

Eine interdisziplinäre Empfehlung

Medikamentöse Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms

Richard Cathomas^{a*}, Hans-Peter Schmid^{b*}, Daniel M. Aebersold^c, Marie-Laure Amram^d, Dominik Berthold^e, Daniel Eberlif^f, Silke Gillessen^g, Christophe Iselin^h, Patrice Jichlinskiⁱ, Michael Müntener^j, Cyrill Rentsch^k, Niklaus Schäfer^l, Frank Stenner^m, George Thalmannⁿ, Peter Wild^o, Stephen Wyler^p, Aurelius Omlin^g

* geteilte Erstautorenschaft; ^a Klinik für Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital Graubünden, Chur; ^b Klinik für Urologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^c Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital Bern, Bern; ^d Centre d'oncologie, HUG, Genève; ^e Département d'oncologie, CHUV, Lausanne; ^f Klinik für Urologie, UniversitätsSpital Zürich, Zürich; ^g Klinik für Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^h Centre d'urologie, HUG, Genève; ⁱ Service d'urologie, CHUV, Lausanne; ^j Klinik für Urologie, Triemlispital, Zürich; ^k Urologische Klinik, Universitätsspital Basel, Basel; ^l Klinik für Onkologie und Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^m Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel, Basel; ⁿ Universitätsklinik für Urologie, Inselspital Bern, Bern; ^o Klinik für Pathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^p Klinik für Urologie, Kantonsspital Aarau, Aarau

Einleitung

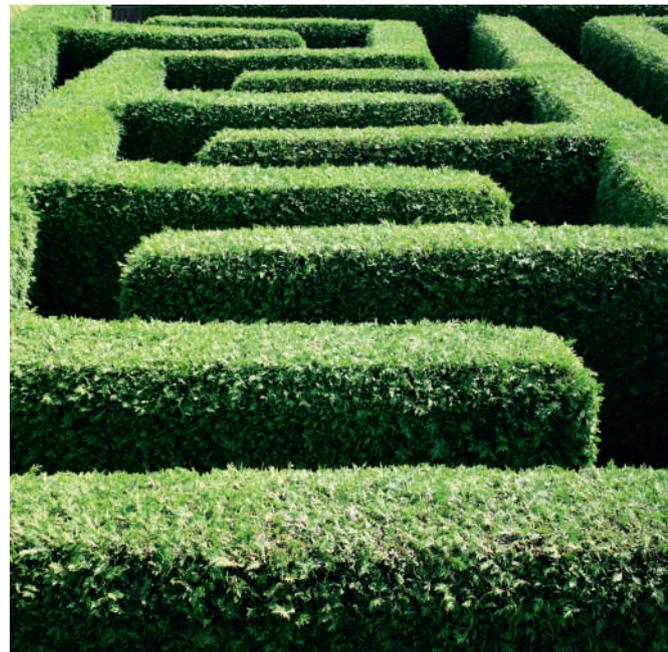
In den letzten Jahren sind für Männer mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom neue Therapieoptionen erfolgreich geprüft und in der Folge auch zugelassen worden. Mit diesen zusätzlichen Möglichkeiten stehen behandelnde Ärzte vor der Herausforderung, zwischen multiplen potentiell toxischen und teuren Therapieoptionen auswählen zu müssen. Richtlinien von nationalen oder internationalen Organisationen formulieren aus der vorhandenen Evidenz Empfehlungen. Nicht selten steht man im klinischen Alltag aber vor Fragestellungen, für die es entweder keine, nur spärliche oder dann widersprüchliche Evidenz gibt. Um diese Situationen zu beleuchten, hat im März 2015 in St. Gallen die erste internationale *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference* (APCCC) stattgefunden, organisiert von Aurelius Omlin und Silke Gillessen, zwei Ko-Autoren dieser Publikation. Mehr als 40 internationale Prostatakrebsexperten haben während zweier Tage an Vorträgen und Debatten die klinischen Problemstellungen besprochen; am dritten Tag wurde über im Vorfeld entwickelte Fragen rund ums Management von Männern mit fortgeschrittenem Prostatakrebs abgestimmt. Im Anschluss an die Konferenz wurden darauf basierend Konsensus-Expertenempfehlungen publiziert [1]. Diese Empfehlungen können aber aufgrund unterschiedlicher Zulassungen von Medikamenten nicht universell in allen Ländern gleich umgesetzt werden. Im Juni 2015 trafen sich daher die Autoren dieser vorliegenden Publikation, um die APCCC-Themen und Expertenempfehlungen sowie deren Implikationen für die Schweiz zu evaluieren. Basierend auf den APCCC-Empfehlungen und abgeleitet aus der Diskussion der Schweizer Experten sind die hier wiedergegebenen Empfehlungen entstanden.



Richard Cathomas



Hans-Peter Schmid



Das metastasierte kastrationsnaive Prostatakarzinom

Seit Charles Huggins in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts den positiven Effekt der chirurgischen Kastration auf Schmerzen bei Männern mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom beschrieben hat, ist die Androgendepression (ADT) entweder chirurgisch (Orchiektomie) oder biochemisch (GnRH-Agonist oder GnRH-Antagonist) die Standardtherapie in der metastasierten Situation. Diese Situation wird als «kastrationsnaiv» bezeichnet. Im Durchschnitt vergehen etwa 12 Monate in der kastrationsnaiven metastasierten Situation, bis es unter der ADT zu einem erneuten PSA-Anstieg kommt (Kastrationsresistenz).

Intermittierende ADT

Ziele der intermittierenden Androgendeprivation (IAD) sind die Verringerung von Nebenwirkungen der medikamentösen Kastration und die Senkung der Kosten bei mindestens gleichbleibend guten onkologischen Resultaten.

Die Studienlage bezüglich der Gleichwertigkeit der IAD im Vergleich zur kontinuierlichen Hormontherapie ist nicht eindeutig. Mehrere randomisierte Studien haben die onkologische Gleichwertigkeit bei Männern mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom demonstriert. Bei Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom zeigte sich jedoch in der grössten randomisierten Studie (SWOG, n = 1535) bei Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom eine geringere Lebenserwartung (5,1 vs. 5,8 Jahre) in der Gruppe der IAD. Ob sich durch die intermittierende Therapie die Nebenwirkungsrate der Androgendeprivation signifikant verändern lässt, ist fraglich. Die Therapiekosten können jedoch reduziert werden. Die IAD kann nicht als Standardbehandlung angesehen, aber bei motivierten, gut informierten Männern diskutiert werden. Das Behandlungsschema ist rein PSA-gesteuert und empirisch: In Analogie an die SWOG-Studie kann die Therapie mit dem GnRH-Analagon nach einer Behandlung von 6–7 Monaten gestoppt werden, wenn ein PSA-Abfall auf weniger als 4 ng/ml erreicht wird. Der Wiederbeginn mit der Behandlung erfolgt in der Regel ab einem PSA-Wert von 10–20 ng/ml. Aktuell wird die IAD analog den aktuellen Europäischen Leitlinien nur in ausgewählten Fällen angewendet.

Chemo-hormonelle Therapie

Der frühzeitige Einsatz einer zytotoxischen Therapie mit Docetaxel beim metastasierten kastrationsnaiven Prostatakarzinom wurde in drei Phase-3-Studien untersucht. Bei der GETUG-AFU15-Studie wurde die alleinige Androgendeprivation verglichen mit einer ADT plus 9 Zyklen Docetaxel. Hierbei ergaben sich Vorteile beim progressionsfreien Überleben für die Kombinationstherapie, nicht hingegen für das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Die doppelt so grosse ECOG-E3805-Studie (CHAARTED) verglich ebenfalls die alleinige ADT gegenüber ADT kombiniert mit 6 Zyklen Docetaxel. Das mediane Gesamtüberleben war unter Docetaxel in der Gesamtpopulation signifikant um 13,6 Monate verlängert (57,6 vs. 44 Monate; HR 0,61, 95% CI 0,47–0,80). In der Kohorte mit hohem Tumolvolumen (viszerale Metastasen und/oder ≥ 4 Knochenmetastasen, wobei mindestens eine davon extraaxial) betrug der Überlebensvorteil mit Docetaxel 17 Monate (49,2 vs. 32,2 Monate; HR 0,6, 95% CI 0,45–0,81). Die grösste randomisierte Studie – die STAMPEDE-Studie – unter-

schied nicht zwischen niedrigem und hohem Tumolvolumen, wohl aber zwischen nicht-metastasierten und metastasierten Tumoren. Auch hier zeigten sich signifikante Vorteile im OS für die Kombination von ADT und 6 Zyklen Docetaxel (81 vs. 71 Monate). In der Subgruppe der metastasierten Männer (61% des Patientenkollektivs) liegt der Überlebensvorteil bei 15 Monaten (60 vs. 45 Monate). Die Toxizität der zusätzlichen Chemotherapie ist nicht unerheblich und sollte beim Therapieentscheid mitberücksichtigt werden. Männer mit fortgeschrittenem kastrationsnaivem Prostatakarzinom sollten auf jeden Fall aufgrund der vorliegenden Evidenz hinsichtlich einer kombinierten chemo-hormonellen Therapie mit Docetaxel an einem interdisziplinären Tumorboard besprochen und im Anschluss daran in einem Gespräch darüber informiert werden.

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom – Einsatz der vorhandenen therapeutischen Optionen

Definition Kastrationsresistenz

Bezüglich der Festlegung der Kastrationsresistenz (CRPC) konnte ein eindeutiger Konsens gefunden werden: Bei bestätigtem Anstieg des PSA (zweimaliger Anstieg im Abstand von mindestens drei Wochen) und gleichzeitigem Nachweis einer ausreichenden Suppression des Serum-Testosterons (Zielwert <50 ng/dl bzw. $<1,7$ nmol/l) liegt eine Kastrationsresistenz vor. Somit soll bei Anstieg des PSA unter ADT einerseits eine Messung des Testosterons und andererseits eine nochmalige PSA-Kontrolle nach drei oder mehr Wochen erfolgen.

Kastrationsresistenz ohne Nachweis von Metastasen (MO CRPC)

Bei gewissen Männern wird alleine aufgrund eines PSA-Anstiegs nach lokaler Therapie eine ADT vorgenommen. Wenn bei diesen Männern unter der ADT ein PSA-Anstieg auftritt und in der Bildgebung (CT und Skelettszintigraphie) keine Metastasen nachgewiesen werden, spricht man von einem MO-CRPC-Stadium. Dabei handelt es sich um ein artifizielles Krankheitsstadium, da eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass vorhandene systemische Mikrometastasen mit den gängigen Bildgebungen verpasst werden. Bis zum Nachweis von Metastasen vergehen in der Regel mehrere Jahre, abhängig von der PSA-Kinetik: In einer Studie mit Patienten mit MO-CRPC dauerte es in der Placebogruppe 40,8 Monate bis zum Auftreten von ersten Knochenmetastasen (Subgruppe mit PSA-Verdoppelung [PSA-DT] ≤ 10 Monate: 26 Monate; Subgruppe PSA-DT ≤ 4 Monate: 18,5 Monate).

Die Indikation zur Bildgebung sollte somit aufgrund des PSA und der PSA-Kinetik gestellt werden: Bei einem Anstieg des PSA >10 ng/ml oder bei einer PSA-DT ≤ 6 Monate erscheint die Durchführung einer Bildgebung sinnvoll, wenn die Diagnose von Metastasen zu einer Konsequenz führt.

Das internationale sowie das schweizerische Panel waren sich einig, dass aufgrund von fehlenden prospektiven Untersuchungen vorerst weiterhin CT und Szintigraphie die Bildgebung der Wahl darstellen.

Bislang fehlen Studien darüber, welche Behandlung bei Männern mit MO CRPC angewendet werden soll. Es laufen zurzeit mehrere Studien mit neuartigen antihormonellen Medikamenten für diese Patientengruppe.

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (M1 CRPC)

Bevor die neuartigen Hormontherapien Abirateron (CYP17-Inhibitor) und Enzalutamid (Androgen-Rezeptor-Antagonist) erhältlich waren, wurden verschiedene hormonelle Manipulationen bei Männern mit M1 CRPC vorgenommen. Dazu gehören nicht-steroidale Androgen-Rezeptor-Antagonisten (Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid), das steroidale Anti-Androgen Cyproteron, Östrogene, Estramustinphosphat, Ketokonazol und

Steroide (Dexamethason, Prednison). Diese Behandlungen können einen PSA-Abfall erzielen, es wurde jedoch nie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen. Die Wertigkeit dieser Behandlungen im heutigen Umfeld ist daher schwierig einzuschätzen. Der Vorteil dieser Therapien sind die niedrigen Kosten und die meist geringen Nebenwirkungen. Etwa ein Drittel des internationalen Panels würde in einer Minderheit der Patienten diese Therapien einsetzen, das schweizerische Panel empfiehlt mehrheitlich, von diesen Therapien abzusehen.

Therapiewahl und Sequenz der Therapie beim M1 CRPC

Fünf in der Schweiz erhältliche Medikamente haben eine Verlängerung des OS für Männer mit M1 CRPC gezeigt: Docetaxel, Cabazitaxel, Abirateron, Enzalutamid und Radium-223 (Tab. 1).

Die neueren Substanzen ausser Docetaxel wurden praktisch zeitgleich entwickelt, und grosse Studien zum sequentiellen Einsatz der Behandlungen sind noch ausstehend. Verschiedene kleine retrospektive Analysen mit heterogenen Patientenpopulationen haben gezeigt, dass der direkte Wechsel von Enzalutamid auf Abirateron (und umgekehrt) mit eingeschränkter Akti-

Tabelle 1: Therapieoptionen beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC).

Medikamente mit nachgewiesenem Gesamtüberlebensvorteil							
Substanz	Handelsname	Dosis	Wirkmechanismus	Wichtige potentielle Nebenwirkungen	Besonderheiten	Publikationen	Therapie-kosten in CHF*
Docetaxel	Taxotere®	75 mg/m ² iv q3w 50 mg/m ² iv q2w	Zytotoxisch	Hämatotoxizität Neuropathie Nagelveränderungen	Prednison 10 mg/d	NEJM 2004 Lancet Oncol 2013	q3w-Dosis 818.– bis 912.–
Cabazitaxel	Jevtana®	25 mg/m ² iv q3w	Zytotoxisch	Hämatotoxizität Diarrhoe	Prednison 10 mg/d	Lancet 2010	q3w-Dosis 5540.–
Abirateron	Zytiga®	1000 mg/d po kontinuierlich	Blockade der Testosteron-Synthese über Enzym CYP17	Mineralokortikoid-Exzess Lebertoxizität Kardiale Ereignisse Rhabdomyolyse	Prednison 10 mg/d Einnahme nüchtern	NEJM 2011 NEJM 2013	Monatsdosis 4305.– (30 d)
Enzalutamid	Xtandi®	160 mg/d po kontinuierlich	Blockiert: AR Transport von AR in Nucleus Bindung an DNA	Fatigue QTc-Verlängerung Krampfanfälle (<1%)	Kein Prednison nötig Induktor und Substrat von CYP3A4	NEJM 2012 NEJM 2014	Monatsdosis 4011.40 (28 d)
Radium-223	Xofigo®	iv q4w (6x)	Radionuklid Alphastrahler	Hämatotoxizität Diarrhoe	Applikation durch Nuklearmedizin	NEJM 2013	Monatsdosis 5984.–
Medikamente zur Reduktion des Risikos von skelettalen Ereignissen							
Zoldronat	Zometa® oder Generika	iv q4w	Bisphosphonat	Niereninsuffizienz Kieferosteonekrose	Dosis muss an Kreatinin-Clearance angepasst werden	JNCI 2002/04	Monatsdosis 129.– bis 212.–
Denosumab	Xgeva®	sc q4w	RANK-Ligand Antikörper	Schwere Hypokalzämie Hypophosphatämie Kieferosteonekrose	Kalziumspiegel muss bestimmt werden Kalzium- und Vitamin-D- Supplementation	Lancet 2011	Monatsdosis 542.–

Abkürzungen: AR = Androgenrezeptor; d = Tag; iv = intravenös; po = per os; q2w = alle 2 Wochen; q3w = alle 3 Wochen; q4w = alle 4 Wochen; NEJM = New England Journal of Medicine; * Publikumspreis nach: <http://www.spezialtaetenliste.ch>, Stand 2.10.2015.

vität verbunden ist und deshalb im Alltag nur in ausgewählten Fällen angewendet werden soll. In der täglichen Praxis stellt sich zudem das Problem, dass die Männer oft die in Studien geforderten Einschlusskriterien nicht erfüllt hätten.

Zurzeit sind keine prädiktiven Biomarker bekannt, die im klinischen Alltag verfügbar wären und die Therapiewahl unterstützen könnten. Stattdessen werden klinische Faktoren verwendet, die teilweise auch in den Studien benutzt wurden: Symptomatik, Vorliegen von viszerale Metastasen (Lunge, Leber), kurzes Ansprechen auf vorgängige ADT.

Es besteht Einigkeit, dass eine Therapie bei radiologischer Progression oder symptomatischen Männern begonnen werden soll. Bei Männern mit alleiniger PSA-Progression jedoch besteht kein Konsens; die Mehrheit der internationalen Panelmitglieder würde eine Behandlung innert 4–8 Wochen empfehlen. Das schweizerische Panel tendiert dazu, dass bei diesen Männern unter engmaschiger Beobachtung mit einer Therapie vorerst zugewartet werden darf.

Neue Hormontherapien: Abirateron, Enzalutamid

Das internationale Panel war der Meinung, dass die Resultate von Abirateron und Enzalutamid in der Erstlinienbehandlung entgegen den Studienpopulationen in ausgewählten Fällen auch auf Männer mit symptomatischer Erkrankung oder Vorliegen von viszerale Metastasen angewendet werden können. Es kann keine bevorzugte Empfehlung für das eine oder andere Präparat abgegeben werden; sowohl die internationalen als auch die schweizerischen Experten bevorzugen zu gleichen Teilen Abirateron, Enzalutamid oder eines von beiden (jeweils je ein Drittel). Dies widerspiegelt die sehr ähnlichen Studienresultate mit nachgewiesenem OS-Vorteil und signifikanter Verbesserung im radiologischen progressionsfreien Überleben sowie weiteren sekundären Endpunkten. Bei der Wahl zu beachten sind allfällige Medikamenteninteraktionen sowie spezifische Nebenwirkungen (Abirateron: Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention, eingeschränkte Leberfunktion und tödliche Fälle von fulminantem Lebersagen, kardiale Nebenwirkungen, Rhabdomyolyse; Enzalutamid: Asthenie/Fatigue, QTc-Verlängerung, kardiale Nebenwirkungen, Risiko von Krampfanfällen). Bei einer Therapie mit Enzalutamid sollten Medikamente, die ebenfalls die zerebrale Krampfschwelle senken können, vermieden werden.

Im Falle einer Progression wird ein Wechsel auf das jeweils andere Präparat bei primärer Resistenz nicht empfohlen. Bei initialem Ansprechen kann bei weiterer Progredienz ein Wechsel in einer Minderheit der Männer empfohlen werden.

Docetaxel

Bei asymptomatischen Männern wird Docetaxel als Erstlinientherapie nicht oder nur in einer Minderheit empfohlen. Bei Vorliegen einer Tumorprogression innerhalb von ≤ 12 Monaten nach Beginn der ADT empfiehlt jedoch eine Mehrheit der Experten den primären Einsatz von Docetaxel. Bei symptomatischen Männern sollte Docetaxel als Behandlungsoption, abhängig von anderen Faktoren (Ausdehnung der Erkrankung, Krankheitsdynamik), aktiv evaluiert werden. Bei Progression unter einer der neuen Hormontherapien (Abirateron oder Enzalutamid) sollte eine Chemotherapie evaluiert werden.

Radium-223

Die Indikation zur Behandlung mit Radium-223 sind multiple symptomatische Knochenmetastasen. In der Zulassungsstudie konnten Männer vor und nach einer Chemotherapie mit Docetaxel eingeschlossen werden. Beide Subgruppen zeigten eine Verbesserung des Überlebens. Die Studienpatienten, die Radium-223 vor einer Chemotherapie erhielten, galten als «Chemotherapie-unfit», was eine heterogene Gruppe darstellte. Sie umfasste Männer, die als nicht fit für eine Chemotherapie mit Docetaxel eingeschätzt wurden, diese Therapie nicht wünschten oder keinen Zugang dazu hatten. An diese wissenschaftliche Evidenz sollte man sich auch in der Indikationsstellung halten. Radium-223 kann nur für eine Minderheit der symptomatischen Männer als Erstlinientherapie empfohlen werden, insbesondere wenn Männer für eine Chemotherapie nicht in Frage kommen oder diese explizit ablehnen. Eine Anwendung von Radium-223 vor Docetaxel bei Chemotherapie-fitten Männern wird vom internationalen Panel von der Mehrheit als adäquat angesehen. Das schweizerische Panel empfiehlt in dieser Situation eine individuelle, interdisziplinäre Besprechung. Eine Extrapolation für asymptomatische Männer ist gemäss einer knappen Mehrheit des internationalen Panels akzeptabel. Es ist allerdings zu bedenken, dass Radium-223 nur bei Männern mit symptomatischen Knochenmetastasen geprüft wurde, so dass die schweizerischen Experten diese generelle Aussage nicht per se unterstützen können.

Cabazitaxel

Der Einsatz von Cabazitaxel wird in der Drittlinientherapie (nach Erstlinientherapie mit Abirateron oder Enzalutamid und Zweitlinientherapie mit Docetaxel) von der Mehrheit der internationalen Experten empfohlen. In der Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit Docetaxel ohne Vorbehandlung mit einer der neuen Hormontherapien kann Cabazitaxel auch an-

gewendet werden. Die schweizerischen Experten sind übereinstimmend mit dem internationalen Konsensus der Meinung, dass die Chemotherapie mit Cabazitaxel nicht zu spät in der Therapiesequenz angewandt werden soll. Neuere Daten zeigen, dass Cabazitaxel nach dem Auftreten von Resistenzen gegenüber Abirateron oder Enzalutamid Wirksamkeit zeigt und deshalb eine gute Therapieoption darstellen kann.

Frage der Re-Biopsien bei Progredienz im Verlaufe der Therapiesequenzen

Neueste Untersuchungen deuten darauf hin, dass es im Verlauf der verschiedenen Behandlungen und mit dem längeren Überleben wahrscheinlich gehäuft zum Auftreten einer neuroendokrinen Differenzierung kommen kann. Eine erneute Tumorbiopsie könnte hier zur Entscheidungsfindung bezüglich weiterer Therapien beitragen. Die Interpretation der pathologischen Befunde ist jedoch schwierig, und es besteht auch kein Konsens bezüglich der Aufarbeitung der Biopsien. Es kann aktuell keine Empfehlung für Re-Biopsien abgegeben werden. Es wird erwartet, dass in diesem Bereich in den nächsten Jahren entscheidende Fortschritte erzielt werden, die eine Re-Biopsie rechtfertigen.

Knochenggerichtete Therapien beim Prostatakarzinom

Die Knochengesundheit sollte bei einem Mann mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom beachtet werden. Wichtige Gründe dafür sind:

1. Ein signifikanter Anteil des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms tritt bei Männern in fortgeschrittenem Alter auf;
2. die Androgendeprivationstherapie und der dadurch bedingte Testosteronmangel haben einen negativen Einfluss auf die Knochendichte;
3. bis zu 90% der Männer mit metastasiertem Prostatakrebs haben Knochenmetastasen;
4. verschiedene Therapien werden konkomittierend mit Steroiden verabreicht (Abirateron, Docetaxel, Cabazitaxel), die einen negativen Einfluss auf die Knochendichte haben;
5. skelettale Ereignisse (pathologische Fraktur, Radiotherapie oder orthopädische Stabilisierung von schmerzhaften Knochenmetastasen, spinale Kompression) sind Komplikationen, die mit hoher Morbidität und erheblichen Kosten verbunden sind.

Im Folgenden werden die Empfehlungen zur osteoprotektiven Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom kurz zusammengefasst (Tab. 2).

Knochenmetastasen beim kastrationsnaiven Prostatakarzinom

Was das Prostatakarzinom betrifft, deckt sich der Zulassungsstatus von Bisphosphonaten und Denosumab in der Schweiz («Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen solider Tumoren in Verbindung mit einer antineoplastischen Standardtherapie») nicht mit der Studienevidenz, da der klinische Vorteil nur beim *kastrationsresistenten ossär metastasierten* Prostatakarzinom nachgewiesen worden ist. Das bedeutet, dass

Tabelle 2: Empfehlungen zur osteoprotektiven Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom.

Metastasiertes Prostatakarzinom	Empfehlung
Kastrationsnaiv, metastasiert	<ul style="list-style-type: none"> – Lifestyle-Änderungen (körperliche Aktivität, reduzierter Alkoholkonsum, Normalisierung des BMI) – Vitamin-D- und Kalzium-Supplementation (Kalzium abhängig von nutritiver Zufuhr) – Bei Osteoporose oder erhöhtem Frakturrisiko unter ADT: Denosumab (Prolia®), 60 mg alle 6 Monate Zoledronat (Aclasta®), Alendronat (Fosamax®) und Risedronat (Actonel®) <p>KEIN Denosumab (Xgeva®) 120 mg, monatlich, KEIN Zoledronat (4 mg alle 4 Wochen)</p>
Kastrationsresistent, metastasiert	<p>Reduktion des Risikos von skelettalen Komplikationen:</p> <p>Denosumab (Xgeva®, 120 mg, monatlich) Zoledronat (Zometa®, 4 mg alle 4 Wochen) Kalziumspiegel muss vor Start mit Denosumab kontrolliert werden. Schwere Hypokalzämie einschliesslich tödlicher Fälle wurden unter Denosumab beschrieben. Vitamin-D- und Kalzium-Supplementation wird empfohlen.</p>
Kastrationsresistent, KEIN Nachweis von ossären Metastasen	<ul style="list-style-type: none"> – Lifestyle-Änderungen (körperliche Aktivität, reduzierter Alkoholkonsum, Normalisierung des BMI) – Vitamin-D- und Kalzium-Supplementation (Kalzium abhängig von nutritiver Zufuhr) <p>Bei Osteoporose oder erhöhtem Frakturrisiko unter ADT: Denosumab (Prolia®), 60 mg alle 6 Monate Zoledronat (Aclasta®), Alendronat (Fosamax®) und Risedronat (Actonel®)</p>

Abkürzungen: ADT = Androgendeprivation; BMI = Body Mass Index.

Bisphosphonate oder Denosumab (in «Metastasen»-Dosis) in der kastrationsnaiven metastasierten Situation nicht indiziert sind. Empfohlen werden hingegen Veränderungen im Lifestyle und die korrekte Supplementation von Kalzium (abhängig von der alimentären Zufuhr) und Vitamin D. Zudem können bei nachgewiesener Osteoporose oder erhöhtem Frakturrisiko (z.B. Osteoporose/osteoporotische Frakturen in der Anamnese, Knochendichtemessung mit T-Score ≤ 1 , dauerhafte Einnahme von Glukokortikoiden oder Antiepileptika) Denosumab oder Bisphosphonate in der für diese Indikation korrekten Dosierung und Frequenz verabreicht werden (Tab. 2).

Knochenmetastasen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Bei Männern mit kastrationsresistentem ossär metastasiertem Prostatakarzinom wurde in zwei grossen klinischen Studien (Zoledronat verglichen mit Plazebo; Denosumab verglichen mit Zoledronat) ein Vorteil in der Reduktion des Risikos von skelettalen Ereignissen nachgewiesen, wobei sich Denosumab gegenüber Zoledronat als überlegen erwiesen hat. Eine adäquate Supplementation von Kalzium und Vitamin D ist dabei obligat. Der Einsatz von Denosumab oder Zoledronat ist beim ossär metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom somit sinnvoll. Verschiedene Fragen sind noch offen, zum Beispiel die optimale Frequenz und Dosierung (siehe Tab. 2 für aktuelle Empfehlungen). Männer mit ossär metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom können aktuell in eine

SAKK (*Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung*)-Studie eingeschlossen werden, welche die Standarddosierung und Frequenz von Denosumab gegen eine reduzierte Frequenz von Denosumab prüft (www.sakk.ch).

Bei Männern mit steigendem PSA unter Androgen-deprivation und bildgebend fehlendem Nachweis von ossären Metastasen (MO CRPC) konnte für Denosumab zwar eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenmetastasen nachgewiesen werden, allerdings wird der Vorteil gegenüber Plazebo als klinisch nicht relevant eingeschätzt. Zudem konnte kein Gesamtüberlebensvorteil nachgewiesen werden; Denosumab ist in dieser Indikation in keinem Land zugelassen.

Staging und Therapiemonitoring beim metastasierten Prostatakarzinom

Das Staging vor Beginn einer neuen Therapie zur Beurteilung der Tumorausdehnung und das Monitoring unter Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom werden häufig nicht einheitlich gehandhabt, und auch internationale Guidelines geben dazu keine Empfehlungen ab. Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen werden in der Regel immer ein Staging und Therapiemonitoring inklusive Bildgebung durchgeführt. In der Situation des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist der PSA-Wert alleine ein unzuverlässiger Marker der Krankheitsaktivität und -ausdehnung. Das Staging und Therapiemonitoring beinhaltet bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom deshalb eine Kombination von verschiedenen Faktoren (Tab. 3).

Ein adäquates Staging vor Therapie gibt Auskunft über:

- Tumorlast (einzelne kleine Metastasen vs. ausge dehnte, grossvolumige Metastasen);
- Tumordynamik im Vergleich mit früheren Untersuchungen (langsame Grössenzunahme, einzelne Läsionen vs. rasche Grössenzunahme, multiple neue Läsionen);
- Verteilung der Krankheit, die zum Teil auch prognostische Bedeutung und Einfluss auf die Therapiewahl haben kann;
- Früherkennung von drohenden Komplikationen [spinale Kompression, skelettale Ereignisse (Osteolyse), Nierenabflussstörung];
- und stellt die Basis für spätere Vergleiche unter Therapie dar.

Ein adäquates Staging und Monitoring bedeuten einen verantwortungsvollen Einsatz der Antitumorthherapie, insbesondere angesichts der Kosten der aktuell verfügbaren Therapien beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Die Kosten des Stagings und Therapiemonitorings sind im Vergleich zu den reinen Medikamentenkosten durchaus vertretbar. Am APCCC-Kongress wurden

Tabelle 3: Vorschlag für Staging und Therapiemonitoring beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC).

	Staging	Therapiemonitoring
Anamnese und klinische Untersuchung	Vor Therapiestart	Alle 2–4 Wochen
CT Thorax-Abdomen	Vor Therapiestart	Alle 3–6 Monate. Abhängig von Risikosituation und Klinik. Engmaschigeres Monitoring in fortgeschrittenen Therapiesituationen
Knochenszintigraphie	Vor Therapiestart	Alle 3–6 Monate. Abhängig von Risikosituation und Klinik. Engmaschigeres Monitoring in fortgeschrittenen Therapiesituationen
MRI ganze Wirbelsäule	Vor Therapie bei ausgedehnten Knochenmetastasen in der Wirbelsäule	Abhängig von Risikosituation und Klinik. Notfallmässig bei neu auftretenden Rückenschmerzen und Zeichen der Neurokompression. Bei Männern mit ausgedehnten ossären Metastasen der Wirbelsäule: MRI evaluieren bei Krankheitsprogression und Therapiewechsel
Blutbild	Vor Therapiestart	Abhängig von Therapie
PSA	Vor Therapiestart	Alle 3–6 Wochen
Alkalische Phosphatase	Vor Therapiestart	Alle 3–6 Wochen
LDH	Vor Therapiestart	Alle 3–6 Wochen

diese Fragen intensiv diskutiert. Alle Experten waren der Meinung, dass vor Start einer neuen Systemtherapie bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom ein Staging durchgeführt werden sollte. Im Detail wurden auch die Optionen des Therapiemonitorings besprochen, und es kristallisierte sich heraus, dass in der Regel eine risikoadaptierte Haltung eingenommen werden kann. Das heisst, Männer unter einer neuen Erstlinienbehandlung mit Abirateron oder Enzalutamid mit wenig Krankheitsausdehnung benötigen im Therapieverlauf nach initial dokumentiertem gutem Ansprechen nicht zwingend alle drei Monate eine neue Bildgebung bei fehlenden klinischen oder laborchemischen Anzeichen für Krankheitsprogression. Hingegen wird ein engmaschigeres Monitoring in späteren Therapielinien sowie bei ausgedehnter und insbesondere

Bei der Wahl sind spezifische Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen zu beachten.

viszeraler Metastasierung empfohlen, um eine Krankheitsprogression oder drohende Komplikationen rechtzeitig erfassen zu können. Das heisst, bei Männern, die beispielsweise eine neue Hormontherapie in der 3. Linie (Progression nach einer neuen Hormontherapie und Chemotherapie) erhalten und wo die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Ansprechens geringer ist, sollte das Monitoring in regelmässigen Abständen und engmaschiger erfolgen.

Wann soll eine Therapie gestoppt werden?

Beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom soll eine Therapie mit nachgewiesenem Gesamtüberlebensvorteil nicht allein aufgrund eines isolierten PSA-Anstiegs gestoppt werden. Eine Mehrheit der Experten empfiehlt, dass in der Regel zwei von drei Progressionskriterien (1. PSA-Progression, 2. radiologische Progression, 3. klinische Progression) erfüllt sein sollten, bevor eine Therapie abgebrochen wird. Aber bei eindeutiger radiologischer Progression von Weichteilmetastasen (Beispiel neues Auftreten von Lebermetastasen) ohne PSA- oder klinische Progredienz sollte doch ein Therapiewechsel und eine bioptisch-pathologische Sicherung in Betracht gezogen werden. Auch nicht vergessen werden darf, dass viele Männer mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom aufgrund des Alters andere Komorbiditäten aufweisen, insbesondere ossär degenerative Veränderungen oder Osteoporose/Osteopenie, die zu einer Schmerzexazerbation führen können, ohne dass ein Zusammenhang mit der Tumorerkrankung besteht.

Ausblick

Erfreulicherweise steht heute für Männer mit metastasiertem Prostatakarzinom eine Reihe wirksamer therapeutischer Optionen zur Verfügung. Die Integration von Studienergebnissen in den klinischen Alltag geht jedoch mit einer erheblichen Unsicherheit einher, da Männer in klinischen Studien selektioniert sind und weil Studien oft sehr spezifische Fragestellungen untersuchen. Die internationale *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference* (APCCC) hat sich zum Ziel gesetzt, für offene Fragestellungen Expertenkonsens zu erarbeiten mit dem Ziel, etablierte Richtlinien zu ergänzen.

Aus der internationalen Konferenz und dem Schweizer Expertentreffen wird klar, dass die interdisziplinäre Zusammenarbeit weiter gestärkt und intensiviert werden sollte. Männer mit metastasiertem Prostatakarzinom müssen über die Fortschritte in der Behandlung und die neuen therapeutischen Optionen informiert werden, damit trotz unheilbarer Situation die Lebensqualität erhalten und nicht zuletzt auch die Gesamtlebenszeit verbessert werden kann. Die zunehmende Komplexität erfordert auch eine engere Zusammenarbeit der beteiligten Fachdisziplinen, beispielsweise über Besprechungen am Tumorboard oder im Rahmen gemeinsamer Sprechstunden. Die nächste APCCC-Konferenz findet vom 9.–11. März 2017 in St. Gallen statt und wird weitere Themen und offene Fragen in der Behandlung von Männern mit fortgeschrittenem Prostatakrebs aufgreifen (www.apccc.org).

Disclosure statement

Das Meeting der Autoren wurde durch einen Unrestricted Grant der Firmen Sanofi-Aventis, Astellas, Janssen, Bayer und Amgen ermöglicht. Der Grant wurde vollumfänglich an die Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung (SAKK) überwiesen. Es erfolgte keine Honorierung der Autoren.

Individuelle Interessenkonflikte

AO: Advisory role oder Unterstützung der Teilnahme von Fachkonferenzen: Astellas, Bayer, Sanofi-Aventis, Janssen, Pfizer. Unterstützung von klinischer Forschung: Janssen, Teva.
 SG: Advisory role: Astellas, Bayer, Curevac, Dendreon, Janssen Cilag, Janssen Diagnostics, Millennium, Novartis, Orion Pharma, Pfizer, Sanofi-Aventis, ProteoMediX. Speakers Bureau: Amgen, Bayer, Janssen Cilag, Sanofi-Aventis.
 RC: Advisory role: Astellas, Bayer, Sanofi, Janssen. Unterstützung von klinischer Forschung: Sanofi, Janssen.
 DB: Consulting: Sanofi, Astellas, Janssen.
 FS: Advisory role oder Unterstützung der Teilnahme von Fachkonferenzen: Astellas, Bayer, Sanofi, Janssen, Pfizer.

Titelbild

© Frank Vincentz | Wikimedia Commons

Literatur

- Gillessen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efstathiou E, Fizazi K et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol.* 2015;26:1589–604.

Eine vollständige Referenzliste kann bei den Autoren angefragt werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Aurelius Omlin
 Klinik für Onkologie/
 Hämatologie
 Kantonsspital St. Gallen
 CH-9007 St. Gallen
[aurelius.omlin\[at\]kssg.ch](mailto:aurelius.omlin[at]kssg.ch)

PD Dr. med.
 Richard Cathomas
 Klinik für Onkologie/
 Hämatologie
 Kantonsspital Graubünden
 CH-7000 Chur
[richard.cathomas\[at\]ksgsr.ch](mailto:richard.cathomas[at]ksgsr.ch)