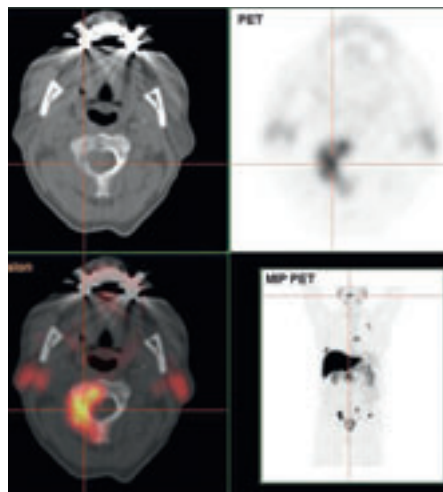


Der Knochen ist beim Prostatakarzinom der Ort, an dem sich die meisten Metastasen finden – mit Inzidenzraten von bis zu 75 Prozent. Skelettbezogene Ereignisse führen zu einer deutlichen Minderung der Lebensqualität. Unter der Therapie mit Denosumab kam es zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenmetastasen. Ausserdem bewirkte Denosumab eine signifikante Prävention skelettbezogener Ereignisse.

Skelettbezogene Ereignisse in Zusammenhang mit Knochenmetastasen gehen zumeist mit starken Schmerzen und einer deutlichen Minderung der Lebensqualität einher», erklärte Professor Matthew Smith, Massachusetts General Hospital Center, Boston. «Vorrangiges Ziel sollte die Prävention dieser Ereignisse sein.»

Insgesamt entwickeln 49 Prozent der Patienten bei fortgeschrittenem Prostatakrebs skelettbezogene Ereignisse (SRE, skeletal relevant events). In den Knochen metastasierte Tumorzellen schwächen und zerstören ihn. Dies kann zu einer Reihe folgenreicher SRE führen wie pathologischen Frakturen oder Rückenmarkskompressionen. SRE verursachen oftmals schwere Komplikationen am Skelett, die Bestrahlungen, zytostatische Behandlungen oder operative Massnahmen notwendig machen.



Knochenmetastase eines Prostatakarzinoms in der F18-Cholin PET-CT; Gerät: GE Discovery 600 (Quelle: Wikipedia)

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Denosumab: optimales Management skelettbezogener Ereignisse

Effektive Therapie gefordert

«Aufgrund des enormen Leidensdrucks der Patienten mit Knochenmetastasen ist eine Verzögerung von skelettbezogenen Ereignissen zwingend notwendig», so Smith. «Nur so kann die Lebensqualität des Patienten aufrechterhalten werden.» Der humane monoklonale Antikörper Denosumab (XGEVA®) blockiert gezielt den RANK-Liganden (RANKL) und dient damit der Prävention skelettbezogener Ereignisse.

Maligne Zellen nehmen im Metastasierungsprozess mesenchymale Eigenschaften an, das heisst, sie werden besonders teilungs- und differenzierungsfähig. Der mesenchymale Status macht die Krebszellen resistent gegen Apoptose. Chemotherapie und Strahlentherapie bleiben daher weitgehend wirkungslos.

Zielzelle für die Prävention und Therapie von Knochenmetastasen ist der Osteoklast. RANKL ist ein für die Reifung, die Aktivierung und das Überleben von Osteoklasten notwendiger Stammzellerfaktor. Im Normalfall wird RANKL von seinem Gegenspieler Osteoprotegerin (OPG) neutralisiert. Beim Gesunden produziert der Körper etwa gleiche Mengen an RANKL und OPG. Bei Knochenmetastasen dominiert RANKL. Es wird zum einen von den Tumorzellen selbst produziert, zum anderen werden Knochenzellen von Tumorzellen dazu gebracht, mehr RANKL zu bilden.

Studien zu Denosumab

Eine integrierte Analyse der drei Phase-III-Zulassungsstudien mit über 5700 Patienten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit verglich Denosumab mit Zoledronsäure (Zometa®), dem bisherigen Standard bei der Behandlung von Patienten mit krebisbedingten Knochenmetastasen. Die Daten belegen, dass Denosumab eine signifikante Prävention von skelettbezogenen Ereignissen bewirkt: Bei einer Denosumabbehandlung konnte der Zeitpunkt bis zur ersten Knochenkomplika-

tion im Vergleich zu Zoledronsäure im Mittel um 8,2 Monate verzögert werden. SRE traten in den Studien unter Denosumab nicht nur später, sondern insgesamt auch seltener auf: So war das Risiko eines ersten oder folgenden SRE unter Denosumab um 18 Prozent im Vergleich zu Zoledronsäure verringert. Die Wirkung von Denosumab zeigte sich konsistent in allen drei Studien und über alle SRE-Typen hinweg.

In der integrierten Analyse wurde zudem eine Auswertung der Effekte im Hinblick auf die Schmerzprävention und -palliation vorgenommen. Hier zeigte sich, dass Denosumab die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von moderaten bis starken Schmerzen signifikant um 55 Tage verlängerte. Im Vergleich zu Zoledronsäure mussten somit weniger Patienten von schwachen Analgetikadosen auf starke Opioide/Opiate umgestellt werden.

Dass Denosumab eine günstige Wirkung auf das knochenmetastasenfreie Überleben hat, zeigte eine randomisierte, plazebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Untersucht wurde der Effekt von Denosumab 120 mg (s.c., alle 4 Wochen) bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und rasch ansteigenden PSA-Spiegeln. Die eingeschlossenen Patienten wiesen zu Studienbeginn keine Knochenmetastasen auf. Im Vergleich zu Plazebo konnte Denosumab das mediane knochenmetastasenfreie Überleben (primärer Endpunkt) signifikant verlängern. Ebenfalls signifikant verbessert wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten von Knochenmetastasen (sekundärer Endpunkt). Die Gabe von Denosumab führte jedoch nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Claudia Borchard-Tuch

Satellitensymposium Amgen: «Case-based update on the optimal management of bone metastases from prostate cancer», 25. Februar 2012.