

Auswirkung von Zolderonsäure bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen

(Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men with Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance))

Autoren: Mathew R. Smith et al., Journal of Clinical Oncology 04/2014

Auswahl und Kommentar von PD Dr. Georg Salomon und Prof. Dr. Thomas Steuber

Hintergrund

Zoledronsäure reduziert das Risiko von skelettbezogenen Komplikationen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen. Die Datenlage bzgl. eines früheren Einsatzes von Zoledronsäure bei Patienten mit hormonnaivem, metastasiertem Prostatakarzinom ist ungeklärt.

Methoden

In dieser verblindeten Phase III Studie wurden 645 Patienten mit hormonnaivem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen, deren antiandrogene Therapie 6 Monate vor Studieneintritt initiiert wurde, 1:1 randomisiert, Zoledronsäure (4 mg i.v. alle 4 Wochen) oder Placebo (jeweils alle 4 Wochen) zu erhalten. Nach Eintritt der Kastrationsresistenz erhielten alle Patienten Zoledronsäure. Der primäre Endpunkt war das Auftreten der ersten skelettbezogenen Komplikation. Diese wurde definiert als Knochenbestrahlung, klinische Fraktur, Spinalkanal-Kompression, chirurgische Intervention am Knochen, oder Tod als Folge des Prostatakarzinoms.

Die geplante Anzahl an Patienten betrug 680 Patienten. Eine primäre Analyse wurde für 470 Patienten geplant. Die Studie wurde vorzeitig durch den Sponsor beendet (645 Patienten, 299 skelettbezogene Komplikationen).

Ergebnisse

Der vorzeitige Einsatz von Zoledronsäure war nicht mit einem späteren Auftreten von skelettbezogenen Komplikationen assoziiert. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettbezogenen Komplikation betrug 31.9 Monate in der Gruppe welche Zoledronsäure erhielt (95 % CI, 24.2 bis 40.3) und 29.8 Monate in der Placebo Gruppe ((95 % CI, 25.3 bis 37.2; hazard ratio, 0.97; 95 % CI, 0 – 1.17, einseitig stratifizierter log-rank $p=.39$). Das Gesamtüberleben (hazard ratio, 0.88, 95 % CI, 0.70 bis 1.12; $p=.29$) sowie die Rate der Komplikationen war in beiden Gruppen gleich.

Schlussfolgerung

Der frühere Einsatz von Zoledronsäure (4 mg i.v., alle 4 Wochen) bei Patienten mit hormon-sensitivem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen war nicht mit einem niedrigeren Risiko für das Auftreten skelettbezogener Komplikationen assoziiert. Das Gesamtüberleben und die Rate unerwünschter Ereignisse waren sowohl in dieser Studienpopulation als auch bei Patienten, die Zoledronsäure erst bei Kastrationsresistenz erhielten, gleich.

Kommentar

Da das metastasierte Prostatakarzinom mit einer hohen Prävalenz von Knochenmetastasen (ca. 85%) assoziiert ist, wird der Krankheitsverlauf häufig durch die Morbidität und die Komplikationen der Skelettmetastasen geprägt. Klinisch relevante Knochenkomplikationen (auch SRE oder *skeletal related event* genannt) sind die palliative Bestrahlung der Knochen, Frakturen, Spinalkanalkompression, oder die Notwendigkeit einer stabilisierenden chirurgischen Intervention. In einer 2002 publizierten, prospektiv randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie (Saad F et al. J Nat Cancer Inst 2002) konnte anhand von 643 Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen (mCRPC) gezeigt werden, dass die Gabe des Osteoklasteninhibitors Zoledronsäure 4 mg i.v. alle 4 Wochen mit einer signifikanten Reduktion der Rate an Knochenkomplikationen (44% vs. 33% nach 15 Monaten; $p=0,02$) einhergeht. Zudem wurde beobachtet, dass das Auftreten von Knochenkomplikationen zeitlich verzögert werden konnte. Seitdem besteht die Zulassung für Zoledronsäure 4 mg vierwöchentlich zur Vorbeugung von Knochenkomplikationen bei Männern mit einem mCRPC. Entsprechend lautet auch die Empfehlung zur Behandlung von Knochenmetastasen in der aktualisierten Konsultationsfassung der S3-Leitlinie 2014 wie folgt: *“Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium soll der monoklonale Antikörper Denosumab oder als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung von Schaden und Nutzen angeboten werden“* (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+).

Das Prostatakarzinom stellt aufgrund der antiandrogenen Behandlung (ADT) eine Sonderrolle dar. Da die im metastasierten Stadium obligate ADT die Demineralisation des Skelettsystems fördert und somit zu einem erhöhten Risiko an vertebrealen Frakturen führt, wird Zoledronsäure (und neuerdings auch Denosumab 120 mg s.c.) häufig schon im hormon-sensitiven Stadium eingesetzt. Dies geschieht auch in Analogie zu anderen Tumorerkrankungen (Mamma-Ca, Nierenzellkarzinom, multiples Myelom), bei denen keine Differenzierung zwischen endokrin sensitiv oder insensitiver Erkrankung für die Indikationsstellung zur Osteoprotektion beim Nachweis von Knochenmetastasen erforderlich ist.

Es stellt sich somit die Frage, ob der frühe Einsatz von Zoledronsäure, bereits beim hormonnaiven, ossär metastasierten Stadium gerechtfertigt ist. Diese Arbeit konnte nun erstmalig zeigen, dass die ADT zunächst eine ausreichende Tumor-Kontrolle bietet, so dass auf eine antiresorptive/osteoprotektive Therapie mit Zoledronsäure verzichtet werden kann. Im Rahmen des open-Label Designs wurden die Patienten, die zunächst nur Placebo bekamen, ab dem Zeitpunkt der Kastrationsresistenz auf das Verum (Zoledronsäure) gewechselt mit dem Ergebnis der gleichen Zeit bis zur ersten Knochenkomplikation (31.9 Monate in der Gruppe welche primär Zoledronsäure erhielt vs. 29.8 Monate bei verzögerter Anwendung; $p=0.39$).

Die mittlere Lebenserwartung für Männer mit einer metastasierten Erkrankung im hormonnaiven Stadium beträgt ca. 3 Jahre, angesichts derzeit verfügbarer Therapiesequenzen eher länger. Gerade in Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen der Zoledronsäure Therapie wie Nierenfunktionsstörungen und Kieferosteonekrosen, die mit zunehmender Behandlungsdauer kumulieren, muss also der frühere Einsatz von Zoledronsäure kritisch gesehen werden. Entsprechend zeigt sich in der Safety-analyse der aktuellen Studie eine höhere Rate an Grad 3 Kieferosteonekrosen für die Verum Patienten im Vergleich zur verzögerten Anwendung von Zoledronsäure (3,2% vs. 1,9%).

Auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten bietet die aktuelle Studie wichtige Informationen, denn die Kosten der osteoprotektiven Therapie mit Zoledronsäure belaufen sich auf monatlich ca. 350€ (Arzneimittelkosten) zuzüglich der Kosten die durch Applikation, renales Monitoring und Behandlung von Nebenwirkungen entstehen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, obgleich die Studie vorzeitig durch den Sponsor beendet wurde, dass es keinen positiven Effekt bzgl. skelettbezogener Komplikationen bei einem frühen Einsatz von Zoledronsäure (4 mg i.v., 4x wöchentlich) im Status des hormonnaiven Prostatakarzinoms gibt. Somit stellt die alleinige Hormonentzugstherapie bei metastasierter, aber noch hormonnaiver Erkrankung die Therapie der Wahl dar. Bei nachgewiesener Osteoporose unter ADT kann eine Osteopenieprophylaxe mit niedrig dosierten Bisphosphonaten oder Denosumab 60 mg. s.c. halbjährlich erwogen werden.