Dr. Gabriele Haas
Dr. Karel Kostev

Deutlich verkürzte Überlebenszeit von Patienten mit Prostatakarzinom beim Auftreten von Knochenmetastasen

Welcher Mann würde bei der Diagnose Prostatakrebs nicht in Angst und Schrecken geraten? Ob ein Panikausbruch gerechtfertigt ist, hängt jedoch vom Stadium der Erkrankung ab. Wenn bereits Knochenmetastasen auftreten, ist die Lebenserwartung gering. Tumore in der Prostata streuen besonders oft in die Knochen. Metastasen in anderen Körperregionen lassen die Lebensspanne der Patienten ebenfalls weiter schrumpfen.

>> Das Prostatakarzinom muss nicht so bedrohlich sein wie die Diagnose zunächst nahe legt. Vielmehr können die Patienten heute gut therapiert und zum großen Teil auch geheilt werden. Häufig wächst der Tumor so langsam, dass gar nicht therapiert werden muss oder müsste, so dass eine Strategie des „watchful waiting" oder „active surveillance", d.h. einem Abwarten und Beobachten, der Pharmakotherapie überlegen sein kann. „Active surveillance" bedeutet, dass man den Patienten engmaschig untersucht und unter genauer Überwachung einschließlich Kontrollbiopsie behält. Die rechtzeitige kurative Behandlung kann damit bis zu einem Zeitpunkt aufgeschoben werden, an dem sich möglicherweise die Tumorbiologie oder der Wunsch des Patienten ändert. Von einem „watchful waiting" spricht man, wenn keine kurative Behandlung erfolgt, weil der Patient wahrscheinlich nur noch eine 10-jährige Lebenswahrscheinlichkeit hat – unabhängig vom Prostatakarzinom.[1] Eine große retrospektive Registerstudie aus den USA zeigt, dass bei 60- bis 80-jährigen Männern zwölf Jahre nach der Diagnose Prostatakrebs, begrenzt auf die Drüse (Tumorgröße nach der TNM-Klassifikation bei T1-2), die Prostatakarzinom-spezifische Letalität mit Operation nur etwas niedriger war (1,9%) als bei zunächst geplantem Abwarten (2,5%).[2] Auch ist bei Prostatakarzinomen in diesen frühen Stadien die primäre Androgen-Entzugstherapie (ADT = Androgen Deprivation Therapy) mit einer schlechteren Prognose assoziiert, als wenn man einfach nur abwartet und beobachtet.[3] Laut aktuellen Therapieleitlinien ist die radikale Prostatektomie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom eine primäre Therapieoption. Alternativ kann eine Strahlentherapie kombiniert mit einer hormonablativen Therapie durchgeführt werden[4]. Tritt ein Rezidiv ohne Metastasen auf, besteht immer noch die Option einer kurativen Therapie[5,6,7].

Palliativtherapie beim kastrationsresistenten oder bereits metastasierten Prostatakarzinom

Treten Metastasen auf, kann der Patient nicht mehr geheilt werden. Die Therapie erfolgt nur noch in der Absicht, die Symptome zu lindern und die Überlebenszeit zu verlängern. Am häufigsten streut das Prostatakarzinom in die Knochen, aber auch andere Organe können betroffen sein. Die ADT ist im metastasierten Stadium fester Therapiebestandteil und gilt beim hormonsensitiven Prostatakarzinom als Goldstandard.[8,9] Wird der Tumor resistent gegen die Hormonentzugstherapie, d.h. er kann auch unabhängig von der Anwesenheit der Androgene wachsen, spricht man vom Kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC = Castration Resistent Prostate Cancer). Nach den aktuellen Therapieleitlinien umfasst die Erstlinientherapie die intravenöse Gabe des Zytostatikums Docetaxel; als Zweitlinientherapeutika stehen aktuell noch Abirateron-Acetat und Cabazitaxel zur Verfügung. Auch beim CRPC erfolgt die Behandlung nur noch palliativ. Der Patient kann nicht mehr geheilt werden, aber die Therapie verlängert das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Demgegenüber steht jedoch der potenzielle Verlust an Lebensqualität aufgrund der Nebenwirkungen, weshalb auch nur symptomatische Patienten behandelt werden sollen[10,11,12,13].

Knochenmetastasen lassen Lebenserwartung stark sinken

Während die Prognose der Patienten mit einem lokalen Prostatakarzinom relativ gut ist, fällt die Lebenserwartung mit dem Auftreten von Metastasen ab. Ebenso stellt sich die Prognose beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom eher schlecht dar, wobei neue Medikamente langfristig vielleicht zu einer verbesserten Therapiesituation führen könnten. Neben den oben erwähnten Substanzen Abirateron-Acetat und Cabazitaxel werden noch weitere Neueinführungen das Therapiespektrum der Urologen/Onkologen erweitern[14]. Man kann heute davon ausgehen, dass bei 90% der Patienten mit CRPC Knochenmetastasen auftreten[15]. Wenn sich diese Komplikation verhindert ließe, wäre die Überlebenszeit beim CRPC vielleicht länger. Treten Knochenmetastasen erst einmal auf, lassen sie sich nicht wieder eliminieren. Die aktuelle Therapie zielt vielmehr auf die Prävention von skeletalen Komplikationen bei Knochenmetastasen ab. Beim CRPC ist das Bisphosphonat Zoledronsäure oder der monoklonale Antikörper Denosumab unter Aufklärung von Nutzen und Schaden vorgesehen[16,17]. Bisphosphonate wirken dem tumorbedingten Knochenabbau entgegen, indem sie den Stoffwechsel der Osteoklasten hemmen. Osteoklasten sind die Gegenspieler der Osteoblasten im Knochen und bewirken die katabolen Effekte im Knochenumbau. Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der das Heranreifen von Osteoklasten verhindert und damit den Knochenabbau hemmt. Laut Leitlinien können beim metastasierten Prostatakarzinom alle Bisphosphonate mit der entsprechenden Zulassung sowie Denosumab zur Verhinderung skeletaler Komplikation eingesetzt werden[16].

Mit Hilfe einer retrospektiven Datenbankanalyse wurde untersucht wie groß die Unterschiede in den Überlebenszeiten zwischen Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne Knochenmetastasen sind. Es zeigt sich, dass die Metastasierung mit einer starken Reduktion des Gesamtüberlebens einhergeht, was letztendlich wenig überraschend ist. Des Weiteren ließen sich jedoch auch Faktoren identifizieren, die mit der

Zusammenfassung

Obwohl Prostatakrebs heute insgesamt gut therapierbar ist, nimmt die Lebenserwartung drastisch ab, sobald Metastasen auftreten. Die vorliegende Studie untersucht die Lebenserwartung von Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne Metastasen. Jüngeres Alter, die Behandlung in einer urologischen Facharztpraxis sowie die Therapie mit Bisphosphonaten wirken sich positiv auf die Überlebenszeit der Patienten mit Metastasen aus. Weitere Metastasen verkürzen die Lebenserwartung. Bisphosphonate können keine Metastasen verhindern und werden im Versorgungsalltag nur selten vor dem Stadium IV angewendet. Unabhängig vom Metastasierungsstatus ist die Hormonentzugstherapie die dominante Therapie im Versorgungsalltag, was im Grunde auch den Leitlinien entspricht.

Schlüsselwörter

Prostatakrebs, Knochenmetastasen, Bisphosphonate, Lebenserwartung

Überlebenszeit der Patienten mit Knochenmetastasen positiv korreliert sind, z.B. die Behandlung mit Bisphosphonaten. Als negativ korrelierter Faktor fiel das Auftreten von weiteren Metastasen ins Gewicht.
Eine zusätzliche Datenbankanalyse gab Aufschluss, wie viele Patienten mit CRCP tatsächlich Knochenmetastasen haben und wie groß der Anteil anderer Metastasierungsorte ist. Die oben genannten 90% als Anteil der CRCP-Patienten mit Knochenmetastasen konnten bestätigt werden. Außerdem wurde nach den Therapiemodalitäten in Abhängigkeit vom Metastasen-Status geschaut.

Methoden

Retrospektive Untersuchung auf Basis zweier verschiedener Datenbanken

Die Datenbanken Disease Analyzer und Oncology Analyzer von IMS Health bilden die Basis der hier vorgestellten Ergebnisse. Die im Disease Analyzer enthaltenen Daten werden über standardisierte Schnittstellen direkt aus dem Praxiscomputer generiert und liefern die tatsächlichen Therapie- und Krankheitsverläufe aus dem Praxis-Alltag. Patienten und Praxen lassen sich sowohl im Quer- als auch im Längsschnitt analysieren. Longitudinalanalysen dokumentieren Patientenkarrieren, die - in Deutschland - zum Teil bis 1992 zurückreichen. Insgesamt enthält die deutsche Datenbank Informationen von derzeit mehr als 3.000 Praxen mit zusammen 20 Millionen Patienten. Die Datenbank enthält nur anonymisierte Daten entsprechend den Datenschutzrichtlinien. Die Repräsentativität der Stichprobe wurde bereits mit Studien belegt[18,19]. Die Datenbank Oncology Analyzer ist eine separate Datenbank, basierend auf einem Panel von ausschließlich Onkologen und onkologisch tätigen Fachärzten wie z.B. Urologen. Das Panel besteht für Deutschland aus insgesamt 160 Ärzten aus den Sektoren stationär und ambulant. Die Daten werden mittels eines internetbasierten Fragebogens anonymisiert erfasst. Die Datenerhebung erfolgt quartalsweise, wobei jeder Patient nur einmal mit seiner ganzen Historie seit Diagnose erfasst wird, so dass eine retrospektiv longitudinale Abbildung der Patientendaten besteht.

Um die Lebenserwartung von Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne Knochenmetastasen zu untersuchen, wurde die Datenbank Disease Analyzer verwendet. Hierzu wurden alle Patienten mit der gesicherten Diagnose Prostatakrebs (ICD 10: C61) (N=42.456 Patienten) und der gleichzeitigen oder späteren Diagnose Knochenmetastasen (ICD 10: C795) (N=2.383 Patienten) im Zeittraum vom 1. Januar 2005 bis zum 31. Dezember 2010 eingeschlossen. Als Ausschlusskriterium galt das Auftreten einer weiteren Krebsdiagnose (außer Metastasen) vor dem Indexdatum. Es konnten schließlich die Informationen zu 1.967 Patienten mit Knochenmetastasen ausgewertet werden.

An einer Stichprobe von 12% der Patienten wurde festgestellt, dass deren Tod im Durchschnitt 90 Tage nach dem letzten Besuch in der Praxis dokumentiert wurde. Der Zeitpunkt des Todes bei anderen Patienten ist nicht bekannt. Der Todestag des Patienten ohne Dokumentation des Todes wurde definiert als der Tag, der drei Monate nach dem letzten Besuch erfolgte, wenn der Patient nach dem letzten Besuch mindestens sechs Monate nicht in der Praxis erschien.

Für die Analyse des Metastasierungsstatus bei CRPC-Patienten sowie der Therapiemodalitäten der Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne Knochenmetastasen wurde die Datenbank Oncology Analyzer herangezogen. Von 4.968 erfassten Patienten mit Prostatakarzinom im Zeitraum vom 1. Januar 2007 bis zum 1. Januar 2012 waren 2.909 ohne Metastasen und 2.069 mit Metastasen dokumentiert. 671 der 4.968 Patienten galten als kastrationsresistent. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 70,7 Jahren und unterschied sich damit nur unwesentlich vom Alter der Patientenpopulation aus der Datenbank Disease Analyzer. Bei über der Hälfte der Patienten bestanden Co-Morbiditäten (Tab. 2).

Basischarakteristika der Studienpatienten aus dem Disease Analyzer	
Variable	Wert
N	1.967
Alter (Jahre)	71,6 (8,3)
Privat versichert (%)	8,4
Westdeutschland (%)	79,2
Gemeindegröße >100.000 Einwohner (%)	35,4
Behandlung beim Urologen (%)	68,3
Diagnostizierte Koerkrankungen[a] (%):	
Depression (ICD 10: F32,33] (%)	26,0
Diabetes (ICD 10: E10-14] (%)	35,4
Myokardinfarkt [ICD: I21-23, I252] (%)	12,3
Schlaganfall [ICD: I63,64] (%)	8,2
Niereninsuffizienz [ICD: N18,19] (%)	18,3
Herzinsuffizienz [ICD: I50] (%)	27,7
Ischämische Herzkrankheit [ICD: I24,25] (%)	38,1
Hypertonie [ICD: I10] (%)	66,7

Tab. 1: Basischarakteristika der Studienpatienten aus dem Disease Analyzer. Legende: a Diagnose (auch Wiederholungsdiagnose) innerhalb eines Jahres vor dem Indexdatum.

Basischarakteristika der Studienpatienten aus dem Oncology Analyzer	
Variable	Wert
N	4.968
Alter (Jahre)	70,7 (8,1)
Privat versichert (%)	3,5
Diagnostizierte Koerkrankungen[a] (%):	
keine (%)	43,0
Diabetes (%)	15,4
Cardiovaskuläre Erkrankungen (%)	28,8
Niereninsuffizienz (%)	5,5
COPD (%)	3,9
Andere Erkrankungen (%)	13,4
Nicht angegeben	4,7
Hypertonie [ICD: I10] (%)	66,7

Tab. 2: Basischarakteristika der Studienpatienten aus dem Oncology Analyzer. Legende: a Diagnose (auch Wiederholungsdiagnose) innerhalb eines Jahres vor dem Indexdatum.

Ergebnisse und Diskussion

Großer Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit und ohne Knochenmetastasen

Nach fünf Jahren seit der Diagnosestellung leben noch 48% der Prostatakarzinom-Patienten ohne Knochenmetastasen, aber nur noch

16,3% mit Knochenmetastasen (vgl. Abb. 1). Daraus ergibt sich über beide Gruppen eine durchschnittliche absolute Überlebensrate von 32,2%. Verglichen mit der veröffentlichten absoluten 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) vom Robert Koch-Institut (RKI) ist die Rate sehr gering: Durchschnittlich leben nach diesen Daten noch 77% der Prostatakarzinom-Patienten[20].

Es wurden die absoluten Überlebensraten abgebildet, die den Anteil der Patienten darstellen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben – unabhängig von potentiellen anderen Todesursachen. Die absolute Überlebensrate ist abzugrenzen vom relativen Überleben: Hier wird die Tatsache berücksichtigt, dass nur ein Teil der Mortalität unter Krebspatienten auf Krebs zurückzuführen ist, da eine gewisse Sterblichkeit unter Personen gleichen Alters und Geschlechts auch ohne Krebs, d.h. aufgrund anderer Grunderkrankungen zu erwarten ist. Relative Überlebensraten bilden die krebsbedingte Mortalität ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatienten und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung berechnet wird. Die relative Überlebensrate wurde nicht berechnet, da keine der Co-Diagnosen in der vorliegenden Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit dieser Patienten hatte. Eine Limitation der Analyse besteht allerdings darin, dass die meisten der Prostatakarzinom-Patienten in urologischen Praxen behandelt wurden. Urologen dokumentieren nicht oder nur selten die nicht-urologischen Co-Diagnosen wie z.B. Herzinsuffizienz, COPD, Niereninsuffizienz oder koronare Herzkrankheit. Dadurch, dass Urologen diese Krankheiten nicht dokumentieren, ist die statistische Aussagekraft für die genaue Vorhersage des Einflusses dieser Diagnosen auf das Überleben der Krebspatienten nicht ausreichend gegeben.

Der große Unterschied zwischen den Mortalitätsraten kann auch einen anderen Grund haben: Es ist schwierig, das Ereignis Tod aus der Datenbank Disease Analyzer zu bestimmen, da nur für 12% der Stichprobe eine entsprechende Dokumentation vorlag. Da kein Einfluss der Co-Morbidität festgestellt wurde, wurden dieselben Annahmen hinsichtlich des Todesereignisses der restlichen 88% der Patienten getroffen. Da das Lebensende aber unabhängig von dokumentierten Co-Morbiditäten eintreffen oder der Patient aus anderen Gründen einfach nicht mehr in der Praxis erscheinen kann, ist dieses Vorgehen fehleranfällig.

Jüngeres Alter, Behandlung beim Spezialisten und Gabe von Bisphosphonaten begünstigen Überleben mit Knochenmetastasen

Ein wesentlicher Faktor, welcher die Überlebenszeit von Patienten mit Knochenmetastasen signifikant begünstigt, ist ein Alter ≤60 Jahren (Hazard Ratio 0,66; p = 0,005, vgl. Tab. 3). Dies lässt sich darauf zurückführen, dass jüngere Patienten intensiver zu therapieren sind, da ihr Allgemeinzustand insgesamt noch besser ist.

Außerdem wirkt sich die Behandlung in einer urologischen Praxis im Vergleich zur hausärztlichen Behandlung positiv auf die 5-Jahres-Überlebensrate aus (Hazard Ratio 0,73; p = 0,001). Dieser Zusammenhang lässt sich eventuell damit erklären, dass Urologen häufiger Prostatakarzinom-Patienten sehen und aufgrund der häufig vorhandenen Zusatzqualifikation zur medikamentösen Tumortherapie dezidierter und vielleicht auch früher therapieren. Der Einsatz von Bisphosphonaten korreliert besonders positiv (Hazard Ratio 0,55; p < 0,001) mit der Überlebenszeit der Patienten.

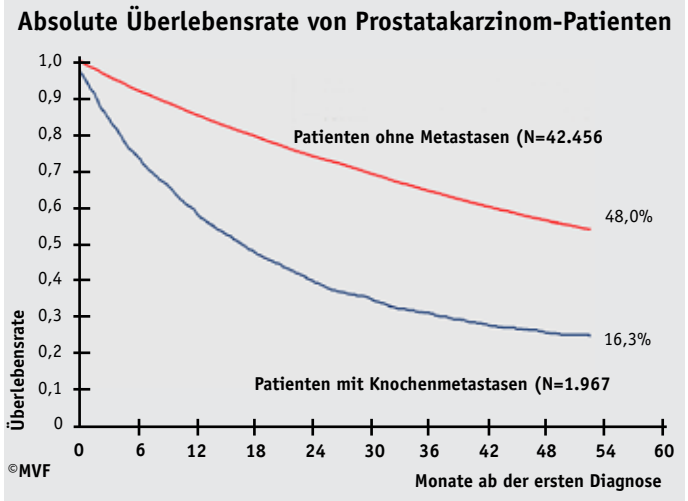


Abb. 1: Absolute Überlebensrate von Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne Knochenmetastasen.

Chemotherapie und Bisphosphonate erst in Stadium IV – Nutzen für einen früheren Einsatz fraglich

Mit Hilfe der Datenbank Oncology Analyzer wurde untersucht, welche Therapien Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne Metastasen erhalten. Die Behandlung von Patienten ohne Metastasen wird hauptsächlich zunächst als Einzelmaßnahme durchgeführt: Der Tumor wird bestrahlt, operiert oder es wird, wie in den meisten Fällen, eine ADT durchgeführt (Tab. 4). Wenn Metastasen auftreten, wird neben der Hormon- auch eine Chemotherapie durchgeführt - sequenziell als Monotherapie oder kombiniert.

Differenziert nach den einzelnen Stadien der TNM-Klassifikation ergibt sich kein anderes Bild: In Stadium I wird hauptsächlich hormonell behandelt (51,8%) oder operiert (16,6%). In Stadium II wird in 41,4% der Fälle operiert und in 34,7% eine ADT durchgeführt. Bei 12% der Patienten wartet man erst einmal ab (Oncology Analyzer, Ergebnisse nicht tabellarisch ausgewiesen). Eine Resektion des Tumors geht mit Risiken und Nebenwirkungen einher wie nicht vollständiges Herausschneiden des Tumors und spätere Harninkontinenz sowie Potenzverlust. Im Versorgungsalltag scheinen sich manche Patienten im Stadium I deswegen lieber für eine Pharmakotherapie zu entscheiden, anstatt sich operieren zu lassen, obwohl dies nicht den Leitlinien entspricht. In Stadium III überwiegt die ADT mit 64,5% gefolgt von einer Operation (20,6%) und der Strahlentherapie (6,2%). Im metastasierten Stadium, also Stadium IV, überwiegt mit 54,6% die ADT; 20,2% der Patienten erhalten eine

Mit der Überlebenszeit von Patienten mit Prostatakrebs/Knochenmetastasen assoziierte Faktoren

Variable	Hazard Ratio[a] (95%CI)	p-Wert
Behandlung in der urolog. Praxis[b]	0,73 (0,64-0,83)	<0,001
Alter ≤60[c]	0,66 (0,49-0,88)	0,005
Alter 61-70c	0,83 (0,74-0,93)	0,002
Lebermetastasen	1,56 (1,14-2,11)	0,005
Lungenmetastasen	1,40 (1,00-1,95)	0,050
Gehirnmetastasen	1,88 (1,00-3,54)	0,049
Lymphknotenmetastasen	1,22 (1,02-1,47)	0,034
Therapie mit Krebsrel. Bisphosphon.	0,55 (0,48-0,63)	<0,001

Tab. 3: Faktoren, die mit der Überlebenszeit von Patienten mit Prostatakrebs mit Knochenmetastasen assoziiert werden: Cox Regressionsmodel. Legemde: a = Überlebenszeit adjustiert für Alter, Geschlecht, Region (West/Ostdeutschland), Gemeindegröße, behandelnde Praxis (Urologe/Hausarzt), Versicherungsstatus b = versus Hausarzt, c = Referenzgruppe ist Alter >70, d = Referenzgruppe sind Patienten ohne weitere Metastasen (excl. Knochenmetastasen).

Therapie der Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne Metastasen		
Variable	Keine Meta-stasen	Mit Meta-stasen
Prostatakrebs-Patienten gesamt	2.909	2.059
Davon erhalten in %		
Keine Therapie	8,7	1,0
Operation	32,0	2,6
Hormontherapie	46,3	51,6
Radiotherapie	6,5	1,9
Operation+Hormontherapie	1,7	0,3
Hormon+Radiotherapie	3,5	2,6
Chemotherapie	0,5	20,2
Chemo+Hormontherapie	0,5	16,7
Chemo+Radiotherapie	0,3	0,7
Supportive	0,1	2,4

Tab. 4: Therapie der Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne Metastasen.

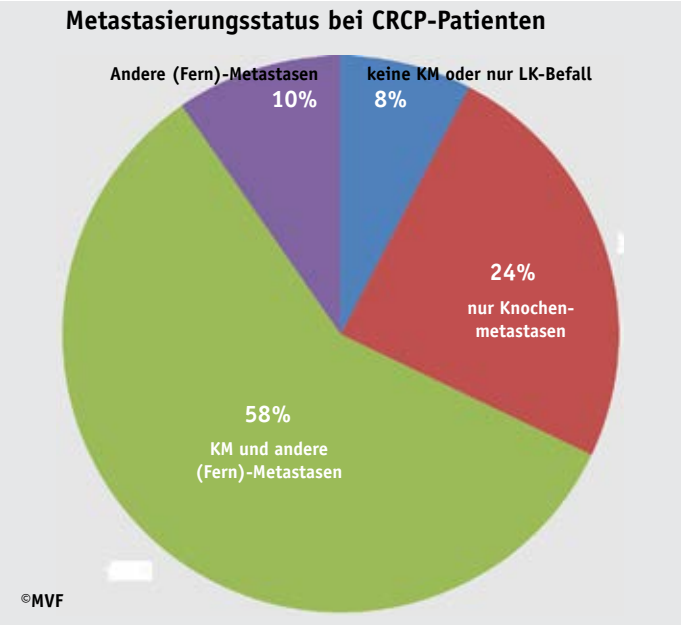


Abb. 2: Metastasierungsstatus bei CRCP-Patienten. CRCP-Patienten (N=671) und die prozentuale Verteilung in Bezug auf keine Knochenmetastasen (KM) oder nur Lymphknoten (LK-) Befall, nur KM, KM und andere Metastasen.

Literatur

1. Parker C. The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: the case for conservative management. BJU Int. 2005;96(7):952–953.
2. Wong Y-N, Mitra N, Hudes G, u. a. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. JAMA. 2006;296(22):2683–2693.
3. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, u. a. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. JAMA. 2008;300(2):173–181.
4. O A. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF. 2011. Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf. Zugegriffen Oktober 5, 2012.
5. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. Cancer. 2007;110(7):1417–1428.
6. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. Radiother Oncol. 2007;84(2):197–215.
7. Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008;72(4):972–979.
8. Schröder F, Crawford ED, Axcrona K, Payne H, Keane TE. Androgen deprivation therapy: past, present and future. BJU Int. 2012;109 Suppl 6:1–12.
9. Schulman C, Irani J, Aapro M. Improving the management of patients with prostate cancer receiving long-term androgen deprivation therapy. BJU Int. 2012;109 Suppl 6:13–21.
10. Miller K, Becker K, Finke F, u. a. [Interdisciplinary recommendations concerning the therapy for hormone-refractory prostatic carcinoma]. Aktuelle Urol. 2006;37(3):201–204.
11. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, u. a. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2004;351(15):1502–1512.
12. Berthold DR, Pond GR, Soban F, u. a. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J. Clin. Oncol. 2008;26(2):242–245.
13. Winquist E, Waldron T, Berry S, u. a. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. BMC Cancer. 2006;6:112.
14. Schweizer MT, Antonarakis ES. Abiraterone and other novel androgen-directed strategies for the treatment of prostate cancer: a new era of hormonal therapies is born. Ther Adv Urol. 2012;4(4):167–178.
15. Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. Curr Oncol. 2010;17(Supplement 2):S72–S79.
16. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD006250.
17. Fizazi K, Carducci M, Smith M, u. a. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011;377(9768):813–822.
18. Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmaco-epidemiological and pharmacoeconomic studies. Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2009. Available at: http://www.dustri.com/nc/article-response-page.html?artId=6642&doi=. Zugegriffen Februar 23, 2012.
19. Ogdie A, Langan SM, Parkinson J, u. a. Medical Record Databases. In: MPH BLSM, MSCE SEKM, PHARMD SH, hrsg. Pharmacoepidemiology. Wiley-Blackwell; 2012:224–243. Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119959946.ch15/summary. Zugegriffen Oktober 5, 2012.
20. Peter Kaatsch, Claudia Spix, Alexander Katalinic, Stefan Hentschel. Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert-Koch-Institut. Available at: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen September 6, 3012.
21. Saad F, Lipton A, Cook R, u. a. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. Cancer. 2007;110(8):1860–1867.
22. Saad F, Lipton A. Clinical benefits and considerations of bisphosphonate treatment in metastatic bone disease. Semin. Oncol. 2007;34(6 Suppl 4):S17–23.
23. Gnant M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: a brief review of published literature. Cancer Treat. Rev. 2012;38(5):407–415.
24. Coleman R, Gnant M, Morgan G, Clezardin P. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. J. Natl. Cancer Inst. 2012;104(14):1059–1067.
25. Wilson C, Coleman RE. Adjuvant therapy with bone-targeted agents. Curr Opin Support Palliat Care. 2011;5(3):241–250.
26. Yamada J, Tsuno NH, Kitayama J, u. a. Anti-angiogenic property of zoledronic acid by inhibition of endothelial progenitor cell differentiation. J. Surg. Res. 2009;151(1):115–120.
27. Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. Cancer Treat. Rev. 2008;34(5):453–475.
28. Brufsky AM. Bone health issues in women with early-stage breast cancer receiving aromatase inhibitors. Curr Oncol Rep. 2008;10(1):18–26.
29. Clezardin P. Potential anticancer properties of bisphosphonates: insights from preclinical studies. Anticancer Agents Med Chem. 2012;12(2):102–113.

Einsatz von Bisphosphonaten bei Prostatakarzinom-Patienten unterteilt nach Stadien			
Stadien	Patienten mit Prostatakarzinom	Gabe von Bisphosphonaten (M05B4)	Gabe von Bisphosphonaten (%) (M05B4)
I	139	0	0
II	955	6	0,6
III	631	8	1,3
IV	952	520	54,6

Tab. 5: Therapie der Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne Metastasen. Basispopulation: Patienten mit bekanntem Stadium (N=1.725).

Chemotherapie und 16,7% eine Kombination aus Chemo- und Hormontherapie (vgl. Tabelle 4, Patienten mit Metastasen).

Es stellt sich die Frage, ob ein früherer Einsatz - z.B. im Stadium IIIb/c - schon die Anwendung einer Chemotherapie rechtfertigt. Nach den Leitlinien ist eine Chemotherapie mit Docetaxel erst im metastasierten Stadium oder beim CRCP anzuwenden. Die neuen Substanzen wie Abirateron-Acetat oder Cabazitaxel dürfen laut Zulassung sogar erst als Zweitlinienbehandlung nach der Docetaxel-Therapie zum Einsatz kommen. Da das Gesamtüberleben jedoch stark zurückgeht, sobald Metastasen aufgetreten sind, wäre es wünschenswert, Metastasen zu verhindern. Die Ergebnisse, die auf dem Kongress der European Society of Medical Oncology (ESMO) 2012 in Wien vorgestellt wurden, zeigten jedoch keinen Überlebensvorteil bei Patienten, die schon vor Auftreten von Metastasen mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Anders verhielt es sich beim Einsatz von Abirateron-Acetat vor der Chemotherapie mit Docetaxel: Hierdurch konnten Metastasen bei CRCP-Patienten verhindert werden und das Gesamtüberleben wurde positiv beeinflusst. Dies ist eine gute Nachricht für CRCP-Patienten, von denen 82% unter Knochenmetastasen und 10% unter anderen Metastasen (außer Knochenmetastasen) leiden (vgl. Abb. 2).

Dass weitere Metastasen neben den Knochenmetastasen das Gesamtleben reduzieren, geht aus Tabelle 3 hervor, wobei der Einfluss zwar signifikant, aber nicht sehr stark ausgeprägt ist. Allgemein kann man sagen, dass Metastasen insgesamt die Prognose deutlich verschlechtern. Von den Faktoren, die sich beeinflussen lassen, können nach dieser Analyse nur die Wahl eines Spezialisten und die Einnahme von Bisphosphonaten das Leben der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom verlängern. Auch andere Studien zeigten, dass Bisphosphonate das Gesamtüberleben positiv beeinflussen oder beeinflussen könnten[21,22,23]. Die Frage, ob Bisphosphonate Metastasen verhindern können, wird in der Literatur kontrovers diskutiert[24,23,25]. Die antiproliferative Wirkung konnte meist nur in vitro gezeigt werden[26,27,28,29], während der Patientennutzen hinsichtlich eines tatsächlichen Anti-Tumor-Effekts und der Verhinderung von Metastasenbildung fraglich bleiben. Im Versorgungsalltag scheinen die Bisphosphonate aktuell jedenfalls nur im metastasierten (Stadium IV) Zustand gegeben zu werden (vgl. Tab. 5).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass ein Prostatakarzinom heute gut zu therapieren und auch heilbar ist, so lange es lokal begrenzt ist. In fortgeschrittenen Stadien steigt die Mortalitätsrate und beim metastasierten sowie kastrationsresistenten Prostatakarzinom kann aktuell nur noch palliativ behandelt werden. Die Lebenserwartung geht mit dem Auftreten von Metastasen drastisch nach unten. Therapien, die die Metastasenbildung unterbinden oder hinauszögern, wären wünschenswert. Aktuell verbessert sich v.a. die Situation der CRPC-Patienten, für die sich neue Hormon-Antagonisten wie Abirateron-Acetat anbieten. <<

Distinctly reduced survival time of patients with prostata carcinoma in conjunction with the occurrence of bone metastases

Although prostate cancer is generally treatable today, life expectancy drops dramatically once metastases occur. The present study examined the life expectancy of prostate cancer patients with and without metastases. A younger age, treatment in a urological practice, and therapy with bisphosphonates have a positive effect on the survival of patients with metastatic disease. Additional metastases further shorten life expectancy. Bisphosphonates cannot prevent metastases and are rarely administered before stage IV. In line with guidelines, hormone deprivation therapy is the dominant therapy regardless of the metastatic status.

Keywords

Prostate cancer, bone metastases, bisphosphonates, life expectancy

Autorenerklärung

Haas und Kostev sind Mitarbeiter von IMS Health in Frankfurt und haben im Rahmen ihrer Tätigkeit bei IMS an der Auswertung der Daten sowie der Interpretation der Ergebnisse mitgearbeitet. Die Analyse erfolgte ohne finanzielle Unterstützung eines Dritten.

Dr. Gabriele Haas
leitet bei IMS Health den Bereich Onkologie für die Business Unit Central Europe (Deutschland, Schweiz und Österreich). Ihr Bereich ist Teil des Consulting, Commercial & Marketing Effectiveness. In ihrer Verantwortung stehen neben den Projekten auch die Produktentwicklung und das Marketing für die onkologischen Angebote. Von ihrer Ausbildung ist Dr. Haas Apothekerin und Gesundheitsökonomin. Ihre Promotion absolvierte sie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main auf der Station für Stammzelltransplantation der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie. Kontakt: GHaas@de.imshealth.com



Dr. Karel Kostev
ist als Senior Research Advisor in der Abteilung Epidemiologie & Pharmacovigilanz bei IMS Health in Frankfurt tätig. Er ist für die Koordination und Durchführung der epidemiologischen Studien sowie Forschung auf den Gebieten Endokrinologie, Onkologie und Gynäkologie zuständig.

Kontakt: kkostev@de.imshealth.com

