

# WISSEN AKTUELL

12<sup>th</sup> Women's Health Kongress in Basel

## Visionen und Innovationen



Im Rahmen des zwölften Women's Health Kongress in Basel wurde ein breites Themenspektrum auch über die Gynäkologie hinaus abgedeckt. Dieses reichte von den Zusammenhängen des Alterns über neue Möglichkeiten in der Fortpflanzungsmedizin, der Rolle der Hormone bei Krebs bis zu neuen hormonaktiven Therapeutika. Aktuelle Themen der Jugendgynäkologie wurden parallel zu neuen Testverfahren in der Gynäkologie behandelt. Aus dieser Vielfalt haben wir zwei der Präsentationen ausgewählt und stellen diese hier vor.

### Bewährte und neue Therapiemöglichkeiten bei Osteoporose

Zu den bewährten Therapieoptionen bei Osteoporose gehört der monoklonale Antikörper Denosumab (Prolia®). Der Einsatz erfolgt bei postmenopausalen Frauen, die an einer Osteoporose leiden (T-Score < -2.5) mit dem Ziel der Erhöhung der Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density; BMD). Die Anwendung von Denosumab ist ebenfalls bei Patientinnen mit Mammakarzinom indiziert, solange diese im Zuge einer adjuvanten Therapie mit Aromatasehemmern behandelt werden und ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen. Da die Aromatasetherapie heute auch über die 5 Jahre hinaus durchgeführt wird, taucht bei diesen Patientinnen die Frage der Langzeitwirkung von Denosumab auf.



Dr. Diana Frey

Die noch nicht vollständig abgeschlossene FREEDOM-Extension-Studie, welche die Wirkung von Denosumab auf die BMD für weitere 7 Studienjahre untersucht hat, kam zu dem befriedigenden Ergebnis, dass die Knochendichte in Wirbelsäule (21.6%) und Hüfte (9.1%) auch nach 10 Jahren Behandlungsdauer noch weiter ansteigt (1). Zeigt sich diese positive Entwicklung auch für das Frakturrisiko? Bei einer Behandlung mit

Denosumab kann das Frakturrisiko gegenüber Placebo tatsächlich um 50% gesenkt werden. Dies zeigt eine Studie mit Mammakarzinompatientinnen, die eine Aromatasetherapie und Denosumab bzw. Placebo erhielten (2). «Hier stellt sich jedoch die Frage nach der klinischen Relevanz,» so Dr. med. Diana Frey, Zürich, «denn die Patientinnen waren relativ jung und hatten zunächst kein erhöhtes Frakturrisiko.»

Aufgrund von einigen Fällen, bei welchen es nach Absetzen von Denosumab zu massiven Frakturen kam, ist in den letzten Monaten der Aspekt in den Vordergrund getreten, wie sich Knochendichte und Frakturrisiko entwickeln, wenn Prolia® wieder abgesetzt wird. In einer posthoc-Analyse des Frakturrisikos bei Patientinnen der FREEDOM-Studie, welche die Denosumab-Behandlung nach 1–6 Dosen abgebrochen hatten, wurde bei diesen Patientinnen kein erhöhtes Frakturrisiko festgestellt (3). Diese Problematik sollte jedoch bei einer Therapie mit Denosumab im Auge behalten werden.

### Neuartige Mechanismen zur Behandlung der Osteoporose

In Entwicklung befinden sich zwei Wirkstoffe, welche mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen in den Prozess von Knochenauf- und Abbau eingreifen.

Romosozumab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher gegen Sclerostin gerichtet ist. Sclerostin wird von Osteocysten sezerniert und hemmt das Signalprotein Wnt, welches ein positives Signal für die Differenzierung von Osteoblasten gibt. In einer Phase II-Studie konnte nun gezeigt werden, dass die Wirbelsäulenknöchendichte unter Anwendung des Antikörpers um 16% anstieg (4). Dies ist ein Anstieg, der bisher mit keinem Osteoporose-Wirkstoff beobachtet wurde. Fallen auch die Daten zu einer Verbesserung des Frakturrisiko positiv aus, so stünde mit Romosozumab ein neuartiges, osteoanabol wirkendes Therapeutikum zur Verfügung.

Kathepsin K, eine Kollagenase, spielt eine wichtige Rolle beim Knochenabbau von demineralisiertem Knochen. Der Kathepsin

K-Inhibitor Odanacatib hemmt diese Kollagenase und damit auch den Knochenabbau. Die Hemmung beeinflusst weder Osteoblasten noch Osteoklasten, so dass Signale zwischen diesen Zelltypen weiterhin ausgetauscht werden können, was durchaus erwünscht ist. Der Wirkstoff führte bei postmenopausalen Frauen zu einem deutlichen Anstieg der Knochendichte in der Wirbelsäule (11.8%) wie auch in der Hüfte (9%) (5). Auch das Frakturrisiko konnte um 50–60% gesenkt werden, wie eine gross angelegte Phase III-Studie zeigt (6). Die Tatsache, dass im Odanacatib-Arm vermehrt Schlaganfälle auftraten, wird im Moment noch untersucht.



Dr. Gabriele Merki-Feld

**Kontrazeption bei Töchtern BRCA1/BRCA2 positiver Mütter**

Im Zentrum des Vortrages von PD Dr. Gabriele Merki-Feld, Zürich stand die Frage, was einer Adolescentin, deren Mutter an Brustkrebs erkrankt ist, bezüglich ihrer Kontrazeptionsmassnahmen geraten werden kann. Sie trug im Rahmen der Parallelsitzung der Arbeitsgemeinschaft für Kinder- und Jugendgynäkologie (GYNEA) vor.

Brustkrebs stellt bei Frauen die häufigste Krebsdiagnose dar, bei etwa 10% der Brustkrebsfälle liegt eine hereditäre Ursache vor, meist eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation. Frauen mit einer BRCA-1 Mutation haben ein 54–75% erhöhtes Risiko für Brustkrebs (45% bei einer BRCA2-Mutation) und ein deutlich erhöhtes Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (BRCA1: 18–60% ; BRCA2: 11–27%) (7). Studien mit grossen Zahlen von Frauen aus der Allgemeinbevölkerung belegen, dass die Verwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (CHC; Combined Hormonal Contraceptives wie orale Ovulationshemmer, Nuvaring, Evra-Patch) vor allem auch bei jungen Frauen nicht risikoneutral ist (8, 9). Im Bezug darauf stellt sich die Frage, welchen Einfluss Östrogene auf das Krebsrisiko von Frauen mit einer BRCA1/2-Mutation haben. Bei Frauen mit einer BRCA2-Mutation sind Brustkrebs-Gewebeproben zu 80% Östrogenrezeptor-positiv (ER+). Der Einfluss von Östrogenen ist jedoch bei BRCA1-Mutationsträgerinnen nicht offensichtlich, da 80% der Brustkrebs-Gewebeproben bei BRCA1-Mutationen tripelnegativ (Östrogen-, Progesteron-, HER2/neu) sind. Östrogene üben ihre Wirkung jedoch auch über nicht-rezeptorvermittelte Effekte aus. Hinweise auf eine Beeinflussung des Brustkrebsrisikos durch Östrogene gibt auch die erfolgreiche Anwendung des Östrogenrezeptor-Inhibitors Tamoxifen bei Brustkrebspatientinnen mit einer BRCA1-Mutation. Dieser Wirkstoff führt zu einer Reduktion des Karzinomrisikos in der kontralateralen Brust.

Die Anwendung von CHC muss bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen sehr gut abgewogen werden. Was das Krebsrisiko betrifft, gilt es, eine Risikominderung als auch eine Risikoerhöhung sowie eine komfortable Schwangerschaftsverhütung in die Waagschale zu werfen.

Bei Anwenderinnen von CHC mit einer BRCA1/2-Mutation zeigen Studien einen eindeutig protektiven Effekt bezüglich des Risikos ein Ovarialkarzinom zu entwickeln (BRCA1; OR 0.5; BRCA2: OR 0.4) (10). Das Risiko nimmt mit längerer Anwendungsdauer weiter ab, auch dies konnte in mehreren Studien gezeigt werden.

Ein ungünstigeres Bild zeigt sich, wenn man das Brustkrebsrisiko von BRCA1/2-Mutationsträgerinnen betrachtet. Hier belegen verschiedene Studien einen Anstieg des Brustkrebsrisikos bei CHC-Anwenderinnen (11, 12). Auch wenn der Risikoanstieg

Empfehlungen für die Kontrazeption bei Mutationsträgerinnen von	
BRCA1	BRCA2
Individuelle Beratung , welche auf die spezielle Situation eingeht	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine bedenkenlose Empfehlung von CHC</li> <li>dies gilt speziell bei Teenagern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CHC können eingesetzt werden, Risiko und Nutzen müssen individuell abgewogen werden</li> <li>Einsatz ausschliesslich zur Kontrazeption</li> <li>Anwendungsdauer beschränken</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Kupferspirale stellt eine sichere und effiziente Methode der Verhütung bei diesen Frauen dar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Möglichkeit der Kupferspirale zur Verhütung diskutieren</li> </ul>
CHC reduzieren das Risiko für ein Ovarialkarzinom (50%), eine Ovarektomie im Alter >35 Jahren ist möglicherweise die bessere Option	
CHC: ; Combined Hormonal Contraceptives	

nur gering ausfällt, bedeutet dies eine deutliche Risikoerhöhung bei Patientinnen, die ohnehin schon ein erhöhtes Brustkrebsrisiko besitzen. Besonders interessant sind auch die Analysen der Untergruppen in verschiedenen Studien. In einer neueren retrospektiven Studie wurde deutlich, dass das Risiko für ein Mammakarzinom bei Patientinnen mit einer BRCA1/2-Mutation oder einer positiven Familienanamnese für ein Mammakarzinom mit einer Anwendungsdauer von über 7 Jahren deutlich ansteigt (13). Eine Anwendung von CHC in einem Alter von unter 20 Jahren führt ebenfalls zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Anwendung von CHC bei BRCA1-Mutationsträgerinnen gut abgewogen werden sollte, gerade bei jungen Frauen unter 20 Jahren können diese nicht bedenkenlos empfohlen werden. Wenn möglich sollte für die Kontrazeption auf eine hormonfreie Methode (z.B. hormonfreie Kupferspirale) ausgewichen werden. Die Wirkung von reinen Gestagenpräparaten auf das Brustkrebsrisiko ist noch nicht absehbar. Daher werden diese Präparate bei dieser Patientinnengruppe nicht empfohlen. Eine Reduktion des relativen Risikos (50%) für ein Ovarialkarzinom kann mit einer bilateralen Adnexektomie nach Abschluss der Familienplanung erreicht werden. Diese Empfehlung gilt ebenfalls für BRCA2-Mutationsträgerinnen.

Für Trägerinnen einer BRCA2-Mutation ist die Datenlage bezüglich des Brustkrebsrisikos bei Anwendung von CHC uneinheitlicher, da diese Mutation seltener vorkommt, die Studien mit kleineren Teilnehmerzahlen durchgeführt werden und damit an Aussagekraft verlieren. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass das Brustkrebsrisiko bei einer Anwendung von CHC für diese Frauen geringer ist als für BRCA1-Mutationsträgerinnen. Auch ist das Risiko bei Anwenderinnen, die jünger als 20 Jahre sind nicht erhöht. Eine Einnahme von CHC für mehr als 5 Jahre erhöht jedoch auch bei diesen Patientinnen das Brustkrebsrisiko. Wenn CHC eingesetzt werden sollen, dann tatsächlich nur zur Kontrazeption und nicht zur Therapie von Akne oder Dysmenorrhö. Hormonfreie Kontrazeptionsmethoden sind auf jeden Fall zu bevorzugen.

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: 12<sup>th</sup> Women's Health Kongress am 13–14.1. 2016, Basel

**Literatur:**

1. Papapoulos S et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 2015;26:2773-2783
2. Gnant M et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2015;386:433-443
3. Brown PJ et al. Discontinuation of Denosumab and Associated Fracture Incidence: Analysis From the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28:746-752
4. McClung et al. Effects of two years of treatment with romosozumab followed by one year of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2015;74:166, Abstract am EULAR Kongress 2015
5. Langdahl et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. *J Bone Miner Res* 2012;27:2251-2258
6. Alexandersen P et al. Efficacy of Odanacatib in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Subgroup Analyses of Data from the Phase 3 Long-Term Odanacatib Fracture Trial. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting, Abstract 343
7. Gadducchi A et al. Gynaecologic challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:568-577
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-1727
9. Kumle M et al. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1375-1381
10. McLaughlin JR et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26-34
11. Vessy M et al. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer*. 2006 Aug 7;95(3):385-9
12. Brohet RM et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25:3831-383
13. Iatrakis G et al. The role of oral contraception use in the occurrence of breast cancer. A retrospective study of 405 patients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38:225-227