

15. November 2019

Aktuelles zu Supportivtherapie, Lebensqualität bei MPN, Biosimilars sowie Behandlungsstandards beim mCRC und Ovarialkarzinom

Im Rahmen eines Fachpresse-Workshops in München wurden Updates zu verschiedenen Themen aus der Onkologie und Supportivtherapie behandelt. Beispielsweise werden unter den neuen onkologischen Therapien immer wieder systemische Pilzinfektionen beobachtet, die eine schwere Komplikation darstellen können. Ein weiterer Fokus lag auf der Lebensqualität von Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Da es sich dabei um eine chronische Erkrankung mit einer Dauertherapie handelt, haben die Verbesserung bzw. der Erhalt der Lebensqualität hier einen ganz besonderen Stellenwert. Auch die Möglichkeiten der Sequenztherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) wurden vorgestellt. Darüber hinaus wurde mit Vorurteilen bezüglich Biosimilars aufgeräumt und es wurden die Highlights des kürzlich stattgefundenen ESMO-Kongresses in Hinblick auf die Therapie von Ovarialkarzinomen zusammengefasst.

Systemische Pilzinfektionen - ein ernstzunehmendes Problem

„Der Eingriff in das Immunsystem mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitoren (CIs) ist einerseits eine extrem potente Option, Tumorzellen zu bekämpfen, andererseits erhöht sich dadurch auch das Risiko für infektiöse Komplikationen wie systemische Mykosen“, erklärte PD Dr. Matthias Kochanek, Köln. So wurden z.B. bei Anti-CTLA-4-Antikörpern bis zu 90% und bei Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern bis zu 70% immunvermittelte Nebenwirkungen beschrieben (1). Die Raten schwerer Infektionen (u.a. Aspergillosen) unter CIs lag in einer retrospektiven Analyse von Melanom-Patienten bei 7,3% (2). Auch für den Bruton-tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib gibt es Berichte über verschiedene, v.a. opportunistische Infektionen mit Viren, Mykobakterien und Pilzen (einschließlich Aspergillus). Die Raten für invasive Pilzinfektionen lagen bei 3-4% (3, 4). Wie Kochanek weiter ausführte, können für die Patienten mehrere Risikofaktoren bestehen. Häufig ist der Immunstatus der Patienten bereits aufgrund ihrer fortgeschrittenen onkologischen Grunderkrankung eingeschränkt. Darüber hinaus spielen auch Begleitmedikationen mit immunsuppressiver Wirkung sowie Interaktionen zwischen Immuntherapeutika eine wichtige Rolle. „Auch das persönliche Umfeld eines Patienten kann ein Risiko darstellen“, sagte Kochanek. „Lebt ein Patient beispielsweise in einer feuchten Wohnung, ist das Risiko für eine Aspergillose zusätzlich erhöht.“ Des Weiteren konnten folgende Risikofaktoren für invasive Pilzinfektionen identifiziert werden: Mehr als 3 vorausgegangene Therapien, eine Behandlung mit Glukokortikoiden, Lymphopenie, Diabetes mellitus und Lebererkrankungen. Laut Kochanek steht daher an erster Stelle eine gründliche Einschätzung des Risikos eines Patienten. Im Anschluss daran wird dann über eine Prophylaxe oder Therapie entschieden. Zur Therapie invasiver Aspergillosen werden hauptsächlich Voriconazol und Isavuconazol verwendet, so Kochanek. Er wies darauf hin, dass für diese Medikationen ein

therapeutisches Drug Monitoring empfohlen wird. Eine therapeutische Alternative stellt liposomales Amphotericin B dar. Abschließend wies Kochanek darauf hin, dass künftig die Infektionen besser dokumentiert werden müssten: „Was man hier bisher sieht, ist sicherlich nur die Spitze des Eisbergs.“

Ruxolitinib kann Lebensqualität von MPN-Patienten verbessern

Bei den MPN handelt es sich um chronische Erkrankungen; eine Heilung ist aktuell nur durch eine allogene Stammzelltransplantation möglich. Aufgrund dessen sei hier ein besonderer Blick auf die Lebensqualität der Patienten zu werfen, so Dr. Michael Köhler, Magdeburg. Wie er berichtete, zeigten die beiden bisher veröffentlichten Landmark-Studien eine deutliche Krankheitslast bei MPN-Patienten und eine in der Folge eingeschränkte Lebensqualität. Als häufigstes und am schwersten ausgeprägtes Symptom wurde bei diesen Patienten die Tumor-Fatigue berichtet. Köhler stellte die Ergebnisse einer Interimsanalyse zu den Patienten-berichteten Endpunkten (PROs) der JAKoMo-Studie vor – einer Phase-IV-Studie zur Therapie der Myelofibrose (MF) mit dem JAK-Inhibitor (JAKi) Ruxolitinib (5). In der prospektiven, nicht-interventionellen Studie sollten die Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib unter klinischen Alltagsbedingungen evaluiert werden. Die Patienten waren dazu entweder in einen Arm ohne oder mit JAKi-Vorbehandlung eingeteilt worden. Die PROs wurden anhand des MPN-SAF (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form) sowie anhand des SF-36 (Short Form Health Survey)-Fragebogens erfasst. Es zeigte sich, dass die Gabe von Ruxolitinib bei MF-Patienten im klinischen Behandlungsalltag zu signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Symptome, die mittels des MPN-SAF-Fragebogens erfasst wurden, führte. Dabei handelte es sich u.a. um Fatigue, vorzeitige Sättigung, abdominale Beschwerden, Konzentrationsschwierigkeiten, Nachtschweiß, Pruritus, Knochenschmerzen, Fieber und Gewichtsabnahme. Die mittels SF-36-Fragebogen gemessene Lebensqualität verbesserte sich klinisch bedeutsam bei denjenigen Patienten, die nicht mit einem JAKi vorbehandelt waren. „Wahrscheinlich wurde bei JAKi-vorbehandelten Patienten deswegen keine weitere Verbesserung ihrer PROs mehr beobachtet, weil sich ihre Lebensqualität bereits vor Einschluss in die Studie gebessert hatte“, vermutete Köhler.

Sequenztherapie beim mCRC

Prof. Dr. Meinolf Karthaus, München, stellte die aktuelle Vorgehensweise beim mCRC vor. Zunächst müssten der Allgemeinzustand sowie das Ausmaß der Metastasierung beim betroffenen Patienten bestimmt werden. In einem interdisziplinären Tumorboard müssten dann unter Berücksichtigung verschiedener Parameter wie einer potenziellen Resektabilität von Tumor und/oder Metastasen, der Lokalisation des Primarius und dem RAS- und BRAF-Mutationsstatus die Therapieziele festgelegt und ein geeigneter Therapiealgorithmus ermittelt werden. „Dank intensivster Chemotherapieprotokolle wie FOLFOXIRI können mittlerweile Ansprechraten von 65% und ein Gesamtüberleben von bis zu 25 Monaten erreicht werden. Nicht jeder Patient ist allerdings in der Lage, eine solch aggressive Behandlung zu erhalten“, so Karthaus. Das zunehmende Wissen um die Tumorbilogie macht die Therapieentscheidung darüber hinaus ebenfalls komplexer. So ist beispielsweise eine Anti-EGFR-Therapie nur bei RAS-Wildtyp wirksam. „RAS- und BRAF-Mutationen sind generell mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert. Gerade für die RAS-Mutierten besteht ein hoher unmet clinical need.“ Für die Erst- und Zweitlinientherapien kommen i.d.R. FOLFOX und FOLFIRI zum Einsatz. Bei Progress wird

üblicherweise auf das jeweils andere Schema gewechselt – sofern es die Nebenwirkungen erlauben. RAS-Wildtyp-Patienten profitieren in der Firstline von einer EGFR-basierten Antikörper-Therapie, v.a. bei einem linksseitig gelegenen Primärtumor. Fitte Patienten sollten nach FOLFOX(IRI) und 5-FU-Erhaltung reeskaliert werden. Karthaus wies darauf hin, dass eine Deeskalation von Oxaliplatin bei FOLFOX (Erhaltung 5-FU-basiert) und die anschließende Reeskalation mit einem längeren Überleben einhergeht als bei einem Stopp der Therapie. RAS-Wildtyp-Patienten in der Secondline können nach Anti-EGFR-Antikörper in der Firstline auf eine Anti-VEGF-Antikörper-Therapie (Bevacizumab) wechseln. Wurde dieser schon in der Erstlinie eingesetzt, kann hier der Einsatz eines Anti-EGFR-Antikörpers zu einem erneuten Ansprechen führen. Nach Versagen von Erst- und Zweitlinientherapie gibt es zum einen die Option, die Erstlinientherapie noch einmal aufzunehmen, sofern es darunter zu langen Phasen stabiler Remission gekommen war, zum anderen ist ein Wechsel auf Trifluridin/Tipiracil möglich. Dies sei auch nach dem Versagen von 5-FU eine Option, so Karthaus, da sich der Wirkmechanismus unterscheidet. Trifluridin/Tipiracil hat sich in der Drittlinie als verträglich und wirksam erwiesen – unabhängig vom RAS-Status. Karthaus wies darauf hin, dass Trifluridin/Tipiracil nun auch beim stark vorbehandelten Magenkarzinom eine zugelassene Therapieoption darstellt.

Trastuzumab-Biosimilars in der Langzeitbeobachtung

Der Einsatz von Biosimilars führte in der Vergangenheit immer wieder zu Diskussionen; mittlerweile haben sie aber ihren festen Platz im klinischen Alltag, so Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin. Alle 5 momentan zugelassenen Trastuzumab-Biosimilars zeigten in Phase-I-Studien eine vergleichbare Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Immunogenität gegenüber dem Referenzprodukt. Die auf dem ESMO vorgestellten 3-Jahres-Daten bestätigten nun erneut die Wirksamkeit und Sicherheit der Trastuzumab-Biosimilars. Bei dem Trastuzumab-Biosimilar CT-P6 wurde der vordefinierte erforderliche Äquivalenzbereich vollumfänglich eingehalten, während er bei ABP 980 und SB3 nach oben überschritten wurde; es ist hier ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben zu sehen – diese beiden Biosimilars schienen dem Original demnach also sogar überlegen. Da die Vergleichbarkeit in den sekundären Endpunkten jedoch gegeben war, wurden die Zulassungen für diese beiden Biosimilars erteilt. Lüftner betonte, dass durch das erforderliche kontinuierliche Monitoring der hergestellten Chargen von Biosimilars im Vergleich zum Original sichergestellt ist, dass die Qualität und Wirksamkeit der Biosimilars auch in Zukunft als gesichert gelten können. „Die jetzt nach 3 Jahren vorliegenden Langzeitdaten aus der Fortführung der Zulassungsstudien belegen eindrucksvoll, dass die Trastuzumab-Biosimilars die Kriterien für eine vergleichbare Wirkung und Nebenwirkung erfüllen und somit echte wirtschaftliche Alternativen für die originalen Referenzprodukte darstellen“, so das Fazit von Lüftner.

PARP-Inhibition beim Ovarialkarzinom

PD Dr. Fabian Trillsch, München, gab ein Update zu den auf dem ESMO-Kongress gezeigten Daten zur PARP-Inhibition beim neu diagnostizierten Ovarialkarzinom. Er fand bemerkenswert, dass es in diesem Jahr gleich 3 Phase-III-Studien zu dieser Indikation in die Presidential Session geschafft haben – die PRIMA-, die PAOLA-1- und die VELIA-Studie. Obwohl die Studien so unterschiedlich designt waren, dass ein direkter Vergleich nicht möglich ist, zeichnete sich überall ab, dass die Patientinnen von den jeweiligen PARP-Inhibitoren (PARPi) profitierten. In der PRIMA-Studie verlängerte Niraparib das progressionsfreie Überleben (PFS) der Patientinnen in der Gesamtpopulation signifikant. Ein Therapieansprechen konnte über alle Subgruppen hinweg –

unabhängig vom Biomarkerstatus – beobachtet werden. Als Kritikpunkt nannte Trillsch aber u.a., dass im Kontroll-Arm kein Bevacizumab gegeben wurde, was nicht dem klinischen Alltag entsprechen würde. In der PAOLA-1-Studie wurde eine Erhaltungstherapie mit Olaparib und Bevacizumab getestet. Hintergrund dieser Studie war, dass ein synergistischer Effekt von PARP-Inhibition und Anti-Angiogenese vermutet wird. Auch hier war der PFS-Benefit signifikant und über alle Subgruppen hinweg konsistent. In der amerikanischen VELIA-Studie wurde Veliparib als Therapie während der Chemotherapie und als Erhaltungstherapie untersucht. Und auch hier war das PFS in der gesamten Studienpopulation verlängert, sowohl wenn es während der Chemotherapie gegeben wurde, als auch im Anschluss in der Erhaltung. Der größte Vorteil war in der Gruppe der BRCA-mutierten Patientinnen zu sehen. In allen 3 Studien gab es keine neuen Signale in den Nebenwirkungsprofilen. Die Erhaltungstherapien schienen keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen zu haben. Als Konsequenz aus diesen 3 Studien für den klinischen Alltag sieht Trillsch, dass diese PARPi ihren festen Stellenwert in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms haben werden. Er wies jedoch auch darauf hin, dass die jeweiligen Zulassungen noch abgewartet werden müssten.

(sk)

Quelle: 47. Fachpresse-Workshop, 23.10.2019, München; Veranstalter: POMME-med

Literatur:

- (1) Michot JM et al. *Eur J Cancer* 2016;54:139-148.
- (2) Del Castillo M et al. *Clin Infect Dis* 2016;63: 1490-93.
- (3) Varughese T et al. *Clin Infect Dis* 2018;67:687-692.
- (4) Rogers K et al. *Blood* 2017;130 (Suppl 1):Abstract 830.
- (5) Koschmieder S et al. *DGHO 2019*, Abstract V895.