

Brustkrebs und skelettbezogene Komplikationen

Denosumab verzögert SRE bei soliden Tumoren gegenüber Standardtherapie

München, 19. Dezember 2011 – Etwa 480.000 Menschen erkranken jedes Jahr in Deutschland an Krebs. Die Zahl der Neuerkrankungen schätzen Experten, werden bis zum Jahr 2050 um 30 Prozent zunehmen. Aufgrund des medizinischen Fortschritts können mittlerweile immer mehr Betroffene geheilt oder zumindest in einer stationären Phase gehalten werden. Bei vielen Patienten im fortgeschrittenen Stadium bilden sich sehr häufig Knochenmetastasen insbesondere, wenn es sich um ein Prostata- oder Mammakarzinom als Primärtumor handelt. Ossäre Metastasen können zu typischen skelettbezogenen Komplikationen (SRE) führen, die in der Regel mit starken Schmerzen und langen Klinikaufhalten einhergehen. „Krebspatienten verdienen nicht nur die beste Chemotherapie, sondern auch die beste supportive Behandlung zur Prävention skelettaler Ereignisse und Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität“, erläuterte Prof. Dr. Marion Kiechle, Direktorin der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar anlässlich einer Pressekonferenz.

So steht mit XGEVA® (Substanz Denosumab) eine neue und effektive Therapieoption zur Verfügung, die im Vergleich zu bestehenden Standardtherapien bei soliden Tumoren zu einer zusätzlichen Verzögerung der SRE bei soliden Tumoren im Median um weitere 8,2 Monate¹ und damit auch insgesamt zu einer Verringerung der skelettbezogenen Ereignisse führt. Der Wirkmechanismus des vollhumanen Antikörpers unterscheidet sich von dem der Bisphosphonate: Die Substanz bremst den Knochenabbau, indem sie die Reifung von Osteoklasten durch hoch affine und spezifische Bindung an den RANK-Liganden hemmt.

Mammakarzinom: mehr SRE als bei anderen Tumoren

Das Mammakarzinom stellt in Deutschland mit großem Abstand die häufigste Krebsform bei Frauen dar. Knochenkomplikationen spielen hier eine ganz besondere Rolle: Wie Kiechle hervorhob, entwickeln nicht nur 70 Prozent der Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs ossäre Metastasen,² sondern die mittlere SRE-Anzahl ist mit 3,7 pro Jahr³ höher als bei Prostatakarzinomen (1,47/Jahr⁴) oder anderen soliden Tumoren (2,71/Jahr⁵).^{*} Knochenmetastasen lösen oft akute skelettbezogene Komplikationen aus. Sie sind definiert als pathologische Frakturen, Rückenmarkskompressionen, Bestrahlungen und Operationen. SRE verursachen häufig heftige Schmerzen, und verringern die Mobilität der Patienten. Zudem beeinträchtigen sie die Lebensqualität, verlängern die stationäre Aufenthaltsdauer⁶ und belasten insgesamt das Gesundheitswesen stark⁷, wie Kiechle betonte.

Vor Einführung einer medikamentösen Behandlung entwickelten 64 % der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs innerhalb von zwei Jahren SRE. Dieses Risiko wurde durch Arzneimittel in mehreren Schritten gesenkt und liegt unter Denosumab bei 27 %.¹ „Der Supportivtherapie kommt daher eine immer größere Bedeutung zu, weil dank des therapeutischen Fortschritts die Zeit ohne Knochenkomplikationen von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs deutlich verlängert ist“, so Kiechle.

Überzeugende Wirksamkeit von Denosumab gegenüber bisheriger Standardtherapie

Den großen therapeutischen Wert des RANK-Ligand-Inhibitors bei Patienten mit soliden Knochenmetastasen lässt sich laut Kiechle anhand der integrierten Analyse der drei großen, identisch aufgebauten, randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien zwischen Denosumab und Zoledronsäure zeigen.¹ Hier gingen die Daten von 5.723 Patienten ein, darunter 2.046 mit Brustkrebs, 1.901 mit Prostatakarzinom und 1.776 mit anderen soliden Tumoren oder multiplem Myelom.

Primäres Ziel war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure bezüglich der Dauer bis zum ersten SRE, sekundäres Ziel war die signifikante Verzögerung der ersten und folgenden SRE. Explorativ wurden Gesamtüberleben, Tumorprogression, einzelne SRE, Skelettmorbidität, Schmerzprävention, Analgetikaverbrauch und Kieferosteonekrosen analysiert.

Kiechle berichtete, dass Denosumab die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten SRE von 19,4 Monaten (Zoledronsäure) signifikant um 8,2 Monate auf 27,6 Monate verlängerte. Das Risiko für das erste SRE reduzierte der RANK-Ligand-Inhibitor um 17 Prozent (Hazard Ratio: 0,83; $p < 0,0001$ für Überlegenheit). Auch die Zeit bis zum ersten und folgenden SRE erwies sich als signifikant länger (18%ige Risiko-Reduktion).²

Verlangsamung der Schmerzprogression bessert die Lebensqualität

Die höhere Effektivität von Denosumab führt zu einer langsameren Schmerzprogression und damit zu einem erheblichen Gewinn an Lebensqualität.⁸ Bei Tumorpatienten mit leichten oder ohne Schmerzen verlängerte die Substanz die mediane Dauer bis zum Auftreten mittelstarker oder starker Schmerzen im

Vergleich zu Zoledronsäure um 55 Tage (Hazard Ratio: 0,83; p = 0,0002).⁸

Gute Verträglichkeit und einfache Anwendbarkeit

Neben hoher Effektivität zeigte Denosumab auch ein günstiges Verträglichkeitsprofil. Das belegen 57 % weniger „Akute-Phase-Reaktionen“ als mit Zoledronsäure und auch die fehlende Notwendigkeit von Dosis-Anpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion. Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse entsprach den Erwartungen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und war mit Zoledronsäure vergleichbar.⁸

Kieferosteonekrosen traten bei beiden Behandlungen nur selten (1–2 Prozent der Patienten) auf. Lediglich Hypokalzämien waren mit Denosumab häufiger zu beobachten. Progressionsfreies- und Gesamtüberleben stellten sich unter Denosumab und Zoledronsäure als vergleichbar dar.

Einen weiteren wichtigen Pluspunkt für Ärzte und Patienten bedeutet die praktische Anwendung. Der Antikörper ist nur einmal alle vier Wochen subkutan zu injizieren. Kiechle kam zu der Schlussfolgerung, dass Denosumab einen neuen Meilenstein in Prävention und Therapie von Knochenmetastasen solider Tumoren markiert. Dieser vollhumane Antikörper gegen den RANK-Liganden steigert, senkt die Zahl der Skelett-omplikationen und reduziert zudem den Bedarf an starken Schmerzmitteln. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard Zoledronsäure verlängert es die Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis und verbessert darüber hinaus die Schmerzprävention signifikant, erläuterte Kiechle.

Zusammenfassung:

Um den Patienten trotz Knochenmetastasen eine adäquate Lebensqualität zu sichern, ist die rechtzeitige, optimierte Behandlung notwendig. Für eine optimale Betreuung von Betroffenen mit fortgeschrittenem Krebs sind das adäquate Wissen über die Konsequenzen von Knochenmetastasen, der gezielte interdisziplinäre Austausch zwischen Onkologen, Gynäkologen, Chirurgen, Urologen, Orthopäden und Strahlentherapeuten sowie eine entsprechend effektive Therapie entscheidend.

Eine Hemmung des RANK-Ligand durch Denosumab unterdrückt die Knochenresorption und bremst den Teufelskreis der Knochenzerstörung bei Knochenmetastasen. Mit Denosumab steht eine neue Behandlung mit signifikant verbesserter klinischer Wirksamkeit zur Prävention metastasenbedingter Knochenereignisse zur Verfügung. Ein essentieller medizinischer Fortschritt, der zur weiteren Verbesserung der Lebensqualität schwerkranker Patienten führen wird.

* Die Daten stammen aus den Placeboarmen von 3 großen Studien mit Placebo vs. intravenöse Zoledronsäure bei verschiedenen soliden Tumoren.

Referenzen:

- ¹ Lipton A et al. ESMO 2010; Poster 1249 P
- ² Rubens RD Coleman RE. Bone metastases. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE eds. Clinical Oncology. New York: Churchill Livingstone, 1995: 643–665
- ³ Lipton A et al. Cancer 2000; 88: 1082–1090
- ⁴ Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 879–882
- ⁵ Rosen LS et al. Cancer 2004; 100: 2613–2621
- ⁶ Oglesby A et al. ISPOR, Athen 2008, Abstract PCN54
- ⁷ Hoefeler H et al. ECCO-ESMO 2011, Abstract 91
- ⁸ Cleeland CS et al. Ann Oncol 2010; 21: 8s, Abstract 1248P

Quelle:

Presseveranstaltung „Brustkrebs und skelettbezogene Komplikationen: Mehr Lebensqualität trotz Knochenmetastasen“, 19. Dezember 2011 – Veranstalter: Amgen GmbH, München.

[+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++](#)