

30. Oktober 2018

Management skelettaler und nicht-skelettaler Komplikationen beim Prostatakarzinom

Skelettale und nicht-skelettale Komplikationen haben einen enormen Einfluss auf die Lebensqualität und Prognose von Patienten mit Prostatakarzinom (PCA). Die Einführung neuer antiresorptiver Substanzen und Anti-Tumor-Therapeutika wie Denosumab, Abirateron, Enzalutamid und Radium-223-dichlorid hat eine wichtige Bedeutung für die Verzögerung von skelettbezogenen Ereignissen (SREs). Nicht-skelettale Komplikationen sind meistens mit einem Tumorprogress assoziiert und benötigen gut abgestimmte Behandlungspfade, um ein optimales Ergebnis für den Patienten zu erreichen. Dies beinhaltet in erster Linie das Verhindern von Schmerzen, Urintransportstörungen, Thrombosen und Koagulopathien.

Das PCA als die häufigste maligne Neoplasie des älteren Mannes birgt die Herausforderung krankheits- und behandlungsassoziierter Komplikationen (1). Im Mittelpunkt der häufigsten Komplikationen steht das Skelett. Behandlungsbedingter Knochenschwund, aber auch Knochenmetastasen spielen hier die Hauptrolle. Im Rahmen der fortgeschrittenen Erkrankung kann es sowohl durch lokalen Progress als auch durch Metastasen im Bereich des Beckens und Retroperitoneums zu Harntransportstörungen kommen. Nicht selten tritt im Rahmen dieses Fortschreitens der Erkrankung ebenfalls eine Makrohämaturie auf. Durch verdrängendes Wachstum oder Filialisierung mit Kompression von Blutgefäßen, aber auch durch die Expression von prokoagulatorischen Molekülen auf Tumorzellen erleiden PCA-Patienten nicht selten thrombotische Ereignisse. Weniger häufig werden paraneoplastische Koagulopathien beobachtet.

Skelettale Komplikationen des Prostatakarzinoms

Knochenmetastasen beim PCA

Bei über 90% aller Patienten mit fortgeschrittenem PCA werden im Laufe der Erkrankung Knochenmetastasen detektiert (2). In 86% dieser Fälle sind Knochenläsionen die einzige metastatische Absiedelung des Tumors (3). Diese Knochenmetastasen beeinträchtigen die Knochenstabilität und können in der Folge zu SREs führen. Diese sind als pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression sowie als Bedarf an Bestrahlung oder Operation definiert, bedingen eine reduzierte Lebensqualität, eine Schmerzsymptomatik und sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (4, 5). Für die Entstehung von Knochenmetastasen im PCA ist maßgeblich ein gesteigerter Knochenumsatz verantwortlich, der durch vermehrt aktivierte Osteoblasten und Osteoklasten bedingt wird. Beim PCA finden sich typischerweise vorwiegend

osteoblastische Knochenläsionen (6).

Verursacht durch Chemokine der Tumorzellen wie Endothelin 1, platelet-derived growth factor (PDGF), bone morphogenetic protein und insulin-like growth factor (IGF) werden Osteoblasten zu einer Überexpression von receptor activator of nuclear factor κ B Liganden (RANKL) veranlasst. Diese durch Osteoblasten ausgeschütteten RANKL führen wiederum zu einer gesteigerten Ausreifung und Aktivierung von Osteoklasten, auf welchen RANK exprimiert wird. Zudem kommt es zur Ausschüttung weiterer Substanzen wie IGF, fibroblast growth factor (FGF) sowie transforming growth factor- β (TGF- β), die ihrerseits das Tumorstadium fördern (7, 8).

Bei knapp 42% aller Patienten mit ossär metastasiertem PCA kommt es innerhalb von 2 Jahren zu einem SRE (9). Selbst unter antiresorptiver Therapie erleiden 15-20% der Patienten innerhalb von 2-3 Jahren nach Erstdiagnose der Knochenmetastasen ein SRE (10). Um diesen SREs vorzubeugen, werden in der Therapie sowohl zielgerichtete, den Knochen betreffende Medikamente wie Bisphosphonate, Denosumab und Radium-223-dichlorid, aber auch systemisch wirksame Medikamente wie der Androgensynthese-/Cytochrom P (CYP17)-Inhibitor Abirateron, der Androgenrezeptor-Antagonist Enzalutamid oder die zytostatischen Substanzen Docetaxel und Cabazitaxel eingesetzt (11, 12).

Bisphosphonate

Die Zoledronsäure (ZA) erhielt 2003 als erstes antiresorptives Medikament die Zulassung zur Vorbeugung von SREs für ossär metastasierte solide Tumoren. ZA inhibiert den Mevalnot-Signalweg und führt hierdurch zur Apoptose von Osteoklasten (13). Mehrere präklinische Studien konnten einen direkten anti-tumorösen Effekt auf Prostatazellen zeigen (14). In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie der ZA konnte im Behandlungsarm (4 mg i.v. alle 3 Wochen für 15 Monate) eine signifikant niedrigere Rate an SREs nach 24 Monaten (38% vs. 49% gegenüber Placebo) sowie eine deutlich verlängerte Zeit bis zum ersten SRE (488 vs. 321 Tage; $p=0,011$ gegenüber Placebo) bei Patienten mit kastrationsresistentem PCA (CRPC) gezeigt werden (4, 10). In dieser Studie konnte zudem eine Reduktion des tumorassoziierten Schmerzes durch ZA nachgewiesen werden; eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) war jedoch nicht nachweisbar (4). Seitdem stellte die ZA die Standardtherapie zur Vorbeugung von SREs für das metastasierte CRPC dar. Im Gegensatz zum mCRPC hatten Patienten mit hormonaivem metastasierten PCA in der ALLIANCE-Studie und STAMPEDE-Studie keinen Vorteil im Hinblick auf die Zeit zum ersten SRE (31,9 Monate vs. 29,8 Monate gegenüber Placebo). Wie beim mCRPC konnte auch für das hormonaive metastasierte PCA kein Überlebensvorteil gezeigt werden (11, 15, 16).

Denosumab

Denosumab als humaner IgG2-Anti-RANKL-Antikörper, welcher die Bindung des RANKL an RANK auf Osteoklasten unterbindet und somit die Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten hemmt, wurde zur Prävention von SREs für ossär metastasierte solide Tumorerkrankungen 2011 durch die Europäische Arzneimittelagentur zugelassen. In der Zulassungsstudie konnte die

subkutane Applikation von 120 mg Denosumab im 4-wöchigen Intervall einen deutlichen Vorteil gegenüber der intravenösen Applikation (4 mg ZA ebenfalls im 4-wöchigen Intervall) hinsichtlich der Zeit zum ersten SRE zeigen (20,7 Monate vs. 17,1 Monate) (17). Auch hinsichtlich der tumorbedingten Schmerzsymptomatik und der im weiteren Verlauf analysierten Zeit bis zum Eintreten symptomatischer SREs zeigte Denosumab seine Überlegenheit gegenüber ZA (12, 18). Ein Vorteil von Denosumab ist die Unabhängigkeit von der Nierenfunktion sowie die Möglichkeit der subkutanen Applikation (12, 18, 19). Auch bei der Therapie mit Denosumab besteht ähnlich wie bei der ZA-Therapie die Gefahr der Osteonekrose des Kiefers und der Hypokalzämie. Weniger wahrscheinlich als bei Applikation von ZA kommt es hingegen zu Akute-Phase-Reaktionen. Die präventive Verabreichung von Kalzium und Vitamin D sollte bei Applikation antiresorptiver Therapien erfolgen, um das Risiko einer Hypokalzämie zu senken (12).

Radium-223-dichlorid

Radium-223 ist ein intravenös applizierter Alpha-Strahler, der anstelle des Kalziums durch Osteoblasten im Bereich von Knochenmetastasen eingebaut wird und so in der Umgebung zu DNA-Doppelstrangbrüchen führt und lokal zytotoxisch wirkt. In der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ALSYMPCA wurden Patienten mit ossär metastasiertem CRPC, die entweder bereits Docetaxel erhalten hatten oder dafür ungeeignet waren, eingeschlossen, um 6 Applikationen Radium-223-dichlorid oder entsprechend Placebo zu erhalten. Hierbei konnte ein verlängertes Gesamtüberleben (14,9 Monate vs. 11,3 Monate, $p < 0,001$ gegenüber Placebo) sowie eine deutlich längere Zeit bis zum Auftreten von SREs (15,6 Monate vs. 9,8 Monate; $p < 0,001$ gegenüber Placebo) für den Behandlungsarm gezeigt werden. Auch das Nebenwirkungsprofil mit Anämie (31% vs. 31%), Übelkeit (36% vs. 35%), Fatigue (26% vs. 26%), Gewichtsverlust (12% vs. 15%) und Ödemen (13% vs. 10%) zeigte annähernd identische Häufigkeiten im Vergleich zum Kontroll-Arm (20). Bedenken bezüglich einer verringerten Wirkung von Radium-223-dichlorid bei parallel applizierten antiresorptiven Substanzen konnte eine Subgruppenanalyse der ALSYMPCA-Studie widerlegen (12). Die Kombinationstherapien insbesondere von Radium-223-dichlorid und Enzalutamid (NCT02194842) wird aktuell in Studien näher betrachtet. Eine Kombinationstherapie mit anderen systemisch wirksamen Substanzen abgesehen von der hormonablativen Therapie wird derzeit nicht empfohlen. Von einer Kombination mit Abirateron und Prednisolon wird aufgrund einer erhöhten Sterblichkeitsrate (34,7% vs. 28,2%) und eines deutlich erhöhten Frakturrisikos (26,0% vs. 8,1%) abgeraten (21).

Systemisch wirksame Medikamente

Sowohl Docetaxel als auch Cabazitaxel aus der Gruppe der Taxane erhielten in der Vergangenheit die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit mCRPC. Für beide Taxane konnte in mehreren Studien ein Überlebensvorteil gegenüber Mitoxantron gezeigt werden (22-24). In keiner der Studien waren SREs oder symptomatische SREs als Endpunkt beobachtet worden, sodass hier keine eindeutige Einschätzung gelingt.

Mit der Zulassung sowie erweiterter Zulassung von Enzalutamid und Abirateron in der Behandlung von Patienten mit PCA erhielten diese Medikamente Einzug, die in den jeweiligen Zulassungsstudien neben der Steigerung des Gesamtüberlebens (OS) auch einen positiven Effekt auf die Zeit bis zum Eintreten eines SRE erzielen konnten. Für Abirateron konnte diese Zeit um 5 Monate (9,9 vs. 4,9 Monate) und für Enzalutamid um 3,5 Monate (16,7 vs. 13,3 Monate)

verlängert werden (25-28).

Bestrahlung und Metastasen Chirurgie

Die Indikation zur Bestrahlung von Knochenmetastasen beim PCA stellen neben der Schmerzsymptomatik die Gefahr einer pathologischen Fraktur sowie neurologischer Komplikationen wie z.B. eine Myelonkompression dar (11). Mit Hilfe der perkutanen Bestrahlung im Sinne einer Palliativtherapie kann in ca. 85% der Patienten ein Ansprechen bezüglich des Schmerzes verzeichnet werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten kann eine komplette Schmerzfreiheit erreicht werden. Das Ansprechen zeigte sich unabhängig vom Bestrahlungsregime, egal, ob diese als einmalige Bestrahlung oder in einzelnen Fraktionen durchgeführt wurde. Aus diesem Grund wird aktuell zur Schmerzbekämpfung eher zur einmaligen Bestrahlung mit mind. 6 Gy geraten, wenngleich die Remineralisierung des Knochens durch die fraktionierte Bestrahlung effektiver induzierbar scheint (11, 29). Der Erfolg der Bestrahlung im Sinne einer Schmerzreduktion setzte bei der Hälfte der behandelten Patienten nach ungefähr 1-2 Wochen ein und dauert bei 50% der Patienten über ein halbes Jahr an; wenn nach 6 Wochen kein merklicher Erfolg detektiert werden konnte, blieb dieser zumeist auch auf Dauer aus (30, 31).

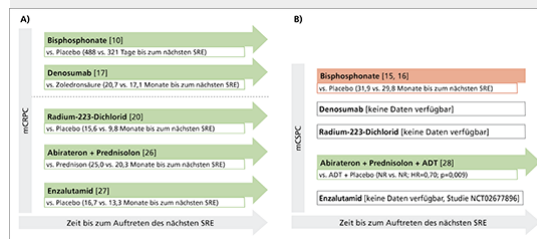
Die chirurgische Therapie der Knochenmetastasen bei Patienten mit PCA beinhaltet die Myelon-Dekompression, die zuvor zumeist durch sensomotorische Ausfälle der Extremitäten symptomatisch wurde und einer umgehenden Behandlung bedarf, jedoch auch operative Stabilisierungen mittels interner Fixation oder Endoprothetik (32).

Prävention von Knochenmetastasen beim PCA

Um den Nutzen von Bisphosphonaten in der Prävention vor Knochenmetastasen des PCAs mit Hochrisikoprofil (Gleason-Score 8-10, PSA > 20 ng/ml oder Lymphknotenmetastasen) zu evaluieren, erhielten Patienten in der ZEUS-Studie zusätzlich zur Standardtherapie 4 mg ZA alle 3 Monate intravenös appliziert. Die Ergebnisse der ZEUS-Studie zeigten, dass die zusätzliche Applikation von ZA keinen präventiven Effekt auf die Entwicklung von Knochenmetastasen nach 4 Jahren ($\pm 0,5$ Jahre) erzielen konnte (33). In einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie erhielten Patienten mit nicht-metastasiertem CRPC, bei welchen ein hohes Risiko zur Entwicklung von Knochenmetastasen bestand (PSA > 8 ng/ml oder PSA-Verdopplungszeit < 10 Monate), 120 mg Denosumab alle 4 Wochen s.c. verabreicht. Hier konnte Denosumab die Entwicklung von Knochenmetastasen beim nicht-metastasierten CRPC um 3,7 Monate (33,2 (95%-KI: 29,5-38,0) vs. 29,5 (22,4-33,1) Monate) verzögern. Auch die Zeitspanne des metastasenfremen Überlebens konnte durch die Applikation von Denosumab im Mittel 4,2 Monate (29,5 (95%-KI: 25,4-33,3) vs. 25,2 (22,2-29,5)) verlängert werden (34). Hier zeigten sich jedoch ebenfalls die typischen Nebenwirkungen von Denosumab; 5% der behandelten Patienten erlitten eine Kiefernekrose, 2% eine Hypokalzämie (34). Die Substanz wurde trotz des erreichten Endpunkts der Studie nicht in dieser Indikation zugelassen.

Abb. 1: Effekt der in der Behandlung des mCRPC (A) bzw. des hormonsensiblen PCA (B) eingesetzten Medikamente auf die Zeit bis zum Auftreten eines skelettassoziierten Ereignisses (SRE). Grün zeigt eine signifikante Verlängerung bis zum Auftreten des nächsten

SRE im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe an. Die rote Markierung zeigt eine fehlende signifikante Verzögerung von SREs an. *NR=nicht erreicht*



Verlust an Knochensubstanz durch Krebsbehandlung

In der Behandlung des PCA kommen Substanzen zum Einsatz, von welchen einige in die Hormonregulation des Mannes eingreifen und andere wiederum zytostatische Effekte besitzen. Durch beide Klassen an Substanzen kann ein therapiebedingter Knochenschwund (CTIBL) verursacht werden und in der Folge durch ein erhöhtes Frakturrisiko die Lebensqualität gravierend beeinträchtigt werden (35). Der Zusammenhang des Knochenschwundes unter der Behandlung mit zytostatischen Substanzen von Patienten mit PCA ist bislang nicht abschließend geklärt. Der Knochenschwund unter hormonablativer Therapie (ADT) mittels Gonadotropin-releasing-hormone-Angonisten und -Antagonisten, Androgen-Rezeptor-Antagonisten und 5 α -Reduktase-Hemmer scheint nicht alleine durch den resultierenden Testosteronmangel bedingt. Vielmehr scheinen auch Östrogene, welche ihrerseits direkten Einfluss auf die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten nehmen, u.a. als Mediator im RANKL/RANK/OP (Osteopontin)-Signalweg eine maßgebliche Rolle für den Knochenschwund zu spielen (6). In einer Studie konnten die niedrigsten Knochendichtewerte für diejenigen Patienten gezeigt werden, die zugleich niedrige Östrogen- und Testosteronspiegel aufwiesen (12, 36).

Bisphosphonate

Es gibt eine Vielzahl an Studien, die sowohl oral verabreichte als auch intravenös applizierte Bisphosphonate wie z.B. ZA zur Behandlung der altersbedingten Osteoporose betrachten. Hier scheinen diese eine deutliche Zunahme der Knochendichte bewirken zu können (37). Für die präventive Behandlung von PCA-Patienten unter ADT mit ZA liegen derzeit lediglich sehr wenige Daten vor. In einer kleinen Studie wurde der Effekt von 1x jährlich applizierter ZA bei 40 PCA-Patienten unter ADT untersucht. Diese Applikation führte zu einer Zunahme der Knochendichte im Bereich der lumbalen Wirbelsäule und im Hüftknochen sowie zu einem niedrigeren Serumspiegel an N-Telopeptid, einem Aktivitätsmarker für Osteoklasten (35, 38).

Denosumab

Der Einfluss von Denosumab als inhibierender RANKL-Antikörper auf die Knochendichte wurde in einer großen Placebo-kontrollierten Multicenterstudie bei PCA-Patienten, die unter ADT standen, untersucht. Im Behandlungsarm erhielten die Patienten 60 mg Denosumab alle 6 Monate subkutan appliziert. Nach 24 Monaten zeigte sich eine Zunahme der Knochendichte im Bereich

der lumbalen Wirbelsäule um 5,6%, während die Knochendichte an der gleichen Stelle im Kontroll-Arm um im Median 1% abnahm (39). Ebenso kam es zu einer Zunahme der Knochendichte an Hüftknochen, Schenkelhals und distalem Radius. Nach 36 Monaten zeigte sich im Behandlungsarm eine reduzierte Inzidenz für Wirbelkörperfrakturen (1,5% vs. 3,9%) (39). Aufgrund dieser Daten erhielt Denosumab die Zulassung zur Behandlung des Knochendichteverlustes bei Patienten mit PCA unter ADT.

Nicht-skelettale Komplikationen

Die nicht-skelettalen Komplikationen bei Patienten mit PCA sind besonders durch das Fortschreiten der Erkrankung bedingt. Durch lokalen Progress kann es zu Blasenentleerungsstörungen oder lokaler Verlegung bzw. Infiltration der Ureterostien mit nachfolgendem Harnstau, aber auch zur interventionsbedürftigen Makrohämaturie kommen. Die Komplikationen bei Entwicklung von Lymphknotenmetastasen des PCA können in mannigfaltiger Ausprägung auftreten. Durch lokale Kompression besonders im Retroperitoneum und Becken kann wiederum der Harntransport gestört werden. Zudem kann durch Kompression von Nerven eine behandlungsbedürftige Schmerzsymptomatik verursacht werden, welche nicht selten der Einbeziehung eines Schmerztherapeuten bedarf. Durch Kompression von Blutgefäßen steigt ebenfalls die Gefahr thrombotischer Ereignissen, welche im PCA ebenfalls durch paraneoplastische Gerinnungsaktivierung verursacht sein können.

Harntransportstörung und Makrohämaturie

Durch den lokalen Progress bedingt kommt es bei einigen Patienten mit fortgeschrittenem PCA zu obstruktiv bedingten Blasenentleerungsstörungen, die über einen Harnstau bis hin zum postrenalen Nierenversagen führen können. In der Akutsituation kann hier mithilfe einer urethralen oder suprapubischen Harnableitung Linderung verschafft werden und die Nierenfunktion ggfs. regenerieren. Im weiteren Verlauf kann hier dann eine palliative transurethrale Resektion der Prostata erfolgen (40). Mittels schonender Laser-unterstützter Verfahren kann auch im Setting einer kompensierten Gerinnung eine Deobstruktion der Prostata durchgeführt werden (41). Mit den o.g. Methoden kann zudem eine durch den lokalen Progress verursachte Blutung im Sinne einer Makrohämaturie gestillt werden.

Durch lokalen Progress oder Metastasierung im Bereich des Beckens und des Retroperitoneums kommt es nicht selten zur Obstruktion der Ureter/-ostien mit konsekutivem Harnstau. Dieser kann mittels endourologischer Einlage einer Harnleiterschienung behoben werden. Die Verwendung von z.B. metallischen oder thermoexpandierenden Nickel-Titan-Implantaten zur Einbringung in den Harnleiter kann die Einliegezeit der Implantate besonders in Patienten mit kompensierter Nierenfunktion im Vergleich zu Polyurethan-, Silikon- oder Hydrogel-Implantaten deutlich verlängern (42, 43). In Fällen, in welchen eine retrograde Schieneneinlage nicht möglich ist, bedarf es einer perkutanen Ableitung der Harnstauungsniere mittels antegrader Harnleiterschienenanlage oder Nephrostomie.

Koagulopathien beim PCA

Bei Patienten mit fortgeschrittenem PCA können verschiedene Koagulopathien wie die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), die primäre Fibrinolyse, thrombozytopenisch thrombotische Purpura (TTP), wandernde Thrombophlebitis (Trousseau-Syndrom) und ein erworbener Faktor-VIII-Mangel auftreten (44). Die häufigste paraneoplastische Koagulopathie bei Patienten mit PCA stellt die DIC dar. DIC-typische Laborveränderungen (Thrombozytopenie, erniedrigtes Fibrinogen, erhöhte D-Dimere) treten bei 13%-30% aller PCA-Patienten auf. Eine klinisch relevante Blutungsneigung tritt lediglich in 0,4%-1,65% der Fälle auf (45). Der genaue Mechanismus der Entstehung der DIC im PCA ist bislang nicht abschließend geklärt. Mehrere Studien zeigten die Expression von prokoagulatorischen Oberflächenmolekülen auf Tumorzellen. Zudem scheinen verschiedene proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 6 und Tumor-Nekrose-Faktor an der Entwicklung einer DIC im PCA beteiligt zu sein (46). Die klinische Ausprägung einer DIC kann sich in einer Blutungsneigung, einer Thromboseneigung oder beidem zeigen (47). Im Vordergrund der Therapie bei der kompensierten DIC mit lediglich geringer Blutungsneigung sollte die Behandlung des PCA stehen (44). Die Behandlung einer klinisch relevanten DIC sollte stets in Kollaboration mit einem erfahrenen Hämostaseologen erfolgen, da die Wahl der Therapie je nach klinischer Ausprägung von Thromboseneigung bzw. Blutungsneigung mit unter anderem Applikation von Heparin, AT3, Protein-C-Konzentrat oder Thrombozytenkonzentraten eine individualisierte Therapie erfordert (48).

Thrombosen

Die Gefahr der Entwicklung einer Thrombose bei Patienten mit PCA liegt zum einen in der lokalen Kompression durch v.a. Metastasen, zum anderen in einem hyperkoagulopatorischen Setting (s.o.) im PCA sowie behandlungsbedingt durch die ADT begründet. In einer großen Studie konnten beim fortgeschrittenen PCA in 8%-9% der Patienten thromboembolische Ereignisse festgestellt werden, während lediglich 2%-3% im frühen Stadium der Erkrankung betroffen waren (49). Die Therapie einer Thrombose richtet sich nach den Empfehlungen der aktuellen AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)-Leitlinien „Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie“ (50). Bei Fortbestehen der aktiven Tumorerkrankung sollte die Antikoagulation mittels niedermolekularem Heparin (NMH) langfristig fortgeführt werden unter vorrangiger Berücksichtigung des patientenindividuellen Blutungsrisikos (50). Die Notwendigkeit einer prophylaktischen Antikoagulation kann mithilfe des Khorana-Scores ermittelt werden. Dieser beinhaltet neben der Entität des Tumors die Thrombozytenzahl, den Hämoglobinwert, die Leukozytenzahl und den BMI (51). In neuen Studien konnte zuletzt eine Nichtunterlegenheit der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) gegenüber NMH gezeigt werden (52). Aufgrund dieser Ergebnisse kann die Einbeziehung der NOAK in die Behandlung von Thrombosen während aktiver Tumorerkrankung zukünftig erwartet werden.

Fazit

Skelettale und nicht-skelettale Komplikationen haben einen wichtigen Einfluss auf Krankheitsverlauf und Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Die Applikation von Antiresorptiva ermöglicht eine Reduktion des Risikos skelettaler Komplikationen bei Patienten mit CRPC. Beim metastasierten hormonsensiblen PCA konnte bislang kein Nutzen einer antiresorptiven Therapie gezeigt werden. Enzalutamid und Abirateron können skelettale

Komplikationen verzögern und darüber hinaus zusätzlich das Gesamtüberleben von PCA-Patienten verbessern. Bei Patienten mit ADT-induzierter Osteoporose kann Denosumab das Frakturrisiko reduzieren.

Bezüglich der nicht-skelettalen Komplikationen, zumeist durch den lokalen Tumorprogress oder Metastasierung bedingt, scheint ein individualisiertes, patientenzentriertes Konzept für den Therapieerfolg von eminenter Wichtigkeit. Welche Harnableitung bei Tumorprogress- oder Metastasen-bedingter Harntransportstörung zum Einsatz kommt, muss patientenspezifisch angepasst werden. Beim Auftreten von Thrombosen unter aktiver Tumorerkrankung bedarf es der Einleitung einer antikoagulatorischen Therapie mittels NMH, welche unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos langfristig fortgeführt werden sollten. Koagulopathien mit klinischer Relevanz zeigen sich beim PCA nur selten, sollten dann aber in interdisziplinärem Konsens behandelt werden.

Interessenkonflikt: A. Stenzl & T. Todenhöfer – Beratertätigkeit: Amgen, Janssen

Zum Artikel „**Management skelettaler und nicht-skelettaler Komplikationen beim Prostatakarzinom**“ ist auch ein **CME-Test verfügbar** – [hier kommen Sie direkt zur Teilnahme](#) . (verfügbar bis zum 03.11.2019)



Dr. med. Simon Walz

Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung für Urologie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Tel.: 07071/2986619

E-Mail: urologie@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Arnulf Stenzl



Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung für Urologie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Tel.: 07071/2986619

E-Mail: urologie@med.uni-tuebingen.de

PD Dr. med. Tilman Todenhöfer



Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung für Urologie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Tel.: 07071/2986619

E-Mail: urologie@med.uni-tuebingen.de

ABSTRACT

S. Walz, A. Stenzl, T. Todenhöfer, Abteilung für Urologie, Universitätsklinikum Tübingen.

The influence of skeletal and non-skeletal complications in prostate cancer (PCA) patients on quality of life and outcome is of high relevance. The introduction of novel antiresorptive and anti-tumor therapeutics such as denosumab, abiraterone, enzalutamide and radium-223-dichloride has represented a significant step towards a delay of skeletal related events. Non-skeletal complications are mostly linked to progression of disease and need individually tailored therapeutic regimens to reach optimal outcome for PCA patients with regard to pain, urinary retention, thrombosis and coagulopathy.

Keywords: *Skeletal and non-skeletal complications, mCRPC, hormone sensitive PCA, pain, urinary retention, thrombosis, coagulopathy*