ebminfo.at

Evidenzbasiertes Informationszentrum für ÄrztInnen



Denosumab (XGEVA®, Prolia®) verglichen mit Bisphosphonaten bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Vorliegen von Knochenmetastasen

Update: Dr. Gernot Wagner, Dr. in Anna Glechner Erstellt von Dr. in Nina Matyas, Jänner 2017

http://www.ebminfo.at/Denosumab_verglichen_mit_Bisphosphonaten

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

G. Wagner, A. Glechner. Denosumab (XGEVA®, Prolia®) verglichen mit Bisphosphonaten bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Vorliegen von Knochenmetastasen. EbM Ärzteinformationszentrum; September 2018

Available from: http://www.ebminfo.at/Denosumab_verglichen_mit_Bisphosphonaten

EbM Ärzteinformationszentrum

Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie

Donau-Universität Krems





Anfrage/PIKO-Frage

Gibt es einen Vorteil bei der Gabe von Denosumab (XGEVA®, Prolia®) verglichen mit Bisphosphonaten bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Vorliegen von Knochenmetastasen?

Ergebnisse

Studien

Wir haben eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse gefunden (1), welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten bei der Therapie von Brustkrebs und Knochenmetastasen untersucht. Die Übersichtsarbeit schließt insgesamt drei Studien mit 2.330 Patientinnen ein. Die Dauer der eingeschlossenen Studien variierte von einem Jahr bis zu elf Jahren. Bei unserer Update-Suche haben wir eine systematische Übersichtsarbeit gefunden, die Denosumab und Zoledronsäure im Bezug auf Sicherheit bei PatientInnen mit unterschiedlicher fortgeschrittener Tumorerkrankung und Knochenmetastasen vergleicht (2).

Resultate

Bei Patientinnen, die Denosumab erhielten, war das Risiko für skelettassoziierte Ereignisse um 39 Prozent niedriger als in der Gruppe, die Bisphosphonate einnahm (40 Prozent versus 57 Prozent; OR [Odds Ratio]: 0,61; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,51–0,72; p=0,001). Skelettassoziierte Ereignisse umfassten Frakturen, Rückenmarkskompression, Hypokalzämie, Knochenbestrahlung und chirurgische Eingriffe am Knochen. Einer der drei RCTs (3) mit 2.046 Personen berichtete über das Gesamtüberleben innerhalb eines Jahres, konnte aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen finden. Bei den Nebenwirkungen zeigte sich, dass Fieber, Knochenschmerzen, Ödeme und Nierenversagen statistisch signifikant häufiger in der Bisphosphonat-Gruppe auftraten. Eine andere Studie (4) untersuchte den Endpunkt Schmerz. Die Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung verlängerte sich mit Denosumab (8,5 Monate) um einen Monat verglichen mit Bisphosphonaten (7,4 Monaten) (HR [Hazard Ratio]: 0,90, 95% KI, 0,80-1,01; p=0,08). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) wurde ebenfalls nur in einer Studie (5) untersucht. Auch hier war Denosumab überlegen: In der Denosumab-Gruppe berichteten um 10 Prozent mehr Frauen über eine Verbesserung der Lebensqualität als in der Bisphosphonat-Gruppe. Eine Meta-Analyse von drei RCTs und 9.321 Patientinnen zeigte statistisch signifikant mehr neue primäre Malignome bei Patientinnen, die Denosumab erhielten, als bei der mit dem Bisphosphonat Zoledronsäure behandelten Gruppe (1,1 Prozent versus 0,7 Prozent, OR 1,65, 95% KI: 1,06 – 2,59; p=0,03) (2)

Stärke der Evidenz



3 von 3 = hoch

Die Stärke der Evidenz ist hoch, dass bei einer Therapie mit Denosumab signifikant weniger skelettassoziierte Ereignisse auftreten als unter einer Therapie mit Bisphosphonaten. Nebenwirkungen traten signifikant häufiger in der Bisphosphonat-Gruppe auf.



2 von 3 = moderat

Keinen signifikanten Unterschied gab es beim Gesamtüberleben.



1 von 3 = niedrig

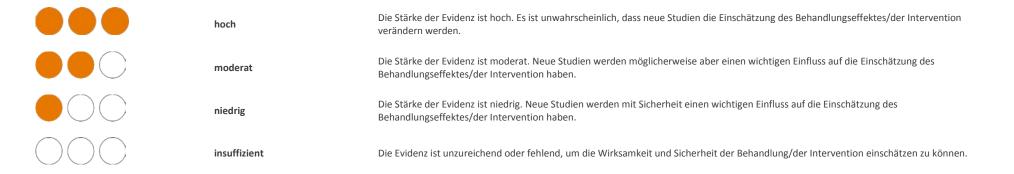
Neue primäre Malignome traten in beiden Gruppen selten auf. Bei Patientinnen, die Denosumab erhielten, zeigten sich jedoch statisch signifikant mehr neue primäre Malignome als bei jenen unter einer Therapie mit dem Biphosphonat Zoledronsäure.

Tabelle 1: klinische Endpunkte

Studientyp/Größe der Studie/Follow-up	Intervention versus Kontrolle	Stärke der Evidenz		
Inzidenz der skelettassoziierten Ereignisse (SRE)				
SR mit 3 RCTs (Wang, 2014 (1)) n=2.330 1 Jahr bis 11 Jahre	Denosumab vs. Bisphosphonate (Zoledronsäure, Pamidronat und Ibandronat) OR 0,61; 95% KI: 0,51–0,72; p=0,001 (fixed effects model) 40% (496 von 1.238) vs. 56,6% (602 von 1.056)			
Gesamtüberleben				
1 RCT (Stopeck, 2010 (6)) n=2.046 11 Jahre	Denosumab vs. Bisphosphonate (Pamidronat) kein signifikanter Unterschied HR 0,95; 95% KI: 0,81–1,11; p=0,49 174 von 1.026 Todesfällen (Denosumab) vs. 169 von 1.020 Todesfällen (Biphosphonat)			
Schmerz				
1 RCT (Cleeland, 2013 (4)) n=2.046 11 Jahre	Denosumab vs. Bisphosphonate (Zoledronsäure) Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung Denosumab (8,5 Monate) und Zoledronsäure (7,4 Monate) HR 0,9, 95% KI: 0,80–1,01, p=0,08			
	Zeit bis zur Schmerzverminderung kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen Denosumab (2,7 Monate) und Zoledronsäure (2,8 Monate) HR 1,02, 95% KI: 0,91-1,15, p=0,72			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
1 RCT (Martin 2012 (5)) n=2.046 11 Jahre	Denosumab vs. Bisphosphonate (Zoledronsäure) 10% mehr Patientinnen, die mit Denosumab behandelt wurden, zeigten eine Verbesserung der HRQL (Health Related Quality of Life)	•00		

Nebenwirkungen			
2 RCTs (Lipton, 2008 (7), Stopeck, 2010 (6)) n=2.301 4 bis 11 Jahre	Signifikante Ergebnisse (p<0,01)		
Neue primäre Malignome			
SR mit 3 RCTs (Chen, 2016 (2)) n=9.321	Denosumab vs. Bisphosphonat (Zoledronsäure): statistisch signifikant mehr mit Denosumab 1,1% (51 von 4.662) vs. 0,7% (31 von 4.659) OR 1,65, 95% KI: 1,06–2,59; p=0,03 (fixed effects model)	statistisch signifikant mehr mit Denosumab 1,1% (51 von 4.662) vs. 0,7% (31 von 4.659)	

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; vs.: versus



Methoden

Um relevante Studien zu finden, wurde in folgenden Datenbanken recherchiert: PubMed, OvidMedline, Cochrane Library und Epistemonikos. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH (Medical Subject Headings) System der National Library of Medicine ableiten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht. Die erste Suche erfasste alle Studien bis 4. Oktober 2016. Am 13. und 14. Oktober 2018 wurde eine Update-Suche durchgeführt. Dies ist kein systematischer Review, sondern eine Zusammenfassung der besten Evidenz, die in den oben genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche gewonnen werden konnte.

Resultate

Studien

Wir haben eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse gefunden, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten bei der Therapie von Brustkrebs und Knochenmetastasen untersucht. Die Übersichtsarbeit schließt insgesamt drei randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) mit 2.330 Patientinnen ein. In allen Studien waren sowohl Patientinnen als auch die Untersucher oder Untersucherinnen verblindet. Die größte der drei Studien, deren Endpunkte von unterschiedlichen AutorInnen publiziert wurden (4-6), untersuchte alleine 2.046 Patientinnen. Die Studien dauerten ein Jahr bis elf Jahre, wobei die größte Studie mit über 2.000 Patientinnen am längsten dauerte. Die Wirkstoffe der Bisphosphonate in den Studien waren vor allem Zoledronsäure und bei einer Studie (7) zusätzlich Pamidronat und Ibandronat.

Bei der Update-Suche haben wir eine systematische Übersichtsarbeit randomisiert kontrollierter Studien gefunden, die bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom sowie einigen anderen Tumorerkrankungen mit Knochenmetastasen die Sicherheit von Denosumab und Zoledronsäure verglich. (2).

Skelettassoziierte Ereignisse

Das relative Risiko für skelettassoziierte Ereignisse war um 39 Prozent niedriger (1) in der Patientinnengruppe mit Denosumab im Vergleich zur Gruppe mit Bisphosphonaten. In der Denosumab-Gruppe hatten 496 von 1.238 Patientinnen (40 Prozent) ein skelettassoziiertes Ereignis im Vergleich zu 57 Prozent der Frauen (602 von 1063), die Bisphosphonate erhielten (OR [Odds Ratio]: 0,61; 95% KI [Konfindenzintervall]: 0,51–0,72; p=0,001).

Gesamtüberleben

Die größte der drei RCTs (6) mit 2.046 Patientinnen berichtete über das Gesamtüberleben innerhalb eines Jahres, konnte aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen finden (HR [Hazard Ratio]: 0,95; 95% KI: 0,81–1,11; p=0,49).

Nebenwirkungen

In zwei der Studien mit insgesamt 2.301 Patientinnen (6, 7) traten Fieber (15 vs. 24 Prozent), Knochenschmerzen (17 vs. 24 Prozent) und Ödeme (3 vs. 4,4 Prozent) signifikant häufiger in der Bisphosphonat-Gruppe auf (siehe Tabelle 1). Nierenversagen wurde in einer der beiden Studien (6) mit 2.033 Patientinnen untersucht. Auch hier kam es in der Bisphosphonat-Gruppe signifikant häufiger zu Nierenversagen als in der Denosumab-Gruppe (2,5 vs. 0,2 Prozent).

Schmerz

Die Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung dauerte mit Denosumab um einen Monat länger (8,5 Monate) als mit Bisphosphonaten (7,4 Monaten) (HR: 0,90; 95% KI: 0,80–1,01; p=0,08). Kein Unterschied zeigte sich in der Länge des Zeitraums bis zu einer deutlichen Schmerzverminderung (Denosumab 2,7 Monate und Bisphosphonate 2,8 Monate).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) wurde ebenfalls in der größten Studie (5) untersucht. Darin berichteten 10 Prozent mehr Patientinnen in der Denosumab-Gruppe über eine Verbesserung der Lebensqualität als Frauen, die Bisphosphonate nahmen. Genauere Angaben über den Anteil der Patientinnen mit verbesserter Lebensqualität in den beiden Gruppen oder um wieviel sich die Lebensqualität verbessert hat, fehlen.

Neue primäre Malignome

In einer Meta-Analyse mit drei randomisiert kontrollierten Studien und 9.321 Patientinnen (mit unterschiedlichen fortgeschrittenen Tumorerkrankungen) war das Risiko für neue Primärtumore bei Patientinnen, die Denosumab erhielten, statistisch signifikant größer als bei Patientinnen, die Zoledronsäure bekamen (1,1 Prozent [51 von 4.662] vs. 0,7 Prozent [31 von 4.659]; OR 1,65, 95% KI: 1,06–2,59, p=0,03) (2).

Suchstrategien

Update Suche

Ovid MEDLINE, 13. August 2018

#	Searches	Results
1	Denosumab/	1227
2	denosumab.ti,ab.	2057
3	XGEVA.af.	21
4	PROLIA.af.	40
5	Antibodies, Monoclonal, Humanized/	32350
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	33809
7	exp Diphosphonates/	24230
8	di?phosphonate*.ti,ab.	3566
9	bi?phosphonate*.ti,ab.	15567
10	(etidro* or clodro* or pamidro* or alendro* or risedro incadro* or olpadro* or neridro*).ti,ab.	* or tiludro* or ibandro* or zoledro* or 13306
11	7 or 8 or 9 or 10	33235
12	6 and 11	1352
13	exp Breast Neoplasms/	266202
14	(breast adj3 (cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplasm*)).ti,ab. 285116	
15	13 or 14	349303
16	12 and 15	256
17	exp animals/ not exp humans/	4486179
18	16 not 17	255
19	(english or german).lg.	24967114
20	18 and 19	229
21	randomized controlled trial.pt. or (random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple	

blind\$).ti,ab. or (retraction of publication or retracted publication).pt.1190548

22	(animals not humans).sh. or ((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter) not randomized controlled trial).pt. or ((random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not randomized controlled trial.pt.) 8385557		
23	21 not 22	875543	
24	20 and 23	27	
25	review.pt.	2415129	
26	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or (scisearch or psychinfo or psycinfo) or (psychlit or psyclit) or cinahl or ((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)) or (electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$) or (pooling or pooled or mantel haenszel) or (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect)).tw,sh. or (retraction of publication or retracted publication).pt. 275591		
27	25 and 26	137826	
28	meta-analysis.pt. or meta-analysis.sh. or (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (integrative research review\$ or research integration).tw. 249080		
29	27 or 28	301391	
30	20 and 29	25	
31	24 or 30	50	
Cochra	ne Library, 14. August 2018		
ID	Search	Hits	
#1	MeSH descriptor: [Denosumab] explode all trees	211	
#2	denosumab:ti,ab,kw	639	
#3	XGEVA:ti,ab,kw	2	
#4	PROLIA:ti,ab,kw	8	
#5	MeSH descriptor: ["Antibodies, Monoclonal, Humanized"] explode all trees 2614		
#6	{or #1-#5}	3159	
#7	MeSH descriptor: [Diphosphonates] explode all trees	2323	
#8	Diphosphonate*:ti,ab,kw	1297	
#9	Disphosphonate*:ti,ab,kw	5	

#10	Bisphosphonate*:ti,ab,kw	1670		
#11	Biphosphonate*:ti,ab,kw	42		
#12	(etidro* or clodro* or pamidro* or alendro* or risedro* incadro* or olpadro* or neridro*):ti,ab,kw	* or tiludro* or ibandro* or zoledro* or 3875		
#13	(8-#12)	4551		
#14	#6 and #13	362		
#15	MeSH descriptor: ["Breast Neoplasms"] explode all trees 11079			
#16	(breast near/3 (cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplasm*)):ti,ab,kw 27803			
#17	#15 or #16	27804		
#18	#14 and #17	99		
#19	#18 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	1		
#20	#18 in Trials	98		
Epistemonikos, 14. August 2018				
Search		Hits		
(denosumab OR OR XGEVA OR PROLIA) AND (diphosphonate* OR disphosphonate* OR biphosphonate* OR bisphosphonate*) AND breast 16				
Filter: Systematic Review		9		
Filter: Broad Synthesis 1		1		

Referenzen

- 1.Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH. Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. Oncology letters. 2014;7(6):1997-2002.
- 2.Chen F, Pu F. Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients with Bone Metastases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Oncology research and treatment. 2016;39(7-8):453-9.
- 3.Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2006;12(4):1221-8.
- 4.Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, von Moos R, Fallowfield L, Mathias SD, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. Cancer. 2013;119(4):832-8.
- 5.Martin M, Bell R, Bourgeois H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(17):4841-9.
- 6.Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(35):5132-9.
- 7.Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2008;14(20):6690-6.
- 8.Rordorf T, Hassan AA, Azim H, Alexandru E, Er O, Gokmen E, et al. Bone health in breast cancer patients: a comprehensive statement by CECOG/SAKK Intergroup. Breast (Edinburgh, Scotland). 2014;23(5):511-25.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärzteinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärzteinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärzteinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.