

ZOLEDRONSÄURE (ZOMETA®)

# ABCSG-12 untermauert antitumoralen Effekt des Bisphosphonats

Die folgenden Daten wurden am ASCO 2008 erstmals präsentiert und in weiterer Folge im NEJM publiziert.

TEXT DR. ULI KIESSWETTER

Zoledronsäure wird seit Jahren zur Vorbeugung skelettbezogener Ereignisse wie pathologische Knochenbrüche, Kompressionsbrüche der Wirbelsäule, bei Bestrahlung oder chirurgischen Eingriffen an Knochen oder bei tumorinduzierter Hyperkalzämie bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen eingesetzt. Auch bei Knochenmetastasen ist das intravenöse Bisphosphonat indiziert.

Darüber hinaus weisen präklinische Daten auf das Anti-Tumor-Profil von Zoledronsäure hin. Denn Zoledronsäure, so die Vermutung, besitzt auch indirekte antitumoröse Effekte durch Hemmung der Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus der Knochenmatrix sowie durch Hemmung der Tumorzelladhäsion am menschlichen Knochen (Mundy et al., 1999; Denoyelle et al., 2003; Coxon et al., 2004; Giraud et al., 2004; Hirage et al., 2004; Daubiné et al., 2007).



Gnant: „Zoledronsäure zusätzlich kann das Rezidivrisiko senken.“

horte erhielt Anastrozol plus Zoledronsäure, die zweite nur Anastrozol, die dritte Kohorte Tamoxifen plus Zoledronsäure und die vierte nur Tamoxifen. Die Behandlungsphase dauerte drei Jahre, und die mittlere Dauer der anschließenden Nachbeobachtungsphase betrug 48 Monate.

Primärer Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben. Dieses war definiert als der Zeitraum nach der Randomisierung, in dem die Patientinnen weder lokale Rezidive noch Erkrankung der kontralateralen Brust, Fernmetastasen oder Sekundärkarzinome zeigten noch, aus welchem Grund auch immer, verstarben.

Sekundäre Endpunkte waren das rezidivfreie Überleben, Gesamtüberleben und die Knochenmineraldichte. Rezidivfreies Überleben war definiert als jener Zeitraum nach der Randomisierung, in dem die Patientinnen weder lokale Rezidive noch Erkrankung der kontralateralen Brust, Fernmetastasen

oder Sekundärkarzinome zeigten. Ein sekundärer Endpunkt war das knochenmetastasenfreie Überleben.

## Signifikant weniger Todesfälle.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Zugabe von Zoledronsäure zur postoperativen Hormontherapie das Risiko eines tödlichen Ausgangs um 36 Prozent ( $p=0,01$ ) mehr als die Hormontherapie alleine reduzierte. Bei den Patientinnen, die zusätzlich zur Hormontherapie Zoledronsäure erhielten, traten 16 Todesfälle auf, bei jenen unter ausschließlicher Hormontherapie waren es 26 Ereignisse, die dem rezidivfreien Überleben widersprachen, konnten unter Zoledronsäure um 35 Prozent reduziert

werden. Eine ähnliche Tendenz wurde bei Patientinnen, die Zoledronsäure erhielten, hinsichtlich der Reduktion von Knochenmetastasen im Vergleich zur Hormontherapie alleine beobachtet ( $p=0,22$ ).

Die Behandlung wurde in allen Gruppen gut vertragen, die Nebenwirkungen entsprachen den bekannten Sicherheitsprofilen der jeweiligen Substanzen. Damit konnte erstmals in einer großen klinischen Studie nachgewiesen werden, dass Zoledronsäure bei prämenopausalen Frauen einen signifikanten Schutz vor Rezidiven bei Brustkrebs im Frühstadium bietet. Diese Ergebnisse untermauern die starke antitumorale Wirksamkeit von Zoledronsäure, über den bereits belegten Nutzen zur Vermeidung von Knochenkomplikationen bei fortgeschrittenem Krebs hinaus.

**Expertenkommentar.** „Die Möglichkeit, dass der Brustkrebs wieder auftritt, ist eine der Hauptsorgen bei Frauen, deren Tumore operativ entfernt wurden. Wir rechnen damit, dass diese Veröffentlichung im „New England Journal of Medicine“ den Onkologen Nachweise liefert, dass eine zusätzliche Behandlung bei Frauen vor dem Wechsel, die an hormonsensitivem Brustkrebs leiden, das Risiko von Rezidiven und sogar des tödlichen Ausgangs weiter vermindern kann“, so das Resümee von Studienleiter Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant von der Universitätsklinik für Chirurgie an der Medizinischen Universität Wien. <

*Dieser Artikel enthält Informationen zu behördlich nicht zugelassenen Anwendungsformen von Zometa® und dient ausschließlich der med.-wiss. Information ärztlicher Fachkreise.*

**Erste klinische Phase-III-Studie.** Diese Theorie konnte nun erstmals im Rahmen einer großen randomisierten klinischen Phase-III-Studie, der ABCSG-12, untermauert werden (Gnant, M. et al.: Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer, NEJM 2009; 360: 679-91).

An der ABCSG-12 nahmen 1.803 prämenopausale Frauen mit Östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs in Stadium I oder II und weniger als zehn befallenen axillären Lymphknoten teil. Die Patientinnen wurden nach der kurativen Operation und dem Beginn der Stilllegung der Ovarien durch Goserelin für die Studie rekrutiert und in vier Arme randomisiert: Eine Ko-