

Ossär metastasierendes Prostata-Karzinom

Neue Möglichkeiten der osteoprotektiven Behandlung

Das Prostatakarzinom metastasiert im fortgeschrittenen Stadium häufig in den Knochen. Die Erstlinientherapie, der Androgenentzug, ist mit einem zusätzlichen Risiko für sogenannte SREs (skeletal related events) verbunden. Die osteoprotektive Behandlung ist deshalb von besonderer Bedeutung.

Le cancer de la prostate dans les stades avancés métastase fréquemment dans les os. Le traitement de première ligne de la privation androgénique est un risque supplémentaire de développer des SREs (événements squelettiques) connectés. Le traitement osteoprotective revêt une importance particulière.

Das Prostatakarzinom ist in der westlichen Welt die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes. In der Schweiz wird jährlich bei rund 6000 Patienten ein Prostatakarzinom neudiagnostiziert, was etwa 30% aller Krebserkrankungen entspricht.

Ungefähr 1300 Männer sterben jedes Jahr an einem Prostatakarzinom, womit das Prostatakarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache ist. Die Lebenszeit mit der Erkrankung ist meistens lang im Vergleich zu anderen Tumorentitäten. Im fortgeschrittenen Stadium metastasiert das Prostatakarzinom häufig in den Knochen, was zu Schmerzen, Frakturen, Spinalkanalstenosen oder Hyperkalzämie führen kann (1, 2). Die Erstlinientherapie im metastasierten Stadium ist der Androgenentzug mittels GnRH-Analoga oder neu -Antagonisten oder Orchiektomie. Aber auch im adjuvanten Setting ist die Androgen-Deprivation (dort zeitlich limitiert) ein Pfeiler in der Behandlung.

Dieser Androgenentzug ist mit einem Verlust der Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko verbunden. Das Risiko für einen skeletal related event (SRE) steigt unter dem Hormonentzug signifikant an (19.4% vs 12.6% ohne Androgendeprivation) (3). Zu den sogenannten SREs zählen pathologische Frakturen, Wirbelkörperbrüche, Spinalkanalkompression, aber auch radiotherapeutische oder chirurgische Massnahmen zur Verhütung oder Behandlung von ossären Komplikationen. Diese SRE sind nicht nur verbunden mit einer erheblichen Morbidität mit Beeinträchtigung von Mobilität, Selbstständigkeit und somit der Lebensqualität (QoL), sondern auch mit einer Erhöhung der Mortalität. Auch die damit verbundenen gesundheitsökonomischen Kosten sind beträchtlich (4). Dies widerspiegelt die Wichtigkeit einer adäquaten Osteoprotektion beim Prostatakarzinom.

Nichtmedikamentöse Massnahmen

Nichtmedikamentöse Massnahmen beinhalten neben einer genügenden Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr eine regelmässige körperliche Aktivität mit Vermeidung einer Immobilisation, Sistieren eines allfälligen Nikotinkonsums, Reduktion des Alkoholkon-

sums sowie die Normalisierung des BMI (bei Über- und Untergewicht). Diese ‚Lifestyle‘-Modifikationen entsprechen auch den aktuellen Empfehlungen der European Association of Urology (EAU) vor Start einer Langzeit-Androgendeprivation. Zusätzlich soll vor allem bei älteren Personen das Sturzrisiko mit allgemeinen Massnahmen (Visuskontrolle, Verbesserungen im häuslichen Umfeld, Gehhilfen und Überprüfung der Indikation von sedierenden Medikamenten beziehungsweise Psychopharmaka) gemindert werden.

Bisphosphonate

Häufig reichen nichtmedikamentöse Massnahmen nicht aus. In diesem Fall kommen die Bisphosphonate (BP) ins Spiel. BP besitzen eine hohe Affinität für Knochen-Gewebe. Diese werden bei der Resorption der Knochen-Substanz in Osteoklasten aufgenommen und hemmen deren Aktivität. Damit wird der Knochenabbau vermindert.

Bei Patienten ohne Metastasierung konnte zwar durch den Einsatz von Zoledronat die Knochendichte erhöht werden. Aussagen betreffend einer Reduktion der klinisch relevanten SRE konnten aber nicht gemacht werden (5).

Bei Auftreten von multiplen Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom ist der aktuelle Therapiestandard Zoledronat (ZOL) 4mg als Kurzinfusion. Bereits 2002 konnte in einer randomisierten Phase III Studie (ZOL 4mg q3w vs. 8mg q3w vs. Placebo) eine signifikante Reduktion der SRE beim ossär metastasierten Prostatakarzinom gezeigt werden (33.2% vs. 44.2% in der Placebogruppe) (6). Dieser Vorteil wurde auch mit längerem Follow-up bestätigt. Auch die Knochenschmerzen wurden durch ZOL langfristig signifikant reduziert (7, 8). Der Arm mit 8 mg ZOL zeigte keinen Vorteil gegenüber von Placebo, die Dosis wurde aufgrund von Nebenwirkungen (Aufreten von Niereninsuffizienzen) in diesem Arm nach 15 Monaten auf 4mg reduziert.

Verschiedene andere BP wurden getestet, man konnte im Unterschied zu ZOL jedoch keine signifikante Verbesserung der SRE feststellen. Verschiedene Placebo-kontrollierte Studien mit ande-



Dr. med. Michael Schwitter
St. Gallen



Prof. Dr. med. Thomas Cerny
St. Gallen

TAB. 1 Dosierung und Anwendung						
	Indikation	Standard-dosierung	Applikation	Intervall	Bemerkungen/Dosisanpassung	
					Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance)	andere
Zoledronat	Knochen-metastasen	4 mg	iv als Kurzinfusion mit 100ml 0,9% NaCl oder 5% Glucose über >15min	alle 3–4 Wochen	50–60 ml/min 3.5 mg 40–49 ml/min 3.3 mg 30–39 ml/min 3.0 mg <30 ml/min keine Zulassung	
Denosumab	Osteoprotektion	60 mg	sc	alle 6 Monate	keine Anpassung erforderlich	
	Knochen-metastasen	120 mg	sc	alle 4 Wochen	aktuell keine Zulassung	

ren BP wie Clodronat (9, 10, 11), Etidronat (12), Ibandronat (13, 14) oder Pamidronat (15) zeigten überraschenderweise keinen statistisch signifikanten klinischen Benefit bei Patienten mit ossär metastasierendem Prostatakarzinom.

Im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz und nach Überarbeitung durch eine Schweizer Expertengruppe stellt das BP Zoledronat die aktuelle Therapie der Wahl zur Osteoprotektion beim ossär metastasierenden Prostatakarzinom dar – dies basierend auf den Daten mit Nachweis einer signifikanten Reduktion von SRE sowie einer dauerhaften Schmerzpalliation (16, 17). Zudem fanden sich Hinweise, dass die Reduktion von SRE insbesondere bei Patienten ohne Schmerzen am grössten ist, weshalb diese Patienten allenfalls von einem frühzeitigen Einsatz von ZOL profitieren.

Deshalb sollte mit Patienten mit Prostatakrebs der Einsatz eines BP diskutiert werden, wenn Knochenmetastasen diagnostiziert wurden. Wir empfehlen die Verabreichung von Zoledronat 4 mg ca. alle vier Wochen. Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance <60 ml/min) muss die Dosis gemäss dem Arzneimittelkompendium angepasst werden! Es muss zudem auf eine ausreichende Hydrierung geachtet werden. Vor dem Einsatz von BP soll eine zahnärztliche Untersuchung erfolgen. Gleichzeitig empfehlen wir eine Substitution von Vitamin D (400–2000E/d) und Calcium (500–1000 mg/d), ausser bei Hyperkalzämie. Aufgrund der vorwiegend osteoblastischen Metastasierung ist die Hyperkalzämie aber selten.

Nach zwei Jahren Bisphosphonate-Therapie soll eine Überprüfung der Indikation erfolgen mit allenfalls Ausweiten der Therapieintervalle. Hinsichtlich der optimalen Dauer einer BP-Therapie gibt es keine klaren Daten.

Denosumab – ein Inhibitor des RANK/L-System

Denosumab ist ein voll humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher mit hoher Spezifität an den RANK-Liganden (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) bindet.

Der RANKL bindet an die Oberfläche von Präosteoklasten, was wiederum zur Bildung von knochenresorbierenden aktiven Osteoklasten führt und damit zum Knochenabbau führt. Durch Hemmung dieses Systems mit Inaktivierung des RANKL kommt es zu einer Hemmung der Knochenresorption und damit zu einer Erhöhung der Knochendichte (18).

In einer 2009 publizierten Studie mit Denosumab (60 mg sc alle 6 Monate) vs Placebo wurden Patienten mit einem nicht-metastasierten Prostatakarzinom unter Androgen-Deprivation untersucht. Der primäre Endpunkt war die Erhöhung der Knochendichte. Nach 24 Monaten war die Knochendichte lumbal signifikant um 5.6% gesteigert versus einem Verlust von 1% in der Placebogruppe. Dieser Effekt konnte an der Hüfte und am distalen Drittel des Radius bestätigt werden. Zudem fand sich eine Reduktion der Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen (1.5% vs 3.9% nach 36 Monaten). Die Daten für Nicht-Wirbelkörperfrakturen zeigten allerdings keinen signifikanten Unterschied (19). Diese Daten führten im Oktober 2010 zur Zulassung der Therapie mit Denosumab in der Schweiz für diese Indikation (Limitatio: Männer mit Prostatakarzinom unter Hormonablation, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt).

Dieses Jahr wurden nun die Resultate bei Patienten mit bereits vorhandenen Knochenmetastasen eines Prostatakarzinomes publiziert (20). Diese Studie verglich den bisherigen Standard (ZOL 4 mg iv q4w) mit Denosumab (120 mg sc q4w). Es war eine Studie mit „non-inferiority“ Design mit dem primären Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE. Diese war mit 20.7 (Denosumab) vs 17.1 (ZOL) Monaten signifikant länger im Denosumab-Arm. Das Gesamtüberleben unterschied sich jedoch nicht. Zu beachten dabei ist, dass Denosumab in dieser Indikation und der Dosierung von 120 mg alle vier Wochen in der Schweiz aktuell (noch) nicht zugelassen ist.

Vergleich mit Zoledronat

Das Nebenwirkungsprofil von Denosumab unterscheidet sich nur wenig von den BP. Gegenüber BP treten bei Denosumab weniger Akutphasen-Reaktionen (grippale Symptomatik mit Arthralgien, Fieber, Myalgien und Knochenschmerzen) auf. Allerdings treten vermehrt Hypokalzämien (Denosumab 13%, ZOL 6%) auf. Die Anzahl von Kieferosteonekrosen war ebenfalls höher, allerdings nicht signifikant (Denosumab 2%, ZOL 1%).²⁰ Mögliche Risikofaktoren sind Steroide oder eine Chemotherapie sowie ein schlechter Zahnstatus. Deshalb wird auch vor einer Denosumab-Therapie eine zahnärztliche Beurteilung unter Berücksichtigung angemessener zahnmedizinischer Prävention mit allfälliger Revision empfohlen.

Aufgrund des etwas günstigeren Nebenwirkungsprofils, der subkutanen Verabreichung sowie der Möglichkeit des Einsetzens auch bei schwerer Niereninsuffizienz ist Denosumab sicherlich

ein weiterer Fortschritt. Beim ossär metastasierten Prostatakarzinom mit monatlichen Applikationen von 120 mg sind die Kosten in der Schweiz noch nicht bekannt, in den USA ist diese Therapie aber deutlich teurer.

Ausblick

Aktuell wird nicht nur der osteoprotektive sondern auch der antitumorale Effekt von BP aber auch von Denosumab untersucht. Präklinische Daten konnten zeigen, dass ZOL die Tumorzellproliferation, Adhäsion, Invasion und Angiogenese hemmen kann. Dies wird nun in klinischen Studien überprüft. Erste Resultate mit dem älteren BP Clodronat mit dem sekundären Endpunkt OS zeigten eine Verbesserung des 10-Jahres Überlebens von 9% auf 17% bei Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom, allerdings keinen Vorteil beim nicht-metastasierenden Prostatakarzinom (21). Studien mit den neueren BP laufen, die definitiven Resultate sind noch ausstehend.

Unsere Empfehlung

- ▶ Bei Androgen-Entzug Beginn mit Lifestyle-Modifikationen (Regelmässige körperliche Aktivität mit Vermeiden einer Immobilisation, Sistieren eines allfälligen Nikotinkonsums, Reduktion des Alkoholkonsums sowie die Normalisierung des BMI).
 - ▶ Bei Patienten unter Androgenentzug ohne Nachweis von ossären Metastasen kann bei Vorliegen von mehr als zwei Risikofaktoren ein frühzeitiger Einsatz einer medikamentösen Therapie im Sinne einer Osteoprotektion erwogen werden (20).
 - ≥ 2 Risikofaktoren: T-Score ≤ -1.5 , Alter >65 , Kortikosteroide über mehr als sechs Monate, Schenkelhalsfrakturen in der Familienanamnese oder bei Frakturen nach Bagateltrauma im Alter >50
- oder
- ▶ Basierend auf Knochendichtemessung: T-Score ≤ -2.0 oder T-Score ≤ -1.5 plus einen der oben erwähnten Risikofaktoren.
 - Start einer medikamentösen Therapie bei Nachweis von ossären Metastasen diskutieren (Abb. 1.).
 - ▶ Vorgängig zahnärztliche Untersuchung (Gefahr der Osteonekrosen)
 - ▶ Supplementierung von Vitamin D (400–2000 E/d) und Calcium (500–1000 mg/d), ausser bei Hyperkalzämie
 - ▶ Zurzeit Bisphosphonate, bei relevanter Niereninsuffizienz oder Unverträglichkeit Denosumab beantragen

Dr. med. Michael Schwitter
Prof. Dr. med. Thomas Cerny

Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital St.Gallen, Rorschacherstr. 95, 9007 St.Gallen
 michael.schwitter@kssg.ch

Literatur:

1. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164: 1248–1253.
2. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2989–2994.
3. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352:154-64.
4. Lage MJ, Barber BL, Harrison DJ et al. The cost of treating skeletal-related events in patients with prostate cancer. *Am J Manag Care* 2008; 14: 317-22.
5. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003; 169: 2008-12.
6. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–1468.

7. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–882.
8. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2005; 4: 31–37.
9. Elomaa I, Kymälä T, Tammela T et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol* 1992; 24: 159–166.
10. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1300–1311.
11. Ernst DS, Brasher P, Hagen N et al. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 319–326.
12. Smith JA Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1989; 141: 85–87.
13. Heidenreich A, Elerit A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 231–235.
14. Heidenreich A, Ohlmann C, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone pain. *Semin Oncol* 2004; 31: 67–72.
15. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4277–4284.
16. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19: 420-32.
17. Rochlitz C, Senn H-J, Betticher D et al. Der Einsatz von Bisphosphonaten bei der Behandlung solider Tumoren. *Schweiz Med Forum* 2010; 10: Suppl. 53
18. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:165-76.
19. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 20: 745-55.
20. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011; 377: 813-22.
21. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 872-876.

Take-Home Message

- ◆ Das Prostatakarzinom ist in der westlichen Welt die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Im fortgeschrittenen Stadium metastasiert es häufig in den Knochen
- ◆ Die Erstlinientherapie im metastasierten Stadium ist der Androgenentzug, welcher mit einem Verlust der Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht
- ◆ Bei Androgenentzug Beginn mit nichtmedikamentösen Massnahmen: genügende Kalzium und Vitamin D Zufuhr, regelmässige körperliche Aktivität, Nikotinabstinenz, Reduktion des Alkoholkonsums und Normalisierung des BMI
- ◆ Medikamentöse Therapie bei Vorliegen von mehr als 2 Risikofaktoren oder basierend auf Knochendichtemessung zur Zeit mit Bisphosphonaten; bei Niereninsuffizienz oder Unverträglichkeit Denosumab beantragen

Messages clé

- ◆ Le cancer de la prostate est dans le monde occidental, le cancer le plus fréquent chez les hommes. Dans les stades avancés, il se métastase souvent à l'os
- ◆ dans la maladie métastatique le traitement de première ligne est la privation androgénique, qui est associée à une perte de densité osseuse et un risque accru de fractures
- ◆ Lors d'une privation androgénique on commence avec les mesures non médicamenteuses: une quantité adéquate de calcium et de vitamine D, l'activité physique régulière, l'abstinence au tabac, la réduction de la consommation d'alcool et la normalisation du BMI
- ◆ La thérapie médicamenteuse, en présence de plus de 2 facteurs de risque ou basé sur la densité osseuse à l'époque consiste des bisphosphonates ; dans l'insuffisance rénale ou en cas d'intolérance demande pour denosumab