

Herausforderungen im Management beim Einsatz von targeted Therapien:

Erfolgreiche Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit Everolimus

Wenn HR+, Her2- fortgeschrittenene Brustkrebs – Patientinnen nach oder während einer Therapie mit einem NSAI progredient werden, ist die weitere Therapie eine Herausforderung. Everolimus in Kombination mit Exemestan hat nicht nur in der BOLERO-2, sondern auch in weiteren Studien (1, 2) eine Überlegenheit versus alleiniger endokriner Therapie gezeigt. Dieser duale Ansatz überkommt primäre und sekundäre endokrine Resistenzen. Everolimus, als einmal tägliche orale Therapie, zeigt im Vergleich zu endokrinen oder auch Chemotherapien ein anderes Tolerabilitätsprofil. – Die meisten Nebenwirkungen unter Everolimus sind Grad 1 und 2 und reversibel. Die Patientinnen-Betreuung stellt einen zentralen Punkt in der Therapie dar (2).

Neben der in mehreren Studien gezeigten Wirksamkeit, zeigte auch die Analyse der Lebensqualität einen positiven Effekt der Everolimus/Exemestan Therapie im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie und dies trotz einer höheren Inzidenz an Grad 3/4 Nebenwirkungen – der klinische Benefit der Kombinationstherapien trägt massgeblich zur Lebensqualität bei (3).

Die Nebenwirkungen, vor allem Mukositis, treten in den ersten 4–6 Wochen auf (4). Die Aufklärung der Patientinnen und ein engmaschiges Monitoring in diesem Zeitraum kann helfen, die Nebenwirkungen früh zu erkennen und zu behandeln – damit verbleibt der Patientin die Möglichkeit, von der Everolimus/Exemestantherapie zu profitieren (2,5).

Wirksamkeit – grösster Benefit in den frühen Therapielinien

Das Regime EVE+EXE erwies sich auch in der First-Line Therapie als äusserst effizient, wie die Analyse in der Subgruppe von Patientinnen der BOLERO-2 Studie, die dieses Regime als Erstlinientherapie bei fortgeschrittener Krankheit erhielten, zeigte (6). In die Studie wurden 21% der Patientinnen mit EVE + EXE oder Placebo+EXE als First-Line Behandlung gegen den fortgeschrittenen Brustkrebs aufgenommen.

Bei diesen Patientinnen hat sich das mediane PFS unter EVE+EXE gegenüber Placebo mehr als verdreifacht (15.2 vs 4.2 Monate, HR 0.32, 0.18-0.57 nach unabhängiger zentraler Auswertung).

Auch das Gesamtüberleben ist mit 31 Monaten für die EVE/EXE Patientinnengruppen das längste, das für diese Patientinnengruppe gezeigt werden konnte (7).

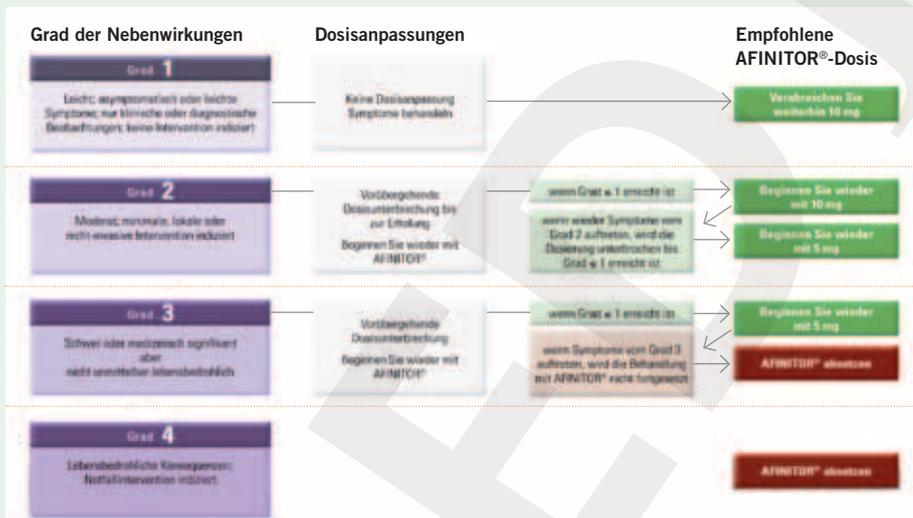


Abb. 1: Allgemeines Schema zum Therapiemanagement (8)

Zum Therapiemanagement (8)

(allgemeine Empfehlungen)
 Grad 1 Nebenwirkungen: keine Interventionen indiziert, keine Dosisanpassung, Symptome behandeln.
 Grad 2 Nebenwirkungen: vorübergehende Dosisunterbrechung bis zur Erholung, Wiederbeginn mit Afinitor 10 mg. Wenn wieder Symptome vom Grad 2 auftreten, wird die Dosierung unterbrochen bis Grad ≤ 1 erreicht ist. Wiederbeginn mit Afinitor 5 mg.
 Grad 3 Nebenwirkungen: vorübergehende Dosisunterbrechung, Wiederbeginn mit Afinitor 5 mg, wenn Grad ≤ 1 erreicht ist. Wenn Symptome von Grad 3 auftreten wird die Behandlung mit Afinitor nicht fortgesetzt.
 Grad 4 Nebenwirkungen: Afinitor absetzen.

Subgruppen-Analyse (n)	AFINITOR® + exemestane	Placebo + exemestane	HR
Präsenz von viszerale Metastasen (n=406)	8.3	2.9	0.46
Nur Knochenläsionen bei Baseline (n=151)	19.5	6.5	0.19
Vorherige Chemotherapie (n=493)	11.2	4.1	0.35
Vorherige Chemotherapie bei metastatischer Krankheit (n=186)	7.1	2.8	0.42
1st line Therapie (n=137)	15.2	4.2	0.32

Tab. 1: Median PFS (Monate) – zentrale Auswertung (BOLERO-2) (8)

Therapiemanagement mit Everolimus

- ▶ frühe Therapielinien: grösste Wirksamkeit
- ▶ häufigste NW treten in den ersten 4–6 Wochen auf: Aufklärung, Prävention und engmaschiges Monitoring sind die wichtigsten Pfeiler im Therapiemanagement.



Interview mit Herrn Prof. Mario Campone, Nantes

Therapeutische Empfehlungen aus der medizinischen Praxis

? Sie haben umfangreiche praktische Erfahrungen mit der Kombination Afinitor/Exemestan bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom: In welchem Fall wenden Sie diese Kombination insbesondere an – wann betrachten Sie eine Patientin als in einem Zustand endokriner Resistenz?

Prof. Campone: Im Rahmen meiner täglichen Praxis wird die Kombination Exemestan/Everolimus jeder Patientin mit den folgenden charakteristischen Krankheitssymptomen verschrieben:

- ▶ bei Vorliegen eines metastatischen oder lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms, wenn eine brusterhaltende Therapie nicht infrage kommt
- ▶ bei Vorliegen eines luminalen Karzinoms, ungeachtet der Intensität der Expression der Hormonrezeptoren und ohne Berücksichtigung des Antigens Ki67
- ▶ bei fortgeschrittener Erkrankung unter nicht steroidalen Aromatasehemmern (NSAI) mit Metastasen, ungeachtet der Dauer des Ansprechens unter NSAI, oder bei Auftreten eines Rezessivs in weniger als 12 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Therapie
- ▶ Weder das Vorliegen von viszeralen Metastasen, noch die Anzahl der Lokalisationen der Metastasen, noch freie Intervalle zwischen der Initialdiagnose und der Metastasierung der Erkrankung halten mich davon ab, diese Kombination zu verschreiben. Die Studie BOLERO 2 hat gezeigt, dass sämtliche Patientinnen von dieser Kombination profitieren, ungeachtet der negativen prognostischen Faktoren. Wenn allerdings bei einer Patientin ein lebensbedrohlicher Zustand besteht (viszerale Metastasen), dann wird meine Wahl auf eine Chemotherapie fallen.

? Hat sich Ihre, aus der Studie BOLERO 2 gewonnene Erfahrung in Ihrer täglichen Praxis bestätigt?

Prof. Campone: Es sei daran erinnert, dass in der Studie BOLERO 2 die mediane progressionsfreie Überlebensdauer 7,8 Monate beträgt. Tatsache ist, dass wir aus dem wirklichen Leben ähnliche Ergebnisse haben. Die letzte Patientin, die sich noch in der Studie BOLERO 2 befindet, ist noch immer unter Behandlung, und das schon mehr als 24 Monate, nachdem sie in die Studie aufgenommen wurde.

? Wie bereiten Sie Ihre Patientinnen auf diese Behandlung vor, und welche praktischen Empfehlungen geben Sie ihnen?

Prof. Campone: Häufig kommt es zu oraler Mukositis. Unserer Erfahrung nach kommt es bei jeder zweiten Patientin zu einer Mukositis. Die Mukositis tritt im Allgemeinen innerhalb von 15 Tagen nach der Konsultation zur Einleitung der Behandlung auf.

Zur Mukositis sei Folgendes gesagt:

Dagegen gibt es keine Standard-Prävention. Wir empfehlen eine lückenlose Mund- und Zahnhygiene durch Zähneputzen mit einer weichen Zahnbürste 3 mal täglich, danach ausserdem Mundspülungen mit geeigneten Lösungen ohne Alkohol. Beim Gespräch mit der Patientin fragen wir auch systematisch nach, ob sie Herpes labialis in der Vorgeschichte hatte. Wenn dies der Fall ist, weise ich darauf hin, dass es sich bei Everolimus um einen Immunsuppressivum handelt. Daher verschreiben wir orales Acyclovir.

Zu Stoffwechselstörungen sei Folgendes gesagt:

Wir geben unseren Patientinnen eine Verschreibung für Untersuchungen biologischer Parameter. Diese sollten in den ersten zwei Monaten alle 15 Tage durchgeführt werden, hierauf ein-

mal monatlich. Dazu gehören ein Blutbild, die Überprüfung der Leberfunktion, Messungen des Blutzuckerspiegels, der Triglyzeridwerte und des Cholesterinspiegels.

Zu immunallergischen Pneumopathien sei Folgendes gesagt:

Sie treten in aller Regel innerhalb der ersten 24 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Nur der klinische Zustand zählt. Wenn keine Dyspnoe vorliegt, sollte die Behandlung nicht unterbrochen, sondern mit derselben Dosierung fortgesetzt werden. Wenn klinische Anzeichen dafür auftreten, ist die Behandlung zu unterbrechen. Hierauf muss eine infektiöse Pneumopathie ausgeschlossen und eine Kortikosteroidtherapie eingeleitet werden. Die Anzeichen der Erkrankung klingen innerhalb von 48 Stunden ab. 7 Tage nach dem Abbrechen der Behandlung kann sie mit einer verringerten Dosierung wieder begonnen werden.

Zu Interaktionen mit anderen Medikamenten:

Wir bestehen auf einem Verbot von Enzyminduktoren, gleich welcher Herkunft, aus dem Bereich von Lebensmitteln (Grapefruit) oder Medikamenten. Die Patientin erhält eine Liste der nicht erlaubten Medikamente.

? Welche Standarddosierung wenden Sie an, und wie gehen Sie im Falle einer Mukositis konkret vor?

Prof. Campone: Wir beginnen mit einer Dosis von 10mg pro Tag. Im Falle einer Mukositis unterbrechen wir die Behandlung. Die Patientin kommt dann erneut zur Konsultation. Nach einer Woche Unterbrechung der Therapie beginnen wir wieder mit einer Dosierung von 5mg. 7 Tage nach der Anpassung der Behandlung wird die Patientin neuerlich untersucht.

Literatur:

1. Bachelot T et al. TAMRAD: A GINECO Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen Versus Tamoxifen Alone in Patients (pts) With Hormone-Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) With Prior Exposure To Aromatase Inhibitors (AI). 33rd San Antonio Breast Cancer Symposium 2010
2. Fasching PA et al. Breast cancer treatment with everolimus and exemestane for ER+ women - Results of the 2nd interim analysis of the non-interventional trial BRAWO. Annals Oncol 2014;25(5):1-41
3. Hortobagyi GN. Everolimus Plus Exemestane for the Treatment of Advanced Breast Cancer: A Review of Subanalyses from BOLERO-2. Neoplasia 2015;17(3):279-88
4. Rugo HS et al. Meta-analysis of stomatitis incidence in everolimus (EVE) clinical studies and its relationship with efficacy. J Clin Oncol 2014;32:5s, (suppl); abstr 645
5. Lüftner D et al. Breast cancer treatment with Everolimus and Exemestane for ER + Women: Results of the first interim Analysis of the non-interventional trial BRAWO. ASCO Conference 2014 Chicago, Poster 10578
6. Beck JT et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer in BOLERO-2. Breast Cancer Res Treat 2014;143(3):459-67
7. Piccart M et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Ann Oncol 2014;25: 2357-62
8. Yardley DA, Adverse Event Management of mTOR Inhibitors During Treatment of Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer: Considerations for Oncologists, Clin Breast Cancer. 2014 Jun 4. pii: S1526-8209(14)00084-6.

IMPRESSUM

Berichterstattung und Interview:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: Dr. Heidrun Ding

Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach