Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Döhner

Bevacizumab bei Temozolomid refraktären malignen Gliomen
Eine retrospektive unizentrische Analyse

DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Jennifer Jasmin Jeck
geb. in Rottweil

2015

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Lars Bullinger
2. Berichterstatter:	PD Dr. med. Jan Lewerenz
Tag der Promotion:	18. November 2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Definition und Klassifikation maligner Gliome 2

1.2 Pathogenese 3

1.3 Klinik und Diagnostik maligner Gliome 7

1.4 Therapie maligner Gliome 8

1.5 Angiogenese 11

1.6 Bevacizumab 13

1.7 Zielsetzung und Fragestellung 17

2 Patienten und Methoden 18

2.1 Stichprobe 18

2.2 Methoden 19

2.3 Beurteilung des Therapieerfolgs anhand klinischer und radiologischer Kriterien 21

2.4 Statistik 25

3 Ergebnisse 27

3.1 Patientencharakteristika 27

3.2 Therapieansprechen 35

3.3 Nebenwirkungen 39

3.4 Subgruppenanalyse 40

3.5 Vergleich des PFS der Second-Line-Therapie mit dem PFS der Therapie mit Bevacizumab 47

4 Diskussion 50
4.1 Studien zur Therapie mit Bevacizumab bei refraktären malignen Gliomen 51
4.2 Vergleich der Ergebnisse zur Therapie refraktärer maligner Gliome mit Bevacizumab 53
4.3 Vergleich der Ergebnisse der Subgruppenanalyse 62
4.4 Studien zur Therapie mit Bevacizumab bei neu diagnostizierten malignen Gliomen 65
4.5 Vergleich des PFS der Second-Line-Therapie mit dem PFS der Therapie mit Bevacizumab 66
5 Zusammenfassung 68
6 Literaturverzeichnis 70
Anhang 81
Abbildungsverzeichnis 82
Tabellenverzeichnis 84
Lebenslauf 85
Danksagung 86

Abkürzungsverzeichnis

ACNU	1-[(4-Amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosoharnstoff; Nimustin (Nitrosoharnstoff)
AG	Anaplastisches Gliom
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea; Carmustin (Nitrosoharnstoff)
BEV	Bevacizumab
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea; Lomustin (Nitrosoharnstoff)
CPT-11	Irinotecan
CR	Complete Response
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor (engl. epidermal growth factor)
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (engl. epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (engl. European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FLAIR	engl. fluid-attenuated inversion recovery
GB	Glioblastom
HGG	höhergradige/maligne Gliome (engl. high-grade glioma)
HIF-1	Hypoxie-induzierter-Faktor 1
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessung (engl. health-related quality of life)
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IL8	Interleukin-8
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
max.	Maximalwert
MGMT	O^6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase

min.	Minimalwert
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Patienten
N/A	nicht verfügbar (engl. not available)
NCIC	National Cancer Institute of Canada
PCV	Procarbazin+CCNU+Vincristin
PD	Progressive Disease
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival)
PFS6	6-Monate progressionsfreies Überleben (engl. six-month progression-free survival)
PIGF	plazentarer Wachstumsfaktor (engl. placenta growth factor)
PR	Partial Response
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
SD	Stable Disease
TMZ	Temozolomid
TP53	Tumor Protein p53; Tumorsuppressor
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (engl. vascular endothelial growth factor)
VEGFR	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (engl. vascular endothelial growth factor receptor)
VM26	Teniposid
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Maligne Gliome (HGG, engl. high-grade glioma) sind sehr schnell und destruktiv wachsende Hirntumoren. Unter dem Begriff maligne Gliome werden World Health Organization (WHO) Grad III Tumoren (z.B. anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligodendrogliome oder anaplastische Oligoastrozytome) und WHO Grad IV Tumoren (z.B. Glioblastome) zusammengefasst. Dieser Tumorgruppe entstammen etwa 80% aller primär malignen Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) (Dolecek et al. 2012).

In der Gruppe der HGG zählt das Glioblastom (GB) zu dem häufigsten primär malignen Hirntumor beim Erwachsenen. Es manifestiert sich meist innerhalb kurzer Zeit de novo ohne erkennbare Vorläuferläsion. Bedingt durch ihr invasives Wachstum, die Fähigkeit zur Neoangiogenese, ihre schnelle Wachstumsrate und häufige Therapieresistenzen (primär oder erworben) gehören Glioblastome und andere maligne Gliome zu den aggressivsten Tumoren des ZNS (Chowdhary und Chamberlain 2013; Friedman et al. 2009; Vredenburgh et al. 2007). Trotz der Fortschritte in der Strahlen- und Chemotherapie ist die Prognose der Patienten mit malignen Gliomen sehr schlecht, insbesondere bei Patienten mit Temozolomid (TMZ) refraktären Tumoren. Die mediane Überlebenszeit liegt mit den derzeitigen Therapiestandards bei etwa 14,6 Monaten und die 2-Jahres-Überlebensrate bei etwa 26% (Stupp et al. 2005). Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit von neuen Therapieansätzen.

In den letzten Jahren lenkten vielversprechende Studienergebnisse im Hinblick auf das radiologische Ansprechen, das progressionsfreie Überleben (PFS, engl. progression-free survival) und die Therapiesicherheit die Aufmerksamkeit auf eine Antikörpertherapie mit Bevacizumab (BEV). BEV ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), der die Gefäßneubildung beeinflusst. Präklinische Daten haben gezeigt, dass das Tumorwachstum sehr stark von der Fähigkeit des Tumors abhängt neue Blutgefäße zu induzieren. Aufgrund der hohen Vaskularisierung maligner Gliome lassen antiangiogene Therapieansätze weitere Erfolge hinsichtlich der Überlebensrate und dem progressionsfreien Überleben erwarten.

Ob sich die ersten Erfolge auch in anderen Zentren reproduzieren lassen und sich auch in einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit niederschlagen, muss sich jedoch erst noch zeigen.

1.1 Definition und Klassifikation maligner Gliome

> Als primäre Hirntumoren werden benigne und maligne Tumoren bezeichnet, die von Zellen des Gehirns oder der Meningen ausgehen [...]. Die Inzidenz der primären Hirntumoren beträgt 7-14/10^6/Jahr mit steigender Tendenz. [...] Nach der WHO-Klassifikation werden die Hirntumoren unterteilt nach ihren jeweiligen Ursprungszellen, somit die Gliome in Astrozytome, Oligodendrogliome und Mischtumoren. Darüber hinaus wird der histologische Malignitätsgrad berücksichtigt, wobei „low-grade"- (Malignitätsgrad I und II) von „high-grade"-Tumoren (Malignitätsgrad III und IV) zu unterscheiden sind (Steinke 2005).

Beispiele für HGG sind WHO Grad III Tumoren, wie das anaplastische Astrozytom, das anaplastische Oligodendrogliom oder das anaplastische Oligoastrozytom und WHO Grad IV Tumoren, wie das Glioblastom. Bei der Gradierung der malignen Gliome werden die Zell- und Kernpleomorphie, eine erhöhte Zelldichte, erhöhte Mitoseraten, das Auftreten pathologischer Mitosen, mikrovaskuläre Proliferate sowie flächenhafte und strichförmige Tumorgewebsnekrosen als Zeichen der Anaplasie gewertet und die biologische Wertigkeit des Tumorgewebes festgelegt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014). Die WHO-Arbeitsgruppe unterscheidet bei den Astrozytomen zwischen einer Gruppe umschriebener Tumoren, wie beispielsweise das pilozytische Astrozytom, die meist bei Kindern und Jugendlichen auftreten und den diffus infiltrierenden Astrozytomen der Erwachsenen, die eine Tendenz zur Tumorprogression zeigen und als deren maligner Endpunkt das Glioblastom angesehen wird (Schlegel und Herms 2007). Glioblastome und andere maligne Gliome wachsen invasiv, infiltrieren das umgebende Hirnparenchym, sind aber auf das ZNS beschränkt und metastasieren in der Regel nicht (Omuro und DeAngelis 2013).

1.1.1 Glioblastom

Das Glioblastom ist der häufigste und aggressivste maligne Tumor des ZNS. Die Inzidenz beträgt 3,19/10^5/Jahr (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014). Das Glioblastom wird nach dem WHO System als WHO Grad IV Tumor klassifiziert, da es „[m]akroskopisch und histopathologisch [...] durch eine ausgeprägte Gewebs- und Zellpolymorphie mit strichförmigen und flächenhaften Tumorgewebsnekrosen, Gefäßproliferaten und durch eine diffuse Infiltration des angrenzenden Hirnparenchyms gekennzeichnet [ist]" (Schlegel und Herms 2007).

Glioblastome treten bevorzugt im höheren Lebensalter auf. Vorzugslokalisation sind die Großhemisphären und der Balken (Schmetterlingsgliom) (Dolecek et al. 2012). Die

Prognose des Glioblastoms ist sehr schlecht. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 35,7% (Dolecek et al. 2012).

1.2 Pathogenese

Glioblastome entstehen entweder primär (de novo) oder als Rezidiv eines zuvor niedriggradigeren Astrozytoms. 90% aller Glioblastome entstehen de novo und unterscheiden sich sowohl klinisch, als auch molekulargenetisch von den sekundären Glioblastomen (Brat 2012).

Das Konzept der Tumorprogression, d.h. die schrittweise Malignisierung neoplastischer Zellen hat wesentlich zum Verständnis der Entstehung bösartiger Tumoren beigetragen. Es hat sich gezeigt, dass unterschiedliche, genetisch determinierte Wege zur Entstehung eines Glioblastoms führen. Während man bei primären Glioblastomen molekulargenetisch häufig eine Amplifikation des epidermalen Wachstumfaktor Rezeptor Gens (EGFR) findet, weisen sekundäre Glioblastome vor allem Mutationen des Tumorsuppressor p53 Gens (*TP53*) auf. Eine prognostische Relevanz hat sich daraus bisher nicht erkennen lassen (Schlegel und Herms 2007).

Im Gegensatz zu niedriggradigeren Gliomen findet sich bei dem Glioblastom im MRT typischerweise eine starke randständige Kontrastmittelaufnahme (ringförmiges Enhancement). Weiterhin finden sich streifenförmige Nekroseherde, die dicht von Tumorzellen umgeben sind (Pseudopalisaden), sowie pathologische Blutgefäße. Während die Tumorzellproliferation ein wichtiger prognostischer Faktor der niedriggradigen Gliome ist, sind es beim Glioblastom vor allem Hypoxie abhängige Mechanismen, die die Prognose beeinflussen (Brat 2012).

Folgendes Modell der Tumorprogression liefert eine Erklärung für die Entwicklung von Pseudopalisaden, den Zusammenhang zwischen den Pseudopalisaden und der Angiogenese und der starken Assoziation zwischen Pseudopalisaden und dem aggressiven klinischen Verhalten des Glioblastoms (Brat und Van Meir 2004; Rong et al. 2006). Die Hypothese geht davon aus, dass zu Beginn ein infiltrierendes Astrozytom mit einer moderaten bis hohen Zellularität (z.B. ein WHO Grad III Astrozytom) vorliegt. Zunächst kommt es zu einem Gefäßverschluss innerhalb des Tumors, welcher häufig durch eine intravaskuläre Thrombose verursacht wird. Verschiedene Faktoren begünstigen die intravaskuläre Thromboseentstehung innerhalb des Glioblastoms. Zum Beispiel ein abnormaler Blutfluss in der deformierten Gefäßstruktur des Tumors, ein interstitielles Ödem oder die Dysregulation von pro- und antikoagulatorischen Faktoren. Durch den Gefäßverschluss

kommt es in der umliegenden Region zu einer Hypoxie. Durch die Migration der Tumorzellen weg von dem Gefäßverschluss bilden sich Pseudopalisaden um eine zentrale Nekrose. Pseudopalisaden sind demzufolge aktiv migrierende Tumorzellen, die sich von der zentralen Hypoxie weg bewegen. Die Zellen der Pseudopalisaden sind hypoxisch, was man an der starken Hochregulation des Hypoxie-induzierten-Faktor 1 (HIF-1) sieht. Weiterhin sezernieren sie proangiogene Faktoren (VEGF, IL-8), was zu einer mikrovaskulären Proliferation in der Umgebung der zentralen Hypoxie und zur beschleunigten Expansion der Tumorzellen in die Peripherie führt (Brat und Van Meir 2004; Rong et al. 2006).

1.2.1 Molekularpathogenese und molekulare Marker

Molekulargenetisch sind maligne Gliome sehr heterogene Tumoren (Theeler et al. 2012). Aufgrund der Ergebnisse genomweiter Expressionsstudien beim Glioblastom kann man, abhängig von der Transkription, vier Subklassen des Glioblastom unterscheiden: Klassisches, mesenchymales, proneurales und neuronales Glioblastom. Das „klassische" Glioblastom weist zum Beispiel Chromosom 7 Amplifikationen, Chromosom 10 Deletionen und EGFR Amplifikationen und Mutationen auf (Verhaak et al. 2010; Phillips et al. 2006).
In den letzten Jahren gewann die Identifizierung von möglichen prognostischen, prädiktiven und diagnostischen molekularen Markern bei glialen Tumoren immer mehr an Bedeutung. Momentan ist die Therapieentscheidung unter anderem abhängig von der Histopathologie des Tumors und klinischen Faktoren, wie dem Karnofsky Performance Status (KPS), dem Alter des Patienten, der Tumorgröße und -lokalisation und dem Ausmaß der Resektion. Aussagekräftige molekulare Marker könnten dazu beitragen neue, zielgerichtete Therapien zu entwickeln und sie könnten den behandelten Ärzten bei der Auswahl der richtigen Therapie für den Patienten helfen.
Zurzeit gibt es drei molekulare Marker, für die es genügend Daten gibt, um sie in die Entscheidungsfindung der richtigen Therapie einzubeziehen und um sie für diagnostische Zwecke zu nutzen:

(1) DNA Methylierungsstatus des Promotors der O^6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
(2) Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase 1 und 2 (*IDH1*/*IDH2*)
(3) 1p/19q Deletion bei anaplastischen Oligodendrogliomen (Rosenfeld 2013)

Tabelle 1. Klinische Bedeutung molekularer Marker bei Gliomen. Abkürzungen: MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase, PCV: Procarbazin, Lomustin, Vincristin. [1] für Patienten die mit Radiochemotherapie und einer alkylierenden Chemotherapie therapiert werden (Hegi et al. 2005), [2] für das Ansprechen auf die Radiochemotherapie mit Temozolomid (alkylierende Chemotherapie) beim neu diagnostizierten Glioblastom, vor allem bei älteren Patienten (Wick et al. 2012; Malmström et al. 2012), [3] für Patienten die eine Radiotherapie, Chemotherapie oder beides erhalten (Cairncross et al. 2006; van den Bent et al. 2006), [4] für die Ergänzung der Radiotherapie durch eine Chemotherapie mit PCV (Cairncross et al. 2013; van den Bent et al. 2013).

Molekularer Marker		Prognostische Bedeutung	Prädiktive Bedeutung	Diagnostische Bedeutung
(1)	**MGMT Promotor Methylierung**	Günstig bei anaplastischen Gliomen und dem Glioblastom[1]	Prädiktiver molekularer Marker für das Glioblastom[2]	Ja, Entscheidungshilfe bei der Differenzierung zwischen Progression und Pseudo-progression
	Klinische Relevanz	Ältere Patienten mit einem Glioblastom und einer Methylierung des MGMT Promotors sollten eine Chemotherapie mit Temozolomid erhalten; bei älteren Patienten ohne eine Methylierung des MGMT Promotors kann eine alleinige Radiotherapie in Erwägung gezogen werden.		
(2)	***IDH1/2* Mutation**	Günstig bei niedrig-gradigen Gliomen, anaplastischen Gliomen und Glioblastomen	Nein	Ja, Differenzierung zu anderen Tumorentitäten
	Klinische Relevanz	Guter prognostischer molekularer Marker; keine Bedeutung bei der Therapieauswahl.		
(3)	**1p/19q Deletion**	Günstig bei anaplastischen Gliomen; möglicherweise auch bei niedriggradigen Gliomen[3]	Prädiktiver molekularer Marker bei anaplastischen Gliomen[4]	Ja, eine bestehende 1p/19q Deletion lässt die Diagnose eines Oligodendroglioms vermuten
	Klinische Relevanz	Patienten mit einem neu diagnostizierten anaplastischen Gliom mit einer 1p/19q Deletion haben einen Überlebensvorteil wenn die Radiotherapie mit einer PCV Chemotherapie kombiniert wird.		

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (Rosenfeld 2013)

(1) DNA Methylierungsstatus des Promotors der O^6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase

Ein wichtiger prognostischer und prädiktiver molekularer Marker für das Ansprechen auf die Radiochemotherapie mit TMZ beim neu diagnostizierten Glioblastom ist der Nachweis einer Methylierung des Promotors des Methylguanin-Methyltransferase-Gens. Die Promotormethylierung führt zu einem epigenetischen Silencing und damit zur verminderten Expression der O^6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT). Dieses Protein ist an der Reparatur alkylierter DNA beteiligt. Bei einer Methylierung desselben Proteins findet demzufolge keine Reparatur der therapiebedingten Schäden statt. Die geschädigten Zellen können nicht proliferieren und werden apoptotisch (Hegi et al. 2004; Hegi et al. 2005). Diese Tatsache macht verständlich, dass Tumoren, deren MGMT-Gen methyliert ist, sensitiver auf die Therapie mit TMZ ansprechen, da TMZ ein alkylierendes Zytostatikum ist. Etwa 40% der Glioblastome haben einen methylierten MGMT-Gen Promotor (Hegi et al. 2005). Die MGMT Promotor Methylierung ist unabhängig von der Therapie ein positiver prognostischer Marker bei anaplastischen Gliomen und Glioblastomen ($p < 0{,}001$ im Logrank Test). Bei Patienten, deren Tumor eine Methylierung des MGMT Promotors

aufwies, konnte man in verschiedenen Studien bei der Behandlung mit TMZ und Bestrahlung einen Überlebensvorteil feststellen. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einer Promotormethylierung des MGMT Gens lag bei 21,7 Monaten im Gegensatz zu 15,3 Monaten bei den Patienten, die nur bestrahlt wurden. Bei Patienten mit einem unmethylierten MGMT Status zeigte sich nur ein geringer, nicht signifikanter Überlebensvorteil mit TMZ im Vergleich zur Bestrahlung alleine. Aufgrund fehlender Behandlungsalternativen werden Patienten mit einem unmethylierten MGMT Promotor trotzdem standardmäßig mit TMZ therapiert (Hegi et al. 2005; Rosenfeld 2013).

Die NOA-08 Studie veranschaulichte an Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom oder anaplastischem Astrozytom, die älter als 60 Jahre sind, die prädiktive Rolle des MGMT Methylierungsstatus. Die NOA-08 Studie prüfte die Nicht-Unterlegenheit einer Chemotherapie mit TMZ im Wochenwechsel mit einem Kontrollarm, der mit einer 6-wöchigen Radiotherapie behandelt wurde. Es konnte kein Unterschied bezüglich des medianen Überlebens gezeigt werden. Eine Methylierung des MGMT Promotors ging mit einem verlängerten Überleben einher (11,9 Monate im Gegensatz zu 8,2 Monate bei unmethyliertem MGMT Status; $p = 0{,}014$) (Wick et al. 2012; Rosenfeld 2013).

Neben der prognostischen und prädiktiven Bedeutung des Methylierungsstatus des Promotors der MGMT DNA, kommt ihm auch eine diagnostische Bedeutung zu. So kann der MGMT Methylierungsstatus bei der Unterscheidung zwischen einer Tumorprogression und einer Pseudoprogression (siehe Kapitel 2.3.2) helfen. Verschiedene Berichterstattungen haben gezeigt, dass Patienten mit einem Glioblastom, die eine Methylierung des MGMT Promotors aufweisen, häufiger eine Pseudoprogression entwickeln als Patienten mit einem unmethylierten MGMT Promotor (Brandes et al. 2008).

(2) Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase 1 und 2

Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase 1 (*IDH1*), seltener auch der *IDH2*, finden sich bei 50–80% der Patienten mit Gliomen der WHO-Grade II und III sowie bei sekundären Glioblastomen, jedoch nur bei 5 – 10% der Patienten mit primären Glioblastomen (Yan et al. 2009; Parsons et al. 2008).

Aus diesem Grund kommt der Bestimmung der IDH-Mutationen meist nur in der Diagnostik eine Bedeutung zu, um Gliome von anderen Tumorentitäten zu unterscheiden. Daneben wird aber auch die positive prognostische Bedeutung einer *IDH1* Mutation in vielen Studien hervorgehoben. Aus ihnen geht hervor, dass Patienten mit einem Glioblastom und einer *IDH1* Mutation ein medianes Überleben von 24 – 36 Monaten aufweisen, im Vergleich zu

9–15 Monaten bei Glioblastom-Patienten ohne diese Mutation (Hartmann et al. 2010; Weller et al. 2009).

(3) 1p/19q Deletion bei anaplastischen Oligodendrogliomen

Die 1p/19q Deletion ist ein positiver prognostischer Marker bei anaplastischen Gliomen und möglicherweise auch bei niedriggradigen Gliomen. Bei einem neu diagnostizierten anaplastischen Oligodendrogliom prognostiziert eine bestehende 1p/19q Deletion ein längeres Überleben, wenn zusätzlich zur Radiotherapie eine PCV Chemotherapie durchgeführt wird. Als diagnostischer Marker hilft die 1p/19q Deletion bei der Diagnose des Oligodendroglioms (Rosenfeld 2013).

1.3 Klinik und Diagnostik maligner Gliome

Die Leitsymptome von Patienten mit primären Hirntumoren werden in generalisierte Symptome und fokale Symptome eingeteilt. Generalisierte Symptome sind meist auf eine intrakranielle Druckerhöhung (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) oder eine lokale Hirnfunktionsstörung zurückzuführen (Zerebrale Krampfanfälle). Sprachstörungen, Sensibilitätsdefizite oder motorische Ausfälle werden zu den fokalen Symptomen gezählt. Retrospektiv findet sich häufig nach der Diagnosestellung ein Psychosyndrom, welches sich durch Vergesslichkeit, Konzentrationsstörungen oder Wesensveränderungen bemerkbar machen kann (Meyer et al. 2007). Etwa 50% der Patienten leiden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unter starken Kopfschmerzen, wobei das Schmerzmuster eher unspezifisch ist. Für einen tumorassoziierten Kopfschmerz spricht unter anderem ein sich verschlimmernder Kopfschmerz, der unilateral lokalisiert ist oder ein neu aufgetretener Kopfschmerz bei Patienten, die über 50 Jahre alt sind (Forsyth und Posner 1993).

Zur Beurteilung des Schweregrades der Beeinträchtigung durch den Tumor und der symptombezogenen Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung hat sich der KPS durchgesetzt. Die Skala reicht von 100 Prozent (keinerlei Einschränkungen) bis 0 Prozent (Tod). Ein weiterer geläufiger Index zur Beurteilung der Lebensqualität ist der Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), bei dem auf einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 5 (Tod) die Lebensqualität eingeschätzt wird.

In der Diagnostik intrakranieller Gliome stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) mit und ohne Kontrastmittelgabe die wichtigste radiologische Untersuchungsmethode dar. „Bevorzugte Lage der höhergradigen Gliome ist die subkortikale weiße Substanz der Großhirnhemisphären. [...] Bei Glioblastomen sind multifokale Tumoren bis in 10% der

Fälle möglich“ (Meyer et al. 2007). Charakteristisch für Glioblastome ist meist eine unregelmäßige ring- oder girlandenförmige Anreicherung und eine zentrale Nekrose mit einem perifokalen Ödem nach Kontrastmittelgabe. Die Abgrenzung zu anderen malignen Gliomen ist allerdings trotz einiger Unterschiede im MRT schwierig und so bleibt die Histologie der Goldstandard zur definitiven Tumordiagnose (Brat 2012; Meyer et al. 2007).

1.4 Therapie maligner Gliome

1.4.1 Symptomatische Therapie

Der symptomatischen Therapie kommt bei der Behandlung maligner Gliome eine wichtige Bedeutung zu, da sie die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern kann.

Häufig ist der Tumor von einem perifokalen Ödem umgeben, welches zu einer intrakraniellen Druckerhöhung führen kann. Zu den dadurch entstehenden Symptomen gehören ausgeprägte Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Eine antiödematöse Therapie mit Glukokortikoiden kann diese Symptome reduzieren. Das am häufigsten eingesetzte Glukokortikoid ist Dexamethason, da es nur eine geringe mineralkortikoide Wirkung und eine hohe Bioverfügbarkeit aufweist. Aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen versucht man jedoch die Dosis der Glukokortikoide sobald als möglich zu reduzieren (Omuro und DeAngelis 2013).

Eine weitere häufig verabreichte Medikamentenklasse sind Antikonvulsiva, die bei einer durch die Erkrankung erworbenen symptomatischen Epilepsie zum Einsatz kommen. Allerdings gibt es keine Evidenz für die prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva bei Patienten ohne symptomatische Epilepsie (Glantz et al. 2000). Vorzugsweise sollten Antikonvulsiva gegeben werden die keine Leberenzyme induzieren, wie Levetiracetam, Topiramat, Lamotrigin oder Valproat. Leberenzym-Induktoren wie Phenytoin und Carbamazepin sollten vermieden werden, da sie die Wirkung der Chemotherapeutika beeinflussen können. Levetiracetam wird aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und den geringen Interaktionen mit den meisten Chemotherapeutika bevorzugt eingesetzt (Perucca 2006). Bei starken Kopfschmerzen wird nach dem WHO-Stufen-Schema therapiert. Weiterhin ist es wichtig, dass Patienten während einer zytostatischen Therapie ausreichend mit Begleitmedikamenten, wie Antiemetika versorgt werden.

1.4.2 Therapie neu diagnostizierter maligner Gliome

Die Therapie maligner Gliome erfordert ein multidisziplinäres Vorgehen. Bei Verdacht auf ein malignes Gliom werden die Patienten zunächst operativ therapiert. Das Ziel der operativen Therapie ist die Diagnosesicherung und die Tumorreduktion. Abhängig von der Tumorlokalisation und der Darstellung im MRT wird die Indikation zur offenen Resektion oder Stereotaktischen Biopsie gestellt. Abhängig von der Tumorhistologie erfolgt nach der operativen Therapie eine fraktionierte Strahlentherapie, die mit dem Chemotherapeutikum TMZ kombiniert werden kann. Daran kann sich eine Erhaltungstherapie mit TMZ anschließen. „Bei [...] [anaplastischen Astrozytomen] erfolgt die Chemotherapie typischerweise erst bei einem Rezidiv nach Radiatio“ (Meyer et al. 2007).

Die Standardtherapie eines neu diagnostizierten Glioblastoms umfasst die bestmögliche operative Tumorreduktion, gefolgt von einer 6-wöchigen postoperativen, kombinierten Radiochemotherapie mit TMZ, einem alkylierendem Zytostatikum. Die Therapie erfolgt nach dem Stupp Protokoll und besteht aus einer Chemotherapie mit TMZ (75mg/m^2/d), die begleitend zur Strahlentherapie verabreicht wird. Nach einer 4-wöchigen Therapiepause folgt eine adjuvante TMZ Erhaltungstherapie (150 – 200mg/m^2/d), die alle 28 Tage für 5 Tage die Woche eingenommen wird und in der Regel bis zu 6 Monate andauert. Dieses Vorgehen basiert auf den Ergebnissen einer großen randomisierten multizentrischen Phase III Studie, die von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und dem National Cancer Institute of Canada (NCIC) durchgeführt wurde. TMZ verlängerte die mediane Überlebenszeit von 12,1 Monate auf 14,6 Monate und erhöhte die 2-Jahres-Überlebensrate von 10,4% auf 26,5% (Rahmathulla et al. 2013; Stupp et al. 2005; Gilbert 2011). In den ersten 12 Wochen nach Ende der Strahlentherapie beobachtete man bei 20-30% der Patienten im MRT eine sogenannte Pseudoprogression, ein vermehrtes Kontrastmittel Enhancement im MRT, das wieder verschwand, ohne dass die Therapie umgestellt wurde (Radbruch und Bendszus 2013).

1.4.3 Therapie refraktärer maligner Gliome

Trotz einer bestmöglichen Erstlinientherapie kommt es bei fast allen malignen Gliomen letztendlich zu einem Rezidiv. Das mediane Überleben bei einem Rezidiv eines malignen Glioms liegt bei einem WHO Grad IV Tumor bei 25 bis 30 Wochen, bei einem WHO Grad III Tumor bei 39 bis 47 Wochen (Lamborn et al. 2008; Wong et al. 1999). Meistens wird das Tumorrezidiv zuerst im MRT auffällig. Anzeichen für ein Tumorrezidiv sind eine Zunahme

der Tumorgröße, eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme und ein zunehmendes perifokales Ödem (Quant et al. 2010).

Bis zum heutigen Tag gibt es für Patienten mit therapierefraktären malignen Gliomen keinen Therapiestandard. Meist sind die verbleibenden Therapieansätze palliativ und sollten sich deshalb nach den palliativen Bedürfnissen der Patienten richten (Hofer et al. 2011). Die Ergebnisse für das Therapieansprechen und das progressionsfreie Überleben bei refraktären malignen Gliomen sind enttäuschend. Eine Analyse von verschiedenen klinischen Studien für das refraktäre Glioblastom ermittelte Ansprechraten von 4% bis 7% und ein 6-Monate progressionsfreies Überleben (PFS6) von 9% bis 15%. Das mediane Überleben lag bei 5 bis 7 Monaten (Wong et al. 1999; Lamborn et al. 2008). Infolge der begrenzten Wirksamkeit vieler Substanzen und dem Fehlen eines Therapiestandards beruhen jedoch die meisten Daten zu den verschiedenen Therapieoptionen bei refraktären malignen Gliomen auf nicht kontrollierten Phase II Studien (Quant et al. 2010).

Es gibt zahlreiche Therapieoptionen, wie beispielsweise eine Radiotherapie, Chemotherapie, eine erneute Operation oder eine Kombination aus den genannten Therapieoptionen. Eine Möglichkeit bei der Operation stellt die intraoperative Implantation des Chemotherapeutikums BCNU in Form von imprägnierten Polifeprosan-Wafern dar (Meyer et al. 2007). Meist wird die Behandlung mit zytotoxischen Chemotherapien in Erwägung gezogen. Hierzu stehen zahlreiche Chemotherapeutika, wie CCNU und BCNU (alkylierende Chemotherapeutika) und zytotoxische Chemotherapeutika, wie Carboplatin und Irinotecan zur Verfügung. Wenn der betroffene Patient die vorherige Therapie mit dem alkylierenden Chemotherapeutikum TMZ gut vertragen hat, ist eine erneute Behandlung mit TMZ in einem alternierenden Schema möglich. Es gibt Studienergebnisse, die ein verlängertes PFS6 und eine verlängerte 1-Jahres-Überlebensrate für Patienten vermuten lassen, die nach der Gabe der adjuvanten TMZ-Therapie bei Erstlinientherapie für einige Monate stabil waren (Perry et al. 2010).

In den letzten zehn Jahren kam es in der Onkologie zu einer explosionsartigen Zunahme neuer Therapieoptionen, die nun auch bei der Therapie der Gliome eine zunehmende Rolle spielen. Dies ist am ehesten auf das verbesserte Verständnis der Molekularpathologie der Tumorprogression zurückzuführen. Die maligne Transformation von Gliomen ist das Ergebnis einer Akkumulation genetischer Aberrationen und einer Deregulation von Signalwegen verschiedener Wachstumsfaktoren, wie des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) oder des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) (Wen und Kesari 2008). Diese Veränderungen in refraktären malignen Gliomen machen sie für zielgerichtete

Therapeutika interessant. Ein viel versprechendes Medikament dieser Medikamentenklasse ist BEV (Avastin®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA), ein monoklonaler Antikörper gegen VEGF. Basierend auf zwei unkontrollierten Phase II Studien (Friedman et al. 2009; Kreisl et al. 2009) stimmte die U.S Food and Drug Administration (FDA) und Swissmedic im Mai 2009 einer vorzeitigen Zulassung des Medikaments BEV (Avastin®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA) für das refraktäre Glioblastom zu (Cohen et al. 2009). Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) stimmte der Zulassung aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms in den genannten Studien nicht zu (Wick et al. 2010).

1.5 Angiogenese

Unter Angiogenese versteht man die Bildung neuer Blutgefäße. Es wird zwischen zwei verschiedenen Mechanismen unterschieden. Die Vaskulogenese findet vor allem während der embryonalen Entwicklung statt. Man versteht darunter die Bildung neuer Blutgefäße aus endothelialen Vorläuferzellen (Angioblasten), die dem Knochenmark entstammen. Im erwachsenen Organismus spielt vor allem die Angiogenese eine große Rolle. Aus bereits bestehenden Gefäßen entstehen durch Spaltungs- und Sprossungsprozesse neue Blutgefäße. Der Angiogenese kommt bei der Wundheilung, bei der Kollateralbildung bei Ischämien und beim Tumorwachstum eine große Bedeutung zu (Bergers und Benjamin 2003). Blutgefäße dienen dem Transport von Sauerstoff, Nährstoffen, Hormonen und Enzymen sowohl in gesundem Gewebe, als auch im Tumorgewebe.

Das Tumorwachstum ist durch die Menge an Sauerstoff und Nährstoffen, die in den schnell wachsenden Kern diffundieren kann, begrenzt. Ein Tumorwachstum von mehr als 1-2 mm erfordert daher die Bildung neuer Blutgefäße (Angiogenese) um die Versorgung der Zellen mit den benötigten Stoffen zu gewährleisten. Glioblastome zählen zu den am besten vaskularisierten Tumoren, die wir kennen. Diese Tatsache verdeutlicht den Stellenwert der Wachstumsfaktoren, die an der Angiogenese beteiligt sind, für die Entwicklung neuer Therapieansätze (Rahmathulla et al. 2013; Bergers und Benjamin 2003; Stricker und Kumar 2007).

1.5.1 Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)

Die Angiogenese wird durch die Balance (lokales Equilibrium) zwischen proangiogenen und antiangiogenen Faktoren reguliert, die von den Tumorzellen, infiltrierenden Leukozyten, dem Stroma und den Endothelzellen produziert werden (Chowdhary und Chamberlain 2013). Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) ist einer der wichtigsten proangiogenen Mediatoren der Angiogenese. Die Signalwege an denen VEGF beteiligt ist, steuern die Angiogenese und die Gefäßpermeabilität in den Tumoren. Die Interaktion zwischen VEGF und seinem Rezeptor auf den Endothelzellen aktiviert weitere Signalwege, was zur Proliferation und Migration der Endothelzellen und zu einer Reorganisation der extrazellulären Matrix führt (Shibuya 2009; Onishi et al. 2011). Außerdem ist VEGF an der Mobilisierung von Endothel Vorläuferzellen aus dem Knochenmark beteiligt (Hicklin und Ellis 2005; Zebrowski et al. 1999).

Die Blutgefäße in Tumorgeweben unterscheiden sich jedoch von normalen Blutgefäßen. Das dichte Gefäßnetz in malignen Gliomen weist strukturelle, funktionelle und biochemische Veränderungen auf. Beispiele dafür sind vergrößerte Lücken zwischen den Endothelzellen (Fenestrae), eine instabile Basalmembran und zufällige Verbindungen zu blind endenden Ausläufern. Diese Veränderungen haben trotz der erhöhten Gefäßdichte einen durchlässigen und instabilen Blutfluss zur Folge. Die sich daraus ergebenden Prozesse, wie Hypoxie, Azidose und ein erhöhter interstitieller Druck in der Tumorumgebung führen über verschiedene Signalwege zu einer Hochregulation der VEGF-Gen-Expression in den Tumorzellen. Aber auch unabhängig von pathologischen Prozessen, wie der Hypoxie, findet man bei Glioblastomen häufig eine dysregulierte Aktivierung verschiedener Signalwege, die zu einer Über-Expression des Signalmoleküls VEGF und anderen proangiogenen Faktoren führen (Reardon et al. 2011; Plate und Mennel 1995; Jain et al. 2007; Shibuya 2009).

Zu der Genfamilie des VEGF gehören 6 unterschiedliche Glykoproteine (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E und der plazentare Wachstumsfaktor (PIGF)). Von den 6 Glykoproteinen ist VEGF-A am besten untersucht. Er findet sich häufig angrenzend an perinekrotisches Gewebe innerhalb sogenannter Pseudopalisaden in den Gliomen (Zagzag et al. 2000). Die Expression VEGF-A korreliert mit dem WHO Grad der Gliome und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Zhou et al. 2003; Flynn et al. 2008). Eine wichtige Entdeckung war die Tatsache, dass das VEGF-Level bei therapierefraktären Glioblastomen erheblich höher ist als bei nicht refraktären Glioblastomen (Salmaggi et al. 2003).

1.5.2 Antiangiogene Therapieansätze

Die Erkenntnis, dass der Wachstumsfaktor VEGF-A in malignen Gliomen überexprimiert ist, macht ihn als Target für neue Therapieansätze maligner Gliome attraktiv. Die antiangiogene Therapie hemmt das Tumorwachstum indem die Gefäßneubildung verhindert wird, was zu Hypoxie und einem vermindertem Nährstoffangebot führt. Weiterhin kommt es zu einer Normalisierung der Gefäßpermeabilität und zu einer Verbesserung der Wirkung zytotoxischer Chemotherapeutika, die zusammen mit der antiangiogenen Therapie gegeben werden. Durch die „Normalisierung“ der Blutgefäße des Tumors kann das Chemotherapeutikum effektiver in den Tumor transportiert werden (Khasraw et al. 2010; Sorensen et al. 2009). Auch die Interaktion zwischen den Glioblastom Stammzellen, die sich in der perivaskulären Nische befinden, und den Endothelzellen wird wahrscheinlich gestört, was zum Zelltod führt (Calabrese et al. 2007; Bao et al. 2006).

1.6 Bevacizumab

1.6.1 Wirkmechanismus

BEV ist ein humanisierter rekombinanter monoklonaler Antikörper. Er besteht aus einem humanen Immunglobulin G1 (IgG1; 93%) und einer murinen VEGF Bindungsstelle (7%) (Ferrara et al. 2004). Er bindet und neutralisiert sämtliche Isoformen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors A (VEGF-A) (Vredenburgh et al. 2007) mit einer hohen Affinität und Spezifität (Cardones und Banez 2006). Die Halbwertszeit beträgt 17 – 20 Tage (Ferrara et al. 2004). BEV blockiert die Aktivität von VEGF an dessen Rezeptor und verhindert so die Migration und Proliferation von Endothelzellen, was wiederum die Vaskularisation des Tumors verringert und zu Hypoxie und Zelltod führt (Miletic et al. 2009). Da die Angiogenese bei gesunden Erwachsenen nur in geringem Maße stattfindet, gewährleistet BEV als antiangiogenes Therapeutikum eine hohe Therapieselektivität (Ferrara et al. 2004).

Es gibt verschiedene Theorien über den Wirkmechanismus und die antitumoröse Wirkung antiangiogener Therapeutika. Hierzu zählen die direkte Inhibition der tumorassoziierten Neoangiogenese, ein direkter antiglialer Effekt auf VEGF-Rezeptor exprimierende Tumorzellen, eine Störung der mikrovaskulären Tumor Stammzellnische und eine verbesserte und normalisierte vaskuläre Funktion innerhalb des Tumors (Kaur et al. 2005; Tong et al. 2004; Jain et al. 2007). Ein sehr wichtiges Angriffsziel stellt hierbei mit großer Wahrscheinlichkeit die Tumor Stammzellnische dar, da die dort verbleibenden

Gliomstammzellen eine Population von $CD133^+$, $Nestin^+$, sich selbst erneuernden, multipotenten Tumor initiierenden Zellen sind. Diese sind resistent gegen Radio- und Chemotherapien (Calabrese et al. 2007; Kaur et al. 2005; Tong et al. 2004; Jain et al. 2007). In Tabelle 2, S.14 sind die Wirkmechanismen von BEV zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 2. Wirkmechanismen von Bevacizumab. Abkürzungen: VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor. [1] Bildung neuer Blutgefäße in malignen Tumoren durch Produktion und Freisetzung von angiogenen Wachstumsfaktoren. Daten aus (Ferrara et al. 2004; Jain et al. 2007; Calabrese et al. 2007)

Wirkmechanismen
Anti-VEGFR1
Anti-VEGFR2
Anti-VEGFR3
Normalisierung der vaskulären Endothelproliferation
Normalisierung der Gefäßpermeabilität
Veränderung des "angiogenen Switch"[1]
Balancierung der pro-angiogenen und antiangiogenen Moleküle und Proteine
Direkter antiglialer Effekt auf VEGF-Rezeptor exprimierende Tumorzellen
Störung der mikrovaskulären Tumor Stammzell-Nische

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (Chowdhary und Chamberlain 2013)

1.6.2 Bevacizumab bei refraktären malignen Gliomen

Aufgrund der schlechten Ansprech- und Überlebensraten bei refraktären malignen Gliomen besteht ein dringender Bedarf nach neuen Therapieoptionen. Die Überexpression des VEGF, die man bei malignen Gliomen beobachtet, macht den monoklonalen Antikörper BEV, der sich gegen VEGF richtet, als neue Therapieoption besonders interessant (Salmaggi et al. 2003). BEV war das erste antiangiogene Therapeutikum, das für die Therapie von Tumorerkrankungen beim Menschen zugelassen wurde (Vredenburgh et al. 2007). Sowohl als Ergänzung zur Radiotherapie, als auch in Kombination mit einer Chemotherapie (vorzugsweise Irinotecan), zeigten sich analog zu früheren Erfahrungen beim kolorektalen Karzinom vielversprechende Ergebnisse (Vredenburgh et al. 2007; Gutin et al. 2009). In einer Phase III Studie bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom zeigten sich signifikante Ergebnisse bezüglich des Überlebens der Patienten, die zusätzlich zu einer kombinierten Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Irinotecan und Leucovorin mit BEV therapiert wurden (Hurwitz et al. 2004).

Die Wirkung von BEV bei refraktären malignen Gliomen wurde zunächst in Kombination mit Irinotecan (CPT-11), einem Topoisomerase I Inhibitor, untersucht, da es für die Kombination aus Irinotecan und BEV bereits gute Ergebnisse im Rahmen anderer Studien bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom gab (Chowdhary und Chamberlain 2013).

Im Mai 2009 stimmte die U.S Food and Drug Administration (FDA) und Swissmedic einer vorzeitigen Zulassung des Medikaments BEV (Avastin®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA) für das refraktäre Glioblastom zu. Die Zulassung der FDA und von Swissmedic von BEV beim refraktären Glioblastom basiert auf zwei unkontrollierten Phase II Studien (Friedman et al. 2009; Kreisl et al. 2009). In der Europäischen Union gibt es keine Zulassung für BEV zur Therapie des Glioblastoms. Die EMA stimmte der Zulassung aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms in den genannten Studien nicht zu (Wick et al. 2010). Deshalb kann es dort nur innerhalb von Studien oder in zulassungsüberschreitender Anwendung (engl. off-label use) verabreicht werden (Cohen et al. 2009; Wick et al. 2010).

1.6.3 Bevacizumab bei neu diagnostizierten malignen Gliomen

Nachdem im Rezidiv des malignen Glioms mit BEV sehr gute Behandlungsergebnisse erreicht werden konnten, erschien es sinnvoll BEV auch in Studien bei Patienten mit neu diagnostizierten malignen Gliomen einzusetzen. Verschiedene Phase II Studien wurden hierzu bereits durchgeführt. Sie haben Hinweise geliefert, dass die Hinzunahme von BEV zur Standardtherapie das klinische Ansprechen bei neu diagnostizierten Glioblastomen verbessern kann. Die aktuellen Studien zur BEV Therapie bei neu diagnostizierten malignen Gliomen werden in Kapitel 4.4 vorgestellt.

1.6.4 Nebenwirkungen

BEV ist ein gut verträgliches Medikament, das nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen verursacht (Hofer et al. 2011). Die häufigsten Nebenwirkungen von BEV sind Fatigue (45%), Hypertonie (12–34%), Proteinurie (4–36%), Epistaxis (19–35%) und Hyperkoaguabilität/venöse Thrombembolien (8–21%). Schwerwiegende Nebenwirkungen, die eine Unterbrechung der BEV Therapie erfordern, sind sehr selten. Hierzu zählen intrakranielle Blutungen, venöse Thrombembolien, arterielle Thrombembolien, das nephrotische Syndrom und gastrointestinale Perforationen (Zuniga et al. 2009; Armstrong et al. 2012). Ein weiteres häufiges Problem können Wundheilungsstörungen sein (Armstrong et al. 2012; Norden et al. 2012).

1.6.5 Kontroversen der Therapie mit Bevacizumab

Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit von BEV bei den meisten malignen Gliomen, stellt sich die Frage, warum manche Patienten besser auf die Therapie ansprechen als andere. Es wird vermutet, dass maligne Gliome adaptive Mechanismen entwickeln können, die zu Therapieresistenzen führen. Es werden unterschiedliche Resistenzmechanismen diskutiert. Beispielsweise könnte es sein, dass es zu einer Fusion zwischen Endothelzellen und den malignen Tumorzellen kommt. Hierdurch kommt es vermutlich zu genotypischen Veränderungen, wie Aneuploidie oder einer abweichenden Chromosomenarchitektur (Cao et al. 2009; Hida et al. 2004). Spontane genetische Mutationen innerhalb der Endothelzellen könnten zu einer Veränderung der Zielmoleküle, zu veränderten Signalwegen und zu einer Resistenz gegen Substanzen führen, die die Neoangiogenese hemmen (Rahmathulla et al. 2013).

Ein weiteres Problem stellt das therapeutische Vorgehen nach einer Tumorprogression unter der Therapie mit BEV dar. Es ist unklar ob eine Weiterführung der Therapie mit BEV nach einer Progression sinnvoll ist. Reardon et al. analysierten die Ergebnisse von Patienten bei denen die Therapie mit BEV nach einer Progression fortgeführt wurde. In den durchgeführten Studien wurde BEV mit Irinotecan, TMZ, Etoposid, Bortezomib und Erlotinib kombiniert. Das mediane Gesamtüberleben für die Patienten, bei denen die Therapie mit BEV fortgeführt wurde (n=55), lag bei 5,9 Monaten. Im Vergleich dazu lag das mediane Gesamtüberleben bei den Patienten, die ohne BEV weiter therapiert wurden (n=44), nur bei 4 Monaten (HR=0,64; p=0,04). Das PFS lag bei den Patienten die BEV erhalten hatten bei 2,8 Monaten, bei den Patienten die kein BEV erhalten hatten bei 1,6 Monaten (HR=0,64; $p<0,0001$). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Weiterführung der Therapie mit BEV nach einer Tumorprogression das Überleben im Vergleich zu alternativen Therapien für das refraktäre Glioblastom leicht verbessert (Reardon et al. 2012).

Zuniga et al. berichteten über das sogenannte Rebound-Phänomen nach dem Absetzen von BEV bei Patienten mit malignen Gliomen (Zuniga et al. 2010). Das Rebound-Phänomen ist definiert als eine Zunahme der größten Querschnittsfläche des Kontrastmittelenhancements im MRT um mindestens 50% verglichen mit dem Enhancement zu dem Zeitpunkt des Therapieversagens mit BEV. Von vierzig Patienten, die nicht auf eine Therapie mit BEV angesprochen haben, zeigte sich bei elf Patienten (27,5%) ein Rebound-Phänomen. Diese Patienten hatten eine schlechtere Prognose mit einem Gesamtüberleben von 6,8 Wochen. Von den drei Patienten, bei denen BEV weiter gegeben wurde zeigten zwei Patienten eine

partielle Antwort und das Gesamtüberleben konnte auf 21,3 Wochen verlängert werden (Zuniga et al. 2010). Eine plötzliche Unterbrechung der Therapie mit BEV nach einer Tumorprogression könnte also zu einem Rebound-Phänomen und einem vergrößerten tumorassoziierten zerebralen Ödem führen. Um einem Rebound-Phänomen vorzubeugen könnte es deshalb sinnvoll sein die Therapie mit BEV nach einer Tumorprogression fortzusetzen oder die Dosis langsam zu reduzieren (Narita 2013).

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der folgenden Aspekte:

1. Untersuchung des Therapieansprechens refraktärer maligner Gliome unter BEV Therapie anhand folgender Parameter: Veränderung des klinischen Befundes und der Lebensqualität, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben.
2. Identifikation einer klinischer Verbesserung unter der BEV Therapie anhand von: Veränderungen des KPS (KPS zu Beginn der Therapie und bester KPS unter der Therapie), Steroidgebrauch.
3. Bestimmung des Einflusses verschiedener klinischer sowie therapeutischer Faktoren auf die unter 1. genannten Parameter. Gegenstand der Betrachtung waren dabei ausgewählte Einflussgrößen wie die Auswahl der Therapie (Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Irinotecan), die Anzahl der verabreichten BEV Zyklen und der Methylierungsstatus des Promotors des Methylguanin-Methyltransferase-Gens (MGMT).
4. Untersuchung der Häufigkeit aufgetretener akuter und chronischer Nebenwirkungen unter der BEV Therapie.

2 Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Es wurden retrospektiv Daten aller Patienten ausgewertet, die in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von April 2007 bis Ende September 2013 aufgrund eines refraktären malignen Glioms eine Therapie mit BEV (Avastin®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA) erhielten. Im Folgenden wird dargestellt, nach welchen Kriterien das Patientenkollektiv ausgewählt und welche Methoden zur Datenerhebung angewandt wurden. Weiterhin werden klinische und radiologische Kriterien vorgestellt, die zur Beurteilung des Therapieerfolgs herangezogen wurden.

2.1 Stichprobe

2.1.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzte sich aus hausintern diagnostizierten und von extern zur Therapie in Ulm vorgestellten Patienten mit malignen Gliomen zusammen. Vom 18.04.2007 bis zum 30.09.2013 wurden 41 Gliompatienten erfasst, die eine BEV Therapie erhielten. Die Anzahl von 39 Patienten, deren Daten in die endgültige Auswertung eingingen, ergibt sich aus den unten genannten Einschlusskriterien.

2.1.2 Einschlusskriterien

- Behandlung mit BEV alleine oder als Kombinationstherapie mit Irinotecan in der Chemotherapie-Ambulanz der Inneren Medizin III des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von 18.04.2007 bis zum 30.09.2013
- Diagnose/Histologie: refraktäres malignes Gliom WHO Grad III (z.B. anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom oder anaplastisches Oligoastrozytom) oder WHO Grad IV (Glioblastom)
- Therapiedauer: mindestens 2 Zyklen BEV (10mg/kg 14-tägig)
- Vorherige Therapie mit TMZ

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerhebung

Die Basis der erhobenen Daten stellten die Krankenakten sämtlicher Fachrichtungen dar, welche alle wichtigen Patientendaten, histologischen Befunde, Laborwerte, bereits erfolgte Therapiemaßnahmen des Primärtumors und Rezidivtherapien mit aufgetretenen Nebenwirkungen, prätherapeutischen Untersuchungsmethoden und MRT-Aufnahmen des Gehirns und deren Befunde enthielten. Die digitalen Arztbriefe und Befunde wurden über die hausinternen elektronischen Datenspeichersysteme SAP (**S**ystem**a**nalyse und **P**rogrammentwicklung) und PMS (**P**atienten **M**anagement **S**ystem) abgerufen. Beide enthalten interne und externe Arztbriefe, eingescannte Anamnesebögen sowie Befunde aus Labor und Radiologie. Unter Anbetracht aller Dokumente konnte so der gesamte Behandlungsverlauf ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Glioms erfasst werden. Bei 3 Patienten konnte der aktuelle Status nicht erfasst werden (= lost to follow-up).

2.2.2 Definition von Variablen

Vor Beginn der Datenerhebung wurden Variablen festgelegt, die im Hinblick auf die Fragestellung der Arbeit alle Informationen erfassen sollten. Die dabei zentrale unabhängige Variable war die Therapie mit BEV. Die abhängigen Variablen waren das PFS, das PFS6, das Gesamtüberleben und Parameter die zur Erfassung der Lebensqualität dienten. Diese Parameter werden in Kapitel 2.3.4 näher erläutert. Das Ziel der Studie war unter anderem die Identifizierung einer klinischen Verbesserung durch BEV anhand von Änderungen des KPS und Veränderungen des Steroidgebrauchs. Hierzu wurde der KPS zu Therapiebeginn mit dem besten KPS unter der BEV Therapie verglichen.

Der KPS wurde in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: gut – sehr gut (KPS 80 – 100%)
- Gruppe 2: moderat (KPS 60 – 80%)
- Gruppe 3: schlecht (KPS $<$ 60%)

2.2.2.1 Patientenbezogene Daten

Zu den patientenbezogenen Daten zählen das Geburtsdatum und das Geschlecht des Patienten. Ebenso wurde der zuletzt dokumentierte Krankheitsstatus bzw. das Todesdatum erfasst.

2.2.2.2 Erstdiagnose und Tumoreigenschaften

Als Datum der Erstdiagnose wurde auf pathologisch gesicherter Grundlage entweder das Datum der Biopsieentnahme oder das Datum der Operation dokumentiert. Falls zur Feststellung des Datums Arztbriefe herangezogen werden mussten und dort das Datum als Monat/Jahr angegeben wurde, wurde als Tag der Erstdiagnose der Erste Tag des Monats festgelegt. Weiterhin wurde die Histologie, die Lokalisation des Tumors und falls vorhanden der Methylierungsstatus des Promotors des Methylguanin-Methyltransferase-Gens (MGMT) und der Isocitrat-Dehydrogenase 1 und 2 (IDH1/2) erfasst. Um die Lebensqualität des Patienten bei der Erstdiagnose einzuschätzen, wurde vor und nach der Operation/Biopsie der KPS oder der ECOG Performance Status erhoben und die klinische Symptomatik dokumentiert. Zur späteren Beurteilung des Therapieansprechens und möglicher Nebenwirkungen wurden mögliche bestehende Vorerkrankungen und die Begleitmedikation erfasst, wobei besonders auf die Dosis der Kortikosteroide und die Gabe von Antikonvulsiva geachtet wurde.

2.2.2.3 Operation

Es wurde das Operationsdatum oder das Biopsiedatum, sowie die Operationstechnik dokumentiert. Weiterhin wurde erfasst ob es sich um eine komplette Resektion oder eine Teilresektion handelte.

2.2.2.4 Therapie

Es wurden alle Therapiemaßnahmen dokumentiert, die der Therapie mit BEV vorausgingen und die nach der Therapie mit BEV durchgeführt wurden. Erfasst wurden der Beginn und das Ende der Therapie, das Dosierungsschema des entsprechenden Medikaments und die Anzahl der verabreichten Zyklen. Falls eine Strahlentherapie durchgeführt wurde, wurden auch hier der Beginn und das Ende, die Bestrahlungstechnik, die Zielvolumendefinition, die Gesamtdosis und die pro Tag applizierte Einzeldosis sowie die Fraktionierung dokumentiert. Weiterhin wurden die Begleitmedikation unter der Therapie, der KPS oder der ECOG Performance Status, die neurologischen Symptome im Verlauf, Nebenwirkungen der Therapie und die Befunde der MRT Kontrollen erfasst. Akute und chronische Nebenwirkungen wurden in ihrem Schweregrad nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0“ (CTCAE) des National Cancer Institute eingeteilt (U.S. Department of Health and Human Services 2009).

2.2.2.5 Therapie mit Bevacizumab

Bei der Therapie mit BEV wurden zunächst vor Therapiebeginn der KPS oder der ECOG Performance Status, die Begleitmedikation, die neurologischen Symptome und bestehende Nebendiagnosen erfasst. Anschließend wurden die Anzahl der Vortherapien, das Therapieschema, der Beginn und das Ende der Therapie, die Anzahl der Zyklen und die Ursache für einen eventuellen Therapieabbruch dokumentiert. In regelmäßigen Abständen wurden die neurologischen Symptome, die Begleitmedikation, der KPS oder der ECOG Performance Status und Nebenwirkungen unter der Therapie ermittelt. Jedes durchgeführte Kontroll-MRT wurde mit dem radiologischen Befund dokumentiert.

2.2.2.6 Tumorprogression

Als Datum der Tumorprogression wurde entweder das Datum der MRT Kontrolle festgelegt, an dem nach den Macdonald-Kriterien eine Progressive Disease (PD) diagnostiziert wurde oder das Datum, an dem eine eindeutige klinische Verschlechterung festgestellt wurde. Die Beurteilung einer klinischen Verschlechterung erfolgte nach den Macdonald-Kriterien und den RANO Kriterien. Bei einer erneuten Operation wurde das Operationsdatum, die Art der Resektion, die Histologie und wenn vorhanden der Methylierungsstatus des Promotors des MGMT-Gens und der IDH1 und 2 erfasst. Zu jedem Progressionszeitpunkt wurden außerdem der KPS oder der ECOG Performance Status, die Begleitmedikation, die neurologische Symptomatik und neu aufgetretene Nebendiagnosen erfasst.

2.3 Beurteilung des Therapieerfolgs anhand klinischer und radiologischer Kriterien

2.3.1 Macdonald-Kriterien

Der Therapieerfolg maligner Gliome wird anhand klinischer Untersuchungsparameter und anhand des radiologischen Befunds beurteilt. Um die Ergebnisse verschiedener Studien vergleichen zu können ist ein einheitlicher Bewertungsmaßstab nötig. Erstmals wurden 1990 radiologische und klinische Remissionskriterien bei malignen hirneigenen Tumoren publiziert, welche bis heute angewandt werden. Die sogenannten Macdonald-Kriterien beruhen auf der 2-dimensionalen Messung des Tumors in der Ebene der größten Ausdehnung (Macdonald et al. 1990). Sie verwenden ausschließlich die kontrastmittelverstärkte T1 zur Beurteilung des radiologischen Therapieansprechens (Radbruch und Bendszus 2013).

Die Macdonald-Kriterien unterscheiden zwischen:

- Complete Response (CR)
- Partial Response (PR)
- Stable Disease (SD)
- Progressive Disease (PD)

Ein Problem bei der Anwendung der Macdonald-Kriterien ist, dass nur kontrastmittelaufnehmende Tumoranteile gewertet werden. Die Kontrastmittelaufnahme ist jedoch lediglich ein Ausdruck einer gestörten Blut-Hirn-Schranke, welche beispielsweise durch die Änderung der Steroiddosis oder eine antiangiogene Therapie beeinflusst werden kann (Wen et al. 2010; Watling et al. 1994). Die Remissionskriterien nach Macdonald sind in Tabelle 3, S.22 dargestellt.

Tabelle 3. Remissionskriterien nach Macdonald. (Macdonald et al. 1990)

Response	Kriterien
Complete Response	**alle** der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: komplette Rückbildung aller kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteile nachweisbar über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen; keine neuen Läsionen; keine Kortikosteroideinnahme; stabiler oder verbesserter klinischer Befund
Partial Response	**alle** der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: ≥ 50% Reduktion der Summe der Flächenmaße des kontrastmittelaufnehmenden Tumors im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nachweisbar über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen; keine neuen Läsionen; keine Kortikosteroideinnahme; stabiler oder verbesserter klinischer Befund
Stable Disease	**alle** der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein: die Kriterien für CR, PR oder PD sind nicht erfüllt; stabiler klinischer Befund
Progressive Disease	**eines** der folgenden Kriterien muss erfüllt sein: ≥ 25% Zunahme der Summe der Flächenmaße des kontrasmittelaufnehmenden Tumors; jede neue nachweisbare Läsion; Verschlechterung des klinischen Befundes

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (Radbruch und Bendszus 2013)

2.3.2 Pseudoprogression

Als Pseudoprogression wird die fehlerhafte Interpretation eines neu aufgetretenen Kontrastmittelenhancements als Tumorprogression bezeichnet. „20–30% der Patienten zeigen nach einer Radiochemotherapie [mit TMZ] ein vermehrtes Enhancement, das wieder verschwindet, ohne dass die Therapie umgestellt worden wäre“ (Radbruch und Bendszus 2013). Dies geschieht meist innerhalb der ersten 12 Wochen nach Ende der Strahlentherapie. Eine Pseudoprogression kann mit einer Verschlechterung der klinischen Symptome einhergehen und kommt, wie bereits in Kapitel 1.2.1 erwähnt, häufiger bei Patienten mit einem methylierten MGMT Promotor vor (Brandes et al. 2008). Die pathophysiologischen Mechanismen der Pseudoprogression sind ungeklärt, jedoch könnte eine durch die Strahlentherapie verursachte und durch TMZ verstärkte Störung der Blut-Hirn-Schranke

ursächlich sein (Brandsma und van den Bent 2009; Chamberlain et al. 2007; Taal et al. 2008).

2.3.3 RANO Kriterien

Die RANO Kriterien, welche in Tabelle 4, S.23 dargestellt sind, übernehmen die Macdonald-Kriterien größtenteils. Die Einteilung in CR, PR, SD und PD sowie die Ausmessung der Läsionen auf der kontrastverstärkten T1w Aufnahme bleiben unverändert. „Die wichtigste Neuerung durch die RANO-Kriterien ist die Einbeziehung von T2w Sequenzen in die Beurteilung des Therapieansprechens“ (Radbruch und Bendszus 2013). Mit zunehmendem Einsatz antiangiogener Medikamente konnte man beobachten, dass einige maligne Gliome ein überwiegend infiltratives Tumorwachstum aufwiesen ohne eine begleitende Störung der Blut-Hirn-Schranke. Diese Form der Tumorprogression kann mit den Macdonald-Kriterien nicht erfasst werden (Norden et al. 2008). Eine Subgruppe von Patienten, die initial einen Rückgang der Kontrastmittelaufnahme auf T1w Bildern gezeigt hatten, wiesen kurz darauf eine Ausweitung der T2-Hyperintensitäten auf. Dieses Phänomen wird T2-Progress genannt.

Tabelle 4. RANO-Kriterien. Abkürzungen: RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, FLAIR: "fluid-attenuated inversion recovery". [1] im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nachweisbar über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen, [2] ein progressiver Befund liegt vor, wenn dieses Kriterium erfüllt ist, [3] eine alleinige Zunahme der Kortikosteroide wird bei der Klassifizierung einer Tumorprogression nicht berücksichtigt, wenn der klinische Befund sich nicht verschlechtert.

Kriterien	CR	PR	SD	PD
T1 kontrastmittel-aufnehmende Läsion	keine	≥ 50% Reduktion der Summe der Flächenmaße des kontrastmittel-aufnehmenden Tumors[1]	< 50% Reduktion aber < 25% Zunahme Zunahme der Summe der Flächenmaße des kontrasmittel-aufnehmenden Tumors	≥ 25% Zunahme der Summe der Flächenmaße des kontrasmittel-aufnehmenden Tumors[2]
T2/FLAIR	stabil oder ↓	stabil oder ↓	stabil oder ↓	↑[2]
neue Läsion	keine	keine	keine	vorhanden[2]
Kortikosteroide	keine	stabil oder ↓	stabil oder ↓	NA[3]
klinischer Befund	stabil oder ↑	stabil oder ↑	stabil oder ↑	↓[2]
erforderliche Kriterien	**alle**	**alle**	**alle**	**eines** der Kriterien muss erfüllt sein

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (Wen et al. 2010)

Bei den RANO-Kriterien handelt es sich um eine „laufende Arbeit“ („work in progress“) der Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. Die RANO-Kriterien werden zwar immer häufiger in die klinische Praxis einbezogen, den Macdonald-Kriterien kommt jedoch in der klinischen Praxis immer noch eine größere Bedeutung zu. Aus diesem Grund

wird der radiologische Prozess in der vorliegenden Arbeit nach den gängigen Macdonald-Kriterien definiert.

Die Beurteilung des Vorliegens einer klinischen Tumorprogression unter der BEV Therapie beruht auf den Richtwerten der Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group (RANO Kriterien) (Wen et al. 2010). Demzufolge obliegt die Einschätzung einer klinischen Verschlechterung dem behandelnden Arzt. Als Richtwerte für eine Verschlechterung können jedoch gelten:

- eine Verschlechterung des KPS von 100 oder 90 auf 70 oder weniger
- eine Verschlechterung des KPS um mehr als 20 von einem Ausgangswert von 80 oder weniger
- jede Verschlechterung des KPS von einem Ausgangswert von 50 oder weniger über mehr als 7 Tage

Die klinische Verschlechterung muss dem Tumorwachstum zugeschrieben werden können und darf nicht durch andere Ursachen, wie Nebenwirkungen von Medikamenten, Krampfanfällen oder Infektionen, verursacht sein (Wen et al. 2010).

2.3.4 Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität

Die Lebensqualität stellt einen wichtigen Marker des Therapieerfolgs in klinischen Studien dar. Die am häufigsten angewandten Skalen um die Lebensqualität und den funktionellen Status von Patienten mit malignen Gliomen zu klassifizieren sind der KPS und der ECOG Performance Status (Karnofksy und Burchenal 1949; Oken et al. 1982). Bei dem KPS handelt es sich um eine Skala, die von maximal 100 Prozent (keinerlei Einschränkung) bis 0 Prozent (Tod) reicht. Eine Abstufung erfolgt in 10-Punkte-Schritten. Der KPS bezieht die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung des Patienten in die Bewertung mit ein. Ziel ist die Evaluation der Lebensqualität (Schag et al. 1984). Auch der ECOG Performance Status wird in der klinischen Praxis häufig verwendet. Der ECOG Performance Status reicht von 0 (keinerlei Einschränkung) bis 5 (Tod). In Studien konnte eine hohe Korrelation zwischen den beiden Skalen gezeigt werden (Conill et al. 1990). In der Praxis werden die Skalen daher häufig ineinander umgerechnet. Um den Allgemeinzustand und die Lebensqualität der Patienten vergleichen zu können wurde als einheitlicher Bewertungsmaßstab der KPS gewählt. Die beiden Skalen wurden nach dem in Tabelle 5, S.25 dargestellten Schema ineinander umgewandelt.

Tabelle 5. Karnofsky Performance Status - ECOG Performance Status. Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Karnofsky Performance Status (%)		ECOG Performance Status	
100	Normalzustand; keine Beschwerden; keine Zeichen einer manifesten Erkrankung	**0**	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
90	Fähig zu normaler Aktivität; kaum oder geringe Krankheitssymptome		
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung möglich; Krankheitssymptome vorhanden	**1**	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit; arbeitsunfähig; Selbstversorgung		
60	Einige Hilfestellung nötig; selbstständig in den meisten Bereichen	**2**	Gehfähig; Selbstversorgung; arbeitsunfähig; ≥ 50% der Wachzeit mobil
50	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe wird oft in Anspruch genommen		
40	Bettlägerig; qualifizierte Hilfe erforderlich	**3**	Begrenzte Selbstversorgung; arbeitsunfähig; ≥ 50% der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
30	Schwer krank; Hospitalisation erforderlich		
20	Schwer krank; intensive medizinische Maßnahmen erforderlich	**4**	Pflegebedürftig; keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
10	Moribund; Krankheit schreitet schnell fort		
0	Tod	**5**	Tod

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (Karnofksy und Burchenal 1949 ; Verger et al. 1992)

2.4 Statistik

Die statistische Analyse der demographischen Grundlagen und der klinischen Ergebnisse basiert auf der Grundlage der Daten, die bis zum 30.09.2013 erhoben und ergänzt wurden. Die erhobenen Daten wurden zunächst tabellarisch in Excel gespeichert und in das Statistik Programm „IBM SPSS Statistics Version 21“ übertragen. In der deskriptiven Auswertung wurden Häufigkeiten, Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen bestimmt. Die Überlebenskurven und die Diagramme für das progressionsfreie Überleben wurden nach der Methode von Kaplan-Meier geschätzt. Als Verfahren für die Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche wurde der Logrank-Test gewählt. Das Patientenkollektiv wurde zusätzlich nach ihrem MGMT Methylierungsstatus und nach dem Therapieschema in Gruppen unterteilt. Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen zwei unverbundenen Stichproben mit kontinuierlichen Daten wurde als nicht parametrischer Test mit zwei Variablen der Mann-Whitney-U-Test gewählt. Als Rangsummentest für zwei verbundene Stichproben wurde der Wilcoxon-Rangsummentest gewählt. Für den Vergleich der Behandlungseffekte oder der Nebenwirkungshäufigkeiten bei unverbundenen Stichproben mit binären Daten wurde der Exakter Test nach Fisher angewandt. Eine Übersicht der verwendeten statistischen Testverfahren ist in Tabelle 6, S.26 dargestellt.

Tabelle 6. Verwendete statistische Testverfahren.

Statistischer Test	Beschreibung
Logrank-Test	Test zur Überlebenszeitanalyse zum Vergleich von zwei und mehr unabhängigen Gruppen
Mann-Whitney-U-Test	Nichtparametrisches statistisches Verfahren zur Überprüfung, ob sich die zentrale Tendenz in zwei **unabhängigen** Gruppen (oder Stichproben) unterscheidet. Die abhängige Variable soll mindestens ordinalskaliert sein. Eine Normalverteilung wird nicht vorausgesetzt.
Wilcoxon-Rangsummentest	Nichtparametrisches statistisches Verfahren zur Überprüfung, ob sich die zentrale Tendenz in zwei **verbundenen** Gruppen (oder Stichproben) unterscheidet. Geeignet für ordinale oder kontinuierliche Daten. Eine Normalverteilung der Daten wird nicht vorausgesetzt.
Exakter Test nach Fisher	Geeignet für binäre Daten in unverbundenen Stichproben (2 × 2 Tafel) zum Vergleich der Behandlungseffekte oder Nebenwirkungshäufigkeiten in zwei unabhängigen Stichproben mit zwei dichotomen Gesamtheiten.

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (Du Prel et al. 2009)

In konfirmatorischen Studien werden Nullhypothesen und Alternativhypothesen formuliert, die mithilfe von statistischen Testverfahren verworfen oder beibehalten werden. Der p-Wert (Signifikanzwert) ist eine Kennzahl zur Auswertung der statistischen Tests. Er steht in enger Beziehung zu dem Signifikanzniveau (α), welches in der vorliegenden Arbeit auf $\alpha = 0{,}05$ festgelegt wurde. Ist der p-Wert kleiner als das vorher gewählte Signifikanzniveau, dann gilt das Ergebnis als statistisch signifikant. Ein kleiner p-Wert bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass der Unterschied alleine dem Zufall zugeschrieben werden kann, sehr gering ist. Die Nullhypothese kann verworfen und die Alternativhypothese angenommen werden.

2.4.1 Definitionen von Endpunkten und Überlebenszeiten

Für jedes Ereignis wurde das Datum notiert, sodass bestimmte Endpunkte festgelegt werden und Überlebenszeiten berechnet werden konnten. Trat das Ereignis nicht ein, wurden die Patienten nach dem Zeitpunkt des letzten verfügbaren Arztbriefes oder, falls sie verstorben waren, mit dem Todesdatum als zensiert betrachtet.

2.4.1.1 Gesamtüberleben

Bei Patienten, die verstarben, wurde das Todesdatum als Ereignis definiert. Patienten, die bei Abschluss der Datenerhebung lebten wurden zum 30.09.2013 als zensiert gewertet.

2.4.1.2 Progressionsfreies Überleben

Als progressionsfreies Überleben wurde der Zeitraum von Beginn der Therapie bis zur klinischen oder radiologischen Manifestation einer Tumorprogression festgelegt.

3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden retrospektiven Studie dargestellt und es wird über die statistische Auswertung der Daten berichtet.

3.1 Patientencharakteristika

In der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm wurden in der Zeit vom 18.04.2007 bis zum 30.09.2013 41 Gliompatienten erfasst, die eine BEV Therapie erhielten. Bei allen Patienten wurde vor Therapiebeginn mit BEV ein refraktäres malignes Gliom WHO Grad III (z.B. anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligodendrogliome oder anaplastische Oligoastrozytome) oder WHO Grad IV (z.B. Glioblastom) diagnostiziert. Nach Ausschluss der Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, ergab sich ein Patientenkollektiv von 39 Patienten. Zwei der 41 erfassten Patienten gehen nicht in die Analysen zur BEV Therapie ein, da sie nur einen Zyklus BEV erhielten. Aufgrund der sehr kurzen Therapiedauer kann bei diesen Patienten keine Aussage über das Therapieansprechen und Wirksamkeit der BEV Therapie gemacht werden. Von den 39 Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, erhielten Patienten (74,4%) eine Monotherapie mit BEV (10mg/kg Körpergewicht 14-tägig). 10 Patienten (25,6 %) erhielten eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan.

Die Tabelle 7, S.28 zeigt eine umfassende Übersicht über die demographischen sowie über die klinischen Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Im Folgenden soll diese Tabelle näher beschrieben und erläutert werden.

Tabelle 7. Detaillierte Darstellung des Kollektivs. Abkürzungen: BEV: Bevacizumab, max.: Maximalwert, min.: Minimalwert, N/A: nicht verfügbar (engl. not available); n: Anzahl der Patienten. [a] Falls Variablen fehlende Werte aufweisen, so steht die zugrunde gelegte Fallzahl nach dem Namen der jeweiligen Variable in Klammern, [b] Falls die Summe der einzelnen Spalten nicht 100% ergibt, liegen Rundungsungenauigkeiten vor.

Merkmal[a]	**Patienten (n)**	**Prozent (%)[b]**
Anzahl der Patienten	39	100
Geschlecht		
männlich	27	69
weiblich	12	31
Alter (Jahre) zu Beginn der BEV Therapie		
Median	51	
(min.; max.)	(28; 77)	
Histologie zu Beginn der BEV Therapie		
Glioblastom WHO Grad IV	35	90
Gliosarkom WHO Grad IV	1	3
Anaplastisches Astrozytom WHO Grad III	1	3
Anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III	2	5
MGMT Methylierungsstatus zu Beginn der BEV Therapie (n=18)		
positiv	10	56
negativ	8	44
Mediane Dauer von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn mit BEV, Tage (Monate)	523 (17)	
Anzahl vorheriger Chemotherapien (n=38)		
Median	3,5	
(min.; max.)	(1; 7)	
1-3	8	21
≥ 3	30	79
Rezidive vor Beginn der BEV Therapie		
Median	2	
(min.; max.)	(1; 7)	
Karnofsky Performance Status zu Beginn der BEV Therapie		
Gruppe 1: gut - sehr gut (KPS 80 - 100%)	21	54
Gruppe 2: moderat (KPS 60 - 80%)	11	28
Gruppe 3: schlecht (KPS < 60%)	7	18
Einnahme von Begeitmedikamenten zu Beginn der BEV Therapie		
Antikonvulsiva	26	67
Antikoagulativa	3	8
Kortikosteroide	25	64
Monotherapie oder Kombinationstherapie		
Monotherapie BEV	29	74
Kombinationstherapie BEV und Irinotecan	10	26
Anzahl der BEV Zyklen		
Median	7	
(min.; max.)	(2;55)	

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Innerhalb des Patientenkollektivs waren 27 (69,2%) Patienten männlich und 12 (30,8%) Patienten weiblich. Das mediane Alter des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose betrug 50 Jahre (Mittelwert 48,0 mit einer Standardabweichung von 13,1). Die Altersspanne lag zwischen 22 und 77 Jahren. Das mediane Alter des untersuchten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Therapie mit BEV betrug 51 Jahre. (Mittelwert 50,6 mit einer Standardabweichung von 12,2). Die Altersspanne lag zwischen 28 und 77 Jahren.

3.1.2 Histologischer Subtyp bei Erstdiagnose

Den histologischen Subtyp betreffend wurde bei Erstdiagnose bei 25 (64,1%) Patienten ein WHO Grad IV Gliom diagnostiziert (24 (61,5%) Patienten mit einem Glioblastom und 1 (2,6%) Patient mit einem Gliosarkom). 7 (17,9%) Patienten hatten einen WHO Grad III Tumor (5 (12,8%) Patienten mit einem Astrozytom, 1 (2,6%) Patient mit einem Oligodendrogliom und 1 (2,6%) Patient mit einem Oligoastrozytom). Bei den restlichen 7 (17,9%) Patienten wurde bei Erstdiagnose ein WHO Grad II Tumor diagnostiziert (4 (10,3%) dieser Patienten mit einem Astrozytom, 2 (5,1%) Patienten mit einem Oligodendrogliom und 1 (2,6%) Patient mit einem Oligoastrozytom). Eine Zusammenfassung des Histologischen Subtyps ist in Abbildung 1, S.30 dargestellt.

3.1.3 Histologischer Subtyp zu Beginn der Bevacizumab Therapie

Zum Zeitpunkt der Therapie mit BEV lag bei allen Patienten ein malignes refraktäres Gliom WHO Grad III oder WHO Grad IV vor. Bei 35 (89,7%) Patienten wurde ein Glioblastom WHO Grad IV diagnostiziert. Ein (2,6%) Patient hatte ein Gliosarkom WHO Grad IV. Bei 2 (5,1%) Patienten wurde ein anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III diagnostiziert. Ein (2,6%) weiterer Patient hatte ein anaplastisches Astrozytom WHO Grad III. (Abbildung 2, S.30)

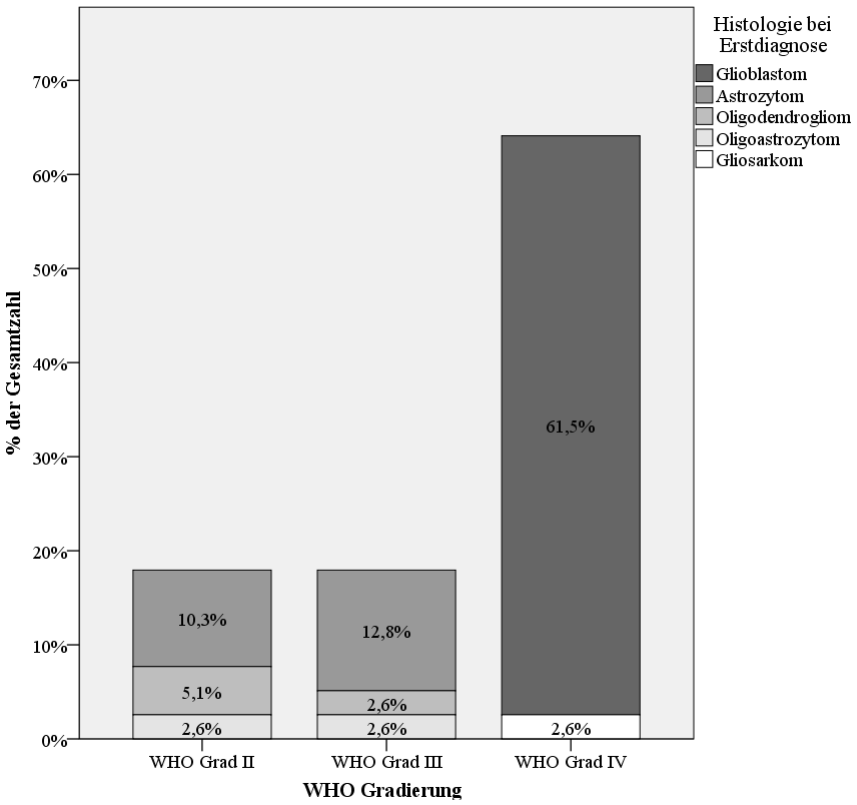

Abbildung 1. Häufigkeitsverteilung des histologischen Subtyps bei Erstdiagnose. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) Abkürzungen: WHO: World Health Organization

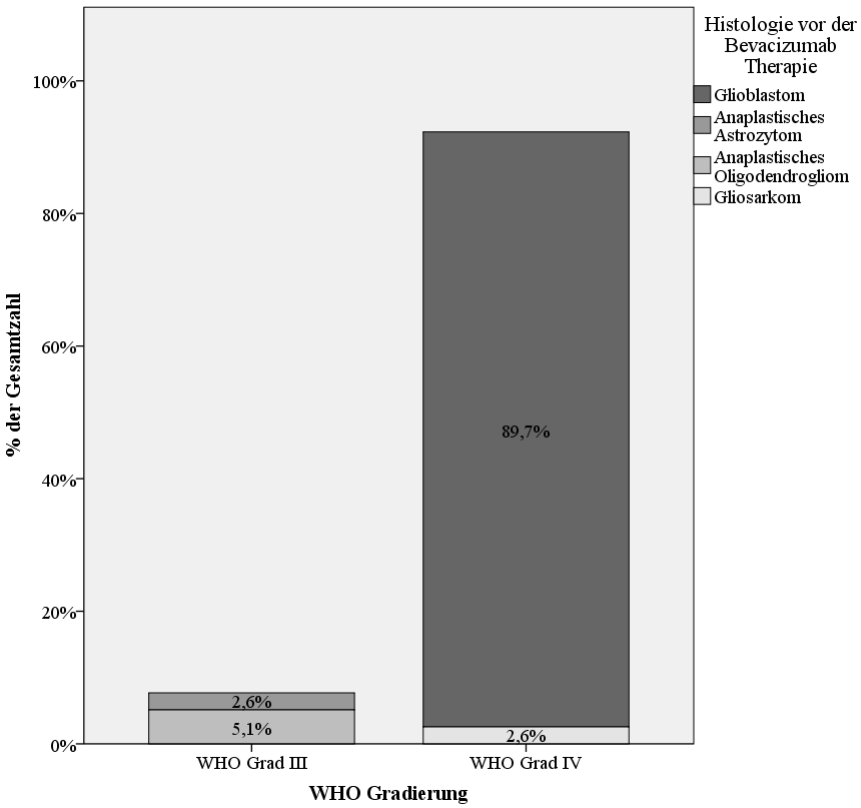

Abbildung 2. Häufigkeitsverteilung des histologischen Subtyps vor der BEV Therapie. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) Abkürzungen: BEV: Bevacizumab, WHO: World Health Organization

3.1.4 MGMT Methylierungsstatus

Bei 18 der untersuchten Patienten lag zum Zeitpunkt des Beginns der BEV Therapie ein Befund des Methylierungsstatus des Promotors der O^6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-DNA vor. Bei 10 (55,6%) der 18 Patienten war der MGMT-Promotor methyliert. Bei den restlichen 8 (44,4%) Patienten war der MGMT Methylierungsstatus negativ.

3.1.5 Vortherapie

Die mediane Dauer von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn mit BEV lag bei 523 Tagen (17,2 Monate). Alle Patienten wurden vor der BEV Therapie zunächst mit mindestens einer weiteren Therapie behandelt. Die Anzahl der Rezidive vor der BEV Therapie betrug im Median 2. Das Minimum lag bei 1 Rezidiv, das Maximum bei 7 Rezidiven. Der Median der Anzahl der Therapien vor BEV betrug 5 Therapien: 20 (51,3%) Patienten erhielten zwischen 1 und 5 Therapien vor der BEV Therapie, 17 (43,6%) Patienten wurden mit mehr als 5 Therapien vorbehandelt, bei 2 Patienten konnte man aufgrund fehlender Unterlagen keine Aussage über die Anzahl der Vortherapien treffen. 32 (82,1%) Patienten wurden vor der BEV Therapie mindestens einmal operiert. Bei 7 (17,9%) Patienten wurde lediglich eine Biopsie durchgeführt. Die Anzahl vorheriger Chemotherapien betrug im Median 3,5. 30 (78,9%) Patienten erhielten vor der BEV Therapie drei oder mehr Chemotherapien. Alle 39 Patienten erhielten zuvor mindestens eine Chemotherapie mit TMZ. In den meisten Fällen (33 Patienten) erhielten die Patienten vor der Behandlung mit BEV eine kombinierte Radiochemotherapie mit TMZ. Alle Patienten erhielten vor der BEV Therapie eine Radiotherapie der betroffenen Hirnregion. 22 (56,4) Patienten erhielten eine Bestrahlung vor der BEV Therapie. 15 (38,5%) Patienten erhielten 2 Bestrahlungen und 2 (5,1%) Patienten erhielten 3 Bestrahlungen vor der BEV Therapie. Als Zusammenfassung sind in Tabelle 8, S.32 die Häufigkeiten der verabreichten Vortherapien vor der durchgeführten BEV Therapie angegeben.

Tabelle 8. Vortherapien. Abkürzungen: ACNU: Nimustin, BEV: Bevacizumab, Celebrex®: Celecoxib, CCNU: Lomustin, Glivec®: Imatinib, max.: Maximalwert, min.: Minimalwert, N/A: nicht verfügbar (engl. not available), n: Anzahl der Patienten, PCV: Procarbazin, Lomustin, Vincristin, TMZ: Temozolomid, VM26: Teniposid. [a] Falls Variablen fehlende Werte aufweisen, so steht die zugrunde gelegte Fallzahl nach dem Namen der jeweiligen Variable in Klammer, [b] Falls die Summer der einzelnen Spalten nicht 100% ergibt, liegen Rundungsungenauigkeiten vor.

Vortherapien[a]	**Patienten (n)**	**Prozent (%)[b]**
Anzahl der Therapien vor Beginn der BEV Therapie		
Median	5	
(min.; max.)	(2; 11)	
Anzahl der Operationen vor Beginn der BEV Therapie		
0	7	18
1	16	41
2	12	31
3	4	10
Anzahl der Radiotherapien vor Beginn der BEV Therapie		
1	22	56
2	15	39
3	2	5
Anzahl der Chemotherapien vor Beginn der BEV Therapie (n=38)		
Median	3,5	
(min.; max.)	(1; 7)	
1-3	8	21
≥ 3	30	79
Kombinierte Radiochemotherapie		
mit Temozolomid	33	85
mit ACNU	1	3
mit Enzastaurin	1	3
Monochemotherapie mit		
Temozolomid (5/28-Tage Schema)	35	90
Temozolomid (one week on/one week off)	25	64
Temozolomid metronomisch	2	5
Caelyx	3	8
Carboplatin	1	3
CCNU	1	3
PCV	2	5
Kombinationschemotherapie mit		
TMZ/Caelyx	5	13
TMZ/Celebrex®	1	3
TMZ/Cilenglitide	1	3
ACNU/VM26	5	13
Glivec®/Hydroxyurea	4	10

3.1.6 Karnofsky Performance Status

Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität der Patienten wurde zu Beginn der Therapie mit BEV der jeweilige KPS ermittelt. 21 (53,9%) Patienten zeigten einen KPS von 80% oder höher. Bei 11 (28,2%) Patienten lag der KPS zwischen 60% und 80%. 7 (17,9%) Patienten hatten zu Beginn der BEV Therapie einen KPS von kleiner 60%. Bei einem Median von 80% lag der minimale KPS im untersuchten Patientengut bei 40%, der maximale bei 100%. (Tabelle 9, S.33)

Tabelle 9. Karnofsky Performance Status vor Beginn der Bevacizumab Therapie. Abkürzungen: KPS: Karnofsky Performance Status. [a] Falls die Summe der einzelnen Spalten nicht 100% ergibt, liegen Rundungsungenauigkeiten vor.

Karnofsky Performance Status	Patienten (n)	Prozent (%)[a]
Gruppe 1: gut - sehr gut (KPS 80 - 100%)	21	54
Gruppe 2: moderat (KPS 60 - 80%)	11	28
Gruppe 3: schlecht (KPS < 60%)	7	18

3.1.7 Medikamenteneinnahme vor Beginn der Bevacizumab Therapie

Zu Beginn der BEV Therapie nahmen 26 (66,7%) Patienten Antikonvulsiva aufgrund einer symptomatischen Epilepsie ein. 3 (7,7%) der Patienten nahmen Antikoagulativa ein. Wie bereits erwähnt, dient die Erfassung der Veränderung der Kortikosteroiddosis der Beurteilung des Therapieansprechens. Deshalb wurde in regelmäßigen Abständen die Dosis der Kortikosteroide dokumentiert. Zu Beginn der BEV Therapie nahmen 25 (64,1%) Patienten Kortikosteroide ein. 14 (35,9%) Patienten benötigten keine Kortikosteroide. Die mediane Tagesdosis der Kortikosteroide lag zu diesem Zeitpunkt bei 2 mg Dexamethason/Tag (Mittelwert 5,9 mg/Tag mit einer Standardabweichung von 8,3). Die maximale Dosis betrug 32 mg Dexamethason/Tag (Abbildung 3, S. 34).

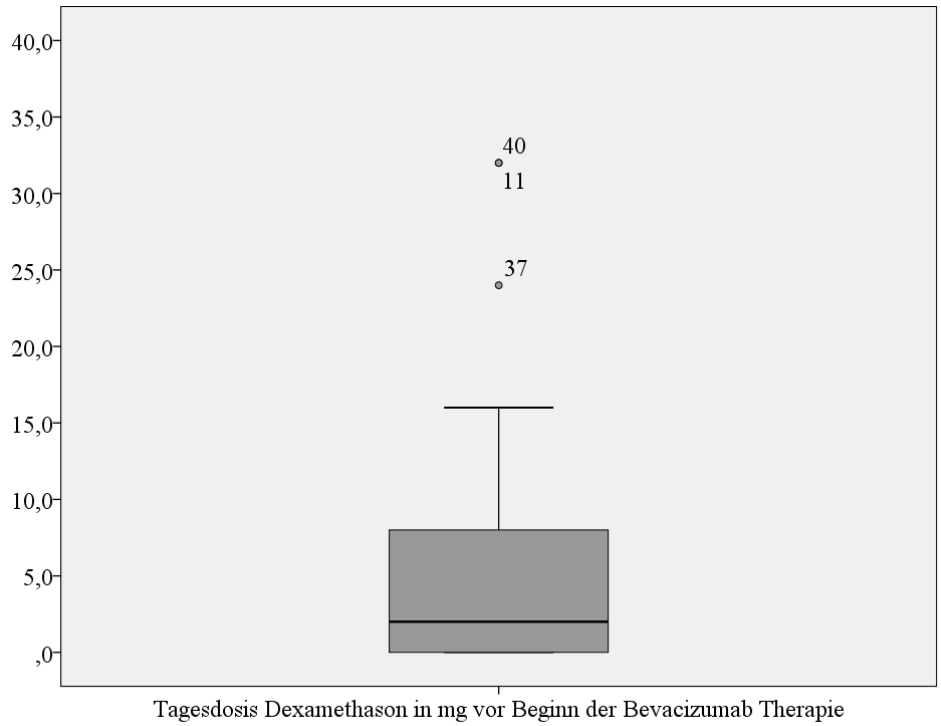

Abbildung 3. Kortikosteroiddosis zu Beginn der BEV Therapie. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) Abkürzungen: BEV: Bevacizumab

3.1.8 Therapieschema

Von den 39 Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, erhielten 29 Patienten (74,4%) eine Monotherapie mit BEV (10mg/kg Körpergewicht 14-tägig). 10 Patienten (25,6 %) erhielten eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan. Von den 10 Patienten, die mit der genannten Kombinationstherapie behandelt wurden, erhielten alle 10 mg/kg Körpergewicht BEV alle 14 Tage. Zusätzlich erhielten die 10 Patienten entweder 125 mg/m^2 Irinotecan 14-tägig (15,4%) oder 340mg/m^2 Irinotecan 14-tägig, falls sie zu Beginn der Therapie Enzym-induzierende Antikonvulsiva einnahmen.

3.2 Therapieansprechen

3.2.1 Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit ab der Diagnose eines malignen Glioms WHO Grad III oder WHO Grad IV betrug im untersuchten Patientenkollektiv (n=39) 23,9 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 89,7% (n=32), die 2-Jahres-Überlebensrate bei 48,7% (n=19). (Abbildung 4, S.35)

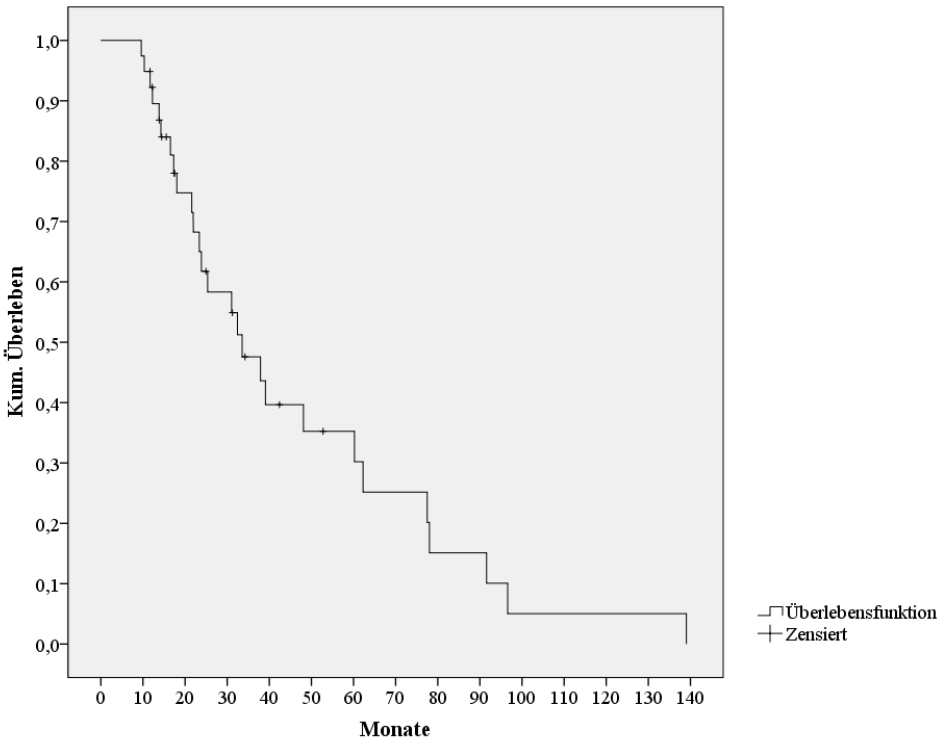

Abbildung 4. Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ab der Diagnose eines malignen Glioms WHO Grad III oder WHO Grad IV (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) Abkürzungen: WHO: World Health Organization

3.2.2 Therapiedauer und Anzahl der Zyklen

Im Median dauerte die Therapie mit BEV (mit oder ohne zusätzliche Irinotecan Gabe) 12,5 Wochen. Die minimale Therapiedauer betrug 4 Wochen, die maximale Therapiedauer 69 Wochen (15,9 Monate). 9 (23,1%) Patienten wurden für mindestens 6 Monate mit BEV behandelt. (Tabelle 10, S.36) Die Anzahl der verabreichten Zyklen variierte zwischen 2 und 55 Zyklen. Der Median lag bei 7 Zyklen.

Tabelle 10. Therapiedauer. Abkürzungen: max.: Maximalwert, min.: Minimalwert, n: Anzahl der Patienten

	Patienten (n)	Prozent (%)
Therapiedauer in Wochen		
Median	12,5	
(min.; max.)	(4; 69)	
Anzahl der Patienten deren Therapiedauer ≥ 6 Monate betrug	9	23

3.2.3 Gesamtüberleben nach Beginn der Bevacizumab Therapie

Die mediane Überlebensdauer nach Beginn der Therapie mit BEV betrug für das Gesamtkollektiv 6,4 Monate (min.: 1 Monat, max.: 27 Monate). Der Mittelwert belief sich auf 8,6 Monate. Die 6-Monate-Überlebensrate lag dabei bei 64,7%, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 18,2% (Abbildung 5, S.36). Zum Zeitpunkt der Analyse (September 2013) waren von 39 Patienten 27 (69,2%) verstorben [20 Männer (74,1%) und 7 Frauen (25,9%)]. Bezogen auf die unterschiedlichen Histologien waren innerhalb der Gruppe der Glioblastome 23 (65,7%) der 35 Patienten verstorben. Von den Patienten mit einem anderen malignen Gliom (z.B. anaplastisches Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom, oder anaplastisches Oligoastrozytom) waren alle 4 (100%) Patienten zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorben.

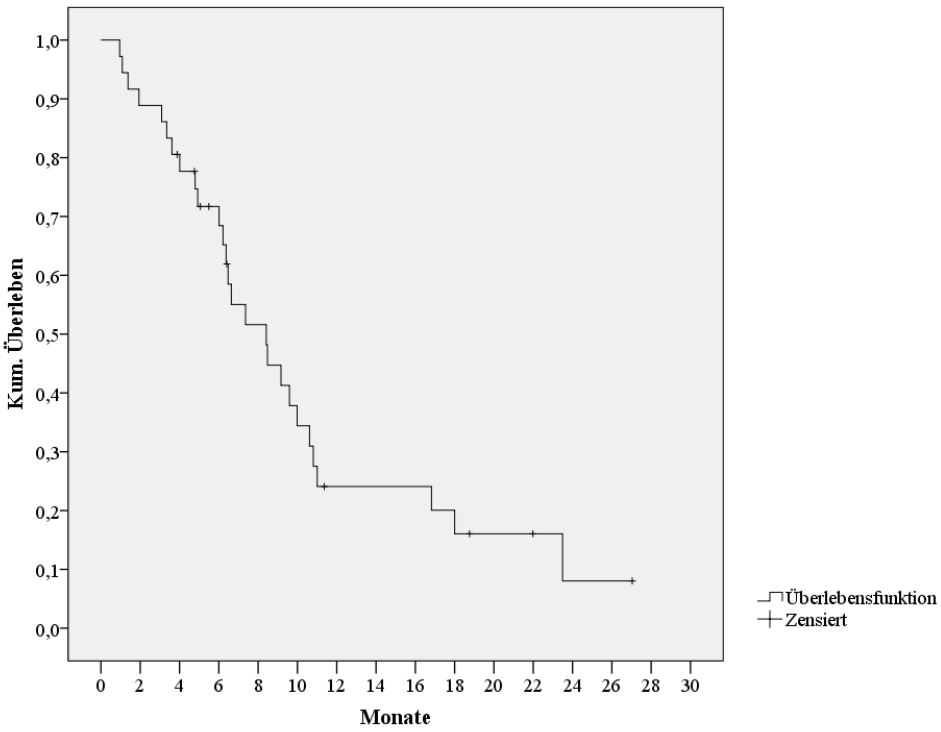

Abbildung 5. Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach Beginn der BEV Therapie. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) Abkürzungen: BEV: Bevacizumab

3.2.4 Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben aller evaluierten Patienten betrug 20,7 Wochen oder 4,8 Monate. Das längste progressionsfreie Überleben betrug 27 Monate, das kürzeste progressionsfreie Überleben betrug 0,5 Monate (Abbildung 6, S.37). Das PFS6 betrug in dem untersuchten Patientenkollektiv 31,4%. Das bedeutet, dass 31,4 % der Patienten ein progressionsfreies Überleben von mindestens 6 Monaten aufwiesen.

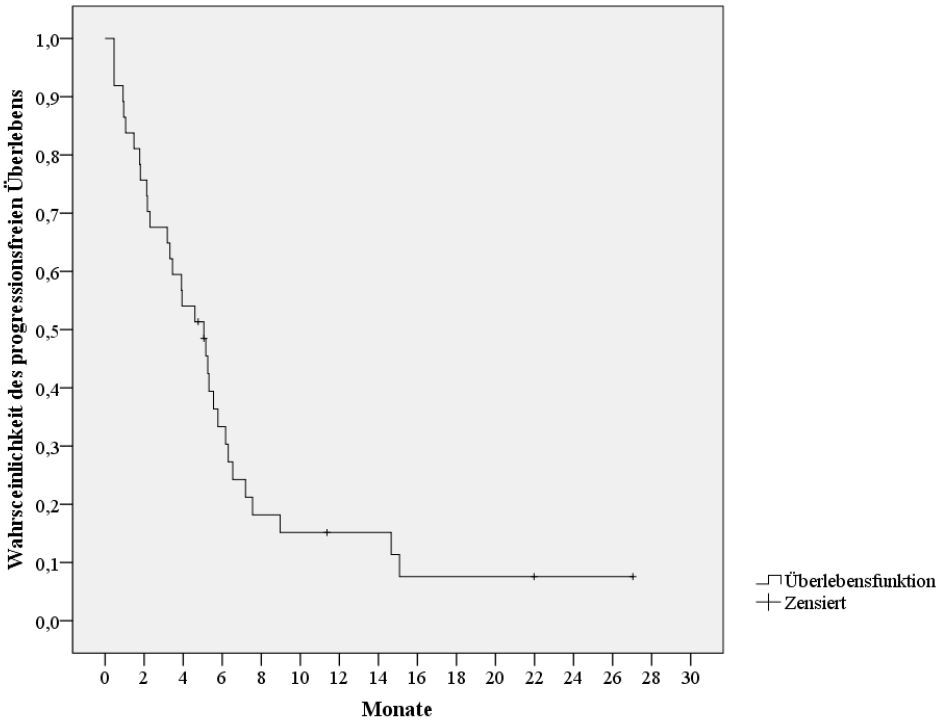

Abbildung 6. Kaplan-Meier-Kurve für das PFS des untersuchten Patientenkollektivs unter BEV. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) Abkürzungen: BEV: Bevacizumab, PFS: Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival)

3.2.5 Veränderung der Lebensqualität

Unter der Therapie mit BEV wiesen 29 (74,4%) Patienten eine stabile Neurologie auf. Das bedeutet, dass sich die Krankheitssymptome, die durch das Gliom verursacht wurden nicht veränderten. Bei 8 (20,5%) Patienten kam es sogar zu einer Besserung der tumorbedingten Beschwerden. Nur bei 2 (5,1%) Patienten kam es zu einer Verschlechterung der Krankheitssymptome. Wie bereits in Kapitel 3.1 erwähnt, zeigten 21 (53,9%) Patienten zu Beginn der Therapie einen KPS von 80% oder höher. 30,8% der Patienten wiesen eine Verbesserung des KPS während der Behandlung mit BEV auf (Gruppenwechsel in eine bessere KPS Gruppe). Bei weiteren 22 (56,4%) Patienten blieb der KPS stabil. Nur bei 5 (12,8%) Patienten kam es zu einer Verschlechterung des KPS. Mit dem Wilcoxon-

Rangsummentest für zwei verbundene Stichproben wurde untersucht, ob es unter der Therapie zu einer signifikanten Veränderung des KPS kam. Verglichen wurde der KPS zu Beginn der Therapie mit dem KPS unter der BEV Therapie. Der Unterschied war signifikant (p=0,007), was bedeutet, dass es zu einer signifikanten Verbesserung des KPS unter der BEV Therapie kam.

3.2.6 Veränderung der Steroiddosis

Die Veränderung der Steroiddosis ist ein weiterer wichtiger Marker für das Therapieansprechen. Im Durchschnitt konnte die Steroiddosis der Patienten unter der Therapie mit BEV um 28,6% gesenkt werden. Bei 20 (51,3%) Patienten war die Steroiddosis unter der BEV Therapie stabil. Eine Reduktion der Kortikosteroiddosis konnte bei 15 (38,5%) der behandelten Patienten erreicht werden. Bei 4 dieser 15 Patienten konnten die Kortikosteroide sogar ganz abgesetzt werden. Zu einer Zunahme der Steroiddosis kam es bei 4 (10,3%) Patienten. Um zu analysieren, ob es unter der Therapie zu einer signifikanten Abnahme der Steroiddosis kam, wurde die Steroiddosis zu Beginn der Therapie mit der Steroiddosis kurz vor Ende der Therapie mit BEV verglichen. Im Wilcoxon-Rangsummentest zeigte sich ein signifikanter (p=0,001) Unterschied.

3.2.7 Ansprechen MRT

Unter der Therapie mit BEV konnte bei 24 (61,5%) Patienten eine vorübergehende Größenabnahme/Größenregredienz der Tumoranteile im MRT beobachtet werden.

3.2.8 Ursachen für das Therapieende

Zum Zeitpunkt der Analyse (September 2013) wurde die Therapie mit BEV bei 6 (15,4%) Patienten fortgeführt. Bei den restlichen 33 (84,6%) Patienten wurde die Therapie beendet. Ursächlich für das Ende der Therapie mit BEV war bei 24 (61,6%) Patienten die Diagnose eine PD im MRT. Bei 7 (17,9%) Patienten wurde die Therapie aufgrund einer klinischen Krankheitsprogression beendet und 2 (5,1%) der Patienten verstarben unter der Therapie mit BEV.

3.3 Nebenwirkungen

Von allen 39 untersuchten Patienten erhielten 29 Patienten eine Monotherapie mit BEV. Bei 16 (55,2%) der 29 Patienten wurden während der Therapie mit BEV Nebenwirkungen beobachtet und 13 (44,8%) Patienten blieben beschwerdefrei. Allgemeine Krankheitssymptome wurden bei insgesamt 9 (31,0%) der 29 Patienten beobachtet und zählten damit zu den häufigsten Nebenwirkungen unter der Monotherapie mit BEV. Die Beschwerden umfassten dabei Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden (17,2%) und Infektionen (17,2%). Die beklagten gastrointestinalen Symptome waren dabei abdominelle Beschwerden (6,9%), Diarrhöe (3,4%), Übelkeit (3,4%) und Geschmacksstörungen (3,4%). Bei 4 (13,8%) Patienten wurden Blutbildveränderungen [Thrombopenie (10,3%), Panzytopenie (3,4%)] beobachtet. Weitere Nebenwirkungen waren Epistaxis (3,4%), Hautreaktionen (3,4%), Petechien (6,9%), Kopfschmerzen (6,9%) und eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie (6,9%).

Im Gegensatz zur Monotherapie mit BEV wurden bei allen 10 (100%) Patienten, die eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan erhielten, Nebenwirkungen beobachtet. Das bedeutet, dass unter der Kombinationstherapie mit Irinotecan signifikant mehr Nebenwirkungen auftauchten, als unter der Monotherapie mit BEV (p=0,016). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen (70%) und gastrointestinale Beschwerden (60%). Die Patienten in der BEV + Irinotecan Gruppe litten signifikant häufiger unter gastrointestinalen Beschwerden (p=0,017) und Infektionen (p=0,004). Vor allem die für Irinotecan typischen Diarrhöen traten signifikant häufiger auf (p=0,011) als in der BEV Gruppe. 4 (40%) Patienten litten während der Therapie unter Diarrhöen und weitere 2 (20%) Patienten unter abdominellen Beschwerden. Allgemeine Krankheitssymptome traten bei 50% der Patienten auf und sind daher ebenfalls häufige Nebenwirkungen. Mit insgesamt 5 Ereignissen (50%) waren auch Blutbildveränderungen häufig beobachtete Nebenwirkungen und signifikant häufiger als in der BEV Gruppe (p=0,032). Die beobachteten Blutbildveränderungen waren dabei Leukopenien (10%), Thrombopenien (10%), Panzytopenien (10%) und Neutropenien (20%). 2 (20%) der Patienten erlitten unter der Therapie eine venöse Thrombembolie. Eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie wurde bei 1 Patienten (10%) beobachtet. Tabelle 11, S.40 stellt die Häufigkeiten aller erfassten Nebenwirkungen unter der Monotherapie mit BEV und der Kombinationstherapie mit Irinotecan im Vergleich dar.

Tabelle 11. Nebenwirkungen. Abkürzungen: BEV: Bevacizumab, n:Anzahl der Patienten

Nebenwirkungen	Monotherapie BEV		BEV + Irinotecan	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Nebenwirkungen				
Nein	13	45	0	0
Ja	16	55	10	100
Fatigue (Müdigkeit, Erschöpfung)	9	31	5	50
Epistaxis	1	3	0	0
Gastrointestinale NW				
abdominelle Beschwerden	2	7	2	20
Diarrhöe	1	3	4	40
Übelkeit/Erbrechen	1	3	0	0
Geschmacksstörungen	1	3	0	0
Hautveränderungen	1	3	0	0
Arterielle Hypertonie	2	7	1	10
Infektionen unter BEV	5	17	7	70
Kopfschmerzen	2	7	0	0
Proteinurie	0	0	0	0
Thrombolische/Hämorrhagische Nebenwirkungen				
Venöse Thrombembolien	0	0	2	20
Blutungen, Petechien	2	7	0	0
Hämatotoxizität				
Leukopenie	0	0	1	10
Thrombopenie	3	10	1	10
Neutropenie	0	0	2	20
Panzytopenie	1	3	1	10

3.4 Subgruppenanalyse

In den folgenden Abschnitten werden innerhalb des Patientenkollektivs einzelne Subgruppen betrachtet und miteinander verglichen. Dies soll dazu dienen, innerhalb der verschiedenen Subgruppen Patientengruppen zu identifizieren, die mehr oder weniger von einer Therapie mit BEV profitieren. Die untersuchten Variablen sind das Therapieschema, d.h. BEV Monotherapie oder eine Kombinationstherapie mit BEV und Irinotecan, der MGMT Methylierungsstatus und die Anzahl der verabreichten BEV Zyklen.

3.4.1 Therapieschema

Wie bereits in Kapitel 3.1.8, S.34 erwähnt, erhielten 29 (74,4%) Patienten der 39 Patienten eine Monotherapie mit BEV. 10 (25,6%) der Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan. Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden beide Gruppen hinsichtlich verschiedener Merkmale miteinander verglichen um zu analysieren, ob das

Therapieschema einen Einfluss auf das Therapieansprechen hat. Im Folgenden werden Merkmale bei denen sich ein Unterschied zeigte näher erläutert.

3.4.1.1 Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. In beiden Gruppen lag der Anteil der Männer bei etwa 70%, der Anteil der Frauen bei etwa 30%. Das Alter bei der Erstdiagnose des Glioms unterschied sich in den beiden Gruppen. In der Gruppe der Patienten die eine Monotherapie mit BEV (BEV Gruppe) erhielten lag das mediane Alter bei der Erstdiagnose bei 51 Jahren, während das mediane Alter der Patienten die eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan erhielten (BEV + Irinotecan Gruppe) bei 39 Jahren lag. Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test für zwei unverbundene Stichproben ergab einen p-Wert von 0,052.

3.4.1.2 Patientencharakteristika zu Beginn der Bevacizumab Therapie

Das mediane Alter zu Beginn der BEV Therapie lag in der BEV Gruppe bei 54 Jahren, in der BEV + Irinotecan Gruppe bei 44 Jahren (p=0,119). Bei der Anzahl der Rezidive vor der BEV Therapie unterscheiden sich die beiden Gruppen. Die mediane Anzahl der Rezidive lag in der BEV Gruppe bei 2 Rezidiven, in der BEV + Irinotecan Gruppe bei 4 Rezidiven (p=0,058).

Es zeigte sich bei der statistischen Auswertung ein signifikanter Unterschied (p=0,034) bezüglich der Dauer zwischen der Erstdiagnose und dem Therapiebeginn mit BEV. Die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn betrug in der BEV + Irinotecan Gruppe im Median 37 Monate und war damit signifikant länger als die Dauer von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn in der BEV Gruppe. Die mediane Dauer betrug in dieser Gruppe 13,5 Monate.

Bei der Lebensqualität der Patienten vor Beginn der Therapie zeigte sich ein Unterschied, der allerdings nicht signifikant war (p=0,183). In der BEV Gruppe wiesen 14 (48,3 %) Patienten einen KPS von mindestens 80% auf. 9 (31%) Patienten wiesen einen moderaten KPS zwischen 60% und 80% auf, die restlichen 6 (20,7%) Patienten zeigten zu Beginn der Therapie einen schlechten KPS $<$ 60%. In der BEV + Irinotecan Gruppe hatten 7 (70%) der Patienten mindestens einen KPS von 80%. 2 (20%) wiesen einen moderaten KPS zwischen 60% und 80% auf und 1 (10%) Patient hatte zu Beginn der Therapie einen schlechten KPS $<$ 60%. Hinsichtlich des MGMT Methylierungsstatus und der Steroiddosis vor Beginn der Therapie ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen.

3.4.1.3 Therapiedauer

Bei der Dauer der Therapie (p=0,354) und der Anzahl der Zyklen (p=0,392) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieschemata. In der BEV Gruppe dauerte die Therapie im Median 12 Wochen und die mediane Anzahl der Zyklen betrug 7. In der BEV + Irinotecan Gruppe dauerte die Therapie im Median 14 Wochen und die mediane Anzahl der Zyklen betrug 5,5.

3.4.1.4 Progressionsfreies Überleben

Das Therapieschema hatte keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben der Patienten. Das progressionsfreie Überleben betrug in der BEV Gruppe im Median 20,7 Wochen, in der BEV + Irinotecan Gruppe 20 Wochen. Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test war nicht signifikant (p=0,864). Auch bei dem PFS6 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,99).

3.4.1.5 Gesamtüberleben nach Beginn der Bevacizumab Therapie

Die mediane Überlebensdauer lag in der BEV Gruppe bei 6,2 Monaten und in der BEV + Irinotecan Gruppe bei 8,4 Monaten. Da der errechnete p-Wert nicht signifikant war (p=0,265) kann davon ausgegangen werden, dass das Therapieschema keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Auch bezüglich der 1-Jahres- und der 2-Jahres-Überlebensrate ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,602; p=0,99). (Abbildung 7, S.43)

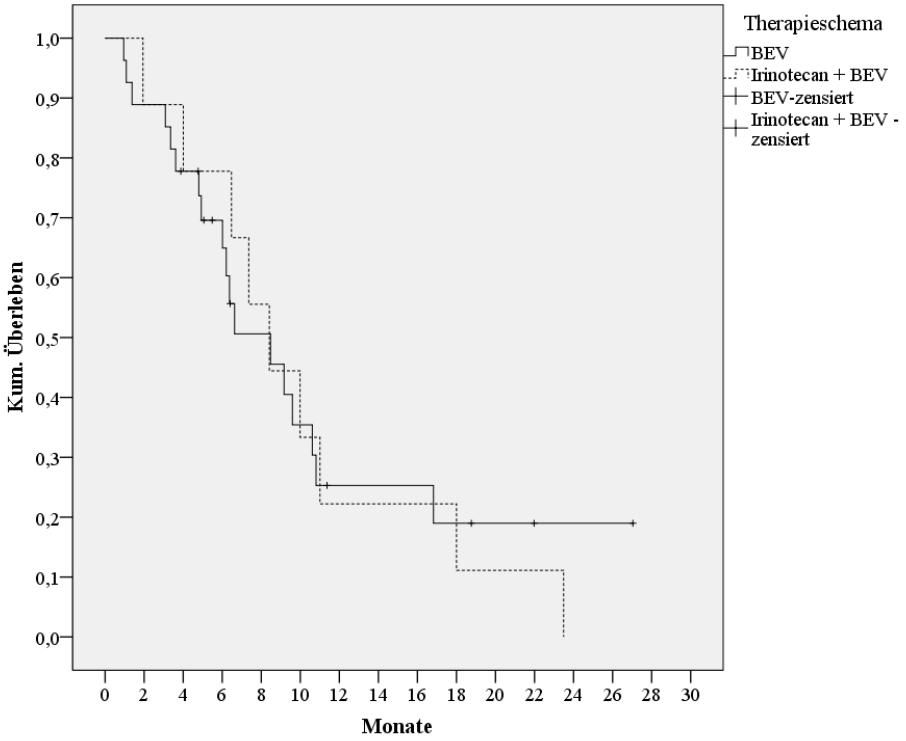

Abbildung 7. Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach Beginn der BEV Therapie in Abhängigkeit vom Therapieschema. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) Abkürzungen: BEV: Bevacizumab

3.4.1.6 Veränderungen der Lebensqualität und der Steroiddosis

Sowohl bei der Veränderung des KPS, als auch bei der Veränderung der Steroiddosis konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. In der BEV Gruppe kam es bei 10 (34,5%) der 29 Patienten zu einer Verbesserung des KPS, in der BEV + Irinotecan Gruppe verbesserte sich der KPS bei 2 (20%) Patienten. Einen stabilen KPS wiesen in der BEV Gruppe 16 (55,2%) Patienten auf und in der BEV + Irinotecan Gruppe 6 (60%) Patienten. In der BEV Gruppe war die Steroiddosis in 89,7% der Fälle stabil oder konnte reduziert werden, in der BEV + Irinotecan Gruppe war dies bei 90% der Fall.

3.4.2 MGMT Methylierungsstatus

Bei 18 der 39 untersuchten Patienten lag zum Zeitpunkt des Beginns der BEV Therapie ein Befund des Methylierungsstatus des Promotors der O^6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-DNA vor. Bei 10 (55,6%) der 18 Patienten war der Promotor der MGMT methyliert. Bei den restlichen 8 (44,4%) Patienten war der MGMT Methylierungsstatus negativ. Um zu analysieren ob der MGMT Methylierungsstatus einen Einfluss auf das Therapieansprechen hat, wurden die beiden Gruppen hinsichtlich verschiedener Merkmale

miteinander verglichen. Im Folgenden werden die Merkmale, bei denen sich ein Unterschied zeigte, näher erläutert.

3.4.2.1 Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung unterschieden sich die beiden Gruppen. In der Gruppe der Patienten, die eine Methylierung des MGMT Promotors aufwiesen, lag der Anteil der Männer bei 100%, der Anteil der Frauen bei 0%. In der Gruppe der Patienten mit negativem Methylierungsstatus lag der Anteil der Männer bei 70%, der Anteil der Frauen bei 30%. Das Alter bei der Erstdiagnose des Glioms unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. In beiden Gruppen lag das mediane Alter bei Erstdiagnose bei etwa 50 Jahren.

3.4.2.2 Patientencharakteristika zu Beginn der Bevacizumab Therapie

Das mediane Alter zu Beginn der BEV Therapie lag in beiden Gruppen bei etwa 53 Jahren. Bezüglich der Dauer zwischen der Erstdiagnose und dem Therapiebeginn mit BEV zeigte sich ein Unterschied, der allerdings nicht signifikant war (p=0,929). Die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn betrug in der Gruppe mit positivem Methylierungsstatus im Median 11,5 Monate und in der Gruppe mit negativem Methylierungsstatus 14,7 Monate.

Es zeigte sich bei der statistischen Auswertung ein signifikanter Unterschied (p=0,046) bezüglich der Lebensqualität der Patienten vor Beginn der Therapie mit BEV. In der Gruppe mit positivem Methylierungsstatus wiesen 7 (70%) Patienten einen KPS von mindestens 80% auf. 2 (20%) Patienten wiesen einen moderaten KPS zwischen 60% und 80% auf, 1 Patient (10%) zeigte zu Beginn der Therapie einen schlechten KPS $<$ 60%. In der Gruppe mit negativem Methylierungsstatus hatten 2 (25%) der Patienten mindestens einen KPS von 80%. 3 (37,5%) wiesen einen moderaten KPS zwischen 60% und 80% auf und 3 (37,5%) Patienten hatten zu Beginn der Therapie einen schlechten KPS $<$ 60%. Hinsichtlich der Steroiddosis vor Beginn der Therapie ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

3.4.2.3 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben betrug in der Gruppe mit positivem Methylierungsstatus im Median 21,4 Wochen, in der Gruppe mit negativem Methylierungsstatus 22,4 Wochen. Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test war nicht signifikant (p=0,77). Auch bei dem PFS6 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p =0,668). (Abbildung 8, S.45)

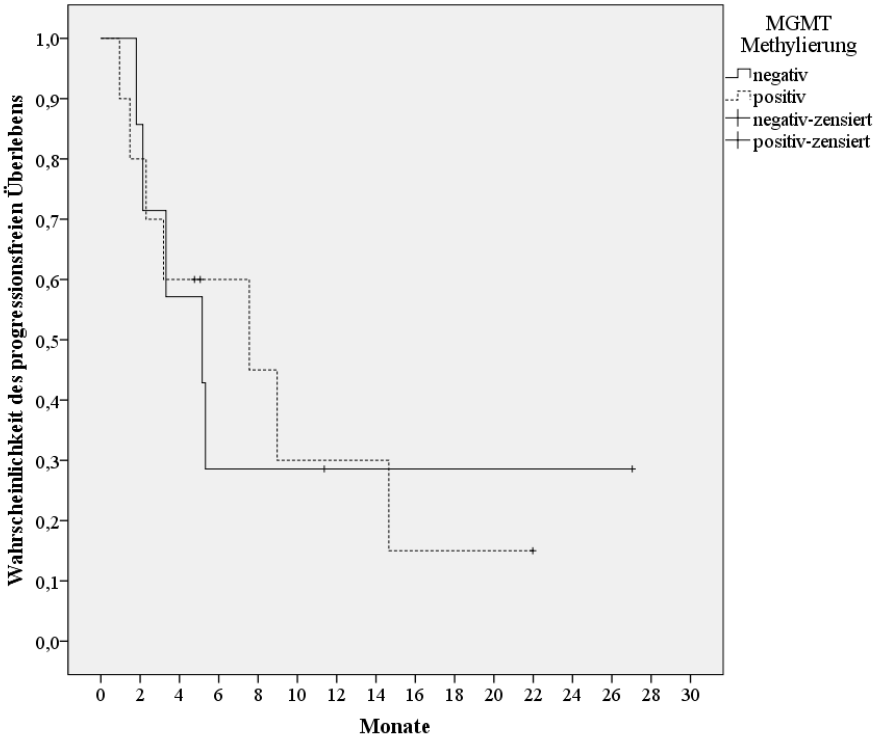

Abbildung 8. Kaplan-Meier-Kurve für das PFS unter BEV in Abhängigkeit vom MGMT Methylierungsstatus (negativ = keine Methylierung des MGMT Promotors ; positiv = methylierter MGMT-Promotor). (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) Abkürzungen: BEV: Bevacizumab, MGMT: O^6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase, PFS: Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival)

3.4.2.4 Gesamtüberleben nach Beginn der Bevacizumab Therapie

Die mediane Überlebensdauer lag in der Gruppe mit positivem Methylierungsstatus bei 5 Monaten und in der Gruppe mit negativem Methylierungsstatus bei 6,4 Monaten. Da der errechnete p-Wert nicht signifikant war (p=0,495) kann davon ausgegangen werden, dass der MGMT Methylierungsstatus keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

3.4.2.5 Veränderungen der Lebensqualität und der Steroiddosis

In der Gruppe mit positivem Methylierungsstatus zeigte sich bei 7 (70%) Patienten keine Veränderung des KPS. Bei 2 (20%) Patienten kam es zu einer Verbesserung des KPS (Gruppenwechsel) unter der BEV Therapie und bei einem (10%) Patienten kam es zu einer Verschlechterung des KPS (Gruppenwechsel) unter der Therapie. In der Gruppe mit negativem Methylierungsstatus zeigte sich bei 2 (25%) Patienten keine Veränderung des KPS. Bei 5 (62,5%) Patienten kam es zu einer Verbesserung des KPS (Gruppenwechsel) unter der BEV Therapie und bei 1 (12,5%) Patienten kam es zu einer Verschlechterung des KPS (Gruppenwechsel).

Die Steroiddosis konnte in der Gruppe mit positivem Methylierungsstatus bei 2 (20%) Patienten gesenkt werden, bei 6 (60%) Patienten blieb die Steroiddosis über den

Behandlungszeitraum mit BEV stabil und bei 2 (20%) Patienten kam es zu einer Zunahme der Steroiddosis. In der Gruppe mit negativem Methylierungsstatus konnte die Steroiddosis bei 3 (37,5%) Patienten gesenkt werden, bei den restlichen 5 (62,5%) Patienten blieb die Steroiddosis stabil.

3.4.3 Anzahl der verabreichten Bevacizumab Zyklen

Um den Einfluss der Anzahl der verabreichten BEV Zyklen und damit der Dauer der Therapie auf das Therapieansprechen zu untersuchen, wurden die Daten der Patienten, die mindestens 4 Zyklen BEV erhielten, ausgewertet. 33 der insgesamt 41 Patienten, deren Daten in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm erfasst wurden, erhielten mindestens 4 Zyklen BEV. Von den 33 Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, erhielten 25 Patienten (75,8%) eine Monotherapie mit BEV (10mg/kg Körpergewicht 14-tägig). 8 Patienten (24,2 %) erhielten eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan.
Im Vergleich zur Auswertung mit mindestens 2 verabreichten Zyklen BEV zeigten sich hinsichtlich der Patientencharakteristika zu Beginn der BEV Therapie, wie beispielsweise dem Alter bei Therapiebeginn, der Tumorhistologie oder dem MGMT Methylierungsstatus, keine signifikanten Unterschiede.

3.4.3.1 Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten, die mindestens 4 Zyklen BEV erhielten, betrug 22,4 Wochen oder 5,2 Monate. Das längste progressionsfreie Überleben betrug 27 Monate, das kürzeste progressionsfreie Überleben 0,5 Monate. Das PFS6 betrug im untersuchten Patientenkollektiv 37,9%. Im Vergleich dazu lag das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten, die 2 oder mehr Zyklen BEV erhielten, bei 20,7 Wochen oder 4,8 Monaten. Das längste progressionsfreie Überleben betrug ebenfalls 27 Monate, das kürzeste progressionsfreie Überleben 0,5 Monate. Das PFS6 betrug in diesem Patientenkollektiv 31,4%.

3.4.3.2 Gesamtüberleben nach Beginn der Bevacizumab Therapie

Die mediane Überlebensdauer der Patienten, die mindestens 4 Zyklen BEV erhielten, lag bei 28,9 Wochen oder 6,6 Monaten (min.: 2 Monate, max.: 27 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 21,4%. Die mediane Überlebensdauer nach Beginn der Therapie mit BEV betrug für die Patientengruppe, die mindestens 2 Zyklen BEV erhalten hat, 6,4 Monate (min.: 1 Monat, max.: 27 Monate), die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 18,2%.

3.5 Vergleich des PFS der Second-Line-Therapie mit dem PFS der Therapie mit Bevacizumab

Verschiedene Studien haben in den letzten Jahren Hinweise darauf geliefert, dass die Hinzunahme von BEV zur Standardtherapie das klinische Ansprechen von neu diagnostizierten Glioblastomen verbessern kann. Dies legt die Vermutung nahe, dass BEV das progressionsfreie Überleben verlängern kann, wenn es zu einem früheren Zeitpunkt in der Therapie des malignen Glioms eingesetzt wird. Um dieser Frage nachzugehen wurde das mediane PFS der Second-Line-Therapie mit dem medianen PFS der BEV Therapie verglichen.

In diese Analyse sind nur Patienten eingegangen, die mindestens 2 Zyklen BEV erhielten und insgesamt mit mindestens 3 verschiedenen Therapieschemata behandelt wurden. Diese Voraussetzungen trafen auf 29 der 41 Patienten zu. Patienten, die BEV als Second-Line-Therapie erhielten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Das mediane PFS der Second-Line-Therapie lag in dem untersuchten Patientenkollektiv bei 19,6 Wochen oder 4,5 Monaten (min.: 1,5 Monate, max.: 73 Monate). Das PFS6 lag bei 37,9%. Das mediane PFS der BEV Therapie lag bei 20 Wochen oder 4,6 Monaten (min.: 0,5 Monate, max.: 27 Monate). Das PFS6 lag bei 28%. (Abbildung 9, S.47)

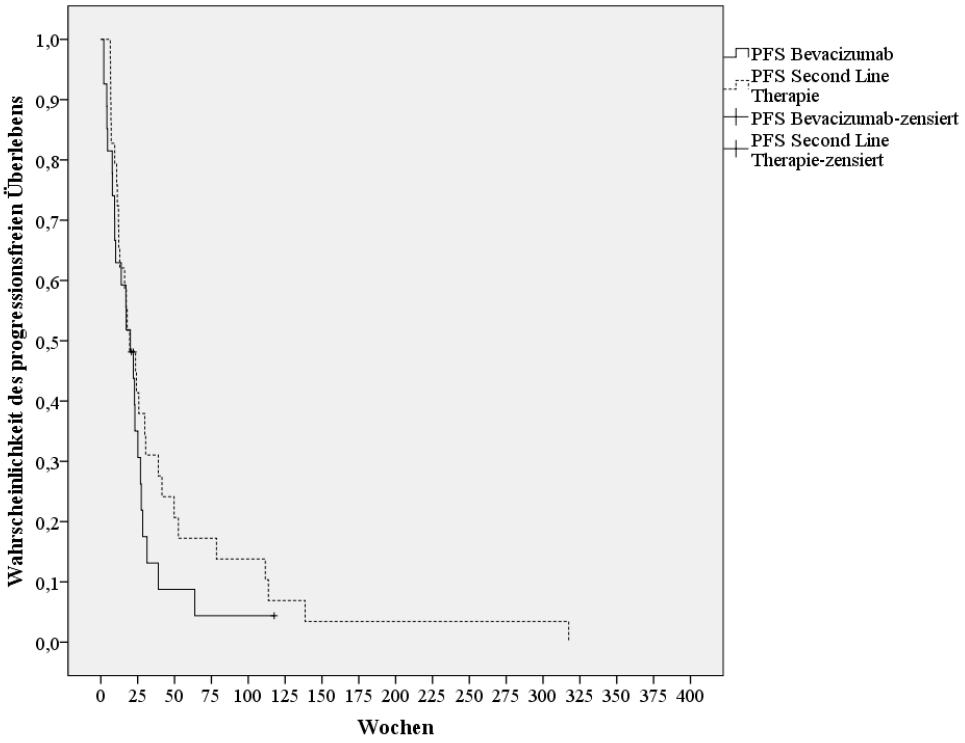

Abbildung 9. Vergleich des PFS der Second-Line-Therapie mit dem PFS der BEV Therapie. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) Abkürzungen: BEV: Bevacizumab, PFS: Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival)

Die Ergebnisse zeigen, dass es im untersuchten Patientenkollektiv keinen signifikanten Unterschied des medianen PFS der Second-Line-Therapie im Vergleich zum medianen PFS der BEV Therapie gibt (p=0,243).

Ein wichtiger prognostischer und prädiktiver molekularer Marker für das Ansprechen auf die Radiochemotherapie mit TMZ beim neu diagnostizierten Glioblastom ist der Nachweis einer Methylierung des Promotors des MGMT-Gens. Tumoren, deren MGMT-Gen methyliert ist, sprechen sensitiver auf die Therapie mit TMZ an. Bei Patienten mit einem unmethylierten MGMT Status zeigte sich nur ein geringer, nicht signifikanter Überlebensvorteil mit TMZ im Vergleich zur Bestrahlung alleine. Aufgrund der guten Ansprechraten in der Rezidivtherapie des malignen Glioms mit einem negativen MGMT Methylierungsstatus stellt sich die Frage, ob diese Patienten von einer früheren BEV Therapie profitieren könnten.

Deshalb wurde das mediane PFS der Second-Line-Therapie und das mediane PFS der BEV Therapie in Abhängigkeit vom MGMT Methylierungsstatus verglichen.

3.5.1 Unmethylierter MGMT Status

5 der 29 Patienten wiesen einen unmethylierten MGMT Status auf. Das mediane PFS dieser Patienten lag bei der Second-Line-Therapie bei 19,6 Wochen oder 4,5 Monaten und bei der BEV Therapie bei 16,2 Wochen oder 3,7 Monaten. Es konnte auch hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p= 0,592). (Abbildung 10, S.49)

3.5.2 Methylierter MGMT Status

Bei 7 der 29 Patienten konnte ein positiver MGMT Status nachgewiesen werden. Das mediane PFS dieser Patienten der Second-Line-Therapie lag bei 23,6 Wochen oder 5,4 Monaten. Der Median des PFS der BEV Therapie lag bei 20,7 Wochen oder 4,8 Monaten. (Abbildung 11, S.49)

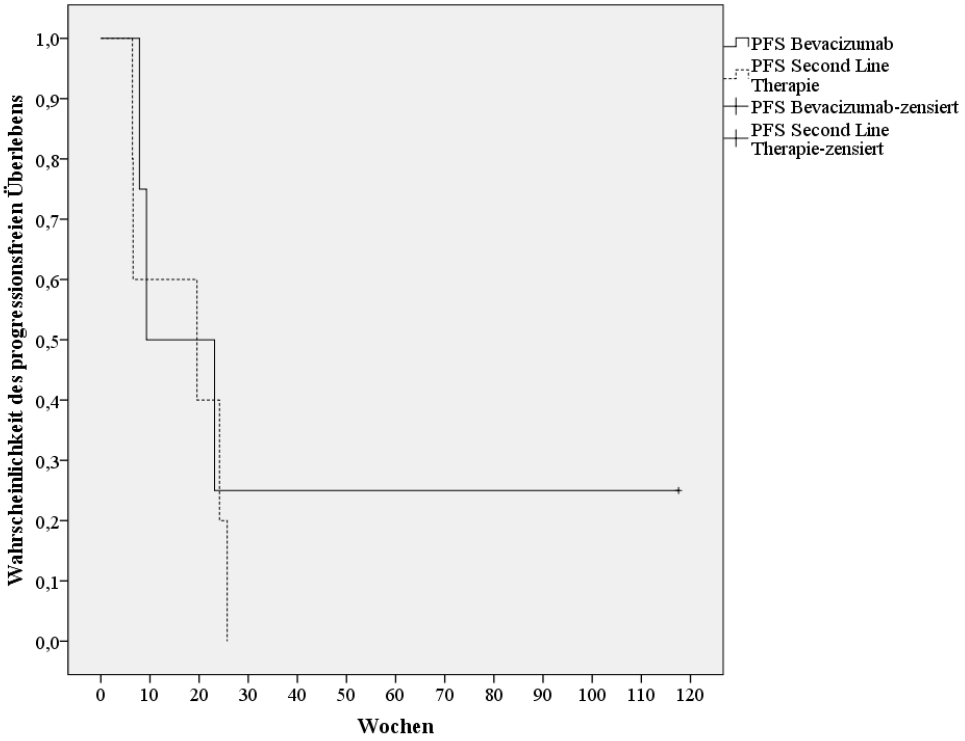

Abbildung 10. Vergleich des PFS der Second-Line-Therapie mit dem PFS der BEV Therapie bei negativem MGMT Methylierungsstatus. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) Abkürzungen: BEV: Bevacizumab, MGMT: O^6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase, PFS: Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival)

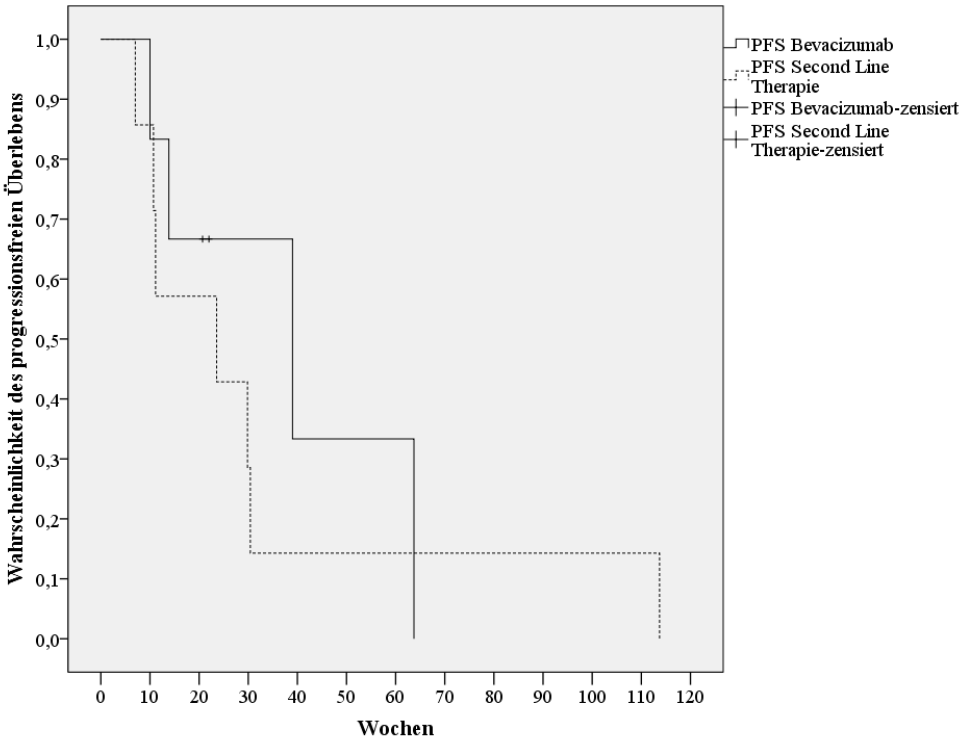

Abbildung 11. Vergleich des PFS der Second-Line-Therapie mit dem PFS der BEV Therapie bei positivem MGMT Methylierungsstatus. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) Abkürzungen: BEV: Bevacizumab, MGMT: O^6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase, PFS: Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival)

4 Diskussion

Bei nahezu allen malignen Gliomen kommt es trotz einer bestmöglichen Erstlinientherapie zu einem Rezidiv. Das mediane Überleben bei einem Rezidiv eines malignen Glioms liegt bei einem WHO Grad IV Tumor bei 25 bis 30 Wochen, bei einem WHO Grad III Tumor bei 39 bis 47 Wochen (Lamborn et al. 2008; Wong et al. 1999). Bis zum heutigen Tag gibt es für Patienten mit therapierefraktären malignen Gliomen keinen Therapiestandard. Die Ergebnisse für das Therapieansprechen und das PFS bei refraktären malignen Gliomen sind enttäuschend. Eine Analyse von verschiedenen klinischen Studien für das refraktäre Glioblastom ermittelte Ansprechraten von 4% bis 7% und ein PFS6 von 9% bis 15% (Wong et al. 1999; Lamborn et al. 2008). Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit neuer Behandlungsmöglichkeiten mit dem Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität und des PFS.

In den letzten Jahren lenkten vielversprechende Studienergebnisse im Hinblick auf das radiologische Ansprechen, das progressionsfreie Überleben (PFS, engl. progression-free survival) und die Therapiesicherheit die Aufmerksamkeit auf eine Antikörpertherapie mit Bevacizumab (BEV). Im Mai 2009 stimmte die U.S Food and Drug Administration (FDA) und Swissmedic einer vorzeitigen Zulassung des Medikaments BEV für das refraktäre Glioblastom zu. Die Zulassung der FDA und Swissmedic von BEV beim refraktären Glioblastom basiert auf zwei unkontrollierten Phase II Studien. (Friedman et al. 2009; Kreisl et al. 2009). In der Europäischen Union gibt es keine Zulassung für BEV zur Therapie des Glioblastoms. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) stimmte der Zulassung aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms in den genannten Studien nicht zu (Wick et al. 2010). Deshalb kann es dort nur innerhalb von Studien oder in zulassungsüberschreitender Anwendung (engl. off-label use) verabreicht werden (Cohen et al. 2009; Wick et al. 2010).

Am Universitätsklinikum Ulm wird Patienten mit therapierefraktären malignen Gliomen aufgrund der bestehenden Daten die Möglichkeit einer Therapie mit BEV angeboten. In der vorliegenden Analyse wurden die Krankheitsverläufe von Patienten, die sich für eine Therapie mit BEV entschieden haben, ausgewertet und der Stellenwert einer Antikörpertherapie mit BEV bei therapierefraktären malignen Gliomen für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Lebensqualität untersucht.

Im Folgenden werden die wichtigsten Studien und ihre Ergebnisse zur Therapie mit BEV vorgestellt, ihre Ergebnisse mit denen der vorliegenden Arbeit verglichen und Unterschiede diskutiert.

4.1 Studien zur Therapie mit Bevacizumab bei refraktären malignen Gliomen

Vredenburgh et al. (2007) führten eine prospektive Phase-II-Studie zur Therapie mit BEV und Irinotecan bei 32 Patienten mit therapierefraktären malignen Gliomen WHO Grad III und WHO Grad IV durch. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen jeweils alle 2 Wochen mit BEV (10 mg/kg) und Irinotecan behandelt. Die Irinotecan Dosis richtete sich nach der Einnahme der Antikonvulsiva: Patienten, die enzyminduzierende Antikonvulsiva einnahmen, erhielten 340mg/m^2 Irinotecan; Patienten, die keine enzyminduzierenden Antikonvulsiva einnahmen, erhielten 125mg/m^2 Irinotecan. Erfasst wurden die Toxizität der Therapie und das Therapieansprechen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 23 Wochen. Das PFS-6 betrug 38% und die 6-Monate-Überlebensrate betrug 72%. Es zeigte sich, dass die Kombination von BEV und Irinotecan bei akzeptabler Toxizität eine signifikante Antitumor-Aktivität gegen refraktäre WHO Grad III-IV Tumoren besitzt.

Die folgenden zwei Studien haben 2009 zu der vorzeitigen Zulassung des Medikaments BEV für das refraktäre Glioblastom durch die U.S Food and Drug Administration (FDA) und Swissmedic beigetragen.

Bei der sogenannten "Brain Study" handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Phase II Studie, welche die Wirksamkeit von BEV alleine mit der Wirksamkeit von BEV in Kombination mit Irinotecan bei 167 Patienten mit einem refraktären Glioblastom verglichen hat. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 4,2 Monaten für BEV alleine und bei 5,6 Monaten für BEV in Kombination mit Irinotecan. Das PFS6 lag bei 42,6% (BEV alleine) und bei 50,3% (BEV mit Irinotecan). Auch die Ergebnisse für das Gesamtüberleben waren sehr aussichtsreich. Das mediane Überleben lag bei 9,2 Monaten (BEV alleine; 95% KI 8,2 – 10,7) und bei 8,7 Monaten (BEV mit Irinotecan; 95% KI, 7,8 – 10,9) (Friedman et al. 2009).

Die Phase II Studie von Kreisl et al. (2009), eine unizentrische Studie, untersuchte die Wirksamkeit einer Therapie mit BEV bei 48 vortherapierten Patienten mit einem refraktären Glioblastom. Hierbei wurden die Patienten zunächst mit BEV alleine und nach einer Tumorprogression mit einer Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan behandelt. Das mediane PFS lag bei 16 Wochen (3,7 Monate), das PFS6 Überleben bei 29% und das mediane Überleben lag bei 31 Wochen (7,1 Monate).

Beide Studien kamen zu dem Schluss, dass BEV sowohl als alleinige Therapie als auch in Kombination mit Irinotecan eine signifikante biologische und antitumoröse Aktivität bei Patienten mit einem refraktären Glioblastom aufweist (Kreisl et al. 2009; Friedman et al. 2009).

Raizer et al. (2010) führten eine prospektive Phase II Studie zur Monotherapie mit BEV bei 61 Patienten mit refraktären malignen Gliomen durch. Von den 61 Patienten wurde bei 50 Patienten ein Glioblastom nachgewiesen, bei 11 Patienten ein anaplastisches Gliom. Die Patienten erhielten 15mg/kg BEV alle 3 Wochen. Das PFS6 lag bei 31%, das mediane PFS betrug 3,3 Monate. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 7,1 Monaten und die 6-Monate-Überlebensrate bei 57%. Auch diese Studie zeigte, dass BEV, wenn es alle drei Wochen verabreicht wird, eine Antitumor-Aktivität bei refraktären malignen Gliomen aufweist und das bei einer relativ geringen Toxizität.

Eine neuere Studie stellt die retrospektive Studie von Hofer et al. (2011) dar. Diese Studie erfasst in einem Zeitraum von 2006 bis 2009 die Daten von 225 Patienten, die BEV zur Therapie eines refraktären malignen Glioms erhielten. Die Patienten wurden in 30 Zentren in der Schweiz, in Österreich oder Deutschland behandelt. Ziel der Analyse war die Identifizierung eines klinischen Nutzens der Therapie mit BEV, gemessen an Veränderungen des KPS, einer Abnahme des Steroidgebrauchs und der Therapiedauer. Der KPS verbesserte sich bei 10% der Patienten und blieb in 68% stabil. Die Steroideinnahme konnte bei 37,6% der Patienten zeitweise pausiert werden. Die mediane Therapiedauer betrug 5,5 Monate; 19,1% der Patienten wurden länger als 12 Monate mit BEV behandelt. Das mediane Gesamtüberleben nach Beginn der BEV Therapie betrug 8,5 Monate. Diese Studie bestätigte die Rolle von BEV in der palliativen Therapie von therapierefraktären malignen Gliomen. Sie zeigte, dass durch BEV der KPS stabil gehalten werden kann und dass die Therapie mit BEV eine Option ist, um den Steroidgebrauch der Patienten zu senken.

Als Zusammenfassung ist in Tabelle 12, S.81 ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit entsprechenden Studien der Literatur zur Bevacizumab Therapie bei therapierefraktären malignen Gliomen dargestellt.

4.2 Vergleich der Ergebnisse zur Therapie refraktärer maligner Gliome mit Bevacizumab

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten hinsichtlich ihrer Lebensqualität und des progressionsfreien Überlebens von einer Therapie mit BEV profitieren. Es konnte ein positiver Effekt auf den neurologischen Status, den KPS und den Steroidgebrauch nachgewiesen werden. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen der vorgestellten Studien überein und werden im Folgenden näher erläutert.

4.2.1 Vergleich der Patientencharakteristika

Im folgenden Kapitel sollen die Patientencharakteristika des untersuchten Patientenkollektivs in Hinblick auf die bereits vorgestellten Studien näher betrachtet und Unterschiede herausgearbeitet werden.

4.2.1.1 Alter- und Geschlechterverteilung

In dieser Untersuchung lag keine Altersbeschränkung der Patienten vor. Das mediane Alter des untersuchten Patientenkollektivs zu Beginn der Therapie mit BEV betrug 51 Jahre. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt zwischen 28 und 77 Jahre alt. In der Studie von Friedman et al. (2009) liegt das mediane Patientenalter in der Patientengruppe, die eine BEV Monotherapie erhielten, bei 54 Jahren. In der Gruppe, die eine Kombinationstherapie mit Irinotecan erhielten, lag das mediane Alter bei 57 Jahren. In den Studien von Vredenburgh et al. (2007), Kreisl et al. (2009), Raizer et al. (2010) und Hofer et al. (2011) liegt das mediane Alter der Patienten zu Beginn der Therapie mit BEV zwischen 49 und 53 Jahren. Eine Altersbeschränkung lag somit bei keiner der Studien vor, sodass eventuell vorhandene altersbedingte Komorbiditäten nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen dürften.
Hinsichtlich der Geschlechterverteilung finden sich in der vorliegenden Arbeit 27 (69,2%) Männer und 12 (30,8%) Frauen. In den Arbeiten von Kreisl et al. (2009), Friedman et al. (2009), Raizer et al. (2010) und Hofer et al. finden sich etwa 60% Männer und 40% Frauen.

4.2.1.2 Histologischer Subtyp zu Beginn der Bevacizumab Therapie

Während sich die vorgestellten Studien von Kreisl et al. (2009) und Friedman et al. (2009) auf Patienten mit einem refraktären Glioblastom beschränken, schließt die vorliegende Arbeit und die Studien von Vredenburgh et al. (2007), Raizer et al. (2010) und Hofer et al. (2011) sowohl WHO Grad III als auch WHO Grad IV Tumoren in ihre Analysen ein. Zum Zeitpunkt der Therapie mit BEV lag in der vorliegenden Arbeit bei 35 (89,7%) Patienten ein

Glioblastom WHO Grad IV vor, 1 (2,6%) Patient hatte ein Gliosarkom WHO Grad IV und bei 2 (5,1%) Patienten wurde ein anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III diagnostiziert. 1 (2,6%) weiterer Patient hatte ein anaplastisches Astrozytom WHO Grad III. In der Studie von Vredenburgh et al. (2007) lag bei 72% ein Glioblastom vor, bei 22% ein anaplastisches Astrozytom und bei weiteren 6% ein anaplastisches Oligodendrogliom. Auch Raizer et al. (2010) untersuchte Patienten mit WHO Grad III oder WHO Grad IV Tumoren. Von den 61 behandelten Patienten wurde bei 50 Patienten ein Glioblastom gesichert, bei den restlichen 11 Patienten lag ein anaplastisches Gliom WHO Grad III vor. In der Studie von Hofer et al. (2011) lag bei 176 der 225 Patienten ein Glioblastom vor, bei den restlichen 49 Patienten wurde ein anderes malignes Gliom diagnostiziert.

4.2.1.3 MGMT Methylierungsstatus

Der MGMT Methylierungsstatus ist ein wichtiger prognostischer und prädiktiver molekularer Marker für das Ansprechen auf die Radiochemotherapie mit TMZ beim neu diagnostizierten Glioblastom. Verschiedene Studien konnten bei Patienten mit einem positiven MGMT Methylierungsstatus bei der Behandlung mit TMZ und Bestrahlung einen Überlebensvorteil feststellen. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde in der vorliegenden Arbeit der MGMT Methylierungsstatus erfasst. Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung des MGMT Methylierungsstatus bei der BEV Therapie weiter zu untersuchen und Unterschiede bezüglich des Ansprechens zu identifizieren. Von den 18 Patienten, bei denen zu Beginn der BEV Therapie ein Befund des MGMT Methylierungsstatus vorlag, war der MGMT-Promotor bei 10 (55,6%) der 18 Patienten methyliert. Bei den restlichen 8 (44,4%) Patienten war der MGMT Methylierungsstatus negativ. In den in Kapitel 4.1 vorgestellten Studien wurde der MGMT Methylierungsstatus nicht erfasst.

4.2.1.4 Vortherapie

Die mediane Dauer von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn mit BEV lag in der vorliegenden Arbeit bei 17,2 Monaten. In der Studie von Vredenburgh et al. (2007) betrug die mediane Dauer von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn mit BEV 3,2 Monate. Bei Hofer et al. (2011) betrug die mediane Dauer von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn mit BEV 11 Monate. Die Anzahl der Rezidive vor der BEV Therapie betrug in der vorliegenden Arbeit im Median 2. Der Median der Anzahl der Therapien vor BEV betrug 5 Therapien. 17 (43,6%) Patienten wurden mit mehr als 5 Therapien vorbehandelt. Die Anzahl vorheriger Chemotherapien betrug im Median 3,5. Alle 39 Patienten erhielten zuvor

mindestens eine Chemotherapie mit TMZ. In der Studie von Kreisl et al. (2009) erhielten die Patienten im Median 2 Chemotherapien vor Beginn der BEV Therapie.
Im Vergleich zu den vorgestellten Studien war die mediane Dauer von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn mit BEV in der vorliegenden Arbeit deutlich länger. Trotz des späteren Beginns der Therapie mit BEV im Krankheitsverlauf und der Tatsache, dass die Patienten im untersuchten Kollektiv stärker vorbehandelt waren, konnten in der vorliegenden Analyse ähnliche Ergebnisse bezüglich des Therapieansprechens nachgewiesen werden. Dies spricht für eine gute Wirksamkeit von BEV.

4.2.1.5 Karnofsky Performance Status

Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität der Patienten wurde bei Beginn der Therapie mit BEV der jeweilige KPS ermittelt. 21 (53,9%) Patienten zeigten einen KPS von 80% oder höher. Bei 11 (28,2%) Patienten lag der KPS zwischen 60% und 80%. 7 (17,9%) Patienten hatten zu Beginn der BEV Therapie einen KPS der weniger als 60% betrug. Bei einem Median von 80% lag der minimale KPS im untersuchten Patientengut bei 40%, der maximale bei 100%. Bei Kreisl et al. (2009) betrug der mediane KPS zu Beginn der Therapie 90%. In der Studie von Vrendenburgh et al. (2007) lag der KPS bei 34,4% der Patienten zwischen 90 und 100%, bei 59,4% lag er zwischen 70 und 80% und bei den restlichen 6,2% lag er unter 70%. Auch Hofer et al. (2011) unterteilte den KPS in drei Gruppen. 40% der Patienten zeigten einen KPS von 80% oder höher. Bei 33,8% lag der KPS zwischen 60 und 70% und bei 17,3% lag er unter 60%. Bei den restlichen 8,9% wurde der KPS zu Beginn der Therapie nicht erfasst.

4.2.1.6 Medikamenteneinnahme vor Beginn der Bevacizumab Therapie

Zu Beginn der BEV Therapie nahmen 26 (66,7%) Patienten Antikonvulsiva aufgrund einer symptomatischen Epilepsie ein. In der Studie von Vredenburgh et al. (2007) nahmen 44% der Patienten zu Beginn Antikonvulsiva ein. Zu Beginn der BEV Therapie nahmen 25 (64,1%) Patienten Kortikosteroide ein. Die mediane Tagesdosis der Kortikosteroide lag zu diesem Zeitpunkt bei 2mg Dexamethason/Tag. Die maximale Dosis betrug 32mg Dexamethason/Tag. In den vorgestellten Studien lag die Anzahl der Patienten, die zu Beginn der Therapie Steroide einnahmen zwischen 52,4% (Friedman et al. 2009) und 66,2% (Hofer et al. 2011).

4.2.1.7 Therapieschema

Von den 39 Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, erhielten 29 Patienten (74,4%) eine Monotherapie mit BEV. 10 Patienten (25,6 %) erhielten eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan. In der Studie von Vredenburgh et al. (2007) erhielten alle 32 Patienten eine Therapie mit BEV und Irinotecan. Friedman et al. (2009) verglichen die Wirksamkeit von BEV alleine mit der Wirksamkeit von BEV in Kombination mit Irinotecan bei 167 Patienten. Bei Kreisl et al. (2009) erhielten alle Patienten zunächst BEV alleine und nach einer Tumorprogression eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan. Raizer et al. (2010) führten eine prospektive Phase II Studie zur Monotherapie mit BEV bei 61 Patienten mit refraktären malignen Gliomen durch.

4.2.2 Gesamtüberleben nach Beginn der Bevacizumab Therapie

Neben der Lebensqualität unter der BEV Therapie stellte die Evaluation der Überlebensdauer sowie des progressionsfreien Überlebens nach einer Therapie mit BEV bei refraktären malignen Gliomen ein wichtiges Ziel der vorliegenden Arbeit dar.
Betrachtet man zunächst die Überlebensdauer, so zeigten sich im eigenen Patientenkollektiv folgende Daten: Die mediane Überlebensdauer betrug 6,4 Monate. Die 6-Monate- und 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 64,7% und 18,2%. Vredenburgh et al. (2007) ermittelte eine 6-Monate-Überlebensrate von 72% und eine mediane Überlebensdauer von 40 Wochen bei Patienten mit einem WHO Grad IV Tumor. Kreisl et al. (2009) ermittelte eine mediane Überlebensdauer von 31 Wochen und eine 6-Monate-Überlebensrate von 57%. Etwas bessere Ergebnisse konnten Friedman et al. (2009) und Hofer et al. (2011) in ihren Studien zeigen. Friedman et al. (2009) ermittelten für die Patienten, die eine Monotherapie mit BEV erhielten, eine mediane Überlebensdauer von 9,2 Monaten. Bei den Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Irinotecan erhielten, lag die mediane Überlebensdauer bei 8,7 Monaten. In der Studie von Hofer et al. (2011) lag die mediane Überlebensdauer seit Beginn der BEV Therapie bei 8,5 Monaten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen somit die Ergebnisse der vorgestellten Studien.

4.2.3 Progressionsfreies Überleben

Das PFS ist ein wichtiges Maß, um die Effektivität der Therapie mit BEV zu beurteilen. Das mediane PFS aller evaluierten Patienten betrug 20,7 Wochen oder 4,8 Monate. Das längste PFS betrug 27 Monate, das kürzeste 0,5 Monate. Das PFS6 betrug im untersuchten Patientenkollektiv 31,4%. Das bedeutet, dass 31,4 % der Patienten ein PFS von mindestens

6 Monaten aufwiesen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit den vorgestellten Studien überein. Vredenburgh et al. (2007) ermittelte ein PFS6 von 38% für das untersuchte Gesamtkollektiv und ein medianes PFS von 23 Wochen. Bei 12 der 32 Patienten kam es unter der Therapie mit BEV und Irinotecan nicht zu einem Progress. Sie mussten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen, Operationen aus anderen Gründen oder anderen Umständen abbrechen. Bei all diesen Patienten kam es im Median 4 Wochen nach Absetzen der Therapie zu einer Progression. Diese Tatsache führte zu der Annahme, dass wenn die Toxizitätskriterien anders definiert worden wären sogar noch bessere Ergebnisse für das PFS hätten erzielt werden können. Auch Kreisl et al. (2009) und Raizer et al. (2010) kommen auf ein mit der vorliegenden Arbeit vergleichbares Ergebnis. Das mediane PFS lag in der Studie von Kreisl et al. (2009) bei 16 Wochen, das PFS6 bei 29%. In der Studie von Raizer et al. (2010) lag das PFS6 bei 31%. In der randomisierten prospektiven Phase II Studie von Friedman et al. (2009) konnte in der Gruppe, die eine BEV Monotherapie erhielten, ein PFS6 von 42,6% errechnet werden. In der Gruppe, die eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan erhielten, lag das PFS6 sogar bei 50,3%. Hofer et al. (2011) ermittelte kein progressionsfreies Überleben. Die Ansprechraten wurden in dieser Studie aufgrund von Problemen mit den radiologischen Kriterien (Pseudoprogression) nicht erfasst. Ziel der Analyse war die Identifizierung eines klinischen Nutzens der Therapie mit BEV, gemessen an Veränderungen des KPS, einer Abnahme des Steroidgebrauchs und der Therapiedauer.

In der vorliegenden Arbeit wurde als Datum der Tumorprogression entweder das Datum der MRT Kontrolle festgelegt, an dem nach den Macdonald-Kriterien eine Progressive Disease (PD) diagnostiziert wurde, oder das Datum, an dem eine eindeutige klinische Verschlechterung festgestellt wurde. Die Beurteilung einer klinischen Verschlechterung erfolgte nach den Macdonald-Kriterien und den RANO Kriterien.

Die vorgestellten Studien und die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass BEV sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Irinotecan bei Patienten mit refraktären malignen Gliomen eine beachtliche antitumoröse Aktivität aufweist. Eine Analyse von verschiedenen klinischen Studien für das refraktäre Glioblastom ermittelte Ansprechraten von 4% bis 7% und ein PFS6 von 9% bis 15% (Wong et al. 1999; Lamborn et al. 2008). Das in der vorliegenden Arbeit beobachtete PFS6 von 31,4% übertrifft diese Ansprechraten bei Weitem und untermauert die wichtige Rolle von BEV als Therapieoption bei refraktären malignen Gliomen.

4.2.4 Therapiedauer und Anzahl der Zyklen

Im Median dauerte die Therapie mit BEV (mit oder ohne zusätzliche Irinotecan Gabe) 12,5 Wochen. Die minimale Therapiedauer betrug 4 Wochen, die maximale Therapiedauer 69 Wochen (15,9 Monate). 9 (23,1%) Patienten wurden für mindestens 6 Monate mit BEV behandelt. Die Anzahl der verabreichten Zyklen variierte zwischen 2 und 55 Zyklen. Der Median lag bei 7 Zyklen. Bei Hofer et al. (2011) betrug die mediane Therapiedauer 5,5 Monate. 49,3% der Patienten wurden länger als 6 Monate mit BEV behandelt. 19% der Patienten wurden mindestens 12 Monate mit BEV therapiert und 4,4% der Patienten erhielten BEV länger als 2 Jahre. Dies spricht für eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von BEV.

4.2.5 Veränderungen der Lebensqualität und der Steroiddosis

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Therapieansprechens refraktärer maligner Gliome unter BEV Therapie anhand der Veränderung des klinischen Befundes und der Lebensqualität, anhand des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Es wurde dabei vor allem Wert auf die Identifikation einer klinischer Verbesserung unter der BEV Therapie anhand einer Veränderung des KPS und einer Veränderung des Steroidgebrauchs gelegt.

Unter der Therapie mit BEV wiesen 29 (74,4%) der Patienten eine stabile Neurologie auf. Bei 8 (20,5%) Patienten kam es sogar zu einer Besserung der tumorbedingten Beschwerden. 30,8% der Patienten wiesen eine Verbesserung des KPS unter der Behandlung auf (Gruppenwechsel in eine bessere Gruppe). Bei weiteren 22 (56,4%) Patienten blieb der KPS stabil. Nur bei 5 (12,8%) Patienten kam es zu einer Verschlechterung des KPS. Der Unterschied war signifikant (p=0,007). Dies bedeutet dass es zu einer signifikanten Verbesserung des KPS unter der BEV Therapie kam. Allerdings ist der KPS kein objektives, sondern ein subjektives Messinstrument für die Erfassung der Lebensqualität ist. Dies hat zu Folge, dass neben der BEV Therapie auch andere Faktoren Einfluss auf die Festlegung des aktuellen KPS haben.

Die Veränderung der Steroiddosis ist ein weiterer wichtiger Marker für das Therapieansprechen. Im Durchschnitt konnte die Steroiddosis der Patienten unter der Therapie mit BEV um 28,6% gesenkt werden. Bei 20 (51,3%) Patienten war die Steroiddosis unter der BEV Therapie stabil. Eine Reduktion der Kortikosteroiddosis konnte bei 15 (38,5%) der behandelten Patienten erreicht werden. Bei 4 dieser 15 Patienten konnten die Kortikosteroide sogar ganz abgesetzt werden. Zu einer Zunahme der Steroiddosis kam es bei

4 (10,3%) Patienten. Um zu analysieren, ob es unter der Therapie zu einer signifikanten Abnahme der Steroiddosis kam, wurde die Steroiddosis zu Beginn der Therapie mit der Steroiddosis kurz vor Ende der Therapie mit BEV verglichen. Im Wilcoxon-Rangsummentest zeigte sich auch hier ein signifikanter (p=0,001) Unterschied.

Ziel der Studie von Hofer et al. (2011) war ebenfalls die Identifizierung eines klinischen Nutzens von der Therapie mit BEV, gemessen an Veränderungen des KPS, einer Abnahme des Steroidgebrauchs und der Therapiedauer. Der KPS verbesserte sich bei 10% der Patienten unter der Therapie und blieb in 68% stabil. Die Steroideinnahme konnte bei 37,6% der Patienten unter der Therapie zeitweise pausiert werden. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein und bestätigten die Rolle von BEV in der palliativen Therapie von therapierefraktären malignen Gliomen. Auch Kreisl et al. (2009) zeigten, dass 58% der Patienten die Steroiddosis unter der BEV Therapie reduzieren konnten. Die durchschnittliche Dosisreduktion betrug 59%.

Die Ergebnisse zeigen, dass BEV einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten mit einem therapierefraktären malignen Gliom und den Steroidgebrauch der Patienten hat.

4.2.6 Ansprechen MRT

Unter der Therapie mit BEV konnte bei 24 (61,5%) Patienten eine vorübergehende Größenabnahme/Größenregredienz der Tumoranteile im MRT beobachtet werden. Aufgrund des Studiendesigns und der retrospektiven Datenerhebung konnten jedoch keine einheitlichen Zeitpunkte für die MRT Kontrollen festgelegt werden. Aufgrund dessen wurde das radiologische Ansprechen in der vorliegenden Arbeit nicht beurteilt. Weiterhin bestanden Zweifel an der Aussagekraft dieser Daten, da es unter BEV häufig zu einer sogenannten Pseudoprogression kommt. Als Pseudoprogression wird die fehlerhafte Interpretation eines neu aufgetretenen Kontrastmittelenhancements als Tumorprogression bezeichnet. Studien haben gezeigt, dass 20–30% der Patienten nach einer Radiochemotherapie mit TMZ ein vermehrtes Enhancement zeigen, das wieder verschwindet, ohne dass die Therapie umgestellt wird (Radbruch und Bendszus 2013).

4.2.7 Ursachen für das Therapieende

Zum Zeitpunkt der Analyse (September 2013) wurde die Therapie mit BEV bei 6 (15,4%) Patienten fortgeführt. Bei den restlichen 33 (84,6%) Patienten wurde die Therapie beendet. Ursächlich für das Ende der Therapie mit BEV war bei 24 (61,6%) Patienten die Diagnose

einer PD im MRT. Bei 7 (17,9%) Patienten wurde die Therapie aufgrund einer klinischen Krankheitsprogression beendet und 2 (5,1%) der Patienten verstarben unter der Therapie mit BEV. Bei keinem der Patienten musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen der Therapie abgebrochen werden. Dies spricht für eine gute Verträglichkeit von BEV.
In der Studie von Vredenburgh et al. (2007) wurde die Therapie bei 24 der 32 Patienten vorzeitig beendet. Gründe für einen Therapieabbruch waren: Progressive Disease, Thrombembolische Komplikationen, Proteinurie, Grad 2 Fatigue, Allergische Reaktion auf Irinotecan, Operationen unabhängig von der Therapie. Auch in der Studie von Hofer et al. (2011) war die häufigste Ursache für eine Unterbrechung der BEV Therapie eine Progression der Erkrankung (76%). 21 Patienten (9,3%) unterbrachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen.

4.2.8 Vergleich der Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von BEV sind Fatigue (45%), Hypertonie (12–34%), Proteinurie (4–36%), Epistaxis (19–35%) und Hyperkoaguabilität/venöse Thrombembolien (8–21%). Schwerwiegende Nebenwirkungen, die eine Unterbrechung der BEV Therapie erfordern, sind sehr selten. Hierzu zählen intrakranielle Blutungen, venöse und arterielle Thrombembolien (im Besonderen der Myokardinfarkt und der ischämische Schlaganfall), das nephrotische Syndrom und gastrointestinale Perforationen (Armstrong et al. 2012; Zuniga et al. 2009). Ein weiteres häufiges Problem können Wundheilungsstörungen sein, da beinahe ein Drittel der Patienten mit einem malignen Gliom zum Zeitpunkt des Rezidivs nochmal operiert werden (Armstrong et al. 2012; Norden et al. 2012).
In der vorliegenden Arbeit erhielten 29 der 39 Patienten eine Monotherapie mit BEV. Bei 16 (55,2%) der 29 Patienten wurden während der Therapie mit BEV Nebenwirkungen beobachtet. 13 (44,8%) Patienten blieben beschwerdefrei. Allgemeine Krankheitssymptome wurden bei insgesamt 9 (31,0%) der 29 Patienten beobachtet und zählten damit zu den häufigsten Nebenwirkungen unter der Monotherapie mit BEV. Die Beschwerden umfassten dabei Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden (17,2%) und Infektionen (17,2%) unter der Therapie. Die beklagten gastrointestinalen Symptome waren dabei abdominelle Beschwerden (6,9%), Diarrhöe (3,4%), Übelkeit (3,4%) und Geschmacksstörungen (3,4%). Bei 4 (13,8%) Patienten wurden Blutbildveränderungen (Thrombopenie (10,3%), Panzytopenie (3,4%)) beobachtet. Weitere Nebenwirkungen waren Epistaxis (3,4%), Petechien (6,9%),

Hautreaktionen (3,4%), Kopfschmerzen (6,9%) und eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie (6,9%).

Es konnte gezeigt werden, dass es unter der Kombinationstherapie mit Irinotecan häufiger zu Nebenwirkungen kommt, als unter der Monotherapie mit BEV. Bei allen 10 (100%) Patienten, die eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan erhielten, wurden Nebenwirkungen beobachtet. Das bedeutet, dass unter der Kombinationstherapie mit Irinotecan signifikant mehr Nebenwirkungen auftauchen, als unter der Monotherapie mit BEV (p=0,016). Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie mit Irinotecan waren Infektionen (70%) und gastrointestinale Beschwerden (60%). Vor allem die für Irinotecan typischen Diarrhöen traten signifikant häufiger auf als in der BEV Gruppe (p=0,011). Allgemeine Krankheitssymptome traten bei 50% der Patienten auf und sind daher ebenfalls häufige Nebenwirkungen. Mit insgesamt 5 Ereignissen (50%) waren auch Blutbildveränderungen häufig beobachtete Nebenwirkungen und signifikant häufiger als in der BEV Gruppe (p=0,032). Die beobachteten Blutbildveränderungen waren dabei Leukopenien (10%), Thrombopenien (10%), Panzytopenien (10%) und Neutropenien (20%). 2 (20%) der Patienten erlitten unter der Therapie eine venöse Thrombembolie. Eine neu aufgetretene Hypertonie wurde bei 1 Patient (10%) beobachtet.

Friedman et al. (2009) führten in ihrer Studie eine ausführliche Sicherheitsanalyse durch. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Gruppe der Patienten, die eine BEV Monotherapie erhielten, waren Fatigue (45,2%), Kopfschmerzen (36,9%) und eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie (29,8%). Zu Blutungen kam es in der BEV Gruppe bei 27,4%, bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Irinotecan erhielten, bei 40,5%. Allerdings nahmen zu Beginn der Therapie mit BEV ca. 11% der Patienten Antikoagulativa ein. Auch Friedman et al. (2009) ermittelten in ihrer Sicherheitsanalyse häufiger Nebenwirkungen in der Gruppe der Patienten, die eine Kombinationstherapie mit BEV und Irinotecan erhielten. Hierunter kam es bei 75,9% der Patienten zu Fatigue, bei 74,7% zu Diarrhöen und bei 67,1% zu Übelkeit und Erbrechen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Irinotecan erhielten, ebenfalls häufiger beobachtet. So kam es bei 65,8% der Patienten dieser Gruppe zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie beispielsweise Krampfanfälle (13,9%), Neutropenie (8,9%) und Fatigue (8,9%). Aufgrund von Nebenwirkungen kam es in der BEV Gruppe bei 4,8% zu einer Unterbrechung der BEV Therapie. Bei den Patienten, die zusätzlich Irinotecan erhielten, kam es bei 17,7% zu einem Abbruch der Therapie.

In der Studie von Hofer et al (2011) kam es bei 2,6% der Patienten zu einer Blutung im ZNS, 3 der 6 Patienten verstarben. Weitere 2 Patienten starben aufgrund von Komplikationen bei der Wundheilung. Insgesamt starben 5 Patienten (2,2%) durch Komplikationen unter der BEV Therapie. Die anderen Nebenwirkungen der BEV Therapie entsprachen den Ergebnissen der anderen Studien.

Eine mögliche Fehlerquelle bei der Auswertung der Nebenwirkungen unter einer BEV Therapie ist zum einen die geringe Fallzahl. Außerdem ist die Feststellung, ob ein Symptom eine Nebenwirkung der BEV Therapie ist, oder als Symptom der Grunderkrankung auftritt, oft schwierig. So können Fatigue, Kopfschmerzen oder Krampfanfälle auch ein Symptom der Tumorerkrankung sein.

Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass BEV ein gut verträgliches Medikament ist. Die Daten bestätigen außerdem die Ergebnisse von Friedman et al. (2009) und zeigen auf, dass eine Monotherapie mit BEV besser verträglich ist, als eine Kombinationstherapie mit Irinotecan.

4.3 Vergleich der Ergebnisse der Subgruppenanalyse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse näher erläutert und interpretiert.

4.3.1 Therapieschema

29 (74,4%) der 39 Patienten erhielten eine Monotherapie mit BEV. 10 (25,6%) der Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan. Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden die beiden Gruppen hinsichtlich verschiedener Merkmale miteinander verglichen um zu analysieren, ob das Therapieschema einen Einfluss auf das Therapieansprechen hat. Im Folgenden werden Merkmale, bei denen sich ein Unterschied zeigte, näher erläutert.

Es zeigte sich bei der statistischen Auswertung ein signifikanter Unterschied (p=0,034) bezüglich der Dauer zwischen der Erstdiagnose und dem Therapiebeginn mit BEV. Die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn betrug in der BEV + Irinotecan Gruppe im Median 37 Monate und war damit signifikant länger als die Dauer von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn in der BEV Gruppe, die 13,5 Monate betrug. Erklärt werden kann dieser Unterschied durch die Tatsache, dass die Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Irinotecan erhielten, meist vor 2010 behandelt wurden. Zu diesem Zeitpunkt gab es noch keine Zulassung für diese Therapie, sodass zunächst alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden, bevor mit einer Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan

begonnen wurde. Trotz der längeren Dauer von der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn mit BEV + Irinotecan und damit der späteren Gabe im Krankheitsverlauf zeigte sich kein Unterschied im Therapieansprechen. Daraus kann man schließen, dass eine Kombinationstherapie mit BEV und Irinotecan zu einem rascheren Ansprechen als eine Monotherapie mit BEV führt.

Wie bereits erläutert, konnte gezeigt werden, dass es unter der Kombinationstherapie mit Irinotecan häufiger zu Nebenwirkungen kommt als unter der Monotherapie mit BEV. Bei allen 10 (100%) Patienten, die eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan erhielten, wurden Nebenwirkungen beobachtet. Das bedeutet, dass unter der Kombinationstherapie mit Irinotecan signifikant mehr Nebenwirkungen auftauchen als unter der Monotherapie mit BEV (p=0,016).

Sowohl bei der Veränderung des KPS als auch bei der Veränderung der Steroiddosis konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (p=0,864). Das Therapieschema hatte ebenfalls keinen Einfluss auf das PFS der Patienten. Das PFS betrug in der BEV Gruppe im Median 20,7 Wochen, in der BEV + Irinotecan Gruppe 20 Wochen. Auch bei dem PFS6 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p = 0,99). Auch die Studie von Friedman et al. (2009) konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieschemata nachweisen.

4.3.2 MGMT Methylierungsstatus

Um zu analysieren, ob der MGMT Methylierungsstatus einen Einfluss auf das Therapieansprechen hat, wurden die beiden Gruppen hinsichtlich verschiedener Merkmale miteinander verglichen. Im Folgenden werden Merkmale, bei denen sich ein Unterschied zeigte, näher erläutert. Bei 18 der 39 untersuchten Patienten lag zum Zeitpunkt des Beginns der BEV Therapie ein Befund des Methylierungsstatus des MGMT Promotors vor. Bei 10 (55,6%) der 18 Patienten war der MGMT Promotor methyliert. Bei den restlichen 8 (44,4%) Patienten war der MGMT Methylierungsstatus negativ.

Ein Unterschied zeigte sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung. In der Gruppe der Patienten, die eine Methylierung des MGMT Promotors aufwiesen, lag der Anteil der Männer bei 100%, der Anteil der Frauen bei 0%. In der Gruppe der Patienten mit negativem Methylierungsstatus lag der Anteil der Männer bei 70%, der Anteil der Frauen bei etwa 30%. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen ist dieser Unterschied nicht aussagekräftig.

Bei der statistischen Auswertung zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p=0,046) hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten vor Beginn der Therapie mit BEV. In der

Gruppe mit positivem Methylierungsstatus wiesen 7 (70%) Patienten einen KPS von mindestens 80% auf. 2 (20%) Patienten wiesen einen moderaten KPS zwischen 60% und 80% auf, 1 Patient (10%) zeigte zu Beginn der Therapie einen schlechten KPS < 60%. In der Gruppe mit negativem Methylierungsstatus hatten 2 (25%) der Patienten mindestens einen KPS von 80%. 3 (37,5%) wiesen einen moderaten KPS zwischen 60% und 80% auf und 3 (37,5%) Patienten hatten zu Beginn der Therapie einen schlechten KPS < 60%. Somit wiesen Patienten mit einem positiven Methylierungsstatus zu Beginn der Therapie einen besseren KPS auf als Patienten mit einem negativen MGMT Methylierungsstatus. Dieser Unterschied lässt sich darauf zurückführen, dass Patienten mit einem unmethylierten MGMT Promotor schlechter auf Vortherapien ansprechen.

Für das PFS und das PFS6 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p =0,668). Auch auf das Gesamtüberleben nach Beginn der BEV Therapie hat der MGMT Methylierungsstatus keinen Einfluss.

In der Gruppe mit positivem Methylierungsstatus zeigte sich bei 7 (70%) Patienten keine Veränderung des KPS. Bei 2 (20%) Patienten kam es zu einer Verbesserung des KPS (Gruppenwechsel) unter der BEV Therapie und bei 1 (10%) Patient kam es zu einer Verschlechterung des KPS (Gruppenwechsel) unter der Therapie. In der Gruppe mit negativem Methylierungsstatus zeigte sich bei 2 (25%) Patienten keine Veränderung des KPS. Bei 5 (62,5%) Patienten kam es zu einer Verbesserung des KPS (Gruppenwechsel) unter der BEV Therapie und bei 1 (12,5%) Patient kam es zu einer Verschlechterung des KPS (Gruppenwechsel) unter der Therapie.

Die Steroiddosis konnte in der Gruppe mit positivem Methylierungsstatus bei 2 (20%) Patienten gesenkt werden, bei 6 (60%) Patienten blieb die Steroiddosis über den Behandlungszeitraum mit BEV stabil und bei 2 (20%) Patienten kam es zu einer Zunahme der Steroiddosis. In der Gruppe mit negativem Methylierungsstatus konnte die Steroiddosis bei 3 (37,5%) Patienten gesenkt werden, bei den restlichen 5 (62,5%) Patienten blieb die Steroiddosis stabil.

Zu Beginn der Therapie mit BEV wiesen Patienten mit einem unmethylierten MGMT Promotor einen signifikant niedrigeren KPS auf als Patienten mit einem methylierten MGMT Promotor (p=0,046). Trotzdem unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Therapieansprechens nicht. Dieses Ergebnis liefert Hinweise darauf, dass Patienten mit einem unmethylierten MGMT Promotor von einer früheren Therapie mit BEV profitieren würden. Allerdings sind die Fallzahlen der vorliegenden Studie sehr gering, sodass diese Beobachtung nur vorsichtig interpretiert werden sollte.

4.3.3 Anzahl der verabreichten Zyklen

Um den Einfluss der Anzahl der verabreichten BEV Zyklen und damit der Dauer der Therapie auf das Therapieansprechen zu untersuchen, wurden die Daten der 33 Patienten, die mindestens 4 Zyklen BEV erhielten, ausgewertet.

Das mediane PFS der Patienten, die mindestens 4 Zyklen BEV erhielten, betrug 22,4 Wochen oder 5,2 Monate. Das PFS6 betrug in dem untersuchten Patientenkollektiv 37,9%. Im Vergleich dazu lag das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten, die 2 oder mehr Zyklen BEV erhielten, bei 20,7 Wochen oder 4,8 Monaten. Das längste PFS betrug 27 Monate, das kürzeste PFS betrug 0,5 Monate. Das PFS6 betrug in diesem Patientenkollektiv 31,4%.

Die mediane Überlebensdauer der Patienten, die mindestens 4 Zyklen BEV erhielten, lag bei 28,9 Wochen oder 6,6 Monaten (min.: 2 Monate, max.: 27 Monate). Die mediane Überlebensdauer nach Beginn der Therapie mit BEV betrug für die Patientengruppe, die mindestens 2 Zyklen BEV erhalten hat, 6,4 Monate (min.: 1 Monat, max.: 27 Monate).

Die Unterschiede im Therapieansprechen lassen sich darauf zurückführen, dass die Dauer der BEV Therapie von der Anzahl der verabreichten Zyklen abhängt. Patienten, die mindestens 4 Zyklen BEV erhielten, wurden über einen längeren Zeitraum mit BEV therapiert. Allerdings verringerte sich durch die Änderung dieses Einschlussfaktors die Fallzahl und dadurch die Aussagekraft der Ergebnisse.

4.4 Studien zur Therapie mit Bevacizumab bei neu diagnostizierten malignen Gliomen

Nachdem im Rezidiv eines malignen Glioms mit BEV sehr gute Behandlungsergebnisse erreicht wurden, erschien es sinnvoll BEV auch in Studien bei Patienten mit neu diagnostizierten malignen Gliomen einzusetzen. Verschiedene Phase II Studien wurden hierzu bereits durchgeführt. Sie haben Hinweise geliefert, dass die Hinzunahme von BEV zur Standardtherapie das klinische Ansprechen von neu diagnostizierten Glioblastomen verbessern kann. Das Gesamtüberleben und das PFS lagen beispielsweise bei 19,6 – 23 Monaten und bei 13 – 13,6 Monaten (Narayana et al. 2012; Lai et al. 2011). Die Wirksamkeit war damit der alleinigen Radiochemotherapie mit TMZ überlegen (Gesamtüberleben 14,6 Monate; PFS 6,9 Monate) (Stupp et al. 2005). Da bei vielen Patienten mit nicht methyliertem MGMT-Promoter die Standardtherapie mit TMZ allenfalls eine geringe Wirkung zeigt, konzentrierte sich die Glarius-Studie auf die Patienten mit nicht-methyliertem MGMT-

Promoter. Die Glarius Studie ist eine randomisierte Phase II Studie. Sie verglich die Wirkung einer Kombination aus BEV, Irinotecan und Strahlentherapie mit der Standard-Glioblastomtherapie. Herrlinger et al. präsentierten ihre Ergebnisse auf dem ESCO/ESMO Meeting 2013 in Amsterdam. Die Glarius-Studie ist die erste Studie mit positiven Ergebnissen für die Therapie von Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom ohne MGMT Methylierung. Das PFS6 lag bei den Patienten, die BEV und Irinotecan in Kombination mit der Strahlentherapie erhielten, bei 79,6% und bei den Patienten, die eine Standardtherapie mit TMZ und Strahlentherapie erhielten, bei 41,3%. Das signifikant höhere PFS6, ein verlängertes progressionsfreies Überleben und Hinweise auf ein verlängertes Gesamtüberleben zeigen die Überlegenheit einer Kombination aus BEV, Irinotecan und Strahlentherapie gegenüber der Standardtherapie mit TMZ bei Patienten mit neu diagnostizierten Glioblastomen ohne Methylierung des MGMT Promotor Gens.

Zuletzt wurde eine große randomisierte Phase III Studie abgeschlossen (Chinot et al. 2011). Die AVAglio Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von BEV in Kombination mit der Standardtherapie bei 921 Patienten mit neu diagnostizierten Glioblastomen aus 26 Ländern (Chinot et al. 2011). Die vorläufigen Ergebnisse der AVAglio Studie wurden auf dem ASCO Annual Meeting 2013 präsentiert. Chinot et al. berichteten von einer klinisch bedeutsamen, statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die Hinzunahme von BEV zur Standardtherapie. Die Hinzunahme von BEV zur Standardtherapie verlängerte das PFS um 4,4 Monate bei Patienten mit einem neu diagnostizierten Glioblastom. ($HR = 0{,}64$; $p < 0{,}0001$) Beim Gesamtüberleben ließ sich kein signifikanter Unterschied zeigen. Der Effekt von BEV auf das progressionsfreie Überleben ging einher mit dem Erhalt der health-related quality of life (HRQoL), mit dem Erhalt der funktionellen Unabhängigkeit ($KPS \geq 70$) und einem reduzierten Kortikosteroid Bedarf während der progressionsfreien Zeit.

4.5 Vergleich des PFS der Second-Line-Therapie mit dem PFS der Therapie mit Bevacizumab

Wie in Kapitel 4.4 erläutert haben verschiedene Studien in den letzten Jahren Hinweise darauf geliefert, dass die Hinzunahme von BEV zur Standardtherapie das klinische Ansprechen von neu diagnostizierten Glioblastomen verbessern kann. Dies legt die Vermutung nahe, dass BEV das progressionsfreie Überleben verlängern kann, wenn es zu einem früheren Zeitpunkt in der Therapie des malignen Glioms eingesetzt wird. Um dieser

Frage nachzugehen wurde das mediane progressionsfreie Überleben der Second-Line-Therapie mit dem medianen progressionsfreien Überleben der BEV Therapie verglichen.
Das mediane progressionsfreie Überleben der Second-Line-Therapie lag in dem untersuchten Patientenkollektiv bei 19,6 Wochen oder 4,5 Monaten. Das PFS6 lag bei 37,9%. Das mediane progressionsfreie Überleben der BEV Therapie lag bei 20 Wochen oder 4,6 Monaten. Das PFS6 lag bei 28%.
Aufgrund der guten Ansprechraten bei Patienten mit einem negativen MGMT Methylierungsstatus in der Rezidivtherapie des malignen Glioms, stellt sich die Frage, ob diese Patienten von einer früher verabreichten BEV Therapie profitieren würden.
Das mediane PFS der Patienten mit einem unmethylierten MGMT Promotor lag bei der Second-Line-Therapie bei 19,6 Wochen oder 4,5 Monaten. Der Median des PFS der BEV Therapie lag bei 16,2 Wochen oder 3,7 Monaten. Es konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (p= 0,592).
Bei Patienten mit einem positiven MGMT Status lag das mediane PFS bei der Second-Line-Therapie bei 23,6 Wochen oder 5,4 Monaten. Der Median des PFS der BEV Therapie lag bei 20,7 Wochen oder 4,8 Monaten.
Obwohl BEV zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung gegeben wurde, die Patienten bei Start der BEV Therapie stark vortherapiert waren und einen geringeren KPS aufwiesen, zeigen die Ergebnisse, dass es im vorliegenden Patientenkollektiv keinen signifikanten Unterschied des medianen PFS der Second-Line-Therapie im Vergleich zum medianen PFS der BEV Therapie gibt (p=0,243). Auch der MGMT Methylierungsstatus hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis. Dies legt die Vermutung nahe, dass bessere Ergebnisse für die Wirksamkeit und das Therapieansprechen der BEV Therapie erreicht werden könnten, wenn man BEV zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf einsetzen würde.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Stellenwert einer Antikörpertherapie mit Bevacizumab (BEV), einem humanisierten monoklonalen Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), bei therapierefraktären malignen Gliomen für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben (PFS, engl. progression-free survival) und die Lebensqualität untersucht.

In der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm wurden in der Zeit von April 2007 bis zum September 2013 41 Gliompatienten erfasst, die eine BEV Therapie erhielten. Bei allen Patienten wurde vor Therapiebeginn mit BEV ein refraktäres malignes Gliom WHO Grad III (z.B. anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligodendrogliome oder anaplastische Oligoastrozytome) oder WHO Grad IV (z.B. Glioblastom) diagnostiziert. Nach Ausschluss der Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, ergab sich ein Patientenkollektiv von 39 Patienten. Von den 39 Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, erhielten 29 Patienten (74,4%) eine Monotherapie mit BEV (10mg/kg Körpergewicht, 14-tägig). 10 Patienten (25,6 %) erhielten eine Kombinationstherapie aus BEV und Irinotecan.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv hinsichtlich der Lebensqualität und des progressionsfreien Überlebens von einer Therapie mit BEV profitiert. Aufgrund der geringen Fallzahl sollten die vorgestellten Ergebnisse jedoch zurückhaltend interpretiert werden.

30,8% der Patienten wiesen während der Behandlung eine Verbesserung des Karnofsky Performance Status (KPS) auf. Bei weiteren 22 (56,4%) Patienten blieb der KPS stabil. Es wurde der KPS zu Beginn der Therapie mit dem KPS unter der BEV Therapie verglichen. Der Unterschied war signifikant (p=0,007), was bedeutet, dass es zu einer Verbesserung des KPS unter der BEV Therapie kam.

Die Veränderung der Steroiddosis ist ein weiterer wichtiger Marker für das Therapieansprechen. Im Durchschnitt konnte die Steroiddosis der Patienten unter der Therapie mit BEV um 28,6% gesenkt werden. Bei 20 (51,3%) Patienten war die Steroiddosis unter der BEV Therapie stabil. Eine Reduktion der Kortikosteroiddosis konnte bei 15 (38,5%) der behandelten Patienten erreicht werden. Bei 4 dieser 15 Patienten konnten die Kortikosteroide sogar ganz abgesetzt werden. Um zu analysieren, ob es unter der Therapie zu einer Abnahme der Steroiddosis kam, wurde die Steroiddosis zu Beginn der Therapie mit der Steroiddosis kurz vor Ende der Therapie mit BEV verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p=0,001).

Die mediane Überlebensdauer nach Beginn der Therapie mit BEV betrug für das Gesamtkollektiv 6,4 Monate. Die 6-Monate-Überlebensrate lag dabei bei 64,7%, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 18,2 %.

Das PFS, ein wichtiges Maß um die Effektivität der Therapie mit BEV zu beurteilen, betrug 20,7 Wochen oder 4,8 Monate. Das längste PFS betrug 27 Monate, das kürzeste 0,5 Monate. Das 6-Monate progressionsfreie Überleben (PFS6) betrug in dem untersuchten Patientenkollektiv 31,4%. Das bedeutet, dass 31,4 % der Patienten ein progressionsfreies Überleben von mindestens 6 Monaten aufwiesen.

Die Subgruppenanalyse zeigte, dass weder das Therapieschema noch der MGMT Methylierungsstatus Einfluss auf das PFS und das Gesamtüberleben unter BEV haben. Allerdings deuten die Daten der vorliegenden Studie darauf hin, dass vor allem Patienten mit einem negativen MGMT Methylierungsstatus von einer Therapie mit BEV profitieren. Diese Patientengruppe hatte zu Beginn der BEV Therapie einen schlechteren KPS als Patienten mit einem positiven MGMT Methylierungsstatus. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass diese Patienten schlechter auf vorherige Therapien, wie beispielsweise TMZ, ansprechen. Trotzdem lässt sich kein signifikanter Unterschied des PFS nachweisen. Daraus kann man schließen, dass diese Patienten besser auf BEV ansprechen als auf andere Therapieoptionen des malignen Glioms. Bei 5 (62,5%) Patienten mit negativem Methylierungsstatus zeigte sich eine Verbesserung des KPS (Gruppenwechsel) unter der BEV Therapie.

Die erhobenen Daten veranschaulichen, dass BEV als Monotherapie gut vertragen wird und dass es einen positiven Effekt auf die Kortikosteroiddosis, den neurologischen Status und den KPS hat. Nur wenige Patienten zeigten eine Verschlechterung des KPS unter der BEV Therapie. Eine Kombination mit Irinotecan sollte bei gleich guten Daten im Hinblick auf das Gesamtüberleben nur in Erwägung gezogen werden, wenn ein rasches Tumoransprechen aufgrund der Symptomatik indiziert ist, da die Kombinationstherapie signifikant toxischer ist.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass BEV ein geeignetes Medikament für die Therapie von therapierefraktären malignen Gliomen darstellt und die Lebensqualität der Patienten auch in einem palliativen Stadium der Erkrankung nachweislich verbessern kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Armstrong, TS, Wen PY, Gilbert MR, Schiff D: Management of treatment-associated toxicites of anti-angiogenic therapy in patients with brain tumors. *Neuro Oncol* 14: 1203–1214 (2012).
2. Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, Hao Y, Li Z, Hjelmeland AB, Shi Q, McLendon RE, Bigner DD, Rich JN: Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 66: 7843–7848 (2006).
3. Bergers G, Benjamin LE: Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 3: 401–410 (2003).
4. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, Bertorelle R, Bartolini S, Calbucci F, Andreoli A, Frezza G, Leonardi M, Spagnolli F, Ermani M: MGMT Promoter Methylation Status Can Predict the Incidence and Outcome of Pseudoprogression After Concomitant Radiochemotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients. *J Clin Oncol* 26: 2192–2197 (2008).
5. Brandsma D, van den Bent MJ: Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol* 22: 633–638 (2009).
6. Brat DJ, Van Meir EG: Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma. *Lab Invest* 84: 397–405 (2004).
7. Brat DJ: Glioblastoma: Biology, Genetics, and Behavior. *Am Soc Clin Oncol Educ Book:* 102–107 (2012).
8. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperierre N, Mehta M, Curran W: Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24: 2707–2714 (2006).
9. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M: Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31: 337–343 (2013).

10. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, Oh EY, Gaber MW, Finklestein D, Allen M, Frank A, Bayazitov IT, Zakharenko SS, Gajjar A, Davidoff A, Gilbertson RJ: A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell* 11: 69–82 (2007).
11. Cao Y, Zhong W, Sun Y: Improvement of antiangiogenic cancer therapy by understanding the mechanisms of angiogenic factor interplay and drug resistance. *Semin Cancer Biol* 19: 338–343 (2009).
12. Cardones AR, Banez LL: VEGF inhibitors in cancer therapy. *Curr Pharm Des* 12: 387–394 (2006).
13. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, van Horn A, Sloan AE: Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 82: 81–83 (2007).
14. Chinot OL, de La Motte Rouge T, Moore N, Zeaiter A, Das A, Phillips H, Modrusan Z, Cloughesy T: AVAglio: Phase 3 Trial of Bevacizumab Plus Temozolomide and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Adv Ther* 28 (4): 334–340 (2011).
15. Chowdhary S, Chamberlain, M: Bevacizumab for the treatment of glioblastoma. *Expert Rev Neurother* 13: 937–949 (2013).
16. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R: FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab (Avastin(R)) as Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Oncologist* 14: 1131–1138 (2009).
17. Conill C, Verger E, Salamero M: Performance status assessment in cancer patients. *Cancer* 65: 1864–1866 (1990).
18. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C: CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 14 Suppl 5: v1-49 (2012).
19. Du Prel JB, Hommel G, Röhrig B, Blettner M: Auswahl statistischer Testverfahren. Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 106: 343–348 (2009).
20. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W: Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 3: 391–400 (2004).

21. Flynn JR, Wang L, Gillespie DL, Stoddard GJ, Reid JK, Owens J, Ellsworth GB, Salzman KL, Kinney AY, Jensen RL: Hypoxia-regulated protein expression, patient characteristics, and preoperative imaging as predictors of survival in adults with glioblastoma multiforme. *Cancer* 113: 1032–1042 (2008).
22. Forsyth PA, Posner JB: Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 43: 1678–1683 (1993).
23. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T: Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol* 27: 4733–4740 (2009).
24. Gilbert MR: Recurrent glioblastoma: a fresh look at current therapies and emerging novel approaches. *Semin Oncol* 38 Suppl 4: S21-33 (2011).
25. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG: Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54: 1886–1893 (2000).
26. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, Lymberis S, Yamada Y, Chang J, Abrey LE: Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 156–163 (2009).
27. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, Westphal M, Schackert G, Meyermann R, Pietsch T, Reifenberger G, Weller M, Loeffler M, von Deimling A: Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 120: 707–718 (2010).
28. Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, Otten P, Van Melle G, de Tribolet N, Stupp R.: Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 10: 1871–1874 (2004).

29. Hegi ME, Diserens, AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997–1003 (2005).
30. Hicklin DJ, Ellis LM: Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 23: 1011–1027 (2005).
31. Hida K, Hida Y, Amin DN, Flint AF, Panigrahy D, Morton CC, Klagsbrun M: Tumor-associated endothelial cells with cytogenetic abnormalities. *Cancer Res* 64: 8249–8255 (2004).
32. Hofer S, Elandt K, Greil R, Hottinger AF, Huber U, Lemke D, Marosi C, Ochsenbein A, Pichler J, Roelcke U, Weder P, Zander T, Wick W, Weller M: Clinical outcome with bevacizumab in patients with recurrent high-grade glioma treated outside clinical trials. *Acta Oncol* 50: 630–635 (2011).
33. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335–2342 (2004).
34. Jain RK, Di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT: Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 8: 610–622 (2007).
35. Karnofksy DA, Burchenal J: The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. *In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press:*191–205 (1949).
36. Kaur B, Khwaja FW, Severson EA, Matheny SL, Brat DJ, Van Meir EG: Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *Neuro Oncol* 7: 134–153 (2005).
37. Khasraw M, Lassman AB, Wheeler H, Pavlakis N: Anti-angiogenic therapy for high grade glioma. Cochrane Gynaecological Cancer Group, *Cochrane Database Syst Rev* 2 (2010).
38. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Parks J, Albert PS, Fine HA: Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27: 740–745 (2009).

39. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, Pope WB, Solis OE, Selch M, Filka E, Young WH, Mischel PS, Liau LM, Phuphanich S, Black K, Peak S, Green RM, Spier CE, Kolevska T, Polikoff J, Fehrenbacher L, Elashoff R, Cloughesy T: Phase II Study of Bevacizumab Plus Temozolomide During and After Radiation Therapy for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* 29: 142–148. (2011)
40. Lamborn KR, Yung WKA, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, DeAngelis LM, Robins HI, Lieberman FS, Fine HA, Fink KL, Junck L, Abrey L, Gilbert MR, Mehta M, Kuhn JG, Aldape KD, Hibberts J, Peterson PM, Prado MD: Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 10: 162–170 (2008).
41. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8: 1277–1280 (1990).
42. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R: Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 916–926 (2012).
43. Meyer B, Goldbrunner R, Ringel F, Dudel C, Astner S, Birnbaum T: Höhergradige Gliome und Gliomatosis cerebri. In: Tonn JC, Kreth FW, Goldbrunner R und Meyer B (Hg.): Hirntumoren und spinale Tumoren, 3. Aufl, W. Zuckschwerdt Verlag. 92–101 (2007).
44. Miletic H, Niclou SP, Johansson M, Bjerkvig R: Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms. *Expert Opin Ther Targets* 13: 455–468 (2009).
45. Narayana A, Gruber D, Kunnakkat S, Golfinos JG, Parker E, Raza S, Zagzag D, Eagan P, Gruber ML: A clinical trial of bevacizumab, temozolomide, and radiation for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg* 116(2): 341-5 (2012).
46. Narita Y: Drug Review: Safety and Efficacy of Bevacizumab for Glioblastoma and Other Brain Tumors. *Jpn J Clin Oncol* 43: 587–595 (2013).
47. Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL, Ciampa AS, Ebbeling LG, Levy B, Drappatz J, Kesari S, Wen PY: Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 70: 779–787 (2008).

48. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American J Clin Oncol:* 649–655 (1982).
49. Omuro A, DeAngelis LM: Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA* 310: 1842–1850 (2013).
50. Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Date I: Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol* 28: 13–24 (2011).
51. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulus N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW: An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321: 1807–1812 (2008).
52. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, Shields C, Kirby S, Macdonald DR, Eisenstat DD, Thiessen B, Forsyth P, Pouliot JF: Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 28: 2051–2057 (2010).
53. Perucca E: Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 61: 246–255 (2006).
54. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, Misra A, Nigro JM, Colman H, Soroceanu L, Williams PM, Modrusan Z, Feuerstein BG, Aldape K: Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 9: 157–173 (2006).
55. Plate KH, Mennel HD: Vascular morphology and angiogenesis in glial tumors. *Exp Toxicol Pathol* 47: 89–94 (1995).
56. Quant EC, Drappatz J, Wen PY, Norden AD: Recurrent high-grade glioma. *Curr Treat Options Neurol* 12: 321–333 (2010).
57. Radbruch A, Bendszus M: RANO-Kriterien bei höhergradigen hirneigenen Tumoren. *Neuroradiol Scan* 03: 53–64 (2013).
58. Rahmathulla G, Hovey EJ, Hashemi-Sardraei N, Ahluwalia MS: Bevacizumab in high-grade gliomas: a review of its uses, toxicity assessment, and future treatment challenges. *Onco Targets Ther 6:* 371-389 (2013).

59. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, Nicholas MK, Chandler JP, Muro K, Dubner S, Rademaker AW, Renfrow J, Bredel M: A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer* 116: 5297–5305 (2010).
60. Reardon DA, Turner S, Peters KB, Desjardins A, Gururangan S, Sampson JH, McLendon RE, Herndon JE 2nd, Jones LW, Kirkpatrick JP, Friedman AH, Vredenburgh JJ, Bigner DD, Friedman HS: A Review of VEGF/VEGFR-Targeted Therapeutics for Recurrent Glioblastoma. *J Natl Compr Canc Netw:* 414–427 (2011).
61. Reardon DA, Herndon JE 2nd, Peters KB, Desjardins A, Coan A, Lou E, Sumrall AL, Turner S, Lipp ES, Sathornsumetee S, Rich JN, Sampson JH, Friedman AH, Boulton ST, Bigner DD, Friedman HS, Vredenburgh JJ: Bevacizumab continuation beyond initial bevacizumab progression among recurrent glioblastoma patients. *Br J Cancer* 107. 1481–1487 (2012).
62. Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ: 'Pseudopalisading' necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 65: 529–539 (2006).
63. Rosenfeld MR: Bridging science and clinical practice: how to use molecular markers when caring for a patient with brain cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 33: 108–113 (2013).
64. Salmaggi A, Eoli M, Frigerio S, Silvani A, Gelati M, Corsini E, Broggi G, Boiardi A: Intracavitary VEGF, bFGF, IL-8, IL-12 levels in primary and recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 62: 297–303 (2003).
65. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA: Karnofsky Performance Status Revisited: Reliability, Validity and Guidlines. *J Clin Oncol* 2: 187–193 (1984).
66. Schlegel J, Herms J: WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. In: Tonn JC, Kreth FW, Goldbrunner R und Meyer B (Hg.): Hirntumoren und spinale Tumoren, 3. Aufl, W. Zuckschwerdt Verlag: 2–16 (2007).
67. Shibuya M: Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: therapeutic aspects of vascular endothelial growth factor. *FEBS J* 276. 4636–4643 (2009).

68. Sorensen AG, Batchelor TT, Zhang WT, Chen PJ, Yeo P, Wang M, Jennings D, Wen PY, Lahdenranta J, Ancukiewicz M, di Tomaso E, Duda DG, Jain RK: A "vascular normalization index" as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients. *Cancer Res* 69: 5296–5300 (2009).
69. Steinke B: Maligne Gliome. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Online verfügbar unter https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/primaere-hirntumore/primaere-hirntumore-stand-april-2005/@@view/pdf-summary/index.pdf, zuletzt geprüft am 15.08.2015.
70. Stricker TP, Kumar V: Neoplasia. In: Kuma V, Abbas AK, Fausto N und Mitchell R (Hg.): Robbins Basic Pathology, Eighth Edition, 8, Aufl., Saunders/Elsevier: 173–223 (2007).
71. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987–996 (2005).
72. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, van Es CA, van den Bent MJ: Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer* 113: 405–410 (2008).
73. Theeler BJ, Yung WK, Fuller GN, De Groot JF: Moving toward molecular classification of diffuse gliomas in adults. *Neurology* 79: 1917–1926 (2012).
74. Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, Winkler F, Hicklin DJ, Jain RK: Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res* 64: 3731–3736 (2004).
75. U.S. Department of Health and Human Services: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. Hg. v. National Cancer Institute. Online verfügbar unter http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (2009), zuletzt geprüft am 15.08.2015.

76. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJB, Bernsen HJJA, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MCM, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: A Randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. *J Clin Oncol* 24: 2715–2722 (2006).

77. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 31: 344–350 (2013).

78. Verger E, Salamero M, Conill C: Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer* 28A: 1328–1330 (1992).

79. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, Miller CR, Ding L, Golub T, Mesirov JP, Alexe G, Lawrence M, O'Kelly M, Tamayo P, Weir BA, Gabriel S, Winckler W, Gupta S, Jakkula L, Feiler HS, Hodgson JG, James CD, Sarkaria JN, Brennan C, Kahn A, Spellman PT, Wilson RK, Speed TP, Gray JW, Meyerson M, Getz G, Perou CM, Hayes DN; Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 17: 98–110 (2010).

80. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Wagner M, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS: Phase II Trial of Bevacizumab and Irinotecan in Recurrent Malignant Glioma. *Clin Cancer Res* 13: 1253–1259 (2007).

81. Watling CJ, Lee DH, Macdonald DR, Cairncross JG: Corticosteroid-induced magnetic resonance imaging changes in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 12: 1886–1889 (1994).

82. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Tonn JC, Heese O, Krex D, Nikkah G, Pietsch T, Wiestler O, Reifenberger G, von Deimling A, Loeffler M: Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol* 27: 5743–5750 (2009).
83. Weller M: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Gliome. Hg. v. Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Online verfügbar unter http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030099_DGN_LL_Gliome_final.pdf (2014), zuletzt geprüft am 15.08.2015.
84. Wen PY, Kesari S: Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 359: 492–507 (2008).
85. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM: Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 28: 1963–1972 (2010).
86. Wick W, Weller M, van den Bent M, Stupp R: Bevacizumab and recurrent malignant gliomas: a European perspective. *J Clin Oncol* 28: e188-9; author reply e190-2 (2010).
87. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M; NOA-08 Study Group of Neuro-omcology Working Group (NOA) of German Cancer Society: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 707–715 (2012).
88. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK: Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 17: 2572–2578 (1999).

89. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360: 765–773 (2009).
90. Zagzag D, Zhong H, Scalzitti JM, Laughner E, Simons JW, Semenza GL: Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. *Cancer* 88: 2606–2618 (2000).
91. Zebrowski BK, Yano S, Liu W, Shaheen RM, Hicklin DJ, Putnam JB, Ellis LM: Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions. *Clin Cancer Res* 5: 3364–3368 (1999).
92. Zhou YH, Tan F, Hess KR, YungWK: The expression of PAX6, PTEN, vascular endothelial growth factor, and epidermal growth factor receptor in gliomas: relationship to tumor grade and survival. *Clin Cancer Res* 9: 3369–3375 (2003).
93. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Ellika S, Schultz L, Mikkelsen T: Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 91: 329–336 (2009).
94. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Schultz L, Mikkelsen T: Rebound tumour progression after the cessation of bevacizumab therapy in patients with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol* 99: 237–242 (2010).

Eigene Publikationen:

1. Jeck J, Kassubek R, Coburger J, Edenhofer S, Schönsteiner S, Schmitz B, Engelke J, Mayer-Steinacker R, Lewerenz J, Bullinger L: Bevacizumab in temozolomide refractory high-grade gliomas: single center experience and review of literature. (Publikation in Vorbereitung)

Anhang

Tabelle 12. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit entsprechenden Studien der Literatur zur Bevacizumab Therapie bei therapierefraktären malignen Gliomen. Abkürzungen: AG: Anaplastisches Gliom, All: alle Patienten mit einem malignen Gliom, BEV: Bevacizumab, GB: Glioblastom, N/A: nicht verfügbar (engl. Not available), Other HGG: andere maligne Gliome, PFS6: 6-Monate progressionsfreies Überleben

Autoren	Jahr	n	Tumorhistologie	Studientyp	Behandlungsplan	PFS		medianes Gesamtüberleben (Monate)
						PFS6 (%)	medianes PFS (Monate)	
Vredenburgh et al.	2007	32	All (N = 32)	Prospektive Phase II Studie	BEV + Irinotecan	38	5,3	N/A
			GB (n = 23)					
			AG (n = 9)					
Kreisl et al.	2009	48	GB (N = 48)	Prospektive Phase II Studie	BEV Monotherapie; bei Progression Hinzunahme von Irinotecan	29	3,7	7,1
Friedman et al.	2009	167	GB (N = 167)	Randomisierte prospektive Phase II Studie	BEV Monotherapie	42,6	4,2	9,2
					BEV + Irinotecan	50,3	5,6	8,7
Raizer et al.	2010	61	All (N = 61)	Prospektive Phase II Studie	BEV Monotherapie	31	3,3	7,1
			GB (n = 50)					
			AG (n = 11)					
Hofer et al.	2011	225	All (N = 225)	Retrospektive Studie (Ongoing registry data)	BEV Monotherapie oder BEV + Irinotecan	N/A	N/A	8,5
			GB (n = 176)					
			Other HGG (n = 49)					
Eigene Arbeit	**2015**	**39**	**All (N = 39)**	**Retrospektive Studie**	**All**	**31,4**	**4,8**	6,4
			GB (n = 35)		**BEV Monotherapie**	**32**	**4,8**	6,2
			Other HGG (n = 4)		**BEV + Irinotecan**	**30**	**4,6**	8,4

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Häufigkeitsverteilung des histologischen Subtyps bei Erstdiagnose. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) 30
Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung des histologischen Subtyps vor der BEV Therapie. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) 30
Abbildung 3 Kortikosteroiddosis zu Beginn der BEV Therapie. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) 34
Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben ab der Diagnose eines malignen Glioms WHO Grad III oder WHO Grad IV (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) 35
Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach Beginn der BEV Therapie. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) 36
Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS des untersuchten Patientenkollektivs unter BEV. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) 37
Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach Beginn der BEV Therapie in Abhängigkeit vom Therapieschema. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) 43
Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurve für das PFS unter BEV in Abhängigkeit vom MGMT Methylierungsstatus (negativ = keine Methylierung des MGMT Promotors ; positiv = methylierter MGMT-Promotor). (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) 45
Abbildung 9 Vergleich des PFS der Second-Line-Therapie mit dem PFS der BEV Therapie. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013) 47

Abbildung 10 Vergleich des PFS der Second-Line-Therapie mit dem PFS der BEV Therapie bei negativem MGMT Methylierungsstatus. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013)..... 49

Abbildung 11 Vergleich des PFS der Second-Line-Therapie mit dem PFS der BEV Therapie bei positivem MGMT Methylierungsstatus. (Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm 04/2007-09/2013)..... 49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinische Bedeutung molekularer Marker bei Gliomen 5
Tabelle 2 Wirkmechanismen von Bevacizumab 14
Tabelle 3 Remissionskriterien nach Macdonald 22
Tabelle 4 RANO-Kriterien 23
Tabelle 5 Karnofsky Performance Status - ECOG Performance Status 25
Tabelle 6 Verwendete statistische Testverfahren. 26
Tabelle 7 Detaillierte Darstellung des Kollektivs 28
Tabelle 8 Vortherapien 32
Tabelle 9 Karnofsky Performance Status vor Beginn der Bevacizumab Therapie 33
Tabelle 10 Therapiedauer 36
Tabelle 11 Nebenwirkungen 40
Tabelle 12 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit entsprechenden Studien der Literatur zur Bevacizumab Therapie bei therapierefraktären malignen Gliomen. 81

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Prof. Dr. Lars Bullinger, Leiter der Sektion Onkologie des Universitätsklinikums Ulm, für die Themenstellung, die umfangreiche Unterstützung sowie die intensive Betreuung bei der Durchführung dieser Dissertation.

Meinem Lebenspartner danke ich für seinen fortwährenden Zuspruch sowie seine nie endende Geduld. Ganz herzlich danke ich auch meiner Familie, besonders meinen Eltern, deren bedingungsloser und uneingeschränkter Unterstützung ich mir schon mein ganzes Leben lang sicher sein konnte.