

# Knochenspezifische Therapie in der Onkologie

## Bisphosphonate und RANK-Ligand-Hemmer im Vergleich

Der Einsatz von Bisphosphonaten bei soliden Tumoren und beim multiplen Myelom ist heute ein akzeptierter Standard zur Reduktion skeletaler Ereignisse und Verbesserung der Lebensqualität. Als neue Therapieoption kommt Denosumab dazu, ein monoklonaler Antikörper mit hoher Affinität zum RANK-Liganden. In grossen klinischen Studien zeigten sich vielversprechende Resultate.

ROGER VON MOOS



Roger  
von Moos

Bis zu 70% der Patientinnen und Patienten mit einem Mamma- oder Prostatakarzinom leiden im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krankheit an Skelettmetastasen. Auch Tumore der Lungen, des Magens, der Harnblase und des Kolons metastasieren oft in die Knochen (1). Der Einsatz von Bisphosphonaten bei soliden Tumoren und beim multiplen Myelom ist heute ein akzeptierter Standard. In pharmakoökonomischen Studien konnte die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes von Bisphosphonaten zur Reduktion skeletaler Ereignisse (SRE = Frakturen, Radiotherapie am Knochen, Chirurgie und Myelonkompression) und zur Verbesserung der Lebensqualität klar belegt werden (1–3).

Die Gabe von Denosumab stellt eine neue Behandlungsmöglichkeit bei Knochenmetastasen dar. In der Schweiz ist die Substanz für diese Indikation noch nicht zugelassen; seit Oktober 2010 wohl aber für die Indikation Knochendichteverlust durch hormonablativem Therapie bei Prostatakarzinom sowie durch Aromatasehemmergabe bei Mammakarzinom.

In drei Phase-III-Studien zeigte Denosumab gegenüber Zoledronat eine «Noninferiority» bezüglich Zeit bis zur ersten Reduktion skeletaler Ereignisse. Beim Mammakarzinom und Prostatakarzinom wurde der sekundäre Endpunkt einer «Superiority» ebenfalls erreicht. Die Studienresultate werden unten detailliert besprochen.

### **Knochenmetastasen – ein Teufelskreis**

Im gesunden Knochen herrscht ein Gleichgewicht zwischen Osteoblasten- (Knochenaufbau) und Osteoklastenaktivität (Knochenabbau). Eine wichtige Rolle bei der Kommunikation im Knochen spielt der RANK-

Ligand (= receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B-Ligand). Er wird von den Osteoblasten exprimiert und bindet sich auf der Oberfläche von Präosteoklasten an den RANK-Liganden. Erst durch diese Bindung entwickeln sich die Präosteoklasten zu knochenresorbierenden aktiven Osteoklasten.

Tumorzellen können Botenstoffe abgeben (*Abbildung*), welche die Osteoblasten zur Ausschüttung von RANK-Liganden animieren. Dadurch reifen mehr Osteoklasten heran und Knochen wird abgebaut. Durch den Knochenabbau werden Wachstumsfaktoren aus dem Knochen freigesetzt, was wiederum das Tumorwachstum antreibt – der Teufelskreis beginnt (1).

### **Hemmung des Knochenabbaus als Ziel**

Zur Behandlung von SRE stehen heute die bereits registrierten Bisphosphonate (BP) zur Verfügung. Das subkutan zu verabreichende Denosumab hat zum aktuellen Zeitpunkt in der Schweiz noch keine Zulassung für diese Indikation. Beide Substanzgruppen vermindern den Knochenabbau durch die Osteoklasten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (*Abbildung*).

BP reduzieren die Aktivität von Osteoklasten auf zwei Arten: Während die älteren, nicht stickstoffhaltigen BP (Clodronat und Etidronat) die Zellfunktion hemmen (4), wirken die stickstoffhaltigen BP (Ibandronat, Pamidronat, Risedronat und Zoledronat) auf der Ebene der Signaltransduktion (5). Damit wird die Reifung zum funktionstüchtigen Osteoklasten inhibiert (6), es werden weniger Osteoklasten zum Ort der Knochenresorption rekrutiert, die reifen Osteoklasten werden in der Funktion gehemmt (7) und eine Apoptose wird erreicht. Des Weiteren wurde eine di-

rekte Antitumorwirkung (8) und eine Inhibition der Dissemination, Invasion und Adhäsion auf die Knochenmatrix gezeigt (9). Sowohl BP als auch Denosumab vermindern somit die Knochenresorption durch Osteoklasten.

**Zulassungen von Bisphosphonaten und Denosumab**

In der Schweiz sind Clodronat (CLO), Ibandronat (IBA), Pamidronat (PAM) und Zoledronat (ZOL) zur Behandlung von Knochenmetastasen bei Brustkrebs zugelassen. Zusätzlich haben CLO und ZOL die Zulassung zur Therapie von Knochenmetastasen anderer solider Tumore. Denosumab ist kürzlich in der Schweiz zur Behandlung eines Knochendichteverlusts durch eine hormonablativ Therapie (Androgendeprivation) bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko zugelassen worden. Ebenfalls ist die Substanz zur Behandlung von Frauen mit Brustkrebs und Knochendichteverlust unter adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern zugelassen. Der Zeitpunkt für die Zulassung zur Behandlung von Knochenmetastasen ist derzeit noch offen.

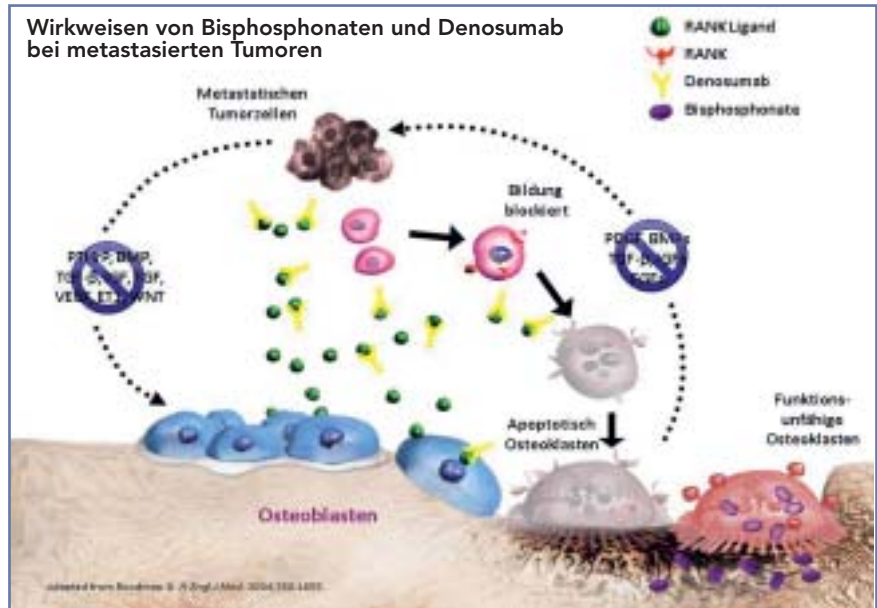


Abbildung: Bisphosphonate reduzieren die Aktivität von Osteoklasten durch Hemmung der Signaltransduktion und der Zellfunktion. Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an den RANK-Liganden bindet und dadurch den überschüssigen Knochenabbau durch die Osteoklasten hemmt.

Sowohl für Bisphosphonate als auch für Denosumab werden zahlreiche Studien publiziert, welche die Wirkung auf verschiedene metastasierende Tumore belegen. Unter den Bisphosphonaten ist ZOL das am besten untersuchte.

**Behandlungshinweise**

Eine Schweizer Expertengruppe überarbeitete kürzlich die europäischen Richtlinien aus dem Jahr 2008 (2) zum Einsatz von BP bei der Behandlung solider Tumore (3). Die Empfehlungen berücksichti-

Tabelle: **Dosierung und Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab (Indikation: solide Tumoren)**

	CLO p.o.	CLO i.v.	IBA p.o.	IBA i.v.	PAM i.v.	ZOL i.v.	Denosumab s.c.
Standarddosierung	täglich: 4 Kapseln* (1600 mg); 6-8 Kapseln** (2400-3200 mg)	300 mg während der ersten 5 Tage, dann Wechsel auf oral (max. 7 Tage)	täglich: 1 Tablette (50 mg)	6 mg q4w/ 6 mg q3w	90 mg q4w/ 90 mg q3w	4 mg q4w/ 4 mg q3w	120 mg q4w
Applikation (bei i.v. niemals kalziumhaltig; z.B. Ringer mil)	Dosen über 1600 mg sollten auf täglich 2 Einnahmen verteilt werden	Infusionszeit > 2 h 300 mg/5 ml + 500 ml 0,9% NaCl oder Glukose 5%	nüchtern unzerkaut mit 180-200 ml Leitungswasser: 1 Stunde aufrecht bleiben (sitzen oder stehen)	Infusionszeit > 15 min 6 mg/6 ml + 100 ml 0,9% NaCl oder Glukose 5%	Eine Dosis kann auch auf 2-4 konsekutive Dosen aufgeteilt werden Infusionszeit 2 h, max. Infusionsgeschwindigkeit 1 mg/min, Konzentration: 90 mg/250 ml	Infusionszeit > 15 min 4 mg/5 ml + 100 ml 0,9% NaCl oder Glukose 5%	subkutane Injektion
Niereninsuffizienz (CrCl < 30-60 ml/min)	> 50: keine Dosisanpassung 30-50: 1200 mg	Dosisanpassung 50-80: 25% 12-50: 25-50% < 12: 50% Reduktion	keine Dosisanpassung	> 50: 6 mg (100 ml) in > 15 min 30-50: 6 mg in > 60 min	verlängerte Infusionszeit (4 h)	Dosisanpassung > 60: 4,0 mg 50-60: 3,5 mg 40-49: 3,3 mg 30-39: 3,0 mg	keine Dosisanpassung
Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min)	< 30: Dosisreduktion 800 mg	< 30: Dosisreduktion 800 mg	1 Tablette à 50 mg pro Woche	< 30: 2 mg (500 ml) in > 60 min	Kontraindikation	keine Zulassung	keine Kontraindikation***

CLO, Clodronat; IBA, Ibandronat; PAM, Pamidronat; ZOL, Zoledronat  
 \* ohne Hyperkalzämie  
 \*\* mit Hyperkalzämie: Anfangsdosierung 6-8 Kapseln, Erhaltungsdosis 4 Kapseln  
 \*\*\* keine Phase-III-Daten erhältlich

gen sowohl lokale Gegebenheiten als auch neue Studienergebnisse. In diesen Empfehlungen wurde die Therapiemöglichkeit mit Denosumab noch nicht berücksichtigt. In der *Tabelle* sind die Empfehlungen zur Dosierung und Anwendung von BP und Denosumab aufgeführt. Ziel der Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen ist die Reduktion der Osteoklastenaktivität, was weniger SRE zur Folge hat und die Gesamtprognose und die Lebensqualität verbessert.

### Knochenmetastasen bei Brustkrebs

Etwa 70% der unbehandelten Patientinnen mit Brustkrebs entwickeln mehr als ein SRE und 50% erleiden eine pathologische Fraktur, welche die Mortalität stark erhöht (10). Patientinnen mit Knochenmetastasen bei Brustkrebs sollten unmittelbar nach Diagnosestellung mit Bisphosphonaten behandelt werden. Für ZOL und IBA (Verabreichung alle 3 bis 4 Wochen i.v.) ist eine Therapiedauer von bis zu 2 Jahren belegt. Bezüglich Frakturen und Gesamtprognose wird empfohlen, bei entsprechendem Risiko die Anwendung über die 2 Jahre hinaus durchzuführen. Bei gleicher Dosierung kann eine Verlängerung der Therapieintervalle erwogen werden (3). Festzuhalten sind folgende wichtigen Studienresultate:

- ▲ Die Bisphosphonate reduzieren das SRE-Risiko bei Patientinnen mit Mammakarzinom um etwa 17% (11).
- ▲ ZOL reduziert die Zahl der SRE gegenüber Placebo um 41% (12).
- ▲ Bei etwa 2000 Frauen mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen erweist sich Denosumab im Vergleich zu ZOL hinsichtlich der Verzögerung oder Prävention von SRE überlegen. Das krankheitsfreie sowie das Gesamtüberleben war bei beiden Substanzen gleich (13).

### Knochenmetastasen bei Prostatakarzinomen

Ähnlich wie beim Mammakarzinom leiden bis zu 75% der Patienten mit Prostatakarzinom unter Knochenmetastasen. ZOL soll zum Einsatz kommen, sobald Knochenmetastasen bei einer hormonrefraktären Situation bestehen. Bei der Dosierung ist auf die Nierenfunktion zu achten. Festzuhalten sind bei Männern mit Prosta-

takarzinom folgende Studienresultate:

- ▲ ZOL reduziert bei einer Patientengruppe mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen die Häufigkeit von SRE um 36%. Das erste Auftreten eines SRE kann im Schnitt um mehr als 5 Monate verzögert werden (14).
- ▲ CLO und PAM zeigen bisher in keiner Studie einen signifikanten Vorteil für Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom (15).
- ▲ Auch bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen erweist sich Denosumab im Vergleich zu ZOL hinsichtlich der Verzögerung oder Prävention von SRE überlegen (16).

### Andere solide Tumoren

Die Datenlage für die Behandlung von Knochenmetastasen bei soliden Tumoren (ausser Mamma- und Prostatakarzinom) ist eher dünn. Gezeigt hat sich:

- ▲ Vor allem Lungenkrebspatienten (NSCLC) profitieren von einer Therapie mit ZOL. Die Rate der SRE konnte in einem Zeitraum von 21 Monaten um 31% gesenkt werden (17).
- ▲ ZOL reduziert bei Patienten mit metastasierendem Nierenkrebs das Risiko von SRE um 58% und verzögert das Auftreten des ersten SRE um etwa ein Jahr (17).
- ▲ ZOL verzögert und reduziert das Auftreten von SRE bei Patienten mit Blasenkrebs signifikant (17).
- ▲ Eine Vergleichsstudie mit Denosumab und ZOL zeigt, dass Denosumab gegenüber ZOL das Auftreten von SRE bei Patienten mit soliden Tumoren (unter Ausschluss des multiplen Myeloms) in höherem Umfang reduziert (18).

Vor diesem Hintergrund wird bei gut selektionierten Patienten empfohlen (d.h. bei erheblichem Frakturrisiko, erwartetem Überleben > 3 Monate), den Einsatz von ZOL zu erwägen.

### Behandlung von therapieinduziertem Knochendichteverlust

Zu einem therapieinduzierten Knochen-substanzverlust kommt es bei zytotoxischer Chemotherapie, Androgendeprivationstherapie beim Prostatakarzinom sowie bei endokrinen Therapien beim

Mammakarzinom mit Aromatasehemmer und LHRH-Analoga (2, 3).

Patienten, die folgende Kriterien erfüllen, sollten behandelt werden:

- ▲ zwei oder mehr der folgenden Risikofaktoren: Therapie mit Aromatasehemmer; T-Score  $\leq -1,5$ ; Alter > 65 Jahre; Kortikosteroide über mehr als 6 Monate; Schenkelhalsfrakturen in der Familienanamnese oder bei anamnestischen Frakturen nach Bagatelltrauma im Alter > 50 Jahren oder
- ▲ basierend auf Knochendichtemessung: T-Score  $\leq -2,0$  oder T-Score  $\leq -1,5$  plus einer der oben erwähnten Risikofaktoren.

In der Schweiz werden bis dato vor allem Bisphosphonate in dieser Indikation eingesetzt, dies bei guter Datenlage (19). Seit dem 3. August 2010 hat aber nur Denosumab in dieser spezifischen Indikation mit einer Dosierung von 60 mg subkutan alle 6 Monate (3) eine Zulassung. Es ist seit dem 1. Oktober 2010 kassenpflichtig.

Eine tägliche Einnahme von Vitamin D<sub>3</sub> (400 IE) und Kalzium (500 mg) sollte zusätzlich erfolgen (3, 20).

---

### Direkte antitumorale Wirkung von Bisphosphonaten

Zahlreiche Resultate aus präklinischen Studien haben einen direkten antitumoralen Effekt von Bisphosphonaten gezeigt (2). Einige klinische Studien zeigten in der adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom einen positiven Effekt auf das krankheitsfreie Überleben (CLO, ZOL) (2). Insgesamt sind die Daten aber zurzeit noch zu wenig gefestigt, um eine generelle Empfehlung zum Einsatz von ZOL in der adjuvanten Situation geben zu können.

Momentan laufen diverse Studien in der adjuvanten Situation zu Brust-, Prostata- und Lungenkrebs.

---

### Nebenwirkungen und Überwachung

Bisphosphonate und Denosumab werden in der Regel gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen der BP sind nierenbezogene unerwünschte Ereignisse und Akutphasenreaktionen. Hypokalzämie tritt in Vergleich zu BP häufiger bei Denosumab auf (21).

ZOL und IBA (22) können über  $\geq 15$  Minuten infundiert werden. Wichtig ist, dass gemäss Label die Nierenfunktion vor Verabreichung jeder ZOL-Dosis bestimmt werden muss, dies im Gegensatz zu IBA. Die ZOL-Dosis muss an die Nierenfunktion des Patienten angepasst werden. ZOL ist bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min kontraindiziert. IBA kann unter dieser Voraussetzung mit einer reduzierten Dosis von 2 mg i.v. eingesetzt werden. Generell sollte bei Patienten, deren Nierenfunktion während der Therapie klinisch relevant abnimmt, die BP-Therapie gestoppt werden. Nephrotoxische Chemotherapien und BP i.v. dürfen nicht am selben Tag verabreicht werden (Tabelle).

Eine Überwachung der Nierenfunktion und eine Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion ist bei Denosumab nicht notwendig (21).

Eine seltene, aber beachtenswerte Nebenwirkung der Behandlung mit BP ist die Osteonekrose des Unter- oder Oberkiefers (ONJ), die bei BP und Denosumab vorkommt. Den Patienten sollte deshalb vor einer Therapie mit diesen Medikamenten eine Zahnkontrolle und allfällige Zahnsanierung nahegelegt werden. Während der Therapie sollte auf invasive Zahn- und Kieferbehandlungen verzichtet werden (3, 19). Beim Auftreten von ONJ sollten erfahrene Spezialisten für die Therapie involviert werden

(z.B. Bisphosphonat-Sprechstunde, Abteilung Kieferchirurgie am Universitäts-spital Zürich). ▲

**Dr. med. Roger von Moos**  
Medizinische Onkologie und Hämatologie  
Kantonsspital Graubünden  
7000 Chur  
E-Mail: roger.vonmoos@ksgr.ch

**Interessenkonflikte:** Dr. von Moos war als Berater für Amgen, Novartis und Roche tätig und hat Honorare für Vortragstätigkeiten von Amgen Inc. und Roche erhalten.

#### Quellen:

1. Roodman GD: Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 1350(16): 1655–64.
2. Aapro M, Abrahamson PA, et al.: Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19(3): 420–32.
3. Rochlitz C, Senn H-J, Betticher D, et al.: Der Einsatz von Bisphosphonaten bei der Behandlung solider Tumoren. *Schweiz Med Forum* 2010; 10(34): 1.
4. Rogers MJ, Brown RJ, et al.: Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224(3): 863–9.
5. Luckman SP, Hughes DE, et al.: Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13(4): 581–9.
6. Evans CE, Braidman IP: Effects of two novel bisphosphonates on bone cells in vitro. *Bone Miner* 1994; 26(2): 95–107.
7. Green JR, Muller K, Jaeggi KA: Preclinical pharmacology of CGP 42 446, a new, potent, heterocyclic

bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994; 9(5): 745–51.

8. Jagdev SP, Coleman RE, et al.: The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer* 2001; 84(8): 1126–34.

9. Boissier S, Ferreras M, et al.: Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000; 60(11): 2949–54.

10. Hortobagyi GN, Theriault RL, et al.: Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2038–44.

11. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M: Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003474.

12. Kohno N, Aogi K, et al.: Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3314–21.

13. Stopeck A, Body J, et al.: 2LBA Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7(3): 2.

14. Saad F, Gleason DM, et al.: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(11): 879–82.

15. Deamaley DP, Sydes MR, et al.: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17): 1300–11.

16. Fizazi K, Carducci M, et al.: A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(18s).

17. Rosen LS, Gordon D, et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100(12): 2613–21.

18. Henry DH, von Moos R, et al.: Delaying skeletal-related events in a randomized phase III study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(15s): abstr 9133.

19. European Summary of Product Characteristics, March 18, 2010.

20. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al.: Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008; 19(8): 1407–16.

21. von Moos R, Henry D, et al.: Denosumab vs. Zoledronsäure zur Behandlung von Knochenmetastasen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (ausser Mamma- und Prostatakarzinom) oder multiplem Myelom – eine doppelblinde randomisierte Studie. *Onkologie* 2010; 33(7s). In press.

22. von Moos R, Caspar CB, Thurlimann B, et al.: Renal safety profiles of ibandronate 6 mg infused over 15 and 60 min: a randomized, open-label study. *Ann Oncol* 2008; 19(7): 1266–70.

## Merkpunkte

- ▲ **Bisphosphonate** sind in der Lage, SRE bei Knochenmetastasen durch solide Tumoren in signifikantem Ausmass zu reduzieren. Dabei sind ZOL, IBA und PAM beim Mammakarzinom in der Schweiz registriert und zugelassen.
- ▲ **Beim Prostatakarzinom** vermochte ZOL eine klare Reduktion von SRE zu zeigen, nicht aber die anderen Bisphosphonate.
- ▲ **Bei den übrigen soliden Tumoren** zeigte ZOL gegenüber Placebo ebenfalls einen signifikanten Vorteil.
- ▲ **Eine Therapiedauer** von 2 Jahren ist gut dokumentiert.
- ▲ **Auf spezifische Nebenwirkungen** wie Osteonekrose des Kiefers, Akutphasenreaktion nach Erstinfusion, Hypokalzämie und Nierentoxizität ist zu achten. Vor Therapiebeginn sollen eine Mundinspektion und allenfalls Zahnsanierung erfolgen.
- ▲ **3 grosse Phase-III-Studien** haben gezeigt, dass der **RANK-Ligand-Antikörper** Denosumab in Zukunft eine wichtige weitere Therapieoption bei Knochenmetastasen darstellen wird. Mögliche Vorteile liegen neben der Wirksamkeit im Bereich des Toxizitätsprofils (renale und Akutphasenreaktion) sowie in der Verabreichungsform (s.c. anstatt i.v.). Eine Zulassung für diese Indikation ist in der Schweiz derzeit noch nicht vorhanden.
- ▲ **Denosumab und Bisphosphonate** spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Knochenverlust aufgrund einer antihormonellen Therapie bei Prostata- und Mammakarzinom.