

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Denosumab verhindert oder verzögert das Auftreten von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind bei Prostatakrebs-Patienten die vorherrschende Ursache für Morbidität und Mortalität. Insofern besteht bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) bezüglich der Prävention von Knochenmetastasen großer medizinischer Bedarf. Dem kommen die aktuell im Journal *The Lancet* veröffentlichten Ergebnisse einer Phase-III-Studie entgegen, die unter der Behandlung mit Denosumab (XGEVA®) eine Prävention oder Verzögerung des Auftretens von Knochenmetastasen bei Männern mit nicht-metastasiertem CRPC ausweisen (Smith MR, et al 2011):

Studiendesign

Für die randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie wurden Patienten an 319 Zentren in 30 Ländern rekrutiert. Die teilnehmenden Männer mit CRPC wiesen zu Studienbeginn keine Knochenmetastasen auf. Ihre Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Kriterien deuteten jedoch auf ein erhöhtes Risiko für Knochenmetastasen hin. Als primärer Endpunkt zur Beur-

teilung der Wirksamkeit von Denosumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verlängerung des knochenmetastasenfreien Überlebens dienten die Zeit bis zum ersten Auftreten von Knochenmetastasen oder der Tod jeglicher Ursache.

Signifikant längeres knochenmetastasenfreies Überleben

Insgesamt 1 432 Patienten wurden randomisiert 1:1 auf eine Verum- und eine Placebo-Gruppe verteilt. Das mediane knochenmetastasenfreie Überleben war in der Denosumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant um 4,3 Monate verlängert (29,5 vs. 25,2 Monate; **Abb.**). Das entspricht einer Risikoreduktion von 15 %.

Denosumab bewirkte im Vergleich zu Placebo eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten der ersten Knochenmetastasen um 3,7 Monate. Zugleich reduzierte sich das Risiko für symptomatische Knochenmetastasen um 33 %.

In der aktuellen Studie war die Rate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in beiden Behand-

lungsmarmen relativ ähnlich. Hypokalzämie und Osteonekrose (ONJ) des Kiefers wurden häufiger bei den mit Denosumab behandelten Patienten registriert. Dabei ähnelte die jährliche ONJ-Rate der, die bereits aus früheren Denosumab-Studien bekannt ist. Das häufigste unerwünschte Ereignis unter der Behandlung mit Denosumab waren Rückenschmerzen.

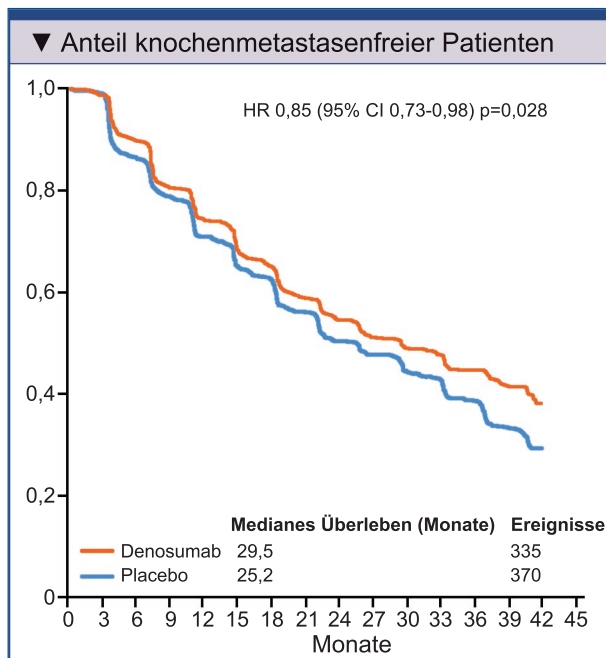
Erster RANK-Ligand-Inhibitor mit Zulassung zur Prävention skelettbezogener Komplikationen

Denosumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der an den RANK-Liganden – ein für Bildung, Funktion und Überleben von Osteoklasten wichtiges Protein – bindet. In klinischen Prüfungen (bisher wurde die Substanz an über 7 000 Krebspatienten untersucht) zeigte Denosumab im Vergleich zum bisherigen Behandlungsstandard eine klinisch bedeutsame Verbesserung in der Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (SRE). Mit XGEVA® steht das erste und einzige Medikament zur Verfügung, das zur Prävention von SRE bei Patienten mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren zugelassen ist.

Fazit

Zum ersten Mal konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass eine auf die Mikroumgebung im Knochen gerichtete Therapie bei Männern mit Prostatakrebs das knochenmetastasenfreie Überleben signifikant verlängerte, das Auftreten von Knochenmetastasen verzögerte und das Risiko symptomatischer Knochenmetastasen verringerte. Hierzu bemerkte der Erstautor der Studie, Prof. Matthew Smith, Leiter des Departments für Urogenitale Onkologie des Massachusetts General Hospital Cancer Center: „Die Verlängerung des knochenmetastasenfreien Überlebens um mehr als vier Monate unter der Behandlung mit XGEVA® ist ein für die klinische Praxis bedeutendes Ergebnis, das die Versorgung von Männern mit Prostatakrebs verbessern kann.“

Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. 2011. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* doi:10.1016/S0140-6736(11)61226-9



In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie (Studie 147) wurde die Wirksamkeit von Denosumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verlängerung des knochenmetastasenfreien Überlebens geprüft. Es waren insgesamt 1 432 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom – ohne Knochenmetastasen zu Studienbeginn aber mit einem erhöhten Risiko für Knochenmetastasen behaftet – randomisiert im Verhältnis 1:1 auf eine Denosumab- und eine Placebo-Gruppe verteilt worden.

Kaplan-Meier-Kurven des knochenmetastasenfreien Überlebens (primärer Endpunkt; nach Smith MR, et al. 2011).