

## Osteoprotektive Therapie: Denosumab nimmt Schlüsselrolle im Tumormanagement ein

Mit dem Ziel, krebbsbedingte Knochenschädigungen bei Tumorpatienten besser zu erkennen und zu behandeln, wurde vor einem Jahrzehnt das Arbeitsgebiet der Osteoonkologie etabliert. Ebenfalls seit einer Dekade findet die Akademie Knochen und Krebs (AKUK) statt, in deren Rahmen sich Onkologen über Standards und Fortschritte in der Osteoprotektion informieren können. Wie Experten im Rahmen eines Pressegesprächs zum Auftakt der 10. AKUK deutlich machten, hat sich die osteoprotektive Therapie in den vergangenen Jahren zu einem unverzichtbaren Pfeiler des Tumormanagements entwickelt, die in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird (1,2). Dabei kommt dem RANK-Ligand-inhibierenden Antikörper Denosumab ein hoher Stellenwert zu.

### Patienten profitieren von früher Osteoprotektion

Seit 9 Jahren ist Denosumab (Prolia®) (in der Dosierung von 60mg s.c. alle 6 Monate) in der Indikation Osteoporose (3) und seit 8 Jahren als XGEVA® (120mg s.c. alle 4 Wochen) bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall (4) zugelassen. Einig waren sich die Experten, dass Patienten insbesondere von einer frühen Osteoprotektion profitieren.

### Sekundäre Osteoporose

Es gibt verschiedene Ursachen, warum die Knochen von Krebspatienten massiv geschädigt werden können, wie Prof. Dr. med. Ingo J. Diel, Mannheim, deutlich machte. Zu unterscheiden sind Knochenkomplikationen, die durch eine meist anti-hormonelle Tumorthherapie induziert werden (sekundäre Osteoporose), von durch den Tumor selbst hervorgerufenen Knochenkomplikationen, die auf die Bildung von Knochenmetastasen zurückgehen. „Knochenkomplikationen sind mit einer hohen Morbidität assoziiert, verschlechtern die Lebensqualität und verursachen durch stationäre Aufenthalte und Operationen enorme Folgekosten für das Gesundheitssystem. Im schlimmsten Falle führen sie zur Invalidität der Betroffenen. Eine leitliniengerechte Osteoprotektion ist daher unverzichtbar und sollte zum Wohle des Patienten immer frühzeitig zum Einsatz kommen“, so Diel.

### Wirksamkeit bei Knochenmetastasen

Für Denosumab, das in Studien seine überlegene Wirksamkeit gegenüber Zoledronsäure unter Beweis gestellt hat, liegt eine umfassende Evidenz vor (5,6). Eine integrierte Analyse der 3 XGEVA®-Zulassungsstudien bei über 5.700 Patienten mit Knochenmetastasen aufgrund von Brustkrebs, Prostatakarzinom und anderen Tumoren ergab, dass der RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure das Auftreten von Knochenkomplikationen um 8,2 Monate (27,7 vs. 19,5 Monate) verzögern konnte (5). Unter Denosumab kam es im Vergleich zu Zoledronsäure zudem zu einer konsistenten und deutlichen Verzögerung der Schmerzprogression (6). „Die Therapie mit Denosumab ist nicht nur wirksam, sondern auch gut verträglich. Um etwaigen Kieferosteonekrosen vorzubeugen, die sowohl unter Bisphosphonaten als auch unter Denosumab auftreten können, sollten vor Einleitung der Therapie der Zahnstatus überprüft und das Gebiss bei Bedarf zahnärztlich saniert werden. Außerdem ist der Patient über eine sorgfältige Zahn- und Mundhygiene aufzuklären“, betonte Diel.

## **Wirksamkeit bei Frauen mit therapieinduzierter Osteoporose**

Den Nutzen einer begleitenden Prolia®-Therapie zeigte die Studie 18 der Austrian Breast & Colorectal Study Group (ABCSCG-18) bei 3.425 postmenopausalen Patientinnen mit frühem Hormonrezeptor-(HR) positivem Brustkrebs, die eine adjuvante Therapie mit einem Aromataseinhibitor (AI) über 5 Jahre erhielten (7). Im Verlauf einer AI-Therapie kommt es in der Regel zu einer starken Östrogendepletion, was zu einem Verlust der Knochendichte und somit zu einem erhöhten Frakturrisiko führt, so Diel. Im Rahmen der Studie zeigte sich, dass die mit einem AI behandelten Patientinnen von einer Therapie mit Denosumab deutlich profitierten: Nach 3 Jahren waren im Placebo-Arm der Studie 176 Frakturen aufgetreten, die Zahl der Frakturen unter Denosumab lag bei nur 92 (Hazard Ratio 0,5; p-Wert <0,0001). Denosumab führte zudem zu einem Knochendichteanstieg in Wirbelsäule, Hüfte und Oberschenkelhals (7). Nach 4 Jahren waren im Placebo-Arm 203 und unter Denosumab 167 Rezidive aufgetreten, was einer relativen Risikoreduktion von 18% entspricht. Der Effekt von Denosumab war unabhängig vom Alter und der Knochendichte bei Studienbeginn. Kürzlich wurden die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben publiziert (8). Demnach lag das krankheitsfreie Überleben in der Denosumab-Gruppe nach 5 Jahren bei 89,2% und nach 8 Jahren bei 80,6%, verglichen mit 87,3% und 77,5% im Placebo-Arm.

## **Osteoprotektion beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen**

Das Prostatakarzinom metastasiert häufig in den Knochen: Rund 65-75% der Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ossäre Komplikationen (9). Diese manifestieren sich nicht nur als Knochenmetastasen, sondern können auch durch die Tumorthherapie selbst induziert werden. „Die Knochenprotektion beim Prostatakarzinom hat daher einen hohen Stellenwert. Ein wichtiges Therapeutikum in dieser Situation ist Denosumab, das unabhängig vom Kastrationsstatus zugelassen ist. Wichtig ist es, die osteoprotektive Behandlung zeitnah nach Diagnose der Knochenmetastasen einzuleiten. Was wir am Anfang versäumen, können wir später kaum noch aufholen“, erklärte Dr. med. Jörg Klier, Köln. Beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist die Einleitung einer osteoprotektiven Therapie leitliniengerechter Standard (1,2). Hier hat XGEVA® seine Überlegenheit gegenüber Zoledronsäure in einer Phase-III-Studie bei 1.901 Patienten unter Beweis gestellt (10). Die Behandlung mit XGEVA® reduzierte das Risiko für das Auftreten von Knochenkomplikationen gegenüber Zoledronsäure um 18%. Das betraf das Auftreten erster skelettaler Ereignisse im Studienverlauf (HR 0,82; 95% KI (0,71-0,95), p=0,008) ebenso wie die Zeit bis zum Auftreten erster und folgender Knochenkomplikationen (HR 0,82; 95% KI (0,71-0,94), p=0,008).

## **Differenziertes Vorgehen beim hormonsensitiven Prostatakarzinom**

Beim hormonsensitiven Prostatakarzinom ist eine Osteoporoseprophylaxe notwendig, denn im Zusammenhang mit einer langfristigen Androgendeprivationstherapie (ADT) mit kontinuierlicher Abnahme der Knochendichte lässt sich ein Anstieg des Osteoporose- und Frakturrisikos beobachten, fuhr Klier fort. Diese Patienten können von Denosumab als Prolia® profitieren, das bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen senkt. In einer Phase-III-Studie konnte unter Prolia® bereits einen Monat nach Therapiebeginn eine signifikante Zunahme der Knochendichte gegenüber Placebo verzeichnet werden (11). Ein differenziertes Vorgehen ist bei hormonsensitiven Patienten mit ossärer Metastasierung erforderlich. „Die Tumorbiologie und das Ausmaß und Lokalisation der ossären Metastasierung sollten hier in die Entscheidung für eine Osteoprotektion einfließen. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für skelettale Komplikationen setze ich XGEVA® ein“, so Klier.

## **Neue onkowsissen-App „Osteoonkologie“**

Digitale Tools in der Medizin verändern zunehmend den Versorgungsalltag. Smart Watches, mobile Apps, künstliche Intelligenz und E-Monitoring gehören vielfach bereits zur täglichen Routine. Zum Auftakt der 10. AKUK wurde die onkowsissen-App „Bone“ zur Osteoonkologie, die von Amgen unterstützt wird, freigeschaltet. Dr. med. Friedrich Overkamp, Hamburg, erläuterte das Konzept: „Mit onkowsissen planen wir ein umfangreiches digitales akademisches Kompendium für die Onkologie. Die Inhalte berücksichtigen die geltenden Leitlinien und sie sind produktunabhängig. Alle aktuell verfügbaren Arzneimittel werden abgebildet.“

Dies gilt auch für die App zur Osteoonkologie. Ärzte können sich umfassend über die Tumorthherapie-induzierte Osteoporose, über Knochenmetastasen, Schädigung des Knochens beim Multiplen Myelom sowie über Prävention und verfügbare Substanzen informieren. Bei allen Substanzen sind weiterführende Informationen u. a. zu Indikation, Dosierung sowie die Fachinformationen hinterlegt. Unter dem Menüpunkt „Therapiemanagement“ wird Wissenswertes zu Nebenwirkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Dosisanpassungen vermittelt. Auch Maßnahmen zur Senkung des Risikos einer Kieferosteonekrose werden unter dem Punkt „relevante Nebenwirkungen“ thematisiert. Unter „Tools und Services“ können Ärzte beispielsweise auf Leitlinien zurückgreifen oder onkologische Skalen wie ECOG-Performance-Status, Karnofsky-Index oder Mirels Score nutzen. Besondere Vorteile sieht Overkamp bei der Anwendung von Apps gegenüber einer klassischen Website: „Die Inhalte sind schnell verfügbar, die Bedienung ist einfach und intuitiv. Untersuchungen zeigen, dass die User Apps von onkowissen in der täglichen Routine intensiv nutzen.“ Unter [www.onkowissen.de](http://www.onkowissen.de) stehen mit der neuen App zur Osteoonkologie nun insgesamt 9 medizinische Apps zur digitalen Wissensvermittlung zur Verfügung.

Quelle: Amgen

#### Literatur:

- (1) S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0540LI\\_S3\\_Supportiv\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0540LI_S3_Supportiv_2017-05.pdf) (Zugriff 30. April 2019).
- (2) Coleman R et al. *Ann Oncol* 2014; 25(S 3): iii124-iii137.
- (3) Fachinformation Prolia<sup>®</sup>, Stand Juni 2018.
- (4) Fachinformation XGEVA<sup>®</sup>, Stand November 2018.
- (5) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT et al. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3082-3092.
- (6) Lipton A et al. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 8): viii379 (Abstract 1249P).
- (7) Gnant M et al. *Lancet* 2015; 386: 433-443.
- (8) Gnant M et al. *Lancet Oncol* 2019 Mar; 20 (3): 339-351.
- (9) Coleman RE, *Cancer* 1997, 80: 1588-1594.
- (10) Fizazi K et al. *Lancet* 2011; 377: 813-822.
- (11) Smith MR et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 745-755.