

Neue Analyse der ABCSG-18-Studie

Denosumab halbiert Frakturnrate und verbessert krankheitsfreies Überleben

Adjuvant mit einem Aromatasehemmer (AI) behandelte Brustkrebspatientinnen profitieren in zweifacher Hinsicht von einer begleitenden Therapie mit Denosumab: In der Studie ABCSG 18 halbierte der Antikörper die Frakturnrate und erhöhte die Knochendichte (BMD). Laut einer neuen Analyse verbessert Denosumab zudem das krankheitsfreie Überleben. Studienleiter Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, MUW, erläutert im Gespräch die neuen Daten, die er beim San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) vorgestellt hat.



M. Gnant, Wien

Was war die Rationale bei der Planung der Studie ABCSG 18?

M. Gnant: Die doppelblinde placebokontrollierte Studie ist vom primären Endpunkt her darauf ausgelegt, die Wirksamkeit des gegen den RANK-Liganden gerichteten Antikörpers Denosumab bei der Verhinderung von Frakturen während einer AI-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem Brustkrebs zu prüfen. Gleichzeitig werden als sekundäre Endpunkte weitere knochenspezifische Wirkparameter wie BMD und Wirbelfrakturen, aber auch das onkologische Outcome untersucht. Das krankheitsfreie Überleben (DFS)

und das Gesamtüberleben wurden daher ebenfalls als sekundäre Endpunkte festgelegt.

Sie haben bei der letztjährigen ASCO-Tagung bereits die erste Analyse von ABCSG 18 vorgestellt. Wie sahen diese Ergebnisse aus?

M. Gnant: Die Analyse zum primären Endpunkt Frakturnrate lieferte ein in seiner Deutlichkeit überraschendes Ergebnis: Im Vergleich zu Placebo reduzierte Denosumab die Rate klinischer Frakturen im Verlauf der AI-Therapie um die Hälfte.¹ Der Unterschied zwischen beiden Studienarmen ist mit 176 Ereignissen unter Placebo und nur 92

Ereignissen unter Denosumab dramatisch.

Für wichtig halte ich auch ein weiteres Resultat der ABCSG-18-Studie, die sich spezifisch mit der Knochengesundheit beschäftigt und in deren Verlauf daher regelmäßige BMD-Messungen stattfinden: Die hohe Frequenz von Frakturen im Placeboarm von 10 Prozent nach 3 und 16 Prozent nach 5 Jahren verdeutlicht, dass diese AI-typische Nebenwirkung klinisch sehr viel relevanter ist, als wir bisher angenommen haben. In den großen Zulassungsstudien zur adjuvanten AI-Therapie war die Frakturinzidenz erheblich niedriger. Das zeigt, dass man diese Nebenwirkung unterschätzt, wenn man nicht gezielt danach fragt.

Ein drittes wichtiges Resultat der ABCSG-18-Studie ist die gute Verträglichkeit von Denosumab: Die Therapie ist nahezu nebenwirkungsfrei. Wir sahen in dieser großen Studie keinen Unterschied zwischen Placebo und dem Antikörper. Im Wesentlichen wurden ausschließlich die bekannten Nebenwirkungen der AI-Therapie registriert. Das ist beachtenswert, weil wir Toxizitäten gerade in der adjuvanten Situation bei Patientinnen mit sehr günstiger onkologischer Prognose möglichst vermeiden wollen.

Die ABCSG-18-Studie in Kürze

Die Studie 18 der Austrian Breast & Colorectal Study Group (ABCSG) hat das Ziel, den Effekt von Denosumab auf die Knochengesundheit bei Brustkrebspatientinnen zu evaluieren, die eine adjuvante Therapie mit einem nichtsteroidalen AI erhalten. Die Phase-III-Studie umfasst 3.425 postmenopausale Frauen mit frühem HR-positivem Brustkrebs, die randomisiert Denosumab in der niedrigen Osteoporose-Dosierung (60mg/6 Monate) oder Placebo erhalten. Die Prognose der Teilnehmerinnen ist als insgesamt günstig zu beurteilen: Bei 72% ist der Tumor <2cm groß, 71% haben keinen Lymphknotenbefall. Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur ersten Fraktur. Sekundäre Endpunkte sind Veränderungen der BMD, vertebrale Frakturen, DFS, Knochenmetastasen-freies und Gesamtüberleben.

Welche Patientinnen profitierten von Denosumab? Ist eine niedrige BMD prädiktiv für einen besonders starken Benefit?

M. Gnant: Im Gegensatz zu Patientinnen der Placebogruppe, bei denen die BMD – nicht unerwartet unter AI-Therapie – abfiel, wurde bei jenen im Verumarm unter Denosumab ein Anstieg gemessen. Darüber hinaus zeigte sich, dass der Benefit von Denosumab bei Patientinnen mit initial normaler BMD zu Studienbeginn bei der Verhinderung von Frakturen ebenso groß ausfällt wie bei Teilnehmerinnen, die mit bereits manifester Osteoporose in die Studie aufgenommen wurden. Dieses Ergebnis hat uns überrascht. Es relativiert die Aussagekraft der BMD auf das Frakturrisiko zumindest bei Brustkrebspatientinnen unter endokriner Therapie. Auch bei anscheinend gesundem Knochen sind unter anti-hormoneller Therapie mit einem AI wohl Frakturen möglich. Dieses Ergebnis hat auch außerhalb der Onkologie bei den Osteologen für Diskussion gesorgt. Gerade bei Brustkrebspatientinnen unter AI-Therapie scheint der DEXA-Scan keine sehr verlässliche Untersuchung zu sein. Letztlich muss man deshalb wohl die therapeutische Konsequenz ziehen, allen Patientinnen unter adjuvanter AI-Therapie eine osteoprotektive Therapie anzubieten.

Sie haben in San Antonio eine zweite Analyse der Studie zum DFS präsentiert. Warum ist diese Auswertung bereits so früh durchgeführt worden?

M. Gnant: Diese Analyse erfolgte in der Tat sehr früh und war in dieser Form auch nicht geplant. Doch hatte uns das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) der Studie nach dem eindeutigen Ergebnis in Form der Halbierung der Frakturrate empfohlen, die Studie zu entblinden, da es unethisch sei, den Placebopatientinnen die aktive Therapie weiter vorzuenthalten und sie so einem erhöhten Frakturrisiko auszusetzen. Die Patientinnen werden demnächst über das Ergebnis informiert und können sich nach entsprechender ärztlicher Beratung entscheiden, ob sie entblindet werden wollen.

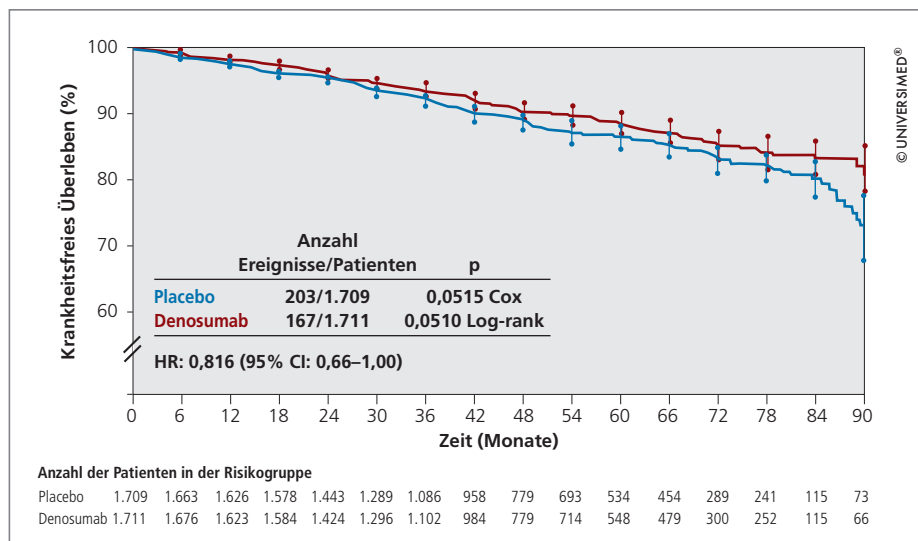


Abb. 1: ABCSG 18: Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch Denosumab im Vergleich zu Placebo

Entblindeten Placebopatientinnen wird anschließend die Denosumab-Therapie über 3 Jahre angeboten. Allerdings kompromittiert die vorzeitige Entblindung natürlich die Integrität der Daten aus wissenschaftlicher und statistischer Sicht. Deshalb empfahl das IDMC ein Vorziehen der eigentlich erst für 2019 geplanten DFS-Analyse.

Können Sie uns die wichtigsten Ergebnisse hierzu schildern?

M. Gnant: Das DFS wird durch Denosumab relativ um etwa 18 Prozent im Vergleich zu Placebo verbessert (p=0,0515; Abb. 1).² Der absolute Vorteil zugunsten des Antikörpers beträgt 1,2 Prozent nach 3, 2,1 Prozent nach 5 und 3,1 Prozent nach 7 Jahren. Ich halte dieses statistisch grenzwertige Ergebnis für relevant, da der Benefit von Denosumab vergleichbar ist mit den Daten der EBCTCG-Metaanalyse zu den Bisphosphonaten.³ Vorsichtig formuliert kann man sagen, dass Denosumab zusätzlich zur Senkung des Frakturrisikos bei der Verhinderung von Tumorrezidiven zumindest nicht schlechter ist als die Bisphosphonate.

Welche Schlussfolgerungen ziehen Sie aus den beiden Analysen von ABCSG 18 für die tägliche Praxis?

M. Gnant: Als klinisch tätiger Arzt muss ich bei so eindeutigen Ergebnis-

sen sagen, dass eine Therapie, die die Frakturrate halbiert und das Rezidivrisiko günstig beeinflusst, die zudem praktisch nebenwirkungsfrei ist und nur zweimal jährlich subkutan verabreicht werden muss, im Grunde genommen als Standard zu bezeichnen ist. Meines Wissens finden derzeit Gespräche zwischen dem Hersteller des Antikörpers und den Zulassungsbehörden statt. Ich hoffe, dass hier zeitnah eine Lösung gefunden wird. Was man auf jeden Fall festhalten muss: Die Therapie mit dem Antikörper ist deutlich billiger als andere onkologische Innovationen, mit denen z.T. keine DFS-Verbesserung von 3% nach 7 Jahren erreicht wird.

Vielen Dank für das Gespräch!

Literatur:
¹ Gnant M et al: Lancet 2015; 386: 433-443
² Gnant M et al: SABCS 2015; Abstr. S2-01
³ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Lancet 2015; 386: 1353-1361

Das Interview führte Dr. Katharina Arnheim

Unser Gesprächspartner:
 Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant
 Leiter der Univ.-Klinik für Chirurgie
 Medizinische Universität Wien
 E-Mail: michael.gnant@meduniwien.ac.at