



Kurzprotokoll zum Meet the Expert mit Dr. Trillsch, 18.3.21, 18.00 Uhr //

Erhaltungstherapie

Fragen zur Erhaltungstherapie allgemein:

- **Wenn man eine Erhaltungstherapie bekommen hat und eine Zeit danach ein Rezidiv bekommt, ist nach der Rezidiv-Chemo eine erneute Erhaltungstherapie möglich?**

Grundsätzlich ja. Bei den PARP-Inhibitoren sind die jeweiligen Zulassungsvoraussetzungen zu berücksichtigen (Platinsensibilität, Histologie (high- grade, ggf. Mutationsstatus). Eine erneute Bevacizumab-Gabe wäre ebenfalls möglich, allerdings nicht in Kombination mit PARPi.

- **Welche Voraussetzungen müssen vorliegen, um in der Erstlinie (Ersterkrankung mit OP + Chemo) eine Erhaltungstherapie zu erhalten?**

Eine Erhaltungstherapie wird erst in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV angeboten. Ob ein PARP- Inhibitor in Frage kommt, hängt von

- der Histologie (redaktionelle Anmerkung: PARPi sind zugelassen für high-grade, seriöse Adenokarzinome)
- und vom Mutationsstatus ab (redaktionelle Anmerkung: Olaparib ist bei BRCA-Mutationsträgerinnen, in Kombination mit Bevacizumab auch für HRD-Mutationsträgerinnen zugelassen, Niraparib kann unabhängig vom Mutationsstatus eingesetzt werden)
Zur Anwendung von PARP-Inhibitoren bei **low-grade** Tumoren gibt es keine Daten. Patientinnen mit low- grade-Tumoren weisen allerdings nur in ganz seltenen Ausnahmefällen BRCA-Mutationen auf.

Fragen zu Bevacizumab (z.B. Avastin)

- **Gibt es eine geeignete Erhaltungstherapie bei Carboplatinresistenz? Zählt da Bevacizumab dazu?** Bei Platinresistenz steht zunächst die Behandlung mit einer nicht-platinbasierten Chemotherapie im Vordergrund. Es gibt kaum Daten zur Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren bei platinresistenten Tumoren, es ist jedoch davon auszugehen, dass PARP-Inhibitoren dann weniger wirken. Bevacizumab kann funktionieren, jedoch mit Einschränkungen.
- **Kann Bevacizumab mehrmals hintereinander gegeben werden? Ist das eine Kassenleistung?** Eine wiederholte Gabe ist prinzipiell möglich, jedoch keine Kassenleistung.

Fragen zu PARP-Inhibitoren

- **Wenn es unter PARPi zu einem Rückfall kommt, muss dieser dann sofort abgesetzt werden?**

Der PARPi muss zwar nicht zwingend abgesetzt werden. Jedoch ist abzuwägen, wie groß Erfolgsaussichten sind, wenn das Rezidiv unter laufender Therapie aufgetreten ist.

- **Wenn ein PARPi nicht (mehr) gewirkt hat - z.B. Olaparib- kann dann zu einem späteren Zeitpunkt (nach erneutem Ansprechen auf Chemo) ein anderer PARP-Inhibitor z.B. Niraparib, Rucaparib eingesetzt werden?**

Auch hier sind im Einzelfall die Erfolgsaussichten gegenüber den Nebenwirkungen abzuwägen. Da die Wirksamkeit der drei zugelassenen PARP-Hemmer vergleichbar ist, kann die Auswahl anhand des

Nebenwirkungsprofils getroffen werden. Zur wiederholten Anwendung liegen bisher keine Studiendaten zur Wirksamkeit und Nebenwirkungen vor.

- **Wie lange werden PARPi genommen? Warum nehmen manche Frauen bis zum nächsten Rezidiv, bei anderen nur für eine vorbestimmte Zeit (zB 2 J)?** In der Rezidivsituation wurden PARPi unbegrenzt bzw. bis zur erneuten Krankheitsprogression (Tumorstadium) eingesetzt. In der Erstlinie ist Rucaparib gar nicht, Olaparib für zwei Jahre und Niraparib für drei Jahre zugelassen. Diese Zeiträume richten sich danach, wie die beiden Substanzen in klinischen Studien getestet wurden. Grundsätzlich ist das Risiko eines Rezidives in den ersten beiden Jahren nach Ende der Chemotherapie am größten. Daran orientiert sich die zweijährige Behandlungsdauer vom Olaparib. Bei der Niraparib-Zulassungsstudie PRIMA waren Patientinnen mit einem höheren Rezidivrisiko eingeschlossen. Noch gibt es keine Daten in der Erstlinie über einen längeren Anwendungszeitraum hinaus. (redaktionelle Anmerkung: Beim Olaparib ist auch nach Ablauf der zwei Jahre in der Erstlinie eine Fortführung der Behandlung möglich für Patientinnen mit Erkrankungsanzeichen, die nach Ansicht des Arztes weiterhin von einer fortdauernden Behandlung profitieren können.)
- **Wie unterscheiden sich die PARPi in der Wirkung bzw. wonach entscheidet man, welcher der 3 PARPi - Olaparib, Niraparib oder Rucaparib - bei ähnlicher Ausgangslage (z.B. Patientin mit BRCA u platinsensitivem Rezidiv) eingesetzt wird?**
Die Wirksamkeit der drei Substanzen ist vergleichbar. Die Substanzauswahl richtet sich nach dem Nebenwirkungsprofil. Dabei zeigen sich exemplarisch folgende Unterschiede:

- Olaparib: Mangel an roten Blutkörperchen und erniedrigte Hb-Werte (Anämie)

- Niraparib: Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen)

- Rucaparib: erhöhte Leberwerte.

- **Trifft es zu, dass die Chemo bei einem Rezidiv nach der Einnahme von Olaparib nicht mehr wirkt? Kann es zu einer Platinresistenz kommen, wenn man PARP-Inhibitoren länger einnimmt?**

Dazu liegen noch keine belastbaren Daten vor.

- **Ist die Wirkung der PARP - Hemmer von der Platinsensibilität abhängig?**

Dies wird vermutet.

- **Sind Studien zur Anwendung von PARPi bei platinresistenten Tumoren geplant?**

Ja, dann allerdings in Kombination mit Bevacizumab und Immuntherapeutika, von der man sich synergetische Effekte erhofft.

- **Werden demnächst weitere PARPi zur Verfügung stehen?**

Velaparib könnte demnächst auf dem Markt kommen, dazu liegt eine positive Phase III-Studie in der Erstlinie vor. Die Besonderheit bei dieser Studie war, dass die Velaparib-Behandlung auch gleichzeitig zur Chemotherapie und nicht erst im Anschluss begonnen wurde, auch wenn sich die Wirkung hierdurch nicht verstärkt hat.

Macht die Erhaltungstherapie mit einem PARP- Inhibitor nach einer nicht-platinbasierten Chemo Sinn?

Da vermutet wird, dass PARP-Inhibitoren nicht so gut bei platinresistenten Tumoren wirken, sind die Erfolgsaussichten unklar.

Trifft es zu, dass nach längerer Einnahme von PARP- Inhibitoren die Gefahr, an einer aggressiven Form von Leukämie zu erkranken, stark steigt?

Tatsächlich nimmt das Risiko für MDS (myeloplastisches Syndrom = schwere Störung der Blutbildung) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML) mit der Zeit zu. Auch dies ist bei der Abwägung der Behandlungsdauer zu bedenken. Diese Folgen treten allerdings sehr selten auf.

Sollte die Dosierung eines Parpi abhängig vom Gewicht der Patientin erfolgen?

Ja, beim Niraparib ist eine Dosisreduktion in

Abhängigkeit vom Körpergewicht vorgesehen (redaktionelle Anmerkung: Patientinnen < 58kg können mit 200mg beginnen, Patientinnen > 77kg mit 300mg)

Ist mit einem Wirkverlust zu rechnen, wenn die Dosierung reduziert wird? Wenn nein, warum nicht?

Es ist davon auszugehen, dass die Wirkung auch dann erhalten bleibt, wenn die Dosierung aufgrund von starken Nebenwirkungen oder Niereninsuffizienz reduziert werden muss.

Sollte der Einstieg langsam, also niedrig dosiert erfolgen mit Steigerung oder direkt die volle Dosierung genommen werden?

Beide Strategien sind denkbar. Aus meiner Sicht ist es

zielführender, mit der Volldosis zu starten und ggf. beim Auftreten von Nebenwirkungen anhand der vorgegebenen Reduktionsstufen soweit zu reduzieren, bis eine akzeptable Verträglichkeit erreicht wird.

• Sind Rezidive unter PARPi vorwiegend unifokal, also handelt es sich um Monometastasen?

Dazu liegen keine Daten vor.

Wenn unter Olaparib starke Fatigue (Müdigkeit/ Erschöpfung) auftritt, ist auch eine Einnahmepause möglich, um sich etwas zu erholen?

Eine Pause von zwei bis drei Wochen sind denkbar, alternativ kann auch die Dosis gesenkt werden.

Dient die Erhaltungstherapie mit PARPi lediglich dazu, den Erfolg der Chemotherapie zu stabilisieren, oder ist auch eine direkte antihumorale Wirkung zu erwarten?

Ja, in gewissem Ausmaß können PARPi auch direkt dem Tumorgeschehen entgegen wirken.

So kann Rucaparib in der Rezidivsituation bei platinsensitiven, high-grade und BRCA-positiven Patientinnen auch anstelle einer Chemotherapie zur Behandlung eingesetzt werden.

• Kann es bei einem Stoma zu Wirkstoffverlusten kommen?

Da die PARP-Wirkstoffe überwiegend aus dem Dünndarm resorbiert werden, kann es bei einem Ileostoma bei sehr flüssigen Stuhl zu Problemen kommen. Es ist empfehlenswert, die Nahrung anzudicken, um die Darmpassage zu verlangsamen.

Fragen zur Kombinationstherapie: Bevacizumab + PARP- Inhibitoren

Wie lange darf man Olaparib (Lynparza)/Niraparib (Zejula) einnehmen und ist es in Kombi mit Avastin sinnvoll?

Zugelassen ist die Kombination aus Olaparib und Bevacizumab in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Frauen die eine BRCA- oder HRD-Mutation aufweisen. Dabei wird Bevacizumab, wie üblich, bis zu 22 Mal verabreicht und Olaparib über zwei Jahre eingenommen. In der Studie war die Kombination besonders für Frauen effektiv, die tumorfrei (R0) operiert werden konnten. Die Nebenwirkungen von PARP und Bevacizumab unterscheiden sich und potenzieren sich nicht, was sich günstig auf die Verträglichkeit auswirkt.

Wann ist eine HRD-Testung sinnvoll?

Grundsätzlich ist die Testung für alle BRCA-negativen Patientinnen in der Erstlinie empfehlenswert. In der Rezidivsituation hat die HRD-Testung keine Konsequenz für die Therapieauswahl, da sich lt. Studienlage auch eine Wirkung ohne HRD-Status nachweisen lässt

Ich habe vor 12 Monaten bereits mit Bevacizumab begonnen. Wäre es möglich bzw. sinnvoll jetzt noch das Olaparib zusätzlich hinzu zu nehmen? Damals war es ja noch nicht zugelassen bei BRCA-Wildtyp. Der Effekt der PARPi ist besser, wenn sie direkt nach der Platinchemo (ca. Zeitfenster bis zu 3 Monaten nach Beendigung der Chemo) angewendet werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist im Einzelfall abzuwägen.

- **Während der Einnahme von Lynparza sollte man keinen Grapefruitsaft trinken und z.B. keine pflanzlichen Arzneimitteln einnehmen die Johanniskraut enthalten. Gilt das auch für andere Zitrusfrüchte?**

Nein, nicht in diesem Ausmaß.

- **Lynparza Filmtabletten werden morgens und abends eingenommen. Wie genau müssen die Abstände eingehalten werden?**

Die Tabletten müssen zwar nicht exakt zur selben Uhrzeit eingenommen werden, geringfügige Abweichungen wirken sich nicht auf die Effektivität aus. Um die Einnahme nicht zu vergessen, empfiehlt sich jedoch eine gewisse Routine (z.B. zum Frühstück bzw. zur Tagesschau). Im Gegensatz zu den Kapseln können Olaparib-Filmtabletten unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

(zusammengestellt von: Bettina Jung und Doris Wagner / EskD)