

**PARP-Inhibition bei BRCA-Mutationen**

# Innovation in der Therapie des platinsensitiven Ovarialkarzinoms

Mit Olaparib (Lynparza™) wurde der erste PARP-Inhibitor für die Rezidivtherapie des BRCA-mutierten, platinsensitiven Ovarialkarzinoms verfügbar. Wir befragten Assoc.-Prof. Dr. Christoph Grimm und Assoc.-Prof. Dr. Stephan Polterauer, beide Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, über die Inhalte des Satellitensymposiums der Firma AstraZeneca, das am 24. Oktober 2015 am ESGO-Kongress zu dieser Thematik abgehalten wurde.

Das Gespräch führte: Mag. Dr. med. Anita Schreiberhuber, Medizinjournalistin

**SPECTRUM Onkologie: Wodurch zeichnet sich die im Jahr 2015 zugelassene Substanz Olaparib aus?**

**Assoc. Prof. Dr. Christoph Grimm:** Olaparib erhielt basierend auf den Ergebnissen einer Phase-II-Studie<sup>1</sup> eine frühzeitige Zulassung und ist sozusagen eine First-in-Class-Substanz. Es ist der erste PARP-Inhibitor bei BRCA-mutierten Ovarialkarzinompatientinnen mit dem Nachweis einer Platinsensitivität, für den eine nachweisliche Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Olaparib ist in Europa als Erhaltungstherapie zugelassen und wird innerhalb von 8 Wochen nach Abschluss der Zweitlinien-Chemotherapie begonnen und bis zum Auftreten einer Progression verabreicht.

**Warum kommen nur platinsensitive Patientinnen für diese Therapie in Frage?**

**Assoc. Prof. Dr. Stephan Polterauer:** Als die ersten Studien mit PARP-Inhibitoren geplant worden sind, waren die Tests zur Prüfung des BRCA-Status noch nicht entsprechend ausgereift. Daher wurde die Platinsensitivität als Surrogatparameter für das Vorliegen einer BRCA-Mutation ausgewählt. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien erfolgte die Zulassung.

**Welche Empfehlungen bezüglich BRCA-Testung wurden im Satellitensymposium der Firma AstraZeneca ausgesprochen?**

**C. Grimm:** Die wichtigste Message diesbezüglich ist, dass eine Testung so früh wie möglich – am besten bei Neudiagnose eines Ovarialkarzinoms – durchge-



**Assoc. Prof. Dr. Christoph Grimm<sup>1</sup>,**

**Assoc. Prof. Dr. Stephan Polterauer<sup>2</sup>**  
Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

führt werden sollte. Bis jetzt wurde immer diskutiert, ob eine Testung nur bei positiver Familienanamnese empfohlen wird. Dabei würden jedoch ca. 25–30 % der Mutationen unerkannt bleiben.

**S. Polterauer:** Ergänzt werden sollte dazu noch, dass die Testung auch unabhängig vom Alter der Patientin durchgeführt werden sollte. Aus diesem Grund hat die AGO in Form eines Positionspapiers gezielte Empfehlungen für das Ovarialkarzinom erarbeitet, die in diesem Jahr publiziert wurden.<sup>2</sup>

**Welche Testmöglichkeiten stehen gegenwärtig zur Verfügung?**

**S. Polterauer:** Die Keimbahnmutationstestung mittels Blutproben ist etabliert und standardisiert. Im Bereich der somatischen Testung sind zugelassene und validierte Tests verfügbar, jedoch befinden sich auch neue Testsysteme in Entwicklung, mit denen nicht nur der BRCA-Status im Tumor, sondern auch andere epigenetische Veränderungen festgestellt werden können. Zwischen 10 und 15 % aller Ovarialkarzinompatientinnen weisen eine BRCA-1/2-Keimbahnmutation und weitere 5–6 % eine isolierte Tumormutation auf. Darüber hinaus liegt bei bis zu 30 % der Fälle eine andere HRD („Homologe Rekombinations-Reparaturdefizienz“) unabhängig von BRCA 1/2

vor. Dabei handelt es sich also um Patientinnen, die weder eine somatische Mutation noch eine Spontanmutation im Tumor aufweisen, bei denen aber eine funktionelle Schädigung des DANN-Reparaturmechanismus vorliegt.

**C. Grimm:** Die HRD-Testung stellt gegenwärtig die größte Herausforderung dar, da eine HRD vom technischen Aspekt her am schwierigsten zu detektieren ist. Bislang sind mehrere Testverfahren entwickelt worden, die sich jedoch zurzeit erst in der Validierungsphase befinden.

**Welche Konsequenzen ergeben sich durch den Nachweis der erwähnten Mutationen – einschließlich des Vorliegens einer HRD – für die klinische Praxis?**

**C. Grimm:** Auf therapeutischer Ebene ergeben sich dieselben Implikationen, indem ein PARP-Inhibitor bei allen drei Subgruppen ähnlich wirksam sein dürfte. Für die Wirkung ist offensichtlich entscheidend, ob die Funktion des homologen Reparaturmechanismus gestört ist, nicht aber die Ursache. Sobald auch die HRD-Testung im Tumorgewebe erfolgreich in die klinische Praxis implementiert werden kann, ergeben sich auch für die Patientinnen noch optimalere Chancen, um von einer PARP-Inhibitor-Therapie bestmöglich zu profitieren. Entscheidend ist, dass das Kollektiv der Patientin-

nen, das für eine PARP-Inhibitor-Therapie geeignet ist, so präzise wie möglich definiert werden kann, um so den größten therapeutischen Benefit für die entsprechenden Patientinnen zu erzielen. Für die Patientinnen hat die Kenntnis über das Vorliegen einer BRCA-Mutation seit der Verfügbarkeit einer PARP-Inhibitor-Therapie erstmals nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische Relevanz, da sie so gezielt einer für sie geeigneten Therapie zugeführt werden können.

**S. Polterauer:** Bei Nachweis einer BRCA-1/2-Keimbahnmutation können sich zusätzlich mögliche Konsequenzen für Angehörige der Patientin ergeben.

#### **Welche Empfehlungen bezüglich BRCA-Testung werden in dem von Ihnen erwähnten Positionspapier seitens der AGO ausgesprochen?**

**C. Grimm:** Prinzipiell sollte allen Patientinnen mit EOC (epitheliales Ovarialkarzinom) eine genetische Beratung angeboten werden. Willigt die Patientin ein, besteht die Möglichkeit einer Testung von Blut oder Tumorgewebe. Neben der Testung von neu erkrankten Patientinnen stellt sich die Etablierung von so genannten „CATCH-UP“-Programmen eine Herausforderung dar. Prinzipiell ist die genetische Beratung in Österreich sehr gut aufgestellt. Neu ist allerdings, dass nicht nur bei Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms und positiver Familienanamnese eine Testung auf den BRCA-Status erfolgen soll, sondern dass auch bei jenen Patientinnen, die bereits an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind, eine Testung durchgeführt werden soll. Es ist davon auszugehen, dass Patientinnen mit einer Ovarialkarzinom-Diagnose sehr wahrscheinlich im Laufe der Erkrankung ein Rezidiv entwickeln, und daher ist es wichtig, dass sie möglichst rasch einer Testung zugeführt werden.

**S. Polterauer:** Spätestens, wenn die Planung der Rezidivtherapie erfolgt, sollte der Mutationsstatus bekannt sein, da sich dadurch entscheidet, welche Reinduktionschemotherapie durchgeführt wird. Insbesondere mit der Frage, ob eine Kombination mit einer antiangiogenetischen oder – im Falle des Vorliegens einer BRCA-Mutation – einer PARP-Inhibitor-Therapie verabreicht wird.

#### **Take Home Message**

- *Olaparib (Lynparza<sup>TM</sup>) ist der erste oral verfügbare PARP-Inhibitor, der als Erhaltungstherapie für Ovarialkarzinompatientinnen mit positivem BRCA-Mutationsstatus im Anschluss an die Chemotherapie bei platinensiblen Rezidiv zugelassen ist. Voraussetzung ist das adäquate Ansprechen auf die platinhaltige Chemotherapie.*
- *Bei Patientinnen, deren Mutationsstatus bei Rezidivdiagnose noch nicht bekannt ist, sollte so schnell wie möglich eine BRCA-Testung durchgeführt werden, da der Mutationsstatus einen bedeutenden Einfluss auf die Therapieentscheidung hat.*
- *Ovarialkarzinompatientinnen sollten immer in einem spezialisierten Zentrum und bei entsprechender Verfügbarkeit im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden.*
- *Um möglichst alle Patientinnen mit einem positiven BRCA-Status zu erfassen, sollte auch eine Testung auf somatische Mutationen im Tumorgewebe erfolgen. Darüber hinaus werden Tests auf das Vorliegen einer HRD entwickelt. Alle drei Gruppen können von einer PARP-Inhibitor-Therapie profitieren.*

#### **Welche Aussagen wurden im Symposium bezüglich der optimalen Sequenz der Rezidivtherapie bei Vorliegen eines positiven BRCA-Status getroffen?**

**S. Polterauer:** Diesbezüglich waren die Meinungen der europäischen und amerikanischen Kollegen etwas divergierend, da sich der Zulassungstext der FDA von jenem der EMA unterscheidet. In den USA ist Olaparib als chemotherapiefreie Option bei stark vorbehandelten Patientinnen zugelassen. Generell muss die Therapieplanung immer in Zusammenschau mit den Vortherapien, dem Mutationsstatus und der Symptomatik erfolgen, um den für die jeweilige Patientin geeignetsten Therapieplan zu erstellen.

#### **Welcher Stellenwert kommt in diesem Zusammenhang einer zentrenorientierten Therapie zu?**

**S. Polterauer:** Sowohl Diagnose als auch Therapie sollten an einem gynäkologisch-onkologischen Zentrum erfolgen, und Patientinnen sollten wenn möglich im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

**C. Grimm:** Die onkologischen Therapien werden zunehmend komplexer – aus diesem Grund ist es essenziell, dass die Patientinnen von spezialisierten Fachärztinnen/Fachärzten behandelt werden, um eine optimale Therapieabstimmung zu gewährleisten.

#### **Wie beurteilen Sie das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Olaparib?**

**C. Grimm:** Die Therapie mit Olaparib, dem ersten verfügbaren PARP-Inhibitor, stellt bei gegebener Indikation eine hoch-effektive Behandlungsoption dar. Die Substanz wird im Wesentlichen gut vertragen und weist insgesamt einen guten therapeutischen Index auf. Zurzeit werden mehrere weitere PARP-Inhibitoren in klinischen Prüfungen untersucht.

**S. Polterauer:** Eine umfassende Kenntnis der Nebenwirkungen ist für den Arzt von hoher Relevanz – auch in Hinsicht auf die Compliance der Patientinnen ist das Wissen um und das Management der substanzassoziierten Nebenwirkungen essenziell.

**C. Grimm:** Die Patientinnen sollten unbedingt über die möglichen und häufigsten Nebenwirkungen aufgeklärt werden, die unter Olaparib verzeichnet werden, da es sich um eine Erhaltungstherapie handelt, die im Idealfall lange eingenommen wird. Dazu zählen allen voran Übelkeit, Hämatoxizität und Fatigue. Für den behandelnden Arzt ist es wichtig, mögliche Blutbildveränderungen so früh wie möglich zu diagnostizieren. Aus diesem Grund sind im ersten Therapiejahr engmaschige Blutkontrollen alle 4 Wochen vorgesehen. Nebenwirkungen können üblicherweise durch symptomatische Therapien – wie durch prophylaktische Gabe von Antiemetika gegen die auftretende Übelkeit, durch Therapiepausen, um anschließend wieder mit der vollen Dosis zu starten oder durch permanente Dosisreduktion – gemangt werden.

*Vielen Dank für das Gespräch!*

<sup>1</sup> Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8):852–61

<sup>2</sup> Marth C, Hubalek M, Petru E, Polterauer S, Reinthaller A, Schauer C, Scholl-Firon T, Singer CF, Zschocke J, Zeimet AG, AGO Austria recommendations for genetic testing of patients with ovarian cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127(15–16):652–4