

„UAW-News – International“

Hypothyreose häufige UAW unter der Behandlung mit Sunitinib

Sunitinib (Sutent®) ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der im Juli 2006 in Deutschland zur Behandlung nicht resezierbarer und/oder metastatisch maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) sowie zur Behandlung fortgeschrittener und/oder metastasierter Nierenzellkarzinome (MRCC) zugelassen wurde, wenn eine vorherige Therapie mit Imatinib (GIST) bzw. Interferon-Alpha oder Interleukin-2 (MRCC) wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist (1).

In der Fachinformation wird auf verschiedene UAW hingewiesen. Als die wichtigsten behandlungsbedingten, schweren UAW werden Lungenembolie, Thrombozytopenie, Tumor-Hämorrhagie, febrile Neutropenie und Hypertonie aufgeführt. Klinische oder biochemische (TSH-Erhöhung) Hinweise auf eine therapiebedingte Hypothyreose traten in den Zulassungsstudien bei vier bis sieben Prozent der Patienten auf (1).

Aufgrund von zwei Indexfällen – Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die nach circa einjähriger Therapie mit Sunitinib eine schwere Hypothyreose entwickelten – wurde zwischen April 2002 und Dezember 2004 eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt, deren Ergebnisse im November 2006 publiziert wurden (2). Berichtet wird über 42 Patienten, die wegen eines GIST im Rahmen einer Phase-I/II-Studie mit mindestens 3 Zyklen Sunitinib behandelt wurden und bei Therapiebeginn unauffällige Schilddrüsenfunktionswerte hatten. Die meisten Patienten erhielten Sunitinib 50 mg/Tag in vier- bis sechswöchigen Zyklen, in denen sich zwei- bis vierwöchige Behandlungsphasen mit zweiwöchigen Therapiepausen abwechselten. Die mediane Behandlungsdauer betrug 37 Wochen (Spannweite 10–167 Wochen).

Von den 42 Patienten entwickelten 15 (36 Prozent) nach durchschnittlich 50 Wochen (Spannweite 12–24 Wochen) eine persistierende primäre Hypothyreose. Bei neun Patienten war das TSH auf > 20 mU/l (Maximum 288 mU/l) und bei sechs Patienten auf 7–20 mU/l erhöht. Insgesamt wurden TSH-Spiegel außerhalb der Normwerte bei 26 der 42 Patienten dokumentiert (62 Prozent). Das Risiko einer abnormen Schilddrüsenfunktion stieg mit der Dauer der Sunitinib-Therapie.

Als Hinweis auf eine der Hypothyreose vorausgehende und durch Sunitinib verursachte Thyreoiditis (mit leichter Hyperthyreose) werten die Autoren, dass bei sechs von 15 Patienten vor der Diagnose einer primären Hypothyreose ein TSH-Wert < 0,5 mU/l gemessen wurde. Bei zwei hypothyreoten Patienten ließ sich sonographisch kein Schilddrüsengewebe darstellen. Die Verfasser vermuten, dass Sunitinib durch eine Apoptose follikulärer Zellen eine destruktive Thyreoiditis induziert. Hinweise für das Vorliegen einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung

(Hashimoto-Thyreoiditis) lagen nicht vor. Schilddrüsen-Autoantikörper wurden allerdings nicht systematisch untersucht.

Weitere Ergebnisse von bisher nur als Abstract veröffentlichten Studien bei Patienten mit MRCC oder GIST bestätigen das häufige Auftreten von primären Hypothyreosen (bis zu 57 Prozent) und Störungen der Schilddrüsenfunktion unter Therapie mit Sunitinib (3–5). Diese Befunde sprechen dafür, dass weder die Vorerkrankung noch die Vorbehandlung, sondern die Therapie mit Sunitinib kausal mit der Entwicklung einer Hypothyreose verknüpft ist.

Wir empfehlen deshalb, den TSH-Wert vor und unter Therapie mit Sunitinib regelmäßig und engmaschig zu kontrollieren (alle 2–3 Monate) und bei Patienten mit klinischer, evtl. auch bereits bei subklinischer primärer Hypothyreose L-Thyroxin zu substituieren. Aufgrund des zum Teil sehr raschen Auftretens einer schweren Hypothyreose sollten pathologische TSH-Werte unter Sunitinib in jedem Fall gründlich abgeklärt werden. Das Auftreten einer Hypothyreose ist nach Auffassung der Autoren der Beobachtungsstudie keine Indikation zum Abbruch der Therapie mit Sunitinib, da es sich um lebensbedrohliche Tumorerkrankungen handelt, für die keine oder nur wenige Therapiealternativen existieren.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

LITERATUR

1. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation „Sutent® 12,5/25/50 mg Hartkapseln“. Stand: Juli 2006.
2. Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH et al.: Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006; 145: 660–4.
3. Martorella AJ, Omry G, Hann LE, Motzer RJ, Robbins RJ: [P3-593] Receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor SU11248 may cause primary hypothyroidism in a select group of patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). 88th Annual Meeting of the Endocrine Society, Boston, Massachusetts, June 24–27 2006.
4. Schoeffski P, Wolter P, Himpe SS, Dychter SS, Baum CM, Prenen H et al.: Sunitinib-related thyroid dysfunction: A single-center retrospective and prospective evaluation. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18 Suppl.): 3092.
5. Shaheen PE, Tamaskar IR, Salas RN, Rini BI, Garcia J, Wood L et al.: Thyroid function tests (TFTs) abnormalities in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18 Suppl.): 4605.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □

31. INTERDISZIPLINÄRES FORUM DER BUNDESÄRZTEKAMMER

„Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“

vom 11. bis 13. Januar 2007 in Berlin

Weitere Informationen: Bundesärztekammer, Dezernat Fortbildung und Gesundheitsförderung, Telefon: 0 30/40 04 56-4 15, -4 18, Fax: 0 30/40 04-4 29, E-Mail: cme@baek.de, Internet: www.bundesaeztekammer.de □