

Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms und Management von Nebenwirkungen

Behandlungskomplexität nimmt weiter zu -- Autorinnen und Autoren: E. Berg, C. Aydogdu, M. Götz, S. Rodler, A. Tamalunas, C. G. Stief, J. Casuscelli

Die Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms hat sich seit der Einführung zielgerichteter Therapien grundlegend verbessert. Inzwischen stehen effektive Kombinationstherapien zur Verfügung, wobei deren Verträglichkeitsprofil eine wichtige Rolle bei der Therapieauswahl und für den Therapieverlauf spielt. Dieser Beitrag stellt Behandlungsoptionen vor und fasst zusammen, worauf hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen zu achten ist.



Dr. med. Elena Berg
Urologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum München, Campus Großhadern

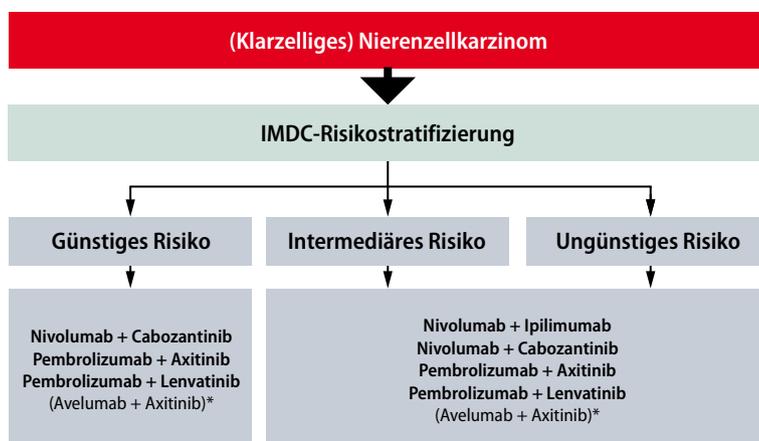
Das Nierenzellkarzinom (RCC) stellt mit ca. jährlichen 14.800 Neuerkrankungen in Deutschland die zweithäufigste (Frauen) bzw. dritthäufigste (Männer) urologische Tumorentität dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren (Frauen) bzw. 68 Jahren (Männer) [1]. Während etwa die Hälfte aller RCC in frühen Stadien detektiert wird, was ein über alle Stadien günstiges relatives 5-Jahres-Überleben von ca. 77% bedingt, ist die Prognose bei weit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung mit einem 5-Jahres-Überleben von 16% deutlich schlechter [1].

Histologisch findet sich in 75–80% der Fälle ein klarzelliges Nierenzellkarzinom, andere Subtypen sind wesentlich seltener. Ist in lokalisierten Stadien die operative Resektion die Therapie der Wahl, so wird das fortgeschrittene und metastasierte Nierenzell-

karzinom systemisch behandelt, wobei die Erkrankung als resistent gegenüber den gebräuchlichen Chemotherapeutika gilt.

In den früheren Jahren prägten hier zunächst Zytokine, später mTOR- sowie seit 2006 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) die Therapielandschaft. Insbesondere jedoch die Verfügbarkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) seit 2015 führte zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie. So ist heute der neue Standard in der Erstlinie eine Kombinationstherapie aus entweder zwei ICI bzw. aus einem ICI und einem TKI [2]. Der Wirkmechanismus von Checkpoint-Inhibitoren beruht auf einer gesteigerten Tumorabwehr des körpereigenen Immunsystems durch Unterbrechung der Interaktionen zwischen T-Lymphozyten und Antigen-präsentierenden Zellen an sog. Checkpoints (PD-1, PD-L1, CTLA-4). Neben dem Nierenzellkarzinom werden ICI bei multiplen Tumorentitäten wie dem malignen Melanom, Bronchialkarzinom, Urothelkarzinom und vielen weiteren eingesetzt. **Abb. 1** fasst die aktuellen leitliniengerechten Kombinationsmöglichkeiten beim metastasierten Nierenzellkarzinom zusammen [2].

Abb. 1 Erstlinientherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit des IMDC-Risiko-Scores (mod. n. [2])



*Abgeschwächte Empfehlung zur Kombination von Avelumab/Axitinib durch fehlende Signifikanz hinsichtlich des verlängerten Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation

Zugelassene Kombinationstherapien und Studiendaten

Vor Beginn einer Erstlinien-Kombinationstherapie sollte eine individuelle Risikoeinteilung der Patientin bzw. des Patienten erfolgen. Diese richtet sich neben individuellen Patientenmerkmalen nach Prognose-Scores wie dem IMDC-Score (International-Metastatic-RCC-Database-Consortium, s. **Tab. 1**). Hieraus kann die Einteilung in günstiges, intermediäres oder ungünstiges Risiko erfolgen, wonach sich die in **Abb. 1** dargestellten Therapieoptionen richten. Zugelassen sind unabhängig des Risikos die Kombinationstherapien von ICI + TKI (Pembrolizumab/Axitinib, Pembrolizumab/Lenvatinib, Nivolumab/

Cabozantinib und Avelumab/Axitinib), bei intermediärem und hohem Risiko zusätzlich die Kombination aus den ICI Nivolumab und Ipilimumab (Dosierungen und Therapieintervalle siehe **Tab. 2**). Insgesamt konnten in den Phase-III-Studien zu allen genannten Kombinationstherapie hohe Ansprechraten und eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer alleinigen TKI-Therapie gezeigt werden [3, 4, 5, 6, 7]. Weiterhin konnten teils deutlich erhöhte Komplettremissionsraten von bis zu 16,1% nachgewiesen werden [3].

Auch das Gesamtüberleben zeigte sich über die Studien unter den Kombinationstherapien signifikant verlängert. Allein für die Kombination aus Avelumab/Axitinib konnte dies nur für die Subgruppe mit schlechtem Risiko, nicht aber für die Gesamtpopulation gezeigt werden, wodurch die Empfehlung zu dieser Kombination abgeschwächt wurde [2].

Therapiewahl, -monitoring und -anpassung

Bei der individuellen Auswahl der für die Betroffenen geeigneten Kombinationstherapie sollten die Behandelnden (meist urologische oder onkologische Fachärztinnen und -ärzte) Faktoren wie Risikoprofil, Tumorlast, Effektivität, Alter, Patientenpräferenz, Möglichkeiten der Sequenztherapie sowie Therapieziele wie Langzeitremission und Symptomkontrolle berücksichtigen [8]. Ist in der individuellen Situation eine Checkpoint-Inhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht möglich, kann auf eine TKI-Monotherapie zurückgegriffen werden [2]. Zum Therapiemonitoring sollte, neben klinischen Kontrollen durch behandelnde Urologen/Urologinnen oder Onkologen/Onkologinnen, alle zwölf Wochen eine Schnittbildgebung mittels CT von Thorax und Ab-

domen durchgeführt werden, sowie einmal jährlich eine MRT des Schädels. Kommt es unter Therapie zu einem Fortschreiten der Erkrankung, kann eine Sequenztherapie erfolgen. Hierfür ist bislang nach ICI-basierter Erstlinientherapie kein fester Standard etabliert. Zur Verfügung stehen TKI wie Cabozantinib und Sunitinib sowie die Kombination aus Lenvatinib /Everolimus, falls diese nicht in der Vortherapie enthalten waren.

Potenzielle Nebenwirkungen der Systemtherapien

Durch die neuen Wirkmechanismen ist es zu einer Wandlung des Nebenwirkungsspektrums der Systemtherapien beim RCC gekommen. Nebenwirkungen unter ICI-Therapie bzw. in Kombination mit TKIs treten insgesamt häufig auf. Ausprägungen und Verläufe \geq Grad III/IV nach den allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (CTCAE) des National Cancer Institute [9] beliefen sich studienabhängig bei den Kombinationstherapien auf 75,8–82% und waren somit etwas höher als unter der TKI-Monotherapie (ca. 70% unter Sunitinib) [2]. Sie äußern sich anders als Nebenwirkungen der klassischen Zytostatika, werden als „immune-related-adverse-events“ (irAE) bezeichnet und können prinzipiell jedes Organsystem betreffen.

Aufgrund der potenziellen Überaktivierung des Immunsystems spiegelt die Symptomatik häufig die klassischen Autoimmunerkrankungen wider und ist teilweise schwer zu differenzieren [10]. Daher sollte vor Beginn einer Immuntherapie stets eine ausführliche Anamnese hinsichtlich Autoimmunerkrankungen, aber auch endokrinen Erkrankungen (Hyper-/Hypothyreose, Diabetes mellitus Typ 1/2, Nebennierenrindeninsuffizienz etc.) sowie Infektionskrankungen (Hepatitis A, B, C, CMV etc.) erfolgen. Eine Einteilung nach der Schwere der Nebenwirkung erfolgt in Grad I (mild) bis V (Tod durch die Nebenwirkung) nach den CTCAE (**Tab. 3, online verfügbar**).

Über alle Schweregrade hinweg betreffen Nebenwirkungen am häufigsten Haut (21%), Schilddrüse (16,5%) und Darm (13,3%) [11]. Konkret äußert sich dies in Hautausschlägen, Pruritus, Hypo- oder Hyperthyreose, Diarrhö und Kolitiden. Weiterhin können Transaminasenerhöhungen und Hepatitiden, seltener Pneumonitiden, Pankreatitiden, endokrinologische (Hypophysitis, Adrenalitis), renale, neurologische (Myasthenia gravis, Enzephalopathie) und kardiale Nebenwirkungen (Myokarditis, Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen) auftreten. In der Literatur wird eine Mortalität von 0,26% für immunvermittelte Nebenwirkungen angegeben. Die häufigsten Ursachen hierfür sind Pneumonitis, Lebersversagen, Hepatitis, Myokarditis und Myasthenia gravis [12].

21%

der Nebenwirkungen von Systemtherapien betreffen die Haut, es folgen Schilddrüse (16,5%) und Darm (13,3%).

Tab. 1 IMDC-Risiko-Score und medianes Gesamtüberleben abhängig von der Risikokonstellation

Punkte	Risikofaktor	
1	Hämoglobin unter Normwert	
1	Korrigiertes Serumkalzium höher als Normwert	
1	Karnofsky Performance Status < 80%	
1	Neutrophilen-Anzahl höher als Normwert	
1	Thrombozyten höher als Normwert	
1	Zeitraum von der Diagnose Nierenzellkarzinom bis Beginn Therapie (\leq 12 Monate)	
Punkte	Risiko	Medianes Gesamtüberleben
0	günstiges Risiko	43,2 Monate
1–2	intermediäres Risiko	22,5 Monate
>2	ungünstiges Risiko	7,8 Monate

Tab. 2 Dosierungen und Therapieintervalle der Erstlinien-Kombinationstherapien (mod. n. [16])

Substanzgruppe	Therapieschema
ICI + TKI	Nivolumab 240 mg q2w oder 480 mg q4w i.v. + Cabozantinib 40 mg 1–0–0 p.o.
	Pembrolizumab 200 mg q3w oder 400 mg q6w i.v. + Axitinib 5 mg 1–0–1 p.o. (Steigerung bis 10 mg 1-0-1)
	Pembrolizumab 200 mg q3w oder 400 mg q6w i.v. + Lenvatinib 20 mg 1–0–0 p.o.
	Avelumab 800 mg q2w i.v. + Axitinib 5 mg 1-0-1 p.o. (Steigerung bis 10 mg 1–0–1)
ICI + ICI	Induktion: Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg q3w i.v. 4 Zyklen
	Erhaltung: Nivolumab 240 mg q2w oder 480 mg q4w i.v.

i.v. = intravenös; p.o. = per os; q2(3,4)w = einmal alle 2(3,4) Wochen

Wichtig: Regelmäßige laborchemische Kontrollen

Um immunvermittelte Nebenwirkungen rechtzeitig detektieren zu können, ist ein regelmäßiges Therapiemonitoring unabdingbar. So sollten vor jeder Therapiegabe bzw. bei Therapien, welche rein in Tablettenform eingenommen werden, in regelmäßigen Abständen klinische und laborchemische Kontrollen durch die behandelnden Fachärztinnen und -ärzte, auch unter Miteinbezug der betreuenden Hausärztinnen und -ärzte, erfolgen. Die Patientinnen und Patienten sollten über mögliche Nebenwirkungen ausführlich aufgeklärt werden und in den Anamnesen unter der Therapie auf neu aufgetretene Veränderungen der Haut, der Verdauung, Husten oder Dyspnoe, neurologische, psychische und endokrine Veränderungen angesprochen werden. Ein Baseline-Labor sowie die Laborkontrollen während der Therapie sollten mindestens ein Blutbild, Elektrolyte, Glukose, Kreatinin und GFR, Leberenzyme, Bilirubin, Amylase und Lipase, CK, LDH und TSH miteinschließen.

Kontrollen auch nach einer Immuntherapie!

Das Management von immunvermittelten Nebenwirkungen richtet sich nach dem betroffenen Organsystem. Während die Therapie bei leichten Nebenwirkungen in der Regel fortgeführt werden kann, wird meist ab irAE \geq Grad II eine Therapieunterbrechung und die Gabe topischer oder systemischer Glukokortikoide notwendig. Systemisch eingesetzt werden hier je nach Symptomatik in der Regel Prednison/Prednisolon oder Methylprednisolon [11]. Bei ausbleibendem Therapieerfolg kann auf stärker immunsupprimierende Wirkstoffe wie Infiximab oder Mycophenolat Mofetil (MMF) eskaliert werden (Tab. 4, online verfügbar) [13, 14]. Sehr wichtig in diesem Zusammenhang ist, auf ein adäquates Ausschleichen der Glukokortikoide nach Besserung der Nebenwirkung zu achten. Bei endokrinen Nebenwirkungen kann weiterhin eine Hormonsubstitution nötig sein. Hochgradige und lebensbedrohliche Nebenwirkungen \geq Grad III erfordern meist ein dauerhaftes Absetzen der Therapie. Zu beachten ist weiter, die Betroffenen auch nach

Beendigung einer Immuntherapie auf immunvermittelte Nebenwirkungen zu kontrollieren, da diese noch Monate bis Jahre danach auftreten können.

Von den irAE zu unterscheiden sind die im Rahmen von Kombinations- bzw. Monotherapien auftretenden TKI-bedingten Nebenwirkungen. Teils können diese nicht sicher voneinander differenziert werden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von TKIs gehören Diarrhö, Hypertonie, kutane Toxizität wie das Hand-Fuß-Syndrom, Stomatitis/Mukositis, Hypothyreose, Blutbildveränderungen und Fatigue [15]. Während auch hier bei höhergradigen Ausprägungen Dosisreduzierung oder Therapiepausierung und supportive Therapiemaßnahmen Mittel der Wahl sind, sollten die Patienten bereits bei Therapiebeginn vorbeugende Maßnahmen wie eine adäquate Blutdruckeinstellung, körperliche Aktivität und konsequente Hautpflege nahegelegt werden.

Insgesamt stellt die zunehmende Komplexität in der Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms und der sich hieraus ergebende Grat zwischen adäquater Therapieauswahl und Inkaufnahme eines akzeptablen Toxizitätsrisikos den Behandelnden vor neue Herausforderungen, welche ein multimodales und interdisziplinäres Behandlungskonzept unabdingbar machen. ■

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Das Nierenzellkarzinom stellt bei Frauen und Männern die zweit- bzw. dritthäufigste urologische Tumorentität dar und wird in fortgeschrittenen und metastasierten Stadien systemisch behandelt.
2. Die Systemtherapie beruht heutzutage in der Regel auf Immun-Checkpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien.
3. Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen können durch gezielte Diagnostik erkannt und in den meisten Fällen durch Therapiepausen und/oder Glukokortikoid-Gabe erfolgreich behandelt werden.

Literatur

als Zusatzmaterial unter springermedizin.de/mmw

Tabellen 3 und 4 online

als Zusatzmaterial unter springermedizin.de/mmw

Title:

Systemic treatment of renal cancer and management of immunotherapy related toxicity

Keywords:

Renal cancer, immunotherapy, systemic treatment, renal cell carcinoma, toxicity management, irAE

Autorinnen und

Autoren:

Dr. med. Elena Berg

Urologische Klinik und Poliklinik
LMU Klinikum,
Campus Großhadern
Marchioninstraße 15,
D-81377 München
elena.berg@med.uni-muenchen.de

Can Aydogdu

Dr. med. Melanie Götz

PD Dr. med.

Severin Rodler

PD Dr. med.

Alexander Tamalunas

Prof. Dr. med.

Christian G. Stief

PD Dr. med.

Jozefina Casuscelli

(alle Urologische Klinik und Poliklinik LMU Klinikum, Campus Großhadern)

INTERESSEN-

KONFLIKT

Es bestehen keine Interessenkonflikte.