mRCC: Wann Therapieabbruch wegen Toxizität?

In einer Studie wurden Risikofaktoren für Toxizitäten unter Anti-VEGF-Therapien bei Patienten mit mRCC gesucht und außerdem ein Modell zur Vorhersage Toxizitäts-bedingter Therapieabbrüche entwickelt.

Inhibitoren des VEGF („vascular endothelial growth factor“-Signalwegs sind Standardtherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC), aber Toxizitäten können zu Dosisreduktionen, Therapieunterbrechungen oder -abbrüchen führen und damit die Prognose be-

einträchtigen. Untersucht wurden 936 Patienten mit mRCC aus dem International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, die in der Erstlinie eine Anti-VEGF-Therapie erhalten hatten, 77 % von ihnen Sunitinib. Die mediane Therapiedauer betrug insge-

samt 7,1 Monate und 4,4 Monate bei Toxizitäts-bedingten Therapieabbrüchen.

833 Patienten hatten die Therapie abgebrochen, 23,8 % wegen Toxizitäten. Die kumulative 1-Jahres-Inzidenz dafür betrug 17 % unter Sunitinib und 23 % unter Sorafenib. Häufigste zu Therapieabbrüchen führende Toxizitäten waren Fatigue (4 %), Diarrhö (2 %) und Appetitmangel (2 %). In einer multivariaten Analyse waren 4 Faktoren prädiktiv für Abbrüche: glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m² (p = 0,122), solitäre Metastasen (p = 0,096), Natriumspiegel < 135 mmol/l (p = 0,0056) und Alter ≥ 60 Jahre (p = 0,0022). In einem Vorhersagemodell hing das Abbruchrisiko von der Zahl der Risikofaktoren ab (Abb. 1).

Fazit: Bei der Anti-VEGF-Therapie des mRCC sind Alter, GFR, Metastasenzahl und Natriumspiegel unabhängige Risikofaktoren für Abbrüche. Judith Neumaier

Abb. 1: Das Risiko für einen Therapieabbruch steigt mit der Zahl der Risikofaktoren.

Kaymakçalan MD et al. Risk Factors and Model for Predicting Toxicity-Related Treatment Discontinuation in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy: Results From the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Cancer. 2016;122(3):411-9.

Therapieresistentes RCC: Nivolumab verlängert Gesamtüberleben

Offene Studien mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab zeigen Erfolge beim mehrfach vorbehandelten Nierenzellkarzinom (RCC). Nun wurde Nivolumab randomisiert gegen die etablierte Drittlinien-Substanz Everolimus getestet.

Der mTOR-Inhibitor Everolimus ist derzeit Mittel der Wahl für Patienten mit fortgeschrittenem RCC, die gegen Inhibitoren des VEGF („vascular endothelial growth factor“-Signalwegs wie Sorafenib oder Sunitinib resistent sind. Everolimus verlängert das progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten um einige Monate, was allerdings nicht wirklich einen Durchbruch bedeutet. Möglicherweise hat der PD („programmed cell death protein“-1-Inhibitor Nivolumab größere Chancen. Er verhindert die Interaktion von PD-1 und seinen Liganden, die normalerweise zu einer Hemmung

der zellulären Immunantwort führt. In einer Phase-III-Studie wurden Nivolumab und Everolimus verglichen.

Einbezogen waren 821 Patienten mit fortgeschrittenem, klarzelligem RCC, die mindestens 2 antiangiogenetische Therapieregimes durchlaufen hatten. Sie erhielten randomisiert 3 mg/kg Nivolumab i. v. alle 2 Wochen oder 10 mg/d Everolimus. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Patienten der Nivolumab-Gruppe lebten deutlich länger als Patienten der Everolimus-Gruppe (25,0 vs. 19,6 Monate; Hazard Ratio 0,73; p = 0,002). Damit war das präspezifizier-

te Kriterium für Überlegenheit erfüllt. Auch die Ansprechraten waren unter Nivolumab höher (25 vs. 5 %; p < 0,001). Dabei erwies sich Nivolumab mit schweren Nebenwirkungen bei 19 % der Patienten (hauptsächlich Fatigue) gegenüber Everolimus mit schweren Nebenwirkungen bei 37 % (hauptsächlich Anämie) als besser verträglich.

Fazit: Patienten mit fortgeschrittenem RCC und Resistenzen auf eine VEGF-Inhibitor-Vortherapie lebten unter Nivolumab länger als unter Everolimus – bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit des Checkpointinhibitors.

Barbara Kreutzkamp

Motzer RJ et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1803-13.