

Prostatakarzinom:

Androgendeprivation greift die Knochen an

RANK-Liganden-Inhibitor Denosumab korrigiert falsche Weichenstellung im Knochenstoffwechsel

Die Effizienz einer Androgendeprivationstherapie (ADT) beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom steht ausser Frage, doch geht sie mit einem rasch einsetzenden, klinisch relevanten Knochenverlust und einem erhöhten Frakturrisiko einher. An einem von Amgen veranstalteten Symposium diskutierten Experten die Rolle von Denosumab, das in der Lage ist, den pathologischen Knochendichteverlust zu bremsen und die Frakturrate zu senken.

Prostatakarzinompatienten unter einer ADT weisen ein hohes Risiko für Knochenverlust und Frakturen auf, was jedoch bis heute unterschätzt wird. Denn die beschleunigte Abnahme der Knochendichte verläuft unspektakulär und unbemerkt. Daher wird häufig erst reagiert und interveniert, wenn sich Komplikationen bemerkbar machen. Dieser Verlauf darf jedoch nicht zur Bagatelisierung dieser Nebenwirkung führen, da immerhin 1 von 5 Prostatakarzinompatienten mit multiplen Dosen einer ADT innerhalb von vier Jahren nach Diagnosestellung eine Fraktur erleiden wird, so die Expertenschätzung; das Risiko ist um 54 Prozent höher als bei Patienten ohne ADT.

EAU-Guidelines zur Vermeidung von Knochenverlusten unter ADT

Die europäische Urologen-Fachgesellschaft hat die Problematik erkannt und entsprechende Empfehlungen ausgearbeitet. Bevor bei einem Prostatakarzinompatienten mit einer Langzeit-ADT begonnen wird, sollten Vorkehrungen zur Verringerung des Osteoporoserisikos getroffen werden:

- folgende *Lifestylemassnahmen* werden empfohlen: erhöhte körperliche Aktivität, Rauchstopp, höchstens mässiger Alkoholkonsum und bei Bedarf eine Gewichtsnormalisierung
- *Knochendichtemessung* durchführen
- bei einem T-Score < -2,5 sowie bei einem T-Score < -1,0 in Verbindung mit weiteren Risikofaktoren sind *frühzeitig therapeutische Massnahmen* zur Osteoporose- und Frakturprävention indiziert.

Da nicht überall die Möglichkeit einer Knochendichtemessung gegeben ist, kann man ersatzweise aus Anamnese und Risikofaktoren das individuelle Gefährdungspotenzial abschätzen.

Die wichtigsten Risikofaktoren für Knochenverlust und Frakturen:

- vorangegangene atraumatische Fraktur
- geplante Langzeit-ADT
- niedrige Knochendichte
- Alter > 70 Jahre
- Familienanamnese mit osteoporotischen Frakturen
- Raucheranamnese
- niedriger BMI
- Therapie mit Steroiden.

Spektrum der Knochenerkrankungen bei Patienten mit Prostatakarzinom

Professor Dr. Marc Colombel, Lyon, wies darauf hin, dass das Skelett die am weitesten verbreitete Metastasenlokalisation beim Prostatakarzinom darstellt. Bei 65 bis 75 Prozent dieser Patienten entwickeln sich im Verlauf Knochenmetastasen oder andere Knochenläsionen. Darüber hinaus besteht bei Patienten mit Knochenmetastasen ein hohes Risiko für skelettbezogene Ereignisse (skeletal-related events, SRE) – gemeint sind damit pathologische Frakturen, Wirbelkörperbrüche, Spinalkanalkompression oder auch chirurgische und radiotherapeutische Massnahmen zur Verhütung oder Behandlung von Knochenkomplikationen. Ohne gezielte therapeutische Intervention muss man bei fast der Hälfte der Prostatakarzinompatienten mit Knochenmetastasen mit einem SRE rechnen, so der französische Urologe.

Diese SRE sind nicht nur mit einer hohen Morbidität belastet – mit Beeinträchtigung von Mobilität, Selbstständigkeit und Lebensqualität, sondern sie erhöhen auch das Mortalitätsrisiko. Das alles spricht dafür, sämtliche Möglichkeiten zur Erhaltung der Knochensubstanz auszuschöpfen. Denosumab, der erste Inhibitor des RANK-Liganden (RANK-L), hat sich in zulassungsrelevanten

Studien bewährt: Der vollhumane monoklonale Antikörper wirkt dem Knochendichteverlust entgegen und senkt auf diese Weise das unter antiandrogener Hormontherapie erhöhte Frakturrisiko.

Denosumab korrigiert das gestörte Gleichgewicht im Knochenremodeling

Erst in jüngster Zeit hat man die komplexen Mechanismen verstanden, die unter physiologischen Bedingungen den Knochenstoffwechsel steuern – und unter pathologischen Gegebenheiten entgleisen lassen. Nur wenn sich die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten die Waage hält, kann das Remodeling ohne Substanzverlust ablaufen. Tumorzellen setzen Mediatoren frei, welche die Osteoblasten zur vermehrten Freisetzung von RANK-L anregen, der seinerseits für die Umwandlung von Präosteoklasten in Osteoklasten verantwortlich ist. Da die Überaktivität der Osteoklasten durch die Osteoblasten nicht mehr kompensiert werden kann, kommt es zum Knochenverlust. Gleichzeitig setzen Osteoklasten bestimmte Wachstumsfaktoren frei, von denen die Tumorzelle profitiert. Der Circulus vitiosus ist perfekt.

Denosumab bindet an den RANK-L und zieht ihn aus dem Verkehr; dadurch werden die Überproduktion von Osteoklasten unterbunden und die Stimulation des Tumorzellwachstums gebremst.

Denosumab hemmt den Knochenverlust und senkt die Frakturrate

Das klinische Studienprogramm für die Zulassung von Denosumab umfasst mehr als 20 000 Patienten, dies erläuterte Professor Bertrand Tombal (Leuven). Er präsentierte die Resultate der plazebokontrollierten HALT-Studie (Hormone AbLation Therapy), an der 1468 Männer mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom unter ADT beteiligt waren. Sie wurden über 3 Jahre – im Abstand von 6 Monaten – mit subkutanen Injektionen von 60 mg Denosumab behandelt. Nach 24 Monaten hatte Denosumab die Knochendichte an Wirbelsäule, Schenkelhals und Hüfte

Take Home Message

- Denosumab blockiert den RANK-Liganden und korrigiert die falsche Weichenstellung im Knochenstoffwechsel von Prostatakarzinompatienten unter ADT.
- Unter Denosumab kommt es bei diesen Patienten zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte verglichen mit Plazebo.
- Der RANK-Ligand-Inhibitor reduziert signifikant das Frakturrisiko und senkt die frakturassoziierte Mortalität.
- Die zweimal jährlich vorgenommene s.c.-Injektion in Verbindung mit dem günstigen Verträglichkeitsprofil erlaubt eine unkomplizierte Therapie.

vs. Plazebo signifikant erhöht. Ausserdem liess sich nach 12, 24 und 36 Monaten eine signifikante Reduktion der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen feststellen. Nach 36 Monaten hatte sich dieses Risiko vs. Plazebo um 62 Prozent verringert. Doch nicht nur die Morbidität konnte signifikant gesenkt werden, sondern auch die Mortalität: Nach 36 Monaten wiesen die Patienten mit vorbestehenden vertebralen Frakturen eine höhere Mortalitätsrate auf, so der belgische Experte. Durch Denosumab konnte die Mortalitätswahrscheinlichkeit von Patienten mit bei Studienbeginn dokumentierten Wirbelkörperfrakturen um 36,9 Prozent gesenkt werden. Inzidenz und Art der Nebenwirkungen in der Verumgruppe waren vergleichbar mit denjenigen unter Plazebo.

Renate Weber

Interessenlage:

Die Berichterstattung wurde von der Firma Amgen unterstützt.

Symposium

NEWS FLASH: RANK Ligand inhibitor reduces the risk of fracture in men receiving ADT. Sponsor: Amgen