

Bisphosphonate

Zoledronat: Knochenschutz und antitumoröse Effekte

Bei einer Reihe von Tumorerkrankungen ist es notwendig, den Patienten vor skelettalen Komplikationen zu schützen. In dieser Indikation hat sich Zoledronat bewährt. Neue Ergebnisse lassen auch Antitumoreffekte der Substanz vermuten.

Das Aminobisphosphonat Zoledronat (Zometa®) ist eine etablierte Therapie in der Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf den Knochen ausgedehnten Tumorerkrankungen. Zahlreiche klinische Studien belegen die knochenschützende Wirksamkeit: Verglichen mit Placebo reduziert Zoledronat die skelettale Komplikationsrate von 22 % (Prostatakarzinom) bis 65 % (Nierenzellkarzinom).

Aktuelle Arbeiten belegen nun auch einen antitumorösen

Effekt des Bisphosphonats, berichtete Ulf Tunn, Offenbach, der eine Übersicht der entsprechenden Studiendaten vorstellte.

Die AZURE-Studie zeigte bei Patientinnen mit Mammakarzinom, dass die neoadjuvante Kombination aus Zoledronat und Chemotherapie die Tumorgroße um 43 % reduziert und die pathologische Komplettremission um 70 % steigert. Für die adjuvante Situation wies die 48-Monats-Analyse der ZO-FAST-Studie nach, dass die Kombination mit einer endokrinen The-

rapie beim postmenopausalen Mammakarzinom das krankheitsfreie Überleben (DFS) um 41 % verlängert – im Vergleich zur verzögerten Gabe, die erst bei Knochendichteverlust oder Fraktur einsetzte.

Beim ossär metastasierten Nierenzellkarzinom verlängerte Zoledronat das progressionsfreie Überleben (PFS) um fast sechs Monate (256 vs. 89 Tage unter Placebo). Auch das Gesamtüberleben wurde durch Zoledronat verlängert: Beim Harnblasenkarzinom mit Knochenmetastasen waren nach einem Jahr noch 36,3 % der Patienten am Leben, unter Placebo überlebte keiner. ■

koc

Quelle: Satellitensymposium im Rahmen des DGU-Kongresses, Düsseldorf, 24. September 2010; Veranstalter: Novartis Oncology

Kurz notiert

EGFR-Antikörper verbessert Bestrahlungsergebnis signifikant

Bei der Behandlung lokal fortgeschrittener Kopfhals-Tumoren (SCCHN, squamous cell carcinoma of the head and neck) verbessert die Kombination von Strahlentherapie mit Cetuximab (Erbix®) das Überleben signifikant. Schon 2006 konnten Bonner JA et al. zeigen, dass die Zugabe des Antikörpers gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) das mediane Gesamtüberleben um fast 20 Monate von 29,3 Monaten bei alleiniger Bestrahlung auf 49 Monate verlängert [NEJM 2006; 354: 567–78].

Die aktuell vorliegenden 5-Jahres-Daten der Studie [Bonner J et al. Lancet Oncol. 2010; 11(1): 21–8. Epub 2009 Nov 10] bestätigten die Ergebnisse, erklärte Thomas Wendt, Jena, auf einem Satellitensymposium von Merck Serono anlässlich der 16. Jahrestagung der DEGRO im Juni in Magdeburg. Nach 60 Monaten ist mit 45,6 % fast die Hälfte aller im Prüfarm behandelten Patienten noch am Leben, im Kontrollarm, in dem die Patienten nur bestrahlt wurden, waren es nur 36,4 %. Dabei zeigte sich keine Zunahme an Toxizität durch die konkomitante Gabe von Cetuximab. Bei 17 % der Patienten in der Erbitux-Gruppe traten akneiformen Hautreaktionen, auf. Diese bekannte Nebenwirkung des EGFR-Antikörpers ist jedoch gut behandelbar, die Intensität ist darüber hinaus mit einem zusätzlichen Überlebensvorteil

assoziiert, so Wendt. Patienten mit Hautreaktion Grad 2–4 überlebten median mehr als 68,8 Monate, verglichen mit 25,6 Monaten bei Patienten mit Grad 0–1. Erbitux kombiniert mit Strahlentherapie ist für die Therapie lokal fortgeschrittener SCCHN seit 2006 zugelassen. **koc**

RANKL-Antikörper reduziert Frakturrisiko beim Mammakarzinom

„Bis zu drei Viertel aller Brustkrebspatientinnen entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Knochenmetastasen“, berichtete Andreas Schneeweiss, Heidelberg im Rahmen eines AMGEN-Satellitensymposiums anlässlich der 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Hamburg. Beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom erhöht die antihormonelle Therapie zusätzlich das Risiko für Knochendichteverlust und Frakturen. Aktuelle Option zur Frakturprävention und Behandlung von Knochenmetastasen sind Bisphosphonate wie Zoledronat oder Pamidronat, die das Komplikationsrisiko um 30–40 % reduzieren.

Als neue Therapieoption beim Mammakarzinom und anderen soliden Tumoren ist Denosumab (Prolia®): Der humane monoklonale IgG2-Anti-RANKL-Antikörper hemmt mit RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand) ein Schlüsselzym des Knochenabbaus und reduziert

somit Reifung, Aktivierung und Überleben der Osteoklasten. In einer aktuellen Phase-III-Studie mit über 2.000 Patientinnen mit knochenmetastasiertem Mammakarzinom zeigte sich der Antikörper dem derzeitigen Standard Zoledronat überlegen [Stopeck A et al., SABCS 2009, Abstr. 22 und ASCO 2010, Abstr. 1024]. Im Verhältnis 1:1 randomisiert erhielten die Patientinnen Denosumab 120 mg s.c. und alle vier Wochen eine Placebo-Infusion oder Placebo s.c. sowie alle vier Wochen Zoledronat 4 mg als Infusion („double dummy“-Design).

Das Ergebnis: Denosumab verringerte das relative Risiko für ein erstes skelettales Ereignis um 18 %. Moderate oder starke Schmerzen traten unter der Therapie 119 Tage später auf (295 vs. 176 Tage). Ein Einfluss auf den Progress der Erkrankung oder das Gesamtüberleben zeigte sich nicht. Zudem war Denosumab besser verträglich als Zoledronat. Kieferosteonekrosen waren in beiden Gruppen über den Beobachtungszeitraum von 17 Monaten mit 1,5–2 % etwa gleich selten. Denosumab ist seit Mai 2010 für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko sowie für die Behandlung des Knochenschwunds beim hormonablativen Prostatakarzinom zugelassen. Die Zulassung für die Reduktion von skelettalen Komplikationen bei knochenmetastasierten Erkrankungen ist eingeleitet. **koc**