

Sorafenib bietet neue Perspektiven beim fortgeschrittenen Leberzellkarzinom

In den letzten 30 Jahren wurden viele verschiedene systemische Therapien beim hepatozellulären Karzinom (HCC) untersucht, doch keine davon konnte bisher die Überlebenszeit der Patienten verlängern. Die Ergebnisse der SHARP-Studie* zeigen, dass der Multikinasehemmer Sorafenib (Nexavar®)** das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom um 44% signifikant verlängert (HR = 0,69; $p = 0,0006$) (1). Da es sich beim Leberzellkarzinom meist um einen zirrrosebedingten Krebs handelt, ist eine Behandlung und Betreuung des Patienten durch ein interdisziplinäres Board notwendig.

Im Interview erläutern der Onkologe Dr. Dieter Köberle, Onkologisches Ambulatorium, Kantonsspital St. Gallen sowie der Hepatologe Prof. Jean-François Dufour, Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Bern die Bedeutung von Sorafenib (Nexavar®) für die Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom.

Wie viele Patienten sind in der Schweiz von HCC betroffen?

Prof. Dufour: In der Schweiz erkranken pro Jahr ungefähr 600 Patienten an einem Leberzellkarzinom, das bedeutet etwa zwei neue Patienten pro Tag. Männer sind dabei um einen Faktor 3 häufiger betroffen als Frauen. Da keine epidemiologischen Studien vorliegen, stellen diese Zahlen eine Schätzung dar.

Was waren die bisherigen therapeutischen Optionen in der Behandlung bei fortgeschrittenem Leberzellkarzinom?

Dr. Köberle: Die bisherigen therapeutischen Optionen sind im Prinzip von einem Klassifikationsschema, den sogenannten Barcelona-Kriterien, abgeleitet. Die frühen HCC-Stadien unterscheiden sich von den intermediären bzw. fortgeschrittenen. In den frühen Stadien wird chirurgisch behandelt, wobei die Heilungsperspektiven im Mittelpunkt stehen, oder die Patienten werden einer Lebertransplantation zugeführt. Auch lokal-ablative Me-



Abbildung: Sorafenib verlängert das mittlere Gesamtüberleben signifikant von 7,9 Monaten unter Placebo auf 10,7 Monate unter Sorafenib (1).

thoden wie die Radiofrequenz werden in frühen Stadien angewandt. Patienten in intermediären Stadien werden meist mit einer Trans-Arteriellen Chemo-Embolisation (TACE) behandelt. Für Patienten im fortgeschrittenen Stadium standen bisher keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

Prof. Dufour: Früher konnte die palliative Situation im fortgeschrittenen Stadium nur mit einer klassischen Chemotherapie behandelt werden. Aber diese Chemotherapie brachte keine Vorteile, sondern fast nur Nebenwirkungen, das heisst die Lebensqualität dieser Patienten war im Vergleich zur heutigen Therapie wesentlich schlechter.

Werden die Daten der Phase-III-Studie SHARP, die am ASCO und ECCO 2007 präsentiert wurden, die tägliche Praxis verändern?

Prof. Dufour: Ich denke, mit Sorafenib wird eine neue Ära beginnen, da dieser Tumor wahrscheinlich über Jahre mit dieser Therapie behandelt werden könnte. Zuvor wiesen Patienten ein durchschnittliches Überleben von nur 6 Monaten auf. In der SHARP-Studie wurde eine alleinige Therapie mit Sorafenib untersucht (median TTP 24 Wochen vs. 12,3 Wochen $p = 0,000007$, HR 0,58; median OS 46 Wochen vs. 34 Wochen $p = 0,00058$, HR 0,69). Ein hohes Potenzial liegt meiner Meinung nach in der gleichzeitigen Verabreichung eines Kinasehemmers wie Sorafenib mit einer Trans-Arteriellen Chemo-Embolisation (TACE). Wir haben im Rahmen einer Studie, die noch offen ist, gute Erfahrungen damit sammeln können (2). In den meisten Zentren wird bisher zuerst eine TACE durchgeführt und danach Sorafenib verabreicht. Wird die Biologie des Tumors allerdings berücksichtigt, bringt eine gleichzeitige Gabe

von Sorafenib zur Chemoembolisation Vorteile, die in unserem Zentrum untersucht werden. Nach einer TACE schwindet zwar der Tumor, aber in seinem Grenzgebiet existieren häufig weitere Tumorzellen, aus denen neue Herde entstehen können. Darum sollte Sorafenib als wichtige Präventionsmassnahme gleichzeitig verabreicht werden.

Dr. Köberle: Die SHARP-Studie wird die tägliche Praxis auf jeden Fall verändern. Sorafenib stellt die erste medikamentöse Behandlung dar, die auf systematisch erhobenen klinischen Daten basiert und Einfluss auf den Verlauf dieser Erkrankung nimmt. Deshalb rechne ich damit, dass Sorafenib den Patienten bald zur Verfügung stehen wird.

Würden Sie sagen, dass Sorafenib zur Standardtherapie beim fortgeschrittenen Leberzellkarzinom werden sollte?

Dr. Köberle: In der Onkologie kämpfen wir häufig um kleine und natürlich auch um mittlere und grosse Fortschritte. Was ein kleiner oder auch grosser Fortschritt bedeutet, ist im Detail schwierig zu definieren. Wichtig ist, dass in der SHARP-Studie mit einem Wirkstoff ein erster Schritt im Sinne einer Lebensverlängerung gemacht wurde – dafür haben wir 30 Jahre geforscht! Dieser Schritt per se rechtfertigt schon, dass diese Behandlung als neuer Standard etabliert wird. Die mediane Lebensverlängerung liegt bei drei Monaten. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass einzelne Patienten deutlich länger davon profitiert haben. Meiner Meinung nach darf der Fortschritt nicht nur über Medianwerte bestimmt werden. Es sollte auch die gesamte Bandbreite aller möglichen Vorteile berücksichtigt werden und diese ist bei Sorafenib beträchtlich (siehe Abbildung).

* SHARP = Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol

** Nexavar® (Sorafenib) ist in der Schweiz zur Behandlung von Leberzellkrebs nicht zugelassen.

Gibt es Risikofaktoren hinsichtlich eines Leberzellkarzinoms?

Prof. Dufour: Die Zirrhose stellt generell einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms dar. Allerdings besitzen nicht alle Zirrhosen das gleich hohe Risiko. Die häufigste Ursache für eine Leberzirrhose stellt in der Schweiz die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) dar. Bei diesen Patienten liegt meist eine Insulinresistenz, eine Hyperglykämie, eine Hyperlipidämie, eine Fettleber oder auch eine Leberentzündung vor, die zu einer Zirrhose geführt haben. Die andere Haupterkrankung ist die chronische Hepatitis B und C. Übrigens ist das Risiko, ein Leberzellkarzinom zu entwickeln, bei Vorliegen einer Hepatitis und einem Metabolischen Syndrom stark erhöht. Für ein Screening sollten sich Patienten mit einer Zirrhose alle 6 Monate einer Ultraschalluntersuchung der Leber unterziehen.

Dr. Köberle: In Europa zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren der Alkoholkonsum sowie die chronische Leberentzündung Hepatitis C. In anderen Ländern der Welt ist die Hepatitis B vor dem Alkoholkonsum und der Hepatitis C führend.

Es gibt eine zweite Phase-III-Studie mit Sorafenib bei asiatischen Patienten, die aufgrund positiver Ergebnisse vorzeitig abgebrochen wurde (3). Was heisst das für Ihre Patienten?

Prof. Dufour: Die unabhängige asiatische Studie hat die Ergebnisse der SHARP-Studie bestätigt. Diese Daten sind natürlich wichtig, da sie mit einer anderen Patientenpopulation die SHARP-Studie bestätigt. HCC tritt in Asien häufiger auf als in Europa, und die asiatischen Patienten besitzen andere Risikofaktoren. Hepatitis B kommt dort häufiger vor, da sich viele Personen bereits bei der Geburt infizieren.

Dr. Köberle: Am ECCO 2007 in Barcelona wurden preliminäre Daten einer randomisierten Studie präsentiert, bei denen die HCC-Patienten entweder Doxorubicin in Kombination mit Sorafenib erhielten oder Doxorubicin allein (4). Auch diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da sich ein deutlicher Vorteil für die Gruppe mit Sorafenib gezeigt hat.

Können Sie von Ihren eigenen Erfahrungen mit HCC-Patienten, die mit Sorafenib behandelt werden, berichten?

Dr. Köberle: Unsere Erfahrungen sind noch preliminär, da die Daten noch neu sind. Im Moment behandle ich vier Patienten mit Sorafenib. Sie vertragen die Behandlung gut und damit wird auch ihre Lebensqualität erhalten. Das Hauptziel der Behandlung ist nicht, eine Remission zu erreichen, sondern

eine Progression zu verhindern. Eine klinische Stabilisierung ist für den Patienten wichtig, vor allem wenn keine belastenden Nebenwirkungen durch die Therapie hinzukommen.

Prof. Dufour: Zurzeit behandle ich sechs Patienten mit Sorafenib. Die Patienten vertragen den Wirkstoff erstaunlich gut. Meine Patienten haben eher Probleme aufgrund von Bauchschmerzen und Durchfall, weniger aufgrund von Hautveränderungen.

Dr. Köberle: Der allgemeine Erfahrungshorizont mit Sorafenib ist relativ gross, da wir es schon seit 2 bis 3 Jahren beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom einsetzen. Die Substanz wird grundsätzlich gut vertragen, Therapieabbrüche sind selten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Durchfall, Müdigkeit selten auch Hautveränderungen wie das Hand-Fuss-Syndrom. Letzteres ist zwar eine störende Nebenwirkung, die aber mit Hautpflege und einer guten Zusammenarbeit mit einem Dermatologen zu beherrschen ist.

Da es sich bei HCC um zwei Erkrankungen handelt, gibt es für die Behandlung spezielle Aspekte zu berücksichtigen?

Dr. Köberle: Die Betreuungsmassnahmen von einem interdisziplinären Board abgestützt werden. Ausserdem wird die Betreuung der Patienten dual durchgeführt, das heisst durch einen verantwortlichen Gastroenterologen/Hepatologen und sobald eine medizinisch-onkologische Therapie notwendig ist, auch durch einen Onkologen. Dieser kann insbesondere im Nebenwirkungsmanagement wertvolle Unterstützung bieten. Im Kantonsspital in St. Gallen wird das sogenannte «Shared-Care-Modell» praktiziert, im Rahmen dessen auch bei anderen Tumorerkrankungen der Rat verschiedener Spezialisten beigezogen wird. Dieses Modell kommt aus dem angelsächsischen Raum, in dem die interdisziplinäre Behandlung zum optimalen Nutzen der Patienten schon eine längere Tradition hat. Bei uns ist das noch keine Selbstverständlichkeit, aber die Einsicht für die Notwendigkeit dieser Form der gemeinsamen Betreuung steigt.

Ich möchte die Notwendigkeit der Zusammenarbeit von Gastroenterologen, Hepatologen und Onkologen bei der Behandlung von HCC hervorheben und betonen, dass die spezialisierten Wirkstoffe wie Sorafenib nicht in die Hände von Hausärzten und wenig spezialisierten Ärzten gehören. Gerade am Anfang müssen diese Therapien von Spezialisten angewandt werden.

Prof. Dufour: Ein HCC-Patient sollte zumindest einmal in einem Zentrum behandelt worden sein, das heisst er sollte zugewiesen werden. Über seinen Fall berät ein Board be-

stehend aus Onkologe, Hepatologe, Radiologe und Chirurg, um dem Patienten die optimale Behandlung vorzuschlagen. Wichtig ist, dass die endgültige Therapieentscheidung beim Patienten selbst liegt. Um diese treffen zu können, muss er gut informiert sein.

Sorafenib wird als orale Therapie verabreicht. Sehen Sie darin einen Vorteil?

Prof. Dufour: Für mich ist die orale Therapie ein klarer Vorteil.

Dr. Köberle: Bei zuverlässigen Patienten ist es auch meines Erachtens ein Vorteil. Bei manchen Patienten wäre allerdings eine i.v.-Gabe vorzuziehen, um die genaue Kontrolle über die Medikamentendosierung zu haben. Denn manchmal können wir uns nicht so sicher sein, ob die Medikamente wirklich korrekt eingenommen wurden. Damit ein optimaler Therapieeffekt erreicht wird, ist Exaktheit in der Medikamenteneinnahme von grösster Notwendigkeit. Deshalb wäre es meiner Meinung nach praktisch, wenn beide Formen (i.v. und oral) vorliegen würden.

Interviews: Dr. Ellen Heitlinger, H+O communications ag

Bayer (Schweiz) AG
Bayer Schering Pharma
Grubenstrasse 6
8045 Zürich
Tel. 044-465 82 65
Fax. 044-465 82 62

Referenzen

1. Lovet JM et al. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial), ASCO 2007, plenary session June 4th, abstract LBA1
2. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00478374>
3. Bayer Press Release Aug 27th, 2007 <http://www.press.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/73D854667606E28FC12573440017A2FA>
4. Abou Alfa GK et al. Preliminary results from a phase II, randomized, double-blind study of sorafenib plus doxorubicin versus placebo plus doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. ECCO 14, 2007, Barcelona, abstract O#3500

Nexavar (Sorafenib). **Indikation:** Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Nephrektomie und palliativer oder adjuvanter Vortherapie mit Cytokinen (IL-2, IFN). **Dosierung:** 400 mg (2 Tabletten à 200 mg) 2 x täglich bis zur Progression oder Auftreten nicht tolerierter Nebenwirkungen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Hand-Fuss-Syndrom, Rash, Hypertonie, Blutungen, gleichzeitige Verabreichung von Warfarin, instabile koronare Herzkrankheit, schwere Leberinsuffizienz, Beeinträchtigung der Fertilität. **Interaktionen:** Glukuronidierungssubstraten (z.B. Barbiturate, Irinotecan, Paclitaxel, Estradiol, Propofol), Coumarin-Präparate. **Häufige Nebenwirkungen:** Hypertonie, Hand-Fuss-Syndrom, Rash, Erythem, Pruritus, Alopezie, trockene Haut, Müdigkeit, Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Blutungen, Hypophosphatämie, erhöhte Lipase- oder Amylasewerte, Leukopenie, Lymphopenie. **Packungen:** 112 Tabletten (28 Tage Therapie), Liste A (Swissmedic). **Distribution:** Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. Für weitere Informationen: «Arzneimittelkompendium der Schweiz».

NEXA-PRTF/22-10/D/November 2007