

Behandlung multimorbider mRCC-Patienten: Neben- und Wechselwirkungen vermeiden mit Tivozanib

München, 21.04.2021 – Komorbidität ist ein entscheidender Faktor in der Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC). Bei der Wahl einer geeigneten Therapie für die zum Zeitpunkt der Diagnose häufig älteren und multimorbiden Patienten müssen in der Regel Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln berücksichtigt werden. Über diese therapeutische Herausforderung berichteten Experten bei einem Pressegespräch der EUSA Pharma GmbH.¹ Um Nebenwirkungen zu minimieren, sollten in der Erstlinientherapie des mRCC zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGFR-TKI) wie Tivozanib▼ (Fotivda®) entsprechend ihrer unterschiedlichen Wechselwirkungsprofile patientenindividuell eingesetzt werden. Im Vergleich zu anderen VEGFR-TKI bietet Tivozanib durch seine pharmakologischen Eigenschaften Vorteile in der Behandlung komorbider mRCC-Patienten.^{2,3} Die hohe VEGFR-Bindungsselektivität von Tivozanib ermöglicht zudem geringe Off-Target-Effekte und ein überlegenes Sicherheitsprofil. Hierdurch bietet Tivozanib die beste Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation im Vergleich zu den übrigen verfügbaren VEGFR-TKI.²⁻⁶ Ein Vorteil, der insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit günstiger mRCC-Prognose zum Tragen kommt.⁷

Beim mRCC empfehlen die S3- und Onkopedia-Leitlinien VEGFR-TKI in Monotherapie ab der Erstlinie, insofern eine Immuncheckpoint-Inhibitor(ICI)-basierte Kombinationstherapie nicht möglich ist.^{8,9} Die ICI-Gabe ist jedoch gerade in der Gruppe der multimorbiden Patienten nicht immer indiziert: „Komorbiditäten können sich nachteilig auf das Therapieansprechen auswirken und zu einer erhöhten Krebssterblichkeit führen. Bei Patienten, die beispielsweise Immunsuppressiva oder andere Begleitmedikationen einnehmen, muss individuell abgewogen werden, ob ein ICI zum Einsatz kommen kann“, berichtete Prof. Dr. med. Axel Merseburger, Direktor der Klinik für Urologie, Uniklinikum Schleswig-Holstein. In diesen Fällen steht eine Reihe oraler VEGFR-TKI zur Verfügung, deren Auswahl in Abhängigkeit vom jeweiligen Risikoprofil der Patienten^{8,9} (gemäß IMDC^a-Score) und auf Basis patientenindividueller Bedürfnisse erfolgen sollte^{10,11}. So empfehlen Leitlinien die Tivozanib-Monotherapie für die Erstlinie bei sowohl günstigem als auch intermediärem Risiko.^{8,9}

Multimorbide Patienten als therapeutische Herausforderung

In RCC-typischen Altersgruppen befinden sich oft multimorbide Patienten. „Die Patienten weisen häufig etwa kardiovaskuläre und gastrointestinale Erkrankungen, Diabetes, Nieren- und Leberfunktionsstörungen oder auch Autoimmunerkrankungen auf und nehmen im Schnitt etwa fünf Begleittherapeutika ein“, erläuterte Merseburger. Die zur Therapie des mRCC zugelassenen VEGFR-TKI wiederum können charakteristische arzneimittelinduzierte Klasseneffekte wie etwa kardiovaskuläre oder gastrointestinale Nebenwirkungen, Leber- oder Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie Haut-/Schleimhaut- oder Wundheilungsstörungen hervorrufen.^{2,12-17} In Abhängigkeit von den jeweilig vorliegenden Komorbiditäten und der Art und Menge begleitend eingenommener Medikamente kann die Effizienz der TKI-Therapie maßgeblich beeinflusst werden. „Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln können die antitumorale Wirksamkeit verringern oder die Nebenwirkungen verstärken“, informierte Hartmut Reinbold, Fachapotheker für Klinische Pharmazie. Laut Reinbold kann dies für die Behandler, aber auch die Patienten, eine enorme Herausforderung bedeuten. Maßgeblich hierfür ist der Effekt, den VEGFR-TKI und/oder die Begleitmedikationen auf Cytochrom-P450(CYP)- oder andere metabolisierende Enzyme erzielen.^{18,19}

Der VEGFR-TKI der dritten Generation Tivozanib bietet aufgrund seines Wechselwirkungsprofils und seiner pharmakologischen Eigenschaften Vorteile in der Therapie multimorbider mRCC-Patienten. So haben etwa CYP3A4-Hemmer kaum einen Einfluss auf die Serumkonzentration von Tivozanib, sodass eine kombinierte Gabe von CYP3A4-Inhibitoren mit der Tivozanib-Therapie möglich ist.^{2,20} Zudem weist Tivozanib die höchste Selektivität aller VEGFR-TKI zu den drei VEGF-Rezeptoren VEGFR-1 bis -3 auf.³⁻⁵ „Durch die hohe Bindungsselektivität werden Off-Target-Effekte durch die Interaktion mit anderen zellulären Kinasen vermieden“, erläuterte Reinbold. Die Tivozanib-Therapie erweist sich hierdurch als deutlich verträglicher. So zeigt etwa das Ergebnis einer Netzwerk-Metaanalyse, dass Tivozanib im Vergleich aller VEGFR-TKI zu den geringsten Grad 3/4 Nebenwirkungen führt.⁶

Good-Risk-Patienten profitieren besonders von der Tivozanib-Therapie

Tivozanib ist zugelassen für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit mRCC sowie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für mRCC zur Krankheitsprogression kam.² Tivozanib führte in seiner Zulassungsstudie TIVO-1 zu einem signifikant verbesserten progressionsfreien Überleben

(PFS) im Vergleich zu Sorafenib.⁷ Patienten mit einer günstigen Prognose (gemäß MSKCC^b-Score) profitierten dabei besonders von der Tivozanib-Therapie und lebten im Schnitt ein halbes Jahr länger progressionsfrei als Patienten, die Sorafenib erhielten.⁷ Leitlinien empfehlen daher die Tivozanib-Therapie für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko gemäß IMDC-Score.^{8,9}

In einer anschaulichen Kasuistik zeigte Dr. Andreas Janitzky, Universitätsklinikum Magdeburg, dass eine Monotherapie mit Tivozanib bei lokal fortgeschrittenen Lokalbefunden zu guten Ergebnissen führen kann. Bei einer 69-jährigen Patientin wurde im Juni 2019 ein primär multifokal bipulmonal metastasiertes und lokal fortgeschrittenes klarzelliges RCC (ccRCC) festgestellt. Aufgrund einer Asthmaerkrankung kam ein Checkpoint-Inhibitor nicht in erster Linie in Frage. Gemäß IMDC/MSKCC-Kriterien wurde eine Good-Risk-Konstellation festgestellt und somit auf eine TKI-Monotherapie entschieden. Mit Tivozanib konnte eine vollständige pulmonale Remission und deutliche Größenregredienz des Primärtumors erzielt werden, die in einer erfolgreichen Tumornephrektomie mit R0-Situation mündete. „Im Oktober 2020 konnten wir eine pulmonale und lokale Tumorfreiheit nachweisen“, berichtete Janitzky. „Die Patientin zeigte eine sehr gute Lebensqualität bei bestehender engmaschiger Kontrolle.“

Unterstützung bei der Therapiewahl

„Arzneimittelwechselwirkungen zu erkennen und dann geeignete Maßnahmen zu ergreifen oder zu vermeiden ist eine wesentliche Voraussetzung für die Arzneimitteltherapiesicherheit“, resümierte Merseburger. „Komedikationsprofile sollten intensiver als bisher bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.“ Um den Überblick über Wechselwirkungen bei der VEGFR-TKI-Therapie beim RCC zu behalten, gibt es nun Unterstützung für den Praxisalltag. Mit der kostenlosen App „Comedication Checker“ können Ärztinnen und Ärzte schnell und bequem 180 Begleitsubstanzen aus 22 Indikationsbereichen auf ihren Einsatz bei Komedikation prüfen. Wer lieber auf Papier zurückgreift, kann sich auf der Wechselwirkungs-Drehscheibe über mögliche Begleitmedikationen informieren. App und Drehscheibe sind unter folgendem Link verfügbar: www.tivozanib-comedication.com.

^a IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium

^b MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Quellenangaben

- 1 Virtuelle Pressekonferenz der EUSA Pharma Germany GmbH vom 20.04.2021: „Augen auf bei der TKI-Wahl: Mit Fotivda® der komplexen Herausforderung komorbider NZK-Patienten begegnen“.
- 2 Fachinformation Fotivda®, Stand: Januar 2021.
- 3 Fogli S, et al. Review Cancer Treat Rev. 2020; 84:101966.
- 4 Bhargava P, Robinson MO. Curr Oncol Rep. 2011; 13:103–11.
- 5 Vázquez Estévez S, et al. Review Clin Transl Oncol. 2020; 22(9):1565-1579.
- 6 Manz KM, et al. Adv Ther. 2020; 37(2):730-744.
- 7 Motzer RJ, et al. J Clin Oncol. 2013; 31:3791-3799.
- 8 Bergmann L, et al. Onkopedia Leitlinie „Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)“. Stand: Mai 2020.
- 9 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF Registernummer: 043/017OL.
- 10 Rodriguez-Vida A, et al. ESMO Open. 2017; 2(2):e000185.
- 11 Escudier B, et al. Ann Oncol. 2019; 30: 706-720.
- 12 Fachinformation Cabometyx®, Stand: April 2020.
- 13 Fachinformation Inlyta®, Stand: Okt. 2020.
- 14 Fachinformation Kisplyx®, Stand: Dez. 2020.
- 15 Fachinformation Nexavar®, Stand: Sept. 2019.
- 16 Fachinformation Sutent®, Stand: Nov. 2020.
- 17 Fachinformation Votrient®, Stand: Okt. 2020.
- 18 Sinz M et al. AA PS J 2008; 10(2): 391–400.
- 19 Fowler S et al. AA PS J 2008; 10: 410–424.
- 20 Cotreau MM, et al. Clin Pharmacol Drug Dev 2013; 3(2):158-62.

EUSA Pharma (Germany) GmbH, Eisenheimerstraße 41, 80687 München

www.eusapharma.com