

Prostatakrebs-Update 2021

Knochengesundheit unter Androgendeprivationstherapie

Wir wissen weiter.

Knochengesundheit bei ADT

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) ist die Therapieform der Wahl bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, welche das Tumorstadium hemmt. Die Änderung der hormonellen Umgebung führt jedoch auch zu einer Reihe von Veränderungen im Körpermetabolismus, u.a. der beschleunigten Reduktion der Knochenmineraldichte (BMD) und damit einhergehend die steigende Gefahr für häufiger auftretende skelettassoziierte Ereignisse (SRE), Sarkopenie oder Gewichtszunahme sowie Hitzewallungen. Diese Nebenwirkungen treten häufig bereits zu Beginn der ADT auf, bei Knochendichteschwund erhöht sich im weiteren Verlauf das Frakturrisiko, insbesondere bei den Patienten mit vorhandenen Knochenmetastasen.

Knochendichtemessung

Daher ist es wichtig, das Frakturrisiko zu bestimmen (FRAX, siehe unten). Die Knochendichte sollte bei Risikopatienten während der gesamten ADT beobachtet und ggf. eine Messung bereits vor Therapiebeginn durchgeführt werden, um den Verlust der Knochendichte zu quantifizieren. Die Knochendichtemessung wird mittels Dual-Energy-X-Ray-Absorptionmetrie (DEXA) durchgeführt und ergibt den sogenannten T-Wert.

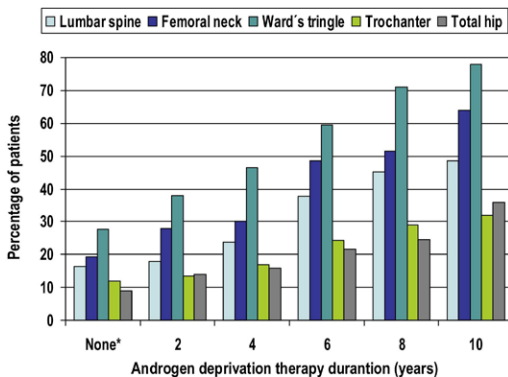


Abb.: Prävalenz von Osteoporose an verschiedenen Orten der Knochendichtemessung in Abhängigkeit der ADT-Dauer. Die Knochendichte verringert sich nicht in allen Knochen gleichmäßig, sondern am stärksten im Oberschenkelhals.¹

WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)

Mit Hilfe eines Online-Tools der WHO kann man das individuelle Frakturrisiko eines Patienten aufgrund von klinischen Risikofaktoren (Familiengeschichte Hüftfrakturen, vorhergehende Frakturen, Rauchen, Glucocorticoide, Alkoholkonsum, rheumatoide Arthritis) und der Knochenmineraldichte am Oberschenkelhals einschätzen.
www.shef.ac.uk/FRAX

¹ Morote, J. et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2007, 69: 500-504.

Propädeutik

Knochenumbau – Gleichgewicht aus Auf- und Abbau

Im normalen Knochenstoffwechsel besteht ein stetiges Gleichgewicht zwischen Knochenabbau und Knochenaufbau.

Zwei Arten von Zellen spielen die Hauptrolle im Knochenstoffwechsel:

1. **Osteoblasten** sind Zellen, die Knochen aufbauen.
2. **Osteoklasten** bewirken den Abbau der Knochensubstanz.

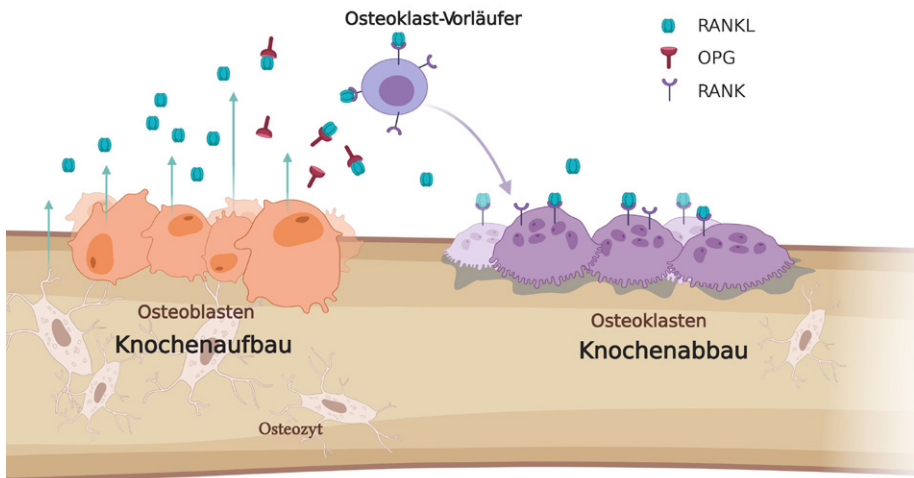


Abb.: Knochenumbau ist ein fortwährender Prozess, dabei regulieren Osteoblasten grundsätzlich die Aktivität der Osteoklasten. RANKL, freigesetzt durch Osteoblasten, aktiviert Osteoklast-Vorläuferzellen und Osteoklasten. OPG (Osteoprotegerin) wird ebenfalls durch Osteoblasten produziert und inaktiviert RANKL durch Bindung und stoppt die Osteoklastenaktivität. Das OPG/RANKL Verhältnis wird von zahlreichen Faktoren bestimmt (Hormone: Östrogen, Testosteron, Parathormon, Calcitonin u.a. und andere Faktoren: Vitamin A, C, D, mechanische Faktoren). Abbildung erstellt mit Biorender.

Knochenmetastasen bei Prostatakrebs imponieren in der Mehrzahl der Fälle in der Bildgebung als sogenannte osteoblastische Metastasen. Das Gleichgewicht zwischen Osteoblasten und -klasten ist gestört, es kommt zu einem unkontrollierten Ab- und Aufbau von Knochengewebe. Dabei werden sog. Wachstumsfaktoren freigesetzt, die die Metastasen zu weiterem Wachstum anregen. Überwiegt in diesem Prozess die überschüssige Produktion, spricht man von osteoblastischen Metastasen. Das neue Knochenmaterial ist weniger fest, die Stabilität vermindert und die Gefahr von Brüchen erhöht sich.

Strategien für die Knochengesundheit bei ADT

Lebensstiländerung für gesunde Knochen

Durch eine Calcium- und Vitamin-D-reiche Ernährung und körperliche Bewegung kann der Patient selbst zur Knochengesundheit beitragen, um langfristig beschwerdefrei zu bleiben. Gezielte sportliche Betätigung übt Reize auf die Knochen aus, die den gesunden Knochenaufbau stimulieren. Physiotherapeuten können bei der Erstellung eines Osteoporose-Funktionstrainings unterstützend helfen.



Die Säulen der Prävention von SRE bei ADT

Ernährung

- Vitamin D: 800 I.E. täglich
- Calcium: 1000 mg täglich
- Reduzierter Alkoholkonsum
- ≥ 1.2 g hochwertiges Protein/kg Körpergewicht pro Tag

Pharmacotherapie

- Denosumab
(monoclonaler Antikörper)
- Bisphosphonate

Rauchstopp

Sportliche Betätigung

- Krafttraining und Impact Training (Sprünge, Hüpfen, Seilspringen etc.)
- Spezielle Physiotherapie
- *Patienten mit Knochenmetastasen*: moderate, regelmäßige körperliche Betätigung nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt

Antiresorptive Therapie zur Prävention von SREs

Zur Prävention skelettaler Komplikationen (SRE) werden insbesondere bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom Inhibitoren des Knochenabbaus eingesetzt, wie der monoklonale Antikörper Denosumab oder auch bei guter Nierenfunktion Bisphosphonate – hierbei vornehmlich Zoledronsäure. Beide Medikamente werden empfohlen. Mit Denosumab konnte in der kastrationsrefraktären Situation gezeigt werden, dass die Zeit bis zum ersten SRE länger ist als beim Einsatz von Zoledronsäure.² Bei der systemischen Behandlung von kastrationsresistenten Prostatakrebs mit Knochenmetastasen sollte bei fehlenden Kontraindikationen also auch immer der Einsatz von Denosumab mit dem Patienten besprochen werden.³

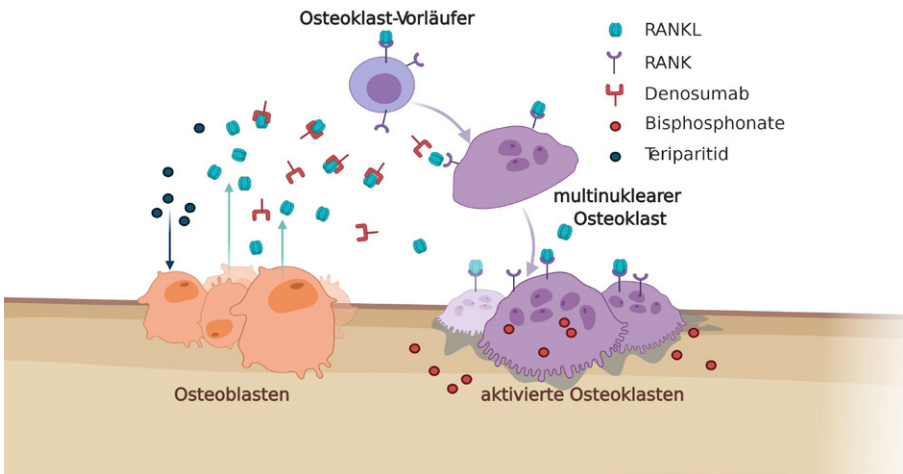


Abb.: Angriffspunkte der Pharmacotherapie bei Osteoporose. Während Teriparitid (Parathormon) die Aktivität der Osteoblasten steigert, reduzieren andere Wirkstoffe (Denosumab, Bisphosphonate) die Osteoklastenaktivität oder -reifung. Abbildung erstellt mit Biorender.

Risiken osteoprotektiver Substanzen

Die Behandlung mit einer antiresorptiven Therapie ist mit potenziellen Risiken wie Nierenfunktionsstörungen (Zoledronsäure) bzw. Kieferosteonekrosen und Hypokalzämie vergesellschaftet. Vor Beginn einer solchen Therapie ist immer eine zahnärztliche Untersuchung sowie regelmässige Laboruntersuchungen der Nierenwerte und des Calciums notwendig.

² Fizazi, K. et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration resistant prostate cancer: a randomised, double blind study. The Lancet 2011, 377: 813–8223.

³ Saad, F. et al. The role of bisphosphonates or denosumab in light of the availability of new therapies for prostate cancer. Cancer treatment reviews 2018, 68: 25–37.

Erhaltung der Knochen

Interdisziplinäre Schweizer

Androgende
Geplant

Allgemeine E
Rauchstopp, körperliche Aktivität, gesunde Ernährung und gesundes Gewicht

Alleinige ADT Therapie

Hormon-naives Stadium

Abschätzung des individuellen
Osteoporose-Risikos mittels FRAX-Score

>20%
Frakturwahrscheinlichkeit
und/oder
>3% für Hüfte

<20%
Frakturwahrscheinlichkeit
und <3% für Hüfte

Knoch

T-Score über
-1.0

Keine an
DEXA-

Antiresorpt

Zu beachten bei antiresorptiver Therapie:

Bei Denosumab und Bisphosphonaten den Calcium-Spiegel im Serum überwachen und mit Vitamin D und Calcium (zur Schlafenszeit) supplementieren (Prävention Hypokalzämie).

Knochengesundheit bei ADT – aktuelle Konsensempfehlung*

Androgenprivatation (ADT)

> 6 Monate

Empfehlungen:

Substitution von Calcium (1000 mg/Tag) und Vitamin D3 (800 Einheiten/Tag)

Kombinierte antihormonelle Therapien oder ²²³Radium oder bei Risikofaktoren

(Knochenanamnese, Rauchen, erhöhter Alkoholkonsum, vorbestehende Steroidtherapie,...)

Hormon-naives Stadium

oder

Kastrationsresistentes Stadium mit Knochenmetastasen

Knochendichtemessung (DEXA)

T-Score unter
-1.0

Antiresorptive Therapie,
Verlauf in 2 Jahren

Antiresorptive Therapie mit Denosumab (2x jährlich, 60 mg)
oder Bisphosphonaten erwägen

Antiresorptive Therapie mit Denosumab
(120 mg alle 4 Wochen) oder Bisphosphonaten**

* Templeton et al., Forum Med Suisse. 2020, 20:718-723

** Empfehlung der European Association of Urology und der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V.

Zur Prävention von Kieferosteonekrosen vor der Gabe von Bisphosphonaten und Denosumab:

- zahnärztliche Untersuchung bei Therapiebeginn
- Unterweisung und Motivation zu überdurchschnittlicher Mundhygiene

Kontakt

Haben Sie Fragen, Anregungen oder möchten Sie sich mit uns über einen Patienten austauschen?

Wir freuen uns auf ein Gespräch!



Klinik für Urologie

Daniel Eberli,
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich

+41 44 255 54 40
daniel.eberli@usz.ch
www.urologie.usz.ch



Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie

Anja Lorch, Prof. Dr. med.
Rämistrasse 100
8091 Zürich

+41 44 255 21 54
anja.lorch@usz.ch
www.haematologie-onkologie.usz.ch

**Comprehensive
Cancer Center Zürich**
Universitätsspital Zürich
+41 44 255 44 00
cancercenter@usz.ch

Folgen Sie dem USZ unter



Mit freundlicher Unterstützung

