

*Knochenmetastasen bei soliden Tumoren***Rank-Ligand-Hemmer verzögert auch Knochenmetastasen**

Der Rank-Ligand-Hemmer Denosumab (XGEVA®), im Juli 2011 europaweit zur Prävention skelettbezogener Komplikationen (SRE) bei Knochenmetastasen* zugelassen, vermag zudem die Bildung dieser Metastasen hinauszuzögern. Dies ergab eine neue Studienanalyse bei Männern mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom, welche auf dem diesjährigen ESMO/ECCO-Jahrestreffen vorgestellt wurde. Weitere neue Studienresultate zu Denosumab, hier resümiert, wurden in Stockholm viel diskutiert.

Drei kürzlich publizierte Vergleichsstudien der Phase III bei Knochenmetastasen infolge solider Tumoren bei mehr als 5700 Patienten hatten im Vorfeld die klinische Überlegenheit des Rank-Ligand-(RANKL-) Hemmers Denosumab gegenüber Zoledronsäure in der Verzögerung von skelettbezogenen Ereignissen (SRE) gezeigt (Kasten). Aufgrund signifikanter Studiendaten erteilte die EMA im Juli 2011 die europaweite Zulassung für XGEVA® bei Knochenmetastasen zur SRE-Prävention (= Denosumab in der Dosierung von 120 mg Injektionslösung s.c.). Skelettbezogene Ereignisse (SRE) treten als häufige Komplikationen bei Knochenmetastasen auf und umfassen pathologische Frakturen, benötigte Knochenbestrahlung, Rückenmarkskompression oder/und Knochenchirurgie. Sie bedeuten häufig Schmerzen und schränken die Lebensqualität des Patienten erheblich ein.

Signifikant verlängertes knochenmetastasenfreies Überleben

Zur aktuell vorgestellten Studie bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom (1) sagte Prof. Stéphane Oudard, Paris, der die Studie vorstellte: «Es handelt es sich um die erste grosse klinische Studie, die den Therapieeffekt Prävention von Knochenmetastasen unter einem zielgerichteten Medikament zeigt. Die Metastasenentwicklung wird durchschnittlich mehr als 4 Monate verzögert, und zwar in allen Patientensubgruppen.» Das hoch signifikante Ergebnis ist besonders bedeutsam angesichts der Tatsache, dass 70% bis zu 90% der Männer mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom als primäre Fernmetastasierung Knochenmetastasen entwickeln, welche wiederum fast immer Skelettkomplikationen (SRE) bedingen. «Krebspatienten mit Knochenmetastasen haben ein fünfmal höheres Mortalitätsrisiko als Patienten ohne ossäre Metastasen», so Oudard.

In der internationalen, doppelblinden Phase-III-Studie wurden 1432 Männer mit hormontherapieresistentem Prostatakrebs und mit hohem Risiko für Knochenmetastasen randomisiert: Sie erhielten einmal monatlich entweder Denosumab 120 mg oder Plazebo und als Empfehlung jeweils Kalzium/Vitamin D. Die Anfang 2006 begonnene Studie wurde im Juli 2010 zum festgelegten Zeitpunkt ausgewertet, als mehr als 660 Männer Knochenmetastasen entwickelt hatten oder gestorben waren. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur ersten ossären Metastase (bzw. Tod). Das knochenmetastasenfreie Überleben wurde in verschiedenen Subgruppen ausgewertet – gemäss zwei PSA-Risikogruppen (initiale PSA-Werte u./o. PSA-Verdopplungszeit), Alter (</> 75 J.) und geografische Region.

Das Studienresultat könne einen Paradigmenwechsel bei Anti-Metastasen-Strategien einleiten, und somit seien weitere Studien in dieser Richtung wesentlich, kommentierte auch Dr. med. Joaquim Belmont, Barcelona, auf einer der ASCO-2011-Presskonferenzen das Ergebnis. Zwar seien heute Therapien bei frühem (hormonsensitivem) und fortgeschrittenem (hormonresistentem) Prostatakrebs verfügbar, doch bestehe eine Lücke im Behandlungsplan für hormonresistente Patienten, die noch keine Knochenmetastasen entwickelt haben.

SRE: signifikant verminderte Schmerzprogression

Den Einfluss auf die Schmerzentwicklung – die häufigste Problematik bei SRE infolge Knochenmetastasen – untersuchte eine multinationale, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten mit soliden Tumoren (ausser Prostata- und Brustkrebs) und Knochenmetastasen. Das Schmerzempfinden der Patienten wurde mittels Fragebogenskala erfasst, der Analgetikaverbrauch quantifiziert, die Zeiträume bis zur Entwicklung eines mittelgradigen/starken Schmerzes respektive bis zur signifikanten Schmerzlinderung festgehalten und schliesslich der Anteil der Patienten, die von keinen oder leichten Analgetika auf starke Opioide umsteigen mussten, ab Studienbeginn dokumentiert.

In der Studie (mit Einschluss Schweizer Zentren), an der insgesamt 1600 Patienten teilnahmen, zeigte sich, dass Denosumab gegenüber Zoledronsäure die Schmerzprogression bis hin zu starkem Schmerz signifikant verzögerte (144 vs. 112 Tage, HR: 0,81). Stärkeren Schmerz empfanden die Patienten unter Zole-

* XGEVA® (Denosumab, 120 mg s.c.) wurde im Rahmen dieser Studien alle vier Wochen als subkutane Injektion in einer Dosis von 120 mg verabreicht; Zoledronsäure alle vier Wochen als 15-minütige Infusion i.v. gegeben, wobei Dosisanpassungen im Hinblick auf die Nierenfunktion entsprechend der Fachinformation von Zoledronsäure vorgenommen wurden.

Resultate und Einschätzungen

Denosumab erhöhte das mediane, knochenmetastasenfreie Überleben signifi-

Kasten:

Denosumab versus Zoledronsäure: Resultate der grossen Zulassungsstudien

- ▲ **Knochenmetastasen infolge Brust- beziehungsweise Prostatakarzinom:**
Denosumab signifikant überlegen in der Senkung des SRE-Risikos (1, 2)
- ▲ **Knochenmetastasen infolge anderer solider Tumoren/multiplem Myelom:**
Denosumab nicht unterlegen in der Reduktion des SRE-Risikos (3)
- ▲ **Kombinierte Analyse der drei Studien: (4)**
 - Zeitverzögerung bis zum ersten SRE um 8,2 Monate
 - mediane Zeitdauer bis zum ersten SRE 27,6 Monate (vs. 19,4 Mo)
 - Verzögerung der klinisch relevanten Schmerzprogression um 55 Tage (HR: 0,83).

1. Fizan, K et al. Lancet 2011; 377.
2. Stopeck, AT et al. JCO 2010; 1.
3. Henry, DH et al.: JCO 2011; 29.
4. Lipton, A et al.: EJC 2011; 47 (1) # 3061.

Tabelle:

Relative Risikoreduktion pro SRE nach SRE-Typ (4)

SRE	Patientenzahl (n)	Hazard ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Knochenbestrahlung	1134	0,77 (0,69-0,87)	< 0,0001
Pathologische Fraktur	1133	0,86 (0,76-0,96)	0,0093
Knochenmarkkompression	162	0,89 (0,65-1,21)	0,43
Knochenchirurgie	135	0,86 (0,61-1,21)	0,38

dronsäure (5,2 Punkte median auf der Skala 0 bis 10; unter Denosumab 4,9 Punkte). Ferner war der Anteil der Patienten, die im Studienverlauf starken Schmerz entwickelten, unter dem Studienmedikament deutlich niedriger; ebenso der Patientenanteil, der von leichten Analgetika auf starke Opioide umsteigen musste. Die schmerzprophylaktische Wirkung war unter Denosumab also ausgeprägter.

SRE-Prävention als vordringliche Aufgabe

Den Bedarf an medizinischen Hilfsleistungen und seine gesundheitliche und finanzielle Bürde infolge der SRE ermittelte eine prospektive europäische Beobachtungsstudie (3). 631 Patienten mit Knochenmetastasen infolge primären Brust-, Lungen- oder Prostatakrebses oder auch multiplen Myeloms und mindestens eines SRE 90 Tage vor Studienbeginn wurden eingeschlossen. Dokumentiert wurden Zahl und Dauer von Spitalaufenthalten, ambulante und Notfall-Konsultationen, Pflegebedarf sowie medizinische Anwendungen im bis 18- bis 21-monatigen Beobachtungszeitraum.

Es zeigte sich, dass die Art des Bedarfs in den Ländern hoch und sehr ähnlich, die Anwendungen aber länderspezifisch unterschiedlich häufig in Anspruch genom-

men wurden. Die meisten SRE traten bei Brustkrebs auf; Hospitalisationen und ambulante Konsultationen infolge von SRE waren am häufigsten bei Lungenkrebs und multiplem Myelom. Die Autoren schlossen, dass die Prävention der SRE eine vordringliche Aufgabe sei.

Drei grosse Studien mit etwa gleichen Resultaten

Der Verzögerung einer ersten Skelettkomplikation kommt entsprechend eine grosse Bedeutung zu. Aktualisierte Daten der kombinierten Analyse der drei Zulassungsstudien (Kasten) zeigte die Präsentation von Lipton (4). Bei den 5723 Patienten (etwa zu je einem Drittel mit Prostata-, Brust- und anderen soliden Tumoren) bestätigte sich, dass Denosumab die Zeit bis zu allen SRE-Typen – und signifikant bis zu den häufigsten ersten SRE, Knochenbestrahlung und Frakturen – sowie bis zum Auftreten einer malignen Hyperkalzämie verzögerte (HR 0,77 bzw. 0,86). Vermindert waren ferner die Skelettmorbiditätsrate sowie die Knochenabbaumarker (Tabelle).

Nebenwirkungsprofil

Denosumab zeigte neben der verbesserten Wirksamkeit weitere Vorteile durch die angenehmere Anwendung als subku-

tane Injektion und die deutlich bessere Nierenverträglichkeit verglichen mit Zoledronsäure. Die Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Kieferosteonekrosen wurden unter beiden Therapien bei 1 bis 2% der Patienten verzeichnet. Hypokalzämie wurde unter Denosumab häufiger beobachtet.

Aktuelles Fazit

«Denosumab kann als ein neuer Standard zum Schutz vor Skelettkomplikationen bezeichnet werden. Erste Daten in der Prävention von Knochenmetastasen sind vielversprechend. Zusätzlich wird die Schmerzprogression klinisch relevant verzögert. Dies stellen entscheidende Verbesserungen in der Lebensqualität von Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung dar», bewertete Prof. Tombal resümierend das Potenzial des Rank-Ligand-Hemmers. ▲

Bärbel Hirrlle

Quellen:

- Medienkonferenz Amgen Oncology «Update on targeted treatments for GI cancers». Satellitensymposium sponsored by Amgen. Stockholm, 26.9.2011.
- «Putting the patient first: case-based treatment update for the optimal management of bone metastases from solid tumours.» Symposium Amgen Oncology 24.9.2011
- ESMO/ECCO Medienkonferenz 24.9.2011

Referenzen (ESMO/ECCO-Jahresmeeting 2011):

1. Oudard, St. et al.: Denosumab and bone metastasis-free survival in men with castrate-resistant prostate cancer – subgroup analyses from an international, double-blind, randomized, phase 3 trial. *European Journal of Cancer (EJC)* 2011; 47 (1) (7003).
2. Fallowfield, L. et al.: Pain Outcomes in a randomized Phase 3 clinical trial of denosumab vs. zoledronic acid (ZA) in patients with solid tumors and bone metastases. *EJC* 2011; 47 (1) (7004).
3. Hoefeler, H et al.: Health Resource utilisation (HRU) associated with skeletal-related events (SREs) by tumor type in patients with bone metastases/lesions: European analysis of a prospective multinational observational study. *EJC* 2011; 47 (1) (3613).
4. Lipton, A. et al.: Prevention of skeletal-related events with denosumab or zoledronic acid – combined analysis from 3 registrational trials. *EJC* 2011; 47 (1) (3061).

Die Berichterstattung wurde von Amgen Switzerland finanziell unterstützt.

«Es ist wichtig, dass Denosumab auch in frühen Tumorstadien untersucht wird»

Herr Dr. Von Moos, inwieweit sollte bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung der Knochen im Fokus stehen?

Roger von Moos: Sowohl das Mamma- als auch das Prostatakarzinom haben die Tendenz, bevorzugt in den Knochen zu metastasieren. Aber auch bei anderen Tumoren wie dem Bronchialkarzinom sind im fortgeschrittenen Stadium Knochenmetastasen häufig. Diese Metastasen signalisieren nicht nur ein Fortschreiten der Erkrankung, sondern können für die Patienten auch sehr schmerzhaft sein. Skeletale Komplikationen (SRE) beeinträchtigen das Leben dieser Patienten überaus stark. Wir Ärzte sollten daher den Knochen gut im Blick behalten und gezielt beim Auftreten von Knochenmetastasen eingreifen.

Werden neue Therapieoptionen über die Bisphosphonate hinaus benötigt?

von Moos: Die Bisphosphonate sind seit Jahrzehnten gut bekannt und klinisch extensiv erforscht. Sie bieten bewährte Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Knochenmetastasen. Es gibt natürlich immer wieder Situationen, in denen weitere Therapieoptionen verfügbar sein sollten. Daher ist es zu begrüßen, dass mit dem Antikörper Denosumab eine solche sehr gezielte Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht.

Können Sie kurz schildern, wie der RANKL-Inhibitor Denosumab den Teufelskreislauf der Knochenzerstörung durchbricht?

von Moos: Der RANK-Ligand-Antikörper blockiert ein Protein, welches von den knochenbildenden Zellen, den Osteoblasten, ausgeschieden wird und den Osteoklasten aktiviert. Auch die Reifung der Vorstufenzellen des Osteoklasten wird durch Denosumab verhindert. Damit werden keine Wachstumsfaktoren mehr aus der Knochenmatrix ausgelöst, die ihrerseits wieder die Tumorzellen stimulieren können. Die Tumorzellen wiederum regen durch die Ausschüttung verschiedener Substanzen den Osteoblasten an. Aber auch dort wird der Vorgang gehemmt, da Denosumab den exprimierten RANK-Liganden hemmt.

Wie sind die klinischen Erfahrungen mit Denosumab?

von Moos: Wir können mittlerweile auf drei grosse klinische Phase-III-Studien zurückgreifen, die jeweils die Wirkung des Antikörpers mit der Effektivität eines Bisphosphonats (Zoledronat) bei der Verhinderung der Komplikationen von Knochenmetastasen untersucht haben. Dabei wurden jeweils 900 bis 1000 Patienten pro Arm aufgenommen. Die Untersuchungen erfolgten beim Mammakarzinom, beim Prostatakarzinom sowie bei anderen soliden Tumoren und dem multiplen Myelom. In der Mamma- und der Prostatakarzinomstudie konnte sowohl der primäre Endpunkt – Nichtunterlegenheit in der Zeit bis zum ersten SRE – als auch der sekundäre Endpunkt – statistische Überlegenheit bis zum ersten SRE – erreicht werden. In der dritten Studie, die Patienten mit anderen soliden Tumoren sowie Myelompatienten eingeschlossen hatte, wurde ein Überlegenheitsnachweis von Denosumab knapp verfehlt. Eine Post-hoc-Analyse unter Ausschluss der Myelompatienten weist allerdings ebenfalls eine «Superiorität» für alle soliden Tumore nach, die der beobachteten Überlegenheit in der Mamma- und Prostatakarzinomstudie entsprach. Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass Denosumab bei soliden Tumoren die Zeit bis zum ersten SRE signifikant verlängert.

Wie ist das Nebenwirkungsspektrum unter Denosumab?

von Moos: Das Nebenwirkungsprofil zeigt, dass das subkutan verabreichbare Denosumab wesentlich weniger Akutphasereaktionen verursacht als die Bisphosphonate. Ebenso scheint Denosumab hinsichtlich der Nierenverträglichkeit Vorteile aufzuweisen. Ein renales Monitoring ist in aller Regel nicht nötig. Allerdings kommt es häufiger zur Hypokalzämie, die allerdings meist klinisch nicht bedeutsam ist. Kieferosteonekrosen stellen sich ebenso wie bei den Bisphosphonaten als Problem dar, dem durch eine effektive Prophylaxe möglichst vor Behandlungsbeginn begegnet werden sollte.



Dr. med. Roger von Moos, leitender Arzt Medizinische Onkologie am Kantonsspital Graubünden in Chur.

Welchen Patienten würden Sie Denosumab empfehlen?

von Moos: Bei Patienten, die bereits vorgeschädigte Nieren haben oder bei denen eine Nephrotoxizität aufgrund der tumorspezifischen Behandlung zu erwarten ist, würde ich ganz klar Denosumab empfehlen. Bei allen anderen Patienten muss natürlich im Einzelfall diskutiert und entschieden werden. Allerdings haben wir bei PatientInnen mit Prostata- und Brustkrebs die nachgewiesene Überlegenheit von Denosumab bezüglich SRE, und dies sollte in die Überlegungen einfließen.

Sehen Sie ebenfalls einen früheren Einsatz dieser Substanzen gegeben?

von Moos: Es ist meiner Meinung nach sehr wichtig, dass Denosumab auch in früheren Krankheitsstadien untersucht wird. Eine bereits publizierte Studie beim Prostatakarzinom zeigt, dass die Zeit bis zum ersten Auftreten von Knochenmetastasen verzögert werden kann. Um fast 4 Monate konnte bei diesen Patienten, die bis dahin noch keine Knochenmetastasen hatten, das Auftreten verhindert werden. Beim Mammakarzinom laufen momentan zwei Studien im adjuvanten Bereich: Dies sind die österreichische ABCSG-18- und die sogenannte D-CARE-Studie. In beiden Untersuchungen wird Denosumab gegen Placebo getestet, und es soll herausgefunden werden, ob Denosumab eine Verbesserung des knochenmetastasenfreien Überlebens erreicht. Lohnenswert wäre eine solche Fragestellung ebenfalls beim Bronchialkarzinom.▲

Herzlichen Dank für das Interview!

Das Interview führte Bettina Reich, Medizijnjournalistin, im Anschluss an das Satellitensymposium «Knochenmetastasen im Visier – neue Optionen durch Inhibition des RANK-Liganden» im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der DGHÖ, ÖGHÖ, SGMO und SGH 2011 in Basel.