

Zoledronat bei metastasiertem Prostatakarzinom

Schutz vor Knochenkomplikationen

Knochenmetastasen führen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom zu Komplikationen wie Frakturen, Schmerzen, Spinalkompressionen und Hyperkalzämie. Das Imidazol-Bisphosphonat Zoledronat (Zometa®) eröffnet dem Urologen eine gute Möglichkeit zur Verbesserung der Lebensqualität seiner onkologischen Hochrisikopatienten. Kurze Infusionen in drei- bis vierwöchigen Abständen verringern das Risiko skelettaler Komplikationen durch die Metastasen.¹

Rund zwei Drittel der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom entwickeln im Verlauf der Erkrankung Knochenmetastasen. Denn im Knochen finden die Tumorzellen, nachdem ihnen das Eindringen in das Gefäßsystem gelungen ist, geradezu ideale Wachstumsbedingungen, erklärte Professor Dr. Franz Jakob, Endokrinologe aus Würzburg, auf einem Symposium im Rahmen des *Urologenkongresses* in Wiesbaden. Unmittelbar nach ihrer Ansiedlung im Knochengewebe kommuniziert die Tumorzelle intensiv mit den beiden wichtigsten Zelltypen des Knochens, den Osteoklasten und den Osteoblasten, um die Aktivität dieser Zellen für ihr eigenes Überleben auszunutzen. Die Osteoklasten sind Abkömmlinge von Makrophagen. Ihre Aufgabe besteht darin, den Knochen zu resorbieren und somit „altes Material“ zu entsorgen. Für die Auffüllung der so entstandenen Resorptionslakunen sind die Osteoblasten verantwortlich. Sie sezernieren eine organische Matrix, die dann sekundär verkalkt. Normalerweise stehen Knochenabbau und Knochenaufbau in einem Gleichgewicht, das sich aber bei älteren Menschen – so auch bei Männern mit sinkendem Testosteronspiegel – zu Gunsten des Abbaues verschiebt.

Wie bestimmt nun der Tumor das Geschehen im Knochen? Tumorzellen produzieren Substanzen, die entweder nur die Osteoklasten oder auch die Osteoblasten stimulieren. Zu diesen Tumorsekretionsprodukten gehören Prostaglandine, Zytokine und der RANK-Ligand. Wenn die Osteoklasten aktiviert werden, legen sie Knochenmatrix frei. Diese ist reich an Wachstumsfaktoren. Der Tumor bedient sich also der physiologischen Mechanismen der Knochenauflösung, um sich Platz und eine Ernährungsgrundlage zu schaffen, erklärte Prof. Jakob. Infolge der exzessiven osteoklastischen Umbauprozesse, die im Sinne eines „Circulus vitiosus“ durch die Sekre-

tionsprodukte der wachsenden Knochenmetastase aufrechterhalten werden, kann es zu Osteolyse, Kompressionsfrakturen, pathologischen Frakturen und tumorbedingter Hyperkalzämie kommen.

Zusätzlich zu den knochenabbauenden Osteoklasten kann der Tumor aber auch die Osteoblasten stimulieren. Die knochenaufbauende Tätigkeit dieser Zellen erfordert jedoch zuvor einen durch die Osteoklasten vermittelten Knochenabbau. Unter Einwirkung des Tumors aktivieren die Osteoblasten nun die Osteoklasten. Beide, Tumorzellen und Osteoblasten, profitieren sodann von dem aus der Knochenmatrix freigesetzten Kalzium und den Wachstumsfaktoren – eine Symbiose par excellence!

Weniger Lebensqualität, kürzeres Überleben

Neben den rein osteolytischen Knochenmanifestationen kann es also auch zu einer gemischt osteoblastisch-osteoklastischen Metastasierung kommen. Die Knochensubstanz, die dabei gebildet wird, ist minderwertig. Der Knochen wird spröde und brüchig. Frakturen und starke Schmerzen sind die Folgen.

Knochenprobleme bei Prostatakarzinom können allerdings nicht nur durch Skelettmetastasen entstehen, sondern auch durch die Androgenprivation. Laut Professor Dr. Hans-Udo Eickenberg, Urologe

in Bielefeld, kommt es unter der hormon-ablativen Therapie zu dramatischen Veränderungen am Knochen. Je länger die Behandlung dauert, umso schwerwiegender sind diese Veränderungen. Die Knochendichte von Männern unter Androgenentzug nimmt signifikant ab. Gleichzeitig steigt die Inzidenz von Osteoporose, Frakturen und Schmerzen.

Die ossären Komplikationen beim Prostatakarzinom erhöhen die Morbidität der betroffenen Männer zusätzlich zu ihrer Grunderkrankung und verschlechtern ihre Lebensqualität erheblich. Ausserdem können die Knochenmanifestationen das Überleben bei Prostatakrebs verkürzen, wie unlängst publizierte Daten belegen.² Das Ausmass der Knochenmetastasen ist nach Prof. Eickenberg ein Marker für das Überleben der Patienten.

Untersuchung auf Knochenmetastasen – ab wann?

- bei Schmerzen
- in der Primärdiagnostik vor kurativer Therapie
 - PSA-Wert 10 ng/ml
 - Gleason-Score 8
 - cT3
- beim PSA-Rezidiv
 - Schmerzen, PSA \geq 7 ng/ml³

Knochenmetastasen – wie vorgehen?

Knochenmetastasen treten nach Privatdozent Dr. Andreas Kurth, Orthopäde aus Frankfurt, überwiegend dort auf, wo der Knochenstoffwechsel hoch ist, insbesondere

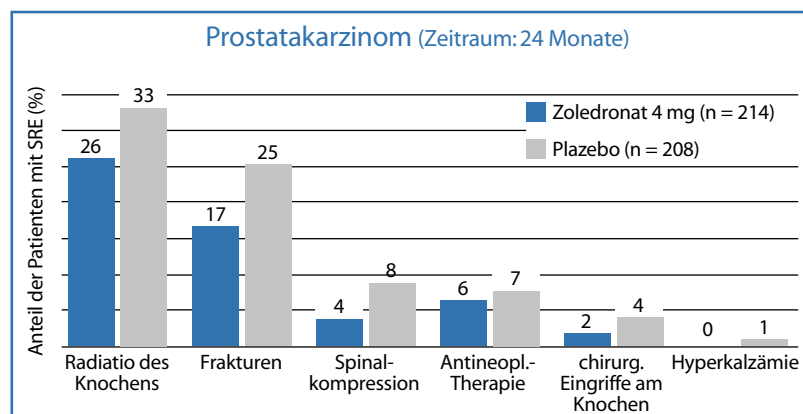


Abbildung 1: Reduktion der Skelettkomplikationen unter Zoledronat.⁴

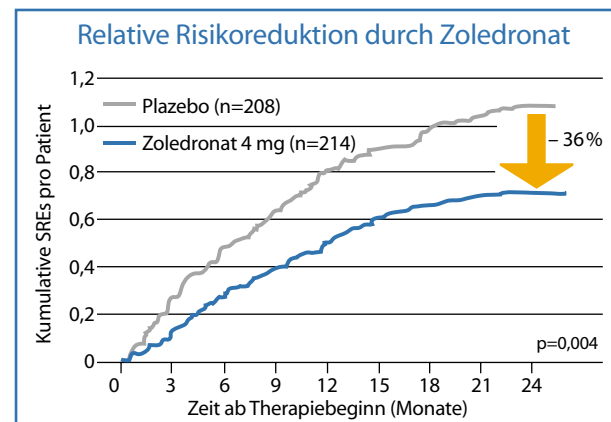


Abbildung 2: Der Schutz vor Skelettkomplikationen (SRE = Skeletal Related Events) wird im Laufe der Behandlung ausgeprägter. Nach 24 Monaten wird die Gesamthäufigkeit um 36% gegenüber Plazebo reduziert.⁵

an Wirbelsäule, Rippen, Becken und am proximalen Femur. Die Indikation zur Operation besteht bei ausgeprägter Stabilitätsgefahr an der Wirbelsäule und den Extremitäten sowie bei beginnenden neurologischen Störungen am Rückenmark. Es werden allerdings viermal mehr Patienten konservativ behandelt. Ein sinnvoller Ansatz ist die Radiatio, berichtete Professor Dr. Thomas Wiegel, Berlin. Man könne damit eine Verkleinerung der Metastasen und eine Reduktion der Schmerzen erreichen. Nicht geklärt ist der Effekt einer Chemotherapie auf die Knochenmetastasen.

Einen deutlichen Schutz vor Skelettkomplikationen kann man durch die intravenöse Gabe des Imidazol-Bisphosphonats Zoledronat erreichen, so der Dresdner Urologe Professor Dr. Manfred Wirth. In einer Phase-III-Studie erhielten 600 Männer mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom Zoledronat (4 mg, alle drei Wochen als 15-minütige Infusion) oder Plazebo. Den Effekt des Bisphosphonats im Vergleich zu Plazebo auf alle Skelettkomplikationen, die in dieser Studie beobachtet wurden, zeigt Abbildung 1. Nach 24 Monaten hatten 49% der Patienten in der Plazebogruppe mindestens eine Knochenkomplikation entwickelt, aber nur 38% in der Verumgruppe. Zoledronat verzögerte das Auftreten der ersten ossären Ereignisse um mehr als fünf Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate. Der Vorteil der Substanz zeigte sich schon innerhalb des ersten Monats.⁴

Mit der Zeit wurde der Knochenschutz sogar noch ausgeprägter (Abbildung 2). Eine Multiple-Event-Analyse ergab, dass Zoledronat das Gesamtrisiko für die Entwicklung von Knochen-

komplikationen signifikant um 36% reduziert. Über die gesamte Studiendauer kam es zu einer signifikanten Schmerzlinderung.⁵

Wie wirkt Zoledronat am Knochen?

Zoledronat bindet mit hoher Selektivität im Knochengewebe und hemmt die Osteoklastenaktivität und somit die übermäßige Knochenresorption. Davon profitieren Patienten mit rein osteolytischen Knochenmanifestationen und diejenigen mit gemischt förmigen Metastasen, erklärte Prof. Jakob. Wenn man nämlich die Osteoklasten hemme, entziehe man sowohl dem Tumor als auch den Osteoblasten die Wachstumsfaktoren aus der Knochenmatrix. Die unkontrollierte Produktion minderwertiger Knochensubstanz komme zum Erliegen; der Knochen werde geschützt.

Nach Empfehlung der WHO sollen alle hormonrefraktären Patienten mit Knochenmetastasen langfristig Zoledronat erhalten.⁶ Bei Nachweis eines Knochendichteverlustes unter Androgenentzug sind Bisphosphonate indiziert, so Prof. Wirth.

Referenz:

- ¹ Arzneimittel Kompendium der Schweiz 2005
- ² Oeffelein MG et al., Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J* 2002; 168: 1005–1007
- ³ Med Review 12/2004, 5. Jahrgang, S. 15. Den Knochen nicht vergessen: Bei Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms mit Zometa behandeln.
- ⁴ Saad F 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
- ⁵ Major P et al., Multiple event analysis of zoledronic acid trials in patients with cancer metastatic to bone, ASCO 2003, Chicago, USA, Abstr. 3062
- ⁶ Consensus guidelines: The use of IV bisphosphonates in the management of bone complications for patients with advanced prostate cancer, *The American Journal of Urology Review*, 2004, 2(2), Suppl. 2