

# Aktuelle Aspekte zur Osteoprotektion bei Prostatakarzinompatienten

Thomas Steuber

In doppelter Hinsicht steht der Knochen im Fokus bei der Therapie des Prostatakarzinoms (PCa). Zum einem wird der physiologische Knochenstoffwechsel wesentlich durch die therapeutische Androgendeprivation, neue antihormonelle Substanzen sowie Knochen-gerichtete Therapien beeinträchtigt, mit der Konsequenz eines signifikanten Knochensubstanzverlustes (CITBL). Zum anderen ist der Knochen der überwiegende (> 80 %) Metastasierungsort des hämatogen disseminierten Tumors. Osteoblastische Metastasen können zu Schmerzen, Fraktur und Lähmungen führen. Diese Komplikationen werden in klinischen Studien üblicherweise als Skeletal-Related-Events (SRE) zusammengefasst. Die Osteoprotektion zielt auf die Vermeidung der substanzialen Osteopenie antihormonell behandelter Patienten ab und verfolgt das Ziel, bei metastasierten Patienten SRE zu verzögern oder zu vermeiden.

## Osteoporose beim Mann

Da Knochengewebe mehr Östrogen- als Testosteronrezeptoren besitzt, ist der knochenstimulierende Effekt auch beim Mann durch Östradiol wesentlich beeinflusst. Folglich konnte ein der Menopause der Frau entsprechendes Syndrom mit Verlust der Knochendichte analog zum sinkenden Serum-Testosteron beim Mann bisher nicht schlüssig nachgewiesen werden. Als generelle Risikofaktoren für eine Osteoporose als ein systemischer Verlust des Knochenmineralgehaltes mit erhöhter Frakturinzidenz gelten eine Glukokortikoid-Therapie, Alkoholkonsum, Rauchen, hyperthyreote Funktion, sämtliche Formen von Endokrinopathien, Mangelernährung und Malabsorption.

## Knochensubstanzverlust als Therapiefolge

Dennoch führt chronischer Testosteronmangel mit der Zeit zur Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko. Aufgrund von Daten aus mehreren Studien von Männern, bei denen wegen eines hormonsensitiven PCa eine Androgendeprivation (ADT) begonnen wurde, wird ein Knochendichteverlust von 1,8–6,5 %

am Schenkelhals und von 2–8 % an der Wirbelsäule bereits im ersten Jahr der Behandlung geschätzt [1]. In einer retrospektiven Analyse der SEER-Datenbank von 50.600 Männern, bei denen zwischen 1992 und 1997 ein PCa entdeckt wurde, lag die Rate osteoporotischer Frakturen unter ADT bei 19,4 % mit im Vergleich zu 12,6 % ohne therapeutischen Hormonentzug [2]. Etwas geringer fiel die Rate an osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen in einer prospektiv randomisierten Zulassungsstudie von Denusomab 60 mg s.c. zur Osteoprotektion bei nicht metastasierten Männern aus [3]. Patienten mit einer ADT ohne Osteoprotektion (Placebogruppe) wiesen in 3,9 % Wirbelkörperfrakturen nach 3 Jahren auf.

## Knochengesundheit wird im Alltag vernachlässigt

Das Problem der Knochengesundheit von Männern mit einem hormonsensitiven PCa wird im urologischen Alltag unterschätzt. Das spiegelt eine kürzlich publizierte Online-Umfrage des AUO/AKO wider [4]. Weniger als die Hälfte (42 %) der befragten Urologen gaben an, regelhaft eine anamnesti-

sche Einschätzung des Osteoporoserisikos vor Initiierung einer ADT > 3 Jahre vorzunehmen, ebenfalls nur 42 % empfehlen konservative Maßnahmen zur Reduktion des Osteoporoserisikos. Lediglich 18,5 % veranlassen regelhaft eine Knochendichtemessung.

## Empfehlungen und Hilfsmittel

Die 2017 vom Dachverband Deutscher Osteologen verfasste Behandlungsrichtlinie sieht vereinfacht folgende Vorgehensweise vor [5]. Die Erfassung von Risikofaktoren sowie eine körperliche Untersuchung dienen als Grundlage zur Einschätzung des individuellen Risikos einer osteoporotischen Fraktur. Das Vorhandensein von Risikofaktoren und/oder eine bevorstehende Langzeit-ADT stellen eine Indikation zur Veranlassung einer Knochendichtemessung dar. Hilfreich kann auch das World-Health-Organisation-Fracture-Risk-Assessment-Tool (FRAX®-Score) sein. Es ist ein onlineverfügbarer Risikorechner, mit dessen Hilfe anhand von ausgewählten klinischen Parameter das prozentuale 10-Jahres-Risiko einer osteoporotischen Fraktur abgeschätzt werden kann [6]. Allerdings werden endokrine Antitumortherapien nicht als Risikofaktoren abgefragt.



Hier gehts zum  
Assessment-Tool

Grundsätzlich sollte auf eine ausreichende Zufuhr von 1000 mg Calcium täglich (schließt alimentäre Calciumaufnahme ein) und 800–1000 IE Vitamin D3 geachtet werden. Des Weiteren sollten Risikofaktoren, wenn möglich reduziert und regelmäßige Mobilisierung empfohlen werden. Bei erhöhtem Frakturrisiko und/oder einem auffälligen T-Score

als Ergebnis der Osteodensitometrie kann eine medikamentöse Osteoporoseprophylaxe erforderlich sein. Anhand der bereits erwähnten randomisierten Studien führt die Gabe von Denosumab 60 mg s.c. 2x jährlich zu einem signifikanten Aufbau von Knochensubstanz mit der Konsequenz einer reduzierten 3-Jahres-Frakturrate von 1,5 % gegenüber 3,9 % in der Placebogruppe, was zur Zulassung der Substanz führte. Auch Bisphosphonate i.v. (z. B. Zoledronsäure 4 mg 2x jährlich) oder oral (Alendronat 10 mg tgl., Risedronat 35 mg wöchentlich) können erfolgreich zur Osteoprotektion bei Männern mit einem hormonsensitiven PCa unter ADT eingesetzt werden. Eine ähnlich pragmatische Vorgehensweise gibt auch die ESMO in ihrer aktuellen Behandlungsrichtlinie vor (► Abb. 1) [7].

#### Erhöhtes CITBL-Risiko durch neue antihormonelle Substanzen

Neue antihormonelle Substanzen (NHA) verstärken durch intrinsische Hemmung der Androgensynthese (Abirateron) oder Blockade der Androgenrezeptoren (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) den therapeutischen Effekt der medikamentösen Kastration. Entsprechend werden NHA zur Therapie des nicht metastasierten (M0CRPC) und metastasierten kastrationsresistenten (mCRPC) und kastrationssensitiven (mHSPC) Tumors in aktuellen Leitlinien empfohlen. Diese intensiverte Kastration (Ultrakastration) erhöht wiederum signifikant das Risiko von CITBL mit der Folge osteoporotischer Frakturen. Die Frakturrate der SPARTAN- sowie der PROSPER-Studie (Zulassungsstudien zum Einsatz von Apalutamid bzw. Enzalutamid zur Vorbeugung von Metastasen beim M0CRPC) verdeutlichen diesen Zusammenhang [8, 9]: Während die Frakturrate in den Kont-

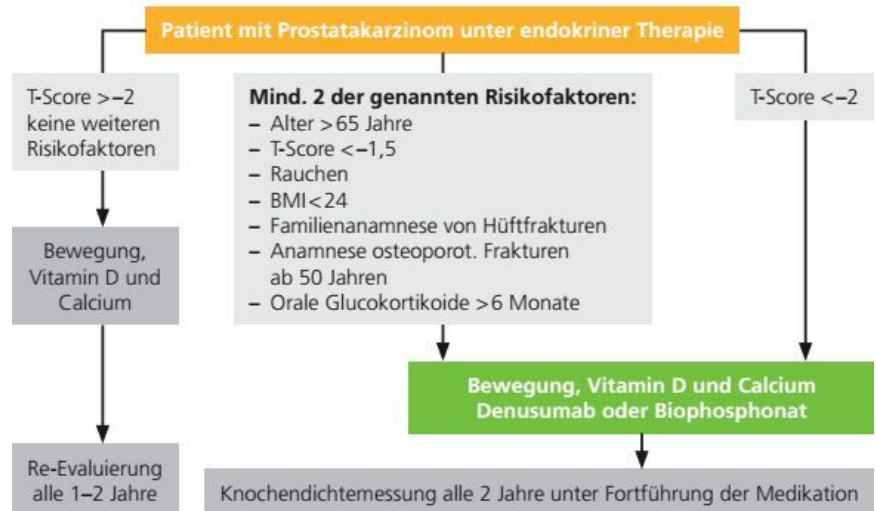


Abb. 1: Behandlungsalgorithmus der ESMO-Leitlinie zum Management von Knochengesundheit unter endokriner Tumorthherapie, adaptiert nach [7].

rollgruppen (alleinige Kastration) bei SPARTAN und PROSPER bei 6,5 % bzw. 4,9 % lagen, verdoppelten sich die Frakturrate nahezu durch die intensiverte Therapie mit Apalutamid (11,7 %) oder Enzalutamid (9,8 %) (► Abb. 2). Ein Rote-Hand-Brief zur mCRPC-Therapieoption Radium-223 im Jahr 2018 lenkte gesondert die Aufmerksamkeit auf die Knochengesundheit von Prostatakarzinompatienten. In dieser Mitteilung wurde vor dem gleichzeitigen Einsatz von Radium-223 und Abirateron (mit Prednison/Prednisolon) aufgrund einer erhöhten Frakturrate und Sterberate gewarnt. Grundlage dieser Warnung war die Interimsanalyse der ERA 223-Studie [10]. Die Dreifachtherapie aus ADT, Abirateron/Prednison sowie Radium-223, welches als radioaktives Kalziumimitat in Bereiche mit gesteigertem Knochenumsatz eingebaut wird, stellt eine weitere Eskalation der CITBL dar und erhöht die Frakturrate auf 29 % gegenüber 11 % der mCRPC Therapie mit ADT und Abirateron/Prednison. Interessanterweise fiel die Frakturrate in beiden Behandlungsgruppen deutlich geringer aus, wenn die Patienten beim Studieneintritt eine Osteoprotek-

tion bekamen (15 % vs. 7 %). Die Bedeutung der medikamentösen Osteoprotektion in Zusammenhang mit der Gabe von Radium-223 bestätigte sich auch in der Phase-3-Studie EORTC/PEACE-3.15 (Enzalutamid + Ra-223 bzw. Enzalutamid alleine); Osteoprotektiva waren zu Studienbeginn nicht vorgesehen, wurden aber obligat, als im Studienverlauf die Ergebnisse von ERA-223 bekannt wurden. Durch die Komedikation mit Denosumab oder Zoledronsäure wurde das Frakturrisiko in beiden Gruppen drastisch reduziert, und zwar von 45,9 % vs. 22,3 % der Patienten in der Gruppe Ra-223 + Enzalutamid vs. Enzalutamid alleine auf 2,8 % vs. und 3,9 % in beiden Gruppen unter Osteoprotektion [11]. In den ESMO-Leitlinien wird von nun an generell eine Osteoprotektion begleitend zu einer Therapie mit dem Radiumisotop (223Ra) bei mCRPC-Patienten mit Knochenmetastasen empfohlen [7].

**Zusammenfassend** ist die Osteoprotektion eine wesentliche Säule bei der Therapie von PCa-Patienten. Vor Beginn einer therapeutischen ADT sollten Risikofaktoren berücksichtigt und ein Knochenstatus durch Knochendichtemessung er-

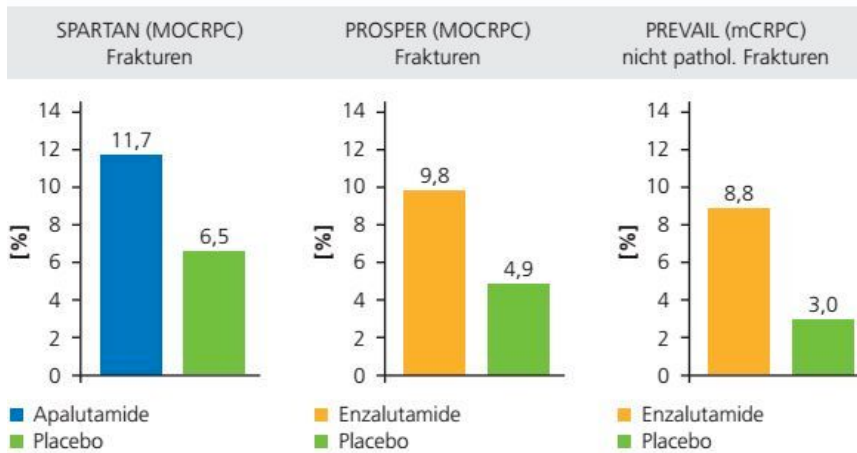


Abb. 2: Gesteigerte Rate von osteoporotischen Frakturen unter intensiverer Hormonentzugstherapie im Vergleich zur alleinigen Kastration am Beispiel der SPARTAN Studie [8] (Apalutamid beim MOCRPC), PROSPER Studie [9] (Enzalutamid beim MOCRPC) und Prevail Studie [16] (Enzalutamid beim mCRPC vor Docetaxel Chemotherapie).

hoben werden. Neben Vitamin-D und Kalziumsupplementierung und der Reduktion von Risikofaktoren kann zusätzlich eine medikamentöse Osteoprotektion erforderlich sein. Zur Anwendung kommen dabei Denosumab 60 mg s.c. oder intravenöse bzw. orale Bisphosphonate (siehe unter Empfehlungen und Hilfsmittel).

### Ossär metastasierte PCa: Prävention von Knochenkomplikationen

Spezifisch für die Knochenmetastase des Prostatakarzinoms ist das osteoblastische Erscheinungsbild. Durch die unkoordinierte Interaktion zwischen Osteoblasten und Osteoklasten kommt es zum Aufbau von instabiler Knochensubstanz. Klassischerweise imponieren die osteoblastischen Metastasen radiologisch im Sinne einer vermehrten Strahlenabsorption, was zur Ausbildung der charakteristischen Sklerosierung führt (► Abb. 3). Osteoblastische Metastasen sind jedoch instabil und können bei weiterem Wachstum zu Schmerzen, Frakturen und Lähmungen führen. Diese Knochenkomplikationen werden in zurückliegenden Studien als skeletal-related events (SRE) zusammengefasst. Genauer gesagt werden

auch die daraus resultierenden Interventionen (palliativen Knochenbestrahlung, operative Frakturversorgung, Querschnittssymptomatik) als SRE definiert. SRE führen zu Leidensdruck und Hospitalisierung, und beeinträchtigen so erheblich die Lebensqualität metastasierter Patienten. Die Vorbeugung



Abb. 3: Computertomographische Darstellung (Knochenfenster, sagittal) einer diffusen osteoblastischen Metastasierung der nahezu gesamten Wirbelsäule eines Patienten mit mCRPC.

von SREs sollte daher elementarer Bestandteil der Therapie ossär metastasierter Prostatakarzinompatienten sein. Die Anwendung osteoprotektiver Substanzen im Falle eines mCRPC zur SRE Prävention scheint im Klinik- und Praxisalltag am geläufigsten zu sein. Immerhin gaben in der Online-Befragung des AKO/AUO 69 % der Befragten an, regelhaft nach Nutzen-Risiko-Abwägung Osteoprotektiva beim mCRPC einzusetzen [4]. Hierzu gibt es auch eine entsprechende Empfehlung in der deutschen S3-Leitlinie [12]. In dieser Situation ist die „onkologische Dosierung“ der jeweiligen Substanzen vorgesehen, d. h. 4 mg Zoledronsäure intravenös oder 120 mg Denosumab s.c., jeweils alle 4 Wochen. Die Empfehlungen basieren auf den Zulassungsstudien von Saad et al. zur Zoledronsäure und Fizazi et al. zu Denosumab [13, 14]. Die Verabreichung von 4 mg Zoledronsäure bei Patienten mit einem mCRPC reduzierte die Rate an SRE (vs. Placebo) um 11 % und verlängerte das SRE-freie Überleben. Im direkten Vergleich zwischen 4 mg Zoledronsäure und 120 mg Denosumab führte Denosumab zu einer weiteren Verlängerung des SRE-freien Überlebens beim ossär mCRPC um 3,6 Monate (Median 20,7 Monate Denosumab vs. 17,1 Monate Zoledronsäure). Kumulativ wurden fast 100 SRE weniger in der Denosumab Gruppe im Beobachtungszeitraum registriert.

Die Zulassungen beider Substanzen erlauben offiziell auch einen Einsatz im Falle eines ossären mHSPC. Jedoch gibt es keine Empfehlungen zur SRE-Prävention im mHSPC in der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom. Diese Zurückhaltung ist den potenziellen Nebenwirkungen der Substanzen wie Kiefernekrose, Nierenschädigung oder Hypo-

kalziämie bei gleichzeitig nicht ausreichender Studienlage geschuldet. In einer prospektiv randomisierten Studie der CALGB wurde 680 Patienten mit einem mHSPC 1:1 randomisiert in eine sofortige Gabe von Zoledronsäure i.v. alle 4 Wochen vs. Placebo. Beim einem mCRPC-Progress wurden dann alle Patienten open-label mit Zoledronsäure (zur SRE-Pävention) behandelt. Interessanterweise war die frühe Gabe von Zoledronsäure nicht mit einer relevanten Verzögerung von SRE im Vergleich zur Placebogruppe assoziiert (mediane Zeit bis zum SRE von 31,9 Monaten vs. 29,8 Monate,  $p = 0,39$ ). Dafür traten mehr Grad 3 Kieferosteonekrosen in der Verumgruppe auf (3,2 % vs. 1,9 %)

**Zusammenfassend** geht das Auftreten von SRE mit einer erheblichen

Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten mit einem mCRPC einher. Nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sollte die Gabe von Denosumab 120 mg s.c. oder Zoledronsäure i.v., jeweils alle 4 Wochen zur Osteoprotektion und Abwendung von SRE integraler Bestandteil der Systemtherapie sein. Patienten mit einem mHSPC sollten wiederum nicht mit einer Osteoprotektion in der „onkologischen Dosierung“ aufgrund von fehlenden Daten beginnen, da durch die längere Exposition höhere Raten unerwünschter Ereignisse wie Grad 3 Kiefernekrose einer fehlenden Wirksamkeit in Bezug auf die SRE-Prophylaxe gegenüberstehen.



Literatur unter  
[www.uroforum.de](http://www.uroforum.de)



Holen Sie sich Ihre  
**CME-Punkte** unter  
[cme.mgo-fachverlage.de](http://cme.mgo-fachverlage.de)

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. Thomas Steuber  
Martini-Klinik, Prostatakrebszentrum  
am Universitätskliniken  
Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

Prof. Dr. med.  
Thomas Steuber

