

DER ARZNEIMITTELBRIEF

www.der-arzneimittelbrief.de

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
Dietrich von Herrath,
Wolf-Dieter Ludwig,
Walter Thimme

Schriftleitung
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,
Jochen Schuler, Walter Thimme
Mitarbeiter
Josefa Lehmke, Andreas Michalsen

Jahrgang 43
Nr. 3
Berlin
März 2009

Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms 2009 [CME]

Zusammenfassung: In den letzten drei Jahren haben mehrere neue Arzneimittel zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNZK) die Zulassung erreicht. Die Entwicklung dieser Substanzen beruht auf einem genaueren Verständnis der molekularen Pathogenese des NZK. Die meisten sind so genannte (Multi-)Kinase-Inhibitoren (Sunitinib, Sorafenib, Temezolimus). Daneben wurde auch die Kombination Bevacizumab/Interferon alfa-2a zugelassen. In den zur Zulassung führenden Phase-III-Studien fand sich für die neuen Wirkstoffe ein Vorteil gegenüber der Standardtherapie bezüglich des progressionsfreien Überlebens. Subgruppenanalysen sprachen dafür, dass das Cross-over-Design der Studien den Effekt auf das Gesamtüberleben abgeschwächt hat. Nur für Temezolimus, das bei Patienten mit ungünstigen Risikofaktoren untersucht wurde, ergab sich auch ein Vorteil im Gesamtüberleben. Die neuen Arzneimittel haben Wirkstoff-typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und sind sehr teuer. Offene Fragen zu den neuen Wirkstoffen wie z.B. Dosis-Wirkungs-Beziehung und optimale Therapiesequenz müssen unter Berücksichtigung von Nutzen, aber auch von gesundheitsökonomischen Aspekten in zukünftigen prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien geklärt werden.

Das NZK hat eine Inzidenz von 15-22/100 000/Jahr, und ca. 5000 Menschen sterben jährlich in Deutschland daran. Die drei häufigsten histologischen Subtypen sind das klarzellige (60-80%), das papilläre (10-15%) und das chromophobe (5-10%) NZK. Die Langzeitprognose ist im metastasierten Stadium mit einem 5-Jahresüberleben < 10% ungünstig. Beim mNZK hat sich unter den verschiedenen klinischen Risikoscores zur Prognoseeinschätzung der Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikoscore international durchgesetzt (1). Die therapeutischen Optionen beim mNZK haben sich während der letzten Jahre wesentlich erweitert. Grundlage dieser Entwicklung war ein genaueres Verständnis der molekularen Pathogenese des klarzelligen NZK seit den 1990er Jahren. Ausgangspunkt war die Entdeckung, dass das von-Hippel-Lindau (VHL)-Tumor-Suppressorgen auf Chromosom 3p bei etwa 60-70% der Patienten mit klarzelligem NZK inaktiviert ist (2). Dieses Organ spielt eine zentrale Rolle bei der Degradation von Hypoxie-induzierbarem Faktor- α (HIF- α), einem Transkriptionsfaktor, der physiologischerweise unter hypoxischen Bedingungen die Expression verschiedener Wachstumsfaktoren induziert. Zu diesen das Zellwachstum und die Neoangiogenese fördernden Wachstumsfaktoren gehören Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) und Transforming Growth Factor- α (TGF- α).

Inhalt

Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms 2009.....	17
Typische und atypische Neuroleptika zur Behandlung der Schizophrenie. Ein Vergleich	21
Integraseinhibitoren: eine weitere Option in der HIV-Therapie	22
Wie strukturelle Veränderungen bei den Zulassungsbehörden zu Arzneimittelrisiken führen ...	23
Höhere Lebenserwartung durch saubere Luft	23
Leserbrief	
Methodische Probleme der UKPDS-Folgestudie zum Diabetes mellitus Typ 2	24
Erratum.....	24

Dosisangaben ohne Gewähr!

Die Inaktivierung des VHL-Tumor-Suppressorgens führt zur Überexpression von HIF- α und konsekutiv auch zur Überexpression dieser Wachstumsfaktoren. Die Rezeptoren für VEGF, PDGF und TGF- α werden sowohl auf Tumorzellen als auch auf (tumorversorgenden) Gefäßen exprimiert. Eine Ligand-Rezeptor-Interaktion führt zur Rezeptor-Autophosphorylierung und konsekutiv zur Aktivierung verschiedener intrazellulärer Signalwege wie Ras/Raf/Mek/Erk und PI3K/Akt/mTOR (mTOR= mammalian Target of Rapamycin). Die Aktivierung dieser Signalwege in Tumorzellen und Gefäßzellen führt schließlich zu gesteigerter Proliferation, verminderter Apoptose und Neoangiogenese im meist stark vaskularisierten NZK. Therapeutisch können diese Signalwege auf verschiedene Weise inhibiert werden (s. Abb. 1 und Tab. 1): 1. Inhibition der Interaktion des Wachstumsfaktors mit dem entsprechenden Rezeptor, z.B. durch den gegen VEGF gerichteten monoklonalen Antikörper Bevacizumab; 2. Inhibition der Rezeptor-Autophosphorylierung durch Kinaseinhibitoren wie Sunitinib und Sorafenib und 3. Inhibition von nachfolgenden Signaltransduktoren wie z.B. Raf (Sorafenib) und mTOR (Temezolimus, Everolimus). Das bessere Verständnis der molekularen Pathogenese des NZK führte zur Entwicklung dieser neuen Wirkstoffe. Allerdings täuscht der häufig verwendete Begriff „Targeted therapy“ darüber hinweg, dass die Kinaseinhibition keineswegs selektiv ist. Häufig werden nicht nur mehrere Kinasen („Multikinase-Inhibitoren“) gehemmt, sondern neben verschiedenen malignen Zielzellen auch Signalwege in normalen verschluckten Zellen (Abb. 1). Das Nutzen-Risiko-Profil der in der letzten Zeit zugelassenen neuen Wirkstoffe, der Stellenwert der aktuellen Zytokin-basierten Therapien sowie sich daraus ergebende Therapieoptionen für die Erst- und Zweitlinientherapie sollen im Weiteren dargestellt werden.

Bevacizumab/Interferon alfa-2a (IFN alfa-2a): Bevacizumab (Avastin®, Roche) ist ein humanisierter monoklo-

Zs B
1375
-IED