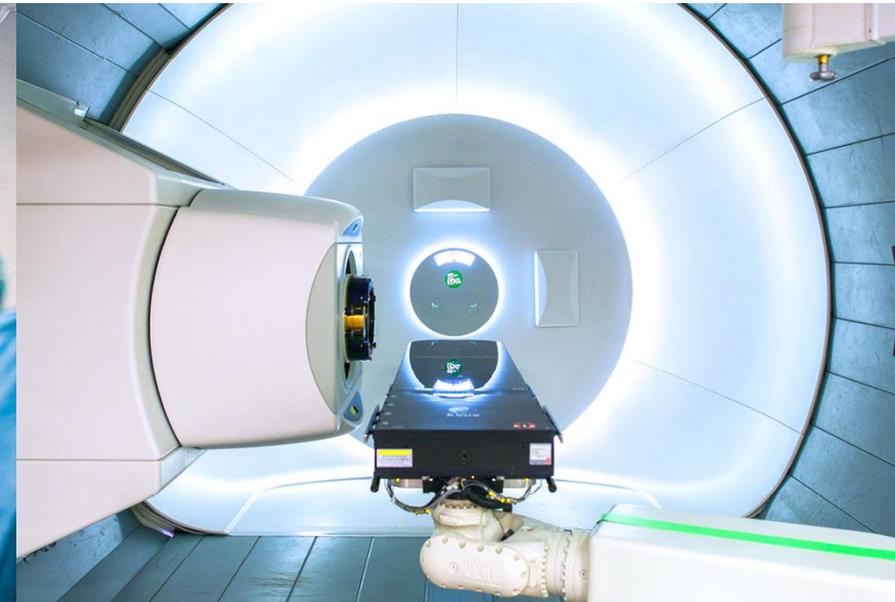




UROlogisch! 2/2021

Osteoprotektive Substanzen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Prof. Dr. Christian Thomas



Indikationen für den Einsatz von Osteoprotektiva bei Prostatakarzinompatienten

- Ossär metastasiertes Kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom

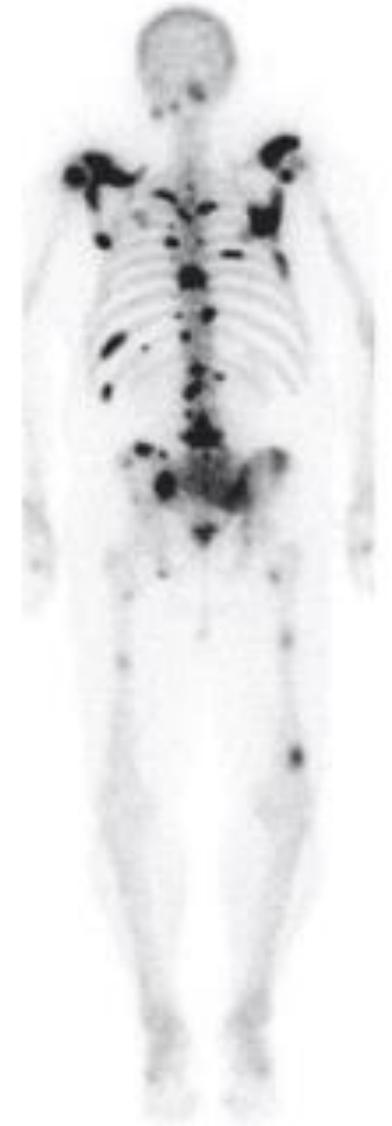
⇒ Verhinderung von Komplikationen am Knochen

- Fortgeschrittenes nicht-metastasiertes Prostatakarzinom

⇒ Vermeidung einer Osteoporose

Das ossär metastasierte Prostatakarzinom

- Etwa 90% aller metastasierten Prostatakarzinome weisen im Verlauf Knochenmetastasen auf
- Etwa jeder zweite Patient mit Knochenmetastasen entwickelt Knochenkomplikationen
- Knochenkomplikationen, sogenannte „Skelettal Related Events (SRE)“ äußern sich durch
 - pathologische Frakturen
 - Rückenmarkskompression
 - Knochenschmerz mit Indikation zur Radiatio
 - orthopädische Operationen



Zugelassene Osteoprotektiva in der Behandlung des Prostatakarzinoms

Zoledronsäure
i.v.

Denosumab
s.c.

- Ab wann?
- Was?
- Wie oft?

Zoledronsäure (intravenös)

- Bisphosphonate, daß die Aktivität von Osteoklasten hemmt
- Hierdurch Reduktion des Verlustes an Knochensubstanz
- Zudem wird die aus den Knochen freigesetzte Calciummenge im Blut verringert
- Hypokalziämie und Entstehung einer Osteonekrose sind besonders relevante Risiken
- Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung erforderlich:
 - GFR > 60 4,0mg
 - GFR 50–60 3,5mg
 - GFR 40-50 3,3mg
 - GFR 30–40 3,0mg
 - GFR<30 Kontraindikation
- Calciumkontrolle vor jeder Gabe empfohlen
- Zwei Wochen nach Erstgabe sollte eine Calciumkontrolle erfolgen
- Kontrolle und ggf. Sanierung des Zahnstatus vor Erstgabe erforderlich

Denosumab (subkutan)

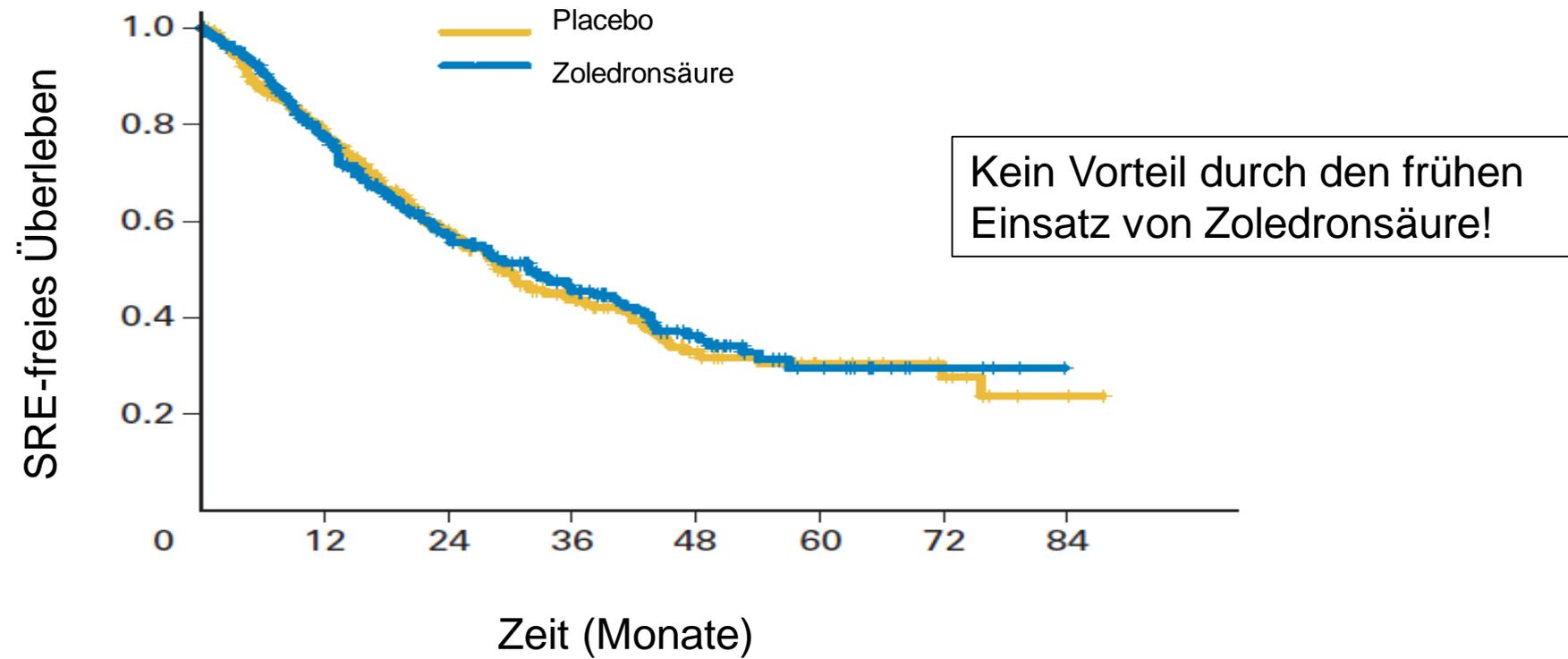
- Gegen RANKL gerichteter monoklonaler Antikörper (IgG2)
- Hierdurch wird RANK gehindert, Osteoklasten und deren Vorläuferzellen zu aktivieren
- Dadurch Inhibierung von Bildung, Funktion und Überleben der Osteoklasten
- Hypokalziämie und Entstehung einer Osteonekrose sind besonders relevante Risiken
- Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich
- Calciumkontrolle vor jeder Gabe empfohlen
- Zwei Wochen nach Erstgabe sollte eine Calciumkontrolle erfolgen
- Kontrolle und ggf. Sanierung des Zahnstatus vor Erstgabe erforderlich

Osteoprotektiva: Ab wann?

- Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) **Nein**
- Metastasiertes kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom (mCRPC) **Ja**

Osteoprotektiva bei mHSPC: Datenlage

645 Patienten mit ossär metastasiertem hormonnaiven PCa / Randomisierung Zoledronsäure 4mg/ml. vs. Placebo

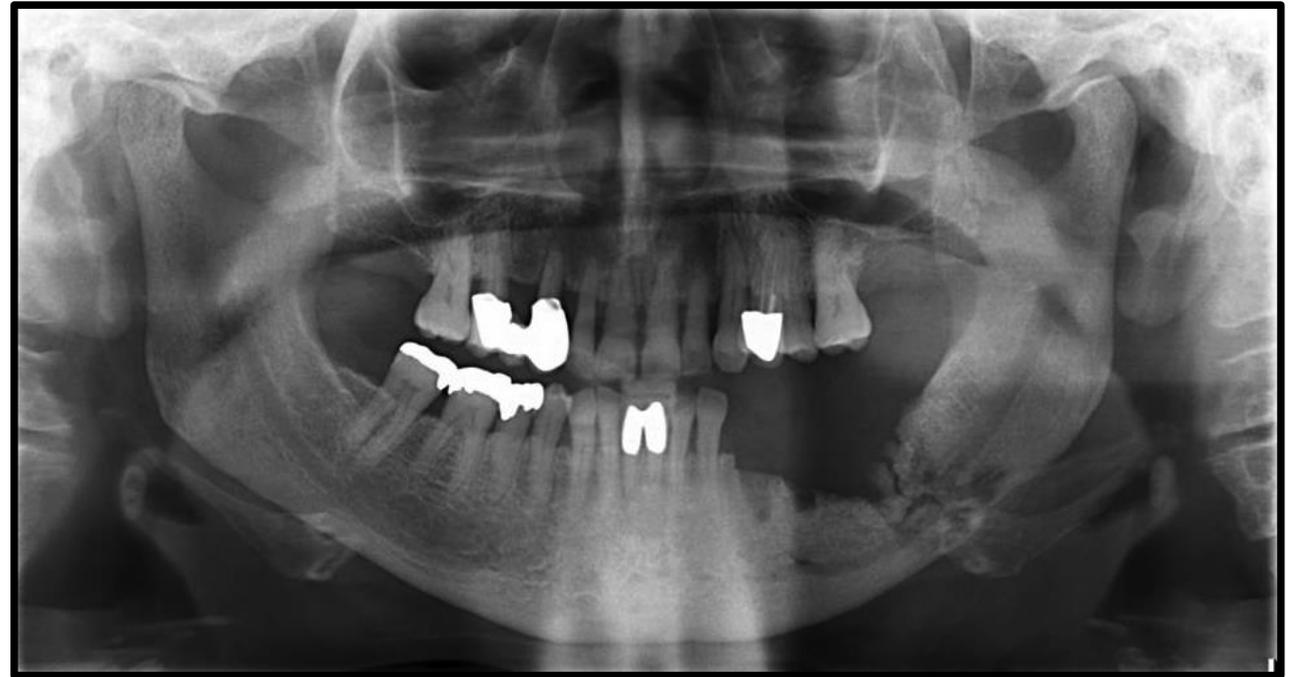


Osteoprotektiva bei mCRPC: Datenlage

Autor	Medikation	SRE-Reduktion	PCa-Stadium
Saad F, JNCI 2002	Placebo vs. Zoledronsäure 8/4mg mtl. vs. Zoledronsäure 4mg mtl.	Absolute Reduktion um 11% durch Zoledronsäure 4mg gegenüber Placebo	HRPC
Fizazi K, Lancet 2011	Zoledronsäure 4mg mtl. vs. Denosumab 120mg mtl.	Absolute Reduktion um 5% durch Denosumab gegenüber Zoledronsäure	CRPC

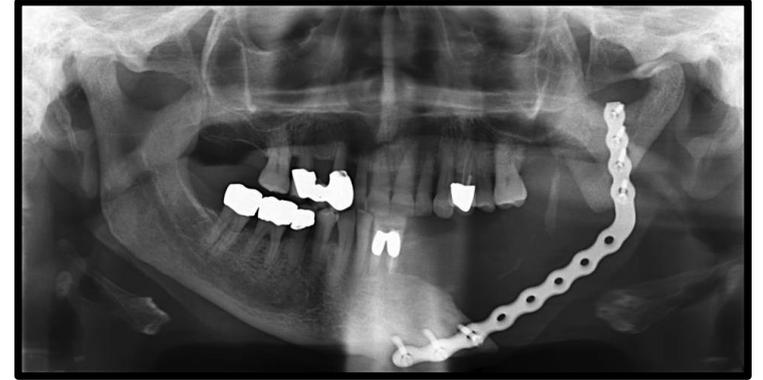
Langzeitrisiko unter Therapie mit Knochenprotektiva

Medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (MRONJ)



Abklärung des Zahnstatus vor Gabe von Osteoprotektiva zwingend erforderlich!!!

Symptome und Therapie der MRONJ



- Foetor ex ore
- Zahnlockerung
- Kieferkammfisteln
- Schwellung und Exsudation
- Schmerz
- Spontane Sensibilitätsstörung in der Unterlippe

Stadium	Beschreibung	Behandlung
1	Freiliegender nekrotischer Knochen, keine Symptome, keine Infektion	Konservativ
2	Freiliegender nekrotischer Knochen mit Symptomen und lokaler Infektion	Konservativ / Debridement
3	Freiliegender grenzüberschreitender nekrotischer Knochen mit Infektion, Schmerz und ossärer Komplikation	Operativ

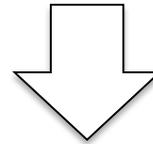
Osteonekroserisiko von Knochenprotektiva im Langzeitverlauf

Phase III-Studie

Denosumab vs. Zoledronsäure zur SRE-Reduktion bei mCRPC (n=1904)

	Denosumab	Zoledronsäure
Therapiedauer (median)	11.9m	10.2m
Osteonekrose	2%	1%

Fizazi K, Lancet 2011



Open label Denosumab für bis zu 2 weitere Jahre

	Denosumab => Denosumab (n=153)	Zoledronsäure => Denosumab (n=128)
Osteonekrose	8.2%	5.9%

Stopeck AT, Supp Care Cancer 2016

Die Entwicklung einer MRONJ ist abhängig von der Therapiedauer!

Reduktion der MRONJ durch Verlängerung des Applikationsintervalls?

Zoledronsäure 3mtl. vs. Zoledronsäure mtl. für 2 Jahre bei ossären Metastasen

1822 Patienten

- 855 Mamma-Cas
- 689 Prostatakarzinome
- 278 multiple Myelome

Primärer Endpunkt:

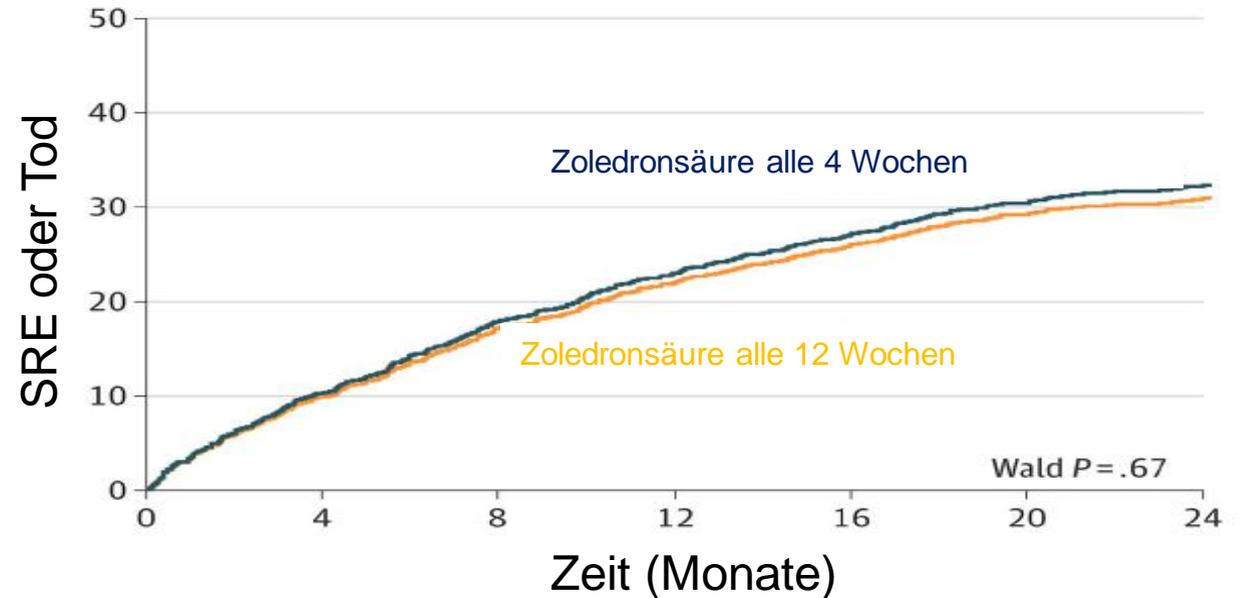
Knochenkomplikation innerhalb von 2 Jahren

Sekundäre Endpunkte:

- Osteonekrosen des Kiefers
- Niereninsuffizienz
- Anzahl Knochenkomplikationen/Jahr

Zoledronsäure 3mtl. vs. Zoledronsäure mtl. für 2 Jahre bei ossären Metastasen: Ergebnisse

Zoledronsäure	mtl.	3mtl.
SRE		
• Mamma-Ca	27%	29%
• Prostata-Ca	32%	30%
• Multipl. Myelom	26%	21%
Osteonekrose	2%	1%
Creatininerhöhung >3x ULN	1.2%	0.5%
Mittlere Anzahl SREs/Jahr	0.4	0.4



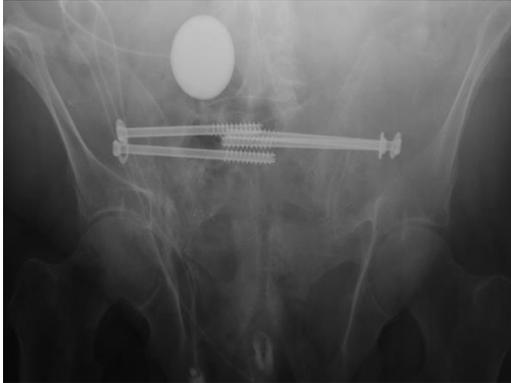
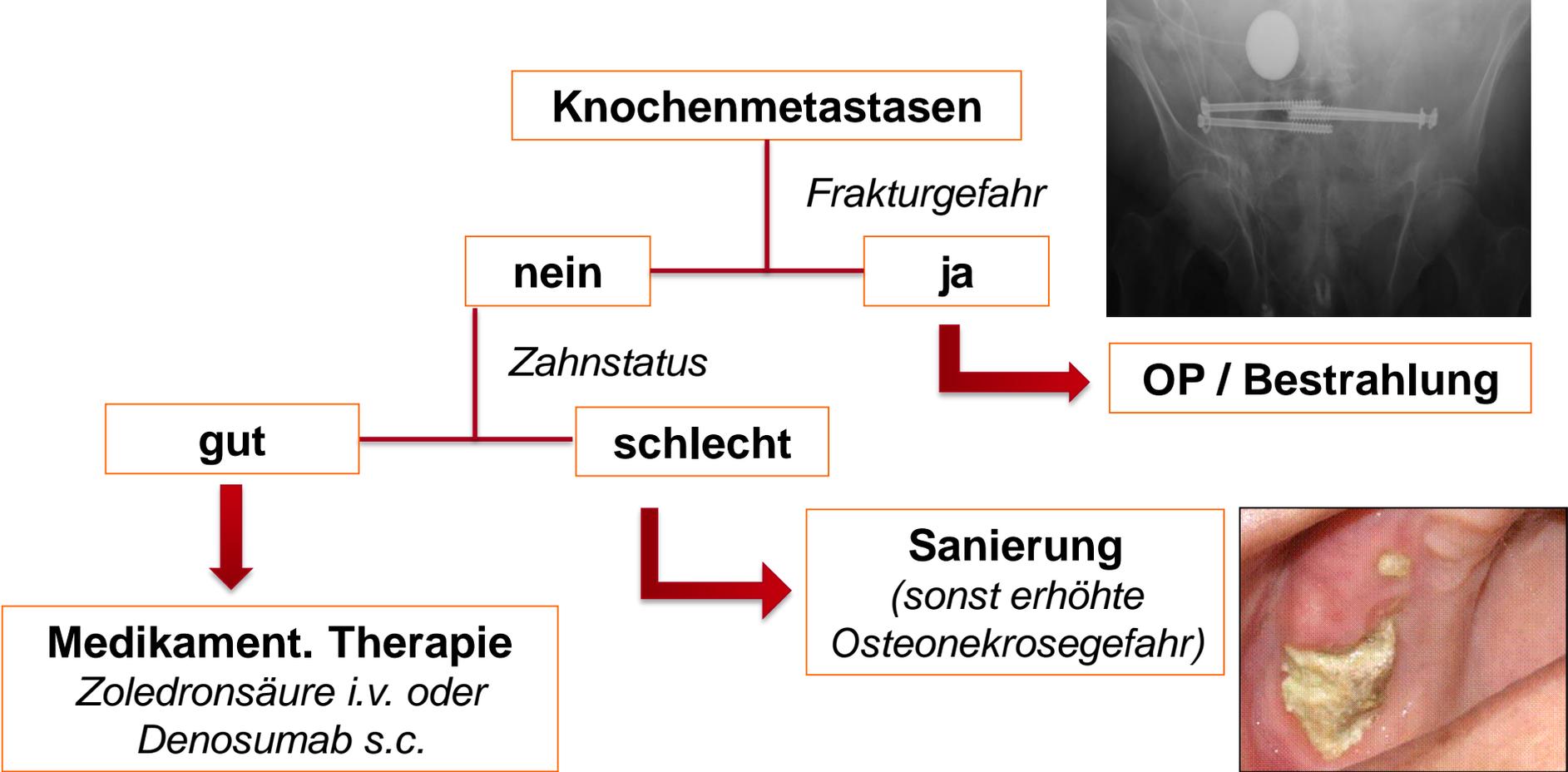
Vermeidung von SREs:

Zoledronsäure 3mtl. äquieffektiv zu Zoledronsäure 1mtl.!

CAVE: Laut Hersteller empfohlene Gabe alle 4 Wochen!!!

CAVE II: Es existieren keine vergleichbaren Daten für Denosumab!!!

Algorithmus zur Gabe von Osteoprotektiva



Indikationen für den Einsatz von Osteoprotektiva bei Prostatakarzinompatienten

- Ossär metastasiertes Kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom

⇒ Knochenstabilisierung

- Fortgeschrittenes nicht-metastasiertes Prostatakarzinom

⇒ Vermeidung einer Osteoporose

Hormontherapie und Osteoporoserisiko

- Eine Androgendeprivationstherapie
 - erhöht die Knochenresorption
 - reduziert die Knochendichte
 - erhöht das Frakturrisiko
 - orthopädische Operationen
- Osteoporose unter ADT setzt nach 6-12 Monaten ein
- Frakturrate im Mittel nach 28 Monaten

HALT-Studie: Denosumab vs. Placebo bei nichtmetastasierten PCa-Patienten unter Androgendeprivation

1468 Patienten

- Alter ≥ 70 Jahre oder niedrige Knochendichte (T score -1.0)
- 1:1 randomisiert 60mg Denosumab 2x jährlich vs. Placebo

Primärer Endpunkt:

Änderung der Knochendichte (Wirbelsäule) nach 24 Monaten

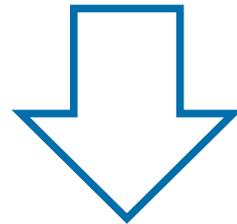
Sekundäre Endpunkte:

- Änderung der Knochendichte (Hüftkopf/Hüfte) nach 24 Monaten
- Änderung Knochendichte aller drei Lokalisationen nach 36 Monaten
- Osteoporotische Frakturen

HALT-Studie: Ergebnisse

Anstieg der Knochendichte unter Denosumab vs. Placebo

- Wirbelsäule +5.6% vs. -1.0%
- Reduktion der Wirbelkörperfrakturen nach 36 Monaten (1.5% vs. 3.9%)
- Reduktion von multiplen Knochenfrakturen nach 36 Monaten (0.7% vs. 2.5%)



- EMA-Zulassung „ zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko“ 10/2010

Einsatzmöglichkeiten von Osteoprotektiva beim Prostatakarzinom unter Systemtherapie

	Zoledronsäure	Denosumab
Prostatakarzinom nicht metastasiert unter Androgendeprivation	Gabe von 5mg 1x jährlich (bei nachgewiesener Osteoporose)	60mg s.c. 2x jährlich (zur Behandlung von Knochenschwund)
Ossär metastasiertes kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom	4mg i.v. 1x monatlich	120mg s.c. 1x monatlich

Cave: Auf eine ausreichende Substitution von Calcium und Vitamin D ist zu achten!