z.B. Hypertonie (3% versus <1%) und Proteinurie (7% versus 0%), waren gut kontrollier- und behandelbar [1]. Häufiger als unter Bevacizumab wurden unter TKI Nebenwirkungen beobachtet, die die Lebensqualität der Patienten einschränken, wie z.B. gastrointestinale Toxizitäten, Müdigkeit, Fatigue und das Hand-Fuß-Syndrom [6].

Fazit

Die First-line-Therapie mit Bevacizumab plus IFN alfa-2a beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist wirksam und sicher und ermöglicht ein effektives Therapiemanagement. Die häufigsten Nebenwirkungen der Kombination sind IFN-bedingt und treten

Abb. 2 AVOREN-Studie: Abnahme Interferon-bedingter Nebenwirkungen (Grad 3/4) im Behandlungsverlauf

mod. nach [3]

vor allem zu Beginn der Behandlung auf. Durch Supportivmaßnahmen können diese Nebenwirkungen in ihrer Ausprägung gemindert werden. Der kombinierte

Einsatz beider Substanzen ermöglicht bei auftretenden Toxizitäten eine individuelle Reduktion der IFN-Dosis bei Erhalt der Wirksamkeit. Die Bevacizumab bedingten

Nebenwirkungen sind in der Regel gut kontrollierbar. Dies ist vor allem im Hinblick auf den sequenziellen Einsatz der zielgerichteten Therapien wichtig. Denn Patienten, die ihre First-line-Therapie als gut tolerabel erleben, dürften eher bereit sein, sich auch second-line therapieren zu lassen.

Literatur

1. Escudier B et al., 2007, Lancet 370: 2103–2111
2. Escudier B et al., 2009, J Clin Oncol 27 (Suppl): #5020
3. Melichar B et al., 2008, Ann Oncol 8: 1470–1476
4. Fachinformation Roferon®-A, Stand April 2007
5. Hausschild A, 2008, Cancer 112: 982–994
6. Schmidinger M et al., 2009, Cancer Treat Rev 35: 289–296

Nebenwirkungsmanagement bei der Behandlung mit Bevacizumab plus Interferon alfa-2a

Interview mit Dr. Michael Staehler, Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München Klinikum Großhadern

Herr Dr. Staehler, wie beurteilen Sie die Verträglichkeit der Kombinationstherapie mit Bevacizumab plus Interferon alfa-2a bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom?

Staehler: Die Hauptnebenwirkungen der Kombinationstherapie mit Bevacizumab plus Interferon alfa-2a sind auf das Interferon zurückzuführen. Bevacizumab ist in der Regel gut verträglich für die Patienten. Daher ist die Diskussion der Verträglichkeit

dieser Kombinationstherapie im Prinzip eine Diskussion, die sich auf die Verträglichkeit von Interferon reduzieren lässt.

Welche Maßnahmen ergreifen Sie zur Vermeidung bzw. Verringerung Interferon-bedingter Nebenwirkungen?

Staehler: Es ist vor allem wichtig, dass die Patienten viel trinken – sie müssen wenigstens 2½ Liter Flüssigkeit am Tag zu sich nehmen. Das ist die einfachste und auch die wirkungsvollste Möglichkeit, um die Interferon-assoziierten Nebenwirkungen zu reduzieren. Außerdem sollten die Patienten prophylaktisch Paracetamol bekommen – wir geben bis zu 4g Paracetamol pro Tag. Mit diesen beiden Maßnahmen können die Interferon-bedingten Nebenwirkungen relativ gut kontrolliert werden.

Welche Bedeutung hat die Möglichkeit einer individuellen Interferon-Dosisanpassung in der Therapie mit Bevacizumab plus Interferon alfa-2a?

Staehler: Wir beginnen die Kombinationstherapie in der Regel mit der vollen Interferon-Dosis. Wenn die genannten Maßnahmen nicht ausreichen, um die Interferon-bedingten Nebenwirkungen zu verringern, reduzieren wir die Interferon-Dosis. Die Dosisreduktion ist bei der Kombinationstherapie mit Bevacizumab plus Interferon alfa-2a unkompliziert. Bei der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren gestaltet sich eine Dosismodifikation eventuell schwieriger.

In einer Subgruppenanalyse der AVOREN-Studie wurden Dosismodifikationen der Kombinationstherapie mit Bevacizumab plus Interferon alfa-2a ausgewertet. Dabei wurde kein Wirkungsverlust durch eine geringere Interferon-Dosis beobachtet. Um diese Ergebnisse letztendlich bestätigen zu können, sollten die Daten der einarmigen BEVLIN (Bevacizumab + low-dose Interferon)-Studie abgewartet werden, bei der die Fragestellung nun auch prospektiv untersucht wird. Die Rekrutierung in diese Studie ist bereits abgeschlossen.

Bei einer lang anhaltenden Therapie mit der Kombination können die IFN-bedingten Nebenwirkungen die Patienten insbesondere unter der vollen IFN-Dosis beanspruchen. Ein Ansprechen auf diese Kombinationstherapie bedeutet allerdings auch, dass die Metastasen in der Regel nicht wieder an der gleichen Stelle auftreten, sondern verschwunden bleiben. Die Krankheitsprogression tritt dann an einer anderen Stelle auf. Bei den Tyrosinkinaseinhibitoren haben wir die Erfahrung gemacht, dass die Metastasen zwar verschwinden, aber auch wieder an den gleichen Stellen auftreten.

Welche Maßnahmen ergreifen Sie, um die Bevacizumab-bedingten Nebenwirkungen zu kontrollieren?

Staehler: In der Regel beobachten wir wenig Bevacizumab-assoziierte Nebenwirkungen. Problematisch sind thromboembolische Komplikationen. Diese führen unter Umständen dazu, dass die Therapie abgesetzt bzw. umgesetzt oder eine Antikoagulation durchgeführt werden muss. Treten gastrointestinale Blutungen auf, muss die Therapie in der Regel auch beendet werden, weil diese Blutungen meist relativ heftig sind. Kleine Probleme sind Hautreaktionen, die mit lokalen Maßnahmen gut kontrolliert werden können. Die Proteinausscheidung im Urin überwachen wir großzügig in relativ langen Abständen, ganz selten müssen wir darauf reagieren.