

Brustkrebstherapie

## Bevacizumab wirksam in der neoadjuvanten Therapie

**Im New England Journal of Medicine publizieren sowohl eine europäische als auch eine US-amerikanische Arbeitsgruppe Daten von zwei großen Studien, die einen Nutzen von Bevacizumab in der neoadjuvanten Brustkrebstherapie aufzeigen.**

Die neoadjuvante Chemotherapie hat sich als Alternative zur adjuvanten Chemotherapie etabliert, weil sie prognostisch ebenso wirksam ist, aber häufiger eine brusterhaltende Operation sowie einen Verzicht auf eine komplette axilläre Lymphknotenausräumung ermöglicht.

Die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Brustkrebs ist abhängig vom Brustkrebs-Typ. Bei HER2-positivem Brustkrebs sowie bei Triple-negativem Brustkrebs (keine Östrogen-Rezeptoren, keine Progesteron-Rezeptoren, keine HER2-Überexpression) liegt sie bei 30-40%.

Bemessen wird die Wirksamkeit anhand des pathologischen kompletten Ansprechens zum Operationszeitpunkt, definiert als Freiheit von intraduktaler oder invasiver Erkrankung in der Brust und in den axillären Lymphknoten. Langzeitstudien zeigen, dass pathologisches komplettes Ansprechen mit niedrigen Rückfallraten und einer günstigen Prognose korreliert, zumindest bei HER2-positiven sowie Triple-negativen Tumoren.

### Deutsch-schweizerische Studie

Die deutsch-schweizerische Studie fokussierte auf Patientinnen mit frühen, lokal ausgedehnten, HER2-negativen Tumoren (über 4 cm). 1948 Frauen nahmen an der Studie teil. Sie erhielten eine neoadjuvante Therapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel.

Die Hälfte der Frauen wurde zusätzlich mit Bevacizumab (Avastin) behandelt. Der antiangiogenetisch wirksame monoklonale Antikörper, der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) A gerichtet ist, wurde gewählt, weil er bereits bei metastasiertem Brustkrebs eine mässiggradige, aber statistisch signifikante Wirksamkeit gezeigt hatte.

### Ansprechen beschränkt auf Triple-negative Tumoren

Insgesamt lagen die Ansprechraten bei 14,9% ohne Bevacizumab bzw. 18,4% mit Bevacizumab. Allerdings variierte das Ansprechen erheblich in Abhängigkeit des Hormon-Rezeptor-Status: Von den 663 Patientinnen mit Triple-negativen Tumoren sprachen 27,9%

bzw. 39,9% auf die Therapien ohne und mit Bevacizumab an. Das Ansprechen bei den 1262 Frauen mit positivem Hormonrezeptor-Status war hingegen in beiden Gruppen sehr bescheiden (7,8% vs. 7,7%).

66,6% der Frauen konnten Brust-erhaltend operiert werden. In der Bevacizumab-Gruppe wurden häufiger schwere Nebenwirkungen wie febrile Neutropenie, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom, Infektionen, Hypertonie) beobachtet.

### US-amerikanische Studie

Die US-amerikanische Studie untersuchte den Nutzen einer zusätzlichen Gabe sowohl von Bevacizumab als auch von Capecitabine und Gemcitabine in der neoadjuvanten Therapie von Patienten mit operablem, HER2-negativen Brustkrebs. Die neoadjuvante Standardtherapie bestand in dieser Studie aus Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid. 1206 Patientinnen nahmen an der Studie teil.

### Bevacizumab wirksamer bei positiven Hormonrezeptoren

Wie sich zeigte, waren sowohl die zusätzliche Gabe von Capecitabine als auch von Gemcitabine wirkungslos. Die Erfolgsraten (pathologisch komplettes Ansprechen) lagen jeweils bei etwa 30% mit oder ohne diese Substanzen. Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab hingegen erhöhte das Ansprechen von 28,2% auf 34,5%. Bei Frauen mit positivem Hormonrezeptor-Status erhöhte Bevacizumab das Ansprechen von 15,1% auf 23,2%, ( $p = 0,007$ ), bei negativem Hormonrezeptorstatus war die Wirksamkeit von Bevacizumab bei insgesamt besserem Ansprechen statistisch nicht signifikant (47,1% und 51,5%,  $p = 0,34$ ). Auch in dieser Studie hatte Bevacizumab die bekannten Nebenwirkungen.

Klinisch sprachen 61,5% bzw. 51,7% der Patientinnen mit und ohne Bevacizumab komplett auf die Behandlung an. Auch klinisch war die Wirksamkeit bei positivem Hormonrezeptor-Status (62% vs. 51%) etwas besser als bei negativem Hormonrezeptor-Status (60% vs. 53%).

▼ WFR

Quellen:

1. G. von Minckwitz, H. Eidtmann, et al.; Neoadjuvant Chemotherapy and Bevacizumab for HER2-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2012; 366: 200-309;
2. H.D. Bear, G. Tang, et al.; Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. N Engl J Med 2012; 366: 310-320

Genitalherpes

# Antivirale Therapie kann Virusausscheidung nicht verhindern

**HSV-2 positive Patienten haben häufige, kurze und asymptomatische Episoden, in denen sie das Herpes-Virus sezernieren und deshalb ansteckend sind. Auch eine antivirale Dauertherapie kann dies nicht unterdrücken.**

Infektionen mit Herpes-simplex-Virus Typ 2 sind eine globale Epidemie. Die Infektion erhöht das Risiko einer HIV-Transmission. Obwohl effektive antivirale Medikamente verfügbar sind und diese die klinische Symptomatik recht zuverlässig unterdrücken, ändern sich Prävalenz und Komplikationen kaum.

## Symptomatik im Griff, Anstreckungsrate nicht

Eine tägliche antivirale Prophylaxe ist in der Lage, die virale Sezernierung zu reduzieren. Die sexuelle Übertragungsrate sinkt unter Aciclovir aber kaum und unter Valaciclovir nur um 48%.

Inzwischen hat man herausgefunden, dass kurze Phasen der Virussekretion von unter 12 Stunden Dauer sehr häufig und für 70–85% aller Reaktivierungen verantwortlich sind. Die vorliegende Studie untersuchte die Wirkung von verschiedenen antiviralen Strategien auf die Häufigkeit dieser kurzen Reaktivierungsepisoden.

An der Studie nahmen 90 auswertbare Patienten mit HSV-2-Seropositivität teil, die aber HIV-negativ waren. Die Teilnahme an der Studie erforderte viel Beharrlichkeit, denn die Teilnehmer sammelten unter Therapie 23'605 Proben. Von diesen waren 5,4%

HSV-positiv. Ein positiver Befund fand sich in Studie 1 erheblich häufiger bei Patienten ohne Therapie als solchen unter einer täglichen viralen Prophylaxe mit einer Standarddosis Aciclovir (18,1% vs. 1,2% der Proben). In Studie 2 war eine hohe Dosis Aciclovir der Standarddosis Valaciclovir nur geringfügig überlegen (4,2% vs. 4,5%). In Studie 3 zeigte sich hochdosiertes Valaciclovir einer Standarddosis Valaciclovir überlegen (3,3% vs. 5,8%).

## 10 bis 30 Episoden jährlich

Patienten ohne Therapie machten in Studie 1 nahezu 30 Episoden mit positivem Virusnachweis durch, die Patienten unter viraler Therapie hingegen nur ca. 10 pro Jahr. In den beiden anderen Studien zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. Die Episoden waren aber häufig (ca. 15 pro Jahr in Studie 2, über 20 pro Jahr in Studie 3). Die Dauer der viralen Absonderung lag bei im Median 13 Stunden ohne Therapie sowie bei 7-8 Stunden unter antiviraler Therapie.

In allen Studiengruppen verliefen 80% aller Episoden einer viralen Absonderung klinisch asymptomatisch.

▼ WFR

Quelle: C. Johnston, M. Saracino, et al.; Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation : three randomised, open-label, cross-over trials. Lancet 2012; 379: 641-47

Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs

# Ältere Patientinnen haben schlechtere Prognose

**Ältere Frauen mit Hormon-Rezeptor-positivem Brustkrebs haben eine höhere Krankheits-spezifische Mortalität als jüngere Patientinnen.**

Brustkrebs ist weltweit die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Im Jahr 2008 erkrankten nahezu 1,4 Millionen Frauen weltweit, 41% der Patientinnen waren bei Diagnosestellung über 65 Jahre alt. Aufgrund der demographischen Entwicklung muss mit einer deutlichen Zunahme von älteren Brustkrebs-Patientinnen gerechnet werden.

Ist das Alter per se prognostisch ungünstig bei Brustkrebs? Die Autoren gingen dieser Frage anhand des Patientenkollektives

einer Studie nach, die nahezu 10'000 Frauen mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung untersuchte.

Wie sich im Laufe des fünfjährigen Follow-ups zeigte, sank zwar der Anteil der Krankheits-spezifischen Mortalität an der Gesamt mortalität mit zunehmendem Alter, d.h. ältere Brustkrebspatienten starben zunehmend auch an anderen Ursachen. Allerdings stieg die Krankheits-spezifische Sterblichkeit mit zunehmendem Alter absolut an, ebenso wie die Krebsrückfallraten. Das bedeutet, dass die Prognose im Alter ungünstiger ist.

▼ WFR

Quelle: W. van de Water, C. Markopoulos, et al.; Association Between Age at Diagnosis and Disease-Specific Mortality Among Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. JAMA 2012; 307(6): 590-597