

[Dieses Dokument ist ausschließlich
medizinischem Fachpersonal vorbehalten.]

MEDIAHEAD

report

onkologie

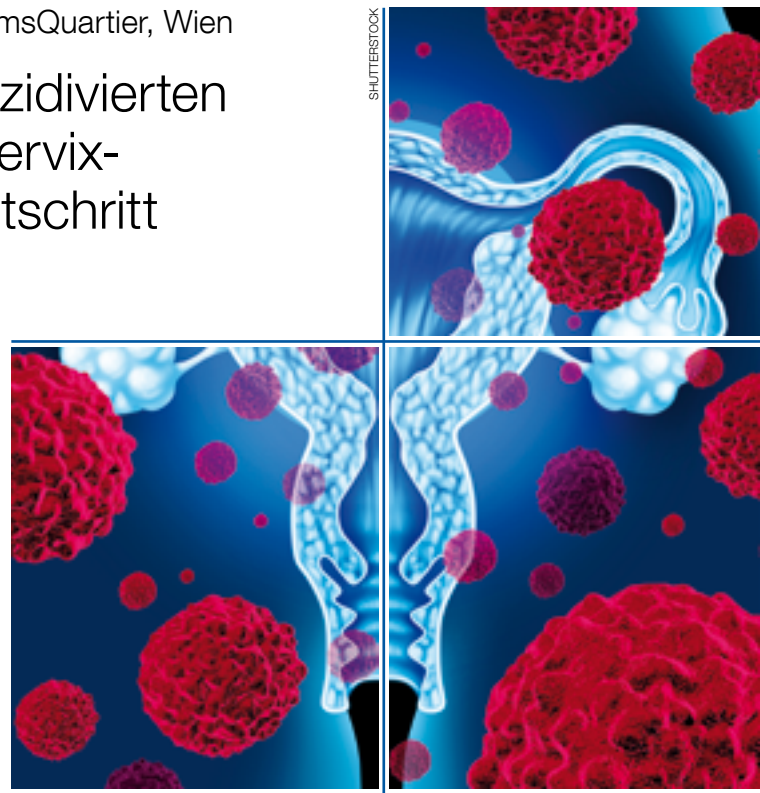
Cervical Cancer Launch, 20. Juni 2015, MuseumsQuartier, Wien

Multimodale Therapie des rezidierten und primär metastasierten Zervixkarzinoms – signifikanter Fortschritt mit Avastin® (Bevacizumab)

Aus Anlass der Neuzulassung von Bevacizumab in der Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Zervixkarzinoms fand im Juni dieses Jahres ein Launch-Symposium im Wiener MuseumsQuartier statt. Das Thema war die Integration von Bevacizumab in die Standardtherapie.

Vortragende: Univ.-Prof. Dr. Christian Marth, Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, MedUni Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, AKH Wien; Dr. Alina Emiliana Sturdza, Univ.-Klinik für Strahlentherapie, AKH Wien

Diskussion: Prim. Univ.-Doz. Dr. Lukas Heffler, Abteilung für Gynäkologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz; Univ.-Prof. Dr. Christian Marth, Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, MedUni Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MedUni Graz; Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, AKH Wien; Dr. Alina Emiliana Sturdza, Univ.-Klinik für Strahlentherapie, AKH Wien; Univ.-Prof. Dr. Alain Zeimet, Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, MedUni Innsbruck



Therapie des fortgeschrittenen/rezidierten Zervixkarzinoms – bisherige Standards



Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller
Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, AKH Wien

In einem einleitenden Statement hat Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller festgehalten, dass im Rahmen der Krebsvorsorge eine kontinuierliche Reduktion invasiver Zervixkarzinom-Erkrankungen zu verzeichnen ist. „In Österreich werden derzeit jährlich knapp

400 Erstdiagnosen gestellt, aber doch ca. 5.000 Konisationen pro Jahr durchgeführt, wobei man erwarten kann, dass die Inzidenz mit der HPV-Impfung weiter abnehmen wird.“ Heute fällt der Großteil aller weltweit diagnostizierten Zervixkarzinome auf Entwicklungsländer wie beispielsweise Indien.

Diagnose, Therapieplanung: Die Diagnose des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms umfasst die klinische Untersuchung mit Vaginalsonografie, Bildgebung (PET-CT und MRI des Beckens) und ein Lymphknotenstaging mit allfälliger Resektion bereits makroskopisch befallener Lymphknoten. Die

Standardtherapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (IIB-IVA) beinhaltet eine Strahlentherapie mit sensitizing Chemotherapie. „Daher besteht die Aufgabe des gynäkologischen Onkologen zunächst darin, Lokalisation (pelvin, paraaortal) und Grad der Metastasierung und damit die Ausdehnung des Strahlenfeldes gemeinsam mit der Radiologie zu bestimmen, wofür ein Lymphknotenstaging durchgeführt werden muss.“ In diesem Zusammenhang zeigt eine Metaanalyse dreier GOG-Studien (GOG-Studie 85, 120 und 65), dass dem chirurgischen Lymphknotenstaging auch ein therapeutischer Wert beizumessen ist, der sich in einem Überlebensvorteil niederschlägt.

Zeitpunkt und Lokalisation des Rezidivs: Ein Rezidiv nach Zervixkarzinom tritt laut Professor Reinthaller in den meisten Fällen als Frührezidiv in den ersten ein bis drei Jahren auf, „später wird es seltener, ist aber nicht unmöglich“. Ein wichtiger Aspekt ist die Abhängigkeit des Überlebens vom Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs, wobei gilt: „Die Prognose ist umso besser, je später das Rezidiv auftritt und umso schlechter, je früher es auftritt.“ Lokalrezidive sind hauptsächlich in der Beckenwand oder zentral lokalisiert. Fernmetastasen finden sich hauptsächlich in Lunge, Leber, Knochen und Lymphknoten. Die Rezidivlokalisierung gilt ebenfalls als wesentlicher Faktor für das Gesamtüberleben der Patientin. Professor Reinthaller: „Zentrale Lokalrezidive haben die beste Prognose, die schlechteste Prognose haben die schwer behandelbaren Beckenwandrezidive.“

Bisherige Therapieoptionen im Rezidiv: Die bisherigen therapeutischen Optionen sind limitiert und beinhalten Radikalchirurgie/Metastasenchirurgie/Zytoreduktion, Strahlentherapie (je nach bestehender Reserve) oder Chemotherapie. Professor Reinthaller: „Beim zentralen Lokalrezidiv ohne vorangegangene Strahlentherapie sind Exenteration, die chirurgische Entfernung der Beckenorgane, und Strahlentherapie gleichwertige Maßnahmen. Aufgrund der hohen perioperativen Morbidität der Exenteration, ist die Strahlentherapie in diesen Fällen zu bevorzugen.“ Beckenwandrezidive nach radikaler Hysterektomie treten in 5 bis 10% der Fälle auf und haben eine schlechte Prognose (5-Jahres-Überlebensrate: 10 bis 15%, mediane Überlebenszeit: 9 Monate). Auch hier unterscheidet sich die Rezidivtherapie in Abhängigkeit von einer vorangegangenen Radiotherapie. Die Metastasenchirurgie selbst umfasst vor allem die Resektion von Lungen- oder Lymphknotenmetastasen, wobei je nach Ausgangssituation eine adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie unterstützend durchgeführt werden kann.

Chemotherapie: Was die Chemotherapie betrifft, wurden zahlreiche Zytostatika wie Cis- und Carboplatin, Paclitaxel, Ifosfamid, 5-FU/Capecitabin oder Topotecan als Mono- und Kombinationstherapie untersucht. Laut Professor Reinthaller bewegt sich das Ansprechen im Rezidivfall bei Metastasen außerhalb des Strahlenfeldes im Bereich von 50%, „innerhalb des Strahlenfeldes sind lediglich Ansprechraten zwischen

5 und 10% zu erwarten“. 1997 zeigte eine erste Studie mit Cisplatin-Ifosfamid Ansprechraten bis zu 30% und ein progressionsfreies Überleben von 4,6 Monaten und war damit der Monotherapie mit Cisplatin überlegen. (1) Vergleichbare Daten liegen für die Kombination mit Cisplatin-Paclitaxel vor, die heute als bevorzugte Standardchemotherapie gilt. (2) In beiden Studien gab es allerdings keinen Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber der Monotherapie. Erstmals im Jahr 2005 zeigte sich ein solcher Vorteil durch die Kombination von Cisplatin mit Topotecan mit einem medianen Gesamtüberleben von 9,4 vs. 6,5 Monaten. (3)

Fazit

„Das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom ist ein Tumor, der eine besondere diagnostische Abklärung erfordert, um das Strahlenfeld entsprechend zu determinieren und die definitive Tumorthherapie festzulegen, für die grundsätzlich gilt: so viel wie nötig und so wenig wie möglich, auch um die Morbidität verschiedener Therapien in Grenzen zu halten. Die Rezidiv- und Metastasenentherapie unterliegen selektiven Kriterien: Bislang nicht vorbestrahlte Patientinnen können bestrahlt werden, bei vorbestrahlten Patientinnen kann eine Exenteration erwogen werden oder eine interstitielle Strahlentherapie. Eine Kombinationschemotherapie ist möglich, wenngleich der Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie nur gering ist. Fernmetastasen sollen wenn möglich reseziert werden.“

Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller

Die moderne Brachytherapie



Dr. Alina Emiliana Sturdza
Univ.-Klinik für Strahlentherapie, AKH Wien

Strahlentherapie war das Thema von Dr. Alina Emiliana Sturdza, die einleitend darauf hinwies, dass die moderne Brachytherapie der Zervixkarzinome in Wien von Univ.-Prof. Dr. Richard Pötter und Mitarbeitern entwickelt wurde und im AKH als Standard im Rahmen multimodaler Konzepte angeboten wird. Prinzipiell besteht die primäre Radiochemotherapie aus zwei Komponenten: der Teletherapie mit konkomitantem Cisplatin und einer individuell angepassten MRT-gestützten Brachytherapie. Die Vorteile der Brachytherapie sind evident, indem eine höhere Dosis zielgenauer appliziert werden kann. Über alle Tumorstadien hinweg wurden an 12 Zentren (inklusive AKH) Daten von 731 Patientinnen gesammelt und publiziert, etwa 70% davon mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO-Stadien IIB und IIIB) (Retro-EMBRACE-Studie, Sturdza et al., ESGO 2013). Insgesamt konnte mit MRT-gestützter Brachytherapie nach fünf Jahren eine lokale Kontrollrate von 89% erreicht werden, eine Kontrolle der Fernmetastasen von 73%

und ein Gesamtüberleben von 65%. Die Erfolgsrate nimmt in fortgeschrittenen Stadien ab (Kontrolle von Fernmetastasen nach fünf Jahren: 82% im Stadium IB und 63% im Stadium IIIB). D.h. die Ergebnisse insgesamt sind exzellent und zeigen, dass die Brachytherapie eine wichtige Maßnahme für lokal fortgeschrittene Patientinnen darstellt, „die größte Herausforderung ist aber nach wie vor die Beherrschung der Metastasen“, meinte Dr. Sturdza in ihrem Resümee. In der EMBRACE-Studie mit weltweit 27 beteiligten Zentren und derzeit über 1.200 mit Brachytherapie behandelten Patientinnen wurde das Auftreten peripherer Absiedelungen prospektiv untersucht. Nach einem Follow-up von zwei Jahren in einer Interimsanalyse zeigten sich als häufigste Metastasenlokalisationen paraaortale Lymphknoten- sowie Lungenmetastasen gefolgt von Knochenmetastasen (Fortin et al., CARO 2015).

Tab.:

Rezidiertes Zervixkarzinom bei nicht vorbestrahlten Patientinnen

Multidisziplinärer Therapieansatz

- rein lokales Rezidiv: Radiochemotherapie
- Lymphknotenrezidiv: Lymphadenektomie +/- Radiochemotherapie
- bei generalisierter Erkrankung: systemische Therapie + Bevacizumab*
palliative Radiotherapie nur bei symptomatischen Patientinnen (z.B. Schmerzen, Blutungen, Lymphödem)

Rezidiertes Zervixkarzinom bei vorbestrahlten Patientinnen

Multidisziplinärer Therapieansatz

- rein lokales Rezidiv: radikale Operation (Exenteratio)
- Lymphknotenrezidiv im Strahlentherapiefeld: Lymphadenektomie +/- systemische Therapie + Bevacizumab*
- Lymphknotenrezidiv außerhalb des Strahlentherapiefeldes: Lymphadenektomie +/- adjuvante Radiotherapie +/- konkomitante Chemotherapie + Bevacizumab*
- bei generalisierter Erkrankung: systemische Therapie + Bevacizumab*
palliative Radiotherapie nur bei symptomatischen Patientinnen (z.B. Schmerzen, Blutungen, Lymphödem)

Primär metastasiertes Zervixkarzinom

- Chemotherapie + Bevacizumab* plus Radiatio je nach Ansprechen (Beckenbestrahlung +/- Brachytherapie oder palliative Bestrahlung bei Nonrespondern)

* gemäß Neuzulassung

Modifiziert nach: Dr. Alina Emiliana Sturdza

Neuzulassung von Bevacizumab – Integrierung in die Standardtherapie



Univ.-Prof. Dr. Christian Marth
Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
MedUni Innsbruck

„Neoangiogenese im Sinne des kanzerösen Wachstums atypischer Blutgefäße lässt sich bei den fortgeschrittenen CIN-Stadien bis hin zur Invasion des Zervixkarzinoms bereits kolposkopisch an der Portio visualisieren und ist damit ein wichtiger biologischer Indikator für das Fortschreiten der Läsionen und das Entstehen

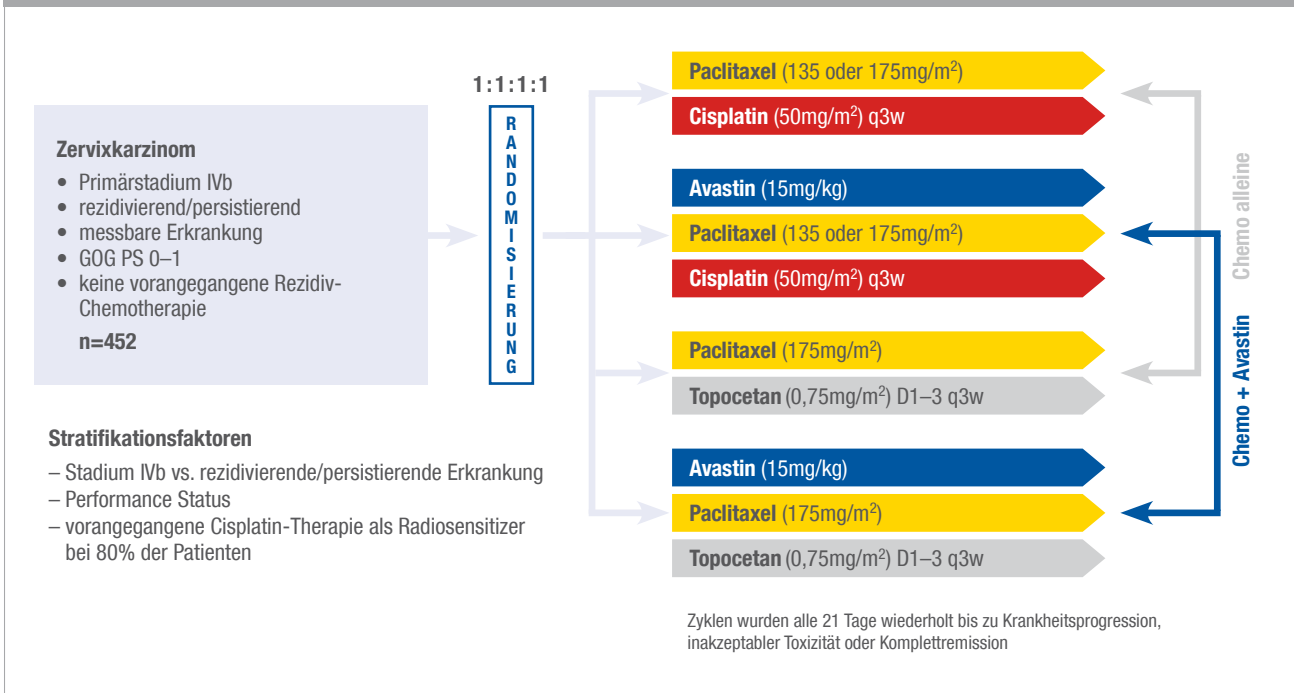
des Tumors.“ Im Kontext der Neuzulassung des VEGF-Antikörpers Bevacizumab zur Therapie des fortgeschrittenen/rezidierten Zervixkarzinoms wurde von Univ.-Prof. Dr. Christian Marth einleitend die tumorbiologische Rationale diskutiert. Die Mechanismen der vermehrten VEGF-Expression über HPV-assoziierte Hochregulation von HIF1 α und die damit assoziierte Tumorphoxie und Neovaskularisation sind molekularbiologisch gut geklärt. Darüber hinaus wurde bereits in einer frühen Publikation österreichischer Gynäkologen festgehalten, dass die Gefäßdichte in den Tumoren ein prognostischer Marker ist. (4) Für Professor Christian Marth bietet somit „gerade das Zervixkarzinom ein ideales Modell für die Therapie mit Angiogenesehemmer“. Man kann dazu sagen, dass Studien mit VEGF-Tyrosinkinasehemmer das Prinzip zwar grundsätzlich nachvollziehen konnten, dass sich dieser Ansatz aber aufgrund einer ungünstigen Risiko-Benefit-Ratio nicht durchsetzen konnten. Demgegenüber wurde mit Bevacizumab bereits in einer frühen Phase-II-Studie (GOG-227-C) (5) bei vorbehandelten Patientinnen eine hohe Aktivität als Monotherapie bei guter Verträglichkeit dokumentiert, womit die Voraussetzungen für eine nachfolgende Phase-III-Zulassungsstudie (GOG 240) geschaffen waren. (6)

GOG 240, Bevacizumab-Zulassungsstudie (6): Die Zulassungsstudie inkludierte insgesamt 452 Patientinnen entweder mit primär metastasierter Erkrankung, mit persistierender Erkrankung (z.B. einem weiterhin aktiven Tumor nach bereits erfolgter Strahlentherapie) bzw. rezidierte Patientinnen mit Lokalrezidiven oder Fernmetastasen. Bevacizumab wurde zusätzlich zu einem Regime aus Cisplatin-Paclitaxel oder Topotecan-Paclitaxel mit verabreicht und gegen die jeweiligen Chemotherapiearme alleine evaluiert (4-armige Studie). Mit dem Studiendesign war auch ein Vergleich der Chemotherapie untereinander möglich, um damit das optimale Chemotherapie-Backbone für Bevacizumab zu evaluieren. (Abb.1)

Ergebnisse, Chemotherapie: Was die beiden Chemotherapiearme per se betrifft, so war das Cisplatin-hältige Regime dem Topotecan-hältigen Regime nicht überlegen, aber auch nicht unterlegen: Das progressionsfreie Überleben war unter Paclitaxel-Cisplatin länger, das Gesamtüberleben war in beiden Armen (Cisplatin-Paclitaxel oder Topotecan-Paclitaxel) jedoch vergleichbar.

Chemotherapie insgesamt vs. Chemotherapie + Bevacizumab: Die Zugabe von Bevacizumab zur Chemotherapie führte zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie um knapp vier Monate. (Abb.2) Das Mortalitätsrisiko wurde um 29% reduziert (HR: 0,71, p=0,004). Ebenso wurde das progressionsfreie Überleben durch die Zugabe von Bevacizumab signifikant verlängert, mit einer Verringerung des Progressionsrisikos um 33% (HR: 0,67; p=0,002). Darüber hinaus war die Wahrscheinlichkeit eines Tumoransprechens durch die Zugabe

Abb.1: GOG 240, Studiendesign: Phase-III-Studie beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom. Bevacizumab 15mg/kg und Chemotherapie wurden bis zur Tumorprogression oder bis zum Erreichen einer Komplettremission verabreicht

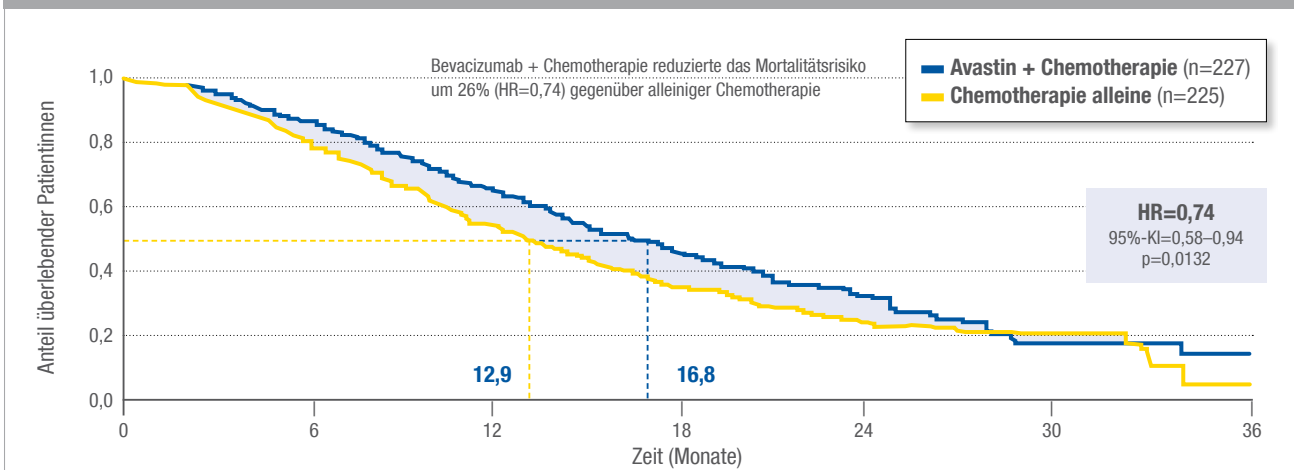


Modifiziert nach: Tewari KS et al., NEJM 2014; 370:734-743

von Bevacizumab um 35% höher (Ansprechraten absolut: 36% vs. 48%, p=0,008). Subgruppenanalysen zum Therapieeffekt in Hinsicht auf das Gesamtüberleben zeigen eine weitgehend konsistente Wirkung unabhängig von verschiedenen Parametern wie Alter, Performance-Status, Vortherapie (konkomitante Radiochemotherapie, Topotecan) oder Krankheitsstatus (fortgeschritten, rezidiert oder persistierend). In dieser Hinsicht gibt es laut Professor Christian Marth keine Gruppe, die man a priori von der Therapie mit dem VEGF-Antikörper ausschließen sollte.

Nebenwirkungen: Eine Nebenwirkung, die besonders beachtet werden sollte, ist die Fistelbildung, z.B. eine gastrointestinal-vaginale oder urethrovaginale Fistelbildung unter VEGF-Antikörpertherapie plus Chemotherapie. Professor Christian Marth: „Prinzipiell weiß man in dieser Indikation, dass aufgrund des lokalen Tumorgeschehens selbst oder durch strahlen- bzw. chemotherapeutische Maßnahmen Fistelbildungen in bis zu 6% der Fälle auftreten können.“ In dieser Größenordnung ist das Problem zu sehen. Detaillierte Analysen zeigen, dass diese Nebenwirkung im VEGF-Chemo-

Abb.2: GOG 240, Gesamtüberleben (ITT-Population): Die Bevacizumab-basierte Therapie verbessert das mediane Gesamtüberleben um 3,9 Monate gegenüber alleiniger Chemotherapie



Modifiziert nach: EMA: Avastin – summary of product characteristics, 2015

therapie-Arm etwas später aufgetreten ist als im reinen Chemotherapie-Arm und dass eine vorangegangene Strahlentherapie als klassischer Risikofaktor zur Fistelbildung prädisponierte. Dr. Alina Emiliana Sturdza, Universitätsklinik für Strahlentherapie der MedUni Wien, hat dazu in der Diskussion festgehalten, „dass zwar 100% der Patientinnen mit Fistelbildung vorbestrahlt waren, aber nicht 100% der vorbestrahlten Patientinnen Fisteln entwickelt haben“. Zu den praktischen Konsequenzen zählt daher für Professor Christian Marth „ein entsprechendes Monitoring der Patientinnen und eine Nachsorge auch nach Therapieende“.

Lebensqualität: Die Therapie findet in der Palliativsituation statt, weshalb der Lebensqualität gesonderte Bedeutung zukommt. Generell wurde von Professor Marth zusammengefasst, „dass die lebensverlängernde Maßnahme mit Bevacizumab ohne Verschlechterung der Lebensqualität zur Wirkung kommt“. Der FACT-Score zeigt unter Bevacizumab + Chemotherapie einen ähnlichen Verlauf wie mit reiner Chemotherapie und unterscheidet sich davon nicht signifikant.

Fazit

„Die Kombination von Bevacizumab mit Chemotherapie führt zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Risiko-Nutzen-Evaluierung demonstriert den eindeutigen Benefit dieser Therapie bei Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom.“

Bevacizumab ist nunmehr in sechs unterschiedlichen Indikationen zugelassen, wovon drei der gynäkologischen Onkologie zuzurechnen sind: dem Mammakarzinom, dem Ovarialkarzinom (Frontline sowie platin sensitives und platinresistentes Rezidiv) und, neu, dem Zervixkarzinom, was in Summe den Fortschritt auch in schwierigen Indikationen wie den letztgenannten belegen kann.“

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth

REFERENZEN: (1) Omura GA et al., J Clin Oncol 1997; 15:165-171 (2) Moore DH et al., J Clin Oncol 2004; 22:3113-3119 (3) Long HJ 3rd et al., J Clin Oncol 2005; 23:4626-4633 (4) Obermair A et al., Am J Obstet Gynecol 1998; 178:314-319 (5) Monk BJ et al., J Clin Oncol 2009; 27:1069-1074 (6) Tewari KS et al., N Engl J Med 2014; 370:734-743

FACHKURZINFORMATION:

Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder Milliliter Konzentrat enthält 25 mg Bevacizumab*. Jede Durchstechflasche zu 4 ml enthält 100 mg Bevacizumab. Jede Durchstechflasche zu 16 ml enthält 400 mg Bevacizumab. Zur Verdünnung und sonstige Hinweise zur Handhabung, siehe veröffentlichte Fachinformation unter Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“. *Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Anwendungsgebiete:** Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-Status siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platin sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primärem Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primärem Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben (siehe veröffentlichte Fachinformation unter Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin – oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können – zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom angewendet (siehe veröffentlichte Fachinformation unter Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. - Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper. - Schwangerschaft (siehe veröffentlichte Fachinformation unter Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“). **Liste der sonstigen Bestandteile:** α,α -Trehalose 2 H₂O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC07. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** März 2015

AVA-53/08.15

IMPRESSUM: report ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Chefredaktion: Gerhard Kahlhammer. Hinweis: Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung von Roche Austria GmbH ermöglicht.

Diskussion

Wie sind Ihre Erfahrungen mit Bevacizumab, wie setzen Sie die Substanz ein?

Prim. Univ.-Doz. Dr. Lukas Hefler: „Wir verwenden Bevacizumab regelmäßig, die Frage ist für mich nicht so sehr, ob man Bevacizumab einsetzt, sondern eher, in welcher Weise und wie lange man therapiert: mit einer fixen Zykluszahl, kombiniert über die Progression hinaus unter Wechsel des Zytostatikums, oder zuerst Chemotherapie gefolgt von Bevacizumab? Diese Fragen sind meines Erachtens offen und werden auch unterschiedlich gehandhabt. Wir verabreichen zuerst Bevacizumab plus Chemotherapie und fahren dann mit einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie fort. Streng genommen wissen wir nicht, ob Bevacizumab alleine gleich gut wirkt wie eine Fortsetzung von Bevacizumab mit Chemotherapie.“

Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru: „Wir sehen mit Bevacizumab tatsächlich einen Fortschritt, daran besteht kein Zweifel. Früher war die Situation großteils frustant mit einem progressionsfreien Intervall von drei bis fünf Monaten unter Standardchemotherapie gefolgt von einer rein palliativen Situation. Heute können wir zuerst Chemotherapie mit Bevacizumab verabreichen und im Anschluss daran auf eine weiterhin belastende Chemotherapie zugunsten von Bevacizumab verzichten. Das ist eine ganz neue Perspektive und sicher ein entscheidender Punkt.“

Univ.-Prof. Dr. Alain Zeimet: „Wir verabreichen sechs Zyklen einer Chemotherapie plus Bevacizumab und geben dann nur noch Bevacizumab bis zur Progression weiter. Die Erhaltungstherapie scheint zu wirken. Während Patientinnen früher mit Chemotherapie sehr rasch rezidiert sind, ist das heute mit einer fortgesetzten VEGF-Antikörpertherapie nicht der Fall.“

Hat Bevacizumab das Potential zum neuen Standard beim Zervixkarzinom?

Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller: „Bevacizumab ist beim fortgeschrittenen/metastasierten Zervixkarzinom eine Standardtherapie, die dafür erforderlichen Studiendaten liegen vor. Man darf nicht vergessen, dass diese Patientinnen natürlich nach wie vor an einer unheilbaren Erkrankung leiden, sodass die Frage der Lebensqualität ein entscheidender Punkt ist. Wenn bei einer Patientin die therapeutischen Voraussetzungen gegeben sind, dann ist Bevacizumab eine Standardtherapie.“

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth: „Der entscheidende Punkt für die Patientin ist, dass wir ihr Leben verlängern können und dabei die Lebensqualität nicht verschlechtern. Genau das macht diese Therapie auch so wertvoll in einer Situation, in der die Patientin nur mehr eine kurze Überlebenszeit hat. Der Vorteil ist, dass man die Chemotherapie auf sechs Zyklen beschränken kann und mit Bevacizumab eine sehr gute Erhaltungstherapie in Händen hat – was insbesondere für die Lebensqualität der Patientinnen wichtig ist.“

Gibt es ein erhöhtes Risiko für Fistelbildungen nach Strahlentherapie?

Dr. Alina Emiliana Sturdza: „Es waren zwar 100% der Patientinnen mit Fistelbildung vorbestrahlt, es haben aber nicht 100% der vorbestrahlten Patientinnen Fisteln entwickelt. Wir müssen auch festhalten, dass über 70% der Patientinnen in der GOG-Zulassungsstudie progredient waren und daher ein Großteil vorbestrahlt war. Prinzipiell spricht diese Nebenwirkung weder gegen den Einsatz der Radiotherapie noch gegen den Einsatz von Bevacizumab.“

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth: „Man weiß aus früheren Studien, dass dann, wenn ein Tumorrückgang verzeichnet wird und malignes Gewebe nicht gleich durch normales ersetzt wird, bei Auftreten eines Rezidivs Fistelbildung die Folge sein kann. Entscheidend ist, dass wir die Patientinnen gut monitoren.“

Univ.-Prof. Dr. Alain Zeimet: „Man wird darauf achten, allfällige Fisteln möglichst früh zu erkennen, und wir sollten einer Patientin, die darüber nicht sprechen möchte, ihre Hemmungen nehmen und sie ermutigen, sich offen mitzuteilen.“

Konklusion zur Implikation der Neuzulassung von Bevacizumab in der Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Zervixkarzinoms:

Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller: „Soweit es nicht schon praktiziert wurde, müssen wir Patientinnen darüber aufklären, dass nunmehr die Möglichkeit einer Therapie mit Bevacizumab besteht. Im individuellen Fall muss eine Auseinandersetzung darüber stattfinden, welchen Benefit die Patientin erwarten kann, und es muss auf die Risiken hingewiesen werden. Genauso muss dazu gesagt werden, dass jede wirksame Therapie auch Nebenwirkungen hat. Wichtig ist in letzter Konsequenz, dass die Patientin so gut aufgeklärt wurde, dass sie in dieser Palliativsituation auch eine eigene Entscheidung treffen kann.“

Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru: „In einer so tristen Situation wie sie bisher mit alleiniger zytostatischer Therapie im Rezidiv war, ist Bevacizumab ein entscheidender Fortschritt mit allen Vor- und Nachteilen. Unterm Strich darf diese Therapie einer Patientin nicht vorenthalten werden.“