

Skelettbezogene Ereignisse bei Krebspatienten

Monoklonaler Antikörper für den Knochenschutz

Die modernen onkologischen Therapien haben deutlich dazu beigetragen, auch bei Metastasen und weiteren Tumorfolgeschäden die Lebensqualität von Krebspatienten zu verbessern. Ein neuer Therapieansatz kann helfen, dass auch Knochen zielgerichtet vor Metastasen und krankheitsbedingter Osteopathie geschützt werden.

Zum Auftakt von Europas grösstem Krebskongress wurden in diesem Jahr vielversprechende Studiendaten mit dem Antikörper Denosumab vorgestellt.

Das Knochenskelett ist die häufigste Lokalisation von Metastasen bei Brust- und Prostatakarzinom, zudem siedeln das multiple Myelom, Lungenkrebs und das kolorektale Karzinom häufig im Knochenmark und Knochengewebe ab (1). Tumorzellen stimulieren mit ihren Wachstumsfaktoren den Knochenumbau. Sie sind in der Lage, Faktoren zu produzieren, die direkt oder indirekt die Osteoklastenaktivität beeinflussen und so zu einer tumorbedingten Osteopathie führen. Krebszellen und Knochenzellen bilden damit einen Circulus vitiosus.

Die Last des Knochenbefalls

Skelettbezogene Ereignisse (SRE) aufgrund von Knochenmetastasen können starke Schmerzen, pathologische Frakturen, Wirbelkörperbrüche bis hin zur Querschnittslähmung und Hyperkalzämie verursachen. Radiotherapie und operative Stabilisierung können nötig werden. Zudem sind viele Krebspatienten im höheren Lebensalter und bereits von einer Osteoporose betroffen, die sich durch die aggressiven Therapien verschlechtern kann. Die gefürchteten Knochenkomplikationen sind durch die Einführung der Bisphosphonate vor rund 20 Jahren heute zwar besser zu behandeln, die Suche nach noch wirksameren Therapieansätzen mit weniger Nebenwirkungen geht aber weiter.

Die Architektur des gesunden Knochens ist das Resultat der Balance zwischen Osteoblasten und Osteoklasten. Wie Prof. Dr. med. Jean-Jacques Body in der Teaching Lecture meinte, ist die provokative Frage der Zukunft, ob es nicht an der Zeit sei, allen Krebspatienten prophylak-

tisch einen Knochenschutz zu geben. In den aktuellen Guidelines werde empfohlen, erst bei Diagnosestellung einer Osteoporose oder von Knochenmetastasen mit einer Supportivtherapie für den Knochen zu beginnen; seiner Ansicht nach sollte der medikamentöse Knochenschutz früher einsetzen.

Denosumab: überzeugender Wirkungsmechanismus

Laut Prof. Dr. med. Ingo Diel, Mannheim, liegt der Wirkung des neuen Antikörpers folgendes Prinzip zugrunde:

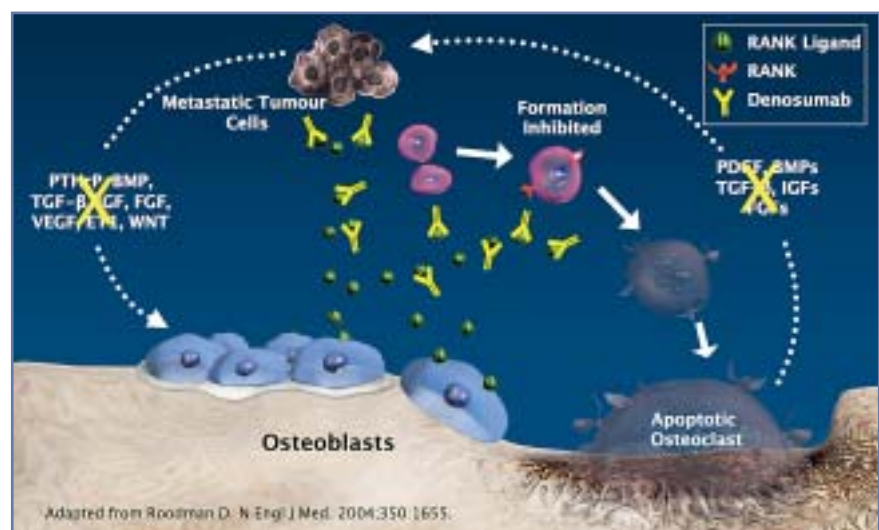
In gesunden Knochenzellen geben Osteoblasten und Stromazellen RANK-Liganden ab. Der RANK-Ligand bindet an den RANK-Rezeptor auf den Osteoklasten und aktiviert diesen. Das Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und abbau wird durch Osteoprotegerin (OPG) gewahrt, das überschüssige RANK-Liganden (RANKL) abfängt. Dieses empfindliche Gleichgewicht kann durch Tumorzellen, Kortiko-

steroide oder den Mangel an Sexualhormonen gestört werden. Der humane Antikörper Denosumab bindet selektiv an RANKL und stoppt damit einen überschüssigen Knochenabbau, wie er bei der Metastasierung auftreten kann. Der Circulus vitiosus kann durchbrochen werden (1) (vgl. Abbildung).

Gemäss Prof. Diel bestehen bei dieser Therapie bei Krebspatienten folgende pharmakologische Pluspunkte:

- ▲ Die subkutane Injektion wird von den Patienten gut akzeptiert.
- ▲ Denosumab ist ein hoch affiner, hoch selektiver, humaner, monoklonaler IgG2-Anti-RANKL-Antikörper.
- ▲ Der Antikörper bindet nicht an andere Vertreter der TNF-Familie (TNF-alpha, TNF-beta, TRAIL, CD40L) und ermöglicht dadurch die hoch spezifische Inhibierung der RANKL-Aktivität.
- ▲ Bisher gab es keine Bildung von neutralisierenden Antikörpern.

Die Potenz von Denosumab wird zurzeit in einem grossen Untersuchungsprogramm mit zirka 20 000 Patienten bei verschiedenen Indikationen mit Knochenmasseverlust untersucht. Die Dosisfindungsstudien haben gezeigt, dass eine Unterdrückung des Knochenturnovers am besten erfolgt, wenn alle vier Wochen 120 mg subkutan appliziert werden. Das Hyperkalzämierisiko ist unter dieser Dosis-



rung gering. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz oder eine Überwachung der Nierenfunktion ist nicht erforderlich. Sowohl bei therapienaiven als auch bei Patienten, die mit Bisphosphonaten vorbehandelt waren, konnte das Ansprechen der neuen Therapie gezeigt werden. «Wir können mit Denosumab den Circulus vitiosus rascher und wirkungsvoller unterbrechen als bisher», fasste Prof. Diel zusammen. Noch sei man dabei, die Stärken der neuen Substanz zu definieren. Zur Frage, wie lange eine osteoprotektive Therapie gegeben werden sollte, antwortete Diel: «Wir beginnen mit einer Behandlung bei Diagnosestellung von Metastasen und setzen sie bis in die präfinale Zeit fort.»

Klinische Studien bei verschiedenen Tumorentitäten

Denosumab konnte eine sehr gute Wirksamkeit bei tumorbedingter Osteopathie zeigen (2). Bei Frauen mit Brustkrebs, die mit Aromatasehemmern behandelt wurden, stieg die Knochendichte in einer plazebokontrollierten Vergleichsstudie innerhalb von 12 Monaten um 5,5% und in 24 Monaten um 7,6% (3). Ähnlich gute Ergebnisse werden beim Prostatakarzinom erreicht (4). Prof. Diel verwies in diesem Zusammenhang auf die hohe Potenz von Denosumab, es gelang zum Beispiel auch, neue vertebrale Frakturen zu verhindern und das Überleben zu verlängern. Das sei das erste Mal gewesen, dass solch ein Nachweis gelang (5).

Auch die Daten beim Riesenzelltumor seien ermutigend: Dieser Tumor (1200 neue Fälle pro Jahr in den USA und der EU) tritt mit lokal aggressiven osteolytischen Herden vor allem bei jüngeren Patienten (Alter: 15 bis 40 Jahre) auf. In einer Interimsanalyse der noch laufenden Studie sprachen 87% der Patienten mit wieder auftretenden oder nicht resezierbaren Tumoren histologisch und radiologisch auf Denosumab an (6).

Fortgeschrittener Brustkrebs: Zoledronsäure im Vergleich

Wie Prof. Dr. med. Alison Stopeck, Arizona/USA, in der Presidential Session (7) erläuterte, entwickeln 80% der Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs unter der Hormon- respektive Chemotherapie Knochenmetastasen. In einer plazebokon-

trollierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Denosumab mit der von Zoledronsäure direkt verglichen: 2046 Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs erhielten randomisiert entweder 120 mg Denosumab s.c. (n = 1020) alle vier Wochen oder 4 mg Zoledronsäure i.v. (n = 1026) respektive jeweils Plazebo. Primärer Endpunkt der 34 Monate dauernden Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines ersten SRE (Nichtunterlegenheit).

Resultate: Denosumab war Zoledronsäure überlegen, Schmerzen traten in einer Subanalyse später auf. SRE und Hyperkalzämie wurden verhindert oder traten später auf. Bei den Nebenwirkungen war die Nierenverträglichkeit unter Denosumab besser, Kiefernekrosen traten in beiden Therapiearmen auf. Bezüglich Gesamtüberleben und Krankheitsprogression schnitten beide Gruppen gleich ab. Fazit: Der humanisierte monoklonale Antikörper Denosumab verkürzt die Zeit bis zum ersten und nachfolgenden skelettbezogenen Ereignis signifikant im Vergleich zu Zoledronsäure.

NSCLC und multiples Myelom

Eine weitere Phase-III-Studie, welche ebenfalls Zoledronsäure mit Denosumab bei weiteren Tumorentitäten verglich, präsentierte Prof. Dr. med. David Henry, Toronto/Kanada (8). In dieser Studie wurden 1776 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (in der Mehrzahl nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, NSCLC) oder multiplem Myelom randomisiert mit Zoledronsäure (n = 890) oder Denosumab (n = 886) behandelt. In beiden Gruppen erfolgte zudem eine Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation. Endpunkte in dieser Studie waren ebenfalls die Zeit bis zum ersten Auftreten von SER oder einer Hyperkalzämie und von Schmerzen. Auch hier konnte für Denosumab eine Nichtunterlegenheit gegenüber Zoledronsäure demonstriert werden. SRE und Hyperkalzämie wurden vermieden. Die Raten an unerwünschten Wirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich.

Bei Knochenkomplika-tionen im Erstlinieneinsatz?

Prof. Dr. med. Rob Cole, Sheffield/Grossbritannien, fasste zusammen, dass durch die Prävention von SRE die Lebensqua-

lität von Krebspatienten stark verbessert werden kann. Sein Fazit aus den Phase-II- und -III-Studien mit Denosumab: Bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebs und Knochenmetastasen zeigt Denosumab eine rasche und effektive Hemmung im Knochenturnover. Die Wirksamkeit führte zu einer signifikanten Abnahme an SRE und zeigte sich auch deutlich bei den Knochenmarkern (urinary N-telopeptide, uNtx). Das Sicherheitsprofil war in allen Studien günstig. Die subkutane Applikation einmal monatlich ist ein von den Patienten sehr gut akzeptiertes Regime. Da Denosumab aufgrund der bisherigen Daten die Knochenresorption effektiver unterdrückt als Zoledronsäure, könnte es bald auch in der Erstlinientherapie zum Einsatz kommen, meinte der Experte. ▲

Susanne Schelosky

Quellen:

ECCO 15 and 34th ESMO Multidisciplinary Congress, Posterpresentations, Presidential Sessions, Teaching Lectures.

Referenzen:

1. Roodman D.: Bone Metastasis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1655.
2. Burkiewicz JS et al.: Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother.* 2009 Sep; 43(9): 1445-55.
3. Ellis GK et al.: Randomized Trial of Denosumab in Patients Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitors for Nonmetastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4875-4882.
4. Smith MR et al.: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20; 361(8): 745-55.
5. Smith MR et al.: Overall survival in men with and without prevalent vertebral fracture receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. Abstract 7005 and oral presentation.
6. Thomas D et al.: Denosumab treatment of giant cell tumor of bone. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 553S. Abstract 10500.
7. Stopeck A et al.: Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. ECCO 15 and 34th ESMO Multidisciplinary Congress. Abstract 2LBA and oral presentation.
8. Henry D et al.: A double-blind, randomized study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myelom. ECCO 15 and 34th ESMO Multidisciplinary Congress. Abstract 20LBA and oral presentation.