

Vera Angela Pauschinger

Dr. med dent.

Off-label Einsatz von Bisphosphonaten in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms - Akzeptanz und Nebenwirkungen

NCT (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen)

Doktorvater: Herr Prof. Dr. Andreas Schneeweiss

Im Rahmen dieser Doktorarbeit hat eine retrospektive Befragung von 632 Patientinnen, die zwischen 2006 und 2010 im Rahmen des externen oder internen Tumorboards der Universität Heidelberg eine adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten nach Mammakarzinom im Off-Label-Use empfohlen bekamen, stattgefunden. 317 Patientinnen schickten den Fragebogen zurück. Der Großteil (65,9 %) der Patientinnen gab an aufgrund der Empfehlung Bisphosphonate bekommen zu haben. Davon bekamen 188 Patientinnen Zoledronat und 28 Ibandronat. Der Großteil (153 Patientinnen) der Zoledronat Patientinnen bekam das Medikament in halbjährlichem Rhythmus. (4 mg, alle 6 Monate i.v.) 28 Patientinnen bekamen es im Rahmen der Success-Studie häufiger.

27,1 % lehnten die zusätzliche Therapie mit Bisphosphonaten von vorne herein ab. Der häufigste Grund hierfür war mit 30,6 % die Angst vor Nebenwirkungen, 14,7% war die Therapie aufgrund ihres schlechten Zahnstatus und dem dadurch erhöhten Risiko für Kieferosteonekrosen nicht möglich, lediglich 9,1 % der Patientinnen hinderte eine fehlende Kostenübernahme seitens der Krankenkasse an der Therapie mit Bisphosphonaten.

Die Bisphosphonattherapie bei Brustkrebspatientinnen ist nur für die Therapie von Knochenmetastasen zugelassen.[55] Zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ist ein Off-Label-Use im Falle der adjuvanten halbjährlichen Bisphosphonat Gabe zulässig, da aufgrund der Datenlage begründete Aussicht auf ein Behandlungserfolg besteht.[56]

Im Sinne dieser Definition bekamen die befragten Patientinnen zu 83,8 % ihre Therapie von ihrer Krankenkasse erstattet (68,5 % von gesetzlichen Krankenversicherungen). 13,8 % der Patientinnen erhielten ihre Bisphosphonattherapie im Rahmen von Studien.

Nur 2,6 % der befragten Patientinnen brachen die Bisphosphonattherapie ab, hierfür werden als häufigster Grund die nicht vertragenen Nebenwirkungen angegeben.

Im befragten Patientenkollektiv sind vorwiegend vorübergehende Nebenwirkungen durch Bisphosphonate aufgetreten. 72,9 % der Zoledronat und 50 % der Ibandronat Patientinnen hatten insgesamt Nebenwirkungen. Die Wahrscheinlichkeit keine Nebenwirkungen zu bekommen war für Ibandronat Patientinnen somit signifikant größer als für Zoledronat Patientinnen. ($p = 0,039$)

Die für die intravenösen Bisphosphonate in der Literatur beschriebenen unerwünschten Ereignisse am Auge (zum Beispiel Uveitis oder Retinitis) wurden von den befragten Patientinnen hier nicht beschrieben. Genauso wenig die aus der Langzeitbehandlung der Osteoporose bekannten atypischen Femurfrakturen oder die Nebenwirkung des Herzvorhofflimmerns. Kieferosteonekrose trat mit einer Inzidenz von 7,4 % auf. Wobei die Inzidenz für Kieferosteonekrose im Stadium 0 (unspezifische Symptome wie z. Bsp. Kieferschmerzen, ohne freiliegendem Knochen) bei 6 % und im Stadium 1-3 (fortgeschrittenes Stadium, mit freiliegendem Knochen) bei 1,4 % lag.[34]

Nur zwei Patientinnen gaben Nierenfunktionsstörungen an, davon bekam je eine Zoledronat und eine Ibandronat.

Gastrointestinale Nebenwirkungen die bei oraler Gabe von Bisphosphonaten bekannt sind, traten unter den Ibandronat Patientinnen nicht auf.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden überwiegend vorübergehende Nebenwirkungen des Bisphosphonates Zoledronat im Rahmen der Akut-Phase-Reaktion beobachtet. So traten bei 64,8 % der Zoledronat Patienten grippale Symptome im Sinne von Gliederschmerzen und /oder Fieber und Schüttelfrost auf. Davon gab knapp die Hälfte (31,9 %) an Fieber und Schüttelfrost gehabt zu haben. Bei 44,7 % der Zoledronat-Patientinnen traten Knochenschmerzen auf.

Nur ungefähr halb so viele Ibandronat Patientinnen wie Zoledronat Patientinnen bekamen grippale Symptome (25,1 %). Fieber/bzw. Schüttelfrost bekamen 7 % der Ibandronat Patienten. Bei den Knochenschmerzen lag die Inzidenz jedoch mit 39,3 % fast so hoch wie für die Zoledronatpatientinnen.

Bei den Zoledronat Patientinnen traten die Knochenschmerzen besonders gehäuft nach der ersten Gabe auf.

Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit war es, dass die Gesamtrückfallwahrscheinlichkeit durch die Gabe von Bisphosphonaten verringert wurde. 7,9 % der Patientinnen die aufgrund der Empfehlung Bisphosphonate bekamen und 9 % der Patientinnen die keine bekamen, erlitten einen Krankheitsrückfall. Und dies obwohl mehr Patientinnen deren Tumormerkmale für

schlechtere Prognosen standen Bisphosphonate bekamen. Verglichen wurden die Anzahl der Rückfälle bei Patientinnen die der Empfehlung für Bisphosphonate durch das Tumorboard gefolgt sind, mit der Anzahl der Rückfälle bei Patientinnen die der Empfehlung nicht folgten. Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass Bisphosphonate das Risiko des Auftretens eines Krankheitsrückfalles zumindest für postmenopausale Patientinnen hinauszögern.

Denn in der vorliegenden Arbeit waren 65,6 % der Patientinnen postmenopausal. Dies ist für die Bedeutung der Ergebnisse zum Thema Rückfallrisiko im Zusammenhang mit der Gesamtliteratur wichtig. In der ZO-FAST Studie die postmenopausale Patientinnen untersuchte, profitierten diese von der Bisphosphonattherapie, das Rückfallrisiko wurde geringer. Auch in der ABCSG Studie die prämenopausale Patientinnen untersuchte war ein verringertes Rückfallrisiko vorhanden. In der AZURE Studie, die zum Großteil prämenopausale Patientinnen beinhaltete, war jedoch kein verringertes Rückfallrisiko zu beobachten. Lediglich in einer Untergruppe mit Patientinnen die schon 5 Jahre postmenopausal waren trat ein verringertes Rückfallrisiko auf.

Insofern ist zumindest für postmenopausale Patientinnen die Überlegung naheliegend Bisphosphonate anstatt Denosumab in der adjuvanten Therapie nach Mammakarzinom einzusetzen. Vor allem da in dieser Untersuchung für den adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten nach Mammakarzinom vorwiegend vorübergehende Nebenwirkungen aufgetreten sind und Denosumab in den Zulassungsstudien ähnliche Ereignisraten für Kieferosteonekrose aufweist wie Zoledronat.[36]

Die im Moment laufende DCARE Studie und weitere Studien zum krankheitsfreien Überleben in Abhängigkeit von Denosumab und von Bisphosphonaten bei postmenopausalen Patientinnen werden Erkenntnisse dazu bringen, ob Denosumab oder Bisphosphonate in Zukunft die größere Rolle in der adjuvanten Therapie bei Mammakarzinom spielen.

Weitere Vergleichsstudien zwischen Denosumab und Bisphosphonaten in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms insbesondere bei postmenopausalen Patientinnen wären sinnvoll.