

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Management von Patienten mit
Knochenmetastasen in der Praxis -
was ist möglich und was ist
sinnvoll?**

Remzi M, Bachner M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2012; 19 (Sonderheft

1) (Ausgabe für Österreich), 6-8

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Management von Patienten mit Knochenmetastasen in der Praxis – was ist möglich und was ist sinnvoll?

M. Remzi, M. Bachner

„Die Skelettmetastasierung stellt für die meisten Tumorpatienten eine Katastrophe dar. Sie führt nicht nur zu zunehmenden Schmerzen, Frakturen, Spinalkompression und Hyperkalzämie, sondern bedeutet auch das Vorliegen eines unheilbaren Krankheitsstadiums.“

Gregory R. Mundy

Nach: Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. Cancer 1997; 80: 1546–56.

■ Einleitung

Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestehen bei 1–5 % der Patienten mit Prostatakarzinom Knochenmetastasen, 15–30 % der kurativ behandelten Patienten und 65–76 % der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom entwickeln diese im Krankheitsverlauf [1]. Knochenmetastasen verringern nicht nur die Lebensqualität, sondern sind auch mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert [2].

Das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom liegt bei 40 Monaten [3]. Ein entsprechendes Management zur Prävention von Knochenkomplikationen macht daher, wie Dr. Mark Bachner, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, und Doz. Dr. Mesut Remzi, KH Korneuburg, im Rahmen ihrer Vorträge darlegten, einen entscheidenden Unterschied. Denn „skeletal-related events“ (SRE) als Folge von Knochenmetastasen hinauszuzögern bedeutet, die Lebensqualität der Patienten maßgeblich zu verbessern.

Bei den Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms handelt es sich primär um osteoblastische Metastasen, die so-

wohl mit einer erhöhten Aktivität von Osteoblasten als auch von Osteoklasten assoziiert sind. Denn der Tumor selbst bildet Mediatoren und Wachstumsfaktoren, die zu einer Aktivierung der Osteoblasten führen. Diese induzieren über vermehrte Expression von RANK-Ligand eine Überexpression der Osteoklasten, welche wiederum vermehrt Osteoblasten aktivieren.

■ Folgen von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind in hohem Maße mit Schmerzen verbunden (80 %) und können pathologische Frakturen (9 %), Querschnittslähmung (6 %), Wirbelsäulenimpaktionsfrakturen (18 %) und Immobilität (60 %) nach sich ziehen [4]. Als Studienparameter haben sich mittlerweile die erwähnten SRE etabliert. Dazu zählen Bestrahlung aufgrund von Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, neurologische Symptomatik und operative Eingriffe am Knochen. Eine Progression von Knochenmetastasen ist definitionsgemäß kein SRE, da eine Therapie nicht darauf abzielt, die Progression zu verhindern, sondern Komplikationen hinauszuzögern.

SRE sind durchaus häufige Ereignisse. Im Placebo-Arm einer kontrollierten Studie benötigten 29 % der Patienten mit hormonrefraktärem, kastrationsresistentem metastasiertem Prostatakarzinom über einen Zeitraum von 15 Monaten eine Bestrahlung aufgrund von Knochenschmerzen und 3 % einen operativen Eingriff am Knochen; 22 % entwickelten eine pathologische Fraktur und 7 % eine neurologische Symptomatik (Abb. 1) [5].

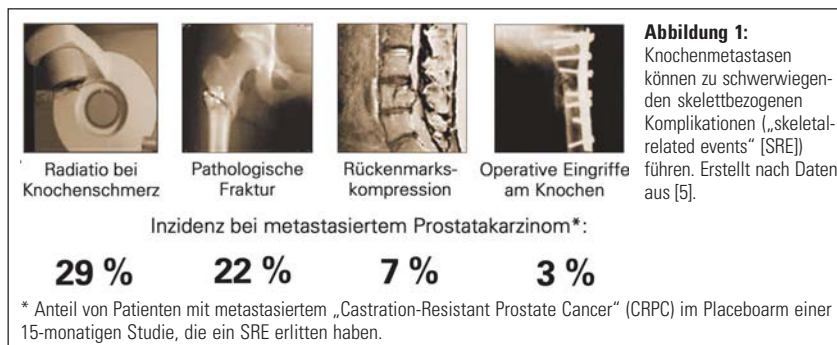
■ Bildgebende Diagnostik und Labormarker

Klinisch relevant ist, dass 20 % der Patienten mit Knochenmetastasen asymptomatisch sind und sich umgekehrt nur in der Hälfte der Regionen, wo Knochenschmerzen auftreten, tatsächlich Metastasen finden [6].

Bildgebung

Die bildgebenden Verfahren sind nicht nur wesentliche Hilfsmittel für die Diagnose und das Staging von Knochenmetastasen, sondern auch für die Behandlungsplanung und die Verlaufskontrolle.

Mit dem konventionellen Skeletttröntgen kann jede Änderung der Knochendichte nachgewiesen werden, also sowohl osteolytische und als auch osteoblastische Metastasen. Es ist sehr spezifisch (korrekt-negative Resultate bei Patienten ohne Knochenmetastasen), sogar spezifischer als die Knochenszintigraphie. Ein Nachteil ist die verhältnismäßig geringe Sensitivität (Problem falsch-negativer Befunde bei Patienten mit Knochenmetastasen) vor allem bei frühen bzw. kleinen und medullären Metastasen. Das konventionelle Röntgen dient zur Beurteilung einer Kortikalis-Unterbrechung (drohende oder beste-



hende pathologische Fraktur) und zur weiteren Beurteilung inhomogener Tracer-Aufnahmen in der Szintigraphie.

Die Computertomographie ist sensitiver als das konventionelle Röntgen und ermöglicht eine gleichzeitige Bewertung von Weichteil- (Lymphknoten-) Metastasen. Die MRT eignet sich besonders gut zum Nachweis medullärer Metastasen noch vor einer ossären Beteiligung sowie auch für die Diagnose spinaler Metastasen (Beurteilung einer möglichen Kompressionsgefahr).

Gemäß EAU-Guidelines [7] ist die Knochenszintigraphie die Untersuchung der Wahl. Diese Methode ist hochsensitiv für osteoblastische Metastasen (hingegen nicht sehr sensitiv bei osteolytischen Metastasen). PET und PET-CT haben noch keinen Eingang in die Guidelines gefunden. Auch CT und MR sind hier kaum von Bedeutung.

Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Knochenscans steigt deutlich bei einem PSA ≥ 20 ng/ml, einem Gleason-Score ≥ 8 und bei lokal fortgeschrittener Erkrankung (T3+4). Umgekehrt liegt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Knochenscans bei asymptomatischen Patienten mit PSA < 20 ng/ml bei < 1 %. Bei diesen Patienten ist ein Knochenscan möglicherweise nicht indiziert.

Klinische Untersuchung, Thoraxröntgen, Ultraschall, CT und MR sind zur Abklärung eines Verdachts auf Weichteilmetastasen zielführend.

Knochenumsatzmarker

Osteoblastische Metastasen korrelieren häufig mit Markern eines erhöhten Knochenumsatzes (knochenspezifische alkalische Phosphatase, Hydroxyprolin und Desoxypyridinolin im Harn). Diese Marker werden in der Routine nicht bestimmt. Erhöhte Spiegel von N-Telopeptid (uNTx) sind beim Prostatakarzinom mit vermindertem Überleben assoziiert [8].

■ Therapieinduzierter Knochenverlust

Androgenentzug erhöht das Risiko für Frakturen um 50 % [9]. Patienten unter Therapie mit GnRH-Agonisten haben ein höheres Frakturrisiko als Patienten ohne eine solche Therapie [10]. Kortikosteroide verstärken die Problematik.

■ Therapiestrategien

Schmerztherapie

Die wichtigste Säule des therapeutischen Managements von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ist eine adäquate Schmerztherapie. Die Datenlage belegt klar den Nutzen eines sofortigen Behandlungsbeginns mit einem starken Opioid. In der Praxis hat sich Hydromorphon aufgrund der geringen Wechselwirkungen mit anderen Medikationen bewährt. Die Therapie des Tumorschmerzes erfolgt als Dauermedikation in ausreichend hoher Dosierung, um Durchbruchschmerzen möglichst zu verhindern. Diese werden nach Möglichkeit mit einem kurzwirksamen Hydromorphon abgefangen.

Kalzium und Vitamin D

Der empfohlene Vitamin-D-Minimalspiegel liegt bei Prostatakarzinompatienten bei 30 ng/ml. Empfohlen werden die Substitution von 800–1000 I.E. Vitamin D pro Tag und eine tägliche Kalziumsubstitution von 1200 mg (inkl. Nahrungskalzium).

Strahlentherapie

Ziele der Strahlentherapie sind Schmerzlinderung, die Vermeidung pathologischer Frakturen und der Funktionserhalt (z. B. Verhinderung einer Rückenmarkskompression). Die Strahlentherapie kommt heute bei Patienten mit singularer bzw. begrenzter Anzahl schmerzhafter Knochenmetastasen zur Anwendung. Bei bis zu 90 % der Patienten kann eine Schmerzlinderung erreicht werden, bei 45 % der Patienten mit Prostatakarzinom sogar eine komplette Schmerzfreiheit [11].

Systemische Therapien

Mit den systemischen Therapien Docetaxel (Taxotere®), Cabazitaxel (Jevtana®) Abirateron (Zytiga®), Sipuleucel-T (Provenge®; nur in den USA zugelassen) ist bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine Verlängerung des medianen Überlebens im Ausmaß zwischen 2,5 und 4 Monaten zu erzielen. Mitoxantron ist die einzige Substanz mit FDA-Zulassung ohne Benefit bezüglich des Gesamtüberlebens.

Alle einschlägigen Guidelines empfehlen Docetaxel als First-Line-Chemotherapie des metastasierten Prostatakarzinoms. Mit Docetaxel kann bei einem

Teil der Patienten zudem eine deutliche Schmerzlinderung erreicht werden. Der schmerzlindernde Effekt des neuen Taxans Cabazitaxel ist im Vergleich dazu weniger stark ausgeprägt.

Abirateron, ein CYP17-Inhibitor, verhindert die Androgenproduktion sowohl im Hoden und in den Nebennieren als auch in den Prostatakarzinomzellen und hat bei einem beträchtlichen Teil der Patienten einen deutlichen schmerzlindernden Effekt. Abirateron ist für die Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen. Eine Evaluierung des Therapieeffekts ist frühestens nach 3 Monaten sinnvoll. Erst dann setzt auch die analgetische Wirkung ein. Derzeit wird TAK-700 bei dieser Indikation und fehlendem Ansprechen auf eine Hormontherapie mit oder ohne vorherige Chemotherapie in Phase-III-Studien untersucht.

Systemische Radioisotope

Die Therapie mit systemischen Radioisotopen eignet sich insbesondere für Patienten mit diffuser Metastasierung im Bereich des gesamten Achsenskeletts. Untergeordnete Bedeutung hat Strontium aufgrund der langen Halbwertszeit von 51 Tagen und des daraus resultierenden Wirkungseintritts erst nach rund 100 Tagen. Mit Samarium (Halbwertszeit 2 Tage) kann bei > 70 % der Patienten eine Schmerzlinderung erzielt werden [12].

Das Radioisotop Alpharadin (Radium 223) wird im Jahr 2012 im Rahmen eines Expanded-Access-Programms zur Verfügung stehen, die Registrierung wird für 2013 erwartet. Alpharadin verzögert das Auftreten des ersten SRE signifikant und verlängert als einziges Radioisotop das mediane Überleben von 11 auf 14 Monate [13].

Zoledronsäure

Bisphosphonate verringern die Hyperaktivität der Osteoklasten sowie deren Mediatorfreisetzung und ermöglichen so eine Prävention bzw. Reduktion der SRE.

Ein hochpotentes, bei onkologischen Patienten eingesetztes Bisphosphonat ist Zoledronsäure (Zometa®) [14]. Zoledronsäure verringert SRE um 22 % und pathologische Frakturen um 40 % [15]. Das bedeutet, dass Patienten im Durchschnitt erst mit einer Verzögerung von etwa 5 Monaten ein erstes SRE entwi-

ckeln. Vor dem Hintergrund eines medianen Überlebens von 40 Monaten ist dies ein wesentlicher Therapieerfolg. Patienten mit diffuser Metastasierung, die ein erhöhtes Risiko für SRE haben, profitieren besonders. Bei ihnen ist das Risiko für ein erstes SRE um 33 % und für ein wiederkehrendes SRE um 40 % verringert. Zoledronsäure führt darüber hinaus zu einer signifikanten Schmerzreduktion.

Zoledronsäure (4 mg in 100 ml) wird über 15 Minuten intravenös appliziert. Vor Therapiebeginn ist eine Kreatininbestimmung notwendig, welche im Intervall von 3–4 Wochen wiederholt werden soll. Kommt es zu einem Kreatininanstieg, muss die Therapie entsprechend dosisadaptiert bzw. pausiert werden.

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min ist eine Dosisreduktion notwendig, eine GFR < 30 ml/min stellt eine Kontraindikation für die Gabe von Zoledronsäure dar.

Denosumab

Denosumab (Xgeva®) hemmt durch Bindung an RANK-Ligand die Aktivierung der Vorläuferzellen zum Osteoklasten. Im Vergleich zu Zoledronsäure verlängert Denosumab den Zeitraum bis zum ersten SRE um 3,6 Monate (17,1 Monate vs. 21,7 Monate; Risikoreduktion um 18 %) [16]. Angesichts dieses Therapievorteils muss dennoch klar sein, dass nach 12 Monaten 40 % der Patienten trotz aktiver Therapie ein SRE erleiden.

Denosumab 120 mg wird subkutan appliziert, eine Kontrolle der Nierenparameter ist nicht notwendig.

Unter Denosumab traten um 57 % weniger Akutphase-Reaktionen auf als unter Zoledronsäure, während Hypokalzämien unter Denosumab häufiger waren (9,6 % vs. 5,0 %) [17]. Die Hypokalzämien waren in der Regel asymptomatisch.

Eine gefürchtete Nebenwirkung von Zoledronsäure wie auch von Denosumab ist die Kieferosteonekrose. Bei Prostatakarzinompatienten wurde eine Prävalenz von 4,9 % unter Bisphosphonattherapie ermittelt [18]. In der direkten Vergleichsstudie zwischen Denosumab und Zoledronsäure war die Inzidenz von Kieferosteonekrose in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich, allerdings tendenziell unter Denosumab häufiger.

Eine Kieferosteonekrose sollte so früh wie möglich durch einen Kieferchirurgen abgeklärt werden. Eine antibiotische Therapie mit Penicillin oder Amoxicillin (bei Unverträglichkeit Clindamycin oder Erythromycin) ist sinnvoll. Entscheidend sind entsprechende präventive Maßnahmen. Kieferchirurgische Eingriffe zeitnah zu einer Therapie mit Zoledronsäure oder Denosumab sollten unterbleiben. Vor Behandlungsbeginn empfiehlt sich eine zahnärztliche Begutachtung und Sanierung. Entscheidend ist eine gute Mundhygiene.

Literatur:

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5–27.
2. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, et al. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer* 2007; 15: 869–76.
3. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80 (8 Suppl): 1588–94.
4. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: Predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164: 1248–53.
5. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of Zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–68.
6. Palmer E, Henrikson B, McKusick K, et al. Pain as an indicator of bone metastasis. *Acta Radiol* 1988; 29: 445–9.
7. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. *EAU* 2010; www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20

8. Rajpar S, Massard C, Laplanche A, et al. Urinary N-Telopeptide (uNTx) is an independent prognostic factor for overall survival in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 1864–9.
9. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 439–44.
10. Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropine-releasing hormone agonists and fracture risk: A claims-based cohort study of men with non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7897–903.
11. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al.; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594–605.
12. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al.; Quadramet 424Sm10/11 Study Group. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004; 63: 940–5.
13. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate cancer (CRPC): A phase III randomised trial (ALSYMPCA). 7th NCR Cancer Conference, Liverpool, UK, 2011.
14. Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 745–51.
15. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. 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: 879–82.
16. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–22.
17. Lipton A, Siena S, Rader M, et al. Comparison of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for treatment of bone metastases in advanced cancer patients: An integrated analysis of 3 pivotal trials. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 8): viii380.
18. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5356–62.

Priv.-Doz. Dr. Mesut Remzi

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität in Wien. 1999 Ausbildungsbeginn am Kardinal Schwarzenbergerschen Krankenhaus in Schwarzach (Salzburg). 2000 Wechsel an die Universitätsklinik für Urologie, Wien, seit 2005 leitender Oberarzt. 2008 Habilitation im Fach Urologie. Seit 2011 leitender Oberarzt und Stellvertreter am Landeskrankenhaus Weinviertel-Korneuburg. Spezialgebiete: klinisch: operativer Bereich und hier vor allem Laparoskopie; wissenschaftlich: Nierentumor, Prostata- und Urothelkarzinom.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Mesut Remzi
Abteilung für Urologie, Landeskrankenhaus Weinviertel-Korneuburg
A-2100 Korneuburg, Wiener Ring 3–5, E-Mail: mremzi@gmx.at



Dr. Mark Bachner

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien. 2003 Eintritt ins Ludwig-Boltzmann-Institut für Angewandte Krebsforschung (Leiter Prof. Dittrich). Seit 2007 Assistenzarzt an der 3. Medizinischen Abteilung des KfJ-Zentrums für Onkologie und Hämatologie. Spezialgebiet Uroonkologie.

Korrespondenzadresse:

Dr. Mark Bachner
Zentrum für Onkologie und Hämatologie, 3. Medizinische Abteilung
Kaiser-Franz-Josef-Spital, A-1100 Wien, Kundratstraße 3,
E-Mail: mark.bachner@wienkav.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)