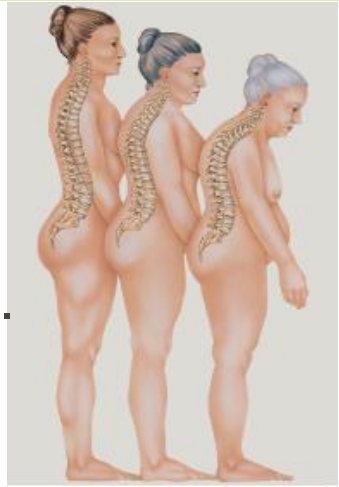
„Osteoporose ist ein Problem der alten Frau“

Stimmt das ?

Dr. Nikola Bangemann
Chefärztin des Brustrums und für gynäkoonkologische Systemtherapie
Frauenklinik CTK Cottbus

„Krankenkassen:

„Osteoporose ist ein Problem des Alters"



Quelle: Der Hausarzt 9/06

- Ein Risiko für Osteoporose haben meist erst **alte** Menschen.
- Therapien **mit nachgewiesenem Nutzen gibt es nur** für eine schon deutlich ausgeprägte Osteoporose.
- Deshalb ist eine Knochendichtemessung auch erst dann sinnvoll, wenn konkrete Hinweise vorliegen, dass schon ein ausgeprägter Knochenschwund vorliegt.
- Gibt es keine Risikofaktoren außer dem Alter, empfehlen die neuesten Leitlinien die Knochendichtemessung für Frauen über 70 und Männer über 80 Jahren.
- Die Kosten werden ohne besondere Risiken bzw. Medikamentöse Behandlungsabsicht nur nach einer Fraktur übernommen

Zitat aus der Internetseite der TK, 8/2019

„Osteoporose ist ein Problem der alten Frau“

Kann das stimmen ?!

Jede 2. Frau über 50 Jahren ist an Osteoporose erkrankt

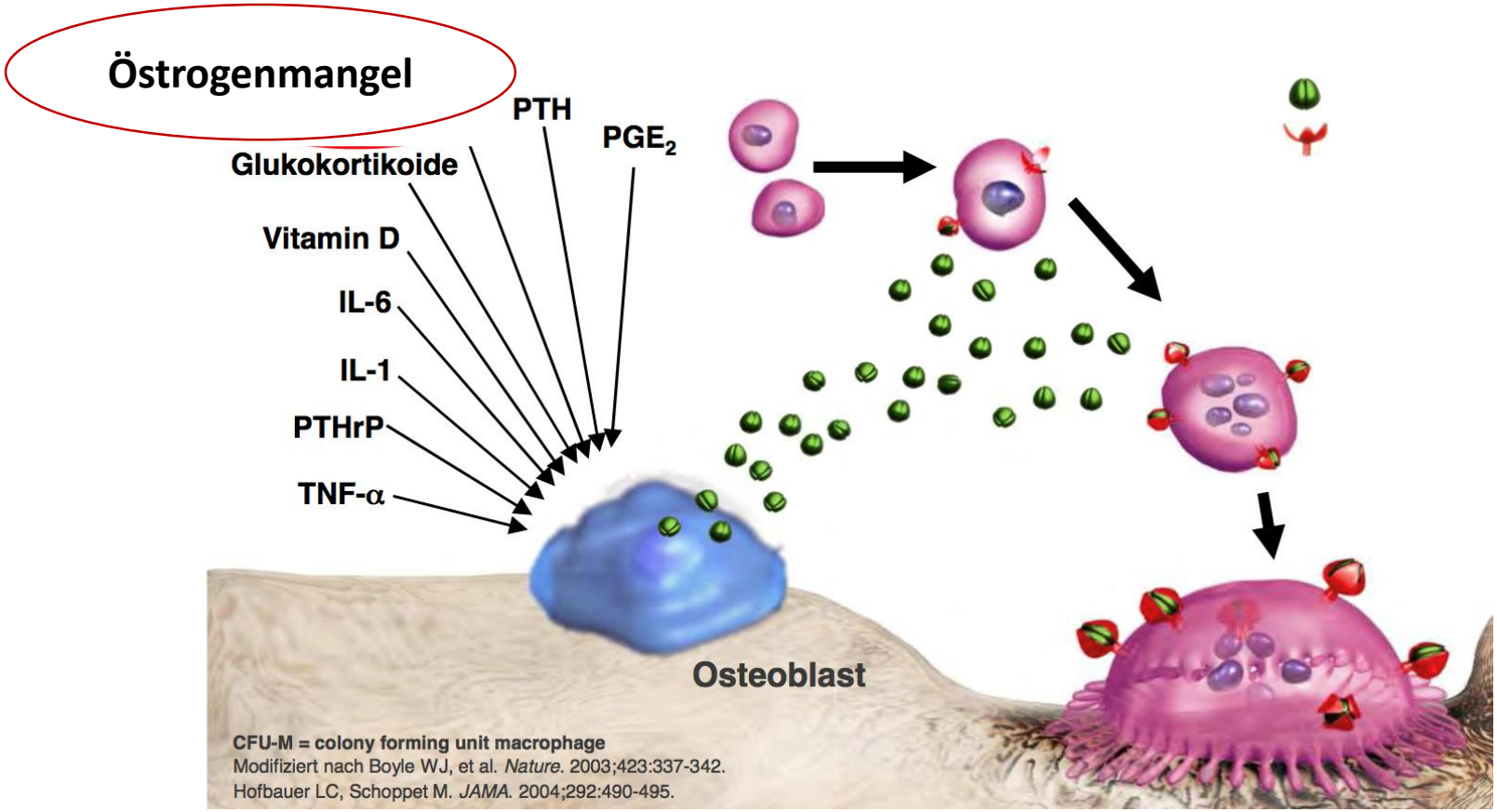
Alle 2 Minuten erleidet ein Osteoporose-Patient in D eine Fraktur
→ ca. 400.000 Frakturen pro Jahr

Häussler et al., Osteoporosis Int 2007; 18:77-84

Frühzeitiger Knochensubstanzverlust wird bedingt durch:

- Immobilisation
- Hypocalcämie/ Vitamin D3 Mangel
- **Mangel an Sexualhormonen**

….verursacht durch verschiedenste Faktoren



CFU-M = colony forming unit macrophage
Modifiziert nach Boyle WJ, et al. *Nature.* 2003;423:337-342.
Hofbauer LC, Schoppet M. *JAMA.* 2004;292:490-495.

Menopause = Hormonmangel

Kein Problem-
Es gibt doch die
Hormonsubstituion!

Als Prävention gegen Osteoporose?! Nicht 1. Wahl !!!

Osteoporosis – Although we previously recommended estrogen as a first-line choice for prevention and treatment of osteoporosis, we now recommend bisphosphonates. However, in the occasional patient with persistent menopausal symptoms who cannot tolerate first- and second-line therapies for osteoporosis, estrogen may be a reasonable option. (See "Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women", section on 'Estrogen/progestin therapy'.) (**uptodate 7/2019)**

Unabhängig von der Menopause: Frühzeitiger Hormonverlust möglich durch

Medikamentöse oder operative Behandlung eines
hormonabhängig wachsenden Tumors

Brustkrebs
Eierstockkrebs
Keimzelltumor…

Hormone verboten !!!!!!!

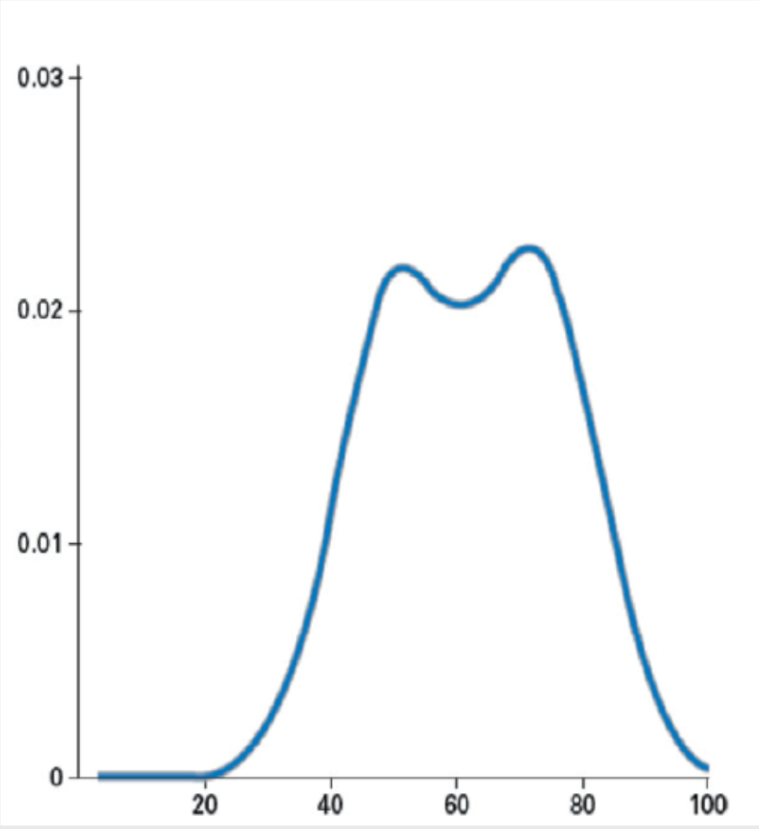
Zahlreiche Risiken
- u.a. Osteoporose

- **Frühzeitige Entfernung der Adnexe wegen hormonunabhängiger Ursachen (auch: zahlreiche Gyn- Karzinome!**
- **Vorzeitige Ovarialinsuffizienz**

Hormonsubstitution erlaubt

Kein Risiko Osteoporose

Mammakarzinom vor Menopause: Inzidenz zunehmend!



Die Zahl junger Brustkrebspatientinnen nimmt zu, derzeit:

< 40 Jahre	6-7%
< 35 Jahre	**3%**
< 30 Jahre	**1%**

In Deutschland:
etwa 7000 Frauen mit Brustkrebs sind jünger als 45J

EUSOMA EJC, 2012

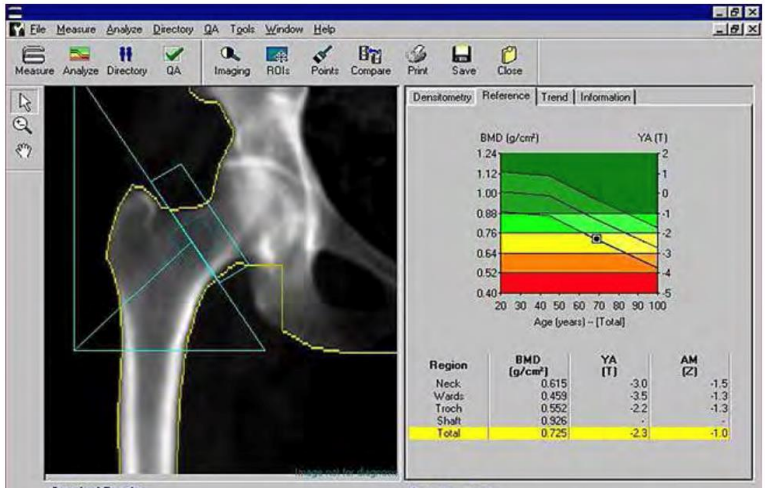
Standardtherapie von Brustkrebs

- Operation
- Bestrahlung
- Chemotherapie
- **Zu > 70% antihormonelle Therapie**

Therapie von Brustkrebs

=

- **Estrogenmangel**
- **Immobilisation**
- **Hypocalcämie/ Vitamin D3 Mangel**



+

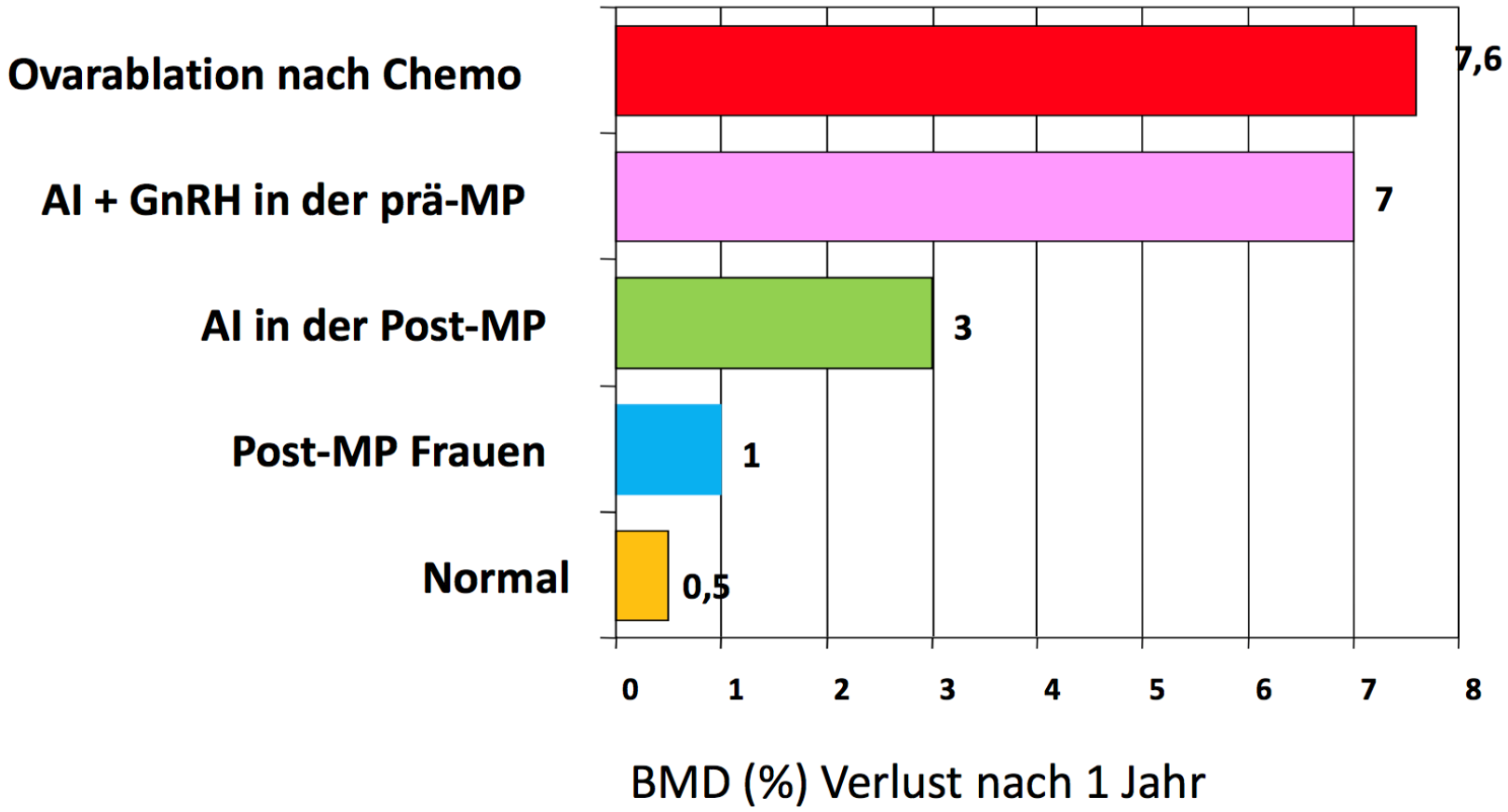
Vorbestehende Risiken

- (Nikotin, Alter, Osteoporose,
- Schilddrüsenfunktionsstörung, Kachexie, Medikamente,
- Familiäres Risiko u.v.m)

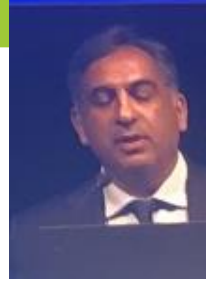
=

Cancer Treatment induced bone loss

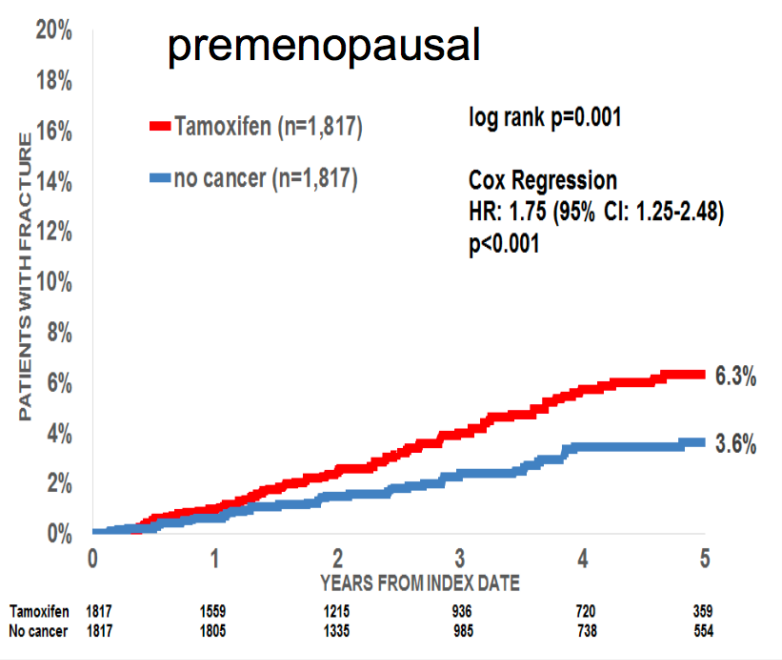
Knochendichteverlust

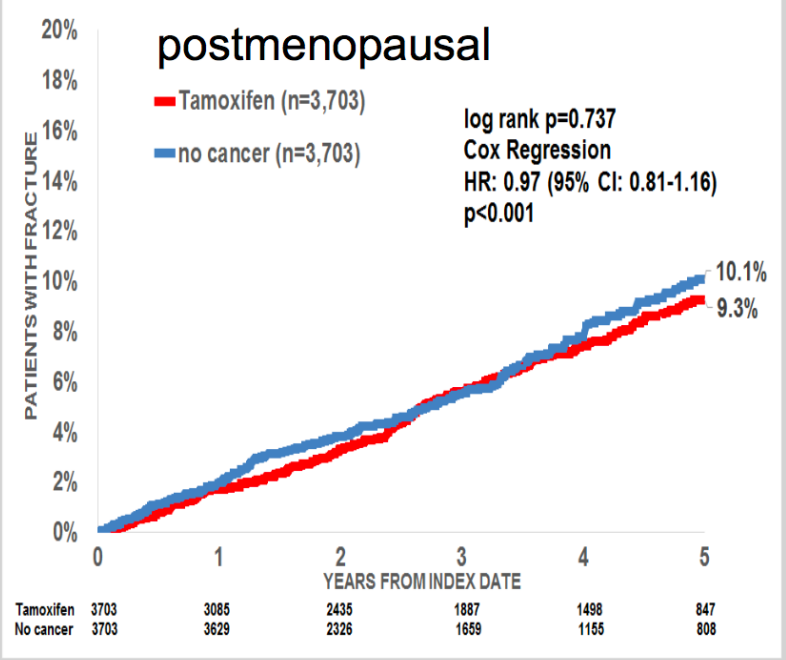


(1) Kanis JA Osteoporosis 22, 1997, (2) Gnant M SABCS 2004, (3)Shapiro CL, JCO 19:3305, 2001

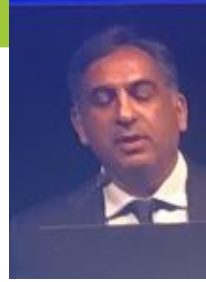


Tumortherapie induzierter Knochenverlust in der Prämenopause auch unter Tamoxifen relevant !





Kyvernitakis et al Osteoporosis Int 2018



Antihormonelle Therapie

die bisherigen Daten zum Knochenmasseverlust basieren auf

- Tamoxifen, 5 Jahre
- GnRH Analoga, maximal 3 Jahre
- Aromatasehemmer, nur in der Postmenopause

Aktuelle Empfehlungen führen zu einer intensivierten Antihormonellen Therapie:

P. Hadji, RE Coleman, M Gnant, B Thurliman, L Costa, TJ Powles…
Adjuvant Bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from European Panel
Annals of Ocoogiy 27: 379-390, 2016

Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Jahr 0–5)

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

	Oxford LoE	Oxford GR	Oxford AGO
▪ Tamoxifen* 5–10 Jahre	1a	A	++
▪ GnRHa Monotherapie (Bei relevanten Kontraindikationen für Tam, gegenüber keiner Therapie)	1a	B	+
▪ Ohne Indikation zu neo-/adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion:			
▪ Tamoxifen	1b	B	++
▪ Tamoxifen + OFS**	1b	B	+/-
▪ AI + OFS**	1b	B	+/-
▪ Nach neo/-adjuvanter Chemotherapie mit erhaltener Ovarialfunktion (≤ 8 Monate EOC):			
▪ Tamoxifen + OFS 5 Jahre**	1b	B	+
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre	1b	B	++
▪ AI + OFS 5 Jahre**	1b	B	+/-
→ Bei Patientinnen < 35 Jahre	1b	B	+

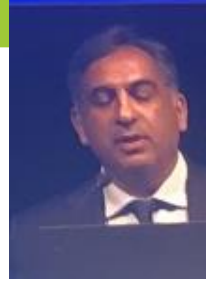
OFS: Ovarialfunktions-Suppression; EOC: Ende der Chemotherapie

OFS#: Vermehrte Nebenwirkungen (AI+ OFS) gegenüber (Tam + OFS) vs. (Tam) können die Compliance beeinträchtigen.

* Behandlung nur solange sie tolerabel ist und die Pat. eindeutig prämenopausal ist

** Bisher liegen nur Daten für das krankheitsfeie Überleben (DFS) vor

www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

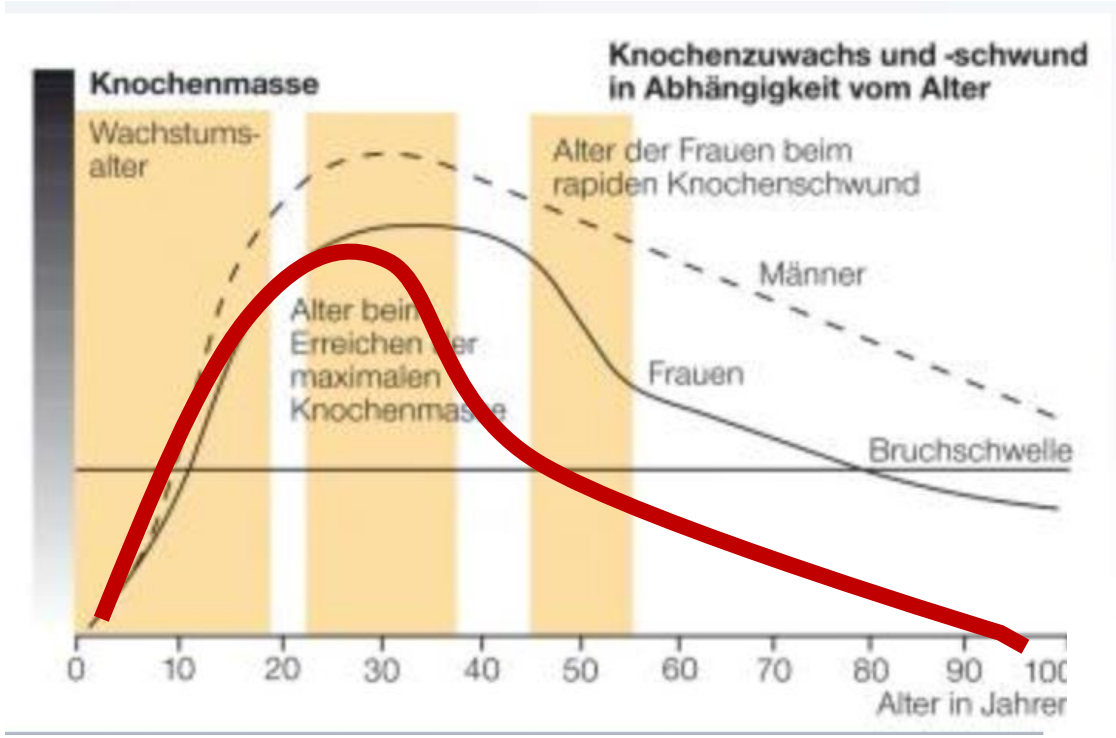


Ovarielle Suppression- langfristig

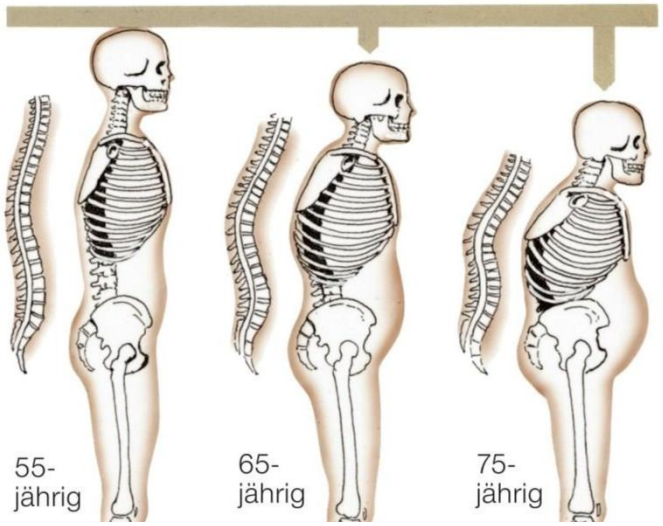
Und die Folgen ?!
wird die Zukunft zeigen.....

P. Hadji, RE Coleman, M Gnant, B Thurliman, L Costa, TJ Powles…
Adjuvant Bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from European Panel
Annals of Ocoogiy 27: 379-390, 2016

“Normaler Knochenschwund” vs. Auswirkung des frühen Hormonmangels



65J….



45J **55J** **65J….**

Mögliches Resultat des iatrogenen, frühen Hormonmangels

Modifizierte Abbildungen
Aus: Wissen.de; Osteoporose

35 jährige Pat. mit
Mammakarzinom bei BRCA1 Mutation
behandelt mit
Chemotherapie, Zoladex und Tam,
Adnexektomie geplant (s.a. Soft undText)

Frau Doktor,
werde ich jetzt
eine alte
buckelige
Frau ?!

52 jährige Pat. , Z.n. Brustkrebs, Therapie mit Tamoxifen und Switch auf Aromatasehemmer

Frau Doktor, bekomme ich jetzt Osteoporose?

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

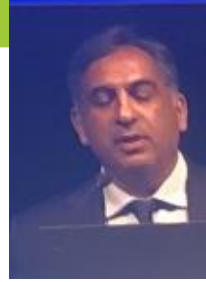
Therapie und Prävention des Tumortherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

Weitere Empfehlungen (in Analogie zur DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose)*

	Oxford LoE	GR	AGO
Sportl. / körperl. Aktivität	4	C	++
Vermeidung von Immobilisation	4	C	++
Kalzium (1.000–1.500 mg/d)**	4	C	++
Vit. D3 (800–2.000 U/d oder 20.000 U/w)	4	C	++
Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum	2b	B	++
Vermeidung eines BMI < 20 kg/m²	3b	C	++
Antiresorptive Therapie nach Beendigung einer Denosumabtherapie	4	C	+/-
Substanzen, die zur Therapie einer Osteoporose zugelassen sind (s. folgende Vorlage)			

* http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2014; Überarbeitung 2018 erwartet
** bei eingeschränkter Aufnahme über die Nahrung (Gabe nur in Verbindung mit Vitamin D3)

www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN



Arbeitsgemeinschaft Knochengesundheit in der Frauenheilkunde, Hadji et al. sagen:

“Der Kochenmasseverlust lässt sich damit oft nicht ausreichend verhindern!“

Fakt:

Die Frakturrate wird durch Aromatasehemmer auf 22,6 Frakturen pro 1000 Frauen erhöht

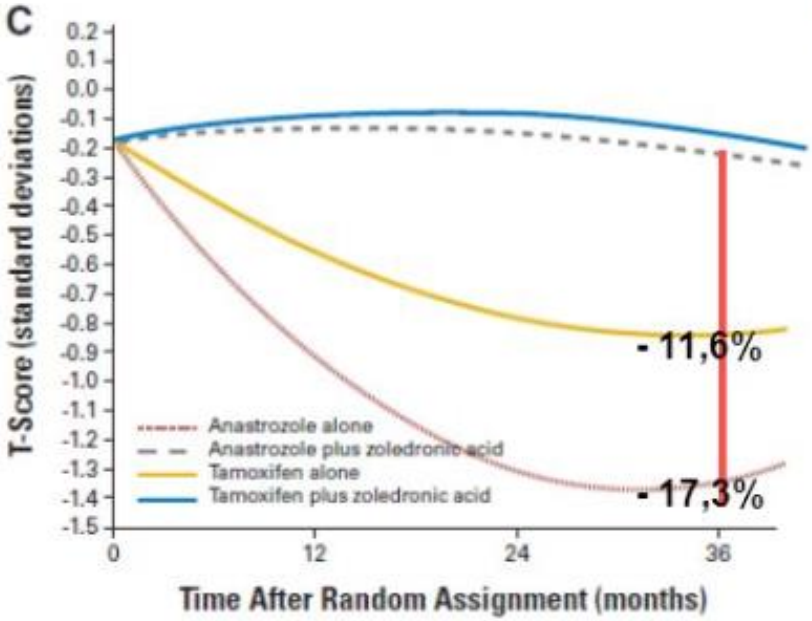
Osteoporoseprophylaxe mit Medikamenten in der Adjuvanz ?!

ABCSG 12 Studie: Zoladex + Tam od. Aromatasehemmer + / - Zoedronat

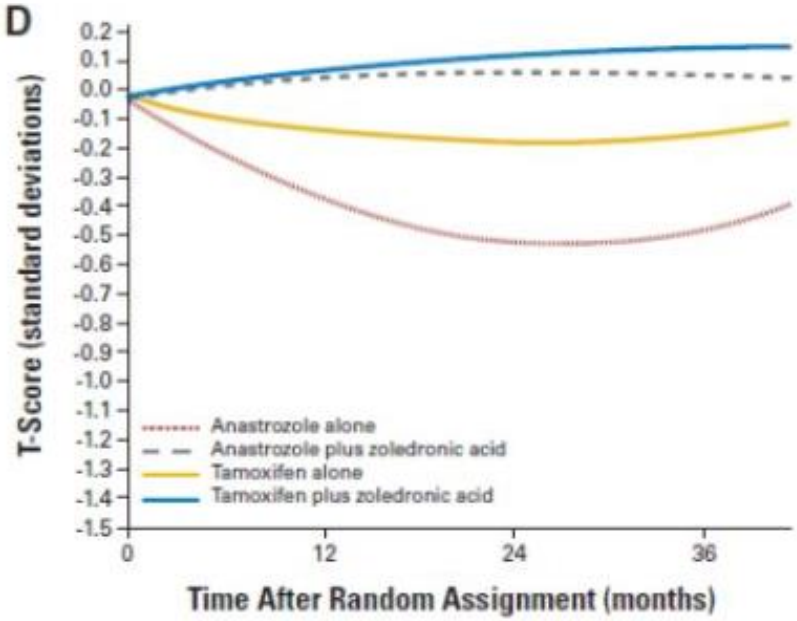
Zoledronat (*Zometa®*) **4 mg Kurzinfusion 2x jährlich**

Knochendichte (T-Score)

LWS



Schenkelhals



Prämenopausale Patientinnen (unter Zoladex)
Anastrazol vs. Tamoxifen ± Zoledronat

Gnant M., et al. JCO VOLUME 25 · NUMBER 7 · MARCH 1 2007

ABCSG-18: Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie.
Denosumab adjuvant bei postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen

Einschlusskriterien

- HR+
- Postmenopausal
- Adj. Therapie mit nichtsteroidalem Aromatase-Inhibitor
- jedes HER2
- Nicht metastasiert

R 1:1

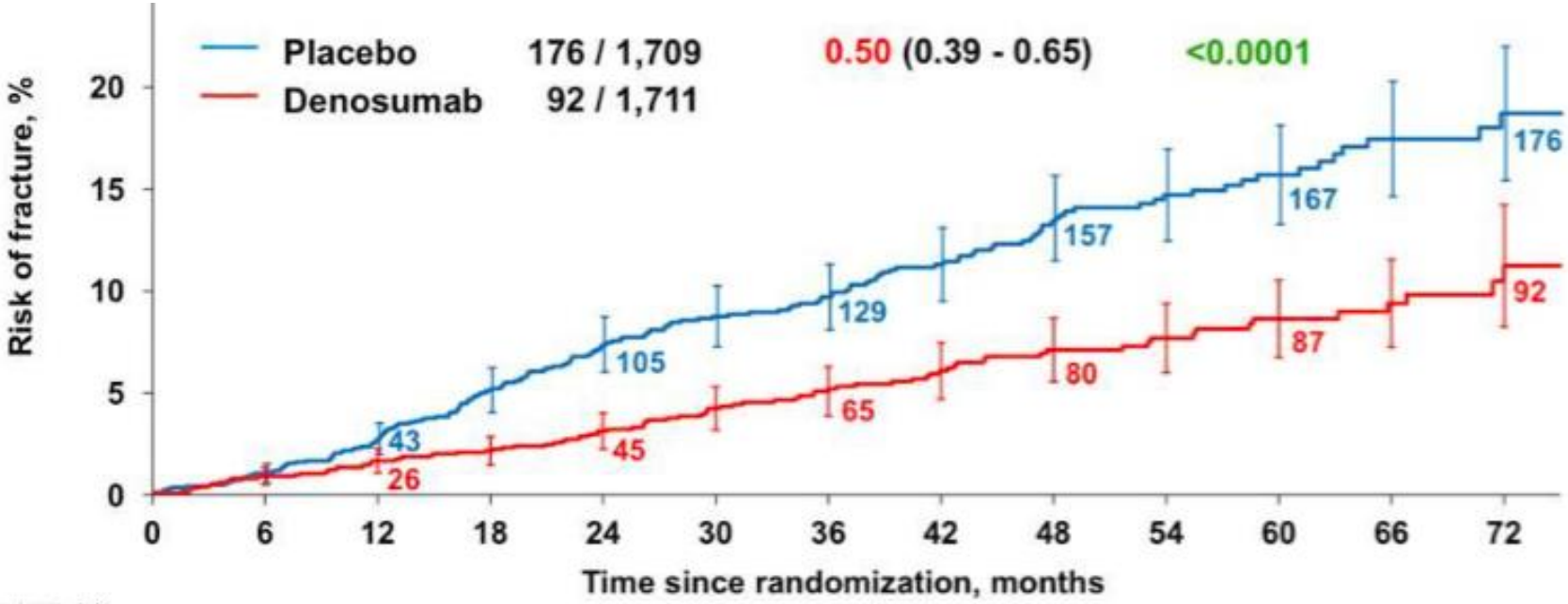
- Denosumab 60 mg s.c. alle 6 Monate
- Placebo s.c. alle 6 Monate

(n=3425)

Primärer Endpunkt: Zeit bis zur ersten Fraktur

M. Gnant et al, Lancet 2015

Ergebnisse ABCSG-18: Frakturrisiko



Halbierung der Frakturrate durch Denosumab

Therapie und Prävention des Tumortherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
▪ **Bisphosphonate**			
▪ Therapie	1b	B	++
▪ Prävention	1b	A	+
▪ **Denosumab**			
▪ Therapie	1b	B	++
▪ Prävention	1b	A	+
▪ **HRT**	5	D	-
▪ **Klinisches Assessment des Osteoporoserisikos vor Therapie**	5	D	++
▪ **DXA-Scan vor endokriner Therapie und/oder bei vorzeitiger Menopause**	5	D	+
▪ **Antiresorptive Therapie bei reduzierter Knochendichte**	5	D	++
▪ **Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (DXA-Scan)**	5	D	+

Prämenopause: **Prävention vor allem bei OFS oder GnRH Analoga erwägen**

Empfehlung AGO

Adjuvante osteoprotektive Therapie zur Verbesserung der Prognose

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
▪ **Clodronate (oral)**			
▪ Postmenopausale Patientinnen	1a	A	+
▪ Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
▪ **Aminobisphosphonate (iv oder oral)**			
▪ Postmenopausale Patientinnen	1a	A	+
▪ Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
▪ **Denosumab (6 x 120 mg/3–4w + 14 x 120 mg/3m)**			
▪ Postmenopausale Patientinnen Stadium II und III	1b	B	-
▪ **Denosumab (60 mg s.c. q6m)**			
▪ Postmenopausale Patientinnen unter AI-Therapie	1b[a]	B	+/-

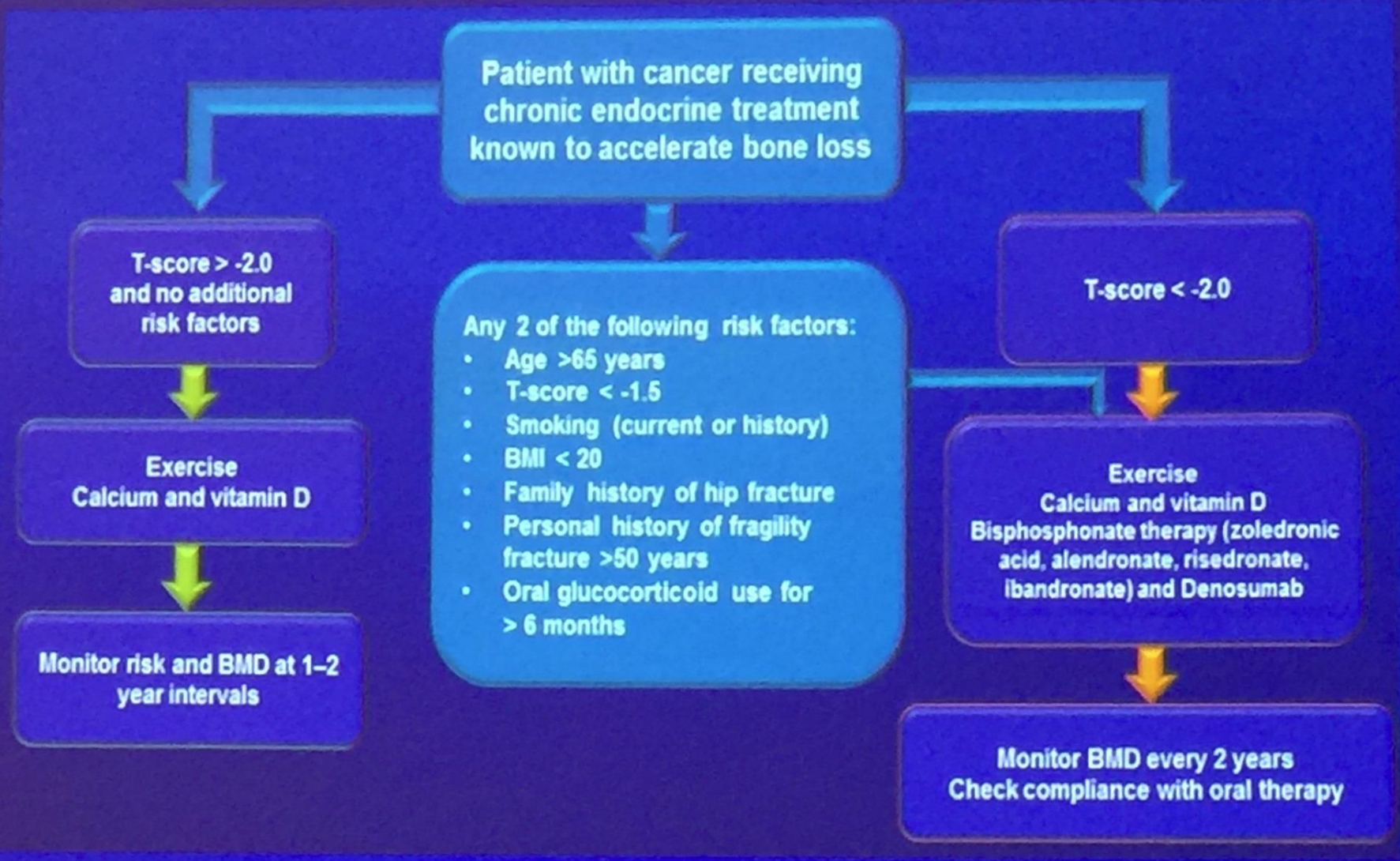
Nur postmenopausal zu erwägen!

www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Vermeidung von therapiebedingten Knochensubstanzverlust adjuvant-

Praktisches Vorgehen

ESMO recommended algorithm for managing bone health during cancer treatment



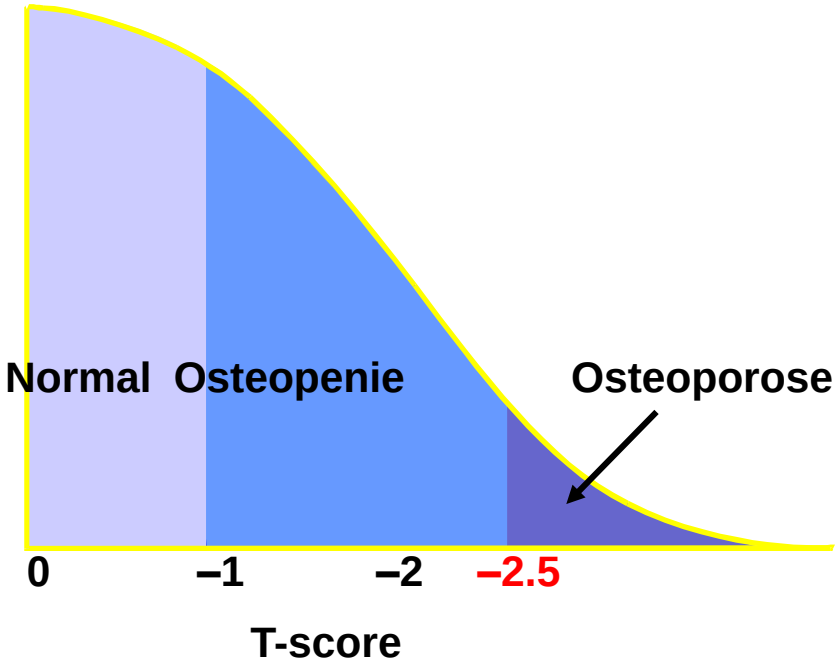
Coleman R. and Hadji P. et al. *Ann Oncol* 2014;00:1–14

- DXA* Scan an LWS und prox. Femur

*Dual X Ray Absorptiometrie

(Seit 1/16 ist die Überweisung zur Knochendichtemessung bei geplanter Aromatasehemmertherapie möglich- Kosten übernommen!!)

Der T-Score gibt die Differenz in Standardabweichungen (SD) des BMD eines Patienten im Vergleich zur normalen mittleren BMD einer jungen, gesunden Population an.



Ab T < - 2,5 unter endokriner Therapie Bisphosphonate erwägen

Wann muss medikamentös behandelt werden?

TABELLE 4.2.: INDIKATION FÜR EINE MEDIKAMENTÖSE OSTEOPOROSETHERAPIE NACH RISIKOPROFIL in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren.[1]

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt.)				
Frau	**Mann**[2]	**-2,0 bis -2,5**	**-2,5 bis -3,0**	**-3,0 bis -3,5**	**-3,5 bis -4,0**	**< -4,0**
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

[1] Alternative Risikomodellierungen können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden (siehe Langfassung).

[2] bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektivs für die T-Scores

Bei AI-Gabe -> Therapie bei um 0.5 höherem T-Score

Therapieindikation auch schon bei um 1,0 höherem T-Score [3,4], wenn:

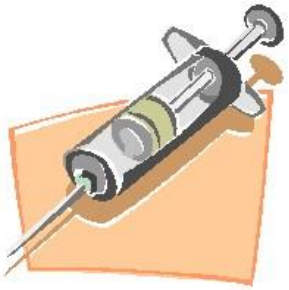
- Glukokortikoide oral ≥ 2,5 mg und < 7,5 mg Prednisolonäquivalent tgl. (außer bei rheumatoider Arthritis +0,5)
- Diabetes mellitus Typ 1
- ≥ 3 niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren im Einzelfall (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen)

mit freundlicher Genehmigung des DVO-Vorstands

Probleme

1. Wenn diese Kriterien nicht erfüllt sind:
   Weder Bisphosphonate noch Denosumab werden dann von der Kasse bezahlt

2. Auswahl der Substanz: welches
   Präparat ist für die Primärprophylaxe optimal?



individuelle Entscheidung unter

Berücksichtigung von Wirkung, Preis, Praktikabilität, Kontraindikationen und Wunsch der Patientin und Nebenwirkungen

Adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab-
Gibt es einen zytostatischen, prognoseverbessernden Effekt?

Aus: Vortrag Diel, Senologie 2019

Theorie zur Entstehung von Knochenmetastasen

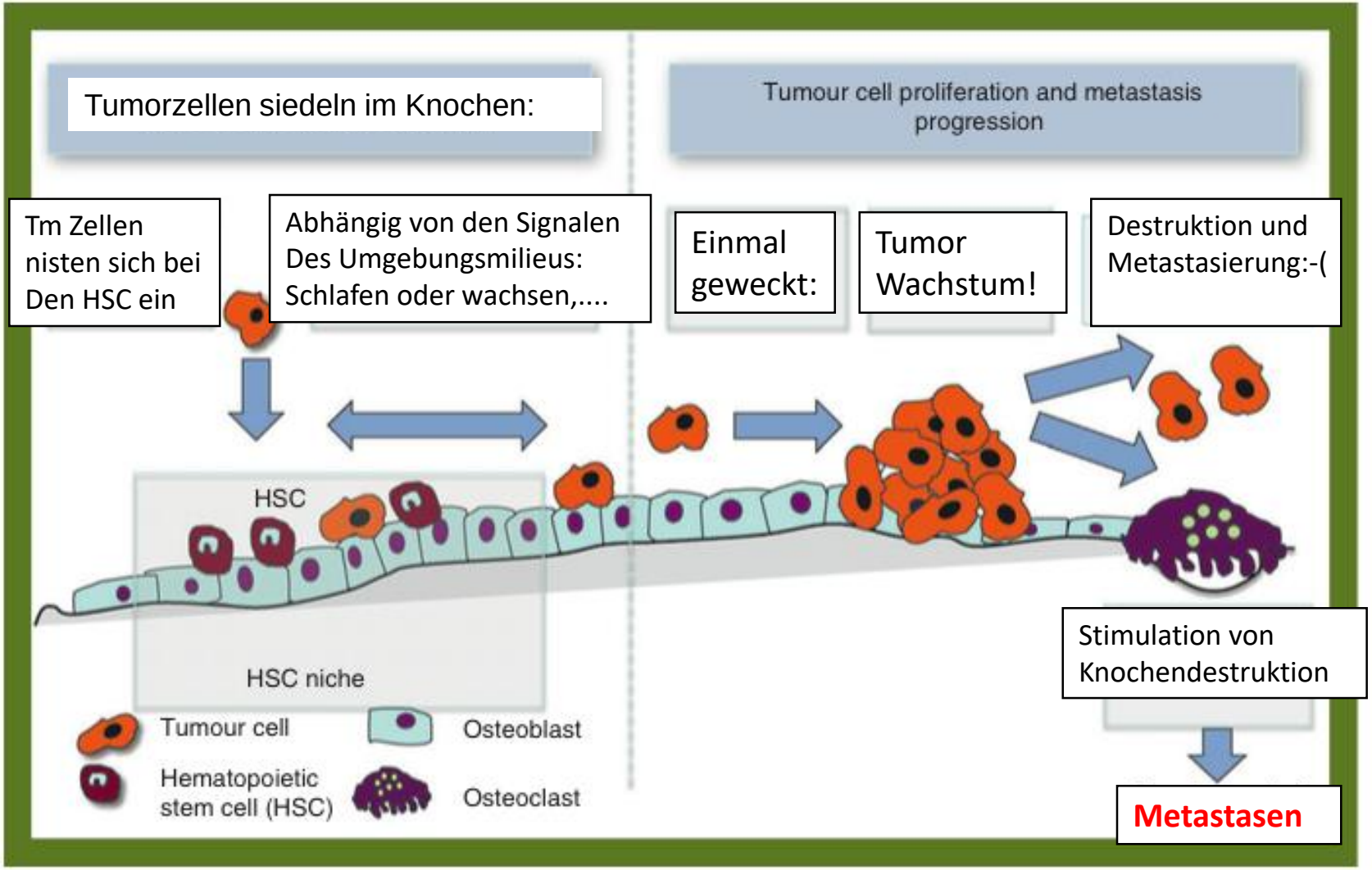


Figure 1. The development of bone metastases can be considered in several stages: colonisation, quiescence, progression either locally leading to overt metastasis in bone or dissemination to another site. Reprinted from [3], with permission from Elsevier.

R Coleman; Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii124–iii137, 2014

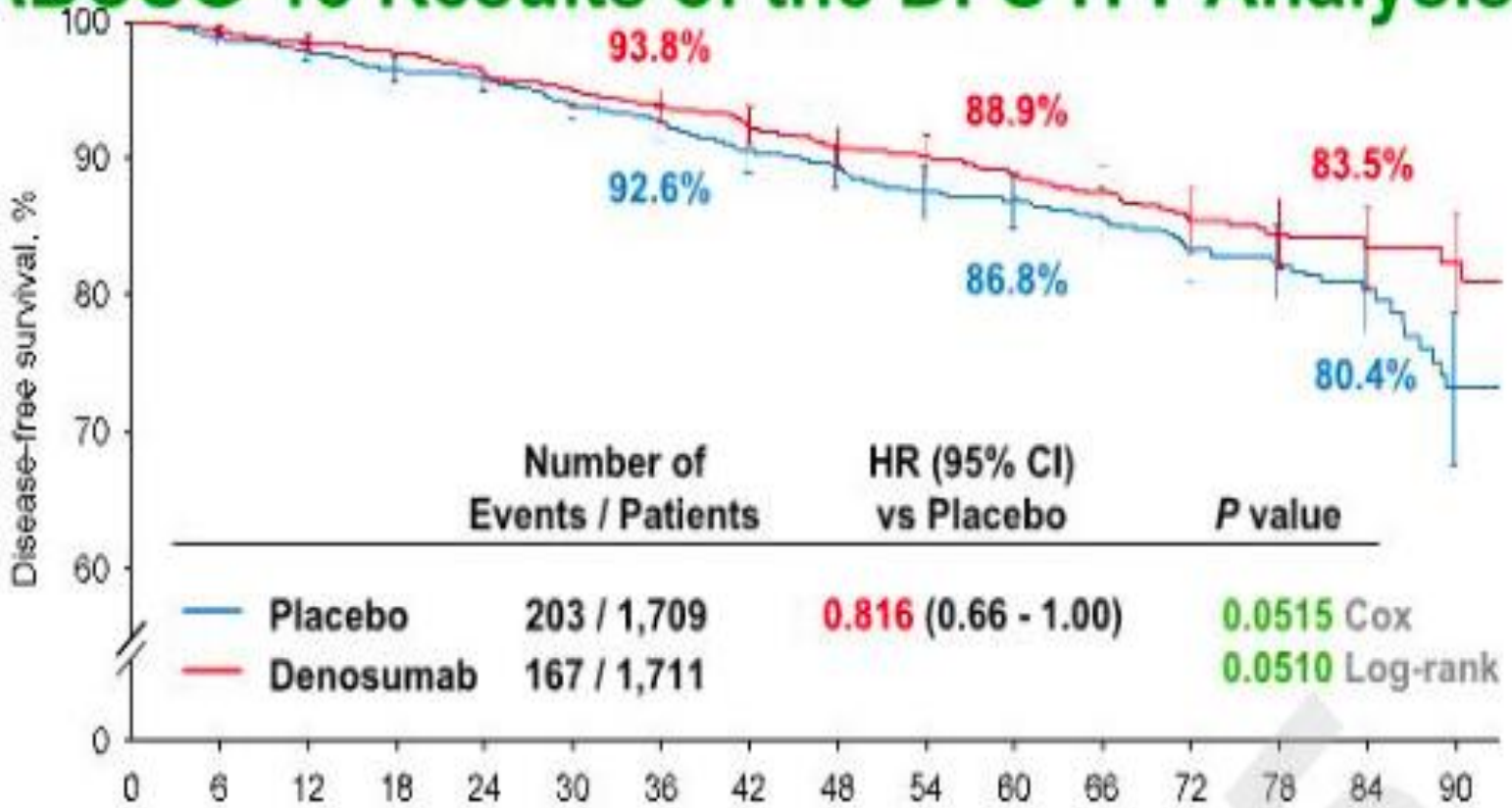
In Studien konnte die Absiedlung
(“Homing“) von Tumorzellen in den Knochen durch die antiresorptive Therapie verhindert werden

- **Theorie:** die antiresorptive Therapie kann den Schlaf der Tumorzellen im Knochen verlängern, das „Aufwachen“ verhindern

- Die antiresorptive Therapie kann die Freisetzung von Wachstumsfaktoren im Knochen und somit das Entstehen/ Ausbreiten von Knochenmetastasen hemmen

Haben Denosumab oder Bisphosphonate somit tatsächlich einen zytostatischen Effekt?!

ABCSG-18 Results of the DFS ITT Analysis



	Number of Events / Patients	HR (95% CI) vs Placebo	*P* value
Placebo	203 / 1,709	0.816 (0.66 - 1.00)	0.0515 Cox
Denosumab	167 / 1,711		0.0510 Log-rank

Patients at risk

Placebo	1709	1603	1626	1578	1443	1289	1056	956	779	693	534	454	289	241	115	73
Denosumab	1711	1675	1523	1584	1424	1266	1102	984	779	714	648	479	300	252	116	85

stratified by hospital type, use of prior aromatase inhibitor, and baseline lumbar spine bone mineral density

This presentation is the intellectual property of Michael Gnant. Please contact michael.gnant@meduniwien.ac.at for permission to reuse.

Denosumab Prevents Neither Breast Cancer Relapse Nor Death

Begründung:

“Die Verbesserung des DFS **um 3,1%** in 8 Jahren basierte auf:

- 20 Frauen im Placeboarm, die an einem weiteren NPL erkrankt sind
- 9 Frauen, die aus anderen Gründen verstorben sind
- 5 Frauen, dia an einem invasiven kontralateralen Brustkrebs erkrankten
- 12 Frauen mit Metastasen oder Lokalrezidiv, was jeweils nicht histologisch gesichert wurde..

Zusammengefasst steht außer Zweifel, dass eine Verbesserung des DFS nicht auf Denosumab zurückgeführt werden kann- zumal die

D-CARE Studie

Das Ergebnis nicht unterstützt hat:

D-CARE Trial:

= Denosumab 120mg alle 4 Wochen adjuvant vs. Placebo in der adjuvanten Brustkrebstherapie

n=4509, 93,5% nodal positiv, 77% ER pos, 20% HER2 3+,
alle nach Standard operativ und systemisch behandelt (inklusive 96% Chemotherapie)
+/- Denosumab oder Placebo
für 5 Jahre oder bis zur Progression

Frage: Inzidenz Knochenmetastasen, Rezidiv, DFS, OS

Ergebniss nach 67 Monaten FU:

-Unterschied hinsichtlich Zeitpunkt von Knochenmetastasen, aber nicht signifikant
-DFS oder Überleben: KEIN Unterschied
-Rate an Osteonekrosen signifikant erhöht:
0,2% unter Placebo vs. 5,4% unter Denosumab

Reümee´:

Additives Denosumab verbessert das Outcome von Early Breast Cancer

nach optimaler chirurgischer und systemischer Therapie nicht,
erhöht aber die Nebenwirkungen

Adjuvant denosumab in early breast cancer: first results from the multicenter Phase III placebo controlled D-Care study

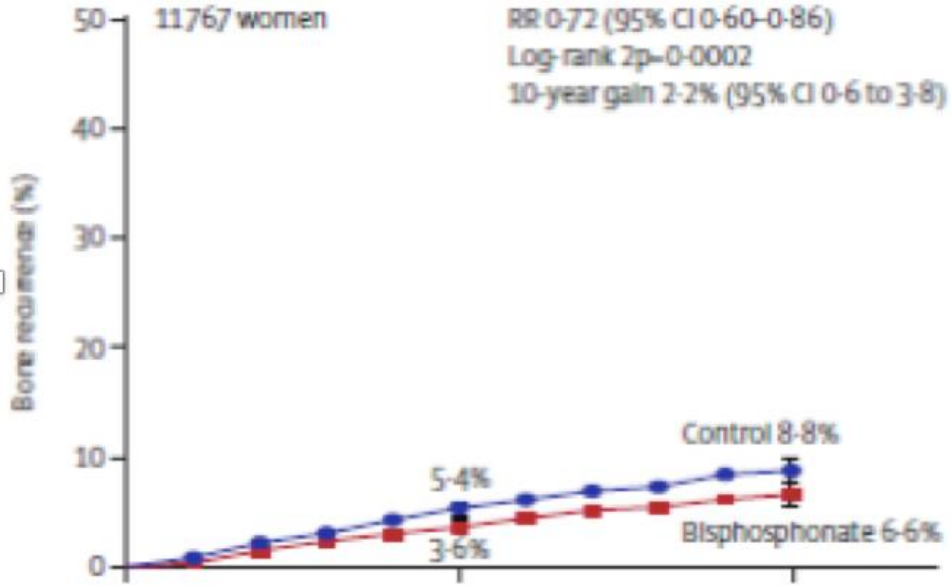
Robert E. Coleman et al, Journal of Clinical Oncology 2018 36:15_suppl, 501-501

Wirken die Bisphosphonate adjuvant Prognose verbessernd?

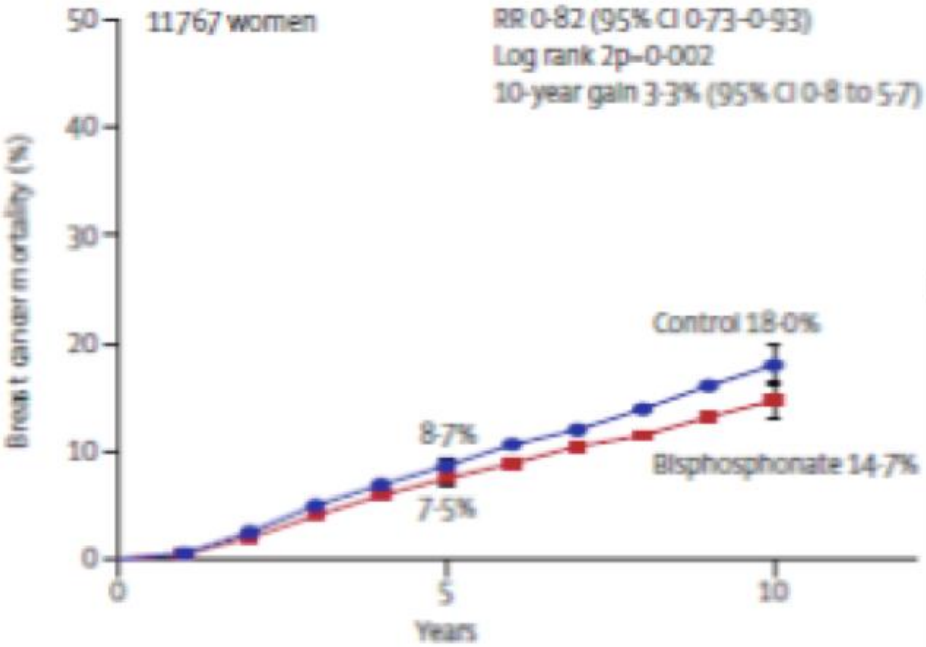
Meta-Analyse Mammakarzinom

Postmenopausal

Ossäre Rezidive



Brustkrebs-spezifischeTodesfälle



Signifikanter Unterschied der ossären Rezidivrate (2,2%) und Brustkrebs-spezifischen Todesfälle (3,3%)

… fand sich <u>nur bei postmenopausalen</u> Patientinnen

Coleman, Lancet 2015 EBCTCG

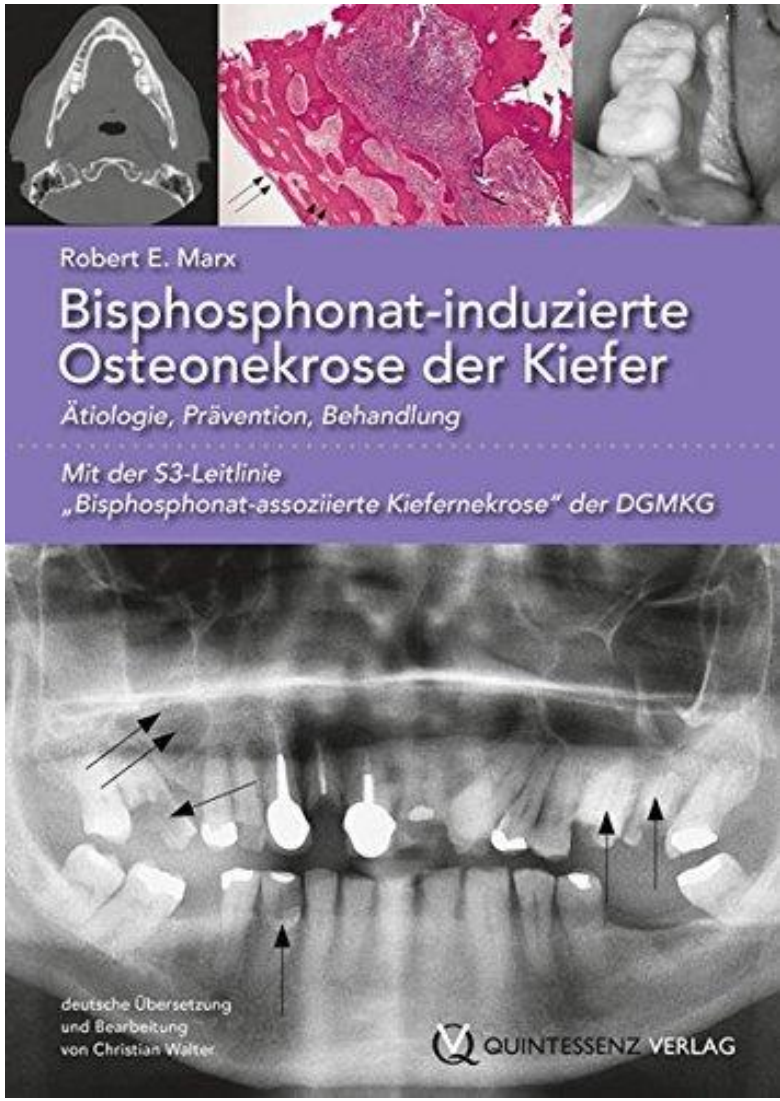
Bisphosphonate oder Denosumab adjuvant – Situation seit 12/15

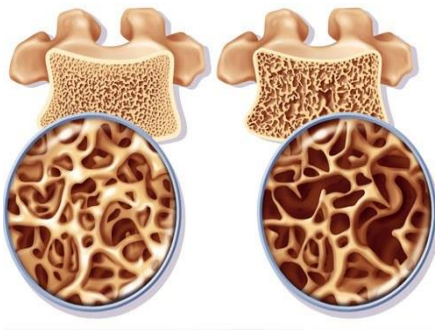
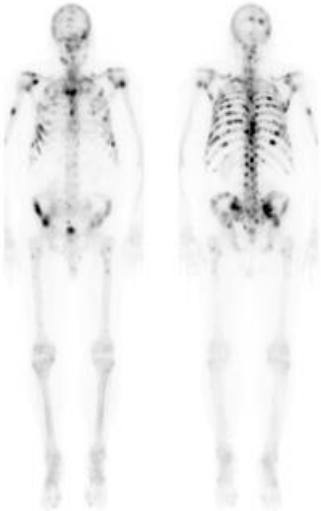
Für die **adjuvant-prophylaktische** Therapie mit Denosumab oder Bisphosphonaten spricht:

- **Reduktion des Knochenmasseverlustes** mit Reduktion der Frakturinzidenz
- weniger Knochenmetastasen
- in der Postmenopause scheinen die Bisphosphonate auch die Überlebenszeit/ zu verbessern

- Prophylaxetermin beim Zahnarzt
- Sehr sorgfältige Zahnpflege und Zahn-fleischpflege
- Mukositisprophylaxe!
- Schon bei kleinen Mundläsionen/ Zahnläsionen antibakterielle Therapie u. Zahnarzt
- Bei jeder zahnärztlichen Therapie Antibiose prophylaktisch
- Ggf. nach 1 Jahr längere Therapieintervalle für Bisphosphonate

Bei V.a. Osteonekrose :
Spezialärztliche Behandlung!!
Bisphosphonate od. Denosumab pausieren!





Ohne Nachweis einer Osteoporose müssen die Kosten selbst getragen werden