

22. Mai 2018

Aktuelle Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO 2018 – was gibt es Neues?

Am 10. März 2018 wurden in Frankfurt die aktuellen Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. vorgestellt. BNGO- und NATUM-Vorstandsmitglied Dr. Steffen Wagner, Saarbrücken, kommentiert die Highlights für die niedergelassenen Gynäko-Onkologen im Interview.

Welche Neuerungen gibt es für BRCA-mutierte Patientinnen?

Im klinischen Alltag sollten wir daran denken, alle Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind, auf BRCA1/2-Mutationen zu testen, unabhängig von ihrer Familienanamnese. Des Weiteren auch Frauen mit einem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) bis einschließlich zum 60. Lebensjahr. Diese Kriterien sind letztes Jahr neu hinzugekommen. Dies ist insbesondere wichtig, da in den nächsten Monaten die Zulassung eines PARP-Inhibitors beim TNBC angekündigt ist. Die bisherigen Daten (Olympia-D, Embraca-Studie) lassen eine Verbesserung des PFS von 3 Monaten erwarten (AGO +).

Zur nicht selten gestellten Frage, ob man einer BRCA-mutierten Patientin mit Ovarialkarzinom (nach OP und Chemotherapie) eine beidseitige prophylaktische Mastektomie empfehlen sollte, hat die AGO eine vernünftige und in der Praxis praktikable Empfehlung abgegeben: Orientiert an Alter und Gesamtprognose sollte diese vor allem bei Patientinnen in den Stadien FIGO 1/2 oder bei höhergradigen Stadien nach 5-jähriger Heilungsbewährung erfolgen.

Eine aktuelle Metaanalyse der EBCTG zeigte nach neoadjuvanter Chemotherapie ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko (5% nach 15 Jahren) auf. Wie hat die AGO darauf reagiert?

In einem leidenschaftlichen Plädoyer legte Prof. Dr. Andreas Schneeweiss aus Heidelberg die Vorteile des neoadjuvanten Vorgehens dar – Erhöhung der BET-Rate, geringere Rate an axillären Lymphonodektomien und – besonders wichtig für zukünftige Therapiekonzepte – Ermöglichung postneoadjuvanter Therapiekonzepte bei Resttumoren. Die Daten der Metaanalyse, die Patientinnen im Behandlungszeitraum 1983 bis 2002 einschloss, müssen vor dem Hintergrund mittlerweile deutlich verbesserter medikamentöser und operativer Therapiestandards beurteilt werden. Die starke AGO-Empfehlung (++) für die neoadjuvante Therapie, wenn die Indikation für eine Chemotherapie aufgrund der Tumorbiologie besteht, bleibt demnach bestehen.

Wie wurden die Empfehlungen zum neoadjuvanten Einsatz von nab-Paclitaxel

aufgenommen?

Die von vielen erwartete positive AGO-Bewertung von nab-Paclitaxel in der adjuvanten Therapie blieb aus, die Kommission entschied sich bei kontroverser Studienlage für ein schwaches +/- . Für mich und viele andere Kollegen war diese Entscheidung enttäuschend, zeigten doch die Ergebnisse der GeparSepto-Studie einen klaren Vorteil für nab-Paclitaxel bei TNBC und HR+, HER2- Patientinnen. Andererseits zeigte die ETNA-Studie allenfalls einen Trend für nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel, was die Kommissionsentscheidung verständlich macht. Hier bleibt für die Zukunft zu hoffen, dass sich die positiven Signale von nab-Paclitaxel fortsetzen und zukünftig eine neoadjuvante/adjuvante Zulassung erfolgen wird.

Gab es weitere klinisch relevante Empfehlungen zur neoadjuvanten Therapie?

Ja und zwar bezüglich der zeitlichen Therapieplanung: Während nach erfolgter Stanzbiopsie der zeitliche Abstand zum Beginn des ersten neoadjuvanten Therapiezyklus keinen Einfluss auf die Prognose hatte, sollte die Operation im Anschluss an die neoadjuvante Chemotherapie nicht verzögert werden. Diese sollte spätestens nach 4 Wochen erfolgen, wie eine Analyse der GBG von rund 9.000 Patientinnen ergab. Sonst ist mit einer Prognoseverschlechterung zu rechnen. Diese Erkenntnisse halte ich für das onkologische Management auch aus Patientensicht für besonders wichtig. Insbesondere ist das dann für das Einholen von Zweitmeinungen und Prüfung von evtl. Studienteilnahmen nach Erhalt der initialen Stanzbiopsieergebnisse relevant.

Im Rahmen der postneoadjuvanten Chemotherapie wurden die Daten der koreanischen Create-X-Studie positiv bewertet: Bei ungenügendem Ansprechen bzw. non-pCR nach Anthrazyklin- und Taxan-haltiger Chemotherapie erhielt eine postneoadjuvante Capecitabin-Therapie bei TNBC eine positive Empfehlung. Dies sollte meines Erachtens auch klinisch direkt umgesetzt werden. Zu beachten ist eine ausführliche Aufklärung, da es sich um einen Off-Label-Use handelt. Wie meine persönlichen Erfahrungen zeigen, ist die zu erwartende Hämatotoxizität angesichts der kurz zurückliegenden neoadjuvanten Chemotherapie etwas höher und erfordert besonderes Augenmerk.

Adjuvante Therapie von HER2+Patientinnen: Sollen jetzt alle Patientinnen im Sinne einer dualen Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab behandelt werden?

Die Kommission hat sich aufgrund der Aphinity-Studiendaten zu einer positiven Empfehlung für die duale Blockade von N+ und/oder HR- Patientinnen entschieden (+), während die Hinzunahme bei HR+ und N- Patientinnen keinen deutlichen Vorteil zeigte (+/-). Nach der aktuellen Einschätzung (April 2018) der EMA wird demnach die duale Blockade „bei hohem Risiko“, „unabhängig vom Zeitpunkt der Operation“, „bis zu 18 Zyklen“ in Kürze zugelassen werden. Ich interpretiere dies so, dass wir wie gewohnt neoadjuvant therapieren können, um nach der Operation bei hohem Risiko die Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab weiterzuführen.

Gibt es neue Empfehlungen zum Fertilitätserhalt unter zytostatischer Therapie?

Die aufgrund einer aktuellen Metaanalyse erhobenen Daten bezüglich einer medikamentösen

ovariellen Herunterregulierung mittels GnRH-Agonisten führten zu einer Aufwertung (+/-). Die Daten von Lambertini ergaben eine Verdoppelung der Schwangerschaftsraten (10% vs. 5%). Interessant für die Praxis ist die Tatsache, dass nicht nur Hormonrezeptor-negative Patientinnen untersucht wurden. Auch bei positivem Hormonrezeptor – und das ist eine neue Erkenntnis – ergab sich keine Verschlechterung der onkologischen Prognose durch eine protektive GnRH-Gabe.

Gibt es Neuigkeiten bezüglich der Therapie der metastasierten prämenopausalen Patientin?

Für die Praxis eine wichtige Aussage ist, dass wir die prämenopausalen Patientinnen unter einer ovariellen Suppression mit GnRH gemäß den Empfehlungen für postmenopausale Patientinnen in Kombination mit Tamoxifen, Aromatasehemmern oder Fulvestrant in Kombination mit den CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib, wobei letzteres noch nicht zugelassen ist, behandeln können.

Viele Patientinnen leiden bekanntermaßen unter den Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie - welche Empfehlungen spricht die AGO hier aus?

Erfreulicherweise widmet die AGO diesem Symptomkomplex ein ganzes Kapitel. In der gynäkologisch-onkologischen Praxis beschäftigen uns in der Tat täglich Fragen zu Hitzewallungen, Schlafstörungen, Arthralgien und vulvovaginaler Atrophie.

Zur Hormonersatztherapie bezieht die AGO bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren klar Stellung: Eine HRT kann weiterhin nicht empfohlen werden, im Gegensatz zu Beobachtungsstudien zeigen 2 prospektiv-randomisierte Studien ein erhöhtes Rezidivrisiko bzw. Risiko für kontralaterale Tumoren (-). Bei Hormonrezeptor-negativen Patientinnen muss aufgrund einer unzureichenden Datenlage eine sorgfältige Einzelfallentscheidung getroffen werden, auch wenn die Studienlage bislang kein erhöhtes Rezidivrisiko gezeigt hat.

Als nichthormonelle Optionen bieten sich z.B. SSRI wie Venlafaxin (2x 37,5 mg auch unter Tamoxifen einsetzbar) an, oder auch Melatonin (kleine positive Studie mit 3 mg Melatonin abends).

Bezüglich komplementärer Maßnahmen bei Hitzewallungen wurde die vollständig negative Bewertung von Johanniskraut aufgegeben. Diese beruhte auf den bekannten Effekten auf die Cytochrom-Oxidasen der Leber und der daraus resultierenden pharmakologischen Interaktion mit Zytostatika, Tamoxifen, Aromatasehemmern und Tyrosinkinase-Inhibitoren. Hier wurde nun aus der Bewertung eine +/- Bewertung mit dem einschränkenden Hinweis auf o.g. Interaktionen.

Offen gesagt bin ich persönlich mit dieser Lösung nicht ganz glücklich: Es bleibt zu hoffen, dass diese Stellungnahme im klinischen Alltag auch vollständig wahrgenommen wird und Johanniskraut wirklich ausschließlich solchen Patientinnen ohne onkologisch (oder auch nicht-onkologisch) kritische Medikation empfohlen wird.

Was empfiehlt die AGO bei den Gelenkbeschwerden und der vaginalen Atrophie unter

Aromatasehemmern (AI)?

Die AGO empfiehlt zur Therapie von AI-bedingten Arthralgien die Kombination von proteolytischen Enzymen (Bromelain und Papain), Lektin (aus der Küchenlinse) und Selen. Meiner Ansicht nach beruht der antiphlogistische Effekt pharmakologisch am ehesten auf der Wirkung der enthaltenen proteolytischen Enzyme. Meine persönliche kritische Meinung dazu: Die von der AGO empfohlene Kombination ist ausschließlich von einem einzigen Hersteller erhältlich, sehr kostenintensiv und die zugrundeliegenden Daten der Kombination stammen zudem aus einer einzigen Arbeitsgruppe.

Uneingeschränkt und gut belegt sind die positiven Wirkungen von körperlicher Aktivität, kognitiven Verhaltenstherapien und Body-Mind-Techniken auf Arthralgien und Gelenkschmerzen. Eine kürzlich vorgestellte randomisierte Studie konnte positive Effekte von Akupunktur auf Arthralgien nachweisen (+).

Gegen die häufig quälenden vaginalen Atrophiesymptome unter einer AI-Therapie hat die AGO die lokale Östrogen Therapie mit ultraniedrig dosiertem Östriol (0,03 mg Vaginalovula) als entsprechend den vorliegenden limitierten Studiendaten als „Kur“ zugelassen (4 Wo. 1x 1/Tag , dann 3x 1/Woche) (+/-). Diese Entscheidung war meines Erachtens überfällig und gibt nun im Praxisalltag Sicherheit und ergänzt die bei vielen Frauen nur unbefriedigende Wirksamkeit hormonfreier Vaginalcremes.

Als weitere neue interessante Therapieoption wurde die fraktionierte mikroablative Lasertherapie bei östrogenmangelbedingter symptomatischer Vaginalatrophie mit einer +/- Bewertung gewürdigt. Meines Erachtens wird diese Technik zukünftig an Bedeutung gewinnen. Bislang limitierend sind die Verfügbarkeit und die relativ hohen Kosten.

Wir danken für das Gespräch!

BNGO e.V.

Geschäftsstelle
Friedenstraße 58
15366 Neuenhagen

Tel.: 03342/42689 -70
Fax: 03342/42689 -80

E-Mail: info@bngo.de
Internet: www.bngo.de

Das Interview führte Dr. rer. nat. Petra Ortner