

*Knochenmetastasen bei soliden Tumoren***Lebensqualität der Patienten bleibt durch RANKL-Hemmung länger erhalten**

Bei 65 bis 70% aller Mamma- und auch Prostatakarzinome sowie bei 30 bis 40% aller Bronchialkarzinome entwickeln sich im fortgeschrittenen Stadium Knochenmetastasen. Skelettbezogene Komplikationen können durch antiresorptive Therapien vermieden oder hinausgezögert werden, und es mehren sich die Hinweise, dass damit auch die Prognose der Patienten verbessert werden kann.

Der Knochen ist mit seiner guten Durchblutung und der ständigen Freisetzung von Wachstumsfaktoren für den Knochenumbau ein idealer Ort für das Wachstum von Tumorzellen. Von Knochenmetastasen verursachte skelettbezogene Komplikationen (SRE) belasten substanzial sowohl den Patienten als auch das Gesundheitssystem. Hierunter fallen Schmerzen, pathologische Frakturen, Wirbelkompressionen sowie Skelettoperationen. Daraus resultieren für den Patienten eine reduzierte Lebensqualität, eine eingeschränkte funktionale Unabhängigkeit, ein verringertes Durchlaufen normaler täglicher Aktivitäten und schliesslich mehr Klinikaufenthalte. Letztere belasten gemeinsam mit erhöhten Ausgaben für die SRE-Behandlung das Gesundheitssystem (1).

**Patienten verdienen eine rechtzeitige antiresorptive Therapie**

In einer Patientencharta der Skeletal Care Academy heisst es: «Patienten verdienen es, dass Konsequenzen von tumorassoziierten Knochenkomplikationen rechtzeitig erkannt, verhindert und behandelt werden.» «Rechtzeitig» sei ein wichtiger Begriff im Zusammenhang mit SRE, betonte PD Dr. med. Diana Lüftner, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin. Daher sei ihr unverständlich, dass laut einer Befragung von 1351 Patienten nur 53% eine antiresorptive Prophylaxe erhalten hatten und bei 17% nicht beabsichtigt war, jemals eine antiresorptive Medikation zu geben – obwohl bei 72% der Patienten ein moderates bis hohes SRE-Risiko bestand (2). Die rechtzeitige knochengerichtete Therapie sei wichtig, damit die grossen «ossären Katastro-

phen», die den Praxisalltag vieler Praxen reflektierten, erst gar nicht eintreten, erklärte Lüftner wiederholt. Es gebe wenig gute Gründe, keine oder eine verspätete antiresorptive Therapie zu geben. Die unter Denosumab (XGEVA®) erreichte mediane Zeit von mehr als 2 Jahren bis zur ersten Skelettkomplikation (3) bedeute für viele der Patienten, dass sie bis an ihr Lebensende frei von den stark einschränkenden Folgen einer Knochenkomplikation bleiben könnten.

**Osteoprotektion verlängert symptomfreie Zeit**

In drei Zulassungsstudien und einer integrierten Analyse wurden Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des RANKL-Inhibitors Denosumab bei über 5700 Patienten belegt.

In der doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie «136» wurden 2046 Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom randomisiert mit Denosumab (120 mg s.c.) oder Zoledronsäure (4 mg i.v.) behandelt (4). Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten SRE. Das Risiko eines ersten während der Studie auftretenden SRE war um 18% und das von multiplen SRE um 23% geringer im Denosumab-Arm verglichen mit Zoledronsäure. Zu einer Verschlimmerung der Schmerzen kam es in der Denosumab-Gruppe signifikant später als unter Zoledronsäure (im Median 9,7 vs. 5,8 Monate; HR = 0,78; p = 0,0024). Dies ging mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität einher.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei 1904 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) und wenigstens einer Knochenläsion in der Studie «103» beobachtet (5). Auch hier war das Risiko bis

zum ersten SRE und bis zu multiplen SRE jeweils um 18% im Denosumab-Arm verringert.

Als dritte Zulassungsstudie bei Patienten mit diversen soliden Tumoren (ausgenommen Tumoren der Brust und der Prostata) zeigte die Studie «244» eine Nichtunterlegenheit von Denosumab gegenüber Zoledronsäure in Bezug auf das Auftreten erster SRE (HR = 0,84; p = 0,0007) (6).

Eine integrierte Analyse aller 5723 Patienten bestätigte die konsistenten Ergebnisse der Einzelstudien: Die mediane Zeit bis zum ersten SRE war unter Denosumab signifikant um 8,2 Monate auf 27,66 Monate verlängert (3) (vgl. *Abbildung 1*). Das Auftreten unerwünschter Ereignisse war in den Studienarmen insgesamt vergleichbar, auch in Bezug auf das Auftreten von Osteonekrosen des Kiefers. Lüftner wies darauf hin, dass statistisch nur 5 bis 16 Patienten behandelt werden müssen, um eine Skelettkomplikation zu verhindern, dass aber 212 Patienten ein Jahr lang mit Denosumab anstatt mit Zoledronsäure behandelt werden müssen, um eine zusätzliche Osteonekrose auszulösen (7).

**Denosumab – überlegenes Ergebnis in der Subgruppe der NSCLC-Patienten**

Lüftner hob hervor, dass es nach derzeitiger Datenlage – weder bei der Verhinderung von Skelettkomplikationen noch bei der Verzögerung von Skelettkomplikationen – ein Studienziel war, die Lebenserwartung der Patienten direkt zu verlängern.

Eine Post-hoc-Analyse der Denosumab-Studie mit diversen soliden Tumoren zeigte allerdings, dass das Gesamtüberleben (OS) in der Subgruppe der NSCLC-Patienten unter Denosumab (n = 702) im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Zoledronsäure verlängert und das Risiko, zu versterben, um 22% (HR = 0,78) reduziert war (8) (*Abbildung 2*). Die neue SPLENDOUR-Studie wird nun prospektiv, randomisiert untersuchen, ob bei Patienten mit

NSCLC im Stadium IV die Zugabe von Denosumab zu einer Standardchemotherapie gegenüber Standardchemotherapie plus Best Supportive Care (hier ist Zoledronsäure erlaubt) zu einer Verlängerung des OS führt (primärer Endpunkt). Die Studie wird von der EORTC und der CECOG koordiniert, Studienleiterin ist PD Dr. med. Solange Peters, CHUV in Lausanne.

Auch beim Prostatakarzinom wurde eine Verzögerung des Auftretens von Knochenmetastasen unter Denosumab-Therapie festgestellt. 1432 Patienten mit hohem Risiko einer Knochenmetastasierung erhielten in einer Phase-III-Studie doppelblind und randomisiert Denosumab oder Placebo. Das Knochenmetastasenfreie Überleben war unter Denosumab im Median um 4,2 Monate verlängert (HR = 0,85; p = 0,028) und die mediane Zeit bis zur ersten Knochenmetastase um median 3,7 Monate hinausgezögert (HR = 0,84; p = 0,032) (9). Bei Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von ≤ 6 Monaten betrug die mediane Verlängerung bis zum Auftreten der ersten Knochenmetastase im Vergleich zwischen Denosumab-Behandlung und Placebo 7,2 Monate (HR = 0,77; p = 0,006) (10).

**Fazit**

Die skelettbezogenen Komplikationen belasten Patienten mit Knochenmetastasen und das Gesundheitssystem sehr stark. Durch eine frühzeitige antiresorptive Therapie können skelettbezogene Komplikationen verhindert oder hinausgezögert werden. Die palliative Osteoprotektion mit dem RANKL-Inhibitor Denosumab zeigte sich der Bisphosphonattherapie mit Zoledronsäure in zwei Phase-III-Studien und einer integrierten Analyse als überlegen. In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit Bronchialkarzinom wurde unter Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure eine Verlängerung des Gesamtüberlebens beobachtet. ▲

**Ine Schmale**

**Quellen:**

Satellite Symposium Amgen Oncology «Approaching bone-targeted therapy from a different perspective». European Cancer Congress 2013, Amsterdam, 27. Sept. 2013.

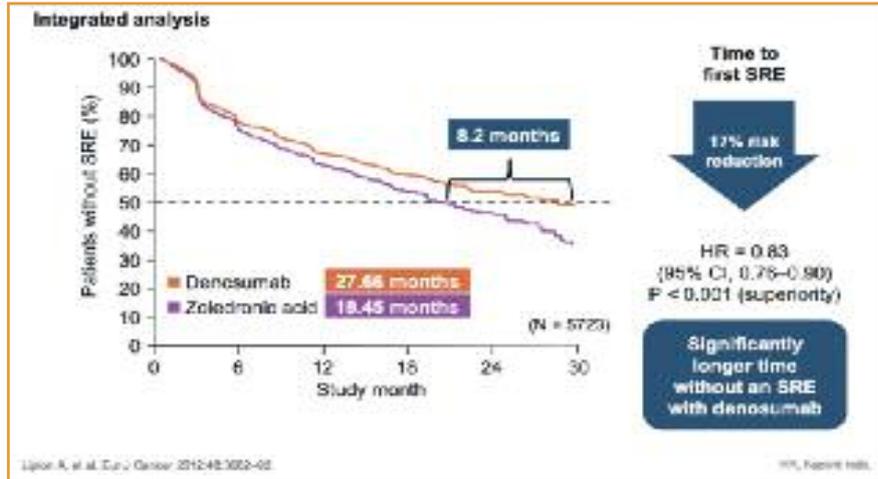


Abbildung 1: Die integrierte Analyse der Studie «244» bei diversen soliden Tumoren (n = 5723) bestätigte, dass die mediane Zeit bis zum ersten Skelettereignis (SRE) unter Denosumab signifikant verlängert war (3).

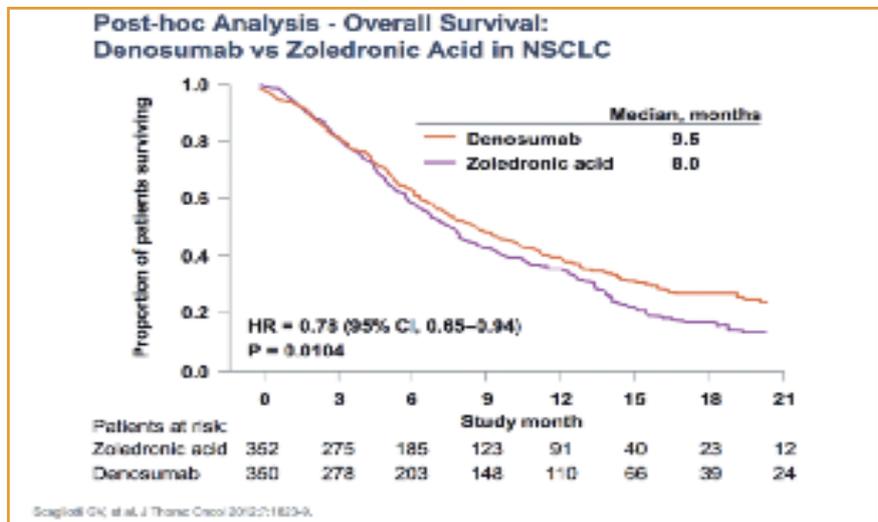


Abbildung 2: In der Subgruppe der NSCLC-Patienten (n = 702) lag das Gesamtüberleben in der Denosumab-Gruppe markant höher als in der Kontrollgruppe (Post-hoc-Analyse nach 21 Monaten).

- Martin M et al.: Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: Results from a randomized phase III trial of Denosumab versus zoledronic acid. Clin Cancer Res 2012; 18: 4841.
- Casas A et al.: Insights into the management of bone metastases: a comprehensive European survey. Support Care Cancer 2012; 20(Suppl 1): Abstr. #368.
- Lipton A et al.: Comparison of Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in advanced cancer patients: an integrated analysis of 3 pivotal trials. Ann Oncol 2010; 21(Suppl8): 1249P.
- Stopeck AT et al.: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010; 28: 5132-39.
- Fizazi K et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. Lancet 2011; 377: 813-22.
- Henry DH et al.: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011; 29: 1125.
- Saad F et al.: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol 2011; doi:10.1093/annonc/mdr435.
- Scagliotti GV et al.: Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid. J Thorac Oncol 2012; 7: 1823.
- Smith MR et al.: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 379: 39.
- Smith MR et al.: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. J Clin Oncol 2013; doi: 10.1200/JCO.2012.44.6716 (Epub ahead of print).

Der Kongressbericht entstand mit finanzieller Unterstützung von Amgen Schweiz ohne Einflussnahme auf den Inhalt.