

Antiresorptive Therapie mit dem RANKL-Antikörper Denosumab (Prolia®)

Osteoporoseprophylaxe bei endokriner Mammakarzinom-Therapie

Die Effizienz von Denosumab in der Reduktion von osteoporotischen Frakturen bei Mammakarzinom-Patientinnen unter hormonablativer Therapie wurde in der ABCSG-18-Studie nachgewiesen. Bei manchen Patientinnen kann nach Absetzen der antiresorptiven Therapie ein Rebound-Effekt auftreten.

Osteoporose – Erkrankung des Skeletts

Osteoporose ist eine chronische Skeletterkrankung, welche durch eine verminderte Knochenmasse sowie eine mikroarchitektonische Störung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit der Folge eines dauerhaft erhöhten Frakturrisikos ohne adäquates Trauma.

Die Prävalenz der Osteoporose für die österreichische Bevölkerung bei über 50-Jährigen wird auf 5,5 % geschätzt. Dies entspricht rund 460.000 Personen mit Osteoporose, davon wiederum rund 370.000 Frauen und rund 90.000 Männer.

Seit Herbst 2017 gilt in Österreich die neue Behandlungsleitlinie – www.arzneiundvernunft.at bzw. www.oegkm.at.

Die „typischen“ Brüche: Typische Stellen osteoporotischer Frakturen sind Wirbelkörper der BWS und LWS, das proximale Femur, der distale Radius sowie der proximale Humerus und der Schambeinast. Diese Frakturen werden daher auch häufig als Major Osteoporotic Fractures (MOF) zusammengefasst.

Risikofaktoren:

- **Allgemeine Risikofaktoren für Osteoporose:** Lebensalter, vertebrale Frakturen in der Anamnese, Geschlecht (Frauen häufiger als Männer), nichtvertebrale Frakturen, proximale Femurfrakturen der Eltern, eine erniedrigte Knochenmineraldichte in der DXA-Messung, multiple Stürze, Immobilität, Rauchen und Alkoholkonsum, Untergewicht (Achtung: Übergewicht schützt nicht vor Osteoporose), Mangel an Vitamin D und Kalzium, ein erhöhter Homocysteinwert sowie bariatrische Operationen.

Hauptursachen sind:

- Östrogenmangel (vor allem nach dem Wechsel)
- natürliche Alterungsprozess der Knochen („senile Osteoporose“)
- Mangel an Kalzium und Vitamin D
- Bewegungsmangel
- Sarkopenie
- **Erkrankungen, die mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind:** Cushing-Syndrom, Hyperthyreose (subklinisch oder manifest), Epilepsie, Herzinsuffizienz, primärer Hyperparathyreoidismus, rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Hypogonadismus beim Mann, Östrogenmangel bei Frauen, COPD, Asthma bronchiale, monoklonale Gammopathie und MGUS, Zöliakie, Hypophyseninsuffizienz



Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz

FA für Innere Medizin und Rheumatologie, Stationsführender OA, II. Med. Abt.; Leiter der Ambulanz für Stoffwechselerkrankungen des Knochens und klinisches Forschungsteam Vinforce, KH Barmherzige Schwestern, Wien

- **Medikamente, die mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind:** Aromatasehemmer nach Mammakarzinom, Antidepressiva, Glitazone, (inhalative hochdosierte) Glukokortikoide, hormonablative Therapie, Medikamente, die Stürze begünstigen (Sedativa, Neuroleptika), Antikoagulantien, Protonenpumpeninhibitoren

In 60 % muss die Osteoporose als Begleiterkrankung gesehen werden („sekundäre Osteoporose“):

- Glukokortikoid-Überschuss
- Hypogonadismus, die verminderte Produktion von Testosteron
- Alkoholkonsum, Nikotin und andere entsprechend ungünstige Lebensstilfaktoren
- Erkrankungen von Leber und Verdauungstrakt
- iatrogene Ursachen wie z. B. die antiöstrogene Langzeittherapie beim Mammakarzinom

Prävention: Es gilt vorerst Risikofaktoren zu minimieren. Es sollte besonders auf ausreichende Bewegung, Vermeidung von Tabakrauch und Ernährungsgewohnheiten sowie eine ausreichende Zufuhr von Vitamin D (\pm Kalzium vorzugsweise über die Nahrung) geachtet werden.

Diagnostik der Osteoporose:

- **Die Messung der Knochenmineraldichte mittels DXA** hat das Ziel, eine Osteoporose/Osteopenie nach den Richtlinien der WHO 1994 zu diagnostizieren. Die ausschließliche Verwendung der Knochenmineraldichte zur Beurteilung des Frakturrisikos besitzt eine hohe Spezifität, jedoch eine niedrige Sensitivität (eine große Zahl von osteoporotischen Frakturen tritt bei Frauen mit einem T-Score von größer als $-2,5$ auf!
- **FRAX** ist ein Risikorechner, der mittels klinischer Risikofaktoren und optional mittels DXA am Femurhals das länderspezifische 10-Jahres-Frakturrisiko für die MOF (Major Osteoporotic Fractures – siehe oben) und isoliert für eine Fraktur des proxi-

malen Femurs berechnet. Die neue österreichische Leitlinie empfiehlt eine prophylaktische Therapie – noch vor der ersten Fraktur – bei einem MOF-Risiko von > 20 % bzw. einem Hüftfrakturrisiko > 5 %.

- **DVO-Risikomodell:** In das DVO-Frakturvorhersagemodell werden Alter, Geschlecht, Knochendichtemessung mittels DXA und zahlreiche klinische Risikofaktoren einbezogen.

Medikamente: Eine Basistherapie mit Vitamin D (800 IU/d bzw. 5.600 IU/Woche) ± Kalzium (max. 500 mg/d) ist eine unbedingt notwendige Voraussetzung für eine wirksame Behandlung mit knochenspezifischen Medikamenten.

Sämtliche in Österreich zugelassenen Medikamente haben einen hohen Evidenzgrad in Bezug auf die Reduktion des osteoporotischen Frakturrisikos:

- Raloxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM), der die Knochenresorption hemmt und das Frakturrisiko für vertebrale Frakturen reduziert.
- Bisphosphonate sind potente Inhibitoren der Knochenresorption. Sie werden an metabolisch aktiven Umbaueinheiten im Knochen abgelagert und bewirken eine Apoptose von Osteoklasten. Oral werden Bisphosphonate nur in geringem Ausmaß (maximal 3 %) resorbiert. Bei intravenöser Bisphosphonatgabe kann, überwiegend bei erstmaliger Verabreichung, eine sogenannte Akute-Phase-Reaktion – im Wesentlichen ein grippeähnliches Zustandsbild mit Fieber und Muskelschmerzen – auftreten. Das Auftreten von atypischen Femurfrakturen ist selten, Kiefernekrosen sind bei dieser für Osteoporose zugelassenen Therapie eine sehr seltene Nebenwirkung. Diese Substanzgruppe hat eine sehr lange Halbwertszeit und Verweildauer im Knochen.
- Denosumab ist ein monoklonaler RANKL-Antikörper, der die Proliferation, Reifung und Aktivierung der Osteoklasten hemmt und alle 6 Monate subkutan verabreicht wird. Aufgrund des zeitlichen Intervalls der Verabreichung ergibt sich umgekehrt eine genau begrenzte Halbwertszeit von 6 Monaten. Nach Absetzen des Antikörpers ist daher nach diesem Zeitraum die medikamentöse Wirkung nicht mehr gegeben.
- Teriparatid, ein aminoterminales Fragment des Parathormons, wird 1-mal täglich subkutan über 24 Monate angewandt. Sein osteoanaboler Effekt beruht auf einer Beschleunigung der Reifung und Stimulierung von Osteoblasten. In Anschluss wird eine sofortige Anschlussbehandlung mit einem Antiresorptivum (Bisphosphonate, Denosumab, SERM) unbedingt empfohlen. Bei onkologischen Patienten ist diese Therapieoption kontraindiziert.

Antiöstrogene Mammakarzinom-Therapie und Frakturrisiko

Frauen mit Mammakarzinom unter hormonablativer Therapie haben ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko. Dieser durch die Tumorthherapie induzierte Knochenverlust (CTIBL – Cancer Treatment-induced Bone Loss) ist weitaus dramatischer als der natürliche postmenopausale Knochenverlust. Das Knochenbruchrisiko ist unab-

hängig von initialen T-Score in der Knochendichtemessung. Frauen mit einem T-Score > -1,0 oder < -1,0 haben über den Zeitraum der hormonablativen Therapie den gleichen Anstieg des relativen Risikos für osteoporotische Fragilitätsfrakturen. Im Lauf der ersten Jahre steigt das individuelle Knochenbruchrisiko pro Jahr konstant an. Nach 5 Jahren beträgt es mehr als 15 % – ein Wert nahe der prophylaktischen Interventionsschwelle in der FRAX-Berechnung entsprechend der österreichischen Leitlinie. Daher ergibt sich als *Conditio sine qua non* die Indikation für eine konkomitante anti-

Abb. 1: Antiöstrogene Mammakarzinomtherapie: Wirksamkeit einer Denosumab-Therapie im primären Endpunkt „Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinischen Fraktur“

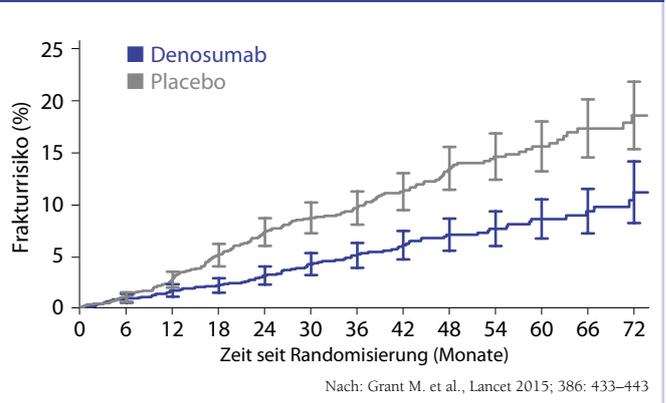
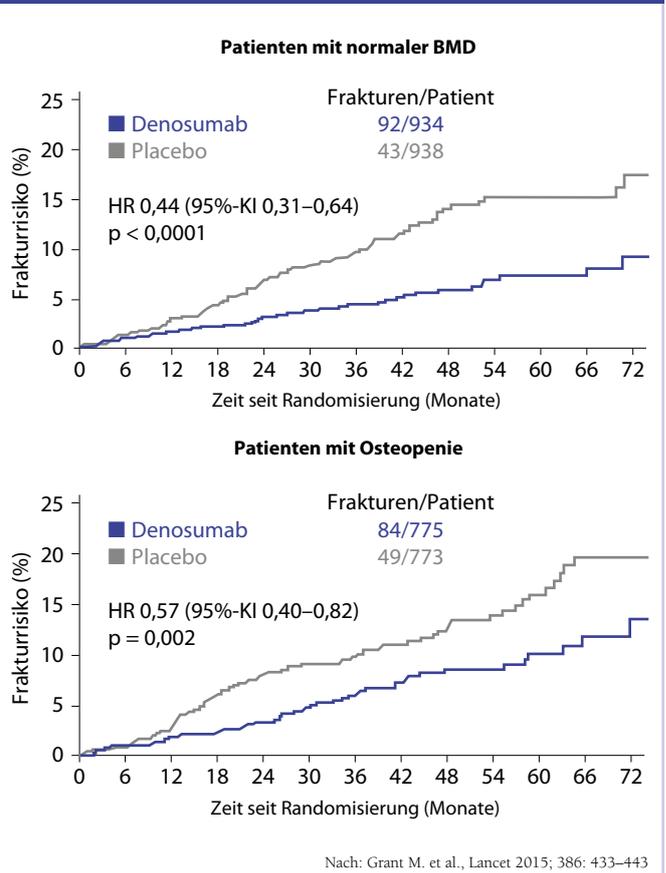


Abb. 2: Frakturrisiko-Erhözung unter antiöstrogener Mammakarzinomtherapie und Frakturrisiko-Reduktion unter Denosumab unabhängig von der Ausgangs-BMD



resorptive Therapie unabhängig von der Knochendichte bei Therapiebeginn.

Reduktion des Frakturrisikos unter Denosumab: Im Rahmen der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten ABCSG-18-Studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group) wurde die Wirksamkeit von Denosumab 60 mg subkutan alle 6 Monate – also in der Dosierung, die für Osteoporose vorgesehen ist – bei postmenopausalen Frauen mit nichtmetastasiertem, Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom unter Therapie mit Aromatasehemmern untersucht. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Reduktion von osteoporotischen Frakturen als harter klinischer Endpunkt im Gegensatz zu bisherigen Studien, die den Gewinn von Knochendichte untersucht haben.

Unter Denosumab konnte das Risiko für therapieinduzierte Frakturen um 50 % signifikant verringert werden (176 Frakturen unter Placebo versus 92 unter Denosumab; HR 0,50; $p < 0,0001$) (**Abb. 1**), bei vergleichbarer Verträglichkeit. Die Wirksamkeit der Frakturreduktion war in dieser osteologischen Risikopopulation unabhängig von der initialen Knochendichte (**Abb. 2**).

Absetzen von Denosumab: Nach Absetzen der hormonablativen Therapie fällt ein starker klinischer Risikofaktor weg. Sollten keine weiteren osteologischen Risikofaktoren vorliegen, kann auch die antiresorptive Therapie beendet werden. Basierend auf dem phar-

makologischen Wirkprinzip des RANKL-AK sind im 6-monatigen therapeutischen Fenster die osteoklastären Vorstufen und die reifen Osteoklasten stark supprimiert. Danach kann es bei manchen (aber nicht bei allen) Patientinnen zu einem sogenannten Rebound-Effekt kommen: Die Aktivität der Osteoklasten steigt über das physiologische Ausmaß an und konsekutiv erhöht sich sofort das Knochenbruchrisiko.

Die österreichische Osteoporose-Leitlinie bildet diese Befundkonstellation nicht ab. Empfehlungen, wie in diesem Fall mit der individuellen Patientin umzugehen ist, basieren daher auf persönlichen Erfahrungen und entsprechen einem niedrigen Evidenzgrad. Aus meiner Sicht ist es sinnvoll, 7 und 8 Monate nach der letzten Applikation von Denosumab die Aktivität dieser Zellreihe im Serum zu bestimmen. Beträgt der CTX-Wert (Crosslaps) z. B. $> 0,6$ ng/ml, ist von einer hohen Aktivität auszugehen. Daher ist die Vorstellung beim Spezialisten, beziehungsweise in einer Osteoporose-Ambulanz sinnvoll.

ZUSAMMENFASSUNG: Unter hormonablativer Therapie beim Mammakarzinom steigt unabhängig von der initialen Knochendichte das Knochenbruchrisiko an. Die ABCSG-18-Studie hat die Effizienz von Denosumab in der Reduktion von osteoporotischen Frakturen nachgewiesen. Der Rebound-Effekt kann bei manchen Patientinnen auftreten. In diesem Fall sind die Fortführung und das gezielte Ausschleichen der antiresorptiven Therapie sinnvoll. ■