

Aktuelle Empfehlungen der IAG-N zur Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms (NCC) im Kontext der SARS-CoV-2 Pandemie

Autoren:

Viktor Grünwald, Philipp Ivanyi, Nils Kröger, Thomas Gauler, Manfred Johannsen und Jens Bedke für die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Nierentumoren (IAG-N) der DKG

Hintergrund:

Patienten mit einer aktiven Krebserkrankung haben ein erhöhtes Letalitätsrisiko bei einer Erkrankung an SARS-CoV-2¹. Entsprechend fokussieren sich die aktuellen Empfehlungen zum Umgang mit Krebspatienten während der SARS-CoV-2 Pandemie auf die Reduktion des Expositionsrisikos im Rahmen der onkologischen Therapie². Hierzu gehört zum einen die kritische Einschätzung zum möglichen Nutzen und dem Risiko einer Therapie, als auch zum anderen, die nicht vermeidbare Exposition gegenüber anderen Personen, bedingt durch das jeweilige Therapiesetting. Aus einer Kohorte aus Wuhan wurde eine erhöhte Inzidenzrate an COVID-19-Erkrankungen in der Subgruppe der Krebspatienten von 0,79% vs. 0,37% bei allen anderen Patienten berichtet⁵. Damit kommt der Bewertung der verschiedenen Therapieoptionen zur onkologischen Behandlung eine besondere Bedeutung zu, insbesondere in der Erstlinie des Nierenzellkarzinoms (NCC), da hier verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Einflussfaktoren für eine Therapieauswahl sind prinzipiell direkte therapieassoziierte Toxizitäten, die die Patienten akut gefährden und der Einfluss der Therapien auf den Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion. Zu berücksichtigen sind dabei überlappende Symptomenkomplexe, wie bei einer Immuntherapie-assoziierten Pneumonitis und die durch SARS-CoV-2 hervorgerufenen Lungenschädigungen COVID-19. Diese sich ähnelnden Erkrankungsbilder mit den klinischen Zeichen der Lungentoxizität sind eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Mittels CT können pulmonale Veränderungen bei COVID-19 nicht sicher von einer Therapie-assoziierten Pneumonitis unterschieden werden und weisen teils überlappende Manifestationen auf³. Damit ist der Einsatz einer Immuntherapie beim metastasierten NCC potentiell mit einem besonderen Risiko verbunden und bedarf der kritischen Risiko-Nutzen-Abwägung.

Der Anteil der pulmonalen Toxizität variiert in Abhängigkeit der benutzten Immuncheckpointinhibitoren. Die Auswahl des geeigneten Regimes sollte neben der Inzidenz der kritischen, überlappenden Toxizität an den zu erwartenden Effektivitätsparametern, Toxizitäten sowie Früh- und Langzeiteffekte erfolgen. Die hochdosierte Kortikosteroidapplikation kann eine weitere Gefährdung von Patienten für eine SARS-CoV-2 Infektion und deren Verlauf darstellen. Verlässliche Daten zur klinischen Relevanz von Steroiden in dieser Situation existieren allerdings nicht.

Tabelle 1: Inzidenz von pulmonalen unerwünschten Ereignissen sowie die Rate hochdosierter Kortikosteroidtherapie ($\geq 40\text{mg}$ Prednison). *Angabe aus der jeweiligen Fachinformation

Inzidenz	Ipilimumab + Nivolumab ¹ (CM214)	Axitinib + Pembrolizumab ² (KN426)	Axitinib + Avelumab ³ (JAVELIN 101)
Pneumonitis, %	6,2 ¹	2,8 ²	0,6 ^{3*}
Dyspnoe, %	NR	16,1	12,2
Husten, %	NR	21,2	23
Fieber, %	14*	12,8	NR
Kortikosteroidtherapie,%	34.9	27	11

Die Bewertung der Behandlungsindikation ist hierbei jeweils individuell zu treffen. Für die Therapieauswahl sollen patientenindividuelle Parameter aber auch die lokalen Gegebenheiten der Versorgungslage berücksichtigt werden. Prinzipiell können hierbei zwei Szenarien unterschieden werden:

- Die Einleitung einer Systemtherapie bzw. den Therapiewechsel bei einem Krankheitsprogress
- Maßnahmen unter bereits laufender Systemtherapie

Einleitung einer neuen therapeutischen Maßnahme

Die Auswahl der geeigneten Therapie soll auf der Basis von patientenindividuellen Faktoren erfolgen, die das Gesamtbild in der Therapiefindung berücksichtigt. Die Indikation zur Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms soll streng gestellt werden in der Abwägung zu einer aktiven Überwachung. Hierdurch sollen zum einen die Exposition der Patienten mit der jeweiligen Risikoumgebung der medizinischen Versorgung und zum anderen das therapieassoziierte Risiko für eine SARS-CoV-2 Infektion minimiert werden. Patienten mit einer geringen Dringlichkeit zur Systembehandlung sollen deshalb primär das Angebot einer aktiven Überwachung erhalten. Zur Identifizierung des geeigneten Patientenkollektiv können verschiedene Parameter herangezogen werden:

Tabelle 2: Klinische Parameter zur Abschätzung der Dringlichkeit der Behandlungsbedürftigkeit von metastasierten Nierenzellkarzinompatienten

Parameter	Günstig	Ungünstig
Patientenbezogen	Oligometastasierung Glandulärer Befall ⁴ 1 befallenes Organsystem asymptomatisch ECOG: 0-1	Hohe Tumorlast Polytope Knochenmetastasen und / oder mehrere Organsysteme

¹ 3,4% unter Nivolumab aus: 23/01/2020 Opdivo - EMEA/H/C/003985 - II/0076/G (SmPC)

² 4,3% unter Pembrolizumab aus: 14/11/2019 Keytruda - EMEA/H/C/003820 - II/0065 (SmPC)

³ 1,2% unter Avelumab aus: 24/10/2019 Bavencio - EMEA/H/C/004338 - II/0009/G (SmPC)

⁴ Pankreas, Schilddrüse, Speicheldrüsen, Nebennieren

		Risiko für Sekundärkomplikationen ⁵ ECOG ≥2
Tumorbezogen	Klarzelliges NCC	Sarkomatoider Subtyp Medullärer Subtyp Nichtklarzellige Subtypen
Prognostisch nach IMDC	günstiges Risiko	intermediäres und schlechtes Risiko

Günstiges Risiko:

Die Auswahl der geeigneten Systemtherapie erfolgt auf der Basis ihrer Zulassung und prinzipiellen Empfehlungen. Stärken und Schwächen eines Regimes sollen auf deren Eignung zur bestmöglichen Anwendung abgewogen werden. Zur Minimierung des Behandlungsrisikos soll bei indolentem Verlauf prinzipiell keine Systemtherapie erfolgen und zunächst ein Re-Staging in 3 Monaten durchgeführt werden. Hiervon abhängig sollte die Machbarkeit einer aktiven Überwachungsstrategie oder Einleitung einer therapeutischen Maßnahme evaluiert werden .

In den Studien CheckMate214 ¹, JAVELINRenal 101 ⁶ und Keynote-426 ³ konnte für Patienten mit einem günstigen Risiko kein klarer Überlebensvorteil durch den Einsatz einer Immunkombination gezeigt werden. Auch wenn die zum Teil nur kurze Nachbeobachtungszeit die Interpretation der Daten limitiert, zeigt sich aktuell kein Nachteil in der medianen Lebenserwartung durch eine alleinige TKI Therapie.

Tabelle 3: Gesamtüberleben für Subgruppen mit günstigem Risiko

IMDC Risiko	Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib ¹	Axitinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	Axitinib + Avelumab vs. Sunitinib
Günstig, HR (95%CI)	1,22 (0,73-2,04)	0,94 ⁶ (0,43-2,07)	0,81 ⁷ (0,34-1,96)

Intermediäres oder ungünstiges Risiko:

In Einzelfällen bei ansonsten klinisch günstigen Parametern gemäß Tab. 2 kann bei Patienten mit intermediärem Risiko eine Verlaufskontrolle mit Bildgebung in 3 Monaten oder eine aktive Überwachung als alternative Therapiestrategie erfolgen. Die Mehrzahl der Patienten benötigt jedoch eine Systemtherapie.

Bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil zeigten die Immunkombinationen eine Überlegenheit beim Gesamtüberleben gegenüber der alleinigen TKI Therapie, weshalb diese präferenziell eingesetzt werden soll. Tabelle 4 zeigt den Effekt der Immunkombinationen sowie des TKIs Cabozantinib auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil. Um das Risiko von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen zu minimieren, kann bei günstigen klinischen Parametern eine

⁵ Drohende Komplikationen bei weiterer Progression (z.B. Bronchuskompression, pathologische Fraktur, Querschnitt, Gefäß-/arrosion/-okklusion)

⁶ Quelle: 14/11/2019 Keytruda - EMEA/H/C/003820 - II/0065 (SmPC)

⁷ Quelle: 24/10/2019 Bavencio - EMEA/H/C/004338 - II/0009/G (SmPC)

Therapie mit Cabozantinib erfolgen. Ansonsten soll die präferierte Therapie eine Immunkombination darstellen.

Tabelle 4: Gesamtüberleben für Subgruppen mit intermediärem oder ungünstigem Risiko

IMDC Risiko	Ipilimumab + Nivolumab vs. Sunitinib ¹	Axitinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib ³	Axitinib + Avelumab vs. Sunitinib ⁶	Cabozantinib vs. Sunitinib ⁴
Intermediär oder ungünstig, HR (95%CI)	0,66 (0,54–0,80)	0,52 (0,37-0,74)	NR	0,80 (0,53-1,21)

In Tabelle 5 werden die Empfehlungen der IAG-N zur Erstlinientherapie des NCC unter Berücksichtigung der SARS-COV2 Pandemie zusammengefasst. Die Auswahl der geeigneten Strategie soll patientenindividuell unter Berücksichtigung der jeweiligen Stärken und Schwächen der jeweiligen Behandlungsstrategie erfolgen.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Therapieempfehlungen zur Erstlinientherapie des metastasierten NCC in Zeiten der SARS-CoV-2 Pandemie. Die Listung erfolgt in alphabetischer Reihenfolge. Die Therapieauswahl soll, die in Tabelle 2 aufgeführten individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika berücksichtigen.

Risikogruppe nach IMDC	1. Wahl	Option
Günstig	Aktive Überwachung	TKI
Intermediär	Axitinib + Avelumab Axitinib + Pembrolizumab	Aktive Überwachung (Re-Staging in 3 Monaten) Cabozantinib Ipilimumab + Nivolumab
Ungünstig	Axitinib + Avelumab Axitinib + Pembrolizumab Ipilimumab + Nivolumab	Cabozantinib

Referenzen:

1. Zhang, L. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* (2020) doi:10.1016/j.annonc.2020.03.296.
2. Al-Shamsi, H. *et al.* A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *Oncol* (2020) doi:10.1634/theoncologist.2020-0213.
3. Bernheim, A. *et al.* Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 200463 (2020) doi:10.1148/radiol.2020200463.