

## Knochenmetastasen und Folgen

**RANK-Ligand-Hemmer verstärkt Schutz vor ossären Komplikationen**

Lebensqualität lässt sich auch bei Patientinnen mit in den Knochen metastasiertem Brustkrebs verbessern: Ein neuer Fortschritt ist mit dem RANK-Ligand-Hemmer Denosumab gelungen, welcher sich gegenüber der Standardtherapie mit Zoledronsäure als überlegen erwiesen hat. Prof. Ingo Diel, Mannheim, erläuterte aktuelle Studienresultate in der Prävention skelettbezogener Ereignisse (SRE) während eines Symposiums anlässlich der diesjährigen St. Galler Brustkrebskonferenz.

Bei bis zu 80% der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs bestehen Knochenmetastasen. Von diesen kommt es bei etwa der Hälfte (bis zu 64%) trotz standardmässiger Antitumortherapie im weiteren Krankheitsverlauf zu erhöhter Osteoklastenaktivität, welche sich in Knochenzerstörung und -schmerz, Hyperkalzämie und Skelettkomplikationen auswirkt.

Skelettkomplikationen (SRE, skeletal related events) beinhalten definitionsgemäss

- ▲ Radiotherapie zur Schmerzlinderung oder Frakturprävention,
- ▲ Knochenchirurgie zur Therapie oder Prävention von Frakturen,
- ▲ pathologische Frakturen oder/und
- ▲ Rückenmarkskompression (Parästhesien, Inkontinenz, Paralyse als Folgen).

Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen erhalten zur Reduktion des SRE-Risikos bis heute eine hochdosierte intravenöse Bisphosphonattherapie, überwiegend Zoledronsäure. Diese vermag das Risiko für SRE um 41% zu verringern. Allerdings sind als schwere und teils limitierende Nebenwirkungen vor allem Nephrotoxizität im Rahmen einer Langzeittherapie sowie Akutphasereaktionen nicht zu unterschätzen und therapeutisch zu managen.

### Studien bei mehreren Tumorentitäten zur SRE-Prävention

«Seit Kurzem steht mit dem voll humanen monoklonalen Antikörper Denosu-

ma eine weitere Waffe zur Prävention und Therapie der SRE zur Verfügung, welche der Bisphosphonatgabe nochmals überlegen ist», sagte Diel. Der RANK-Ligand-Hemmer ist seit letztem Jahr zugelassen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose sowie bei Männern mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom und – in der Schweiz – bei Brustkrebspatienten unter Aromatasehemmertherapie zur Prävention von therapieinduziertem Knochenverlust.\* In diesem Jahr wird aufgrund neuer Studienresulta-

te bei Brust- und Prostatakrebs sowie bei multiplem Myelom die Zulassung bei Knochenmetastasen zur SRE-Prävention (bzw. -Verzögerung) erwartet. Zudem laufen Studien bei Patienten mit anderen soliden Tumoren und Knochenmetastasen. Der Wirkmechanismus des RANK-Ligand-Hemmers, welcher bei Krebspatienten einen gefährlichen Kreislauf unterbricht, ist in der *Abbildung 1* erklärt.

### Zulassungsstudie bei metastasiertem Brustkrebs

Prof. Diel erläuterte die neue randomisierte doppelblinde Phase-III-Zulassungsstudie bei Frauen mit knochenmetastasiertem Brustkrebs, in der Stopeck und Kollegen (1) eine signifikante Überlegenheit in der SRE-Prävention von Denosumab gegenüber Zoledronsäure fanden. Die Vorteile betrafen sowohl die Wirkung als auch das günstigere Sicherheitsprofil, welches ein einfacheres Therapiemanagement ermöglicht.



**Abbildung 1: Der Teufelskreis des RANK-Liganden bei Tumorpapienten und ...**  
Tumorzellen produzieren Faktoren, die die Osteoblasten stimulieren, RANK-Liganden auszuschütten. Die Überexpression von RANK-Liganden auf der Knochenzelloberfläche bewirkt – über eine verstärkte Bildungs- und Funktionsfähigkeit der Osteoklasten – einen exzessiven Knochenabbau. Durch diesen Knochenabbau werden gleichzeitig Wachstumsfaktoren aus der Knochenmatrix ausgeschüttet, die wiederum das Tumorwachstum anregen.

... dessen gezielte Durchbrechung/Hemmung durch Denosumab  
Denosumab bindet an den RANK-Liganden und verhindert so die Aktivierung des RANK-Rezeptors auf den Osteoklasten. Damit wird die Reifung der (knochenabbauenden) Osteoklasten gehemmt, sodass Knochenzerstörung und die gefährliche Wirkung auf den Tumor gebremst wird.

(Abb. adaptiert nach Roodman GD; NEJM 2004; 350)  
(RANK = receptor activator of nuclear factor kappa B)

\* in den EU-Staaten für 2011 erwartet

2049 Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen, welche vorherig weder orale noch intravenöse Bisphosphonate bekommen hatten, wurden zwischen April 2006 und Dezember 2007 randomisiert zur Therapie mit

- ▲ Denosumab (120 mg s.c.; Q4W) plus Plazebo (i.v.; Q4W) respektive
- ▲ Zoledronsäure (4 mg i.v.; Q4W) plus Plazebo (s.c. Q4W).

Alle Patientinnen erhielten zusätzlich Kalzium und Vitamin D. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten SRE während der Studiendauer.

### Verzögerte Skelettkomplikationen, weniger Schmerz ...

Diel zeigte die aktuellen Resultate bei den hinsichtlich Patienten- und Krankheitscharakteristika vergleichbaren Gruppen: Bezüglich der Zeit bis zum ersten SRE zeigten sich schon nach 6 Monaten Unterschiede zugunsten von Denosumab, welche im weiteren Therapieverlauf graduell wuchsen. Nach 27 Monaten betrug die relative Reduktion 18% im Hinblick auf die erste Skelettkomplikation (Hazard Ratio, HR = 0,82 (95%-KI; 0,71–0,95; p = 0,01), was einem signifikanten Unterschied entsprach. Die mittlere Zeit bis zum ersten SRE betrug unter Zoledronsäure 26,4 Monate und war in der Denosumabgruppe bei Studienende noch nicht erreicht.

Die Zeit bis zur Entwicklung multipler SRE (Zeit zwischen erster und Folge-SREs; multiple Event-Analyse) war unter dem Studienmedikament ebenfalls verlängert: Nach 18 Monaten wurde eine 23%-ige Reduktion des relativen Risikos erreicht (Abbildung 2). Die Hazard Ratio betrug 0,77 (95%-KI; 0,66–0,89; p = 0,001). Die gemessene Skelettmorbiditätsrate betrug pro Patientin/pro Jahr 0,58 unter Zoledronsäure und 0,45 unter Denosumab, was einer um 22%-gen Verringerung entspricht. Die Verringerung der Knochenumsatzmarker war zudem grösser unter dem Studienmedikament. Überraschenderweise traten in der Denosumabgruppe auch Kiefernekrosen auf; gegenüber der Bisphosphonatgruppe gab es aber keine signifikanten Unterschiede.

Bezüglich des Knochenschmerzes ergab sich, dass Denosumab das Fortschreiten der Schmerzintensität um fast 2 Monate

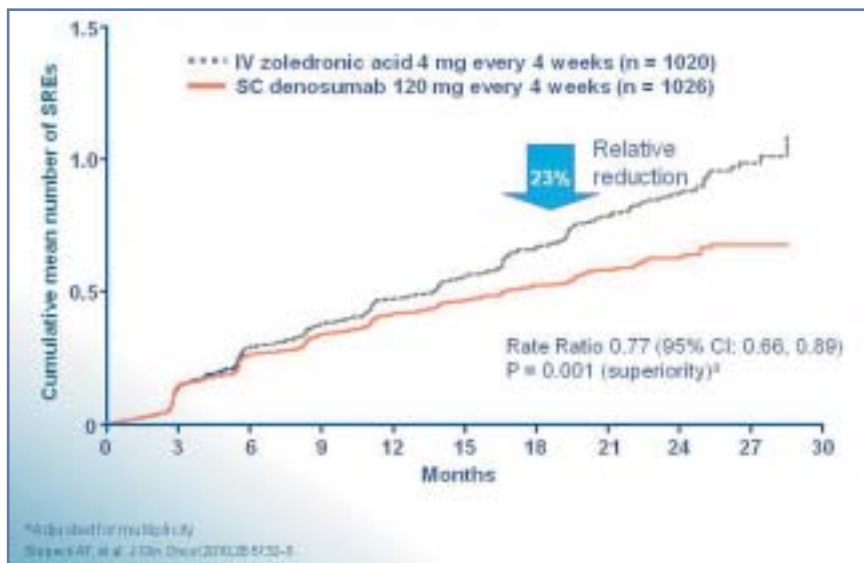


Abbildung 2: Knochenmetastasierter Brustkrebs: Zeitdauer bis zur Entwicklung multipler Skelett Ereignisse (SRE)

Die mediane Entwicklung multipler SRE ist unter Denosumab-Therapie signifikant verringert verglichen mit der Zoledronsäuretherapie.

verzögert verglichen mit Zoledronsäure. Der Schmerz blieb länger leicht bis mittelgradig, was sich auch im Opioidbedarf äusserte, der unter dem Studienmedikament im Krankheitsverlauf deutlich niedriger lag.

Allerdings blieben Gesamtüberleben, Krankheitsprogression und die zahlenmässige Nebenwirkungsrate unter beiden Medikamenten ähnlich.

### ... und günstigeres Verträglichkeitsprofil

Trotz zahlenmässig ähnlicher Nebenwirkungsrate zeigten sich markante Unterschiede in den beiden Studienkollektiven: Insbesondere Akutphasereaktionen (grippeähnliche Symptome) waren unter Denosumab deutlich geringer (27,3% unter Z; 10,4% unter D.). Signifikant seltener war die unter Zoledronsäure gefürchtete Nierentoxizität (8,5 vs. 4,9%), welche in Zusammenhang mit einer Chemotherapie oft therapielimitierend ist und einer strengen Therapieüberwachung und Dosierungsanpassung bedarf. Bei Patienten mit niedriger Kreatininclearance ist die Gabe von Zoledronsäure daher kontraindiziert. Unter der Denosumabtherapie war keine renale Überwachung erforderlich.

Allerdings war unter der Studienmedikation das Auftreten von Hypokalzämie erhöht (3,3% vs. 5,5%).

### Offene Fragen und Ausblick

Laut Diel bleiben einige Fragen für die Therapie mit Denosumab in der Prävention von Skelettkomplikationen, darunter: Wie lange sollte man behandeln? Welche Folgen hat ein Therapieabbruch? Bei welchen Patientengruppen kann eine Erhöhung des Gesamtüberlebens erwartet werden? Klinische Studien sollten hierzu demnächst Antworten liefern. Eine Gabe von Denosumab plus Zoledronsäure bringe keinen zusätzlichen Wirkeffekt in der Knochenprävention, wie Untersuchungen bereits gezeigt hätten, ergänzte der Referent. ▲

Bärbel Hirrle

Die Berichterstattung erfolgte mit finanzieller Unterstützung von Amgen Schweiz, diese nahm aber keinen Einfluss auf den Inhalt.

#### Quellen:

Satellitensymposium «Thinking outside the breast», organisiert von Amgen Oncology, 17. März 2011. Amgen AG hat den Bericht finanziell unterstützt, nahm aber keinen Einfluss auf den Inhalt.

Stopeck, AT et al.: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastasis in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (DOI: 10.1200/JCO.2010.29.7101).