

## Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom behandeln – Informationen für Patienten

### *Bei mir wurde kürzlich ein fortgeschrittenes/metastasiertes Nierenzellkarzinom (Nierenkrebs) diagnostiziert. Gibt es Behandlungsmöglichkeiten für mich?*

Fortgeschrittenes/metastasiertes Nierenzellkarzinom lässt sich mit 2 Medikamententypen behandeln: mit zielgerichteten Therapien und Immuntherapien.

- Zielgerichtete Therapien wirken, indem sie entweder das Wachstum neuer Blutgefäße hemmen, die den Tumor versorgen, oder indem sie wichtige Zellproteine blockieren, die den Tumor wachsen und überleben lassen. Beispiele für zielgerichtete Therapien sind: Bevacizumab, Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib und Temsirolimus oder Everolimus.
- Immuntherapien wirken durch Stärkung des Immunsystems des Körpers. Sie „lösen die Bremse“ an den Immunzellen (T-Zellen), so dass diese die Krebszellen angreifen und abtöten können. Beispiele für Immuntherapien sind: Nivolumab allein oder in Kombination mit einer anderen Immuntherapie, Ipilimumab. Pembrolizumab und Avelumab sind 2 Immuntherapien, die kürzlich für die Verabreichung in Kombination mit Axitinib, einer zielgerichteten Therapie, die Zulassung erhalten haben.

Bei bestimmten Patienten mit (einer günstigen) Prognose wird meist zunächst nur mit einer zielgerichteten Therapie behandelt. Ist diese zielgerichtete Therapie nicht wirksam, erfolgt eine weitere zielgerichtete Therapie (oder immer öfter auch eine Immuntherapie). In den USA und anderen westlichen Ländern haben die Aufsichtsbehörden kürzlich eine Kombination aus 2 Immuntherapien sowie 2 aus einer Immun- und einer zielgerichteten Therapie bestehende Kombinationen zugelassen.

Zu älteren Immuntherapien gehören spezifische Zytokine (Proteine, die das Immunsystem insgesamt stärken), nicht nur zur Behandlung von Krebs oder eines bestimmten Tumortyps. Beispiele für derartige Zytokine sind: Interleukin-2 und Interferon-alfa.

Möglicherweise sind die einzelnen Medikamente dieser Arzneimittelklassen nicht in jedem Land erhältlich. Fragen Sie daher bitte Ihren Arzt, welche Medikamente in Ihrem Land zugelassen sind. In manchen Ländern können Sie diese Medikamente selbst bezahlen, wenn sie von der Krankenkasse nicht erstattet werden.

### ***Ich möchte mehr über Immuntherapien wissen. Wie wirken sie gegen das Nierenzellkarzinom?***

Immuntherapien wirken durch Stärkung des Immunsystems des Körpers. Eines der entscheidenden Elemente unseres Immunsystems sind so genannte Checkpoints, d. h. spezifische Proteine auf Immunzellen. Sie müssen abgeschaltet werden, damit es zu einer Immunantwort kommen kann. Diese Checkpoints sind die „Bremsen“ unseres Immunsystems. Zu den Immuntherapien für Nierenzellkarzinom gehören Checkpoint-Inhibitoren. Sie lösen die Bremsen der Immunzellen, so dass sie eine Immunantwort gegen Krebszellen bewirken können.

Bestimmte Checkpoint-Inhibitoren hemmen ein Protein namens PD-1, das sich auf T-Zellen befindet. Wenn PD-1 blockiert wird, wird der Checkpoint abgeschaltet, und die T-Zellen können einen Tumor angreifen. PD-1-Inhibitoren können dazu beitragen, dass der Tumor schrumpft oder langsamer wächst. Beispiele für PD-1-Inhibitoren sind Nivolumab und Pembrolizumab.

Ein weiterer Checkpoint heißt PD-L1. Auch hier wird durch Hemmung von PD-L1 die Bremse gelöst, und die T-Zelle kann mit der Immunantwort auf den Tumor beginnen. Avelumab ist ein PD-L1-Inhibitor.

CTLA4 schließlich ist ein weiteres Protein, das als Checkpoint dient. Wenn es gehemmt wird, trägt dies zur Unterstützung der Immunantwort bei. Ipilimumab ist ein CTLA4-Inhibitor.

Zu älteren Immuntherapien gehören auch Zytokine. Diese Proteine stärken das Immunsystem insgesamt und zielen nicht nur auf die Behandlung von Krebs oder eines bestimmten Tumortyps ab. Sie lassen den Tumor wirksam schrumpfen, gehen jedoch mit einigen schwerwiegenden Nebenwirkungen einher. Daher kommen derartige Therapien meist nur bei Patienten zum Einsatz, die gesund genug sind, um sie zu tolerieren, und nicht gut auf zielgerichtete Therapien oder Immuntherapien angesprochen haben.

### ***Was ist eine zielgerichtete Therapie und wie wirkt sie gegen das Nierenzellkarzinom?***

Zielgerichtete Therapien wirken zweifach gegen das Nierenzellkarzinom. Der eine Typ dieser Therapien hemmt das Wachstum neuer Blutgefäße, die den Tumor versorgen, oder blockiert wichtige Zellproteine, die den Tumor wachsen und überleben lassen. Tumore sind wie jedes andere menschliche Gewebe auch. Sie brauchen Blutgefäße, um gesund zu bleiben und weiter zu wachsen. Zielgerichtete Therapien können das Wachstum von Blutgefäßen im unmittelbaren Umfeld des Tumors (seiner Mikroumgebung) unterbinden und so den Tumor aushungern, weil ihm wichtige Nährstoffe fehlen.

Der zweite Typ zielgerichteter Therapien blockiert das Protein mTOR (mammalian Target Of Rapamycin, zu Deutsch: Ziel des Rapamycins im Säugetier), das Zellwachstum und Stoffwechsel steuert. Diese Medikamente heißen mTOR-Inhibitoren.

### ***Wird die Behandlung des Nierenzellkarzinoms Nebenwirkungen haben? Welche Nebenwirkungen? Wie kann ich damit umgehen?***

Alle Krebstherapien haben Nebenwirkungen; sie unterscheiden sich je nach Medikament. Allgemein gehören zu den wichtigsten Nebenwirkungen von zielgerichteten Therapien, die das Wachstum der Blutgefäße hemmen, Bluthochdruck, Blutgerinnsel, Durchfall, Übelkeit, Müdigkeit, Entzündungen von Mund und Lippen (Stomatitis), Hautreaktionen an Händen und Füßen, Störungen der Leberfunktion, Ausschlag und heisere Stimme. Andere Nebenwirkungen von mTOR-Inhibitoren sind Müdigkeit, Anämie, Stomatitis und Stoffwechselsyndrom, das zu erhöhten Blutzucker- und/oder Cholesterin- und Triglycerid-Werten führen kann. Gewichtsverlust ist eine weitere Nebenwirkung. Treten diese Nebenwirkungen gehäuft auf, wird die zielgerichtete Therapie bei den betroffenen Patienten vorübergehend unterbrochen, um die Symptome zu reduzieren oder abklingen zu lassen. Dann wird sie in einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen.

Die wichtigsten Nebenwirkungen bei Checkpoint-Inhibitoren sind u. a. Entzündungen von Organen, der Lunge, der Hypophyse, des Dickdarms, der Leber, der Haut oder der Nieren. Diese Nebenwirkungen gelten als „immunbedingt“. Sie werden entweder mit Corticosteroiden (zur Reduzierung der Entzündung) oder einem anderen Medikament behandelt, das die Immunantwort dämpfen kann. Wird die Nebenwirkung als schwerwiegend oder lebensbedrohlich eingestuft, kann die Immuntherapie um mehrere Wochen verzögert oder ganz abgesetzt werden.

### ***Was passiert, wenn die Wirkung der Behandlung nachlässt?***

Glücklicherweise gibt es viele Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Nierenkrebs und weitere werden derzeit entwickelt. Wenn eine Behandlung aufhört zu wirken, versuchen die Ärzte es meist mit einem anderen Medikament mit anderem Wirkmechanismus. Manche Behandlungen sind nun auch für die Kombinationstherapie zugelassen.

### ***Was ist eine klinische Prüfung? Gibt es derartige Studien für Menschen mit Nierenzellkarzinom?***

Klinische Prüfungen sind Studien neuer Medikamente bei Patienten mit einer bestimmten Krankheit. Diese Studien werden in 4 Phasen durchgeführt:

- Phase-I-Studien erfolgen meist an Patienten mit unterschiedlichen Karzinomtypen. Sie sollen feststellen, ob ein Wirkstoff/Medikament in bestimmter Dosis bei einem festgelegten Behandlungsplan für Menschen sicher ist. Diese Studien sollen zudem ermitteln, ob der Wirkstoff/das Medikament in bestimmter Dosis und gemäß dem festgelegten Behandlungsplan eine für die Patienten vorteilhafte klinische Wirkung zeigt. Diese Therapie kann dann später bei Patienten mit einem bestimmten Karzinomtyp geprüft werden, wenn die Ergebnisse der Phase-I-Studie eine höhere Wirksamkeit bei Patienten mit einem bestimmten Tumortyp zeigen. Ziel von Phase-I-Studien ist die Beobachtung der grundlegenden Sicherheit und Verträglichkeit von Wirkstoff/Medikament.
- Phase-II-Studien erfolgen bei Patienten mit einem spezifischen Tumor. Sie sollen die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen einer bestimmten Therapie ermitteln, die auf Basis der in Phase-I-Studie empfohlenen Dosis und dem empfohlenen Behandlungsplan verabreicht wird .
- In Phase-III-Studien kommt die optimale Dosis bei ausgewählten Patienten zur Anwendung. Sie sind sorgfältig zur Messung von Wirksamkeit und Sicherheit konzipiert, entweder im Vergleich zu einem Placebo oder zum derzeitigen Standardmedikament bzw. der Standardtherapie, die normalerweise angewendet wird. Diese Studien führen bei Erfolg im Regelfall zur Zulassung einer bestimmten Therapie durch die Aufsichtsbehörden zur Anwendung in der allgemeinen Patientenpopulation mit einem bestimmten Karzinomtyp.
- Phase-IV-Studien erfolgen, sobald ein Medikament zur Anwendung zugelassen ist. Sie helfen, Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten des Medikaments in der Praxisanwendung zu ermitteln (d. h. außerhalb einer sorgfältig kontrollierten, wissenschaftlichen Umgebung).

Derzeit laufen zahlreiche klinische Prüfungen für Patienten mit Nierenzellkarzinom. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie an der Teilnahme an einer solchen Studie interessiert sind.