

Denosumab zum Schutz vor Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind bei Patienten mit Prostatakarzinom mit einer hohen Morbidität (Schmerzen und Knochenkomplikationen) und Mortalität assoziiert. In einer klinischen Phase-III-Studie verlängerte der RANK-Ligand-Antikörper Denosumab bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom signifikant das knochenmetastasenfreie Überleben.

Bereits präklinische Studien hatten gezeigt, dass die Osteoklastenhemmung Knochenmetastasen verhindern kann. An der randomisierten, plazebokontrollierten und doppelblinden Multizenterstudie nahmen 1432 Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom ohne Knochenmetastasen zu Studienbeginn teil. Die Männer hatten ein hohes Risiko für Knochenmetastasen aufgrund ihrer PSA-Werte: PSA $\geq 8,0 \mu\text{g/l}$ oder PSA-Verdoppelungszeit ≤ 10 Monate oder beides. Behandelt wurde in 319 Zentren in 30 Ländern.

Die Männer erhielten alle 4 Wochen entweder Denosumab 120 mg subkutan

oder Plazebo (716 Patienten in jeder Gruppe). Primärer Endpunkt war das knochenmetastasenfreie Überleben, definiert als Zeit bis zum ersten Auftreten von symptomatischen oder asymptomatischen Knochenmetastasen oder Tod jeglicher Ursache.

4 Monate länger ohne Knochenmetastasen leben

Das mediane knochenmetastasenfreie Überleben war unter Denosumab signifikant erhöht, und zwar war es 4,2 Monate länger als unter Plazebo (29,5 vs. 25,2 Monate; Hazard Ratio 0,85; $p = 0,028$). Die Zeit bis zum ersten Auftreten von Kno-

chenmetastasen betrug in der Verumgruppe median 33,2 Monate gegenüber 29,5 Monate in der Plazebogruppe (HR 0,84; $p = 0,032$). Das Gesamtüberleben beider Gruppen unterschied sich nicht (43,9 vs. 44,8 Monate). Bei insgesamt vergleichbaren Gesamtraten unerwünschter Ereignisse traten unter Denosumab häufiger Kiefernekrosen (5 vs. 0%) und Hypokalzämien (2 vs. $< 1\%$) auf.

Diese erste grosse randomisierte Studie zeigt, so die Autoren, dass eine auf das Knochenstroma («microenvironment») abzielende Therapie die Entstehung von Knochenmetastasen bei Männern mit Prostatakarzinom zu verhindern vermag. ▲

hir

Quelle:

Smith MR et al.: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet, Early Online Publication*, 16 November 2011; doi:10.1016/S0140-6736(11)61226-9.