

Frau Apothekerin Andrea Marzoll

Bevacizumab (Avastin®)

Lektor: Prof. Dr. Georg Kojda

ABSTRACT: In January 2005, Bevacizumab got the approval on the European market for first-line treatment of patient with metastatic colorectal cancer in combination with 5-fluorouracil/ leucovorin (i.v.) or 5-fluorouracil/ leucovorin/ irinotecan (i.v.). Bevacizumab is the first approved drug of a new therapeutic approach (inhibition of angiogenesis) which was studied in the Oncology in the last years. Bevacizumab is a humanized antibody against vascular endothelial growth factor (VEGF) and is used for non-cytostatic supportive-therapy. Phase-II- and -III-studies showed a significant increase of the median survival rate against placebo. The most frequent side effect is hypertension (> 10 %). Severe side effects are bleedings, thromboembolic events and gastrointestinal perforation. Bevacizumab represents a new and possibly promising active principle for treatment of advanced colorectal cancer (Apothekenmagazin 2006;24(05):110-111).

ABSTRAKT: Seit Januar 2005 ist Bevacizumab europaweit in Kombination mit intravenösem 5-Fluorouracil/Folinsäure oder intravenösem 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan zur First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom zugelassen. Bevacizumab ist der erste zugelassene Vertreter eines neuen Therapieprinzips (Angiogenesehemmung), das seit einigen Jahren in der Onkologie verfolgt wird. Bevacizumab ist ein humanisierter Antikörper gegen Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) zur nicht zytostatischen Supportivtherapie. Phase-II und -III-Studien konnten statistisch signifikante Wirksamkeit gegenüber Placebo in Bezug auf die mittlere Überlebenszeit zeigen. Die häufigste unerwünschte Wirkung ist Hypertonie. Schwer wiegende unerwünschte Wirkungen sind Magen-Darm-Perforationen, Blutungen und arterielle Thromboembolie. Bevacizumab stellt ein neues und möglicherweise viel versprechendes Wirkprinzip zur Behandlung des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms dar (Apothekenmagazin 2006;24(05):110-111).

Therapie des kolorektalen Karzinoms

In den westlichen Industrienationen stellt das Kolon-Rektum-Karzinom eine der lebensbedrohlichen Krankheiten dar. Es ist die zweit häufigste maligne Erkrankung, sowohl bei Männern als auch Frauen. Noch bis 1994 stand nur ein Arzneistoff zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms zur Verfügung: 5-Fluorouracil (5-FU), ein Inhibitor der Pyrimidin-Nukleotid-Synthese, steigerte die mittlere Überlebenszeit von 6 Monaten ohne Behandlung auf 10 bis 12 Monate. Mit Leucovorin (Folinsäure) in Kombination mit 5-FU und Irinotecan oder Oxaliplatin lies sich die Überlebenszeit auf 14 bis 16 Monate steigern. Standard Therapieschemata stellten bisher das Mayo-Clinic-Schema (Folinsäure + 5-FU als i.v. Bolus), Ardan-Schema (Folinsäure + 5-FU als Infusion), FOLFIRI (Irinotecan + Folinsäure + 5-FU als i.v. Bolus), AIO (Irinotecan + Folinsäure + 5-FU als Infusion) und das FOLFOX-Schema (Oxaliplatin + Folinsäure + 5-FU als Infusion und zusätzlichen i.v. Bolus) dar. In Europa werden aufgrund der besseren Verträglichkeit 5-FU-Infusions-Schemata bevorzugt. Diese zeigen jedoch keine verlängerte mittlere Überlebenszeit gegenüber den Bolus-Injektionen (5). Da 5-FU und Folinsäure synergistische Effekte bezüglich der Inhibierung der Pyrimidin-Nukleotid-Synthese zeigen, werden diese beiden Substanzen häufig kombiniert. In einer Studie konnte demonstriert werden, dass mit dem FOLFOX-Schema mediane Überlebenszeiten von 20 Monaten erreichbar sind (6).

Angiogenesehemmung

Angiogenese bezeichnet die Neubildung von Blutgefäßen bzw. Einsprossung in umliegendes Gewebe. Sie ist hauptsächlich in der embryonalen Phase von Bedeutung.

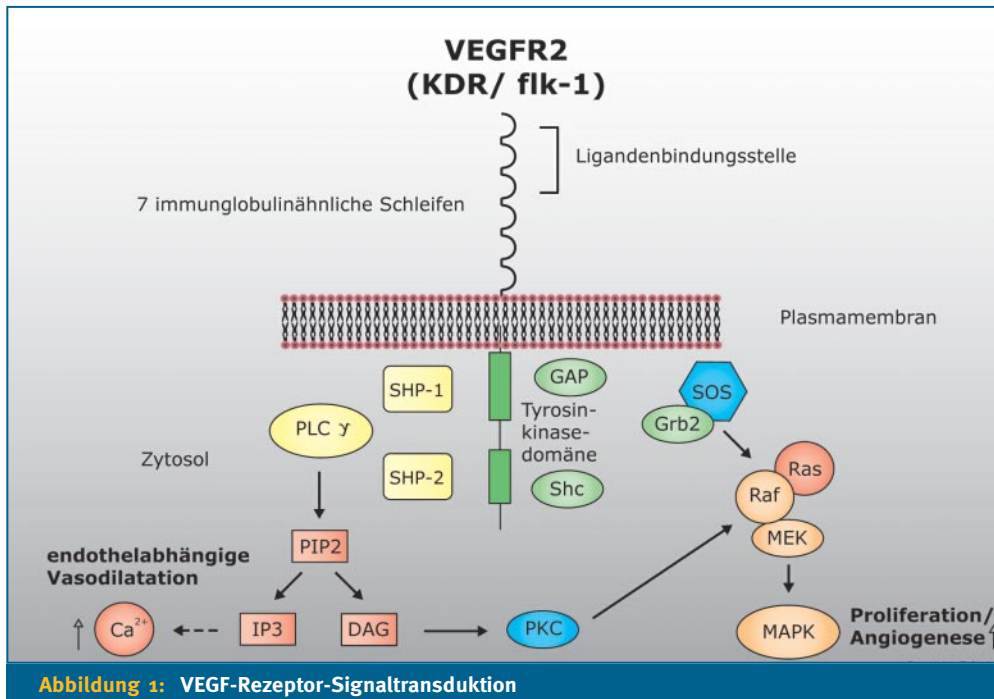
Ein Tumor von mikroskopischer Größe ist in der Lage seinen Nährstoff- und Sauerstoffbedarf durch Diffusion aus umliegendem Gewebe zu decken. Sobald er zu makroskopischer Größe wächst, kann dieser Bedarf so nicht mehr ausreichend gedeckt werden. Daher kommt es

zu einer Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese/ postnatale Neovaskularisierung) im umliegenden Gewebe des Tumors, die den Tumor jetzt mit Nährstoffen versorgen. In dieser Phase setzt der Tumor vermehrt Wachstumsfaktoren frei, die die Angiogenese fördern. Ein wichtiger Faktor ist das VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF-Rezeptoren sind in normalem Gewebe nur in sehr geringem Maße vorhanden. Im Gegensatz dazu sind sie im Gefäßsystem der meisten Tumore stark hochreguliert. Die VEGF Expression korreliert mit der Tumorprogression und der Überlebenschance der Patienten bei vielen Tumorarten. Dieses Systems stellt also ein neues, relativ spezifisches Target für die Tumorbehandlung dar.

Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler rekombinanter humanisierter Maus- IgG1-Antikörper gegen humanes VEGF. Er wird mittels DNA-Technologie aus CHO-Zellen gewonnen. Der Antikörper enthält 7% murine und 93% humane Sequenzen und bindet mit höher Affinität an alle humanen VEGF-Isoformen. Dadurch kommt es zu einer sterischen Blockade der Bindung von VEGF an seine Rezeptoren Flt-1 (VEGF-Rezeptor1) und KDR/Flk-1 (VEGF-Rezeptor2) auf der Oberfläche von Endothelzellen. Die Rezeptor-Tyrosin-Kinase wird nicht aktiviert und die darauf folgende Signaltransduktion unterbleibt. Dadurch wird die Tumorprogression gehemmt und die mikrovaskuläre Permeabilität reduziert. Eine weitere Beeinflussung dieses Systems stellt die Blockade der Rezeptor-Tyrosin-Kinase dar. Substanzen dazu befinden sich noch in der Erprobung.

Bevacizumab wird analog eines nativen IgG-Moleküls metabolisiert. Die anfängliche Halbwertszeit beträgt 1,4 Tage; die terminale Halbwertszeit von ca. 20 Tagen entspricht der terminalen Eliminationshalbwertszeit von endogenem IgG. Da VEGF in der fetalen Angiogenese eine wichtige Rolle spielt, hat sich der Inhibitor im Tierversuch als embryotoxisch und teratogen erwiesen.



Bevacizumab konnte sich in mehreren klinischen Studien in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms gegenüber Placebo behaupten. Die Dosierung betrug in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie (1) 5 mg/ kg im 14 tägigen Abstand als i.v. Infusion und wurde in Kombination mit Irinotecan/ 5-FU i.v. Bolus/ Folsäure (IFL) gegen die Zytostatika-Therapie allein getestet. Die mittlere Überlebenszeit steigerte sich unter IFL + Bevacizumab von 15,6 Monaten (ohne Bevacizumab) auf 20,3 Monate. Das progressionsfreie Überleben stieg von 6,2 Monaten auf 10,6 Monate; auch die Ansprechdauer stieg von 7,1 auf 10,4 Monate. In einer kleineren Phase-II-Studie (2) wurde die Zytostatika-Behandlung mit 5-FU i.v. Bolus + Folsäure mit und ohne Bevacizumab verglichen. Auch hier zeigte sich die Kombination mit dem Angiogenesehemmer als überlegen (12,9 vs. 16,6 Monate medianes Überleben).

Therapeutische Risiken

Unter der Anwendung von Bevacizumab haben sich vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen gegenüber der alleinigen Zytostatika-Therapie gezeigt, die aber differenziert betrachtet werden müssen. Schon in der Phase-II-Studie mit einem relativ geringen Patientenkollektiv zeigte sich eine signifikante blutdrucksteigernde Wirkung, was womöglich auf das Ausbleiben des vasodilatatorischen Effektes von VEGF zurückzuführen ist (7). Dies wurde in der Phase-III-Studie bestätigt. Bei 22,4 - 32,0% der Patienten trat eine Hypertonie jeden Grades auf. Die behandlungsbedürftige Grad-3-Hypertonie trat bei 11,0 - 16% auf, ließ sich aber in der Regel mit oralen blutdrucksenkenden Mitteln eindämmen.

VEGF spielt in der Wundheilung eine wichtige Rolle, was zu einer Zulassungseinschränkung für Bevacizumab führte. Bevacizumab darf erst nach 28 Tagen nach einer größeren Operation appliziert werden, da es die Wundheilung ungünstig beeinflussen kann.

Es kam in allen Studien außerdem zu vermehrten thromboembolischen Ereignissen unter Bevacizumab, was aber sicherlich auch im Zusammenhang damit zu sehen ist, dass das Durchschnittsalter bei ungefähr 60 Jahren lag und im Verhältnis mehr Männer als Frauen an den Studien teilnahmen. Daher ist bei der Behandlung von über 65-Jährigen Vorsicht geboten.

Als Kontraindikation wird die Behandlung von Patienten mit unbehandelten ZNS-Metastasen genannt, da die Gefahr von ZNS-Blutungen noch nicht beurteilt werden konnte, da diese Patienten aus den Studien ausgeschlossen wurden. Tumorassoziierte Blutungen von metastasiertem Colon- oder Rektumkarzinom traten unter Bevacizumab-

Behandlung verstärkt auf. In der Phase-III-Studie trat die eher seltenere, aber schwer wiegende Nebenwirkung der Magen-Darm-Perforation auf (1,4–2,0%) auf. Gemeinsam hatten alle Fälle, dass sie zuvor eine intraabdominale Entzündung zeigten, was bei der Medikation mit Bevacizumab zu berücksichtigen ist.

Fazit

Die Substanz stellt unabhängig von ihrem Preis und den vermehrten Nebenwirkungen eine Innovation der First-Line-Therapie des metastasierten Kolon- und Rektumkarzinoms dar. Die Therapie mit Bevacizumab verteuert die Standardtherapie um ca. 3000 Euro monatlich. Bevacizumab musste sich der Kritik in Bezug auf die Aussagekraft der zulassungsrelevanten Studien für die europäisch gängige Therapie aussetzen. Die Studien wurden nach nordamerika-

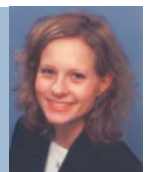
nisch gängigem Schema mit 5-Fluorouracil als Bolus Injektion durchgeführt. Die Toxizität ist im Vergleich zu Oxaliplatin (Neuropathien, hämatotoxisch), welches schon seit längerer Zeit im Gebrauch bei Kolon- und Rektumkarzinom ist und ebenfalls längere Überlebenszeiten verspricht, geringer. Bevacizumab ist die erste Substanz eines neuen, möglicherweise viel versprechenden Therapieprinzips in der Tumorbehandlung.

Literatur

- (1) Hurwitz, H. et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2335-42.
- (2) Kabbinnar, F. et al. Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer : Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16): 3697-705.
- (3) Fachinformation Avastin.
- (4) EMA: Europäischer Beurteilungsbericht.
- (5) Therapieempfehlungen Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen zu Kolon-, Rektum-, und Analkarzinom: www.tumorzentrum-tuebingen.de/pdfinhal/kolorekt.pdf.
- (6) Goldberg, R.M. et al. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2004 Jan 1;22(1):23-30. Epub 2003 Dec.
- (7) Ku, D.D. et al. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol.* 1993 Aug;265(2 Pt 2):H586-92.

Die Autorin

Frau Apothekerin Andrea Marzoll,



1979 in Essen geboren. Schulabschluss 1998 in Essen. Pharmaziestudium 1998–2002 in Düsseldorf. Praktisches Jahr in Essen und Düsseldorf. Seit 2003 Promotion unter der Leitung von Prof. J.W. Fischer am Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universität Düsseldorf. Ab Februar 2004 Weiterbildung zur Fachapothekerin für Arzneimittelinformation.