

Knochenmetastasen: Osteoprotektive Substanzen bei Mammakarzinom

Knochenmetastasen sind eine häufige Komplikation von Tumorerkrankungen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken und das Gesamtüberleben von Tumorkranken reduzieren können (1). Die Therapie erfolgt mit osteoprotektiven Substanzen wie Bisphosphonaten und dem RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab (XGEVA®), der sich bei der Verzögerung skelettaler Komplikationen einer Bisphosphonattherapie überlegen gezeigt hat (2). Der Osteoprotektion kommt aber auch als Supportivtherapie bei antihormonellen Therapien beim Mamma- und beim Prostatakarzinom große Bedeutung zu, wie Prof. Ingo Diel, Mannheim, auf einem Fachpresse-Workshop zum Thema Osteo-Onkologie im Vorfeld des Jahreskongresses der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) betonte.

Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens

So konnte Denosumab in osteologischer Dosierung (Prolia® 60 mg q6m) in der ABCSG-18-Studie bei Mammakarzinom-Patientinnen unter adjuvanter Aromatasehemmertherapie nicht nur die Zeit bis zum Auftreten einer Fraktur verlängern. Mittlerweile wurde auch eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens beobachtet (2). Auch die Sprecherin der AGSMO, Prof. Petra Feyer, Berlin, die den Workshop moderierte, betonte die Bedeutung der Osteoprotektion als Teil der onkologischen Supportivtherapie: Ich freue mich, dass die Osteoprotektion heute mehr in den Fokus von Onkologen und Gynäko-Onkologen gerückt ist.

Skelettale Komplikationen

„Wir wissen, dass skelettale Komplikationen durch Knochenmetastasen nicht nur die Lebensqualität stark einschränken, sondern auch Einfluss auf die Mortalität haben“, konstatierte Diel, Vorsitzender der 2010 gegründeten Deutschen Osteonkologischen Gesellschaft (DOG). So zeigte eine populationsbasierte Kohortenstudie aus Dänemark mit knapp 36.000 Mammakarzinom-Patientinnen ein schlechteres Gesamtüberleben bei den

Patientinnen, bei denen die Knochenmetastasen bereits zu skelettalen Komplikationen geführt hatten, im Vergleich zu denjenigen Patientinnen mit Knochenmetastasen ohne skelettale Komplikationen (1). Zu den skelettalen Komplikationen zählen nicht nur pathologische Frakturen und operative Eingriffe, sondern auch eine Rückenmarkskompression und die Bestrahlung des Knochens. Skelettale Komplikationen verlängern die Zeit des stationären Aufenthalts und sie ziehen außerdem erhebliche Folgekosten nach sich, worauf eine europäische prospektive Beobachtungsstudie verwies (3).

Prävention und Therapie von Hyperkalzämien

Das Therapieziel bei Patienten mit Knochenmetastasen ist es, mittels osteoprotektiver Maßnahmen eine möglichst lange symptomfreie Zeit zu erzielen. Eine Erfolgsgeschichte der Osteoprotektion sei auch die drastische Verringerung der Inzidenz von Hyperkalzämien bei soliden Tumoren, berichtete Diel. Zum einen sei der Erfolg bei der Normalisierung der Kalziumwerte dem Einsatz von Bisphosphonaten geschuldet, noch mehr lasse sich allerdings

laut Diel durch den monoklonalen Antikörper Denosumab (XGEVA® 120 mg q4w) erreichen. Ein Vergleich von Denosumab mit Zoledronsäure zeigte eine wirkungsvollere Verzögerung und Prävention von tumorbedingten

Hyperkalzämien durch den RANK-Ligand-Inhibitor (4).

Knochenschmerzen

Das größte Problem bei Patienten mit Knochenmetastasen ist der frühauftretende Knochenschmerz. Dieser und die resultierenden therapeutischen Maßnahmen bis hin zu Hospitalisierungen können die Lebensqualität der Patienten erheblich reduzieren. Bisphosphonate wie Ibandronsäure haben sich zur Therapie von Knochenschmerzen als wirksam erwiesen (5). Bisphosphonate sind als Schmerzmedikation effektiv. „Fragt man sich, ob man mit dem neueren Medikament, also dem Antikörper Denosumab, noch einen Effekt mehr auf den Schmerz erreichen kann als mit einem Bisphosphonat, so ist die Antwort ja“, konstatierte Diel. Der Vergleich zwischen Bisphosphonat und Denosumab weise auf einen noch deutlicheren Effekt mit Denosumab (120 mg q4w) hin. Am ausgeprägtesten sei der Effekt beim Mammakarzinom, möglicherweise, weil hier in der Mehrheit der Fälle osteolytische Läsionen vorlägen, erläuterte Diel weiter. So verzögerte der Antikörper die Schmerzprogression bei Mammakarzinom-Patientinnen mit Knochenmetastasen von keinen oder nur milden Schmerzen zu moderaten oder starken Schmerzen über einen signifikant längeren Zeitraum als Zoledronsäure (HR 0,78; 95%-CI: 0,67-0,92; p=0,002) (6). „Hier zeigt sich der Vorteil einer moderneren Therapie gegenüber einer etablierten, die auch schon gut war“, kommentierte Diel.

RANK-Ligand-Inhibition

Knochenmetastasen beeinflussen die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten und beeinträchtigen damit das Gleichgewicht aus Knochenaufbau und -abbau. Es resultiert ein unkontrollierter Umbau des Knochengewebes mit Freisetzung von Zytokinen, die ihrerseits das Wachstum der Metastasen fördern können. Eine zentrale Rolle bei der Zerstörung des Knochens spielt der RANK-Ligand-Signalweg. RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor KB) ist ein Rezeptorprotein, das sich unter anderem auf der Zelloberfläche von Osteoklasten befindet. Die Bindung des von Osteoblasten gebildeten, löslichen RANK-Liganden (RANKL) an diesen Rezeptor ist für Reifung, Funktion und Überleben der Osteoklasten unerlässlich. Der Tumor kann den Knochen über eine höhere RANK-Ligand-Konzentration und somit durch die vermehrte Aktivierung von Osteoklasten zerstören. Bei der Zerstörung des Knochens werden Wachstumsfaktoren freigesetzt und die wiederum haben einen Effekt auf die Proliferation der Tumorzellen; hier spricht man vom Teufelskreis der Knochenzerstörung bei Knochenmetastasen. Denosumab bindet RANKL mit hoher Affinität und verhindert so die Aktivierung des Rezeptors durch RANKL.

Prävention skelettaler Komplikationen

„Was erreichen wir, wenn wir den Osteoklasteninhibitor Denosumab einsetzen anstelle der etablierten Bisphosphonattherapie?“ fragte Diel, der zunächst an die effektive Reduktion skelettaler Komplikationen durch Zoledronsäure beim Mammakarzinom (7) erinnerte. Den direkten Vergleich von Denosumab mit Zoledronsäure untersuchte eine randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie bei 2.046 Mammakarzinom-Patientinnen mit Knochenmetastasen (8). Denosumab (120 mg q4w) führte zu einer signifikanten Verlängerung des Zeitraums bis zur ersten skelettalen Komplikation im Vergleich zu Zoledronsäure (HR 0,82; 95%-CI: 0,71-0,95; p=0,01). Im Denosumab-Arm kam es außerdem zu signifikant weniger skelettalen Ereignissen (erstes und nachfolgende) (RR 0,77; 95%-CI: 0,66-0,89; p=0,001). „Wir sehen hier also einen Zusatzgewinn durch den Einsatz des Medikaments, den man so gar nicht erwartet hatte. Wir hatten gehofft, dass der Antikörper, der verträglicher ist als ein Bisphosphonat und einfach nur unter die Haut gespritzt wird, genauso gut ist wie das Bisphosphonat. Aber man sieht, er ist sogar besser“, kommentierte Diel.

Studien mit anderen soliden Tumoren

Auch bei Patienten mit anderen soliden Tumoren und Knochenmetastasen wurden randomisierte, doppelblinde Studien mit Denosumab (120 mg q4w) zur Prävention von skelettalen Komplikationen durchgeführt, so bei 1.901 Patienten mit Prostatakarzinom (9) und bei 1.776 Patienten mit anderen soliden Tumoren oder einem multiplen Myelom (10). Die integrierte Analyse der 3 Studien zeigte indikationsübergreifend, dass Denosumab die Zeit bis zum ersten Auftreten einer skelettbezogenen Komplikation gegenüber dem Bisphosphonat Zoledronsäure signifikant um 8,2 Monate verlängerte (HR 0,83; 95%-CI: 0,76-0,90; p<0,001) (11). Der Erfolg der osteoprotektiven Therapie habe sich über die Jahre laufend verbessert, berichtete Diel. So lag bei Mammakarzinom-Patientinnen mit Knochenmetastasen das Risiko, nach 2 Jahren skelettale Komplikationen zu

entwickeln, mit Pamidronat bei 43% (12), sank mit der Verfügbarkeit von Zoledronat auf 34% (13) und konnte mit Denosumab weiter bis auf 27% (8) reduziert werden.

Osteoprotektion bei antihormonellen Therapien

Die kortikale Porosität nimmt mit dem Alter natürlicherweise zu, aber auch andere Faktoren führen zu Osteoporosen. Neben Mangelzuständen bei der Ernährung, Immobilisation und entzündlichen Erkrankungen sowie Tumorerkrankungen sind das vor allem bestimmte Medikamente. Hierzu gehören Kortison, Chemotherapeutika und insbesondere antihormonelle Therapien. So betrug das Frakturrisiko durch eine längere Aromatasehemmertherapie (über 4-5 Jahre) bei Mammakarzinom-Patientinnen in einer Beobachtungsstudie im Vereinigten Königreich 18% (14). Beim Einsatz von Tamoxifen wird zwischen prä- und postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen ein Unterschied beobachtet: Während Tamoxifen bei prämenopausalen Frauen die Frakturhäufigkeit gegenüber gesunden Frauen erhöht, zeigt sich bei postmenopausalen Patientinnen unter Tamoxifen ein solcher Effekt nicht (15). „Es ist wichtig, dass wir bei antihormonellen Therapien eine osteoprotektive Therapie durchführen, das zeigt uns eine Reihe von Studien“, sagte Diel. Die multizentrische, doppelblinde Placebo-kontrollierte ABCSG-18-Studie bei postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen unter adjuvanter Aromatasehemmertherapie untersuchte die Frage, ob adjuvant verabreichtes Denosumab (Prolia® 60 mg q6m) die Zeit bis zur ersten klinischen Fraktur verlängern kann. 3.420 Frauen mit frühem Mammakarzinom erhielten in einer 1:1 Randomisierung entweder 60 mg Denosumab oder Placebo subkutan alle 6 Monate. „Diese osteologische Dosis ist extrem gut verträglich und führt praktisch nie zu Kieferosteonekrosen“, erklärte Diel. Gegenüber der Placebogruppe war die Zeit bis zur ersten klinischen Fraktur in der Denosumab-Gruppe signifikant verlängert (HR 0,50; 95%-CI: 0,39 0,65; p<0,0001).

Überlebensvorteil durch Osteoprotektion

„Betrachtet man diese Ergebnisse, so kann man sich fragen, ob man nicht alle Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie mit der 2 Mal jährlichen Injektion von Denosumab (60 mg q6m) behandeln sollte: Ein Gedanke, der allerdings noch weit von der klinischen Realität entfernt ist, kommentierte Diel die Ergebnisse und verwies im Zusammenhang adjuvanter osteoprotektiver Therapien auch auf die 2015 publizierte Metaanalyse von Bisphosphonat-Studien der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Diese hatte ergeben, dass der adjuvante Einsatz von Bisphosphonaten bei postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen zu einer Reduktion von Knochenmetastasen und zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt (16). Bei postmenopausalen Patientinnen wurde die brustkrebspezifische Mortalität allein durch Osteoprotektiva um 3% gesenkt“, berichtete Diel.

Auch in der ABCSG-18-Studie wurden Daten zum Überleben generiert, ein sekundärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Denosumab (60 mg q6m) konnte das krankheitsfreie Überleben gegenüber Placebo signifikant verlängern (HR 0,82, 95%-CI: 0,69-0,98, Cox p=0,0260) (17). So betrug das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren in der Denosumab-Gruppe 89,2% (95%-CI: 87,6-90,8) und nach 8 Jahren 80,6% (78,1-83,1) im Vergleich mit 87,3% (85,7-89,0) nach 5 Jahren und 77,5% nach 8 Jahren (74,8-80,2) in der Placebo-Gruppe. Diel: „Man hat durch die osteoprotektive Therapie einen Einfluss auf das Überleben, auch ohne dass Knochenmetastasen vorliegen.“

In der ABCSG-18-Studie wurden keine unabhängig bestätigten Kieferosteonekrosen registriert. Unerwünschte Ereignisse traten unter Denosumab und Placebo ähnlich häufig auf.

„Kieferosteonekrosen unter der osteologischen Dosierung von Denosumab (60 mg q6m) sind eine absolute Rarität“, bestätigte Diel, der kritisierte, dass die AGO in ihren Empfehlungen 2019 bei einer +/- Empfehlung für die adjuvante Therapie mit 2 Mal jährlich 60 mg Denosumab subkutan bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie blieb (18). Auch nach Feyers Einschätzung erhält Denosumab in der Realität noch nicht den Stellenwert, der dem Antikörper nach Studiendaten zustehen würde. Für weitere Informationen zur Osteo-Onkologie verwiesen Feyer und Diel sowohl auf den im Anschluss stattfindenden Jahreskongress der AGSMO als auch auf die 10. Akademie Knochen und Krebs (AKUK) unter Schirmherrschaft von DGHO und DOG vom 3. bis 4. Mai 2019 in München.

Quelle: Amgen

Literatur:

- (1) Yong M et al. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 495-503.
- (2) Gnant M et al. *Lancet Oncol* 2019; 20: 339-351.
- (3) Hechmati G et al. *J Med Econ* 2013; 16: 691-700.
- (4) Diel I et al. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1467-75.
- (5) Body JJ et al. *Ann Oncol* 2003; 14: 1399.
- (6) Cleeland CS et al. *Cancer* 2013; 119: 832-8.
- (7) Kohno N et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314-21 .
- (8) Stopeck AT *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132-9.
- (9) Fizazi K et al. *Lancet* 2011; 377: 813-22 .
- (10) Henry DH et al. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125-32 .
- (11) Lipton A et al. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3082-92.
- (12) Lipton A. *Cancer* 2000; 88(12 Suppl): 3033-7.
- (13) Rosen LS et al. *Cancer* 2003; 98: 1735-44.
- (14) Schmidt N et al. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 155: 151-79.
- (15) Kyvernitakis I et al. *Osteoporos Int* 2018; 29: 2557-64.
- (16) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet* 2015; 386 (10001): 1353-61.
- (17) Lipton A, et al. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3082-92.
- (18) https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/einzel/2019D_20_Osteonkologie_und_Knochengesundheit.pdf