

# Bisphosphonate bei Mammakarzinompatientinnen: Nutzen und Risiko

Prof. Dr. Tanja Fehm, Universitätsfrauenklinik, Tübingen



## Der Stellenwert der Bisphosphonate bei Mammakarzinompatientinnen in der metastasierenden und adjuvanten Situation

Die Bisphosphonate (BP) sind eine essentielle Säule in der Therapie des ossär metastasierten Mammakarzinoms. Sie schützen den Knochen vor weiterer Zerstörung (Osteoprotektion) und können sowohl die Anzahl als auch die Ausprägung von skelettalen Komplikationen (z.B. Schmerzen, pathologische Frakturen, Spinalkanalkompression, Hyperkalzämie) signifikant reduzieren. Die Lebensqualität der Patientin wird somit wesentlich gebessert. Ebenso wird durch eine BP-Therapie das Intervall bis zum Auftreten der ersten skelettalen Komplikation signifikant verlängert.

Bisphosphonate sollten bei Erstdiagnose einer ossären Metastase begonnen werden und lebenslang (auch unter Progress) fortgeführt werden. Es sind sowohl eine orale als auch intravenöse Applikation möglich. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Wirksamkeit der unterschiedlichen Bisphosphonate beim ossär metastasierten Mammakarzinom. Zoledronat ist derzeit das einzige Bisphosphonat, das Vorteile gegenüber einem anderen Bisphosphonat (Pamidronat) gezeigt hatte.

In der adjuvanten Situation wird derzeit der klinische Stellenwert der

Bisphosphonate in zahlreichen Studienkonzepten untersucht (e.g. ABCSG12, NATAN, SUCCESS A, GAIN oder ICE). Die ersten Analysen der ABCSG12-Studie (GnRH + Tamoxifen oder Anastrozol ± Zoledronsäure) weisen darauf hin, dass die adjuvante Gabe von Bisphosphonaten das rezidivfreie Intervall von Mammakarzinompatientinnen verlängert. Einen ähnlichen Benefit für das Gesamtüberleben konnte auch in den Untersuchungen von Diel et al. sowie von Powles et al. mit Clodronat gezeigt werden. Unabhängig davon finden Bisphosphonate in der adjuvanten Situation vor allem ihren Einsatz zur Prävention und Behandlung der therapieassoziierten Osteoporose.

## Nebenwirkungsprofil der Bisphosphonate

Bisphosphonate werden in der Regel gut vertragen. Orale Bisphosphonate können zu gastrointestinalen Symptomen führen. Bei parenteraler Bisphosphonatgabe sind vor allem Akute-Phase-Reaktionen beschrieben (Fieber, Leukozytose, Flu-like-Symptome) sowie nephrotoxische Nebenwirkungen – meist bei nicht regelhafter Applikation. Neben dem renalen Nierenversagen ist die Kieferosteonekrose (KON) eine wichtige Nebenwirkung unter Bisphosphonaten. In den letzten Jahren wurden immer

wieder Fälle von Kieferosteonekrosen bei Mammakarzinompatientinnen unter Bisphosphonattherapie beobachtet. Das Leitsymptom der Kieferosteonekrose ist ein freiliegender Knochen der Mandibel und/oder Maxilla ohne Tendenz zur Sekundärheilung für mindestens 8 Wochen. Häufig zeigen sich zusätzlich eine Mukositis sowie eine Abszedierung. Die KON-Inzidenzen in der Literatur variieren zwischen 1 % bis 10 %. In der Regel erhielten die Patientinnen i.v. Bisphosphonate. Jedoch wurden KON auch unter oraler Therapie beschrieben.

## Risikofaktoren für die Entstehung einer Kieferosteonekrose

Der pathophysiologische Mechanismus der Kieferosteonekrose ist derzeit noch unklar. Basierend auf retrospektiven Analysen konnten eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden, die das Auftreten begünstigen. Im Falle des Mammakarzinoms wiesen die Patientinnen meist eine lange Bisphosphonatexpositionszeit auf. Häufig hatten die Patientinnen auch unterschiedliche Bisphosphonate im Verlauf erhalten. Weitere wichtige Risikofaktoren waren schlechte Zahnhygiene, schlechtsitzende Zahnprothesen, Zahnextraktionen sowie sonstige kieferchirurgische Eingriffe in der Anamnese. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über in der Literatur beschriebenen Faktoren, die das Auftreten einer KON begünstigen können. Mittlerweile wurde ein deutsches Zentralregister für Kieferosteonekrosen ([www.charite.de/zmk](http://www.charite.de/zmk)) eingerichtet, um die Zusammenhänge bei der Erstehung einer KON zu erforschen.

## Therapie der Kieferosteonekrose

Die optimale Therapie der KON ist derzeit noch nicht festgelegt. In der Regel sollten Patientinnen mit Verdacht auf eine KON immer zahnärztlich bzw. kieferchirurgisch vorgestellt werden. Im Mittelpunkt stehen eine suffiziente Schmerztherapie sowie die Behandlung einer meist akut bestehenden Infektion



Abb. 1: Mammakarzinompatientin mit einer KON

mit Antibiotika sowie Mundspülungen und ggfs. vorsichtiges Wunddebridement. Die Indikation zur ausgedehnten operativen Sanierung sollte zurückhaltend gestellt werden. Noch nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob

Bisphosphonate bei bestehender KON abgesetzt werden sollen. Auf Grund der langen Halbwertszeit der Bisphosphonate gilt es als fraglich, ob das Unterbrechen einer BP-Therapie einen wesentlichen Benefit für die Patientin bedeutet. Daher wird empfohlen, die Fortsetzung der Therapie in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und dem zu erwartenden Benefit einer weiteren Bisphosphonattherapie (z.B. bei ausgedehnten ossären Filiae, Hypercalcämie) für den Einzelfall zu entscheiden.

## Prävention der Kieferosteonekrose

Die wichtigste Frage ist, durch welche Maßnahmen das Auftreten einer KON verhindert werden kann. In der prospektiven Studie von Ripamonti et al. (n = 966) wurde die KON-Inzidenz durch dentale Vorsorgemaßnahmen von 3,2 % auf 1,3 % reduziert. Die Vorsorge umfasste in dieser Arbeit: eine Zahn-sanierung vor Beginn der Bisphosphonat-Therapie, Recall zum Zahnarzt alle 6 Monate sowie die Vermeidung von elektiven invasiven Zahneingriffen. Diese Empfehlungen decken sich im Wesentlichen auch mit den AGO-Mammaleitlinien ([www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)).

Zusätzlich sollten Patientinnen mit einem hohen Risiko für eine KON vorab auf ein orales Bisphosphonat umgestellt werden. Sollten invasive Zahneingriffe unter Bisphosphonat-Therapie notwendig werden, so hat sich die perioperative Verwendung von Antibiotika als wirksame Prävention erwiesen. Möglicherweise ist eine Unterbrechung der Bisphosphonat-Gabe bis zur Ausheilung der Wunden nach Zahnextraktion bzw. oraler Läsion sinnvoll.

## Zusammenfassung

Bisphosphonate sind eine essentielle Säule in der Therapie des ossär metastasierenden Mammakarzinoms sowie in der Prävention und Behandlung der therapieassoziierten Osteoporose in der adjuvanten Situation. BP tragen wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität bei und werden in der Regel gut vertragen. Als seltene, aber schwerwiegende Komplikation kann unter BP-Therapie eine KON auftreten. Daher ist es essentiell, die Patientin über eine KON und deren Frühsymptome ausführlich aufzuklären. Eine Sanierung des Zahnstatus vor BP-Gabe sowie die regelmäßige Kontrolle unter BP-Gabe können wesentlich dazu beitragen, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer KON zu minimieren. Trotz dieser schwerwiegenden Komplikation ist der Einsatz der BP in der Therapie des Mammakarzinoms auf Grund deren großen Nutzens nicht zu relativieren.

Tab. 1: Metaanalyse der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien zur Wirksamkeit der verschiedenen Bisphosphonate<sup>1</sup>

Bisphosphonat	Relatives Risiko für ein SRE <sup>2</sup>	Konfidenzintervall 95 %	Risikoreduktion für SRE	p-Wert für Gesamteffekt
Zoledronat 4 mg i.v.	0,59	(0,42-0,82)	41 %	0,001
Pamidronat 90 mg i.v.	0,77	(0,69-0,87)	23 %	0,00002
Ibandronat 6 mg i.v.	0,82	(0,67-1,00)	18 %	0,04
Ibandronat 50 mg oral p.d.	0,86	(0,73-1,02)	14 %	0,08
Clodronat 1600 mg oral p.d.	0,84	(0,72-0,98)	16 %	0,03

<sup>1</sup> nach Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3.

<sup>2</sup> skeletal related event

Tab. 2: Risikofaktoren für das Auftreten einer Kieferosteonekrose

Risikofaktoren
■ Maligne Grunderkrankung
■ Onkologische Therapie
Bisphosphonate
Chemotherapie
Radiotherapie insbesondere des Kiefers
Bevacizumab
■ Zahn-/und kieferassoziierte Risikofaktoren
Kieferchirurgische Eingriffe (z. B. Zahnextraktion)
Mangelnde orale Hygiene
Infektionen
Zahnprothesen
■ Kortikosteroide
■ Alkohol/Nikotinabusus
■ Komorbiditäten
Anämie
Diabetes mellitus
Adipositas
Niereninsuffizienz

## PROGRAMM

**Konsensus-Konferenz: Bisphosphonattherapie bei Mammakarzinompatienten – Benefit für die Patienten und Risiko von Kiefer-Osteonekrosen**  
Freitag, 31. Oktober 2008  
08.45-10.15, Raum: C 7

*Bisphosphonate bei Mammakarzinompatientinnen: Nutzen und Risiko*  
T. Fehm