

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Osteoporose bei hormonablativer  
Therapie beim nicht-metastasierten  
Prostatakarzinom**

Kudlacek S, Puntus T

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2012; 19 (4)*

*(Ausgabe für Österreich), 9-11*

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2012; 19 (4)*

*(Ausgabe für Schweiz), 10-13*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Osteoporose bei hormonablativer Therapie beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom\*

S. Kudlacek, T. Puntus

**Kurzfassung:** Ein der Menopause der Frau entsprechendes Syndrom mit Verlust der Knochendichte und des Serum-Testosterons, „androgen deficiency syndrome of the aging male“ (ADAM), konnte bisher nicht schlüssig nachgewiesen werden. Die Osteoporose als ein systemischer Verlust des Knochenmineralgehaltes mit erhöhter Frakturinzidenz wurde bisher überwiegend bei Frauen untersucht. Eine Vielzahl von Risikofaktoren ist auszuschließen, z. B. Glukokortikoidtherapie, Alkoholkonsum, Rauchen, hyperthyreote Funktion, Magenoperation, Plasmozytom sowie sämtliche andere Formen von Endokrinoopathien, Mangelernährungen und die Malabsorption. Durch Studien belegt ist ein erhöhtes Frakturrisiko bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie. Als effektive Therapie der männlichen Osteoporose wurden in verschiedenen Interventionsstudien Pharmaka, z. B. die Bisphosphona-

te, beschrieben, eine adäquate Vitamin-D-Versorgung vorausgesetzt. Denosumab bewirkt nachweislich eine Reduktion der Wirbelkörperfrakturen bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom unter einer jahrelangen hormonablativen Therapie.

**Schlüsselwörter:** männliche Osteoporose, Prostatakarzinom, hormonablative Therapie

**Abstract: Osteoporosis During Androgen Deprivation Therapy in Patients with Non-Metastatic Prostate Cancer.** Osteoporosis is defined as a continuous loss of bone mineral density accompanied by an increased fracture risk in females and males. A fall of estrogen serum concentration at the menopause and consecutively a rapid bone loss have already been established as a pathogenic mechanism in female osteoporosis. Several diseases, therapeutic

strategies, and nutritional deficiencies also result in bone loss and reduced bone mineral density. Most important risk factors are: glucocorticoid treatment, excessive alcohol and nicotine consumption, endocrine disorders, GI-tract surgery, and plasmocytoma. In male and female osteoporosis efficient medical treatment depends on a careful diagnosis of the underlying disease and on long-term continuation of the chosen drug. Bisphosphonates have been proved to be effective in men to prevent fractures. Vitamin D deficiency must be treated first. Denosumab has been proved recently to be effective to reduce vertebral fractures in patients with non-metastatic prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (4): 9–11.**

**Key words:** male osteoporosis, prostatic cancer, androgen deprivation therapy

## ■ Androgendefizienz des alternden Mannes (ADAM)

Eine Abnahme der Androgenproduktion mit dem Alter ist beim Mann nachgewiesen, aber kein abruptes Sistieren der Hormone vergleichbar mit der Menopause der Frau („androgen deficiency of the aging male“ [ADAM] bzw. Androgendefizienz des alternden Mannes). Da Knochengewebe mehr Östrogen- als Testosteronrezeptoren besitzt, ist der knochenstimulierende Effekt beim Mann durch Östradiol wesentlich mit beeinflusst [1, 2]. Bei Männern überwiegen zugrunde liegende Erkrankungen, die zu einer Verminderung der Knochendichte führen, z. B. Glukokortikoidtherapie, Alkoholkonsum, Rauchen, hyperthyreote Funktion, Magenoperation, Malabsorption und auch eine antiandrogene Therapie beim Prostatakarzinom. Als effektive Therapie wurden in verschiedenen Interventionsstudien wirksame Pharmaka bei der männlichen Osteoporose, z. B. die Bisphosphonate, beschrieben, eine adäquate Vitamin-D-Versorgung vorausgesetzt. Die Studie mit Alendronat bei Männern mit Osteoporose von Orwoll et al. konnte die Wirksamkeit dieses Bisphosphonates sowohl hinsichtlich Knochendichteerhöhung als auch Wirbelkörperfrakturrisikoreduktion klar dokumentieren. Über einen jährlichen Knochenanstieg von etwa 3 % an der Wirbelsäule hinaus konnte ebenfalls eine Reduktion der Inzidenz an Wirbelkörperfrakturen festgestellt werden, allerdings erreichten die

erhobenen Werte keine statistische Signifikanz [3]. Ein Drittel aller Männer hatte in dieser Studie ein subklinisches Testosterondefizit, allerdings konnte hier ein direkter Zusammenhang zur Knochendichte nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich zu Daten zur postmenopausalen Osteoporose liegen in der Literatur auch Studien über eine Parathormontherapie bei Männern mit Osteoporose vor. Orwoll et al. konnten bei Männern mit Osteoporose unter einer Therapie mit Teriparatid (rhPTH[1-34]) ein Ansteigen von Knochenformations- und -resorptionsmarkern sowie einen signifikanten Anstieg der Knochendichte nachweisen [4] (Tab. 1).

Ein Spezialfall der Osteoporose beim Mann ist der Knochendichteverlust beim nicht-metastasierten, hormonrefraktären Prostatakarzinom. Die Androgenblockade über viele Jahre führt zur Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei Patienten

**Tabelle 1:** Nachweis von Frakturrisikoreduktion bei männlicher Osteoporose unter verschiedenen Therapieoptionen

Therapieintervention bei männlicher Osteoporose:				
Autor	n	Dauer (Monate)	Medikation	Signifikante WK-Fraktur-Reduktion
Orwoll	241	24	Alendronat 10 mg	+
Reid*	184	12	Risedronat 5 mg	+
Ebeling	41	24	Calcitriol 0,5 µm	-
Smith**	912	36	Denosumab 60 mg/6 Monate	+
Smith**	1384	24	Toremifen 80 mg	+

\* Bei Männern mit Kortikosteroid-induzierter Osteoporose  
\*\* Bei Männern mit Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie

\* Vom Autor revidierte Version des Beitrages: [Kudlacek S. Androgendefizit als Ursache der Osteoporose beim Mann. J Miner Stoffwechs 2008; 15: 31–3]  
Aus der Medizinischen Abteilung, Lehrkrankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien  
**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. Dr. Stefan Kudlacek, Medizinische Abteilung, Lehrkrankenhaus der Barmherzigen Brüder, A-1020 Wien, Johannes-von-Gott-Platz 1; E-Mail: abteilung.interne@bbwien.at

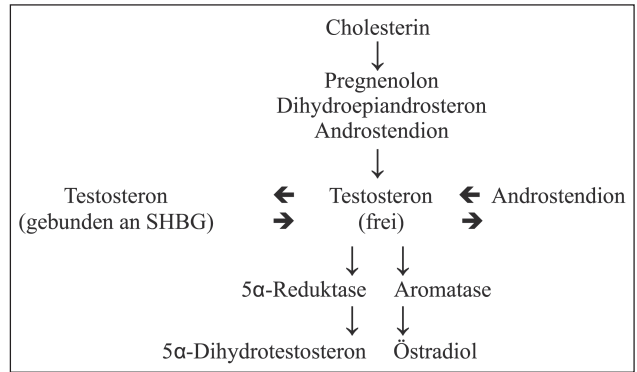
ten, bei denen aufgrund eines Prostatakarzinoms eine Kastration durchgeführt wurde, nimmt die Knochendichte ab und das Frakturrisiko steigt signifikant (Abb. 1).

Die tägliche Produktion von Testosteron beträgt etwa 7 mg (Abb. 1). Langzeituntersuchungen von Stepan et al. zeigten bei gesunden, durch Gerichtsbeschluss kastrierten Männern einen signifikanten Abfall der Knochendichte im Wirbelsäulenbereich [5]. Der Verlust der Knochendichte bei diesen Männern betrug 7 % jährlich, vergleichbar mit Frauen in der Menopause mit deutlich erhöhtem Knochenumbau („fast loser“). Ansonsten wird der jährliche lineare Verlust der Knochenmasse mit 0,3–1,2 % entsprechend einem Gesamtverlust von 10 % bei Männern, gegenüber Frauen mit Knochendichteverlust von über 30 % von der maximalen Knochendichte („peak bone mass“), bewertet. Der günstige Einfluss auf das Knochenwachstum beruht auf einer direkten Wirkung auf die Osteoblasten. Mediatoren wie „transforming growth factor  $\beta$ “ (TGF- $\beta$ ), die Verringerung von Interleukin-1 (IL-1), dessen knochenresorptive Wirkung bekannt ist, und auch die Hemmung der Prostaglandin- $E_2$ -Synthese werden diskutiert [6, 7].

In einer weiteren Untersuchung haben wir bei Männern ein signifikantes Ansteigen des Serum-Osteoprotegerins mit dem Alter beobachtet [8]. Da Knochengewebe mehr Östrogen- als Testosteronrezeptoren besitzt, sind der knochenstimulierende Effekt beim Mann, eventuell durch Östradiol, und auch der Serum-Östradiolspiegel möglicherweise klinisch relevant [9]. Zusammenfassend lassen diese Daten auf eine erhöhte Knochenresorption im Rahmen der herabgesetzten Androgenproduktion schließen.

### ■ Testosterondefizit beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom unter Hormonblockade

Männer mit hormonsensitivem Prostatakrebs unter Hormonablation, medikamentös oder durch Orchiektomie, haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose. Durch stetigen Verlust der Knochendichte erhöht sich die Frakturwahrscheinlichkeit signifikant [10] (Abb. 1). Unter der gängigen Androgenblockade mit den so genannten LHRH-Analoga, die vierteljährlich injiziert werden, kommt es zur massiven Senkung des Testosteron-Serumspiegels, es zur chemischen Kastration. Die bisher wenig beachtete Sonderform der Osteoporose beim Mann mit Prostatakarzinom scheint durch eine moderne, gezielte medikamentöse Therapie nachweislich beeinflussbar. Bicalutamid blockiert den Androgen-Rezeptor kompetitiv und inhibiert das Tumorstadium im Prostatagewebe. Sieber et al. publizierten eine Studie zur Wirksamkeit einer Behandlung mit Bicalutamid alternativ zu einer medikamentösen Kastration [11]. Patienten (n = 103) im Alter zwischen 53 und 90 Jahren wurden mit lokalisierten Tumoren (T1–T4, Nx, M0) aufgenommen. Eine Gruppe erhielt 150 mg Bicalutamid täglich, die andere eine medikamentöse Kastration plus LHRH-Antagonist. Nach 96 Wochen zeigte sich bei den Patienten, die Bicalutamid eingenommen hatten, eine Zunahme der Knochendichte von 2,42 % in den Lendenwirbelkörpern und von 1,13 % am Schenkelhals. Dagegen war ein Verlust der Knochendichte bei medikamentöser Kastration plus



**Abbildung 1:** Hormonsynthese des Mannes. Testosteron und Androstendion werden in den Leydig-Zellen des Hodens produziert. Im Serum zirkulierendes Testosteron, die inaktive Form, ist an das Sexual Hormone-Binding Globuline (SHBG) gebunden und durch 5 $\alpha$ -Reduktase und Aromatase in die aktive Form 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron, aber auch Östradiol metabolisiert. Der Anteil des frei vorhandenen Testosterons im Serum beträgt nur etwa 2 %.

LHRH-Antagonisten von 5,4 % bzw. 4,39 % evident. Das Nebenwirkungsspektrum unter Bicalutamid waren Brustschmerzen und Gynäkomastie. Bicalutamid (Casodex® 150 mg) ist in Österreich für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, bei denen eine chirurgische Kastration als ungeeignet erachtet wird, zugelassen. Da unter Bicalutamid-Therapie der Androgenspiegel im Serum erhalten bleibt, aber die Rezeptoren blockiert sind, ist das Nebenwirkungsprofil wie Osteoporose, Abnahme der Muskelmasse und Leistungsfähigkeit, Verlust der Libido etc. deutlich geringer ausgeprägt als bei sonstiger Androgenblockade.

Die Abnahme der Knochendichte bei hormonablativer Chemotherapie bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom ist derzeit gesichert, sowie die damit verbundene Zunahme des Frakturrisikos besonders im ersten Jahr der Therapie. Aufgrund von Daten aus mehreren Studien kann ein Knochendichteverlust von 1,8–6,5 % am Schenkelhals und von 2–8 % an der Wirbelsäule geschätzt werden [12]. Derzeit existieren Untersuchungen mit Pamidronat und Zoledronat, eine rezente Arbeit beschreibt einen positiven Effekt mit wöchentlichem Alendronat [13]. Die Daten von Smith et al. wurden bereits von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt, wo der Knochendichtezuwachs von 7,8 % an der Wirbelsäule nach 12 Monaten unter hormonablativer Therapie mit Zoledronat alle 3 Monaten im Vergleich zu Placebo dokumentiert ist. War bisher die Gabe von 4 mg Zoledronsäure alle 3 Monate der Standard, zeigen neuere Untersuchungen einen gleichwertigen Effekt mit einer einmaligen jährlichen Applikation [14]. Aufgrund der bereits konsistenten Daten wird eine präventive osteoprotektive Therapie für das Prostatakarzinom in Konsensuspapieren schon empfohlen [15].

### ■ Neue Therapieoptionen bei Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie

Denosumab (Prolia®) ist ein monoklonaler Antikörper und wird alle 6 Monate als Fertigspritze appliziert. Seit Mai 2010 ist das Präparat für die Osteoporose der Frau (FREEDOM-Studie) und die Osteoporose bei Patienten mit Prostatakarzinom unter hormonablativer Therapie zugelassen. Der Antikörper bindet an das RANKL-Antigen, das zur Aktivie-

Der Wirkung der Osteoklasten beiträgt – jener Zellen, die am Abbau des Knochengewebes beteiligt sind. Durch die Hemmung von RANKL vermindert Denosumab die Bildung und Aktivität der Osteoklasten.

Der Wirkstoff Denosumab wurde entwickelt, um die knochenabbauenden Zellen, die Osteoklasten, in ihrer Wirksamkeit zu hemmen. Auf diese Weise wird die Knochendichte erhöht und das Frakturrisiko reduziert. Es verhindert die Häufigkeit von vertebralem Frakturen, die unter einer antiandrogenen Therapie signifikant erhöht sind.

Die Wirksamkeit ist für die postmenopausale Osteoporose und die männliche Osteoporose unter hormonablativer Therapie bei Prostatakarzinom bereits nachgewiesen und zugelassen [16, 17]. Bei Männern mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom wurden 2× jährlich 60 mg Denosumab s.c. appliziert. Als Endpunkte wurden der Anstieg der Knochendichte und die Reduktion von Wirbelkörperfrakturen definiert. Bereits nach kurzer Behandlungsdauer mit Denosumab war der Zuwachs an Knochendichte signifikant höher als in der Placebogruppe. Korrespondierend war nach Beendigung der Studie das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen im Therapiearm signifikant geringer (1,5 % vs. 3,9 %). Alternativ wurde ein selektiver Östrogenmodulator, Toremifen, bei gleicher Indikation untersucht und eine Verminderung der Wirbelkörperfrakturen bei Männern unter täglicher Therapie ist bereits publiziert [18]. Um auch die Wirksamkeit von Denosumab bei Männern mit primärer Osteoporose zu dokumentieren, ist eine weitere Studie geplant (ADAMO).

### Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Die Osteoporose ist auch eine Krankheit des Mannes, kann verschiedene Ursachen haben und benötigt eine medikamentöse Therapie, begleitet von einer ausreichenden Vitamin-D-/Kalziumsubstitution. Eine länger dauernde Hormonentzugstherapie beim Prostatakarzinom erhöht nachweislich das Auftreten von Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen durch permanenten Verlust der Knochendichte. Die osteoprotektive Wirkung von Bisphosphonaten und Denosumab, einem Antikörper, reduziert nachweislich das Frakturrisiko bei Patienten mit Prostatakarzinom unter Androgendeprivation.

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur:

- Kudlacek S, Resch H, Pietschmann P, et al. Hormones and osteoporosis in the aging male. *The Aging Male* 1999; 2: 145–50.
- Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; 116: 1186–94.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604–10.
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9–17.
- Stepan JJ, Lachman M, Zvirina J, et al. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 523–7.
- Pietschmann P, Gollub E, Brosch S, et al. The effect of age and gender on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells and markers of bone metabolism. *Exp Gerontol* 2003; 38: 1119–27.
- Pietschmann P, Kudlacek S, Grisar J, et al. Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 444–51.
- Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, et al. Group on Normative Values of Bone Metabolism. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone* 2003; 32: 681–6.
- Carlsen CG, Soerensen TH, Eriksen EF, et al. Prevalence of low serum estradiol levels in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 697–701.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154–64.
- Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 2272–6.
- Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone against therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 136–9.
- Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 416–24.
- Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1038–42.
- Body JJ, Bermann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer – a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1439–50.
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al.; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745–55.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–22.
- Smith MR, Malkowicz SB, Brawer MK, et al. Toremifene decreases vertebral fractures in men younger than 80 years receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2011; 186: 2239–44.

### Univ.-Doz. Dr. Stefan Kudlacek

Seit vielen Jahren Oberarzt an der Medizinischen Abteilung der Barmherzigen Brüder Wien. Weiters Zusatzfacharzt für Onkologie mit Diplom für Palliativmedizin und Diplom eines Managementlehrganges der WU. Habilitation mit dem Themenschwerpunkt Vitamin-D-Versorgung in der österreichischen Bevölkerung und Normwerte für die Knochendichte (DXA) eines österreichischen Normkollektivs. Viele Publikationen und Übersichtsarbeiten auf den Gebieten Osteologie, Diabetologie, Onkologie und auch Nephrologie. Die Abteilung (Vorstand Univ.-Prof. Dr. J. G. Meran) hat derzeit den Schwerpunkt Onkologie.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)