausgeprägten Diarrhö erfolgte im **Juni 2016** eine Dosisreduktion auf 7 mg (2-mal 1).

Ein erstes Restaging ergab eine partielle Remission mit einem Rückgang der Pankreas- und Nierenmetastasen. Weitere CT brachten eine zusätzliche Größenabnahme sämtlicher Metastasen zutage. Im **Mai 2017** lag das PFS unter Axitinib bei 14 Monaten, bei guter Verträglichkeit der 7-mg-Dosierung.

Zusammenfassend betrug das PFS unter der Sunitinib-Erstlinientherapie 40 Monate und unter der Axitinib-Zweitlinientherapie 14 Monate. Der Patient profitiert von einem Gesamtüberleben von etwa 4,5 Jahren. Diese Kasuistik eines pankreasmetastasierten Patienten mit etlichen Lokalrezidiven ist als Musterbeispiel einer VEGF-abhängigen Erkrankung zu sehen.

vor dem Einsatz von VEGF-gerichteten Therapien bei 30 Monaten bei Patienten mit günstiger Prognose⁴, konnte es unter VEGF-gerichteten Therapien auf über 43 Monate angehoben werden.⁵ Nach Versagen einer VEGF-gerichteten Therapie stehen derzeit gemäß den aktuellen Empfehlungen der EAU fünf Therapieoptionen zur Verfügung.¹

Das Dilemma ist, dass gemäß einer konsekutiven populationsbasierten Studie mit über 2.100 Patienten gerade einmal 43 % eine Zweitlinientherapie nach Versagen einer zielgerichteten Therapie erhalten.⁶ „Dabei können heute Patienten, was vor gut 10 Jahren im metastasierten Erkrankungsstadium undenkbar war, nicht selten ein Überleben in der vierten Therapielinie oder darüber hinaus erreichen“, betont Hutterer. Aktuell wird die Tumorwachstumsrate als neues Tool für die Selektion der Zweitlinientherapie nach TKI-Versagen diskutiert.⁷

Zentral: die Behandlungsoptimierung

„Die Wahl der Erstlinientherapie hat einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf. Am Beispiel von Sunitinib konnten zahlreiche klinische Anwendungsberichte und eigene langjährige klinische Erfahrung zeigen, dass die optimale Dosierung, entsprechende Behandlungsdauer sowie effektives Therapie- und Nebenwirkungsmanagement viel zum Behandlungserfolg beitragen können. Weiters können wir heute auch durch die sequenzielle Anwendung sämtlicher zur Verfügung stehender Therapeutika beachtliche Erfolge erzielen“, führt Priv.-Doz. Dr. Martin Marszalek, Abteilung für Urologie und Andrologie, SMZ Ost – Donaupital, Wien, aus.

Effektives Nebenwirkungsmanagement:

Strategien für ein effektives Nebenwirkungsmanagement sind essenziell, um Patienten auf Therapie zu halten und um das Outcome jeder Therapielinie zu maximieren. Durch ein verbessertes Management von Nebenwirkungen, die am besten bereits vor dem Auftreten mit dem Patienten besprochen werden, können diese häufig mit entsprechenden

Präventionsmaßnahmen kontrolliert oder sogar abgewendet werden. Marszalek: „Wir wissen heute auch, dass bestimmte Nebenwirkungen wie Hypertonie, Neutropenie, Thrombozytopenie⁸ und Hypothyreose⁹ klinische Marker für ein Ansprechen auf Sunitinib sind, mit denen wir umgehen können.“ Treten diese typischen Nebenwirkungen nicht auf, kann dies für eine nicht optimale Dosis kennzeichnend sein.

Individuelles Dosismanagement: Sowohl bei den Erstlinien- als auch bei den Zweitlinientherapien bestehen Möglichkeiten eines individuellen Dosismanagements. Im Fall der Erstlinientherapien hebt sich Sunitinib als die Substanz ab, bei der viele Möglichkeiten für ein individuelles Dosis- und damit Nebenwirkungsmanagement bestehen: Therapieunterbrechung¹⁰, Dosisreduktion¹⁰, Dosisescalation¹⁰ und individuelle Therapieanpassung (z. B. Schedule 4/2 → 2/1)¹¹. Prinzipiell sollte die Sunitinib-Standard-Dosis von 50 mg beibehalten werden, da es bei Sunitinib eine eindeutige Assoziation zwischen Dosis und Wirkung gibt. Eine Metaanalyse von vier Sunitinib-Studien hat gezeigt, dass eine höhere Exposition von Sunitinib mit einer längeren Zeit bis zur Progression und einem längeren Gesamtüberleben einhergeht.¹² Im Rahmen einer individuellen Therapieanpassung stellt die Modifikation auf den 2/1-Schedule, welcher eine Aufrechterhaltung der Dosis erlaubt und die unter dem 4/2-Schedule aufgetretenen Nebenwirkungen verringert, eine wertvolle Alternative dar. „Vor allem ≥ Grad-3-Toxizitäten und wesentliche Toxizitäten (Fatigue, Hand-Fuß-Syndrom) können durch einen Wechsel auf den 2/1-Schedule signifikant reduziert werden“, betont Marszalek.¹¹ Jüngste Daten stammen von der Canadian Database Study, in der eine individualisierte Therapie mit Sunitinib (Standarddosierung mit anschließender Schedule/Dosis-Modifikation je nach Toxizität) mit einer Sunitinib- oder Pazopanib-Standardtherapie laut Fachinformation bei mRCC-Patienten verglichen wurde.^{13,*} Marszalek: „Die individualisierte Therapie ging mit einer signifikanten Verbesserung von Gesamtüberleben und time to treatment

failure einher. Die Real-World-Daten unterstreichen erneut die Bedeutung eines optimalen Sunitinib-Managements bei mRCC-Patienten.“ Bevor ein Therapiewechsel angedacht wird, gilt es den Status der Erkrankung/Situation zu erheben. Motto: Think twice!

Fazit: Die nunmehr über 10 Jahre existierende praktische Erfahrung und die Erkenntnisse aus Real-World-Daten mit Sunitinib unterstützen behandelnde Ärzte dabei, die mRCC-Therapie kontinuierlich zu optimieren. Der optimierte Einsatz des Multikinaseinhibitors und ein verbessertes Management von Nebenwirkungen haben wesentlich dazu beigetragen, Patienten länger in Therapie zu halten.

Nierenzellkarzinom mit Ausbreitung in V. cava

Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat, Vorstand der Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien, vermittelte Tipps und Tricks zum Management von Patienten mit Tumorinvasion in die Vena cava. Patienten mit Verdacht auf Nierenzellkarzinom und Venen- oder Cavabeteiligung sollten mittels MRT untersucht werden.¹⁴ Die Entfernung des Cavathrombus stellt je nach der Ausdehnung eine Herausforderung für den Operateur dar. Die Wahl der Operationsstrategie erfolgt entsprechend der Ausdehnung des Cavazapfens. Oftmals bedarf das Vorgehen eines erfahrenen multidisziplinären Teams, betont Shariat. ■

Quelle: Symposium der Firma Pfizer anlässlich der 43. Gemeinsamen Tagung der BUW und der ÖGU, 20. Mai 2017, Wien

1 Powles T et al., Eur Urol 2016; 69(1):4–6
 2 Escudier B et al., Ann Oncol 2016; 27(suppl 5):v58–68
 3 Motzer R et al., NEJM 2007; 356:115–24
 4 Motzer R et al., JCO 2002; 20(1):289–96
 5 Heng DY et al., Lancet Oncol 2013; 14(2):141–8
 6 Alimohamed N et al., Clin Genitourin Cancer 2014; 12(4):e127–31
 7 Grande E et al., World J Clin Oncol 2017; 8(2):100–5
 8 Rautiola J et al., BJU Int 2016; 117:110–7
 9 Kust D et al., Anticancer Res 2014; 34:3177–84
 10 Fachinformation Sutent, aktuell veröffentlichte Version
 11 Najjar YG et al., Eur J Cancer 2014; 50(6):1084–9
 12 Houk BE et al., Cancer Chemother Pharmacol 2010; 66(2):357–71
 13 Basappa N et al., JCO 2017; 35 (suppl 6S; abstract 468)
 14 S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms LV 1.2 – April 2017
 * Es handelt sich hierbei um eine Datenanalyse der CKCIS-(Canadian Kidney Cancer Information System-)Datenbank, die von 14 akademischen Zentren in Kanada gespeist wird.

Mit freundlicher Unterstützung von Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien www.pfizer.at, www.pfizermed.at