

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Adjuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms mit autologer Tumorstoffimpfung: echter Fortschritt oder geschicktes Marketing?

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 12500 Patienten an einem Nierenzellkarzinom, von denen bei etwa 20% zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine disseminierte Erkrankung mit z.B. Lungen- und Skelettmastasen vorliegt. Die Geschlechterverteilung beträgt etwa 1,5:1 (Männer:Frauen) und das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei ca. 63, für Frauen bei mehr als 67 Jahren (1). Die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie nach operativer Entfernung des Tumors ist bisher beim Nierenzellkarzinom nicht gesichert. Lange stabile Krankheitsphasen ohne Therapie im metastasierten Stadium und seltene spontane Remissionen dienen als Hinweise, daß Immunmechanismen das Wachstum von Nierenzellkarzinomen kontrollieren können. Deshalb wurden sowohl in der adjuvanten Situation als auch im metastasierten Stadium immuntherapeutische Strategien (z.B. Interleukin-2, Interferon alfa, Tumorstoffimpfung) versucht, leider bisher mit geringer oder fehlender Wirksamkeit (vgl. 2). Große Aufmerksamkeit haben jetzt Ergebnisse einer kürzlich in *Folia Biologica* und im *Lancet* (!) publizierten randomisierten Phase-III-Studie bei 558 Patienten mit Nierenzellkarzinom gefunden, in der Patienten nach radikaler Nephrektomie entweder insgesamt sechs intradermale Injektionen einer autologen Tumorstoffimpfung in vierwöchigen Abständen (Vakzinierungs-Gruppe), begonnen etwa vier Wochen nach Operation, oder keine adjuvante Therapie (Kontroll-Gruppe) erhielten (3, 4). Eingeschlossen wurden Patienten mit auf die Niere begrenzten Tumoren > 2,5 cm (T2) oder Tumoren mit Invasion in größere Venen, Nebenniere oder perirenales Fettgewebe (T3a bzw. T3b) entsprechend der UICC-Klassifikation aus dem Jahre 1993. Knapp 60% der Patienten würden heute nach der aktuellen UICC-Klassifikation aus dem Jahre 2002 als Stadium T1 klassifiziert werden und 40% hatten T2- bzw. T3-Tumore. Die meisten Patienten (96%) hatten keine Metastasen in einem regionären Lymphknoten (N0) und kein Patient hatte Fernmetastasen (M0). Es finden sich in der Publikation zwar Hinweise zum Prognose-Score nach Störkel, leider jedoch keine detaillierten Angaben zum Grading des Tumors, ein für die Prognose des Nierenzellkarzinoms zumindest in den nicht-metastasierten Stadien wichtiger Parameter.

Für die Herstellung der Tumorstoffimpfung wurde individuelles Tumorgewebe aus der Niere an den Hersteller der Vakzine, LipoNova GmbH (Hannover), geschickt. Dort wurden die aus dem Tumor isolierten vitalen Zellen mit Interferon gamma (Ziel: Erhöhung der Antigenität) und Tocopherolacetat (= Vitamin E; Ziel: Antioxidans) inkubiert und nach Inkubation in Portionen à 5×10^6 Tumorzellen eingefroren. Die Devitalisierung der Tumorzellen und die Herstellung des Tumorstoffimpfungserates erfolgte mittels mehrerer Einfrier- (bei -82°C) und Auftauvorgänge. Primärer Endpunkt der Studie war das progrefreie Überleben (ermittelt anhand lokaler Rezidive oder Metastasierung), sekundäre Endpunkte waren der Einfluß der Tumorstoffimpfung auf die „Lebensqualität“ sowie die Korrelation

zwischen Herstellung der Vakzine (z.B. Gesamtzahl und Prozentsatz an Tumorzellen) bzw. Zahl der Vakzinierungen und Therapieergebnis. Von insgesamt 558 rekrutierten Patienten wurden 553 präoperativ randomisiert, von denen jedoch 174 Patienten postoperativ nicht für eine Vakzinierung in Betracht kamen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten bzw. eine autologe Tumorzelle nicht hergestellt werden konnte. Die „Intention-to-treat“-Gruppe umfaßte 379 Patienten, von denen weitere 36 Patienten wegen Protokollverletzung ausgeschlossen wurden, so daß letztlich nur 177 Patienten in der Vakzinierungs- und 202 Patienten in der Kontroll-Gruppe behandelt wurden. Auf die Konsequenzen, die aus diesem vom Hersteller LipoNova mitentwickelten Design der Studie resultieren, wird in einem begleitenden Editorial ausführlich eingegangen (5). Die hohe Zahl der Patienten, die nach Randomisierung ausgeschlossen wurden ($174/553 = 32\%$), und das Ungleichgewicht der Ausschlüsse zwischen den beiden Therapiearmen (99 in der Vakzinierungs- und 75 in der Kontroll-Gruppe) kann zu einer Verzerrung (z.B. hinsichtlich der Verteilung prognostisch relevanter Parameter) führen, die bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden sollte. Für Patienten mit T3-Tumoren (30% der auswertbaren Patienten) war das progrefreie Überleben nach 5 Jahren in der Vakzinierungsgruppe (67,5%) signifikant besser als in der Kontrollgruppe (49,7%; $p = 0,039$). Demgegenüber fanden sich bei Patienten mit T2-Tumoren (70% der auswertbaren Patienten) keine signifikanten Unterschiede im progrefreien Überleben (81,3% vs. 74,6%; $p = 0,216$). Ein Vergleich der Verteilung relevanter prognostischer Faktoren innerhalb der Patientengruppen mit T3- bzw. T2-Tumoren wurde nicht durchgeführt. Insgesamt 11 Patienten hatten einen Befall der regionären Lymphknoten. Vier von sechs dieser Patienten in der Vakzinierungs- und zwei von fünf in der Kontrollgruppe zeigten einen Tumorprogref. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer und zum Gesamtüberleben der 379 Patienten, dem wesentlichen Kriterium für die Beurteilung adjuvanter Therapiestrategien, fehlen vollständig. Gesamtzahl der Zellen, Prozentsatz der Tumorzellen und Zahl der Vakzinierungen hatten keinen Einfluß auf die Therapieergebnisse. Vakzine-assoziierte Nebenwirkungen traten bei 12 Patienten auf, wobei die Art der Nebenwirkungen nicht beschrieben wurde. Untersuchungen zur „Lebensqualität“ vor und 6-48 Monate nach Nephrektomie ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen Vakzinierungs- und Kontroll-Gruppe. Detaillierte Auswertungen zur „Lebensqualität“ werden gesondert publiziert.

Den Autoren dieser multizentrischen Studie ist zu gratulieren, daß sie mit Unterstützung von LipoNova eine große Zahl von Patienten aus insgesamt 55 urologischen Kliniken in Deutschland für diese Studie rekrutieren konnten. Leider führen jedoch die Ergebnisse zu einem nur geringen Erkenntnisgewinn, da das Design der Studie zum Ausschluß vieler Patienten führte, Ergebnisse für alle randomisierten Patienten nicht mitgeteilt wurden und wissenschaftliche Begleituntersuchungen (z.B. In-vivo-Untersuchungen zur Immunkompetenz der mit der Tumorzelle behandelten Patienten bzw. Hinweise auf eine immunstimulatorische Wirkung der Vakzine) nicht durchgeführt wurden. Überraschend ist, daß nicht die größere Gruppe der Patienten mit kleinem Tumor (T2), sondern diejenigen mit größerem Tumor (T3) von der Vakzinierung hinsichtlich des progrefreien Überlebens profitierten. Die von den Autoren postulierte Wirkung der Inkubation der Tumorzellen in vitro mit Interferon ist angesichts der Herstellung und Injektion eines Tumorzelllysates sehr unwahrscheinlich und von den Autoren durch entsprechende Untersuchungen wissenschaftlich nicht belegt.

Der Erstautor der Studie hat alle beteiligten Prüfarzte in einem Schreiben über die Publikation im Lancet informiert und auf fünf Seiten „häufig gestellte Fragen“ zu dieser Studie (z.B. Wer kann mit Tumorstoff behandelt werden? Herstellung der Tumorstoff durch LipoNova, Kosten etc.) für die Prüfarzte beantwortet. Leider fehlt bei diesen Antworten u.a. der Hinweis auf den fehlenden Vorteil im progressionsfreien Überleben bei Patienten mit T2-Tumoren, und es wird eine mögliche Wirksamkeit der Tumorstoff sogar im metastasierten Stadium suggeriert. Eine derartig tendenziöse Informationspolitik durch eine Universitätsklinik bzw. einen Kliniker, dessen mögliche Interessenkonflikte in der Lancet-Arbeit angegeben sind, ist sicher ungewöhnlich. In einer Hochglanzbroschüre der Firma LipoNova („The Cancer Vaccine Company“) werden die Vorteile der „personalisierten Tumorstoff“ in einem Atem mit Fortschritten bei der Biotechnologie und Gentechnik genannt, die für die Herstellung der o.g. autologen Tumorstoff jedoch keine Rolle spielen. Angebliche Vorteile der Tumorstoff für Patienten mit soliden Tumoren generell sowie Nierenzellkarzinom im speziellen werden unkritisch dargestellt und Patienten auf die Möglichkeit einer Tumorgewebe-Einlagerung bei LipoNova hingewiesen, um „allen Patienten mit Krebserkrankungen die Chance auf eine spätere zellbasierte Therapie zu erhalten“. Für diese Formulierungen fehlen derzeit seriöse wissenschaftliche Belege sowie ein klares, rational begründetes biologisches Konzept; es stehen eindeutig kommerzielle Interessen (Kosten für 6 Injektionen der Tumorstoff ca. 18000 €) im Vordergrund. Der Tumorstoff wurde im Jahre 2002 die Bezeichnung „orphan drug“ zuerkannt (EU/3/02/116), und LipoNova rechnet mit einer europaweiten Zulassung des „Medikaments“ Anfang 2005.

Fazit: In einer randomisierten, nicht-verblindeten Studie zum Stellenwert einer adjuvanten Immuntherapie mit einer autologen Tumorstoff beim Nierenzellkarzinom zeigten Patienten mit T3-Tumoren eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Der Einfluß der Immuntherapie auf das Gesamtüberleben wurde nicht mitgeteilt. Das Design der Studie führte dazu, daß 32% der Patienten nach Randomisierung ausgeschlossen wurden. Für diese Patienten liegen leider keine Ergebnisse zum weiteren klinischen Verlauf vor. Wissenschaftliche Begleituntersuchungen, z.B. zu der immunologischen Wirksamkeit dieser Form der adjuvanten Immuntherapie, wurden nicht durchgeführt. Der Stellenwert dieser adjuvanten Immuntherapie mit autologer Tumorstoff kann deshalb nicht als gesichert angesehen werden. Wahr ist, daß diese Ergebnisse dazu führen sollten, kontrollierte Studien mit gut messbaren immunologischen Parametern zu fördern. Eine Gabe der autologen Tumorstoff außerhalb derartiger Studien ist derzeit nicht gerechtfertigt. Auf die Entscheidung der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hinsichtlich des Zulassungsantrags von LipoNova sind wir gespannt.

Literatur

1. Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland, 2002. www.rki.de/KREBS.
2. [AMB 1998, 32, 45b](#).
3. Doehn, C., et al.: Folia Biologica [2003, 49, 69](#).
4. Jocham, D., et al.: Lancet [2004, 363, 594](#).
5. Fishman, M., und Antonia, S.: Lancet [2004, 363, 583](#).