

Knochenmetastasen/Komplikation Skelett ereignisse

Therapieziel Lebensqualität ist für Patienten oft vorrangig

In der Behandlung von Knochenmetastasen bei soliden Tumoren ist die Besprechung der Bedürfnisse der Patienten ein ganz zentraler Aspekt. In der palliativen Situation wird das Ausmass der Lebensqualität mit Schmerzminderung von den Patienten oftmals als mindestens ebenso wichtig empfunden wie lebensverlängernde Massnahmen. Die Bedeutung der frühzeitigen Therapie mit Denosumab und wiederholten empathiebezogenen Informationen sind daher zentral sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation.

Knochenmetastasen sind vor allem wegen der gefürchteten Skelett ereignisse (SRE) – Frakturen, Knochenbestrahlung, -chirurgie und -schmerz; Knochenmarkskompression – ein zentrales Thema mit lebenszeitlimitierendem Faktor, so Prof. Luis Costa, Lissabon/Portugal. Skelett ereignisse infolge der Knochenmetastasen kommen bei Karzinomen der Mamma zu 64%, der Prostata zu 49% und der Lunge und anderen soliden Tumoren zu 46% vor. Besonders häufig sind Brustkrebspatientinnen betroffen mit durchschnittlich 3,70 Ereignissen pro Patientin und Jahr (andere solide Tumoren/Knochenmetastasen median 2,71 SRE pro Patient/Jahr), was einen erheblichen Einschnitt bei der Lebensqualität (Bewegungseinschränkung u.v.m.) sowie hohe Gesundheitskosten bedeutet. Vor wenigen Jahren wies Yong in einer grossen Populationsstudie nach (1), dass Brustkrebspatientinnen mit Skelett ereignissen aufgrund von Knochenmetastasen im Schnitt noch 7 Monate leben, jene ohne SRE dagegen noch 16 Monate.

Zudem bedeuten Knochenmetastasen mit SRE starken Schmerz, wie Costa betonte. «Knochenmetastasen sind die überhaupt häufigste Schmerzursache bei fortgeschrittenem Krebs.» Ganz besonders die Ereignisse Knochenmarkskompression und Knochenbestrahlung haben höchste Schmerzzinzidenz zur Folge gemäss der «Denosumab phase III SRE prevention study in breast cancer» (2). Der Anteil der Patientinnen mit Bedarf an starken Opioiden infolge eines SRE liegt gemäss Costa bei median 40%.

ESMO-Guideline: frühe und kontinuierliche knochenzielgerichtete Therapie

In drei pivotalen Phase-III-Studien bei Brust-, Prostata- und anderen soliden Tumoren erwies sich der Rank-Ligand-Hemmer Denosumab (120 mg; XGEVA®) signifikant wirksamer als das Bisphosphonat Zoledronsäure in der Verhinderung/Verzögerung von ersten Skelett ereignissen. Die Zeit bis zum ersten SRE betrug 27,66 Monate (vs. 19,45) in der Studie von Lipton (3); allein die Rate der Kieferosteonekrosen und die der Hypokalzämien unter Denosumab waren gegenüber dem Bisphosphonat etwas erhöht.

Entsprechend den Studienresultaten sieht die aktuelle ESMO-Guideline von 2014 zur «Knochengesundheit bei Krebs» («bone health in cancer») einen frühen Beginn der knochenzielgerichteten Therapie bei symptomatischen, aber auch nicht symptomatischen Knochenmetastasen – infolge von Brustkrebs, kastrationsresistentem Prostatakrebs sowie ausgewählten anderen soliden Tumoren mit hohem SRE-Risiko und einer Lebenserwartung von über drei Monaten. Bei diesen Indikationen ist ebenfalls die Fortführung der Therapie bei Krankheitsprogression empfohlen. Leider zeige die klinische Praxis in Europa, so Costa, dass oft viel zu spät die knochenzielgerichtete Therapie gegeben werde (4). «Der frühe Therapiebeginn zur Prävention von Knochenmetastasen muss gleich bei der Besprechung der Krebstherapie erörtert werden; leider wird dies häufig übersehen», sagte Costa.

Lebensqualität ist für Patienten häufig vorrangig

Interessant sind Beurteilungen der Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren: Gefragt nach ihrer Präferenz des Therapieziels «Lebenszeitverlängerung und/oder Lebensqualität», gaben in einer klinischen Studie von Meropol nur 18% allein die Lebenszeitverlängerung an, fast zwei Drittel sahen beide Parameter als wichtig, etwa ein Viertel wünschte sich Lebensqualität (5). Eine neuere Studie in Schweden und Grossbritannien bei Prostatakrebspatienten unter Androgen-deprivationstherapie (6) zeigte sogar, dass rund 80% lieber drei Monate oder mehr an Lebenszeit gegen Knochenbeschwerdefreiheit eintauschen würden (Abbildung). Die Verzögerung der Zeit bis zum ersten SRE, Nierenfunktionserhalt und Schmerzminderung waren in der Dreiländerstudie (F, D, GB) von G. Hechmati die wichtigsten Wünsche der Patienten (7). «Ganz entscheidend ist die Kommunikation zwischen Arzt und PatientIn, bei der ein Therapieentscheid in einem solchen Dilemma zu finden ist. Dies ist gerade in der palliativen Situation zentral», konstatierte Prof. Costa.

Wie unterschiedlich Arzt und Patienten Therapieziele definieren und wie stark Patienten von den Aussagen ihrer Ärzte in ihrer Befindlichkeit beeinflusst werden, beschrieb Prof. Lesley Fallowfield, Brighton/GB. Während für die Ärzte Kriterien wie progressionsfreies und Gesamtüberleben und Toxizitäten vorrangige Ziele seien, sähen die betroffenen Patienten ihre Situation oftmals ganz anders. Empathie und optimistische Aussagen des Arztes/der Ärztin, unabhängig vom Krankheitsstadium, seien wesentlich für das Vertrauen und die Befindlichkeit der Betroffenen. In diesen Rahmen fällt auch die Thematisierung von Knochenmetastasen mit therapeutischer Verhinderung/Verzögerung der Skelett ereignisse und Schmerzminderung. «Die Aussage, dass man therapeutisch nichts mehr tun kann, ist vernichtend. Es sollten auch in der palliativen Situation positive

Botschaften gegeben werden, aber bei Einhaltung der Wahrheit», sagte Fallowfield.

Neue Indikationen in der knochenzielgerichteten Therapie

Prof. Thomas Brodowicz, Wien, erläuterte neue Studien zum *Krebstherapie-induzierten Knochenverlust (CTIBL)* und die Therapie mit Denosumab. Bei der diesjährigen ASCO-Jahrestagung wurde die bedeutende ABCSG-18-Studie bei postmenopausalen Frauen mit frühem Brustkrebs unter adjuvanter Aromatasehemmertherapie vorgestellt: Hier verzögerte Denosumab in der 60-mg-Dosierung (Prolia®) signifikant die Zeit bis zur ersten klinischen Fraktur gegenüber Placebo. Unter adjuvanter Denosumab war das Risiko für erste klinische Frakturen im dreijährigen Beobachtungszeitraum halbiert und wirkte auch in den Folgejahren SRE-präventiv – dies unabhängig von der Knochenmineraldichte bei Studienbeginn (8).

Eine weitere neue Indikation für Denosumab (120 mg; XGEVA®) stellen seit Kurzem *rezidierte Riesenzelltumoren des Knochens (giant cell tumor of bone; GCTB)* dar, wenn diese nicht chirurgisch entfernt werden können. Prof. Brodowicz präsentierte die Zwischenergebnisse der offenen Phase-II-Studie (9): Hier zeigte sich, dass Denosumab, 120 mg, mit dem bekannten Sicherheitsprofil gut vertragen wurde, dabei zu Tumoransprechen und verringerter Notwendigkeit für chirurgische Notinterventionen führte. Das Studienresultat führte zur Zulassung in den USA, Europa und der Schweiz für die Behandlung von Erwachsenen und skelettreifen Jugendlichen mit nicht resektablen Riesenzelltumoren des Knochens.

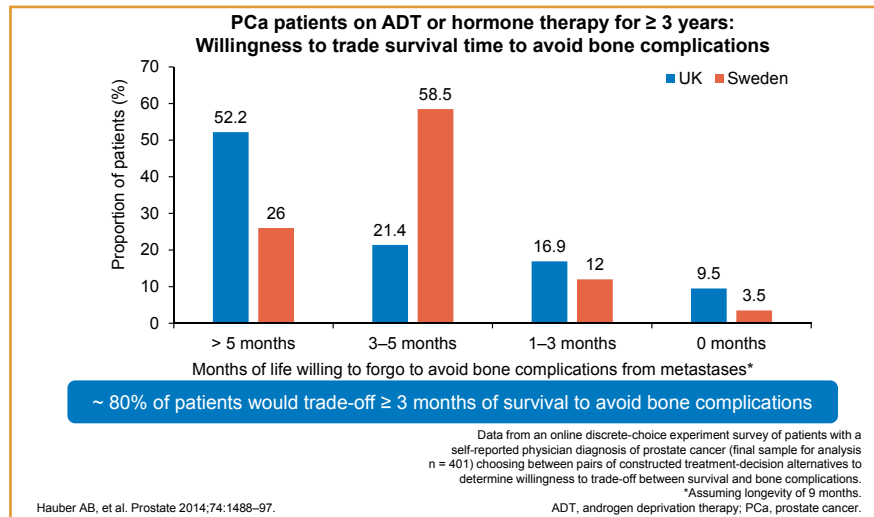


Abbildung: Die Präferenzen der Patienten gemäss einer schwedisch-britischen Studie – mit Prostatakarzinom unter Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Hormontherapie über mindestens 3 Jahre (6): Die meisten (rund 80%) würden lieber 3 Monate oder mehr an Lebenszeit gegen Knochenbeschwerdefreiheit eintauschen.

Perspektive Lebensverlängerung bei Lungenkrebs durch Knochenprotektion

Prof. Brodowicz stellte schliesslich Ergebnisse zur potenziellen Lebensverlängerung bei Lungenkrebspatienten und Knochenmetastasen vor. Schon 2007 stellte A. Tsuya bei NSCLC-Patienten im Stadium IV ein etwa verdoppeltes Überleben (366 vs. 187) fest, wenn keine Skeletttereignisse aufgetreten waren (10). Die Ad-hoc-Analyse von Henry (11) zeigte unter anderem bei NSCLC-Patienten eine Überlegenheit von Denosumab gegenüber Zoledronsäure in der SRE-Prävention und einen minimalen Trend zu verbessertem Gesamtüberleben. Dieser Trend wurde in der exploratorischen Analyse von G. Scagliotti (12) bestätigt mit einem verbesserten Gesamtüberleben von 8,9 versus 7,7 Monate. «Laufende Studien evaluieren den Einfluss von Denosumab und Zoledronsäure auf ein verbessertes Überleben», schloss der Referent, der mit Spannung auf Ergebnisse wartet. ▲

Bärbel Hirrle

Quelle:

«Enabling optimal outcomes in metastatic bone disease» Satellitensymposium von Amgen Oncology, 26.10.15, anlässlich des European Cancer Congress 2015.

Referenzen:

1. Yong M et al.: *Breast Cancer Res. Treat* 2011; 129, 495.
2. Fallowfield L et al.: *SABCS 2014*; Abstract # P5-16-03.
3. Lipton A et al.: *Eur J Cancer* 2012; 48: 3082.
4. Casas A et al.: *Support Care Cancer* 2012; 20 (Suppl 1): 1-283; Abstract #368 (and poster).
5. Meropol NJ et al.: *Cancer* 2008; 113: 3459.
6. Hauber AB et al.: *Prostate* 2014; 74: 1488.
7. Hechmati G et al.: *Support Care Cancer* 2015; 23: 2.
8. Gnant M et al.: *Lancet* 2015; 386: 433.
9. Chawla S et al.: *Lancet Oncol* 2013; 14: 901.
10. Tsuya A et al.: *Lung Cancer* 2007; 57: 229.
11. Henry D et al.: *Support Care Cancer* 2014; 22: 679.
12. Scagliotti G et al.: *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1823.

Mit freundlicher Unterstützung von Amgen Switzerland AG