

Interview mit Prof. Dr. med. Brian I. Rini, Cleveland

Nicht so schnell aufgeben oder wie das Management von mRCC optimiert werden kann

Seit der Einführung des ersten Tyrosinkinaseinhibitors zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms Sunitinib im Jahre 2007 hat sich auf diesem Gebiet sehr viel getan. Zahlreiche weitere Substanzen verschiedener Wirkstoffklassen sind untersucht und eingeführt worden und haben sich in der Praxis etabliert. Der Jüngste unter diesen Wirkstoffen ist der Tyrosinkinasehemmer Axitinib, der seit letztem Jahr für die Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (mRCC) nach Versagen einer vorherigen systemischen Therapie zugelassen ist^{5,7}. info@onkologie sprach mit Prof. Dr. med. Brian I. Rini, Cleveland, zum Stellenwert dieser Substanz in der heutigen Nierenzellkarzinomtherapie.

? Prof. Brian I. Rini, was ist Axitinib und wie setzen Sie es ein?

Prof. Brian I. Rini: Axitinib gehört zur zweiten Generation der VEGFR-Inhibitoren. Die Substanz inhibiert in sub-nanomolaren Konzentrationen selektiv VEGFR-1, -2 sowie -3 und ist dabei 50–450 Mal potenter als Substanzen der ersten Generation wie Sunitinib, Sorafenib und Pazopanib. Ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Axitinib mit Sorafenib bei 700 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen trotz systematischer Therapie mit Sunitinib, Zytokinen, Bevacizumab und Temsirolimus ein Fortschreiten der Krankheit beobachtet werden konnte, ergab, dass Axitinib eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Gegensatz zu Sorafenib und anderen bereits existierenden Therapien erzielte.

Axitinib (Inlyta®)

Axitinib (Inlyta®) ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor der 2. Generation mit hoher Affinität und Selektivität für die VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3¹. Als Zweitlinien-Therapie bei mRCC zeigte Axitinib in der ersten randomisierten „Head-to-Head“ Phase III Studie ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben und eine Verdoppelung der Ansprechrate verglichen mit Sorafenib. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Diarrhöe, Hypertonie und Fatigue im Axitinib-Arm und Diarrhöe, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (Hand-Fuss-Syndrom) und Alopezie im Sorafenib-Arm¹.

Internationale Richtlinien (ESMO², NCCN³, EAU⁴) empfehlen Axitinib mit hoher Evidenz. In der Schweiz ist Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer vorherigen systemischen Therapie zugelassen und kassenpflichtig^{5,6}.

Ich persönlich nutze Axitinib als Second-Line Therapie nach der Behandlung der Patienten mit Sunitinib.

? Was können Sie grundsätzlich über Verträglichkeit und Sicherheit dieser Substanz sagen?

Axitinib wird von unseren Patienten generell gut toleriert. Während der Behandlung werden häufig Müdigkeit, Diarrhöe und Hypertonie als unerwünschte Wirkungen beobachtet. Durch eine kontinuierliche Überwachung der Patienten kann man diesen einfach entgegenwirken. Dabei muss der behandelnde Arzt die Therapie dieser Symptome individuell auf seinen Patienten anpassen. Standardtherapien existieren nicht.



Prof. Dr. med. Brian I. Rini, MD

Associate Professor Department of Solid Tumor Oncology and Urology Cleveland Clinic Taussig Cancer Center Associate Professor of Medicine Cleveland Clinic Foundation/Case Western Reserve University Lerner College of Medicine Cleveland, OH Steven C. Campbell, MD, PhD Professor of Surgery Section of Urological Oncology Glickman Urological Institute Cleveland Clinic Foundation Cleveland OH

? Besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhtem diastolischem Blutdruck und dem Ansprechen auf Axitinib?

Erste Studien ergaben, dass Patienten, die unter Axitinib einen höheren diastolischen Blutdruck von > 90 mmHg aufweisen, besser auf die Substanz ansprechen. Diese Tendenz kann jedoch nicht für den einzelnen Patienten im Sinne eines Biomarkers hinzugezogen werden, da sie kein Garant für die Wirksamkeit von Axitinib bei dem einzelnen Patienten ist. Genau so wenig bedeutet eine fehlende Erhöhung des diastolischen Blutdrucks ein nicht-Ansprechen auf die Axitinib-Therapie. Der Zusammenhang von erhöhtem diastolischem Blutdruck und Wirksamkeit muss meiner Meinung nach also noch weiter untersucht werden.

Hypertonie ist eine sehr spezielle Nebenwirkung, welche jede Behandlung mit einem VEGFR-Inhibitor mit sich bringt. Meiner Erfahrung nach ist die Hypertonie bei Axitinib am stärksten ausgeprägt, da die Substanz eine stärkere biochemische Wirkung aufweist.

Eine Hypertonie tritt teilweise bereits unverzüglich nach der Verabreichung der Anfangsdosis auf. Daher ist es von enormer Wichtigkeit, Patienten innerhalb der ersten Tage bis Wochen sehr engmaschig zu überwachen. Die Therapie erfolgt mit Antihypertensiva und ist meiner Erfahrung nach problemlos.

? Heute sind verschiedene Substanzen für die Behandlung von Nierenzellkarzinomen zugelassen. Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab und Interferon für die First-Line Behandlung und Everolimus, Sorafenib sowie Axitinib für die Second-Line Behandlung⁵. Aufgrund dieser Auswahlmöglichkeiten stellt sich die Frage nach der Sequenz der einzelnen Substanzen. Welche Studienergebnisse gibt es zu diesem Thema? Was ist Ihre persönliche Meinung und Erfahrung?

In der Studie von Iacovelli et al. wurde die sequentielle Therapie basierend auf den zwei Wirkmechanismen der First-Line und Second-Line Medikamente untersucht. Verglichen wurden die Sequenzen „VEGFR-Inhibitor – VEGFR-

Inhibitor – mTOR-Inhibitor“ und „VEGFR-Inhibitor – mTOR-Inhibitor – VEGFR-Inhibitor“. Die Sequenz „VEGFR-Inhibitor – VEGFR-Inhibitor – mTOR-Inhibitor“ schnitt dabei besser ab und ist meiner Meinung nach die effektivere Behandlungsform.

Prinzipiell gibt es jedoch keine Standardsequenz, die bei allen Patienten anwendbar ist. Der behandelnde Arzt muss individuell entscheiden, welche First-, Second- und Third-Line Medikation für seinen Patienten sinnvoll und tragbar ist.

Ich persönlich halte die Substanz Sunitinib für die Anwendung als First-Line Medikation als sehr geeignet, da bei dieser Substanz die meisten Erfahrungswerte vorliegen. Es spricht auch nichts gegen die Anwendung von Sunitinib als Second-Line Medikation. Wichtig bei einer sequentiellen Therapie sind die Verträglichkeit aller Medikamente sowie der positive Nutzen für den Patienten.

? Welches sind für Sie die Key-Points der Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms?

Das Wichtigste ist meiner Meinung nach, nicht so schnell aufzugeben! Das Ziel muss sein, die Zeitspanne, über welche der Patient ein gewisses Medikament einnehmen kann zu

maximieren, so dass er die Therapie wirklich bis zur Progression fortführen kann.

Dafür muss man als Arzt die verfügbaren Medikamente gut kennen, die Wirkungsweise, die richtige Dosierung sowie wann die Dosis zu reduzieren oder zu erhöhen ist, aber auch, wann eine Medikationspause eingelegt werden muss. Ebenso sollten die möglichen unerwünschten Wirkungen und deren Management bekannt sein. Generell hat jede Behandlung Vor- und Nachteile. Wir müssen das Nutzen-Risiko-Profil jeden Tag aufs Neue für den einzelnen Patienten analysieren, bevor zusammen mit ihm die Entscheidung für oder gegen die Behandlung getroffen wird. Je länger der Patient eine erfolgreiche Therapie weiterführen kann, desto besser ist es für den Verlauf der Tumorerkrankung. Deshalb: Don't give up so quickly!

Literatur:

1. Rini BI et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1931–1939.
2. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii65–vii71, 2012
3. NCCN guidelines version 1.2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf accessed May 2013
4. Ljungberg B et al. Guidelines on renal cell carcinoma. Update March 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LR.pdf accessed Oct 2013
5. Schweizer Fachinformation www.swissmedicinfo.ch
6. Spezialitätenliste der Schweiz <http://bag.e-mediat.net>
7. www.swissmedic.ch

Inlyta® (Axitinib). Indikationen: Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom (RCC) nach Versagen einer vorherigen systemischen Therapie. Dosierung: 5 mg zweimal täglich. Dosisanpassung abhängig von individueller Sicherheit und Verträglichkeit möglich. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegenüber Axitinib oder einem der Hilfsstoffe. Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen: Gleichzeitige Anwendung von CYP-Induktoren/Inhibitoren; Hypertonie, Schilddrüsen-Funktionsstörungen, arterielle und venöse Thromboembolie, Anstieg von Hämokrit oder Hämoglobin, Blutungen, gastrointestinale Perforation und Fistelbildung, reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS), Proteinurie, Anstieg der Leberenzyme, Beeinträchtigung der Fertilität. Interaktionen: CYP3A4-Inhibitoren, CYP3A4-Induktoren, CYP1A2-Substrate. Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangere sollten nicht mit Inlyta behandelt werden, es sei denn, es ist klar notwendig. Stillen wird nicht empfohlen. Unerwünschte Wirkungen: Anämie, Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Dehydratation, Hyperkalämie, Hyperkaliämie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Schwindel, reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom, Tinnitus, Hypertonie, hypertensive Krise, Hämorrhagien, venöse/arterielle embolische und thrombotische Ereignisse, Dysphonie, Husten, Atemnot, gastrointestinale Störungen einschliesslich Perforation/Fistelbildung, Anstieg Amylase, Lipase, ALT, ASP, ALP, Hand-Fuss Syndrom, Ausschlag, trockene Haut, Pruritus, Alopezie, Erythem, Arthralgie, Gliederschmerzen, Myalgie, Proteinurie, Hämaturie, Kreatininanstieg, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Asthenie, Schleimhautentzündung u.a. Packungen: Filmtabletten 1 mg, 5 mg; 28, 56 (Blister). Abgabekategorie A. Zulassungsinhaber: Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (FI V006)

Sutenit® (Sunitinib). Indikationen: Fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Nierenzellkarzinom (RCC); maligne gastrointestinale Stromatumore (GIST) bei Resistenz oder Intoleranz auf Imatinib; nicht resezierbares, gut differenziertes fortgeschrittenes und/oder metastasierendes neuroendokrines Pankreaskarzinom (pancreatic NET). Dosierung: RCC/GIST: 50 mg einmal täglich während 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Pause; pancreatic NET: 37.5 mg pro Tag ohne Pause. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegenüber Sunitinib oder einem der Hilfsstoffe. Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen: gleichzeitige Anwendung von CYP-Induktoren/Inhibitoren; NYHA ≥ 2 (Reduktion der LVEF), verlängertes QT-Intervall, bestehende Herzerkrankung, Bradykardie, Elektrolytstörungen, Komedikation mit potentiell das QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln; Komedikation mit Antikoagulantien (Blutungen); Hypertonie; Schilddrüsen-Funktionsstörungen; Myelosuppression; thrombotische Mikroangiopathie; arterielle Thromboembolie; Krampfanfälle (bei Hirnmetastasen, RPLS); Pankreatitis, Hepatotoxizität; Neben-niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom; Haut-Nebenwirkungen (EM, SJS, TEN); beeinträchtigte Wundheilung, Osteonekrose des Kiefers bei gleichzeitiger oder vorangegangener Behandlung mit Bisphosphonaten, Tumorlyse-Syndrom (v.a. bei hoher Tumorlast). Interaktionen: CYP3A4-Hemmer, CYP3A4-Induktoren, P-Glykoprotein-Hemmer. Arzneimittel mit proarrhythmischen Potential. Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangere sollten nicht mit Sutenit behandelt werden, es sei denn, es ist klar notwendig. Stillen wird nicht empfohlen. Unerwünschte Wirkungen: Gravierende Infektionen, (febrile) Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, abnormaler ACTH-Test, Hypothyreoidismus, verminderter Appetit, Anorexie, Dehydratation, Hyperurikämie, Schlaflosigkeit, Depression, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Hypertonie, Thoraxschmerzen, thromboembolische Ereignisse (inkl. Lungenembolie), Verminderung der LVEF, Ödeme, Erhöhung von CK-MB und Troponin I, Tachykardie, Verlängerung des QT-Intervalls, Tumorblutungen, Epistaxis, Dyspnoe, pharyngolaryngeale Schmerzen, gastrointestinale Störungen, Glossodynie, Schmerzen in der Mundregion, Mundtrockenheit, erhöhte Lipase und Amylase, Pankreatitis, Leberversagen, Haut- und Haarverfärbung, palmar-plantare Erythrodyssäthesie, Alopezie, trockene Haut, Erythem, Hautexfoliation, Juckreiz, Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie, Arthralgie, Müdigkeit, Mukositis, Asthenie, Schüttelfrost, Fieber u.a. Packungen: Kapseln 12.5 mg, 25 mg, 50 mg; 28 (Blister). Abgabekategorie A. Zulassungsinhaber: Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (FI V017)

IMPRESSUM

Interview: Sonia Fröhlich de Moura

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Pfizer AG, Zürich

© Aertzerverlag **medinfo** AG, Erlenbach

IPM 76250-044-10/13V2