

## TNF-Blockade und Krebsleiden

### Frage

Ich betreue auf meiner internistischen Bettenstation einen 80-jährigen Patienten mit seropositiver rheumatoider Arthritis, therapiert mit Enbrel® (Etanercept, einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor) 50 mg subkutan einmal pro Woche und Prednison 5 mg einmal täglich. Der Patient leidet zudem an einem verhornenden Plattenepithelkarzinom der Lunge, Erstdiagnose vor einem Jahr. Nun weist TNF einen wichtigen Anti-Tumor-Effekt auf. Darf ich meinen Patienten weiterhin mit Enbrel® behandeln?

*Dr. med. Caroline König*

### Antwort

Der Fall zeigt einige Besonderheiten und offene Fragen, die für eine korrekte Antwort eigentlich geklärt werden müssten:

1. Leidet der Patient in der Tat an einer refraktären rheumatoiden Arthritis, die mit erheblichem Nutzen mit Enbrel® behandelt werden kann, oder besteht allenfalls eine Arthrose bei einem alten Patienten mit Rheumafaktoren von unklarer klinischer Bedeutung, da im Alter über 60–70 Jahre ja in bis zu 20% Rheumafaktoren ohne entsprechende Klinik gefunden werden können?

Im ersten Fall wäre ich mit der Weiterführung von Enbrel® grosszügig, da der Patient dann in dem wohl vom Bronchuskarzinom begrenzten Leben wenigstens keine schweren Gelenkschmerzen erdulden muss. Andernfalls sollte Enbrel® wegen nicht erfüllter Indikationskriterien abgesetzt und eine konventionelle Arthrosetherapie installiert werden.

2. Was ist das Tumorstadium des Patienten? Bei fortgeschrittenem metastasiertem Tumorleiden spielt das Immunsystem infolge einer ausgeprägten tumorbedingten Immunsuppression kaum noch eine klinisch relevante Rolle in der Kontrolle des Tumorleidens. In einer solchen Situation wird eine Immunmodulation durch Enbrel® kaum Schaden anrichten, evtl. sogar nützen (siehe unten). Wurde der Patient dagegen erfolgreich wegen eines Frühstadiums operiert, könnte eine nicht durch Medikamente gestörte Immunkontrolle zumindest theoretisch noch von Bedeutung sein und würde allenfalls gegen eine Weiterführung der Therapie mit Enbrel® sprechen. Experimentelle immuntherapeutische Phase-II-Studien bei Lungenkrebs sind zunehmend auf diese Stadien fokussiert. Die

Resultate sind noch uneinheitlich, und Phase-III-Daten, die eine erfolgreiche Immunotherapie des Bronchuskarzinoms belegen könnten, fehlen leider noch immer.

3. Zudem stellt sich anhand des konkreten Falls natürlich auch folgende Frage: Ist eine Enbrel®-Langzeittherapie mit einer erhöhten Malignominzidenz belastet? Bisher sind die Resultate einzelner Studien dazu nicht einheitlich. Lymphome und nichtmelanomatöse Hautkrebse scheinen in der Tat gehäuft zu sein. Für Lymphome wurden Odds Ratios von 4,1 bis 4,7 beschrieben [1]. Eine andere Studie kam zum Schluss, dass die TNF-Blockade das bei den Rheumapatienten an sich erhöhte Lymphomrisiko nicht weiter erhöht habe [2]. Eine Metaanalyse von randomisierten Studien mit TNF-Blockern versus Placebokontrolle ergab für solide Tumoren ein günstiges Resultat mit einem relativen Risiko von 0,99 (95% CI: 0,61–1,68). Für die nichtmelanomatösen Hauttumoren wurde aber eine Assoziation gefunden mit einem relativen Risiko von 2,02 (95% CI: 1,11–3,95) [3]. Ist demnach eine TNF-Blockade bei Malignompatienten kontraindiziert? Für Lymphome würde ich dies gemäss heutiger Datenlage vorsichtshalber bejahen, da die klinische Erfahrung zeigt, dass unter Immunsuppression aufgetretene Lymphome mit Stopp der Immunsuppression spontan regredieren können. Dabei handelt es sich aber um einen durchaus zu hinterfragenden Analogieschluss aus früheren Erfahrungen mit anderer Art der Immunsuppression als mit einer TNF-Blockade.
4. Bei soliden Tumoren ist eine hohe Sekretion von TNF- $\alpha$  aus tumorassoziierten Monozyten und Makrophagen mit einer Abrogation der T-Zell-Antwort gegen den Tumor assoziiert. Eine TNF-Blockade könnte daher die Immunreaktion gegen einen soliden Tumor sogar deutlich verbessern. Ebenso ist die Tumorkachexie unter anderem durch hohe TNF-Konzentrationen vermittelt. Eine TNF-Blockade könnte dieser demnach entgegenwirken. Leider fehlen dazu bisher schlüssige Daten. Eine Studie mit Infliximab ergab wenig überzeugende biologische und klinische Effekte [4]. In einer Fallstudie von zwei Patienten mit Knochenmetastasen (ein nichtkleinzeliges Bronchus- und ein Mammakarzinom) konnte eine TNF-Blockade mit 25 mg Etanercept therapieresistente Knochenschmerzen verbessern, wohl durch Wegfallen der Osteoklastenstimulation durch TNF- $\alpha$  [5]. Auch bei der Genese von neuropathischen Schmerzen scheint TNF- $\alpha$  eine Rolle zu spielen und eine TNF-Blockade damit potentiell nützlich.

Alles in allem ergibt sich aus einem fortgeschrittenen soliden Tumor also keine Kontraindikation gegen eine Fortsetzung der Enbrel®-Therapie, so sie denn sonst indiziert ist.

Sollte der Patient in der Vignette auch Knochenmetastasen haben, könnte Enbrel® als eine allerdings horrend teure Schmerztherapie wirksam sein. Grund zur Sorge kann bei unserem Fall die Gefahr vermehrter Infekte unter Enbrel® und der tumorbedingten Immunsuppression sein. Eine unbehandelte Tbc sollte jedenfalls nicht vorliegen ... Weder ein Tumorleiden noch die assoziierte Kachexie oder Knochenmetastasen sind bisher allen theoretischen Überlegungen zum Trotz eine Orphan-Indikation für einen TNF-Blocker.

Lorenz Jost

#### Korrespondenz:

Dr. med. L. Jost  
Leitender Arzt Onkologie  
Kantonsspital Bruderholz  
CH-4101 Bruderholz  
[lorenz.jost\[at\]ksbh.ch](mailto:lorenz.jost[at]ksbh.ch)

#### Literatur

- 1 Xavier M, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):400–8.
- 2 Askling J, et al. Ann. Rheum. Dis. 2009;68(5):648–53.
- 3 Askling J. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(2):119–20.
- 4 Brown ER, et al. Ann. Oncol. 2008;19(7):1340–6.
- 5 Tobinick EL. Clin Ther. 2003;25(8):2279–88.

## Wie gehen Sie vor?

**Assoziation?** Ein 44-jähriger Mann, seines Berufes Arzt, kommt zu seinem Hausarzt. Er hat 2–3-mal wöchentlich einen schweren, linksseitigen Kopfschmerz. Einige Wochen zuvor hatte er eine akute Bronchitis mit massivem, nichtproduzierendem Husten. Dazu kommen Schwindel, Hemianopsie und ein schillerndes Skotom. Er ist Asthmatiker und hat eine Neurodermitis. Er nimmt keine Drogen und raucht nicht. Ohne Therapie verschwinden die Symptome – um ein Jahr später zu rezidivieren. Und wieder hatte er zuvor eine Bronchitis mit Husten. Klinischer Status und Labor sind im Übrigen unauffällig. Aber eine «magnetic resonance»-Angiographie auf der Suche nach einem Aneurysma oder einer Hämorrhagie zeigt eine 2 cm lange Dissektion der rechten, inneren A. carotis mit einer über 90%igen Stenose. Was soll das?

(Auflösung siehe rechte Spalte)

**Auflösung:** Klar, das ist eine Dissektion der rechten, inneren A. carotis, aber warum, wieso? Eine Wiederholung des MRA nach 6 Monaten zeigt völlige Resolution der Dissektion. Noch einmal: warum, wieso? Zwei Jahre später kommt er wieder – mit dem alten Syndrom. Wieder erhält er Fraxiparin® bzw. Marcoumar®. Aber diesmal verläuft der Patient bzw. Arzt eines seiner Hobbys. Er bläst Trompete! Und die Assoziation zwischen hoher Aortendissektion und dem Trompetenblasen ist bestens bekannt. (Lancet. 2011;377:1718.)