

Tumorthherapie-induzierte Osteoporose beim Mammakarzinom

Teil 2: Einflussfaktoren, Prävention und Therapie bei postmenopausalen Frauen

Chemotherapie, GnRH- und Aromatasehemmer-Therapien im Rahmen der adjuvanten Behandlung des hormonsensitiven Mammakarzinoms sind hoch effektiv, führen jedoch in Abhängigkeit vom Ausgangsbefund zu einer nachhaltig negativen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels. Zu erwarten ist, dass der zunehmende Einsatz der Aromataseinhibitoren (AI) zu einer Steigerung der Tumorthherapie-induzierten Osteoporose mit Frakturen führen wird. Zusammenhänge bei postmenopausalen Frauen sowie Möglichkeiten der Prävention und Therapie werden in diesem Teil aufgezeigt.

PEYMAN HADJI, MAY GOTTSCHALK, CHRISTIAN JACKISCH, UWE WAGNER

Im zweiten Teil dieses Beitrags werden Einflussfaktoren, Prävention und Therapie bei postmenopausalen Frauen beschrieben. Teil 1 bezog sich auf die Darstellung bei prämenopausalen Patientinnen (in: «Gynäkologie» 2/07).

Einflussfaktoren

Chemotherapie-abhängige und -unabhängige Faktoren

Auch bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen lässt sich ein signifikanter, wenn auch im Vergleich zu prämenopausalen Frauen geringer ausgeprägter *Chemotherapie-induzierter Abfall der Knochendichte* nachweisen. Dies ist auf eine direkte Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch Chemotherapeutika wie Methotrexat, Doxorubicin, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Taxan zurückzuführen (44). Hierbei kommt es zu einer Reduktion der Knochenformation sowie zu einem Anstieg der Knochenresorption (45). Im Tiermodell konnte zusätzlich eine Chemotherapie-induzierte Abnahme des Trabekelvolumens nachgewiesen werden.

Weiterhin wird eine bis anhin ungeklärte *Chemotherapie-unabhängige erhöhte Aktivität der Osteoklasten* bei Frauen mit Mammakarzinom diskutiert, zumal sich bei Patientinnen mit Mammakarzinom auch nach Ausschluss von Knochenmetastasen eine erhöhte Knochenresorption nachweisen liess (45, 46). In einer Fall-Kontroll-Studie untersuchten Kanis et al. zwei Gruppen von postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom und gesunden Kontrollen in Bezug auf die Inzidenz osteoporosebedingter Wirbelkörperfrakturen (47). Eingeschlossen wurden 82 Frauen mit einem

Rezidiv sowie 352 Frauen mit der Primärdiagnose eines Mammakarzinoms, um den Einfluss von Clodronat auf die Inzidenz von Knochenmetastasen zu untersuchen. Frauen mit Skelettmastasen wurden primär ausgeschlossen. Die altersadjustierte Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen zeigte bei Studieneinschluss keinen Unterschied zwischen Frauen mit der Primärdiagnose eines Mammakarzinoms und den Kontrollen. Bei Frauen mit einem Rezidiv zeigte sich im Vergleich zu den Kontrollen bei Studieneinschluss jedoch eine sechsfach erhöhte Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen. In der Verlaufsbeobachtung konnte bei Frauen mit der Primärdiagnose Mammakarzinom eine um das Fünffache erhöhte Inzidenz für eine osteoporosebedingte Wirbelkörperfraktur pro Jahr nachgewiesen werden im Vergleich zur Normalbevölkerung. Bei Frauen mit einem Rezidiv (Weichteilmetastase) zeigte sich in der Verlaufsbeobachtung eine um das etwa 23-Fache erhöhte Frakturinzidenz pro Jahr (s. *Abbildung 1*; 47). Empfohlen wird daher die Knochendichtemessung vor der ersten Chemotherapie auch bei postmenopausalen Frauen.

Tamoxifen

Die Wirkung von Tamoxifen auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte ist in einer grossen Anzahl von Studien hinlänglich belegt (48–52). Erste Untersuchungen im Tiermodell zeigten eine erhaltende Wirkung auf die Knochendichte (53, 54). Bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom ist die positive Beeinflussung des Knochenstoffwechsels klar belegt. In einer von Love et al. durchgeführten plazebokontrollierten,

randomisierten Doppelblindstudie zeigte sich neben einer günstigen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels eine jährliche Zunahme der Knochendichte um 0,6%, während Frauen in der Placebogruppe einen jährlichen Abfall von 1% aufwiesen (55). Neben der Zunahme der Knochendichte konnte auch eine signifikante Abnahme der Frakturinzidenz nachgewiesen werden (56). Allerdings wirkt Tamoxifen bei prämenopausalen Frauen als Antiöstrogen am Knochen und führt zu einem Abfall der Knochendichte (57).

Aromatasehemmer

In der Behandlung des hormonsensitiven Mammakarzinoms spielen endokrine Therapien eine immer wichtigere Rolle. Neben dem Tamoxifen sind die Aromatasehemmer der dritten Generation aufgrund ihrer hohen antitumorösen Potenz und ihrer guten Verträglichkeit zunehmend in den Vordergrund gerückt (58). Ausser zur Second-Line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms werden sie heute in der neoadjuvanten und adjuvanten Situation angewandt, seitdem im August 2005 der erste Vertreter, Anastrozol, für die adjuvante Therapie zugelassen wurde. Die besondere Relevanz dieser Substanzklasse liegt in ihrer antitumorösen Wirkung durch die deutliche Reduktion der Aromataseaktivität und damit der signifikanten Reduktion der Serum-Östradiolspiegel auf Werte < 5 pg/ml (59) (s. Abbildung 2).

Derartig niedrige endogene Serum-Östradiolspiegel haben bei postmenopausalen Frauen einen signifikanten Einfluss auf Knochenstoffwechsel, Knochenmineraldichte und Frakturrate (vgl. Teil 1 in «Gynäkologie» 2/07). Somit ist unter einer Aromatasehemmer-Therapie von einer ungünstigen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels, der Knochendichte und der Frakturrate auszugehen. Dabei könnten Unterschiede zwischen steroidalen und nichtsteroidalen Aromatasehemmern existieren: Nichtsteroidale Substanzen wie Letrozol oder Anastrozol führen zu einer signifikanten Zunahme der Abbaumarker des Knochenstoffwechsels (65, 66). Im Rahmen der ATAC-Studie konnte unter *Anastrozol* eine signifikante Verminderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule von

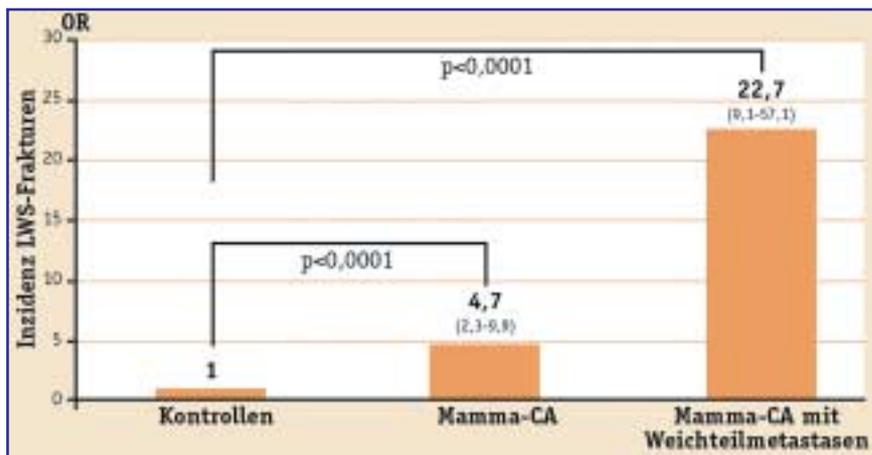


Abbildung 1: Anstieg der LWS-Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom (nach Kanis et al. [47]).

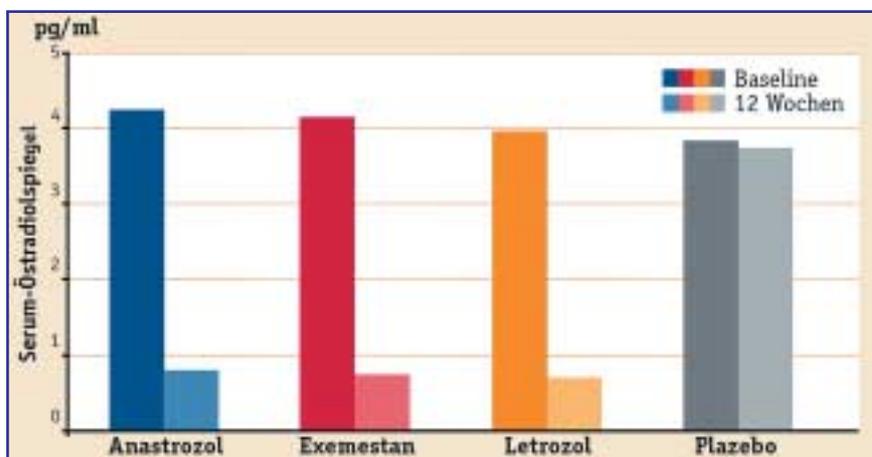


Abbildung 2: Einfluss von Anastrozol, Exemestan und Letrozol auf den endogenen Serum-Östradiolspiegel bei gesunden postmenopausalen Frauen im Vergleich zu Placebo (mod. nach Goss und Hadji et al. [60]).

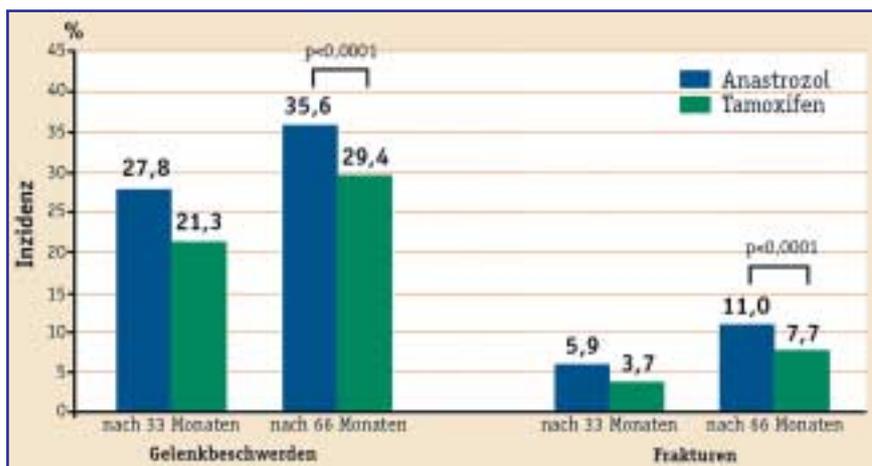


Abbildung 3: Signifikante Zunahme der Inzidenz von Gelenkbeschwerden sowie der Rate osteoporose-assoziiierter Frakturen unter Anastrozol (mod. nach Howell et al. [67]).

2,5% sowie am Oberschenkelhals von 1,5% bereits nach einem Jahr nachgewiesen werden (66). Die Relevanz dieser relativ hohen Verlustrate der Knochenmi-

neraldichte innerhalb so kurzer Zeit zeigt sich in den Frakturdaten: Die ATAC-Studie weist eine signifikante Zunahme der Frakturrate an der Lendenwirbelsäule

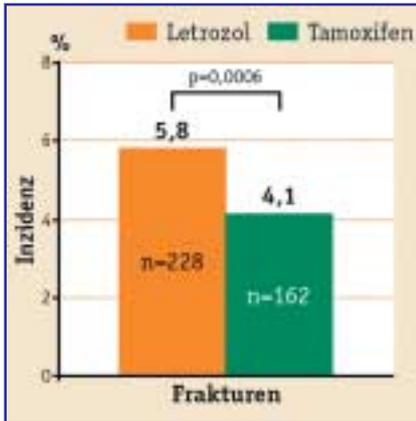


Abbildung 4: Signifikante Zunahme der Inzidenz Osteoporose-assoziiierter Frakturen im Vergleich zu Tamoxifen im Rahmen der IBCSG-18-98/BIG-1-98-Studie (mod. nach Thürlimann et al. [70])

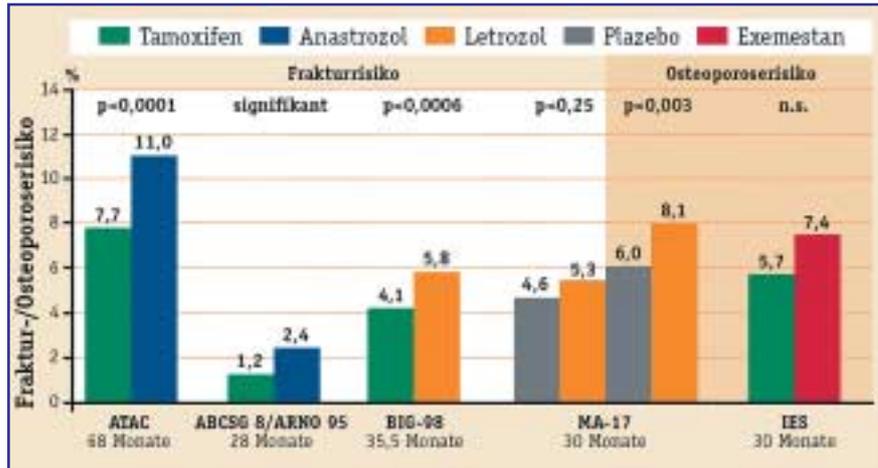


Abbildung 5: Zusammenfassung der klinischen Studiendaten zum Einfluss von Anastrozol, Letrozol und Exemestan auf das Fraktur- und Osteoporoserisiko. Es handelt sich hierbei nicht um direkte Vergleichsstudien!

um über 50% sowie der distalen Radiusfrakturen um 30% auf. In der Auswertung der Studienergebnisse, die während des San-Antonio-Brustkrebs-Symposiums 2004 von Howell et al. vorgestellt wurden, zeigten Frauen unter Anastrozol nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 68 Monaten eine Frakturinzidenz von 11%, das heisst, jede neunte Frau unter Anastrozol erlitt eine Fraktur (67). Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Zunahme von Polyarthralgien sowie rheumatischen Symptomen (s. *Abbildung 3*).

Auch unter *Letrozol* zeigte sich in einer Untersuchung von Hechmati et al. eine signifikante Zunahme der Knochenresorptionsmarker nach einer nur dreimonatigen Therapie im Vergleich zu Kontrollen. Die Ergebnisse der MA-17-Studie sowie der ersten Zwischenauswertung der IBCSG-18-98/BIG-1-98-Studie zeigte eine signifikante Abnahme der Knochendichte, eine erhöhte Osteoporoseinzidenz sowie eine signifikant erhöhte Frakturrate im Vergleich zu Tamoxifen (68–70; *Abbildung 4*).

Dagegen konnten in einer Reihe von In-vitro-Untersuchungen für den steroidal Aromatasehemmer *Exemestan* osteoprotektive Effekte nachgewiesen werden. In einem für den Knochenstoffwechsel spezifischen Tiermodell bei ovariectomierten Ratten zeigte sich eine signifikante Abnahme der Knochendichte der LWS, die bei ovariectomierten Tieren unter zusätzlicher Applikation von *Exemestan* nicht nachweisbar war (71, 72). Erste

klinische Daten lassen im Vergleich von steroidal zu nichtsteroidal Aromatasehemmern in Bezug auf die Veränderung der knochenstoffwechselrelevanten Marker auf eine unterschiedliche Wirkungsweise schliessen (60, 73–76). In der IES-031-Studie zeigte sich jedoch unter *Exemestan* eine leichte Abnahme der Knochendichte und eine nicht signifikante Erhöhung der Frakturrate (77, 78; *Abbildung 5*). Ob sich tatsächlich eine klinisch signifikant unterschiedliche Veränderung der Knochendichte sowie der Frakturrate nachweisen lässt, untersuchen wir zurzeit als Studienleitzentrum im Rahmen der deutschlandweit durchgeführten multizentrischen TEAM-BONE-Substudie. Eine abschliessende Beurteilung kann diesbezüglich erst nach Publikation der Daten erfolgen.

Prävention/Therapie unter adjuvanter Behandlung

Basistherapie

Entsprechend der multifaktoriellen Genese der Osteoporose sind zur Prävention in erster Linie die Risikofaktoren auszugleichen. Eine knochenstoffwechselgesunde Ernährungsweise und ebensolcher Lebensstil mit regelmässiger körperlicher Aktivität sowie die Reduktion von Alkohol- und Nikotinkonsum stehen im Vordergrund (4).

Bei prämenopausalen Frauen sollte eine Kalziumzufuhr von 800 bis 1200 mg/Tag sowie eine Vitamin-D-Zufuhr von 600 bis 800 IE/Tag erfolgen. Bei postmenopausalen Frauen liegt ein erhöhter Kalzium-

bedarf vor, sodass die Kalziumzufuhr auf 1500 mg/Tag und die Vitamin-D-Zufuhr auf 1000 IE/Tag zu erhöhen ist (16, 79). (Cave: Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei bekannter Nephrolithiasis.)

Prämenopausale Frauen

Zumindest bei Chemotherapie-induzierter Amenorrhö, wenn nicht bei allen prämenopausalen Frauen, sollte entsprechend den Empfehlungen der American Society for Clinical Oncology (ASCO) eine Frakturrisikobestimmung einschliesslich einer Knochendichtemessung durchgeführt werden (s. *Tabelle*; 80). Abhängig vom Ausgangsbefund ist die Möglichkeit einer *Therapie mit Bisphosphonaten* zu erwägen. Trotz der belegten Wirksamkeit oraler Präparate sollte aufgrund der nachgewiesenen ausserordentlich niedrigen Compliance (mit Abbruchraten von 60 bis 70% bereits nach einem Jahr) möglichst eine i.v.-Therapie eingeleitet werden (43, 81–85).

Im Rahmen einer GnRH-Therapie empfiehlt sich bereits vor Therapiebeginn die Ermittlung des individuellen Frakturrisikos einschliesslich einer Knochendichtemessung. Aufgrund des zu erwartenden Abfalls der Messergebnisse unter der GnRH-Therapie sollte, je nach Ausgangsknochendichte, über eine frakturpräventive Therapie entschieden werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die zunächst über zwei Jahre konzipierte GnRH-Therapie häufig über einen weiteren Zeitraum fortgeführt wird, was einen



Abbildung 6: Prävention und Therapieoptionen nach den Empfehlungen der ASCO 2003 (mod. nach Hillner et al. 2003 [80]).

Tabelle:
Empfehlungen der ASCO zur Durchführung einer Frakturrisikobestimmung einschliesslich einer Knochendichtemessung (mod. nach Hillner et al. [80])

- alle Frauen > 65 Jahre
- alle Frauen im Alter von 60–64 Jahren mit
 - familiärem Risiko
 - Körpergewicht < 79 kg
 - prävalenter Fraktur
 - anderen Risikofaktoren
- postmenopausale Frauen jeglichen Alters unter AI
- prämenopausale Frauen mit Therapie-assoziiertem prämatu- raler Menopause
- Wiederholungsmessung in jährlichen Intervallen

zusätzlichen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel erwarten lässt. Auch in dieser Situation können Bisphosphonate gegeben werden, die aufgrund der Daten von Gnant et al. bevorzugt i.v. verabreicht werden, beispielsweise 4 mg Zoledronat über sechs Monate. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass keine Langzeitergebnisse vorliegen (entsprechende Therapie als «off-label» eingestuft).

Postmenopausale Frauen

Bereits vor einer Chemo- respektive endokrinen Therapie sollte eine Frakturrisikobestimmung einschliesslich einer Knochendichtemessung durchgeführt werden: Dies gilt für Mammakarzinompatientinnen über 65 Jahre generell aufgrund ihres hohen Frakturrisikos und für Frauen zwischen 60 und 64 Jahren bei Vorliegen eines Osteoporose-Risikofaktors. Unsere Einschätzung entspricht auch den Leitlinien der ASCO, die bereits seit 2003 ein entsprechendes Vorgehen empfiehlt (s. Tabelle; 80).

Unter einer Tamoxifen-Therapie ist grundsätzlich von einem Erhalt der Knochendichte auszugehen, auch wenn das individuelle Frakturrisiko von der Ausgangsknochendichte sowie den weiteren Risikofaktoren der Patientin weiter abhängt (86). Unter Anwendung von Aromatasehemmern ist auf wirkstoffspezifische Unterschiede in Bezug auf den Knochenstoffwechsel zu achten. Da unter Anastrozol im Rahmen der Zulassungsstudie (ATAC-Studie) jede neunte Frau an einer osteoporoseassoziierten Fraktur erkrankte, ist der Empfehlung der Fachinformation unbedingt Folge zu leisten und noch vor Therapiebeginn eine Er-

mittlung des individuellen Frakturrisikos einschliesslich einer Knochendichtemessung mittels DXA-Methode einzuleiten (s. Tabelle und Fachinformation). Entsprechendes gilt für die Letrozol-Behandlung. Bis zum Vorliegen der TEAM-BONE-Substudien-Ergebnisse sollte die Frakturrisikoevaluation auch bei der Therapie mit dem steroidal Aromatasehemmer Exemestan erfolgen. Dieses Vorgehen entspricht ebenfalls den ASCO-Leitlinien (80).

Sollte sich vor der Therapie bereits ein stark erhöhtes Osteoporoserisiko zeigen, so empfiehlt sich eine Bisphosphonattherapie (Abbildung 6). Aufgrund der auf dem San-Antonio-Brustkrebs-Symposium 2004 von Brufsky et al. erstmalig vorgestellten Daten der ZOFASST-Studie sowie der bekannt schlechten Compliance oraler Bisphosphonate scheint hierbei eine i.v.-Bisphosphonattherapie (4 mg Zoledronat über 6 Monate) effektiv zu sein (86–91). ■



PD Dr. med. Peyman Hadji
 (Korrespondenzadresse)
 Leiter des Arbeitsbereichs gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie
 E-Mail: hadji@med.uni-marburg.de

sowie

Dr. med. May Gottschalk,
PD Dr. med. Christian Jackisch,
Prof. Dr. med. Uwe Wagner
 Universitätsklinikum Giessen und Marburg
 Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
 Pilgrimstein 3
 D-35037 Marburg

Die umfangreiche Quellenliste kann bei der Redaktion oder über den Erstautor angefordert werden.

Erstpublikation von Teil 1 und Teil 2 in: «Der Frauenarzt» 2005; (46) Nr. 10 und 11.

Mit freundlicher Genehmigung der Autoren und des publimed-Verlags.