

Knochengesundheit bei Brustkrebs: Update 2015

Die Knochengesundheit spielt bei Brustkrebspatientinnen eine bedeutende Rolle. Es erkranken immer mehr jüngere Frauen, die aufgrund der Erkrankung und der Therapie ein erhöhtes Risiko für einen Knochenmasseverlust haben. Bei postmenopausalen Patientinnen kommt das Alter als zusätzlicher Risikofaktor hinzu. Bei allen Mammakarzinom-Patientinnen wird die Knochendichte durch antihormonelle Therapien negativ beeinflusst. Ein immer wieder diskutiertes Thema ist daher die Substitution von Calcium und Vitamin D zur Prävention des Knochenverlustes. In fortgeschrittenen Stadien des Mammakarzinoms stellen Knochenmetastasen als häufigster Metastasierungsart die prädominante Problematik dar. Sie können schmerzhaft sein, das Frakturrisiko erhöhen und die Lebensqualität vermindern. Kann man der Entstehung von Knochenmetastasen vorbeugen? Prof. Dr. Ingo J. Diel, Praxisklinik am Rosengarten, Mannheim, ist Vorsitzender der Deutschen Osteonkologischen Gesellschaft (DOG) und langjähriges BNGO-Mitglied. Er kommentiert für uns die aktuellen Daten zur Knochengesundheit bei Mammakarzinom-Patientinnen aus dem Jahr 2015.

Können Bisphosphonate Knochenmetastasen verhindern?

Ob und in welchem Maße Bisphosphonate dazu in der Lage sind, Knochenmetastasen vorzubeugen, wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Studien zum adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten waren hinsichtlich der Applikationsweise, Patientenkollektiven und Einschlusskriterien oft so unterschiedlich, dass die Studienergebnisse nicht vergleichbar waren. Eine jüngst publizierte Meta-Analyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) mit über 18.000 Patientinnen hat nun Klarheit geschaffen [1].

In die Meta-Analyse gingen die individuellen Daten von 18.766 Patientinnen aus 26 randomisierten Studien ein, die in der adjuvanten Situation nach Randomisierung mit verschiedenen Bisphosphonaten (p.o. oder i.v. verabreicht, Clodronat oder Aminobisphosphonate) oder mit Placebo bzw. Nihil behandelt worden waren. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 3,4 Jahre und das mittlere Follow-Up betrug 5,6 Jahre. 97% der Frauen hatte an Studien von 2-5 Jahren Dauer teilgenommen, 3.453 Frauen erlitten während der Behandlungs- bzw. Beobachtungszeit einen Rückfall und 2.106 verstarben.

Im Gesamtkollektiv der Patientinnen, unabhängig vom Menopausenstatus, wurde unter einer Behandlung mit Bisphosphonaten eine signifikante

Risikoreduktion für ossäre Metastasen dokumentiert (RR=0,83, 95% KI 0,73-0,94; p=0,004), jedoch kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf andere Brustkrebs-Outcomes. Bei Frauen, die zu Behandlungsbeginn prämenopausal waren, war kein Benefit durch adjuvant applizierte Bisphosphonate festzustellen, aber bei den 11.767 postmenopausalen Frauen zeigte sich eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos (RR=0,86, 95% KI 0,78-0,94; p=0,002), des Risikos für Fernmetastasen, (RR=0,82, 95% KI 0,74-0,92; p=0,0003), des Risikos für ossäre Metastasen (RR=0,72, 95% KI 0,60-0,86; p=0,0002) und der Brustkrebsmortalität (RR=0,82, 95% KI 0,73-0,93; p=0,002). Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Bisphosphonatklasse, des verwendeten Therapieschemas, des Östrogenrezeptorstatus, des Nodalstatus, des Differenzierungsgrades oder der begleitenden Chemotherapie. Zudem war kein Effekt auf kontralaterale Mammakarzinome oder lokoregionäre Rezidive festzustellen. Zusammenfassend konnte zum ersten Mal in einer Meta-Analyse gezeigt werden, dass der adjuvante Einsatz von Bisphosphonaten bei postmenopausalen Patientinnen zu einer Reduktion von Knochenmetastasen und zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt. Es ist aber noch nicht abschließend geklärt, welche Patientinnen tatsächlich bestmöglich von der Behandlung profitieren.

Prof. Diel: „Bisphosphonate, adjuvant verabreicht, können bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom ossäre Metastasen verhindern und das Überleben verlängern.“

Osteoprotektion: Daten vom ASCO 2015

Bei der diesjährigen Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) im Juni in Chicago wurden die Daten von zwei Studien präsentiert, die die adjuvante Gabe osteoprotektiver Medikamente bei Patientinnen mit Mammakarzinom untersucht hatten. Die Daten bestätigen die bereits genannte Meta-Analyse.

In der Phase-III-Studie SWOG S0307 bei 6.097 fast ausschließlich postmenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom wurden Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Bisphosphonate im Hinblick auf die Rückfallhäufigkeit und die Brustkrebs-Mortalität verglichen. Einen Placebo-Arm gab es nicht. Die Studienteilnehmerinnen hatten randomisiert über 3 Jahre entweder Zoledronsäure i.v. (4 mg/6M), Ibandronat p.o. (50 mg/tgl.) oder Clodronat p.o. (1.600 mg/tgl.) erhalten. Nach einem medianen Follow-up von 5,4 Jahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Bisphosphonaten. Das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben, der primäre Endpunkt der Studie, betrug 88%, wobei sich die

Behandlungsarme nicht signifikant unterschieden [2]. Der Tumortyp und das Alter der Patientinnen hatten keinen Einfluss auf das Ergebnis. Bei etwa 8-10% der Frauen jeden Behandlungsarms wurden Grad-3- oder -4-Toxizitäten dokumentiert, wobei es auch hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gab. Schmerz war etwas häufiger unter Zoledronat und Ibandronat, gastrointestinale Beschwerden unter Clodronat und Ibandronat. Patientinnen in der Zoledronat-Gruppe zeigten eine etwas höhere Rate an Kieferosteonekrosen. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Daten der bereits erwähnten Meta-Analyse, die ebenfalls zeigen, dass sich verschiedene Bisphosphonate bei postmenopausalen Patientinnen im adjuvanten Setting im Hinblick auf die Reduktion von Knochenkomplikationen und auf die Verminderung der Brustkrebsmortalität nicht unterscheiden. Interessanterweise gaben in der SWOG S0307-Studie drei Viertel der Patientinnen an, die orale Therapie gegenüber der intravenösen zu bevorzugen.

Prof. Diel: „Sowohl die Meta-Analyse als auch die in Chicago präsentierte Vergleichsstudie zeigen, dass es bei Bisphosphonaten zur Prävention von Metastasen keine Wirkunterschiede gibt (p.o. versus i.v., Amino- versus Non-Amino-Bisphosphonate).“

Die österreichische ABCSG-18-Studie untersuchte den Einfluss der adjuvanten Behandlung mit dem RANKL-Antikörper Denosumab auf das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen mit frühem Brustkrebs. 3.425 Patientinnen hatten adjuvant alle 6 Monate randomisiert entweder Denosumab (60 mg s.c.) oder ein Placebo erhalten [3]. Es gab keinen Vergleichsarm mit einem Bisphosphonat. Die Dosierung von Denosumab (2 x 60 mg) entsprach der Dosis, die zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose eingesetzt wird. Sie war damit wesentlich niedriger als die Dosis, die zur Behandlung von Knochenmetastasen üblich ist. Das geschätzte 6-Jahres-Frakturrisiko in der Denosumab-Gruppe betrug 10% vs. 20% in der Placebo-Gruppe (HR=0,50; p<0,001). Unter Denosumab war eine Verbesserung der Knochendichte in der

Lendenwirbelsäule, den Hüften und dem Schenkelhals festzustellen, während unter Placebo die Knochendichte an diesen Lokalisationen abnahm (jeweils p<0,001). Es gab unter Denosumab 31 Fälle von dentalen Veränderungen, die jedoch in keinem Fall die Kriterien einer Kieferosteonekrose erfüllten. Erste Daten zum krankheitsfreien Überleben sollen bei der San Antonio Breast Cancer Conference (SABCS) im Dezember 2015 präsentiert werden.

Prof. Diel: „Denosumab kann in der osteologischen Dosierung (2 x 60 mg alle 6 Monate) bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom und Tumorthherapie-induzierter Osteopenie/Osteoporose signifikant die Frakturgefahr senken.“

Calciumgabe verringert nicht das Osteoporoserisiko

Patientinnen mit Mammakarzinom erhalten oftmals eine Supplementation mit Calcium und Vitamin D, um der Entstehung einer Tumorthherapie-induzierten Osteoporose vorzubeugen. Hintergrund ist, dass die Knochendichte bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs – bedingt durch die Erkrankung selbst und die tumoraktive Therapie – etwa zwei- bis dreimal stärker abnimmt als bei gesunden postmenopausalen Frauen. Zwei aktuelle Meta-Analysen belegen nun, dass eine erhöhte Calciumzufuhr via Nahrung oder Supplementation wenig effektiv ist und ab einem Alter von 50 Jahren weder in einem klinisch relevanten Ausmaß die Abnahme der Knochendichte verhindert, noch Frakturen reduziert. Ob gleichzeitig Vitamin D eingenommen wird, macht keinen Unterschied.

Die erste Meta-Analyse überprüfte, ob eine erhöhte Zufuhr an Calcium die Knochenmineraldichte von erwachsenen Personen im Alter ab 50 beeinflusst [4]. In die Meta-Analyse gingen 59 randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 13.790 Probanden ein, in denen Calcium via Nahrungsmittel (n=15) oder entsprechende Supplemente (n=51) zugeführt wurde. In den erstgenannten Studien lag die tägliche Calciumzufuhr meist zwischen 500 und 800 mg/Tag, in den Supplementierungsstudien in

der Regel bei 1.000 mg pro Tag. Die Calciumzufuhr via Nahrungsmittel war nach einem Jahr mit einer Erhöhung der Knochenmineraldichte um 0,6-1% assoziiert, nach 2 Jahren um 0,7-1,8%. An den Unterarmknochen war kein Effekt auf die Knochendichte nachweisbar. Ähnlich waren auch die Werte für die Supplemente. Die Knochendichte am ganzen Körper erhöhte sich um 0,7-1,8%, wobei keine Dosisabhängigkeit unterschiedlicher Calciumdosen zu erkennen war. Auch zusätzliches Vitamin D beeinflusste die Knochendichte nicht.

In die zweite Meta-Analyse, die den Zusammenhang zwischen Calciumzufuhr und dem Frakturrisiko untersuchte, gingen 48 Studien ein [5]. In 26 der ausgewerteten Studien wurde eine geringfügige Reduktion des Frakturrisiko dokumentiert, allerdings nur im Hinblick auf vertebrale Frakturen (12 Studien, n=48.967, RR=0,86). Für Frakturen von Hüfte und Unterarm war keine Reduktion des Frakturrisikos festzustellen. Auch diese zweite Meta-Analyse ergab, dass die zusätzliche Einnahme von Vitamin D keinen Einfluss auf das Frakturrisiko hatte.

Prof. Diel: „Aus vielerlei Gründen kann zur dauerhaften Anwendung von Vitamin D geraten werden. Eine Substitution mit Calcium ist nur dann sinnvoll für Patienten, wenn sie nicht ausreichend Calcium über die Nahrung aufnehmen (z.B. Käse, Milchprodukte, Mineralwasser).“

Dr. Petra Ortner, für den BNGO e.V.

1. Coleman R, et al. Lancet 2015;386:1353-61.
2. Gralow J et al. ASCO 2015, Abstract #503.
3. Gnant M et al. ASCO 2015, Abstract #504.
4. Tai V, et al. BMJ 2015; 351:h4183.
5. Bolland MJ, et al. BMJ 2015;351:h4580.

BNGO e.V.

Geschäftsstelle
Friedenstraße 58
15366 Neuenhagen
Tel.: (03342) 42 68 9 – 70
Fax: (03342) 42 68 9 – 80
E-Mail: info@bngo.de
Internet: www.bngo.de

