

Prostatakarzinom: Denosumab verhindert Knochenmetastasen

Doppelblinde, plazebokontrollierte randomisierte Phase-III-Studie

Diese Studie prüfte, ob der Anti-RANKL-Antikörper Denosumab bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom Knochenmetastasen oder Todesfälle verhüten kann.

LANCET

Knochenmetastasen sind eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität bei Männern mit Prostatakrebs. Das typische Metastasierungsmuster in die Knochen scheint auf besonderen gegenseitigen Interaktionen zwischen den Tumorzellen und dem Knochen zu beruhen. So bewirken in der Mikroumgebung des Knochens von Tumorzellen freigesetzte Wachstumsfaktoren zu eine Aktivierung von Stromazellen und Osteoblasten, die ihrerseits RANKL, einen essenziellen Mediator für Reifung, Funktion und Überleben von Osteoklasten, exprimieren. Die Osteoklastenaktivierung durch RANKL führt zu einem gesteigerten Knochen-Turnover sowie zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus der Knochenmatrix, welche dem Einnisten von Prostatakar-

zinomzellen im Skelett förderlich sind. Präklinische Studien gaben Hinweise, dass eine Osteoklastenhemmung Metastasen in den Knochen verhüten kann. In dieser Studie wurde Denosumab (XGEVA®), ein vollständig humaner monoklonaler Anti-RANKL-Antikörper, auf Basis dieser Beobachtungen und Überlegungen zur Prävention von Knochenmetastasen oder Todesfällen beim nichtmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom geprüft.

Methodik

Die Phase-III-Studie umfasste Männer mit Prostatakarzinom und hohem Risiko für Knochenmetastasen (Prostata-spezifisches Antigen [PSA] $\geq 8,0$ $\mu\text{g/l}$ oder PSA-Verdoppelungszeit $\leq 10,0$ Monate oder beides) an 319 Zentren in 30 Ländern.

Die Patienten wurden entweder zu 120 mg Denosumab s.c. oder zu subkutanen Plazeboinjektionen, jeweils alle 4 Wochen, randomisiert. Die Randomisierung wurde nach PSA-Kriterien sowie vorangegangener oder aktueller Chemotherapie des Prostatakarzinoms stratifiziert.

Primärer Endpunkt war das knochenmetastasenfreie Überleben, zusammengesetzt aus dem Zeitraum bis zum ersten Auftreten symptomatischer oder asymptomatischer Knochenmetastasen oder bis zum Tod irgendwelcher Ursache.

Resultate

Je 716 Patienten erhielten Denosumab beziehungsweise Plazebo. Denosumab verlängerte im Vergleich mit Plazebo das knochenmetastasenfreie Überleben um median 4,2 Monate (median 29,5 Monate [95%-Konfidenzintervall [KI] 25,4–33,3] versus 25,2 [22,2–29,5] Monate; Hazard Ratio [HR] 0,85, 95%-KI 0,73–0,98, $p = 0,028$). Deno-

sumab verzögerte auch den Zeitpunkt bis zur ersten Knochenmetastase (33,2 Monate [95%-KI 29,5–38,0] vs. 29,5 [22,4–33,1] Monate; HR 0,84, 95%-KI 0,71–0,98, $p = 0,032$). Das Gesamtüberleben unterschied sich in den beiden Gruppen hingegen nicht (Denosumab: 43,9 [95%-KI 40,1– nicht schätzbar] Monate vs. Plazebo: 44,8 [40,1– nicht schätzbar] Monate; HR 1,01, 95%-KI 0,85–1,20, $p=0,91$).

Die Nebenwirkungsraten waren in beiden Gruppen ähnlich mit Ausnahme derjenigen für Kieferosteonekrosen und Hypokalzämien als bekannten unerwünschten Denosumab-Wirkungen. Unter Denosumab erlitten 5 Prozent der Patienten eine Osteonekrose (Plazebo 0%) und 2 Prozent eine Hypokalzämie (Plazebo $< 1\%$).

Schlussfolgerung

Diese grosse randomisierte Studie zeigt, dass beim Prostatakarzinom eine auf das Mikroumfeld im Knochen zielende Therapie Knochenmetastasen verhindern kann. Bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und hohem Metastasierungsrisiko bewirkte Denosumab im Vergleich zu Plazebo nicht nur ein längeres knochenmetastasenfreies Überleben, sondern auch eine Verlängerung des Zeitraums bis zum ersten Auftreten von Knochenablegern sowie weniger symptomatische Metastasen.

Die Autoren erwähnen in ihrer Diskussion auch andere Studien mit ähnlicher Zielsetzung, aber unterschiedlichem Wirkprinzip, die jedoch negative Ergebnisse erbracht haben, so eine Studie mit dem Endothelin-1-Rezeptorantagonisten Atrasentan sowie eine abgebrochene Studie mit dem Bisphosphonat Zolderonsäure in der hier untersuchten Indikation. ❖

Halid Bas

Matthew R Smith et al.: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 39–46. Published Online November 16, 2011.
DOI:10.1016/S0140-6736(11)61226-9

Interessenlage: Die Studie entstand mit umfassender Unterstützung von Amgen Inc.

Merksatz

- ❖ In dieser grossen randomisierten Studie resultierte die Verabreichung des Anti-RANKL-Antikörpers Denosumab im Vergleich zu Plazebo in einem signifikant verlängerten knochenmetastasenfreien Überleben, in einer längeren Dauer bis zum ersten Auftreten von Knochenmetastasen und in weniger symptomatischen Metastasen.