

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Für Sie gelesen

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2010; 17 (2)

(Ausgabe für Österreich), 27

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Peter W. Ferlic

■ Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival

Escudier B et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2144–50.

Einleitung

Bevacizumab + Interferon alfa-2a (IFN) und Sunitinib sind zurzeit die Standardtherapie-First-line-Optionen für Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) mit guter oder mäßiger Prognose.

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Aktivität des „Vascular endothelial growth factors“ (VEGF), eines Schlüsselmediators in der Tumorangio-genese, hemmt. Die Phase-III-AVOREN-Studie verglich die Gabe von Bevacizumab + IFN mit IFN + Placebo bei Patienten mit mRCC. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigte bereits eine klinisch bedeutsame, statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Bevacizumab + IFN gegenüber IFN + Placebo (10,2 Monate vs. 5,4 Monate, HR = 0,63, $p < 0,001$). In der vorliegenden Studie wird über den primären Endpunkt, das Gesamtüberleben (OS), berichtet.

Methode

In die internationale, multizentrische, randomisierte und verblindete AVOREN-Studie wurden Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren und bestätigtem mRCC mit $> 50\%$ klarzelliger Histologie und durchgeführter radikaler Nephrektomie oder teilweiser Nephrektomie eingeschlossen.

In 2 Therapiearmen wurde die intravenöse Gabe von Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen mit Placebo bis zur Krankheitsprogression oder untragbaren Nebenwirkungen verglichen. Zusätzlich wurde in jedem Therapiearm IFN 9 MIU 3x/ Woche in einer subkutanen Injektion über einen Zeitraum von maximal 52 Wochen verabreicht. Eine Dosisreduktion auf 6 bzw. 3 MIU war möglich, um Nebenwirkungen ab dem Grad 3 abzuwenden. Nach Beendigung der Therapie gemäß AVOREN-Protokoll waren zusätzliche antineoplastische Therapien erlaubt. Primärer Endpunkt dieser Studie war das OS. Als sekundäre Endpunkte wurden PFS und Sicherheit der Therapie definiert.

Ergebnis

Zwischen 2004 und 2005 wurden 649 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 327 Bevacizumab + IFN und 322 Patienten Placebo + IFN erhielten. Das durchschnittliche Follow-up betrug 23 Monate im Arm mit Bevacizumab + IFN und 21 Monate im Kontrollarm. Die durchschnittliche Therapiedauer mit Bevacizumab betrug 42 Wochen, jene im Kontrollarm 22 Wochen. Insgesamt 121 Patienten (36 %) erhielten Bevacizumab für > 1 Jahr. Im Kontrollarm erhielten 54 Patienten (18 %) eine Therapie mit Placebo + IFN > 1 Jahr.

Die abschließend evaluierte Gesamtüberlebensdauer betrug 23,3 Monate in der Bevacizumab + IFN-Therapieschiene und 21,3 Monate in der Kontrollgruppe (HR = 0,91, $p = 0,336$). Auch bei Patienten, bei denen die IFN-Gabe aufgrund von Nebenwirkungen reduziert wurde, blieb der Vorteil bezüglich des OS von Bevacizumab + IFN gegenüber dem Kontrollarm bestehen (durchschnittlich 26 Monate). Eine Anpassung von Ausgangsfaktoren zeigte einen noch deutlicheren Therapie-vorteil von Bevacizumab + IFN, entsprechend einer 22%igen Risikoreduktion, zu sterben ($p < 0,0219$).

Ein großer Teil der Patienten erhielt nach Beendigung der Therapie gemäß Studienprotokoll weitere Krebstherapien, inklusive antineoplastischer Therapien, welche einen Einfluss auf das OS haben könnten. Von den Patienten, die Bevacizumab + IFN verabreicht bekamen, erhielten 180 (55 %) zumindest eine weitere Therapie außerhalb des Studienprotokolls, verglichen mit 202 (63 %) in der Kontrollgruppe. Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) kamen am häufigsten zum Einsatz. Eine weitere Analyse des OS zeigte, dass diese bei Patienten, die eine TKI-Therapie nach Bevacizumab + IFN erhielten, länger war als bei Patienten, die TKI nach Placebo + IFN erhielten (OS: 38,6 vs. 33,6 Monate, HR = 0,8).

Müdigkeit und Asthenie, beide IFN-bezogen, waren die häufigsten beobachteten Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen, unabhängig vom Therapiearm. Unter Bevacizumab-Therapie waren die häufigsten Grad-3- und -4-Nebenwirkungen Proteinurie (8 %) und Hypertonie (6 %). Bevacizumab oder Placebo wurde in 23 % der Patienten, die Bevacizumab + IFN erhielten, und in 5 % der Patienten aus dem Kontrollarm wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Fortschreitender Krankheitsverlauf war die häufigste Todesursache im Rahmen der Studie.

Diskussion

Das OS in der AVOREN-Studie war unter Bevacizumab + IFN länger, wenn auch nicht statistisch signifikant. Dies könnte unter anderem mit den weiteren Therapien, welche im Anschluss an das Studienprotokoll verabreicht wurden, zusammenhängen. Die Daten der Studie deuten darauf hin, dass ein maximaler Einsatz von Therapien das Überleben verbessern kann. So konnte ein OS > 3 Jahre beobachtet werden, wenn Patienten anschließend an Bevacizumab + IFN einen TKI erhielten. Bis weitere Daten aus vielversprechenden Phase-I und -II-Studien zu Kombinationstherapien bereitstehen, wird die sequenzielle Therapie die relevante Therapiestrategie bleiben.

Das PFS gewinnt gegenüber dem OS als primärer Endpunkt solcher Studien mehr Bedeutung, da die Sensitivität des OS aufgrund weiterführender Therapien eingeschränkt ist. Mit verlängertem Patientenüberleben gewinnt die Therapietoleranz an zusätzlicher Bedeutung. Auch wenn Nebenwirkungen von IFN bedacht werden müssen, zeigte sich, dass diese über eine Dosisreduktion kontrollierbar sind. Dies ist in der Kombinationstherapie mit Bevacizumab möglich, ohne dabei die Ansprechrate auf die Therapie, PFS oder OS zu beeinträchtigen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)