

Inhalative Immuntherapie des pulmonal metastasierten Nierenzellkarzinoms

Inhalation ist die häufigste lokale Anwendung von Interleukin-2. Pulmonale und mediastinale Metastasen von Nierenzellkarzinompatienten werden langfristig kontrolliert und Ersticken durch Tumorprogress verhindert. Vorteilhaft ist die überraschend gute Verträglichkeit, Patienten mit Komorbidität können behandelt werden. Da bei Aerosolgabe kein Interleukin-2 in das Gefäßsystem gelangt, entsteht fast nebenwirkungsfrei ausgeprägte lokale Immunmodulation. Unter Therapie ist Berufstätigkeit möglich. Die Therapiedurchführung und -dauer orientiert sich am Bedarf und wird nicht durch Toxizität diktiert. Langfristige pulmonale Tumorkontrolle ist für Patienten hochrelevant.

Immuntherapie mit Zytokinen

Randomisierte bzw. qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien belegen heute, dass Interferon- α (IFN α) bzw. Interleukin-2 (IL-2) das Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom signifikant verlängert.

Systemisch (intravaskulär) appliziertes Interleukin-2 führt dosisabhängig zu grippeähnlicher Erkrankung. Jede systemische Therapiedurchführung wird von den entstehenden Nebenwirkungen bestimmt und mindestens behindert, vielfach ist die Therapie nicht oder nur unter potenzieller Gefährdung des Patienten durchführbar.

Bessere Verträglichkeit ist Grundvoraussetzung zur Nutzung des wertvollen Antitumorpotentials der Immunhormone.

Rationale der lokalen Interleukin-2-Gabe

1985 beschrieb Rosenberg die intravenöse „Bolus“-Gabe von Interleukin-2 in „pharmakologischer“ Dosierung, die bei bislang unbehandelbaren Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Melanom komplettes und langfristiges Tumoransprechen erzielte. Neben beachtlichem Therapieerfolg jedoch führte die intensivstationpflichtige Kurzinfusion von jeweils 50–60 Mio IE Interleukin-2 dreimal täglich über 5 Tage zu erheblichen, auch lebensgefährlichen Nebenwirkungen mit 4% behandlungsbedingten Todesfällen und schloss die Mehrzahl der Patienten von dieser Therapie aus [1]. Auch weniger toxische subkutane Therapien schließen eine Vielzahl von (Risiko-)Patienten wegen Nebenwirkungen (Fieber, Flüssigkeitseinlagerung) von der Behandlung aus. Diese Toxizität wird fast ausschließlich durch intravaskuläre Interleukin-2-Konzentrationen verursacht. Interleukin-2 ist normalerweise nicht intravaskulär vorhanden. Physiologisch wird es lokal im Gewebe produziert und ermöglicht lokalen Austausch von Immunmediatoren zwischen Gefäßen und lokaler Entzündung. „Pharmakologische“ intravenöse Gabe führt zur generellen Durchlässigkeit der Gefäße (*vascularly oder capillary leakage*) mit gefürchteten Nebenwir-

kungen (Ödeme, intravaskulärem Volumenmangel) [2].

Interleukin-2 wirkt nicht direkt auf Tumorzellen, sondern ausschließlich über die Proliferation und Aktivierung von Immunzellen, die in großer Zahl lokal am Tumor zu finden sind. Diese reagieren hoch-effizient auf die Aktivierung durch Interleukin-2.

Eine lokale, eher „physiologische“ Gabe von Interleukin-2 erreicht die Immunzellen direkt am Ort des Tumors, ist hoch effektiv und überraschend gut verträglich.

Geschichtliche Entwicklung

1990 erhielt der erste Patient inhalativ Interleukin-2. Der kachektische 41-jährige Mann litt bereits unter ausgeprägter Atemnot (■ **Abb. 1**). Er und weitere unter „Compassionate-use“-Bedingungen behandelte Patienten (■ **Abb. 2**) vertrugen die Therapie überraschend gut und erlebten z. T. erhebliche Tumorreduktionen, teilweise auch „nur“ Wachstumsstillstand zuvor progredienter pulmonaler Tumoren [3]. Studien im In- und Ausland bestätigten eine gute Verträglichkeit, die lokale Immunmodulation und Antitumoreffektivität. Seit 1996 ist die Therapie „SOP (*standard operation procedure*)“ des Universitätskrankenhauses Eppendorf im Rahmen des Qualitätsmanagements innovativer Therapien. Die „Off-label“-Behandlung hat sich im klinischen Alltag etabliert. Zur Vermeidung von Regressverfahren durch einzelne Kos-

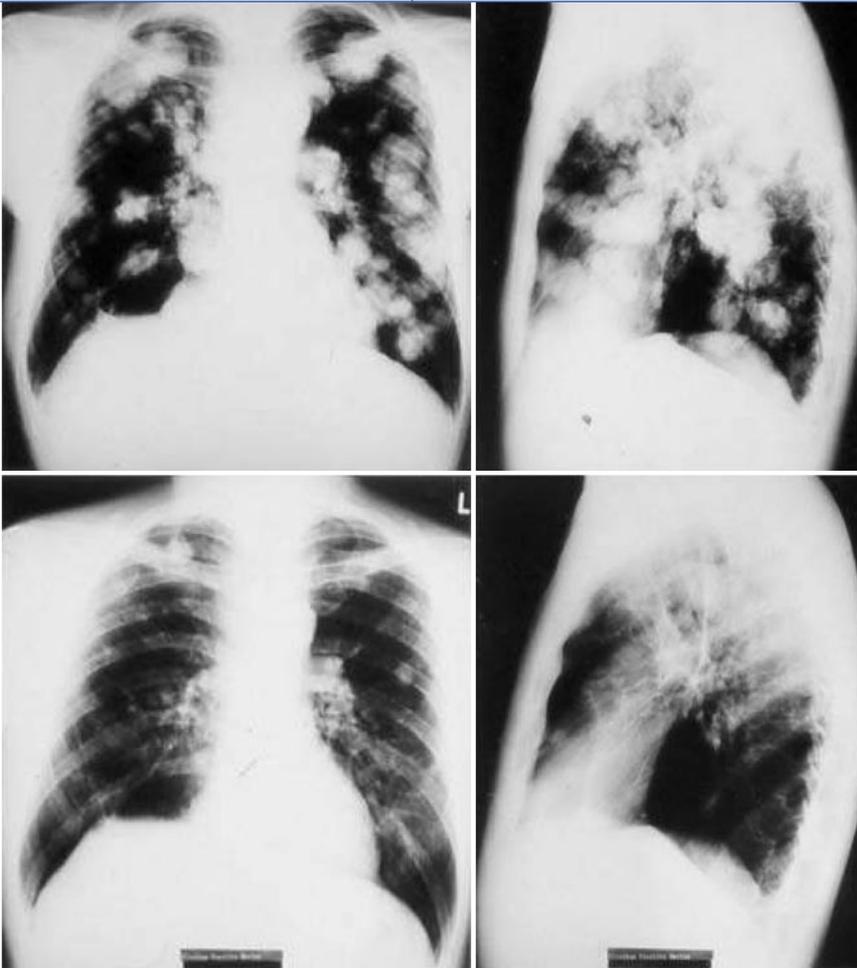


Abb. 1 ▲ Erster Patient vor und 9 Monate nach überwiegender inhalativer Interleukin-2-Immuntherapie

ten-träger empfiehlt sich vor Therapie ein Antrag auf Regressverzicht bei der gesetzlichen Krankenkasse [4].

2003 erteilte die EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) aufgrund der Datenlage eine „Positive Opinion for Orphan Designation of Aldesleukin (inhalation use) for the Treatment of Renal Cell Carcinoma“, ein erster Schritt auf dem Weg zur Zulassung bei seltenen Erkrankungen.

Biologische Wirkungen exklusiver Inhalation von Interleukin-2

Wirkungen, Nebenwirkungen und biologische Veränderungen durch inhalative Interleukin-2-Therapie auf die Lunge und das periphere Blut sind bekannt und gut reproduzierbar [5, 6, 7].

Verträglichkeit

Gesichert ist die erstaunlich geringe Nebenwirkungsrate der inhalativen Gabe von Interleukin-2, die sich grundlegend von allen systemischen Applikationsarten unterscheidet. Systemische Nebenwirkungen fehlen fast völlig. Dosislimitierend ist Husten, verbunden mit einer meist geringen asthmaähnlichen Überempfindlichkeit der Atemwege.

Lungenfunktion

In der Lungenfunktion finden sich moderate Einschränkungen des *forced expiratory volume* FEV1 (Rückgang von median 101% auf median 81%) und der Vitalkapazität. Alle Veränderungen sind nach wenigen Tagen Therapiepause reversibel.

Zelluläre Veränderungen

Die Inhalation von Interleukin-2 löst in der Lunge einen dosisabhängigen Anstieg immunkompetenter Zellen mit messbarer funktioneller Stimulierung aus. Dieser Nachweis gelang sowohl in der bronchoalveolären Lavage [5, 6] als auch im induzierten Sputum [7] (■ Tabelle 1).

Übereinstimmend wird von einem hoch signifikanten Anstieg der Zahl der lokalen eosinophilen Granulozyten um den Faktor 8–20 berichtet. Nach 2-wöchiger Therapie war zudem ein Anstieg der Lymphozyten messbar, unter denen sich eine Subpopulation mit aktiviertem Phänotyp, vermehrter HLA-DR-Expression und CD11b-Expression findet [5]. Eine Verbesserung der Antigen präsentierenden Funktion alveolärer Makrophagen vor und nach 2-wöchiger inhalativer Interleukin-2-Gabe zeigte die Messung des akzessorischen Index [6].

Nichtzelluläre Veränderungen

Es findet sich gut reproduzierbar ein Anstieg der Stickstoffmonoxidproduktion und Histaminfreisetzung in der Lunge (■ Tabelle 1).

Systemische Effekte

Regelhaft findet sich ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut [5, 7].

Inhalation von Interleukin-2 als alleinige Immuntherapie

Monozentrierstudie Phase I

Drei von 14 Patienten mit progredienter Lungenmetastasierung eines Nierenzellkarzinoms zeigten nach alleiniger Inhalationstherapie (natürliches IL-2, 5-mal täglich, 4 Wochen) in einer Phase-I-Studie nach „Good Clinical Practice“ objektives Ansprechen, darunter auch ein erfolglos systemisch vortherapierter Patient. Ein Patient war 33+ Monate tumorfrei [5].

Multizentrierstudie Phase II

In einer multizentrischen offenen, nicht-randomisierten Phase-II-Studie wurde

an 24 Patienten Verträglichkeit und Wirksamkeit einer alleinigen Inhalation (natürliches IL-2, 5-mal täglich, 24+ Wochen) in 3 Dosisstufen geprüft. Progress vor Einschluss und Therapieerfolg wurden durch zentralen Radiologen kontrolliert. Objektives Gesamtansprechen der Patienten betrug 16,7% nach 3 Monaten Therapie, 33,3% der Patienten waren stabil. Die mediane Therapiedauer bei sehr guter Verträglichkeit betrug 24 Wochen, 6 Patienten wurden für 48 Wochen behandelt [8].

Nationale Erfahrungen Israels

Merimsky et al. [9] beschreiben in dieser Multizenterstudie die nationalen Erfahrungen an 11 Therapiezentren Israels. 40 progrediente Patienten mit pulmonalem Nierenzellkarzinom, deren Allgemeinzustand keine systemische Immuntherapie (mehr) erlaubte, erhielten eine exklusive Inhalationstherapie mit Interleukin-2. 22 Patienten litten bereits vor Therapiebeginn unter pulmonalen Symptomen (Husten, Dyspnoe, Hämoptysis) durch ihre Metastasierung, 25 Patienten hatten neben den Lungenmetastasen weitere Filiae, 32 von 40 Patienten waren nephrektomiert, 12 mit systemischer Immuntherapie vorbehandelt.

Die Verträglichkeit war gut. Häufigste Nebenwirkungen waren Husten (n=8) und Müdigkeit (n=9). Die Autoren betonen die gute Lebensqualität unter Therapie: „*Ein weiterer sehr wichtiger Aspekt der Inhalationstherapie ist es, dass diese Behandlungsweise die Lebensqualität des Patienten besser als jede andere Interleukin-2-Anwendung erhält.*“ Das mediane progressionsfreie Intervall betrug 8,7 Monate (Range 0,3– >43 Monate) überwiegend Stabilisierung (55%), nur ein partielles Ansprechen (2,5%). Vergleichbar lange Zeiträume sind bislang nicht publiziert. In einer NIH-Studie [9] erlebten 40 plazebo-behandelte, prognostisch eher günstigere Patienten, ein medianes progressionsfreies Intervall von 2,5 Monaten, 95% waren nach 8 Monaten im Progress. Chemotherapien liegen generell eher schlechter [11]. Unter Iressa beispielsweise waren 81% der Patienten nach 4 Monaten progredient, die längste Stabilisierung dauerte 169 Tage an.

Zusammenfassung · Abstract

Onkologie 2004 · 10:941–949
DOI 10.1007/s00761-004-0756-6
© Springer Medizin Verlag 2004

E. Huland · H. Heinzer · R. A. Jörres

Inhalative Immuntherapie des pulmonal metastasierten Nierenzellkarzinoms

Zusammenfassung

Die Inhalation von Interleukin-2 verhindert mehrheitlich und langfristig Ersticken durch pulmonalen oder mediastinalen Progress. Die Therapie ist ausgesprochen gut verträglich, ambulant und erlaubt Berufstätigkeit oder Familienbetreuung. Zuverlässig reproduzierbar entsteht eine dosisabhängige Immunmodulation in der Lunge. Immungellen, Aktivierungsmarker, IL-5-Produktion und Stickstoffmonoxid nehmen zu. Wesentliche Nebenwirkung ist Husten und Müdigkeit. IL-2 Aerosoltherapien induzieren die längsten progressionsfreien Überlebenszeiten. Eine israelische Studie berichtet median 8,7 Monate bei 40 zuvor progredienten Patienten, die systemisch nicht be-

handelt werden konnten. Erstmals wird bei Hochrisikopatienten ohne Therapiealternative von Langzeitüberleben berichtet. In einer deutschen Studie überlebte die Inhalationsgruppe (INH, n=94) doppelt solange wie die systemisch (SYST, n=103) therapierte (12 vs. 6,3 Monate). Fünfjahresüberleben war 21% (INH) bzw. 0% (SYST-Gruppe). Die Aerosol-Interleukin-2-Therapie ist gut verträglich, praktikabel und vorteilhaft für Patienten, die an ihrem metastasierenden Nierenzellkarzinom zu ersticken drohen.

Schlüsselwörter

Inhalation · pulmonale Metastasen · Interleukin-2 · Aerosol · Lebensqualität

Inhalation immunotherapy for pulmonary metastatic renal cell cancer

Abstract

Interleukin-2 inhalation therapy prevents suffocation by pulmonary or mediastinal metastatic progress in most patients for considerable periods of time. It is well tolerated, performed on an outpatient basis, and allows employment or family care. It reliably induces a dose-dependant immunomodulation in the lung. Total cells, activation markers, IL-5 production, and nitric oxide increase. Major side effects are cough and fatigue. IL-2 aerosol administration leads to the longest progression-free survival times. A study from Israel reports a median time to progression of 8.7 months in 40 previously progressive patients not suitable for systemic therapy. For the

first time, high-risk patients without treatment alternatives experience long-term survival. Survival was twice as long (12 vs 6.3 months) in a German study in the inhalation group (INH, n=94) compared to those systemically treated (SYST, n=103); 5-year-survival was 21 (INH) and 0% (SYST), respectively. In conclusion, aerosol interleukin-2 therapy is feasible, well tolerated, and beneficial in patients at risk of suffocating from metastatic renal cell carcinoma.

Keywords

Inhalation · Lung metastases · Interleukin-2 · Aerosol · Quality of life

Tabelle 1

Zeitverlauf biologischer Lungenparameter vor Immuntherapie (Visite 1), nach 1 Woche IL-2-Inhalationstherapie (Visite 2), nach weiteren 3 Wochen IL-2-Inhalationstherapie ergänzt mit niedrig dosierter systemischer Immuntherapie (mediane und interquartile Bereiche, in Klammern)

		Visite 1 (Ausgangswert)	Visite 2 INH	Visit 3 INH+SYST
FEV ₁	l	3,07 (2,40–3,89)	2,23 (1,90–2,62)	2,36 (2,07–3,31)
FVC	l	3,52 (2,72–4,62)	3,05 (2,20–3,74)	3,24 (2,50–4,59)
PC ₂₀ FEV ₁ Mch	mg/ml	16,0 (13,3–16,0)	8,0 (2,0–16,0)	2,7 (0,8–10,7)
NO at 50 ml/s	ppb	27,0 (20,8–30,7)	78,7 (31,1–109,7)	59,8 (54,5–122,3)
				Sputum
Eosinophile	%	2,1 (2,0–3,4)	18,1 (11,4–23,4)	37,0 (20,9–42,9)
Neutrophile	%	44,2 (34,0–64,4)	50,1 (27,4–57,6)	24,6 (17,4–32,9)
Lymphozyten	%	6,9 (5,2–11,7)	7,0 (5,4–9,2)	7,1 (5,9–10,6)
Histamin	ng/ml	4,5 (0,7–13,7)	11,4 (6,0–43,3)	12,0 (5,8–23,4) Blut
Eosinophile	%	3,8 (2,4–4,7)	10,1 (7,0–11,1)	14,9 (11,4–24,9)
Lymphozyten	%	26,7 (21,4–29,6)	26,8 (16,5–35,4)	20,5 (12,7–31,9)
Serum-IgE	kU/l	57,8 (23,0–168,0)	61,7 (32,6–184,0)	52,6 (21,9–119,0)

Tabelle 2

Hamburger Therapieschema

	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Inhalativ 1,8 Mio IE Interleukin-2*	×	×	×	×	×	×	
Inhalativ 1,8 Mio IE Interleukin-2	×	×	×	×	×	×	
Inhalativ 1,8 Mio IE Interleukin-2	×	×	×	×	×	×	
Inhalativ 1,8 Mio IE Interleukin-2	×	×	×	×	×	×	
Inhalativ 1,8 Mio IE Interleukin-2	×	×	×	×	×	×	
Systemische Begleittherapie ^a							
Subkutan 3 Mio IE Interleukin-2	#	#	#	#	#	#	
Subkutan 3 Mio IE Interferon alfa-2b	#		#		#		

^a Individuell nach Verträglichkeit und Wirksamkeit anzupassen.

Inhalation bei anderen Tumoren

27 Patienten mit progredienten pulmonalen Melanommetastasen (Stage IV), erhielten 5-mal täglich Interleukin-2 inhalativ, zusätzlich zur bisher wirkungslosen Chemotherapie. Der Karnofsky-Score betrug 60% bei 9 Patienten, 70% bei 15 Patienten, und 80% bei 3 Patienten. Die gut verträgliche Therapie führte bei 5 Patienten in der Lunge zu komplettem und über 12 Monaten anhaltendem Ansprechen, 8 Patienten zeigten partielles Ansprechen und weitere 5 Stabilisierung. Metastasen außerhalb der Lunge sprachen nicht an [12].

Erheblich vorbehandelte Patientinnen, 8 mit Mammakarzinom und 2 mit Ova-

rialkarzinom und pulmonalen Metastasen, vertrugen die 5-mal tägliche additive inhalative Interleukin-2-Therapie sehr gut [13]. Sieben von 10 Patientinnen sprachen mit einer Remission bei einer mittleren Dauer von 6,4 Monaten an, bei 2 Patientinnen wurde für 7,5 Monate eine Stabilisierung erreicht.

In einer Phase-I-Studie wurden 14 Patienten mit primären oder metastasierten Tumoren in der Lunge mit einer Einzelinhalation täglich an 5 Tagen in der Woche für 4 Wochen mit geringer Tagesdosis von 2,5–15 Mio IE/m² behandelt. Kein Patient zeigte nach 4 Wochen Tumoransprechen oder Eosinophilie [14].

67 Patienten verschiedenster Tumorentitäten wurden in Kombination mit einer

lokalen Chemotherapie randomisiert mit oder ohne 2-mal tägliche Inhalation von Interleukin-2 über 6 Monate behandelt. Das mittlere Überleben der zusätzlich inhalativ behandelten Patienten betrug 19 im Vergleich zu 12 Monaten ohne inhalative Interleukin-2-Therapie, die objektive Ansprechraten insbesondere komplettes Ansprechen lag bei Inhalationstherapie in allen Tumorentitäten höher [15].

Inhalation von Interleukin-2 und systemische Immuntherapie

Hamburger „SOP“

Ein Patient inhaliert 5-mal täglich Interleukin-2-haltige Lösung (Ausgangsdosis 5-mal 1 ml mit je 1,8 Mio IE) an 6 Tagen in der Woche. Um die systemische Immunantwort zu unterstützen, wird die IL-2-Inhalation bei Verträglichkeit durch niedrig dosiertes systemisches IL-2 und/oder IFN- α ergänzt, Dosierungen, die so gering sind, dass signifikante systemische Toxizität nicht auftritt, üblicherweise 1.5–3 \times 10⁶ IE IL-2 s.c. täglich und/ oder 3–4.5 \times 10⁶ IE IFN- α dreimal pro Woche. Dies entspricht dem im Universitätskrankenhaus Eppendorf 1996 als „SOP“ eingeführten Hamburger Therapieschema. Die inhalative und die systemische Dosis wird dem Allgemeinzustand des Patienten angepasst (■ Tabelle 2).

64 Zentren haben in Deutschland die inhalative Therapiedurchführung bei Nierenzellkarzinom in einer Umfrage angegeben [16]. Nationale [17, 18, 19, 20] und internationale [21, 22] Veröffentlichungen beschreiben diese Anwendung.

Hochrisikopatienten

Erstmals kann bei Hochrisikopatienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom durch inhalatives Interleukin-2 ein signifikant verbessertes Langzeitüberleben erreicht werden [23]. 94 Patienten (INH) aus verschiedenen Zentren wurden im klinischen Alltag überwiegend inhalativ behandelt und mit 103 Patienten (SYST) verglichen, historische Kontrollen aus Zulassungsstudien für subkutanen IL-2, mit ausschließlich systemischer Therapie. Alle Patienten hatten Lungenmetastasen, 97% der Patienten (INH) und 100% der Patienten (SYST) hatten weitere Metasta-

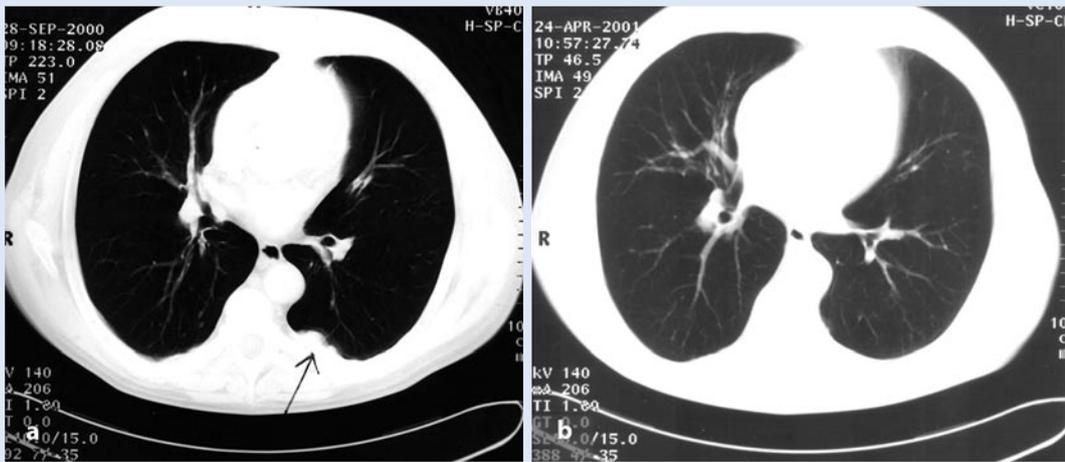


Abb.2 ◀ Patient vor und nach 6 Monaten überwiegend inhalativer Immuntherapie

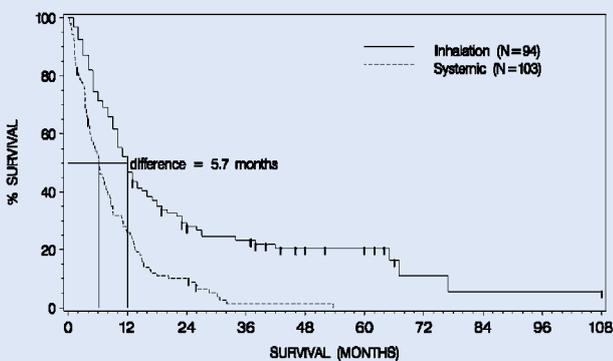


Abb.3 ▲ Überleben aller Hochrisikopatienten, die inhalativ (median 12 Monate) und systemisch (median 6,3 Monate) mit Interleukin-2 behandelt wurden

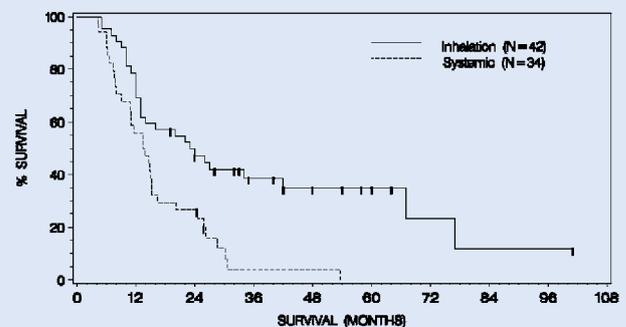


Abb.4 ▲ Überleben aller ansprechenden Hochrisikopatienten (CR/PR/SD), die inhalativ (45% Ansprechen) und systemisch (33% Ansprechen) mit Interleukin-2 behandelt wurden

sen. Alle 197 Patienten erfüllen die heutigen Ausschlusskriterien für die zugelassene subkutane systemische IL-2-Therapie in Europa. Sie sind eine „Hochrisikogruppe“ ohne Therapiealternative. Die Inhalationsgruppe überlebte doppelt solange wie die systemisch therapierte Gruppe (12 vs. 6,3 Monate). In der multivariaten Analyse zur Überlebenswahrscheinlichkeit ergab sich eine Risk Ratio von 0,44 (95%-CI: 0,30–0,63; $p < 0.0001$). Die Hochrisikogruppe hatte ein Sterberisiko während der Erkrankungszeit unter inhalativer IL-2-Therapie von lediglich 44% des Sterberisikos unter systemischer IL-2-Therapie. Die Überlebenskurven sind in **Abb. 3** zu sehen. Die Ein-, Zwei- und Dreijahresüberlebensraten betragen jeweils 47% und 26%, 28% und 10% sowie 23% und 1% für die IL-2-Inhalationsgruppe und für die IL-2-systemische Gruppe. In **Abb. 4** sind die Überlebenskurven nur für die ansprechenden Patienten beider Gruppen zu sehen. Inhalativ haben mehr Patienten angesprochen (45%) als

bei der systemischen Therapie (33%). Bemerkenswert ist, dass Ansprechen in der inhalativen Gruppe mit deutlich besserem Langzeitüberleben verbunden ist (**Abb. 4**). Der überraschend günstige Überlebenserfolg ist nicht durch „günstige Tumorkonlokalisierung“ bedingt, fast alle Patienten hatten zusätzliche Metastasenlokalisationen. Aber auch Patienten mit ausschließlicher Lungenmetastasierung haben keine übermäßig günstige Prognose. Sofern beispielsweise die Resektion von pulmonalen Metastasen nicht kurativ gelang, waren in einer Studie nach 30 Monaten alle Patienten verstorben [24].

Lebensqualität

Unter inhalativer IL-2-Therapie nach dem Hamburger Schema ist die Lebensqualität von Patienten im Mittel 13,4 Monate stabil. Die inhalative Behandlung geht mit günstigerer Lebensqualität als die systemische Immuntherapie einher [25].

Wirkungen, Nebenwirkungen und Patientengefährdung

Vorsicht mit inhalativem IL-2 ist immer dann geboten, wenn Husten oder geringe Einschränkungen der Atmung für den Patienten gefährlich werden könnten. Bei Rippenmetastasen, nach Bauchoperationen oder bei Aortenaneurysma kann Husten beispielsweise weitreichende Konsequenzen nach sich ziehen.

Genau wie bei systemischer Immuntherapie besteht die zwar seltene, aber doch reale Gefahr einer gefährlichen Röntgenkontrastmittelreaktion. Unbedingt notwendige Untersuchungen dürfen nur in einem für mögliche Zwischenfälle ausgerüsteten Zentrum durchgeführt werden.

Steroide sollten nur wegen Substitution einer Nebenniereninsuffizienz eingesetzt werden. Patienten, die zwingend dauerhaft Steroide lokal in der Lunge benötigen, haben kaum Aussicht, von einer inhalativen Interleukin-2-Therapie zu profitieren.

Unter inhalativer IL-2-Therapie ist ein Aufenthalt im Hochgebirge (Skifahren) meist beschwerlich – mit vermehrter Müdigkeit und respiratorischen Problemen.

Bronchospasmus

Eine türkische Arbeitsgruppe beschreibt einen Patienten mit progredienter ausgehnter Lungenmetastasierung eines Nierenzellkarzinoms, der nach mehreren Tagen inhalativer IL-2-Gabe eine deutliche Dyspnoe mit pfeifendem Atemgeräusch entwickelte. Um die Therapie fortführen zu können, erhielt der Patient erfolgreich Vorinhalationen mit Salbutamol Sulphat. Er ist zurzeit 3 Monate in Behandlung. Der pulmonale Progress wurde gestoppt [26].

Kosten

Immuntherapie mit Zytokinen gehört bisher zu den kostenintensiven Behandlungsformen. Bessere Verträglichkeit erlaubt Berufstätigkeit und soziale Aktivität unter Therapie und spart der Gesellschaft Kosten. Moderne Inhalationsgeräte sind zudem ökonomischer. Sie benötigen weniger Interleukin-2 bei gleichen Zeiträumen als die zugelassenen subkutanen Therapieschemata [27]. Die inhalative Gabe von Interleukin-2 ist heute die am besten verträgliche und kostengünstigste Applikationsform.

Ergänzende Informationen

Patienten, die von einer lokalen Tumorkontrolle in der Lunge profitieren könnten, eignen sich für die Therapie. Ähnlich anderen Hormontherapien (Steroide, Insulin) scheint eine kontinuierliche Behandlung mit Interleukin-2 der Schlüssel zu langfristiger Krankheitskontrolle zu sein. Lokale Applikationsverfahren sind durch ihre gute Verträglichkeit hierfür attraktiv [28, 29]. Erstmals ist langes Überleben bei guter Lebensqualität für unselektionierte Patienten mit pulmonal metastasiertem Nierenzellkarzinom ein realisierbare Möglichkeit [23, 30].

Fazit für die Praxis

Therapeutischer Nihilismus ist beim metastasierten Nierenzellkarzinom nicht gerechtfertigt. Inhalatives Interleukin-2 verhindert langfristig Ersticken und erreicht bei einer signifikanten Patientenzahl selbst bei Vorliegen von Risikofaktoren ein Überleben über mehr als 5 Jahre. Das standardisierte Hamburger Schema mit mehrfach täglichen Inhalationen (6 Tage/Woche, langfristig und kontinuierlich) ist Grundlage der günstigen Therapieergebnisse. Veränderungen in Dosis, Inhalationsfrequenz, Therapiedauer u. ä. aus Kosten- oder Annehmlichkeitsgründen gefährden diese Wirksamkeit. Langfristige Tumorstabilisierung ist für den Patienten hoch relevant. Man sollte sich – darauf verweist die Arbeitsgruppe aus Israel – in Erinnerung rufen, dass aus Patientensicht Stabilisierung, obwohl traditionell kein „Ansprechen“, natürlich besser ist als Tumorprogress, insbesondere dann, wenn sie durch eine Behandlung mit akzeptablen Nebenwirkungen erreicht wird.

Expertenempfehlung. Interleukin-2-Immuntherapie nach aktuellem Stand (Englisch und Deutsch) <http://www.dgfit.de>

Buchtipps

Smith, Kendall A (1988) Interleukin-2. Academic Press, Inc.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. Dr. E. Huland

Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: huland@uke.uni-hamburg.de

Interessenkonflikt: Dieser Artikel wurde ohne industrielle Unterstützung erstellt. Er enthält Ergebnisse langjähriger Arbeit, die auch mit industrieller Unterstützung bzw. Kooperationen erstellt wurden und entsprechend verwertet werden könnten. Hierdurch können Interessenkonflikte gesehen werden.

Weitere Informationen zur Immuntherapie

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/comp/opinion/122803en.pdf> (accessed 18.8.2003)

Public summary of positive opinion for orphan designation of aldesleukin (inhalation use) for the treatment of renal cell carcinoma. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products. Press releases, 2003.

Literatur

1. Lotze MT, Chang AE, Seipp CA, Simpson C, Vetto JT, Rosenberg SA (1986) High-dose recombinant interleukin 2 in the treatment of patients with disseminated cancer. Responses, treatment-related morbidity, and histologic findings. *JAMA* 256:3117–3124
2. Cotran RS, Pober JS, Gimbrone MA, Springer TA, Wiebke EA, Gaspari AA, Rosenberg SA, Lotze MT (1988) Endothelial activation during interleukin 2 immunotherapy. A possible mechanism for the vascular leak syndrome. *J Immunol* 140:1883–1888
3. Huland E, Huland H, Heinzer H (1992) Interleukin-2 by inhalation: local therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 147:344–348
4. Fischer CH (2001) Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms: Schlusswort. *Dtsch Arztebl* 98 (A):849
5. Lorenz J, Wilhelm K, Kessler M, Peschel C, Schwulera U, Lissner R, Struff WG, Huland E, Huber C, Aulitzky WE (1996) Phase I trial of inhaled natural interleukin 2 for treatment of pulmonary malignancy: toxicity, pharmacokinetics, and biological effects. *Clin Cancer Res* 2:1115–1122
6. Zissel G, Aulitzky WE, Lorenz J, Huber C, Muller-Quernheim J (1996) Induction of accessory cell function of human alveolar macrophages by inhalation of human natural interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother* 42:122–126
7. Bubenik J, Otter WD, Huland E (2000) Local cytokine therapy of cancer: interleukin-2, interferons and related cytokines. *Cancer Immunol Immunother* 49:116–122
8. Jöres R A, Loppow D, Huland E, Heinzer H, Grönke L, Holz O, Magnussen H (2003) Interleukin-2 inhalation therapy temporarily induces asthma-like functional changes and airway inflammation. *Eur Respir J* 22 (S 45):479
9. Huland E, Heinzer H, Huland H, Yung R (2000) Overview of interleukin-2 inhalation therapy. *Cancer J Sci Am Suppl* 1:104–112
10. Merimsky O, Gez E, Weitzen R, Nehushtan H, Rubinov R, Hayat H, Peretz T, Ben-Shahar M, Biran H, Katsenelson R, Mermershtein V, Loven D, Karminsky N, Neumann A, Matcejevsky D, Inbar M (2004) Targeting pulmonary metastases of renal cell carcinoma by inhalation of interleukin-2. *Annals of Oncology* 15:610–612
11. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA (2003) A Randomized Trial of Bevacizumab, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody, for Metastatic Renal Cancer. *The New England Journal of Medicine* 349:427–434

11. Huland E, Heinzer H (2004) Renal cell carcinoma – innovative medical treatments. *Curr Opin Urol* 14:239–244
12. Enk AH, Nashan D, Rubben A, Knop J (2000) High dose inhalation interleukin-2 therapy for lung metastases in patients with malignant melanoma. *Cancer* 88:2042–2046
13. Petzoldt B, Prietl G, Kupka M, Köhler S, Krebs D, Wagner U (1999) Additive Immuntherapie bei pulmonal metastasierten gynäkologischen Karzinomen mit inhalativem Interleukin-2 – Ergebnisse einer Feasibility Studie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 59:157–162
14. Yung RC, Kempf R, Lujan R (1999) Inhalation of interleukin-2 in pulmonary metastatic disease: The USC experience. *Anticancer Res* 19:2015–2016
15. Lygidakis NJ, Safioleas M, Sgourakis G, Aphinives P (1999) Stop-flow thoracic perfusion for unresectable pulmonary carcinoma with or without inhalation IL-2 immunotherapy. A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 46:792–798
16. Huland E, Heinzer H, Timm S, Aalamian M, Huland H (2002) Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in Deutschland: Eine Standortbestimmung. *Urologe A* 41:282–287
17. Heidenreich A, Neubauer S (1999) Interleukin-2 inhalation in pulmonary metastases of renal cell cancer – Cologne experience. *Anticancer Res* 19:2003
18. Petrides PE, Beykirch M K (1998) Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Therapie. *Bay Int* 18:271–276
19. Roigas J (1999) Inhalation of interleukin-2 as second line treatment: Charite' experience. *Anticancer Res* 19:2010–2011
20. Varga Z, von Knobloch R, Hegele A, Hofmann R (2001) Kombination systemischer und lokaler Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom *J Urol Urogynäkol* 2:16
21. Nakamoto T, Kasaoka Y, Mitani S, Usui T (1997) Inhalation of interleukin-2 combined with subcutaneous administration of interferon for the treatment of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Int J Urol* 4:343–348
22. Pizza G, De Vinci C, Lo Conte G, Maver P, Dragoni E, Aiello E, Fornarola V, Bergami T, Busutti L, Boriani S, Palareti A, Capanna R (2001) Immunotherapy of metastatic kidney cancer. *Int J Cancer* 94:109–120
23. Huland E, Burger A, Fleischer J, Fornara P, Hatzmann E, Heidenreich A, Heinzer H, Heynemann H, Hoffmann L, Hofmann R, Huland H, Kampfer I, Kindler M, Kirchner H, Mehlhorn G, Moniak TH, Rebmann U, Roigas J, Schneider TH, Schnorr D, Schmitz HJ, Wenisch R, Varga Z, Vinke J (2003) Efficacy and safety of inhaled recombinant interleukin-2 in high-risk renal cell cancer patients compared with systemic interleukin-2: an outcome study. *Folia Biol* 49:183–190
24. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz F, Schildberg FW, Fuerst H (2002) Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg* 73:1082–1087
25. Heinzer H, Mir TS, Huland E, Huland H (1999) Subjective and objective prospective, long-term analysis of quality of life during inhaled interleukin-2 immunotherapy. *J Clin Oncol* 17:3612–3620
26. Barutca S, Meydan N, Barlak A (2003) Prevention of Interleukin-2-Induced Severe Bronchospasm with Salbutamol. *J Aerosol Medicine* 16:183–184
27. Huland E, Heinzer H (2004) High quality and cost effectiveness in immunotherapy of renal cell carcinoma: Significant improvement through a new nebulizer device. *Eur Urol* S3:75
28. Bubenik J, Otter WD, Huland E (2000) Local cytokine therapy of cancer: interleukin-2, interferons and related cytokines. *Cancer Immunol Immunother* 49:116–122
29. Heinzer H, Huland E, Huland H (2002) Regionale Immuntherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. *Urologe A* 41:239–248
30. Heinzer H, Huland E, Huland H (2004) Long-term survival (>4 yrs) in non resectable pulmonary metastatic renal cell carcinoma and aerosol interleukin-2 therapy. *Eur Urol* S3:75

H.K. Biesalski, P. Grimm Taschenatlas der Ernährung

Stuttgart: Thieme 2004, 3. Aufl., 350 S., 160 Abb., (ISBN 3-13-115353-9), 29.00 EUR

Zur Vorbeugung von Krankheiten ist die kostengünstigste und darüber hinaus wirkungsvollste Maßnahme eine richtige Ernährung. Dieses Potential wird zunehmend genutzt, muss sich aber auf eine solide Grundlage stützen.

Der vorliegende Atlas ist in der 3. Auflage ein unentbehrliches Nachschlagewerk für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler und bietet in knapper, aber vollständiger und übersichtlicher Form alles, was zum Grundwissen zur Ernährung gehört.

Text und Abbildungen sind optimal koordiniert. Selbst schwierige Zusammenhänge lassen sich durch die Kombination von Text und Bild gut nachvollziehen.

Die allgemeinen Informationen zur Ernährung werden durch spezielle Kapitel über die wichtigsten Nährstoffe, Vitamine und Mineralstoffe ergänzt. Besonders gefallen die praktischen Aspekte der Ernährung über Diäten, Lebensmittelsicherheit und Ernährung in speziellen Lebenssituationen. In einem neuen Abschnitt werden zahlreiche, mit der Ernährung assoziierte Krankheitsbilder besprochen, die Prophylaxe durch gezielte Ernährung beschrieben. Gerade in der Urologie ist z.B. bei Steinerkrankungen aber auch bei anderen Stoffwechselstörungen und als Begleittherapie in der Onkologie ein umfangreicher Bedarf an ernährungsphysiologischem Fachwissen notwendig.

Dies Grundwissens der Ernährungslehre ist ein schwieriges darzustellendes Spezialgebiet, das durch den Taschenatlas der Ernährung von Biesalski und Grimm optimal gelöst wurde.

Das Buch bietet jedem der ärztlich tätig ist, auch dem urologischen Facharzt, ein informatives Basiswissen.

Das Lesen des Buches macht Spaß; die informativen Abbildungen erfreuen und beleben. Ein rundherum empfehlenswertes Buch.

J. Sökeland (Dortmund)