

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. E. Solomayer

Doktorvater: Prof. Dr. med. I. Juhasz-Böss

**Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil von Zoledronsäure bei
Mammakarzinom-Patientinnen mit und ohne ossäre Metastasen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2017

vorgelegt von: Heiko Becker

geb. am: 22.03.1980 in Nürnberg

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Zusammenfassung.....	- 1 -
2 Einleitung.....	- 5 -
2.1 Bisphosphonate.....	- 5 -
2.1.1 Geschichte.....	- 5 -
2.1.2 Aufbau.....	- 6 -
2.1.3 Pharmakokinetik.....	- 7 -
2.1.4 Einsatz und Wirkungsweise.....	- 8 -
2.1.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	- 8 -
2.1.6 Kontraindikationen.....	- 9 -
2.1.7 Zoledronsäure.....	- 9 -
2.2 Denosumab.....	- 10 -
2.3 Mammakarzinom.....	- 11 -
2.3.1 Definition.....	- 11 -
2.3.2 Epidemiologie.....	- 11 -
2.3.3 Ätiologie.....	- 12 -
2.3.4 TNM-Klassifikation.....	- 12 -
2.3.5 Tumorgrading.....	- 13 -
2.3.6 Hormonrezeptor- und Her2-Rezeptorstatus.....	- 13 -
2.3.7 Klinik und Diagnostik.....	- 14 -
2.3.8 Therapie.....	- 15 -
2.3.9 Prognose.....	- 15 -
2.4 BMI.....	- 17 -
2.5 Zielsetzung.....	- 18 -
3 Material und Methodik.....	- 19 -

4	Ergebnisse	- 23 -
4.1	Analyse der Fragebögen	- 23 -
4.2	Patientinnencharakteristika	- 24 -
4.3	Lokalisation der Metastasen.....	- 26 -
4.4	TNM-Klassifikation	- 27 -
4.5	Tumorgrading.....	- 27 -
4.6	Hormonrezeptor- und Her2-Rezeptorstatus.....	- 28 -
4.7	BMI	- 28 -
4.8	Follow-up	- 28 -
4.9	Zoledronsäure-Therapie.....	- 29 -
4.9.1	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Zoledronsäure-Therapie.....	- 29 -
4.9.2	Progress unter Zoledronsäure-Therapie.....	- 30 -
4.10	Compliance der Patientinnen	- 32 -
4.11	Vergleich Kollektiv mit und ohne Nebenwirkungen	- 34 -
4.11.1	Applikationszyklus.....	- 34 -
4.11.2	Systemtherapie	- 35 -
4.11.3	TNM-Klassifikation	- 36 -
4.11.4	Grading	- 37 -
4.11.5	Hormonrezeptor- und Her2-Rezeptorstatus.....	- 38 -
4.11.6	Ossäre Metastasen	- 39 -
4.11.7	BMI	- 39 -
4.11.8	Follow-up	- 39 -
4.12	Patientinnen mit Kieferosteonekrose	- 40 -
5	Diskussion.....	- 43 -
6	Literaturverzeichnis	- 58 -
	Anhang.....	- 64 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformeln Pyrophosphat und Bisphosphonate	- 6 -
Abbildung 2: Pharmakokinetik von Bisphosphonaten	- 7 -
Abbildung 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose Mammakarzinom.....	- 24 -
Abbildung 4: Lokalisation der Metastasen	- 26 -
Abbildung 5: UAW durch Zoledronsäure	- 29 -
Abbildung 6: Progress unter Zoledronsäure	- 30 -
Abbildung 7: Zahnstatus kontrolliert.....	- 32 -
Abbildung 8: Knochendichtemessung durchgeführt.....	- 33 -
Abbildung 9: Infusion regelmäßig erhalten.....	- 33 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung der Bisphosphonate nach Seitenketten	- 6 -
Tabelle 2:	TNM-Klassifikation von Mammakarzinomen	- 12 -
Tabelle 3:	Onkologisches Outcome: Überleben.....	- 25 -
Tabelle 4:	Onkologisches Outcome: Rezidive und Fernmetastasierung	- 25 -
Tabelle 5:	TNM-Klassifikation des Primärtumors	- 27 -
Tabelle 6:	Grading des Primärtumors. Berücksichtigt wurden alle n=79 Patientinnen...	- 27 -
Tabelle 7:	Rezeptorstatus des Primärtumors.....	- 28 -
Tabelle 8:	Patientinnen mit und ohne UAW: Applikationsdauer und Applikationszyklus	- 34 -
Tabelle 9:	Patientinnen mit und ohne UAW: Chemo- und endokrine Therapie.....	- 35 -
Tabelle 10:	Patientinnen mit und ohne UAW: Tumorstadium.....	- 36 -
Tabelle 11:	Patientinnen mit und ohne UAW: Lymphknotenbefall.....	- 36 -
Tabelle 12:	Patientinnen mit und ohne UAW: primäre Metastasierung	- 37 -
Tabelle 13:	Patientinnen mit und ohne UAW: Grading.....	- 37 -
Tabelle 14:	Patientinnen mit und ohne UAW: Rezeptorstatus.....	- 38 -
Tabelle 15:	Patientinnen mit und ohne UAW: ossäre Metastasen	- 39 -
Tabelle 16:	Patientinnen mit KON: Alter, Primärtumor, Metastasen und Rezidive	- 40 -
Tabelle 17:	Patientinnen mit KON: Zoledronsäuretherapie. Applikationsdauer, Applikationszyklus, Regelmäßigkeit der Zoledronsäure-Infusionen.....	- 41 -
Tabelle 18:	Patientinnen mit KON: parallele Chemo- und endokrine Therapie, Progress unter Zoledronsäure, Zoledronsäure nach Progress	- 41 -
Tabelle 19:	Patientinnen mit KON: Zahnstatus kontrolliert, Knochendichte, Body Mass Index, Follow-up, Outcome.....	- 42 -

Abkürzungsverzeichnis

AD	Applikationsdauer
AZ	Applikationszyklus
BMD	Bone Mineral Density (Knochendichte)
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex)
BRCA	Breast Cancer Gene (Brustkrebs Gen)
CTx	Chemotherapie
ED	Erstdiagnose
ER	Östrogenrezeptor
ET	Endokrine Therapie
Her2R	Humaner Oberflächen-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
KON	Kieferosteonekrose
PR	Progesteronrezeptor
RANK	Rezeptor Aktivator von NF- κ B
RANKL	Rezeptor Aktivator von NF- κ B Ligand
SNB	Sentinel-Node-Biopsie
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
i.v.	intravenös
z.B.	zum Beispiel

1 Zusammenfassung

Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil von Zoledronsäure bei Mammakarzinom-Patientinnen mit und ohne ossäre Metastasen

Bisphosphonate werden zur Therapie der Osteoporose und in der Onkologie bei ossärer Metastasierung eingesetzt. Die Zoledronsäure ist das am häufigsten verordnete Bisphosphonat bei Mammakarzinom-Patientinnen sowohl mit als auch ohne ossäre Metastasen. Obwohl Bisphosphonate oft verordnet werden, sind das Spektrum und die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen insbesondere bei Mammakarzinom-Patientinnen noch nicht ausreichend untersucht. Insbesondere Daten zur Kieferosteonekrose im adjuvanten und palliativen Einsatz von Zoledronsäure sind spärlich. Des Weiteren ist noch ungeklärt, inwiefern die Ausprägung von Nebenwirkungen durch Bisphosphonate von klinischen und therapeutischen Faktoren abhängen. Ziel dieser Studie war es, diese Fragestellungen anhand der Daten von Mammakarzinom-Patientinnen, die Zoledronsäure erhalten haben, zu klären. Ein weiteres Anliegen war es, die Compliance der Patientinnen in Bezug auf die empfohlene zahnärztliche Kontrolle des Zahnstatus vor Therapiebeginn, die empfohlene Durchführung einer Knochendichtemessung und die Regelmäßigkeit der Infusionsgabe zu überprüfen.

In diese retrospektive Studie wurden alle Mammakarzinom-Patientinnen mit und ohne ossäre Metastasen eingeschlossen, welche im Zeitraum 2009 bis 2010 an der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes Zoledronsäure erhalten haben. Die Datenerhebung erfolgte über digitalisierte Patientinnenakten und Fragebögen, welche den Patientinnen per Post zugesandt wurden.

Insgesamt konnten Daten von n=79 Mammakarzinom-Patientinnen ausgewertet werden, die im genannten Zeitraum Zoledronsäure adjuvant oder palliativ erhalten haben. 38,0% der Patientinnen gaben unerwünschte Arzneimittelwirkungen an, wohingegen 26,6% keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen angaben. Patientinnen mit bzw. ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen unterscheiden sich signifikant bzgl. des Tumorstadiums ($p=0,024$) und des Nodalstatus ($p=0,017$) bei Erstdiagnose. Patientinnen mit ossären Metastasen und daher 4-wöchentlichem Applikationszyklus von Zoledronsäure gaben genauso häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen an (jeweils n=6 Patientinnen). Adjuvante Patientinnen mit 6-monatlichem Applikationszyklus gaben häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (n=18) als keine unerwünschten

Arzneimittelwirkungen (n=13) an, der Zusammenhang von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und dem Applikationszyklus ist jedoch nicht signifikant ($p=0,799$). Als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden Knochenschmerzen (n=9), Beschwerden des Magen-Darm-Trakts (n=6), grippale Infekte (n=6) und Fieber (n=5) genannt. In n=4 Fällen kam es zur bisphosphonatassoziierten Kieferosteonekrose. Die Patientinnen mit Kieferosteonekrosen bekamen Zoledronsäure in n=2 Fällen in 4-wöchentlichem, in n=1 Fall 3-monatlichem und in n=1 Fall 6-monatlichem Intervall. In Bezug auf die Patientinnen-Compliance haben 50% der Patientinnen die empfohlene zahnärztliche Kontrolle des Zahnstatus vor Therapiebeginn durchführen lassen. Die empfohlene Knochendichtemessung wurde bei doppelt so vielen Patientinnen durchgeführt wie nicht durchgeführt (n=34 vs. n=17). 86,1% aller Patientinnen haben die Zoledronsäure-Infusion regelmäßig erhalten.

Die Studie zeigt, dass die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Zoledronsäure bei Mammakarzinom-Patientinnen signifikant vom Tumorstadium und dem Lymphknotenstatus abhängt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und dem Applikationszyklus konnte nicht nachgewiesen werden. Das Auftreten von Kieferosteonekrosen ist mit 5,1% selten und zeigt keinen Zusammenhang mit dem Applikationszyklus. Die Patientinnen-Compliance ist mit 50% am niedrigsten in Bezug auf die empfohlene zahnärztliche Untersuchung, liegt höher bezüglich der Knochendichtemessung und ist mit 86,1% sehr hoch in Bezug auf die Regelmäßigkeit der Infusionsgaben.

Abstract

Tolerance and side effect profile of zoledronic acid in patients with breast cancer with and without osseous metastases

Bisphosphonates are used to treat osteoporosis and osseous metastatic spread in oncology. Zoledronic acid is the most commonly prescribed bisphosphonate in breast cancer patients with and without osseous metastases. Although bisphosphonates are often prescribed, the spectrum and the frequency of side effects particularly in breast cancer patients are still not sufficiently evaluated. In particular, data for osteonecrosis of the jaw in adjuvant and palliative use of zoledronic acid is sparse. Furthermore, it is still unclear how far clinical and therapeutic factors affect the manifestation of side effects in therapy with bisphosphonates. The aim of this study was to clarify these questions based on the collected data from breast cancer patients who received zoledronic acid. Another concern was the examination of the compliance of these patients regarding the recommended medical evaluation of the dental status before the beginning of the treatment, the recommended implementation of a bone densitometry and the regularity of the infusions.

This retrospective study includes all patients with breast cancer with or without osseous metastases, that received zoledronic acid in the period from 2009 to 2010 at the Clinic of Gynaecology, Obstetrics and Reproductive Medicine at the Saarland university hospital. Data was collected via digitized patient files and questionnaires, which were sent to the patients by mail.

Overall, data was evaluated from n=79 breast cancer patients who received zoledronic acid in the mentioned period as adjuvant or palliative therapy. 38.0% of the patients reported side effects whereas 26.6% did not report any side effects. Patients with or without side effects differ significantly in relation to tumor stage ($p=0.024$) and nodal status ($p=0.017$) at initial diagnosis. Half of the patients with bone metastases who therefore had an application cycle of four weeks of zoledronic acid, reported side effects. The other half didn't suffer from any (n=6 patients each). Patients receiving adjuvant therapy in form of a six month cycle, indicated side effects more frequently (n=18) than no side effects (n=13). The relation between side effects and the application cycle is not significant ($p=0.799$). The most frequent side effects were bone pain (n=9), gastrointestinal symptoms (n=6), common cold (n=6) and fever (n=5). In n=4 cases (5.1%) bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw occurred. Patients with osteonecrosis of the jaw received zoledronic acid in n=2 cases every

four weeks, in n=1 case every three months and in n=1 case every six months. Regarding patients' compliance, half of the patients had passed the recommended medical evaluation of dental status before the beginning of the treatment. Twice as many patients had passed the recommended bone densitometry as patients that had not (n=34 vs. n=17). 86.1% of all patients had received zoledronic acid infusions regularly.

The study shows that the incidence of side effects from zoledronic acid in breast cancer patients significantly depends on the tumor stage and nodal status. A significant correlation between the presence of side effects and the application cycle has not been proven. The occurrence of osteonecrosis of the jaw is rare with 5,1% and shows no correlation to the application cycle. The patients' compliance is lowest regarding the recommended dental examination (50,0%), is higher regarding the bone densitometry and is very high regarding the regularity of the infusions (86,1%).

2 Einleitung

2.1 Bisphosphonate

2.1.1 Geschichte

Bisphosphonate, welche in der Vergangenheit irrtümlicherweise als Diphosphonate bezeichnet wurden, sind den Chemikern bereits seit Mitte des 19ten Jahrhunderts bekannt. Die erste Synthetisierung erfolgte im Jahr 1865 in Deutschland [1]. Bisphosphonate wurden aufgrund ihrer Fähigkeit die Ausfällung von Kalziumkarbonat zu verhindern, hauptsächlich in der Textil-, Öl- und Düngemittelindustrie verwendet um Kesselsteinablagerungen vorzubeugen [2]. Über die biologische Wirksamkeit der Bisphosphonate wurde erstmals im Jahr 1968 berichtet [3]. Das Konzept wurde von früheren Studien der gleichen Forschungsgruppe an anorganischem Pyrophosphat abgeleitet. Hierbei wurde herausgefunden, dass Blutplasma und Urin Pyrophosphat enthalten, welches in der Lage ist sowohl die Ausfällung als auch die Lösung von Kalziumkarbonat zu verhindern [4]. In vivo zeigte sich allerdings kein Effekt auf die Knochenmineralisation und –Resorption und es wurde angenommen, dass das Pyrophosphat vor Ort durch Phosphatasen abgebaut wird. Dies veranlasste die Forschungsgruppe von H. Fleisch dazu, nach Pyrophosphatanaloga zu suchen, welche nicht durch Phosphatasen abgebaut werden können – das Ergebnis waren die Bisphosphonate [5]. Diese enthalten anstelle der zentralen P-O-P Bindung des Pyrophosphats eine P-C-P Bindung und sind daher gegen enzymatische Angriffe geschützt (siehe Abbildung 1) [6].

2.1.2 Aufbau

Wie in Abbildung 1 gezeigt, sind Bisphosphonate Pyrophosphatana­loga mit der Summenformel $R_1R_2C(PO_3H_2)(PO_3H_2)$. Durch die Veränderung von R_1 und R_2 entstehen unterschiedliche Bisphosphonate, jedes mit seinem eigenen Wirkprofil und Wirkpotential (siehe Tabelle 1) [6].

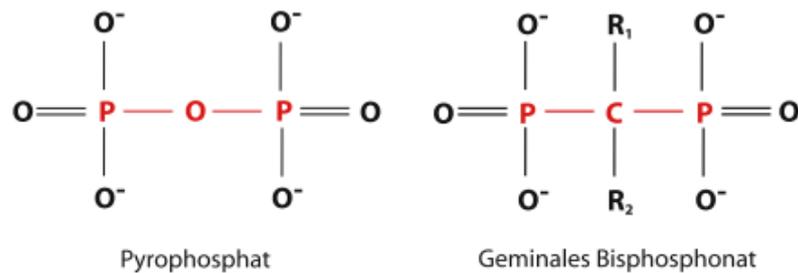


Abbildung 1: Strukturformeln Pyrophosphat und Bisphosphonate [6].

Bisphosphonate können in zwei pharmakologische Gruppen eingeteilt werden: Stickstoffhaltige und nicht stickstoffhaltige Bisphosphonate [7].

Tabelle 1: Einteilung der Bisphosphonate nach Seitenketten [6].

Substanz	Handelsname	R1	R2	Relative Potenz
Etidronat	Didronel®	-OH	-CH ₃	1x
Clodronat	Ostac®	-Cl	-Cl	10x
Pamidronat	Aredia®	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100x
Alendronat	Fosamax®	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1000x
Risedronat	Actonel®	-OH	-CH ₂ -	5000x
Ibandronat	Bondronat® Bonviva®	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ -CH ₃ _{C₅H₁₁}	10000x
Zoledronat	Zometa® Aclasta®	-OH	-CH ₂ -N	20000x

Wie sich in Tabelle 1 erkennen lässt, hängt die relative Potenz der Bisphosphonate stark von den unterschiedlichen Substituenten (R_1 und R_2) ab. Die Bisphosphonate mit Stickstoff in den Seitenketten haben eine höhere Potenz.

2.1.3 Pharmakokinetik

Die Applikation der Bisphosphonate kann oral oder intravenös erfolgen, wobei darauf geachtet werden sollte, dass die Dauer der Infusion bei neueren Bisphosphonaten wie der Zoledronsäure (Handelsname Zometa®) mindestens 15 Minuten und bei älteren Präparaten mindestens zwei bis vier Stunden beträgt [8].

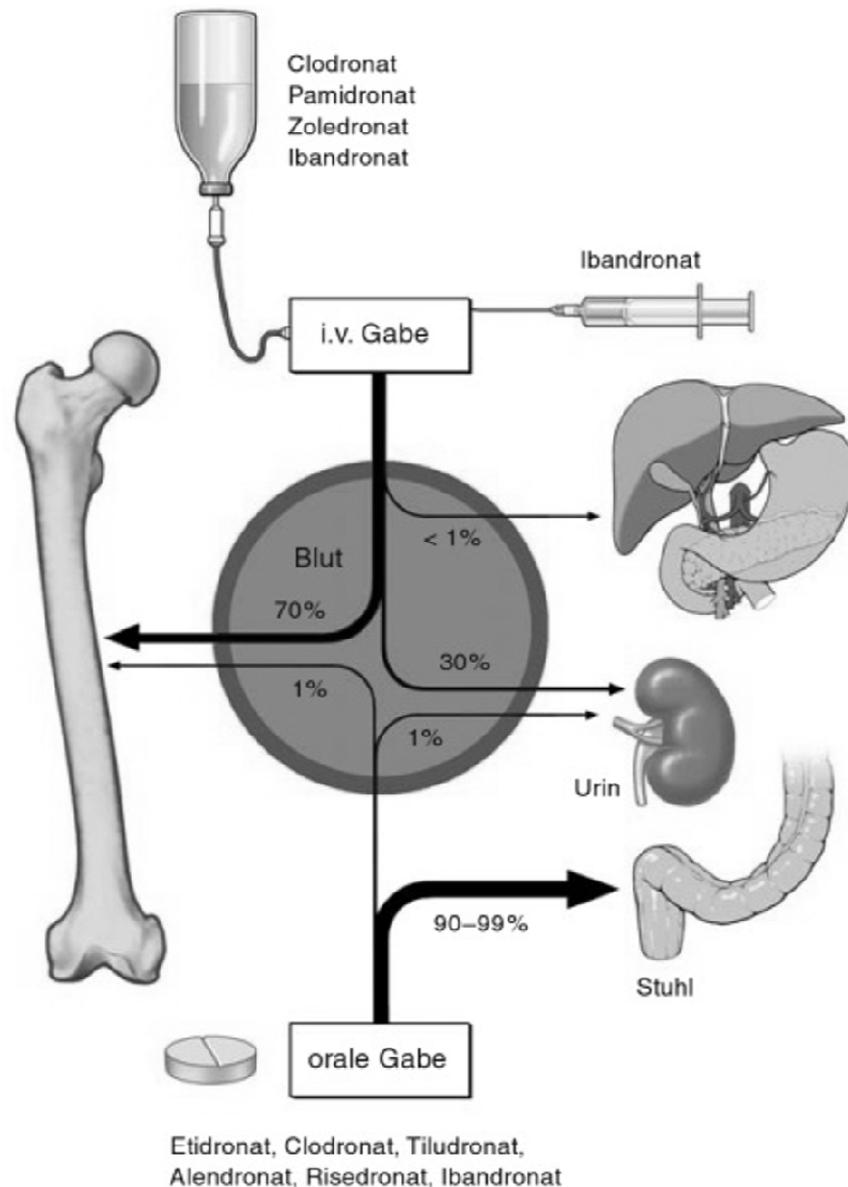


Abbildung 2: Pharmakokinetik von Bisphosphonaten. Vergleich zwischen intravenöser und oraler Applikation [6].

Wie Abbildung 2 erkennen lässt, liegt bei intravenöser Applikation von Bisphosphonaten eine, gegenüber der oralen Applikation, deutlich gesteigerte Bioverfügbarkeit vor. Etwa 70%

der Bisphosphonate gelangen in die Knochen und 30% werden über die Nieren ausgeschieden. Bei oraler Gabe gelangen dagegen nur ca. 1% in die Knochen und der Großteil wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Einnahme von Bisphosphonaten sollte auf nüchternen Magen erfolgen um die geringe Bioverfügbarkeit nicht weiter zu reduzieren [9].

2.1.4 Einsatz und Wirkungsweise

Heutzutage sind Bisphosphonate die meistbewährte Medikamentenklasse in der Behandlung von Osteoporose und werden weiterhin in der Therapie der Hyperkalzämie, krebsassoziierten Knochenerkrankungen und Morbus Paget eingesetzt [10]. Die hauptsächliche Wirkung von Bisphosphonaten ist die Induktion von Apoptose in Osteoklasten [11]. Stickstoffhaltige Bisphosphonate wie z.B. Alendronat, Risedronat, Ibandronat, Pamidronat und Zoledronsäure hemmen die Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase, ein wichtiges Schlüsselenzym im Mevalonat-Stoffwechsel [12]. Durch nicht stickstoffhaltige Bisphosphonate kommt es zu einer Hemmung der ATPase und somit zu einer intrazellulären Anreicherung toxischer Metabolite [11]. Durch Bisphosphonate kommt es so zu einer Verminderung der Knochenresorption und knochenbezogenen Komplikationen von Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen und anderen Karzinomen [13]. Ferner gibt es eine wachsende Evidenzlage, die zeigt, dass Zoledronsäure sowohl in vitro als auch in vivo, die Apoptose in Tumorzellen steigert, sowie eine Reduzierung der Proliferation, Migration und Invasion selbiger bewirkt [14].

2.1.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die bei der Bisphosphonattherapie beobachtet werden, sind gastrointestinale UAW (2-10%), grippeähnliche Symptome (9%), Knochenschmerzen (9%), Fieber (7%), Müdigkeit (4%), Schüttelfrost (3%) und Arthralgien (3%) [15]. Des Weiteren können Hypokalzämie und Hypomagnesiämie sowie Mineralisationsstörungen im Sinne einer Osteomalazie auftreten [15]. Kieferosteonekrosen treten z.B. bei Frauen mit Mammakarzinom mit einer Häufigkeit von ca. 1,2% auf [16]. Markowitz et al. publizierten im Jahr 2003, dass Zoledronsäure zu tubulären Nekrosen, welche einen Anstieg des Serumkreatinins verursachen können, führen kann [17]. Liegen bei Patienten gastrointestinale Erkrankungen, Refluxösophagitis oder Schluckstörungen vor, sollten Bisphosphonate intravenös appliziert werden [15].

2.1.6 Kontraindikationen

Kontraindikationen für die Bisphosphonattherapie stellen z.B. eine Überempfindlichkeit gegen die jeweilige Substanz, Nierenfunktionsstörungen und Erkrankungen des Ösophagus dar. Des Weiteren sind Bisphosphonate während der Schwangerschaft und der Stillzeit kontraindiziert [18].

2.1.7 Zoledronsäure

Zoledronsäure ist ein neues, heterozyklisches Imidazol-Bisphosphonat und stellt mit der 100- bis 850-fachen Wirkstärke von Pamidronat das potenteste aller Bisphosphonate dar [19]. Zoledronsäure wird in Deutschland, Österreich und der Schweiz unter den Handelsnamen Alcasta® und Zometa® vertrieben. In den USA ist das Präparat unter dem Handelsnamen Reclast® auf dem Markt.

Die folgenden Informationen stammen aus der Fachinformation von Zometa® [20].

Zometa® ist eine klare Infusionslösung von 100 ml, welche 4 mg Zoledronsäure enthält. Die Anwendungsgebiete sind die Prävention skelettbezogener Komplikationen wie z.B. Wirbelkompressionen, pathologische Frakturen, Operationen am Knochen, Strahlentherapie oder die tumorinduzierte Hyperkalzämie bei erwachsenen Patienten mit auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen. Des Weiteren wird Zometa® zur Behandlung erwachsener Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie verwendet. Wird Zometa® zur Prävention skelettbezogener Komplikationen verabreicht, wird empfohlen alle 3-4 Wochen 4 mg Zometa® als Kurzinfusion zu verabreichen. Hierbei tritt die Wirkung von Zoledronsäure nach etwa 2-3 Monaten ein. Zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie wird eine Einzeldosis von 4 mg Zometa® als Kurzinfusion empfohlen.

Kontraindikationen für die Therapie mit Zometa® sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und Zusatzstoffe, sowie Stillzeit, da nicht bekannt ist ob Zometa® in die Muttermilch übergeht. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung und einer Kreatininclearance von < 60 ml/min muss eine Dosisanpassung von Zometa® erfolgen. Von höheren Dosen als 4 mg oder einer kürzeren Infusionsdauer als 15 Minuten wird aufgrund einer möglichen Nierentoxizität abgeraten [21].

Senaratne et al. fanden in einer in vitro Studie heraus, dass Zoledronsäure in der Lage ist in den Mammakarzinom-Zelllinien MDA-MB-231 und Hs 578T die Kernmorphologie zu verändern und Apoptose zu induzieren [22].

2.2 Denosumab

Denosumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper, der hochaffin und spezifisch an den Liganden RANKL (**R**eceptor **A**ctivator of **NF-κB** Ligand) bindet und dessen Interaktion mit seinem Rezeptor RANK (**R**eceptor **A**ctivator of **NF-κB**) blockiert. RANKL ist der primäre Mediator für die Aktivierung von Osteoklasten, ihre Differenzierung und ihr Überleben [23]. In einer Studie von Huang et al. aus dem Jahr 2002 wurde publiziert, dass die Tumorzellen in ossären Metastasen, unabhängig vom Sitz des Primärtumors, in der Lage sind RANKL zu exprimieren und somit über eine verstärkte Osteoklastenaktivität zum Knochenabbau führen [24].

Im Mai 2010 wurde Denosumab unter dem Handelsnamen Prolia® zugelassen zur Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko [25]. Im Juli 2011 erfolgte die Zulassung unter dem Handelsnamen Xgeva® zur Therapie tumorbedingter Knochenkomplikationen [26]. Zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen werden 120 mg Denosumab 4-wöchentlich subcutan appliziert. In der metastasierten Mammakarzinom-Situation können sowohl Denosumab als auch Bisphosphonate eingesetzt werden.

2.3 Mammakarzinom

2.3.1 Definition

Mammakarzinome gelten als heterogene, systemische Erkrankungen mit lokaler Komponente und einer frühen hämatogenen Metastasierung. Histologisch können duktale und lobuläre Karzinome sowie invasive und nicht invasive (in situ) Karzinome unterschieden werden [27]. 85% der invasiven Karzinomen sind duktale Karzinome, 15% gehen von den Lobuli aus [28]. Bei dem sehr häufigen duktalem in situ Karzinom sind die Milchgänge vollständig oder teilweise mit einem breiten und atypischen Epithel ausgekleidet, ohne dass die Basalmembran durchbrochen wird. Das seltenere lobuläre in situ Karzinom tritt in 30% der Fälle in beiden Mammae gleichzeitig auf und zeigt eine Auskleidung der Lobuli und Azini mit dichtem, atypischem Epithel [27].

2.3.2 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist mit 26% die am häufigsten auftretende Krebserkrankung des weiblichen Geschlechts. In den westlichen Industrieländern erkranken derzeit ca. 10% aller Frauen in Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom [29]. In Deutschland starben im Jahr 2013 laut statistischem Jahrbuch 2015 des statistischen Bundesamtes 17.853 Frauen an Mammakarzinomen. Dies entspricht 3,8% aller 2013 weiblichen Verstorbenen [30]. Seit den 90er Jahren lässt sich in den westlichen Industrieländern eine sinkende Mortalität bei Mammakarzinomen beobachten, welche mit Fortschritten in der Früherkennung, wie dem Mammographie-Screening und der systemischen, adjuvanten Therapie in Zusammenhang gebracht werden [29].

2.3.3 Ätiologie

Zu den Risikofaktoren des Mammakarzinoms zählen vorangegangene Mammakarzinome, Alter über 60 Jahre, keine oder späte Gravidität (maternales Alter > 30 Jahre), zahlreiche, vorherige Mamma-Biopsien, positive Familienanamnese, positiver BRCA 1,2-Nachweis und die atypische duktale Hyperplasie [27]. Weitere Risikofaktoren sind eine frühe Menarche und/oder späte Menopause, die postmenopausale endokrine Therapie und die thorakale Strahlentherapie. Das größte Risiko geht dabei vom steigenden Alter aus [28]. Positiv wirken sich eine gesunde Ernährung (Obst, Gemüse), Sport und Stillen aus. Negativ dagegen Alkohol und Rauchen [27].

2.3.4 TNM-Klassifikation

Tabelle 2: TNM-Klassifikation von Mammakarzinomen

T (Tumorgröße)	
1	bis 2 cm
2	> 2 cm bis 5 cm
3	> 5 cm
4	jede Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

N (Lymphknotenbefall)	
0	keine
1	1-3 in der Achsel
2	4-9 in der Achsel
3	10 oder mehr in der Achsel oder überhalb/unterhalb des Schlüsselbeins

M (Fernmetastasen)	
0	nicht vorhanden
1	vorhanden

In Tabelle 2 ist zusammengefasst, nach welchen Kriterien die TNM-Klassifikation bei Mammakarzinomen hinsichtlich Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen erfolgt. Laut der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom sollte bei lokal fortgeschrittenen Tumoren

oder dem Verdacht auf Fernmetastasen bereits vor Therapiebeginn ein Staging durch Röntgen-Thorax, Oberbauchsonographie und Skelettszintigraphie erfolgen [31].

2.3.5 Tumorgrading

Das Tumorgrading beschreibt den Grad der Differenzierung der entarteten Zellen. Hierbei wird zwischen G1 (gut differenzierten), G2 (mäßig differenzierten) und G3 (schlecht differenzierten) Zellen unterschieden. Gut differenzierte Zellen ähneln noch sehr stark den ursprünglichen Zellen des Gewebes in dem der Tumor entstanden ist. Schlecht differenzierte Zellen weisen diese Ähnlichkeit dementsprechend nicht mehr auf. Je schlechter ein Tumor differenziert ist, desto schlechter die Prognose.

2.3.6 Hormonrezeptor- und Her2-Rezeptorstatus

Hormonrezeptoren können auf der Oberfläche von Tumorzellen verstärkt exprimiert werden und sich so auf das Wachstum des Tumors auswirken. Drei wichtige Rezeptoren sind in Zusammenhang mit dem Mammakarzinom zu nennen: Der Östrogenrezeptor (ER), der Progesteronrezeptor (PR) und der Her2-Rezeptor (Her2R). Abhängig davon, ob diese Rezeptoren im Tumor überexprimiert, also positiv (+) oder nicht überexprimiert, also negativ (-) sind, ergeben sich verschiedene Prognosen für Rezidive und das Sterblichkeitsrisiko. Patientinnen mit östrogenpositiven (ER+)/progesteronnegativen (PR-) Tumoren haben ein 25% kleineres Risiko für ein Rezidiv, ER+/PR+ Patientinnen ein um 53% reduziertes Risiko verglichen mit ER-/PR- Patientinnen. Das Sterblichkeitsrisiko reduziert sich bei ER+/PR- Patientinnen um 30% und bei ER+/PR+ Patientinnen um mehr als 46% verglichen mit ER-/PR- Patientinnen [32]. Der Her2R ist, nach der Anzahl der von Tumorzellen infiltrierten Lymphknoten, der zweitwichtigste prognostische Faktor. Er gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren und ist in 20-30% der invasiven Mammakarzinome überexprimiert [33]. Patientinnen mit Her2R positiven Tumoren (Her2R+) zeigen z.B. bei 1-3 positiven Lymphknotenmetastasen mit 46% 5-Jahres-Überlebensrate eine schlechtere Prognose als Patientinnen mit Her2R- mit 81% 5-Jahres-Überlebensrate [34]. Durch die Überexpression des Her2R kommt es zur Zellproliferation über den RAS-MAPK Signalweg und zur Hemmung der Apoptose in Tumorzellen über den mTOR Signalweg [35]. Von triple negativen Mammakarzinomen spricht man, wenn sich auf dem Tumor weder Hormon- noch Her2-Rezeptoren befinden. Das triple negative Mammakarzinom hat im Gegensatz zu den

anderen Hormonrezeptorkonstellationen eine schlechtere Prognose. Patientinnen mit triple negativen Mammakarzinomen haben eine mittlere Überlebenszeit von 4,2 Jahren und Patientinnen mit einem nicht triple negativen Mammakarzinom eine mittlere Überlebenszeit von 6 Jahren [36].

2.3.7 Klinik und Diagnostik

In situ Karzinome

Bei weniger als 10% der duktaalen in situ Karzinome kommt es zu klinischen Symptomen wie einseitiger Mamillensekretion oder ekzematöser Veränderung der Mamille [29]. In situ Karzinome sind normalerweise nicht tastbar, zeigen in der Mammographie lediglich Ansammlungen von suspektem Mikrokalk und werden diagnostisch durch Biopsie gesichert [27]. Bei der Diagnostik von lobulären in situ Karzinomen handelt es sich oft um Zufallsbefunde, da ein charakteristisches klinisches Erscheinungsbild und ein mammographisches Korrelat meist fehlen [29].

Invasive Karzinome

Bei einem invasiven Mammakarzinom kann es zu folgenden klinischen Anzeichen kommen: Schwellung der Mamma, Asymmetrie, Rötung, Hauteinziehung, derbe, schmerzlose und wenig verschiebliche Knoten mit rauher Oberfläche [27]. Mammographisch typisch und bedingt durch die vermehrte Einlagerung von Bindegewebe, ist ein Tumorkern mit radiären Ausläufern [28]. Bei Metastasenbildung hängt die Klinik von der jeweiligen Lokalisation der Metastasen ab. Am häufigsten kommen Metastasen in Knochen, Brust- und Thoraxwand, Lunge und Pleura, Leber und Gehirn vor [27]. Über 80% der Patientinnen mit fortgeschrittenen Mammakarzinomen entwickeln ossäre Metastasen [22]. In bis zu 70% der Fälle wird das Mammakarzinom durch die Patientin bei der Selbstuntersuchung beobachtet [28].

2.3.8 Therapie

Da das primäre Mammakarzinom bereits im Frühstadium zu den potentiell systemischen Erkrankungen zählt, umfasst die Therapie neben den lokalen Maßnahmen wie Operation und Strahlentherapie zusätzlich systemische Maßnahmen wie Chemotherapie, Antikörpertherapie und endokrine Therapie [29]. Die sogenannte brusterhaltende Operation kann in 60-80% der Fälle erfolgen und setzt die mikroskopische und makroskopische Entfernbarkeit des Tumors im Gesunden, sowie die Wahrscheinlichkeit eines guten kosmetischen Ergebnisses voraus [27]. Ist es nicht möglich durch eine brusterhaltende Operation einen ausreichenden Sicherheitsabstand zum Tumor zu erreichen, liegen Tumorherde in unterschiedlichen Quadranten der Mamma vor, besteht eine ungünstige Mamma-Tumor-Relation oder wünscht es die Patientin, wird eine radikale Mastektomie durchgeführt. Hierbei werden zusätzlich zur Mamma die Faszie des Musculus pectoralis major und die axillären Lymphknoten entfernt [28]. Eine adjuvante Chemotherapie ist bei befallenen Lymphknoten und/oder ungünstiger Prognose indiziert. Anthrazykline und Taxane stellen die derzeit wirksamsten Vertreter der Chemotherapeutika bei der Therapie des Mammakarzinoms dar [29]. Ergänzend zu einer Chemotherapie ist bei Her2R+ Tumoren die Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab sinnvoll [27]. Eine endokrine Therapie kann in den 70-80% der Fälle angewendet werden, in denen sich auf der Oberfläche der Tumorzellen Progesteron- oder Östrogenrezeptoren befinden. Hierbei kommt das Antiöstrogen Tamoxifen, Aromataseinhibitoren wie z.B. Letrozol, Anastrozol und Exemestan und zur Blockade der hormonellen Ovarialfunktion GnRH-Analoga wie z.B. Leuprorelin zum Einsatz [29].

2.3.9 Prognose

Entscheidend für die Prognose ist das Vorhandensein hämatogener Metastasen. Hierfür ist das sogenannte Staging von wichtiger Bedeutung. Hierzu zählen: Röntgendiagnostik des Thorax, Leber-sonographie, Skelettszintigraphie und die gynäkologische Untersuchung [37]. Heutzutage etablierte Prognosefaktoren sind Lymphknotenbefall (Nodalstatus), Tumorgröße, Differenzierungsgrad (Grading), peritumorale Lymph- und Gefäßinvasion, histologischer Tumortyp, Hormon- und Her2-Rezeptorstatus sowie das Alter der Patientinnen [38]. Der stärkste Prognosefaktor für das Metastasierungspotenzial ist der axilläre Lymphknotenbefall. So zeigte sich 2003 in einer Studie von Weiss et. al, dass Patientinnen mit drei oder mehr befallenen Lymphknoten eine 4- bis 8-fach erhöhte Mortalität im Gegensatz zu Patientinnen mit weniger befallenen Lymphknoten aufweisen [39].

In einer Studie von Clark et. al aus dem Jahr 1988 wurde herausgefunden, dass Patientinnen mit einer TumorgroÙe zwischen 0,5 und 1 cm eine 5-Jahres-Überlebensrate von 94,9% haben [40]. Diese Rate sinkt mit steigender TumorgroÙe und beträgt bei Patientinnen mit einer TumorgroÙe von > 5 cm noch 62,7%. Dass sich das Tumorgading signifikant auf die Überlebenszeit der Patientinnen auswirkt, fanden Elston et al. Im Jahr 1991 heraus [41]. So betrug die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit G1 Tumordifferenzierungsgrad über 95%, während bei den Patientinnen mit dem Differenzierungsgrad G3 nach 5 Jahren nur noch knapp über 50% lebten.

Eine Studie mit 374 Mammakarzinom-Patientinnen von Schoppmann et al. kam im Jahr 2004 zu dem Ergebnis, dass die Dichte an lymphatischen MikrogefäÙen signifikant mit der lymphatischen GefäÙinvasion korreliert und diese wiederum ein unabhängiger Faktor für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben ist [42]. Seit der Konsensus-Konferenz in St. Gallen im Jahr 2005 wird die GefäÙinvasion als etablierter, negativ prognostischer Faktor beim Mammakarzinom angesehen [43].

Hinsichtlich des Tumortyps ist zu erwähnen, dass sich das hämatogene Metastasierungsmuster des invasiven lobulären Karzinoms von dem des invasiven duktaalen Karzinoms durch das häufigere Vorkommen von Metastasen im Skelettsystem, Gastrointestinaltrakt, Uterus, Ovar, Meningen und durch eine diffusere peritoneale Serosabeteiligung unterscheidet [44-49].

Fisher et al. zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 1983, dass sich das krankheitsfreie Überleben bei postmenopausalen, hormonrezeptorpositiven Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie signifikant verbesserte [50].

Bauer et al. veröffentlichten im Jahr 2007 eine Studie, die zeigte, dass Patientinnen mit triple negativen Mammakarzinomen früher an Mammakarzinomen erkranken und eine schlechtere Überlebensprognose haben [51].

Die Abhängigkeit des Alters von Mammakarzinom-Patientinnen von der Überlebensrate wurde im Jahr 1994 von Nixon et al. untersucht [52]. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Patientinnen unter 35 Jahren mit Mammakarzinom nach 5 Jahren höhere Raten an Rezidiven (36%) und Fernmetastasen (24%) verglichen mit Patientinnen zwischen 35 und 65 Jahren (Rezidive 24% bzw. Fernmetastasen 17%) aufweisen. Diese Unterschiede blieben auch nach 10 Jahren bestehen. So lagen hier die Rezidivraten bei den Patientinnen unter 35 Jahren bei 51% und die Rate an Fernmetastasen bei 37% verglichen mit den Patientinnen zwischen 35 und 65 Jahren (Rezidive 37% bzw. Fernmetastasen 28%). Ebenso war die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen unter 35 Jahren geringer (83% bzw. 88%).

2.4 BMI

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) beschreibt den Body Mass Index (BMI) als einen einfachen Index, welcher das Gewicht und die Körpergröße eines Erwachsenen ins Verhältnis zueinander setzt um Normal-, sowie Über- und Untergewicht zu klassifizieren. Zur Berechnung teilt man das Gewicht in Kilogramm durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat. Als Untergewicht ist ein BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ definiert. Der BMI Normalgewichtiger liegt zwischen $18,5$ und $< 25,0 \text{ kg/m}^2$. Von Übergewicht spricht man wenn ein BMI ab $25,0 \text{ kg/m}^2$ vorliegt [53]. In einer im Jahr 2000 von Bergström et al. durchgeführten Metaanalyse wurde geschätzt, dass das Risiko an Mammakarzinom zu erkranken um 2% pro BMI-Einheit (1 kg/m^2) ansteigt [54].

2.5 Zielsetzung

Zoledronsäure ist das am häufigsten verordnete Bisphosphonat bei Mammakarzinom-Patientinnen mit und ohne ossäre Metastasen. Obwohl Bisphosphonate oft verordnet werden, sind das Spektrum und die Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen insbesondere bei Mammakarzinom-Patientinnen in der Klinik noch nicht ausreichend bekannt. Insbesondere Daten zur Kieferosteonekrose im adjuvanten und palliativen Einsatz sind spärlich. Des Weiteren ist noch ungeklärt, inwiefern die Ausprägung von Nebenwirkungen bei Bisphosphonaten von klinischen und therapeutischen Einflussfaktoren abhängen.

Ziel dieser Studie war es, diese Fragestellungen anhand der Daten von Mammakarzinom-Patientinnen, die Zoledronsäure erhalten haben, zu klären. Ein weiteres Anliegen war es, die Compliance der Patientinnen in Bezug auf die empfohlene zahnärztliche Kontrolle des Zahnstatus vor Therapiebeginn, die empfohlene Durchführung einer Knochendichtemessung und die Regelmäßigkeit der Infusionsgabe zu überprüfen.

Ausgewertet wurden im Speziellen:

- 1) Die generelle Häufigkeit und das Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Zoledronsäure-Therapie
- 2) Die Häufigkeit und das Spektrum der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Abhängigkeit vom Applikationszyklus
- 3) Die Häufigkeit und das Spektrum der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Abhängigkeit von Tumoreigenschaften, TNM-Status und weiteren Tumortherapien
- 4) Die Häufigkeit von Kieferosteonekrosen und die Untersuchung des Applikationszyklus von Zoledronsäure als Risikofaktor für das Auftreten einer Kieferosteonekrose
- 5) Die Patientinnencompliance in Bezug auf die empfohlene zahnärztliche Kontrolle des Zahnstatus vor Therapiebeginn, die empfohlene Durchführung einer Knochendichtemessung und die Regelmäßigkeit der Infusionsgabe
- 6) Das onkologisches Outcome in Abhängigkeit von der Therapie mit Zoledronsäure

3 Material und Methodik

Im Rahmen dieser Dissertation erfolgte die retrospektive Auswertung aller Patientinnen mit Mammakarzinom, welche im Zeitraum vom 01.10.2009 bis zum 14.10.2010 in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes mit dem Bisphosphonat Zoledronsäure behandelt wurden. Die Therapie erfolgte im Ambulanten Onkologiezentrum (AOZ) des Universitätsklinikums des Saarlandes. In die Studie eingeschlossen wurden Mammakarzinom-Patientinnen mit und ohne ossäre Metastasen.

Die Patientinnen wurden alle in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt, somit lagen viele Informationen in Form digitalisierter Patientinnenakten vor. Zusätzlich wurden zur Komplettierung der Daten Fragebögen an diejenigen Patientinnen verschickt, welche sich im Vorfeld am Telefon mit der Zusendung der Fragen einverstanden zeigten. Hierfür wurden in Zusammenarbeit mit dem AOZ von allen Patientinnen Telefonnummer und Anschrift ermittelt.

Abgefragt wurden folgende Informationen:

Beginn, Applikationszyklus, Regelmäßigkeit und Ende der Zoledronsäure-Therapie:

Wichtig hierbei war, wie lange die Patientinnen mit Zoledronsäure behandelt wurden, in welchem Zyklus die Zoledronsäure-Infusionen erfolgten und ob die Termine zur Therapie regelmäßig wahrgenommen wurden. In der Auswertung wurden die Zoledronsäure-Infusionen als regelmäßig gewertet, wenn die Patientinnen den vereinbarten Termin um nicht länger als 4 Wochen überschritten. Die galt sowohl für die 6-monatlichen als auch für die 4-wöchentlichen Applikationszyklen.

Chemotherapie und deren Nebenwirkungen:

Hier wurde abgefragt, ob die Patientinnen zeitgleich zur Zoledronsäure-Therapie Chemotherapeutika erhalten haben. Falls ja, wurde abgefragt, ob und welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen hierbei aufgetreten sind.

Endokrine Therapie:

Erhoben wurde, ob die Patientinnen zeitgleich zur Zoledronsäure-Therapie eine endokrine Therapie erhalten haben.

Progress unter Zoledronsäure-Therapie:

Es wurde erfasst, ob es unter der Therapie mit Zoledronsäure zu einem Progress kam und welche Art des Progresses vorlag. So wurde erfasst, ob es zu einem Progress des Tumors oder zu einer Metastasierung kam. In der Auswertung wurden neu aufgetretene Metastasen und eine Progredienz bereits vor der Zoledronsäure-Therapie vorhandener Metastasen zusammengefasst. Falls es zum Progress kam, wurde abgefragt ob die Zoledronsäure-Therapie weitergeführt oder beendet wurde.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Zoledronsäure-Therapie:

Analysiert wurde, ob und welche verschiedenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Zoledronsäure wie oft aufgetreten sind.

Kieferosteonekrosen:

Es wurde abgefragt, ob bei den Patientinnen Kieferosteonekrosen als mögliche schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung von Zoledronsäure aufgetreten sind.

Zahnstatus:

Allen Patientinnen wurde vor Therapiebeginn mit Zoledronsäure empfohlen, den Zahnstatus zahnärztlich kontrollieren und gegebenenfalls sanieren zu lassen. Hierdurch sollte verhindert werden, dass unter laufender Zoledronsäure-Therapie zahnärztliche oder kieferchirurgische Eingriffe stattfinden, da dies die Inzidenz von Kieferosteonekrosen erhöht. Das Nachkommen der Kontrolle des Zahnstatus lieferte Informationen über die Compliance der Patientinnen.

Knochendichtemessung:

Ebenso wurde allen Patientinnen empfohlen, die Knochendichte vor und während der Therapie mit Zoledronsäure messen zu lassen. Ebenso wie die Kontrolle des Zahnstatus, lieferte die Tatsache ob die Patientinnen der Knochendichtemessung nachgekommen sind oder nicht, Informationen über die Compliance der Patientinnen.

Aktuelle Größe und Gewicht:

Aus diesen Angaben wurde der BMI der Patientinnen errechnet.

Die Briefe an die Patientinnen enthielten, neben dem 14 Fragen umfassenden Fragebogen, ein Anschreiben, eine Patientinnenaufklärung, eine Einwilligungserklärung (beide in doppelter Ausführung, siehe Anhang) und einen vorfrankierten, adressierten Rücksendeumschlag. Im Anschreiben wurde darauf hingewiesen, dass die Patientinnen sich bei Fragen gerne an mich unter der angegebenen Telefonnummer wenden können. Um

Verwechslungen vorzubeugen, wurde im Fragebogen der Handelsname Zometa® verwendet, unter dem die Patientinnen die Zoledronsäure-Infusion im AOZ erhalten haben.

Für jede der n=79 Patientinnen wurden, soweit möglich, folgende Daten erhoben:

Informationen zur Patientin: Vorname, Name, Geburtsdatum, BMI, Zahnstatus vor Zoledronsäure-Therapie kontrolliert (ja/nein), Knochendichtemessung durchgeführt (ja/nein), T-Wert der Knochendichtemessung, letztes Follow-up, Zeitraum von Beginn der Zoledronsäure-Therapie bis zum letzten Follow-up.

Informationen zum Tumor: Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms, Alter der Patientin bei Erstdiagnose, Metastasierung (ja/nein), von Metastasen befallenes Organ/befallene Organe, Rezidivbildung (ja/nein), TNM-Klassifikation, Grading, Hormonrezeptorstatus.

Zoledronsäure-Therapie: Infusion regelmäßig erhalten (ja/nein/einmalig), Applikationszyklus (4-wöchentlich/6-monatlich/anderer), Beginn und Ende der Zoledronsäure-Therapie, Applikationsdauer von Zoledronsäure in Monaten, Alter bei Beginn der Zoledronsäure-Therapie, UAW von Zoledronsäure, Progress unter Zoledronsäure, Zoledronsäure-Therapie nach Progress weitergeführt (ja/nein), parallele Chemotherapie (ja/nein), UAW der Chemotherapie, parallele endokrine Therapie (ja/nein).

Als Rezidiv wurde sowohl der nochmalige Tumorbefall der primär betroffenen Mamma bzw. Thoraxwand, als auch ein Befall der kontralateralen Mamma gewertet.

Die erhaltenen Daten wurden alle in einer Excel-Tabelle erfasst und anschließend in Subgruppen ausgewertet.

Die Subgruppen wurden wie folgt gebildet:

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Zoledronsäure (ja / nein), Applikationszyklus von Zoledronsäure (4-wöchentlich, 6-monatlich, anderer Zeitraum), Patientinnen mit Kieferosteonekrosen, Parallele endokrine Therapie, Parallele Chemotherapie, Tumoreigenschaften (TNM-Stadium, Grading).

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels Microsoft® Office Excel 2007 und IBM® SPSS® Version 20. Die Berechnung der Signifikanz erfolgte mittels Chi²-Test und Fishers exaktem Test. Als statistisch relevant wurde ein $p < 0,05$ gesetzt.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse der Fragebögen

Ausgewertet wurden die Daten von n=79 Patientinnen, welche im Zeitraum vom 01.09.2009 bis zum 14.10.2010 in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes mit Zoledronsäure behandelt wurden. Allen Patientinnen, mit Ausnahme von n=25 Fällen, wurde ein Fragebogen zugesandt. Bei n=17 dieser n=25 Patientinnen wurde am Telefon berichtet, dass sie verstorben seien. Bei n=7 Patientinnen kam es zum Lost to Follow-up. So waren ihre Telefonnummern nicht mehr vergeben und es musste davon ausgegangen werden, dass sie entweder an eine unbekannte Adresse verzogen oder ebenso verstorben sind. In n=1 Fall wurde die Beantwortung eines Fragebogens abgelehnt, da sich die Patientin dazu nicht in der Lage fühlte. Von den 54 versandten Fragebögen wurden 44 beantwortet und an die Frauenklinik zurückgeschickt. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 81,5%.

4.2 Patientinnencharakteristika

Insgesamt konnten die Daten von n=79 Patientinnen ausgewertet werden. Das durchschnittliche Follow-up betrug 29,7 Monate (Range: 1–74 Monate).

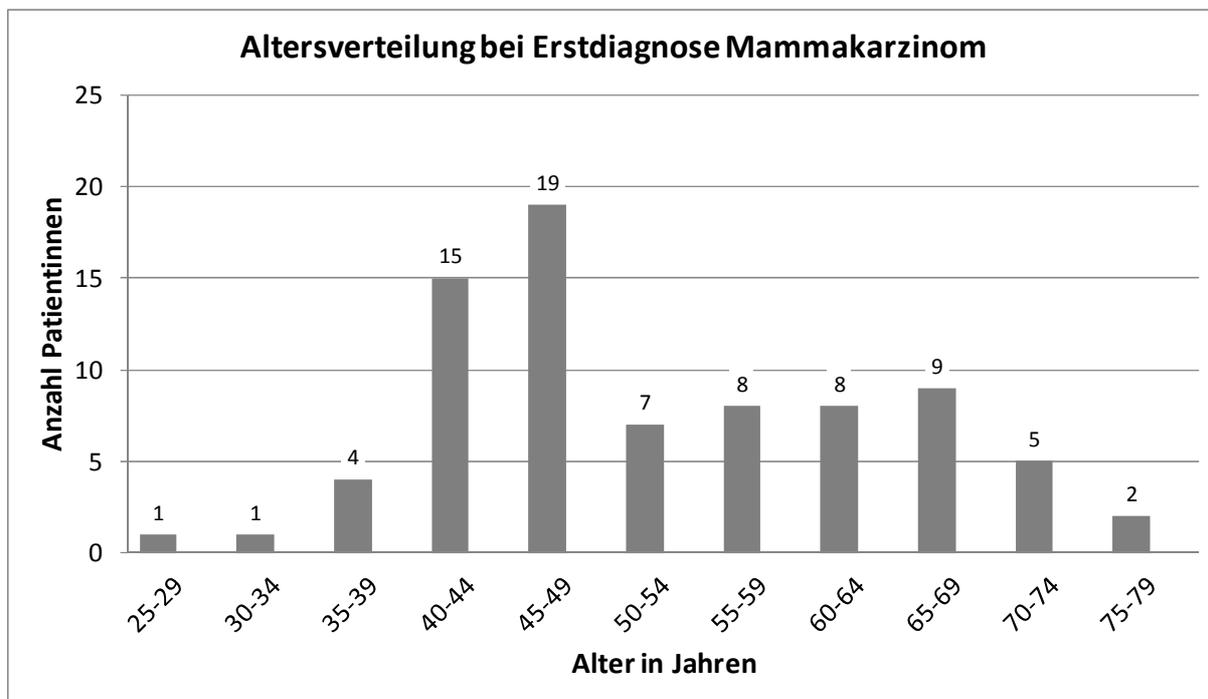


Abbildung 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose Mammakarzinom. Berücksichtigt wurden alle n=79 Patientinnen.

In der Altersverteilung bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms, lässt sich ein Altersgipfel zwischen 45 und 49 Jahren (24,1%) und zwischen 40 und 44 Jahren (19,0%) erkennen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 52,7 Jahren (Range: 27-78 Jahre).

Tabelle 3: Onkologisches Outcome: Überleben. Berücksichtigt wurden alle n=79 Patientinnen.

<i>Parameter</i>	<i>Wert (n)</i>	<i>Wert (%)</i>
Anzahl Patientinnen mit Mammakarzinom und Zoledronsäuretherapie	79	100,0
Zustand		
lebend	57	72,2
verstorben	17	21,5
unbekannt	5	6,3

In Tabelle 3 ist das Gesamtüberleben der Patientinnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach einem durchschnittlichen Follow-up von 29,7 Monaten (Range: 1-74 Monate) dargestellt. Von den n=79 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung n=57 Patientinnen am Leben, n=17 Patientinnen verstorben und von n=5 Patientinnen konnten diesbezüglich keine Informationen erhoben werden.

Tabelle 4: Onkologisches Outcome: Rezidive und Fernmetastasierung. Berücksichtigt wurden alle n=79 Patientinnen.

<i>Parameter</i>	<i>Wert (n)</i>	<i>Wert (%)</i>
Anzahl an Rezidiven	24	30,4
kein Rezidiv	55	69,6
unbekannt	0	0,0
Anzahl an metastasierten Karzinomen	36	45,6
bei Erstdiagnose	10	12,7
während des Follow-up	26	32,9
nicht metastasiert	41	51,9
unbekannt	2	2,5

Tabelle 4 zeigt die Anzahl der Rezidive und der Metastasierung im Patientinnenkollektiv. N=24 Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung Rezidive entwickelt. N=10 der n=36 Patientinnen mit Metastasen wiesen diese Metastasen bereits bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms auf.

4.3 Lokalisation der Metastasen

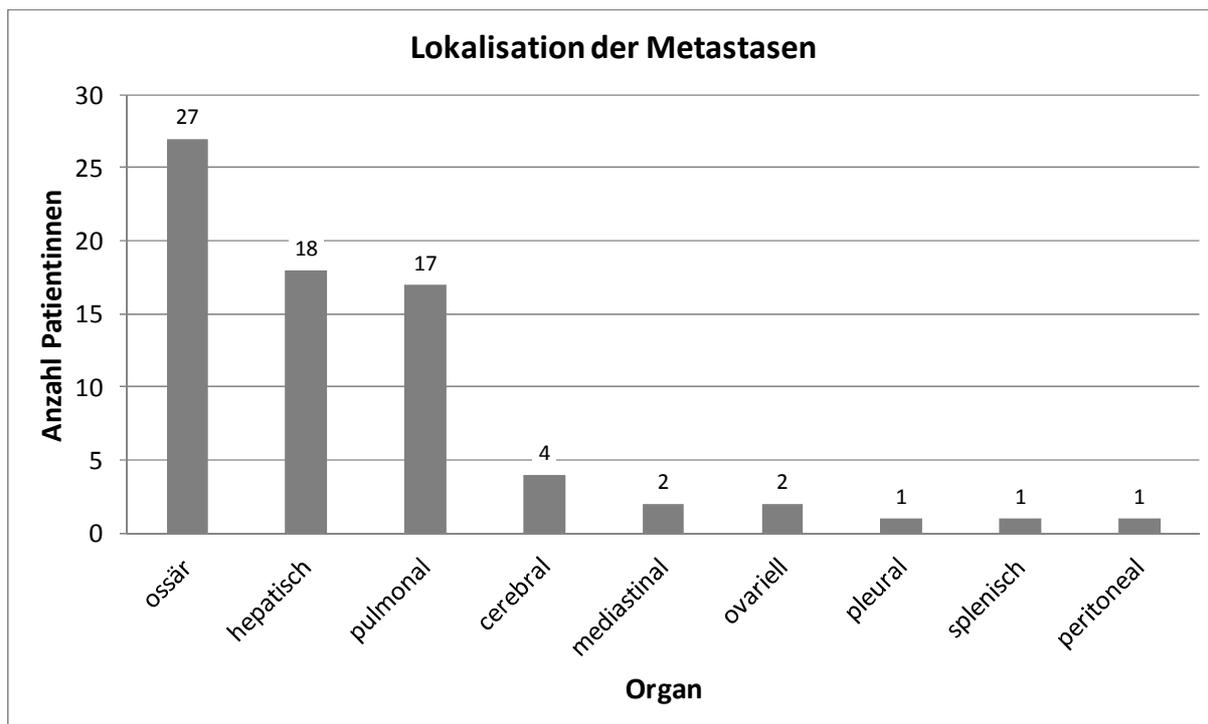


Abbildung 4: Lokalisation der Metastasen. Berücksichtigt wurden alle n=36 Patientinnen mit Fernmetastasen. Mehrfachnennungen sind möglich bei insgesamt n=24 multipel metastasierten Patientinnen.

In Abbildung 4 ist die Lokalisation der Metastasen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom aufgeführt. Bei den n=36 Patientinnen mit Metastasen war hauptsächlich ein ossärer (n=27), hepatischer (n=18) und pulmonaler (n=17) Befall zu verzeichnen. N=24 Patientinnen hatten multiple Metastasen. Bei den n=10 Patientinnen, welche bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen aufwiesen, waren dies bei n=8 Patientinnen ossäre Metastasen, bei n=1 Patientin hepatische Metastasen und bei n=1 Patientin hepatische und pulmonale Metastasen.

4.4 TNM-Klassifikation

Tabelle 5: TNM-Klassifikation des Primärtumors. Berücksichtigt wurden alle n=79 Patientinnen.

<i>Parameter</i>	<i>Wert (n)</i>	<i>Wert (%)</i>
Tumorstadium (T)		
1	26	32,9
2	29	36,7
3	5	6,3
4	10	12,7
unbekannt	9	11,4
Lymphknotenbefall (N)		
0	22	27,8
1	26	32,9
2	14	17,7
3	10	12,7
unbekannt	7	8,9
Metastasen initial (M)		
0	65	82,3
1	10	12,7
unbekannt	4	5,1

Tabelle 5 zeigt die TNM-Klassifikation des Primärtumors der n=79 Patientinnen, aufgeteilt nach dem Tumorstadium, dem Lymphknotenbefall und Fernmetastasen.

4.5 Tumorgrading

Tabelle 6: Grading des Primärtumors. Berücksichtigt wurden alle n=79 Patientinnen.

<i>Parameter</i>	<i>Wert (n)</i>	<i>Wert (%)</i>
Grading		
1	2	2,5
2	39	49,4
3	25	31,6
unbekannt	13	16,5

Tabelle 6 zeigt das histologische Grading des Primärtumors der n=79 Patientinnen.

4.6 Hormonrezeptor- und Her2-Rezeptorstatus

Tabelle 7: Rezeptorstatus des Primärtumors. ER=Östrogenrezeptor. PR=Progesteronrezeptor. Her2R=Her2-Rezeptor. „+“=positiv, „-“=negativ. Berücksichtigt wurden alle n=79 Patientinnen.

<i>Parameter</i>	<i>Wert (n)</i>	<i>Wert (%)</i>
Hormonrezeptorstatus		
ER+	52	65,8
ER-	18	22,8
unbekannt	9	11,4
PR+	54	68,4
PR-	16	20,3
unbekannt	9	11,4
Her2-Rezeptorstatus		
Her2R+	12	15,2
Her2R-	53	67,1
unbekannt	14	17,7

Tabelle 7 zeigt den Hormonrezeptor- und Her2-Rezeptorstatus des Primärtumors der n=79 Patientinnen. 72,2% der Patientinnen wiesen positive Hormonrezeptoren (ER+ und/oder PR+) im Primärtumor auf.

4.7 BMI

Der mittlere BMI unseres Patientinnenkollektivs betrug 25,4 kg/m² (Range: 18,0–38,7 kg/m²).

4.8 Follow-up

Das durchschnittliche Follow-up (Zeitraum zwischen Beginn der Zoledronsäure-Therapie und der letzten Vorstellung in der Klinik) betrug 29,7 Monate (Range: 1–74 Monate).

4.9 Zoledronsäure-Therapie

Das mittlere Alter bei Beginn der Zoledronsäure-Therapie betrug 57,7 Jahre (Range: 29-78 Jahre). N=41 Patientinnen erhielten Zoledronsäure in 6-monatlichem Abstand. N=23 Patientinnen erhielten Zoledronsäure in 4-wöchentlichem Abstand und n=6 Patientinnen nur einmalig. N=9 Patientinnen bekamen Zoledronsäure in einem anderen Applikationszyklus (n=1 Wechsel von 6-monatlich zu 4-wöchentlich aufgrund von Metastasierung unter Zoledronsäure-Therapie, n=2 8-wöchentlich, n=5 3-monatlich, n=1 12-monatlich). Durchschnittlich wurden die Patientinnen 28,4 Monate (Range: 1–88 Monate) mit Zoledronsäure therapiert. Eine parallele Chemotherapie fand in n=30 Fällen statt, parallel endokrin therapiert wurden n=45 Patientinnen.

4.9.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Zoledronsäure-Therapie

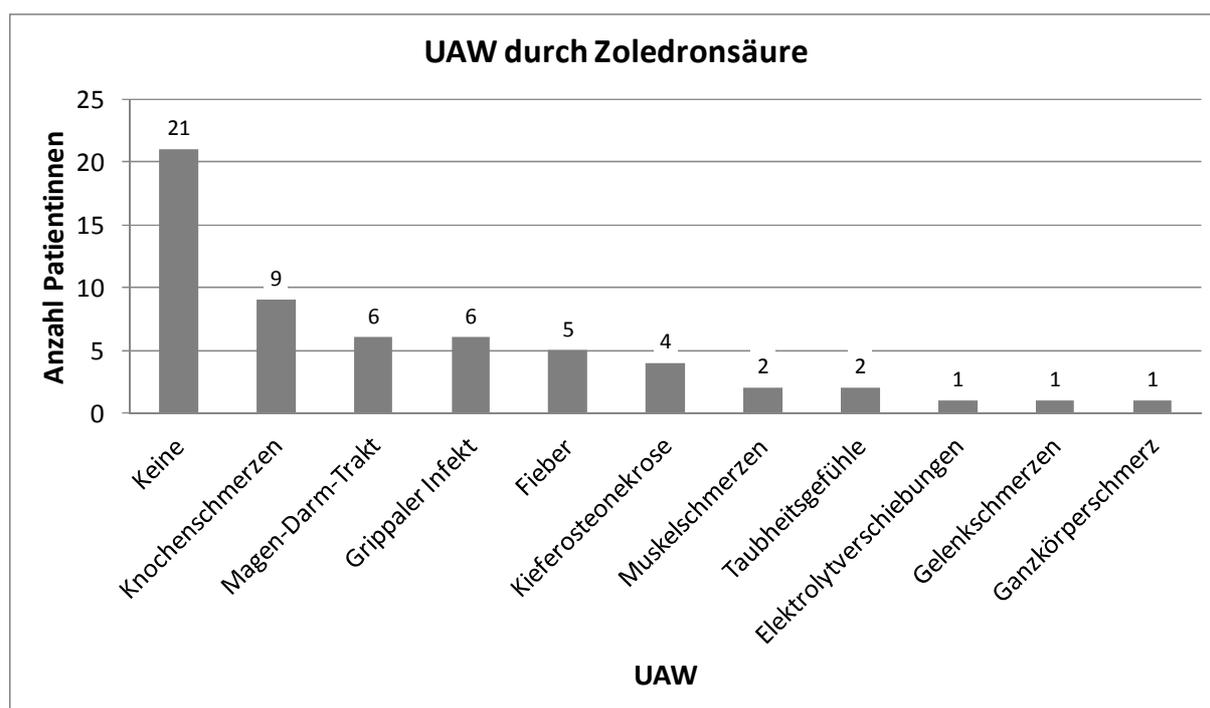


Abbildung 5: UAW durch Zoledronsäure. Berücksichtigt wurden n=51 Patientinnen. Mehrfachnennungen sind möglich. UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkung.

Die Häufigkeit der UAW unter Zoledronsäure-Therapie ist in Abbildung 5 dargestellt.

Von n=51 Patientinnen war bekannt, ob sie UAW durch die Zoledronsäure-Therapie entwickelt haben. N=21 Patientinnen hatten keine UAW, n=30 Patientinnen hatten UAW durch Zoledronsäure.

4.9.2 Progress unter Zoledronsäure-Therapie

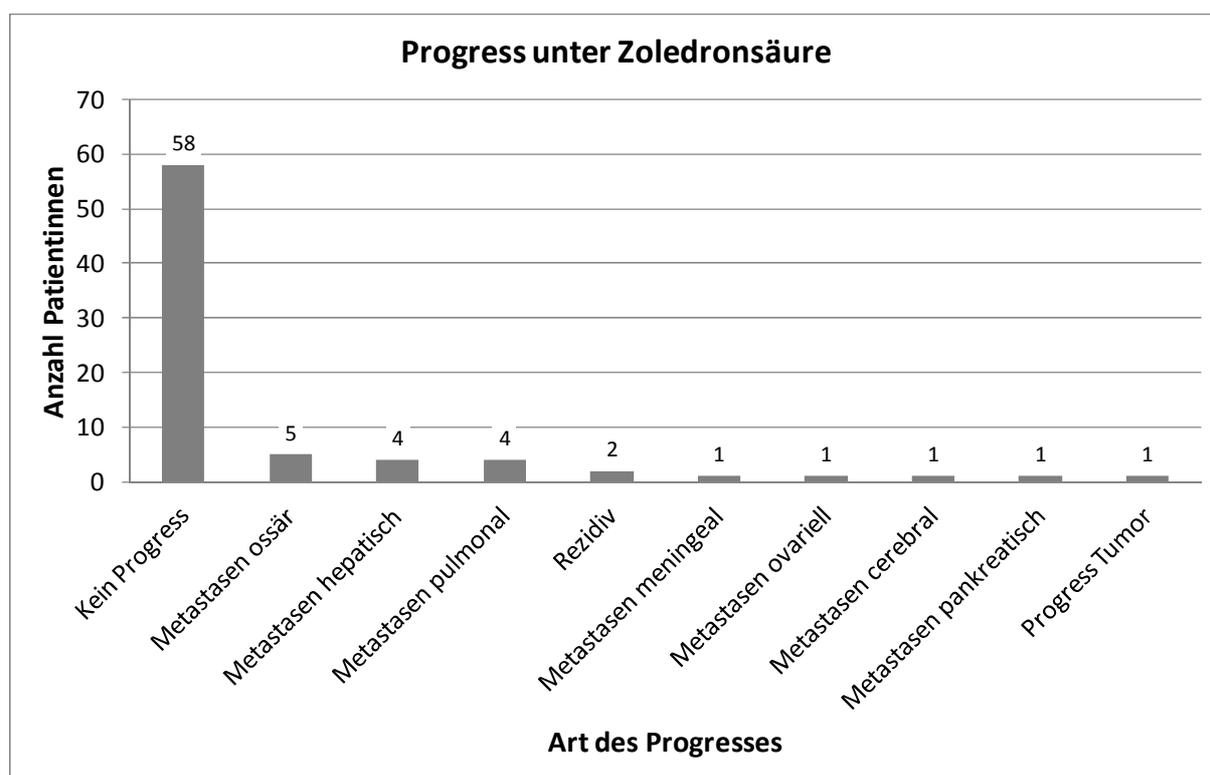


Abbildung 6: Progress unter Zoledronsäure. Berücksichtigt wurden n=75 Patientinnen. Bei n=17 Patientinnen lag ein Progress vor. Mehrfachnennungen sind möglich.

Abbildung 6 zeigt den Progress unter Zoledronsäure-Therapie bei den n=75 Patientinnen, von denen hierzu Daten vorlagen. Hierbei wurden an neuen Lokalisationen aufgetretene Metastasen während der Therapie mit Zoledronsäure und eine Progredienz von bereits vor der Zoledronsäure-Therapie vorhandenen Metastasen zusammengefasst. Bei n=58 Patientinnen kam es während der Therapie mit Zoledronsäure zu keinem Progress, ein Progress lag bei n=17 Patientinnen vor. Eine Metastasierung an neuen Lokalisationen unter Zoledronsäure-Therapie fand bei insgesamt n=4 Patientinnen statt. Hierbei handelte es sich um hepatische Metastasen (n=2), ossäre Metastasen (n=1), cerebrale Metastasen (n=1) und ovarielle Metastasen (n=1). N=3 dieser n=4 Patientinnen wiesen bereits vor der Zoledronsäure-Therapie Metastasen an anderen Lokalisationen auf. N=1 Patientin wies vor der Zoledronsäure-Therapie keine Metastasen auf und entwickelte unter Zoledronsäure-

Therapie ovarielle Metastasen. N=28 Patientinnen hatten bereits vor Beginn der Zoledronsäure-Therapie Metastasen, hiervon n=10 Patientinnen bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms. N=3 Patientinnen entwickelten nach Beendigung der Therapie mit Zoledronsäure Metastasen. Bei n=1 Patientin war unklar, ob die Metastasierung vor oder während der Therapie mit Zoledronsäure stattgefunden hat. Hier war lediglich das Jahr der Metastasierung und nicht der genaue Zeitpunkt bekannt.

4.10 Compliance der Patientinnen

Um die Compliance der Patientinnen zu beurteilen, wurden die Kriterien „Zahnstatus kontrolliert“, „Knochendichtemessung durchgeführt“ und „Infusion regelmäßig erhalten“ untersucht. Die Ergebnisse werden in den folgenden Diagrammen dargestellt.

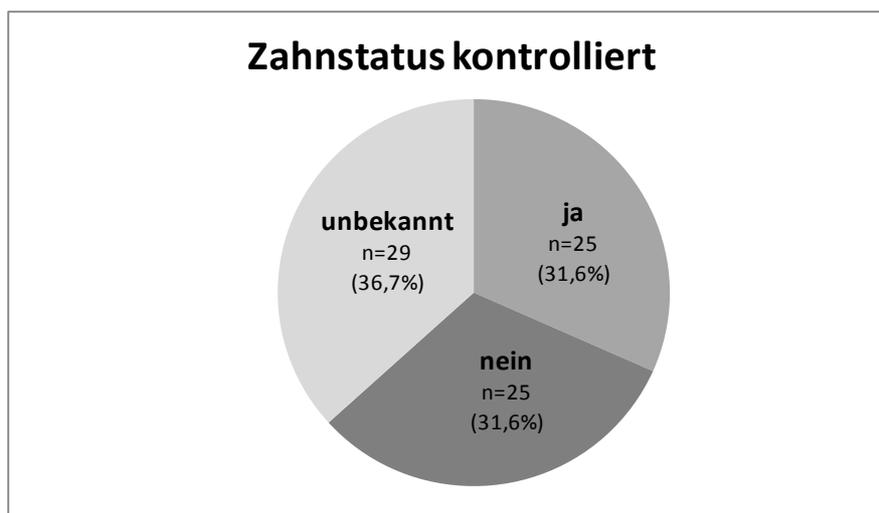


Abbildung 7: Zahnstatus kontrolliert. Berücksichtigt wurden alle n=79 Patientinnen.

Abbildung 7 zeigt die Anzahl der Patientinnen, welche die empfohlene zahnärztliche Kontrolle des Zahnstatus vor Beginn der Zoledronsäure-Therapie hat durchführen lassen. Bei allen Patientinnen, die vorab beim Zahnarzt waren, war die Zoledronsäure-Therapie bezüglich des Zahnstatus nicht kontraindiziert.

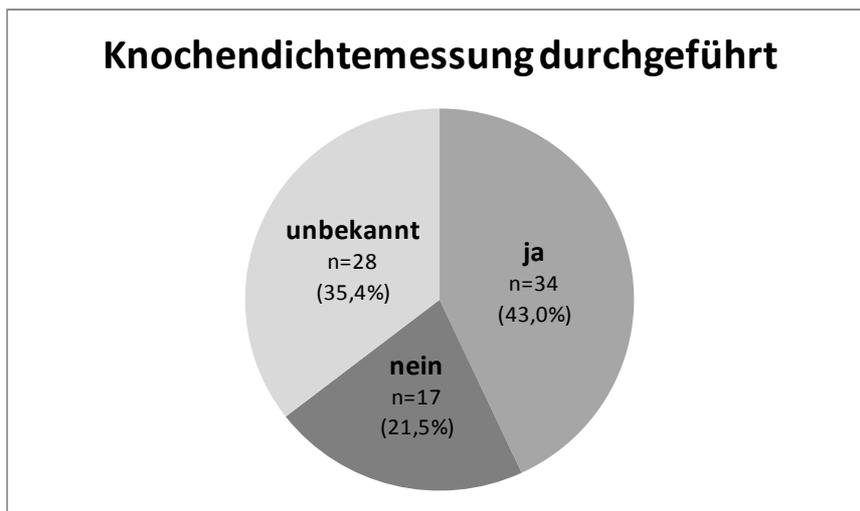


Abbildung 8: Knochendichtemessung durchgeführt. Berücksichtigt wurden alle n=79 Patientinnen.

Allen Patientinnen wurde empfohlen, vor und während der Therapie mit Zoledronsäure die Knochendichte bestimmen zu lassen. Abbildung 8 zeigt die Anzahl der Patientinnen, welche die Knochendichte vor Therapiebeginn mit Zoledronsäure hat bestimmen lassen.

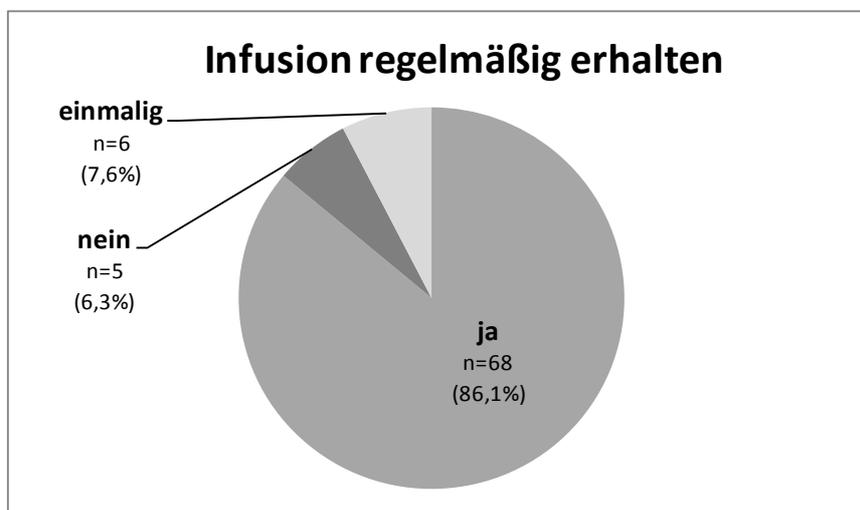


Abbildung 9: Infusion regelmäßig erhalten. Berücksichtigt wurden alle n=79 Patientinnen.

Abbildung 9 zeigt, welcher Anteil der n=79 Patientinnen die Zoledronsäure-Infusionen, wie empfohlen, regelmäßig erhalten haben. Von allen n=79 Patientinnen war dieser Parameter bekannt. Eine einmalige Infusion erhielten n=6 Patientinnen. Von n=2 dieser n=6 Patientinnen lagen Angaben zu UAW vor. Diese klagten über Knochenschmerzen bzw. starke Knochenschmerzen.

4.11 Vergleich Kollektiv mit und ohne Nebenwirkungen

Im folgenden Abschnitt werden die unterschiedlichen Parameter des Patientinnenkollektivs im Zusammenhang mit den UAW durch Zoledronsäure verglichen. Es wurden ausschließlich Daten der n=51 Patientinnen verwendet, bei denen Informationen zu UAW vorlagen. Bei n=30 dieser Patientinnen kam es zu UAW.

4.11.1 Applikationszyklus

Tabelle 8: Patientinnen mit und ohne UAW: Applikationsdauer und Applikationszyklus. UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wert gesamt=Anzahl Patientinnen mit UAW + Patientinnen ohne UAW. P=p-Wert. Berücksichtigt wurden alle n=51 Patientinnen, von denen Informationen zu UAW vorlagen.

Parameter	Wert gesamt (n)	UAW durch Zoledronsäure		Keine UAW durch Zoledronsäure		p
		Wert (n)	Wert (%)	Wert (n)	Wert (%)	
Applikationszyklus						0,799
4-wöchentlich	12	6	50,0	6	50,0	
6-monatlich	31	18	58,1	13	41,9	
einmalig	2	2	100,0	0	0,0	
anderer	6	4	66,7	2	33,3	
unbekannt	0	0	0,0	0	0,0	

Tabelle 8 zeigt die Häufigkeit von UAW durch Zoledronsäure bei Patientinnen in Abhängigkeit vom Applikationszyklus. Der p-Wert von 0,799 zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Applikationszyklus von Zoledronsäure und dem Auftreten von UAW durch Zoledronsäure. Die durchschnittliche Applikationsdauer betrug bei den Patientinnen mit UAW durch Zoledronsäure 31 Monate (Range 1–88 Monate) und bei den Patientinnen ohne UAW durch Zoledronsäure 36 Monate (Range 9–66 Monate).

4.11.2 Systemtherapie

Tabelle 9: Patientinnen mit und ohne UAW: Chemo- und endokrine Therapie. UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wert gesamt=Anzahl Patientinnen mit UAW + Patientinnen ohne UAW. P=p-Wert. Berücksichtigt wurden alle n=51 Patientinnen von denen Informationen zu UAW vorlagen.

<i>Parameter</i>	Wert gesamt (n)	<i>UAW durch Zoledronsäure</i>		<i>Keine UAW durch Zoledronsäure</i>		<i>p</i>
		Wert (n)	Wert (%)	Wert (n)	Wert (%)	
Chemotherapie						0,957
ja	16	10	62,5	6	37,5	
nein	35	20	57,1	15	42,9	
unbekannt	0	0	0,0	0	0,0	
endokrine Therapie						0,907
ja	26	16	61,5	10	38,5	
nein	25	14	56,0	11	44,0	
unbekannt	0	0	0,0	0	0,0	

Tabelle 9 zeigt die Patientinnen mit und ohne UAW durch Zoledronsäure in Abhängigkeit von parallel zur Zoledronsäure-Therapie stattgefundener Chemotherapie und endokriner Therapie. Die p-Werte von 0,957 bzw. 0,907 zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen paralleler Chemotherapie bzw. endokriner Therapie und dem Auftreten von UAW durch Zoledronsäure.

4.11.3 TNM-Klassifikation

Tabelle 10: Patientinnen mit und ohne UAW: Tumorstadium. UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wert gesamt=Anzahl Patientinnen mit UAW + Patientinnen ohne UAW. P=p-Wert. Berücksichtigt wurden alle n=51 Patientinnen von denen Informationen zu UAW vorlagen.

<i>Parameter</i>	Wert gesamt (n)	<i>UAW durch Zoledronsäure</i>		<i>Keine UAW durch Zoledronsäure</i>		<i>p</i>
		Wert (n)	Wert (%)	Wert (n)	Wert (%)	
Tumorstadium primär						0,024
1	20	14	70,0	6	30,0	
2	19	8	42,1	11	57,9	
3	4	4	100,0	0	0,0	
4	5	1	20,0	4	80,0	
unbekannt	3	3	100,0	0	0,0	

In Tabelle 10 sind die Patientinnen mit und ohne UAW durch Zoledronsäure in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Erstdiagnose dargestellt. Der p-Wert von 0,024 zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Auftreten von UAW durch Zoledronsäure.

Tabelle 11: Patientinnen mit und ohne UAW: Lymphknotenbefall. UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wert gesamt=Anzahl Patientinnen mit UAW + Patientinnen ohne UAW. P=p-Wert. Berücksichtigt wurden alle n=51 Patientinnen von denen Informationen zu UAW vorlagen.

<i>Parameter</i>	Wert gesamt (n)	<i>UAW durch Zoledronsäure</i>		<i>Keine UAW durch Zoledronsäure</i>		<i>p</i>
		Wert (n)	Wert (%)	Wert (n)	Wert (%)	
Lymphknotenbefall primär						0,017
0	17	7	41,2	10	58,8	
1	18	15	83,3	3	16,7	
2	8	2	25,0	6	75,0	
3	6	4	66,7	2	33,3	
unbekannt	2	2	100,0	0	0,0	

In Tabelle 11 sind die Patientinnen mit und ohne UAW durch Zoledronsäure in Abhängigkeit vom primären Lymphknotenbefall dargestellt. Der p-Wert von 0,017 zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenbefall und dem Auftreten von UAW durch Zoledronsäure.

Tabelle 12: Patientinnen mit und ohne UAW: primäre Metastasierung. UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wert gesamt=Anzahl Patientinnen mit UAW + Patientinnen ohne UAW. P=p-Wert. Berücksichtigt wurden alle n=51 Patientinnen von denen Informationen zu UAW vorlagen.

<i>Parameter</i>	Wert gesamt (n)	<i>UAW durch Zoledronsäure</i>		<i>Keine UAW durch Zoledronsäure</i>		<i>p</i>
		Wert (n)	Wert (%)	Wert (n)	Wert (%)	
Metastasen primär						0,087
0	45	28	62,2	17	37,8	
1	5	1	20,0	4	80,0	
unbekannt	4	1	25,0	3	75,0	

In Tabelle 12 sind die Patientinnen mit und ohne UAW durch Zoledronsäure in Abhängigkeit von der primären Metastasierung dargestellt. Der p-Wert von 0,087 zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen primären Metastasen und dem Auftreten von UAW durch Zoledronsäure.

4.11.4 Grading

Tabelle 13: Patientinnen mit und ohne UAW: Grading. UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wert gesamt=Anzahl Patientinnen mit UAW + Patientinnen ohne UAW. P=p-Wert. Berücksichtigt wurden alle n=51 Patientinnen von denen Informationen zu UAW vorlagen.

<i>Parameter</i>	Wert gesamt (n)	<i>UAW durch Zoledronsäure</i>		<i>Keine UAW durch Zoledronsäure</i>		<i>p</i>
		Wert (n)	Wert (%)	Wert (n)	Wert (%)	
Grading primär						0,058
1	2	2	100,0	0	0,0	
2	39	13	33,3	11	28,2	
3	25	8	32,0	10	40,0	
unbekannt	13	7	53,8	0	0,0	

In Tabelle 13 sind die Patientinnen mit und ohne UAW durch Zoledronsäure in Abhängigkeit vom Grading des Primärtumors dargestellt. Der p-Wert von 0,058 zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grading des Primärtumors und dem Auftreten von UAW durch Zoledronsäure.

4.11.5 Hormonrezeptor- und Her2-Rezeptorstatus

Tabelle 14: Patientinnen mit und ohne UAW: Rezeptorstatus. Mehrfachnennungen sind möglich. ER=Östrogenrezeptor, PR=Progesteronrezeptor, Her2R=Her2-Rezeptor. UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkung. Wert gesamt=Anzahl Patientinnen mit UAW + Patientinnen ohne UAW. P=p-Wert. Berücksichtigt wurden alle n=51 Patientinnen von denen Informationen zu UAW vorlagen.

Parameter	Wert gesamt (n)	UAW durch Zoledronsäure		Keine UAW durch Zoledronsäure		p
		Wert (n)	Wert (%)	Wert (n)	Wert (%)	
Hormonrezeptorstatus primär						0,139
ER+	33	18	54,5	15	45,5	
ER-	14	8	57,1	6	42,9	
unbekannt	4	4	100,0	0	0,0	
PR+	34	19	55,9	15	44,1	
PR-	13	7	53,8	6	46,2	
unbekannt	9	4	44,4	0	0,0	
Her2R-Status						0,559
Her2R+	8	4	50,0	4	50,0	
Her2R-	35	20	57,1	15	42,9	
unbekannt	8	6	75,0	2	25,0	

In Tabelle 14 sind die Patientinnen mit und ohne UAW durch Zoledronsäure in Abhängigkeit vom Hormonrezeptor- und Her2-Rezeptorstatus dargestellt. Die p-Werte von 0,139 bzw. 0,559 zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Hormonrezeptorstatus bzw. dem Her2-Rezeptorstatus und dem Auftreten von UAW durch Zoledronsäure.

4.11.6 Ossäre Metastasen

Tabelle 15: Patientinnen mit und ohne UAW: ossäre Metastasen. UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Wert gesamt= Anzahl Patientinnen mit UAW + Patientinnen ohne UAW. P=p-Wert. Berücksichtigt wurden alle n=51 Patientinnen von denen Informationen zu UAW vorlagen.

Parameter	Wert gesamt (n)	UAW durch Zoledronsäure		Keine UAW durch Zoledronsäure		p
		Wert (n)	Wert (%)	Wert (n)	Wert (%)	
ossäre Metastasen						0,924
mit ossären Metastasen	13	7	53,8	6	46,2	
ohne ossäre Metastasen	38	23	60,5	15	39,5	
unbekannt	0	0	0,0	0	0,0	

Tabelle 15 zeigt die Patientinnen mit und ohne UAW durch Zoledronsäure in Abhängigkeit von ossären Metastasen. Der p-Wert von 0,924 zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung von ossären Metastasen und dem Auftreten von UAW durch Zoledronsäure.

4.11.7 BMI

Die Patientinnen mit UAW durch Zoledronsäure hatten einen mittleren BMI von 25,6 kg/m² (Range: 18,2–38,7 kg/m²). Die Patientinnen ohne UAW hatten einen mittleren BMI von 25,1 kg/m² (Range: 18,4–32,9 kg/m²).

4.11.8 Follow-up

Das mittlere Follow-up lag bei Patientinnen mit UAW durch Zoledronsäure bei 31,3 Monaten (Range: 1–74 Monate) und bei den Patientinnen ohne UAW bei 31,4 Monaten (Range: 9–60 Monate).

4.12 Patientinnen mit Kieferosteonekrose

Im Folgenden sollen die Patientinnen, welche unter der Zoledronsäure-Therapie Kieferosteonekrosen entwickelten, detailliert betrachtet werden.

Tabelle 16: Patientinnen mit KON: Alter, Primärtumor, Metastasen und Rezidive. Berücksichtigt wurden alle n=4 Patientinnen mit Kieferosteonekrose. ED=Erstdiagnose, T=Tumor, N=Lymphknoten, M=Fernmetastasen, ER=Östrogenrezeptor, PR=Progesteronrezeptor, Her2R=Her2-Rezeptor. C=cerebral, h=hepatisch, m=mediastinal, o=ossär, p=pulmonal. „+“=positiv, „-“=negativ, „?“=unbekannt. Die Angaben zu TNM-Klassifikation, Grading, ER, PR und Her2R beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose.

<i>Patientin</i>	<i>Alter bei ED</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>Grading</i>	<i>ER</i>	<i>PR</i>	<i>Her2R</i>	<i>Metastasen</i>	<i>Rezidiv</i>
1	27	2	3	0	3	-	-	-	c, h, o, p	nein
2	39	1	0	?	2	-	-	-	m, o, p	ja
3	43	2	0	0	3	+	+	+	?	ja
4	40	3	1	0	?	?	?	?	h, o, p	ja

Tabelle 16 zeigt die n=4 Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv, welche unter der Zoledronsäure-Therapie Kieferosteonekrosen entwickelten, in Abhängigkeit von Alter bei Erstdiagnose, TNM-Klassifikation, Grading, Hormonrezeptor- und Her2-Rezeptorstatus, Metastasierung und Rezidivbildung. Die n=4 Patientinnen waren bei Beginn der Zoledronsäure-Therapie zwischen 27 und 43 Jahre alt. N=3 Patientinnen entwickelten nach Erstdiagnose multiple Metastasen. Bei n=3 Patientinnen kam es zu einem Rezidiv, allerdings noch vor dem Beginn der Zoledronsäure-Therapie.

Tabelle 17: Patientinnen mit KON: Zoledronsäuretherapie. Applikationsdauer, Applikationszyklus, Regelmäßigkeit der Zoledronsäure-Infusionen. Berücksichtigt wurden alle n=4 Patientinnen mit Kieferosteonekrose. AD=Applikationsdauer, AZ=Applikationszyklus, UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, KON=Kieferosteonekrose. W=wöchentlich, m=monatlich.

<i>Patientin</i>	<i>AD Zoledronsäure in Monaten</i>	<i>AZ Zoledronsäure</i>	<i>Infusion regelmäßig</i>	<i>UAW Zoledronsäure</i>
1	5	4w	ja	KON
2	58	3m	nein	KON
3	33	6m	ja	KON
4	30	4w	ja	KON

Tabelle 17 zeigt die n=4 Patientinnen, welche unter Zoledronsäure-Therapie Kieferosteonekrosen entwickelten in Abhängigkeit von Applikationsdauer, Applikationszyklus, Regelmäßigkeit der Infusionsgabe und UAW von Zoledronsäure. Die durchschnittliche Applikationsdauer von Zoledronsäure lag bei den Patientinnen mit Kieferosteonekrosen bei 31,5 Monaten. Bei n=3 Patientinnen lag die Applikationsdauer über der durchschnittlichen Applikationsdauer des Gesamtkollektivs von 28,4 Monaten. Die Kieferosteonekrose stellte die einzige UAW von Zoledronsäure bei diesen n=4 Patientinnen dar.

Tabelle 18: Patientinnen mit KON: parallele Chemo- und endokrine Therapie, Progress unter Zoledronsäure, Zoledronsäure nach Progress. Berücksichtigt wurden alle n=4 Patientinnen mit Kieferosteonekrose. CTx=Chemotherapie, ET=endokrine Therapie.

<i>Patientin</i>	<i>CTx parallel</i>	<i>ET parallel</i>	<i>Progress unter Zoledronsäure</i>	<i>Zoledronsäure nach Progress</i>
1	ja	nein	nein	nein
2	ja	nein	Knochen-/Lungenmetastasen	ja
3	nein	nein	nein	nein
4	ja	nein	Lebermetastasen	ja

Tabelle 18 zeigt die n=4 Patientinnen, welche unter der Zoledronsäure-Therapie Kieferosteonekrosen entwickelten in Abhängigkeit von paralleler Chemotherapie, paralleler endokriner Therapie, Progress unter Zoledronsäure und der Fortführung der Zoledronsäure-Therapie nach stattgefundenem Progress.

Bei n=3 Patientinnen fand eine parallele Chemotherapie statt, eine parallele endokrine Therapie bei keiner Patientin. Bei n=2 Patientinnen kam es zum Progress unter der Zoledronsäure-Therapie, beide Male wurde Zoledronsäure weiter verabreicht.

Tabelle 19: Patientinnen mit KON: Zahnstatus kontrolliert, Knochendichte, Body Mass Index, Follow-up, Outcome. Berücksichtigt wurden alle n=4 Patientinnen mit Kieferosteonekrose. BMD=Bone Mineral Density (Knochendichte), BMI=Body Mass Index (Körpermasseindex).

<i>Patientin</i>	<i>Zahnstatus kontrolliert</i>	<i>BMD (T-Wert)</i>	<i>BMI [kg/m²]</i>	<i>Follow-up in Monaten</i>	<i>Outcome</i>
1	?	?	24,2	9	verstorben
2	nein	-1,6	22,6	54	lebt
3	ja	"normal"	21,3	20	lebt
4	ja	nicht durchgeführt	33,1	31	lebt

Tabelle 19 zeigt die n=4 Patientinnen, welche unter Zoledronsäure-Therapie Kieferosteonekrosen entwickelten, in Abhängigkeit von der Kontrolle des Zahnstatus vor der Zoledronsäure-Therapie, Knochendichte, BMI, Follow-up und Outcome. N=1 Patientin lag mit einem T-Wert von -1,6 im osteopenen Bereich (-2,5 bis -1,5), n=1 Patientin hatte laut Angabe auf dem Fragebogen eine „normale“ Knochendichte, in n=1 Fall wurde die Knochendichte nicht bestimmt und bei n=1 Patientin konnte dieser Parameter nicht erhoben werden. Der BMI lag zwischen 21,3 und 33,1 kg/m². Der durchschnittliche BMI des Gesamtkollektivs betrug 25,4 kg/m². Das Follow-up lag zwischen 9 und 54 Monaten, das durchschnittliche Follow-up des Gesamtkollektivs bei 29,7 Monaten.

5 Diskussion

Unsere Studie untersucht die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsprofil des Bisphosphonats Zoledronsäure bei Patientinnen mit Mammakarzinom, mit und ohne ossäre Metastasen.

Insgesamt konnten Daten von n=79 Mammakarzinom-Patientinnen ausgewertet werden, die im genannten Zeitraum Zoledronsäure adjuvant oder palliativ erhalten haben. Das durchschnittliche Follow-up betrug 29,7 Monate. 38,0% der Patientinnen gaben unerwünschte Arzneimittelwirkungen an, wohingegen 26,6% keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen angaben. Patientinnen mit bzw. ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen unterscheiden sich signifikant bzgl. ihres Tumorstadiums ($p=0,024$) und ihres Nodalstatus ($p=0,017$) bei Erstdiagnose. Patientinnen mit ossären Metastasen und daher 4-wöchentlichem Applikationszyklus von Zoledronsäure gaben genauso häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen an. Adjuvante Patientinnen mit 6-monatlichem Applikationszyklus gaben häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (n=18) als keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen (n=13) an, der Zusammenhang von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und dem Applikationszyklus ist jedoch nicht signifikant ($p=0,799$). Als häufigste unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden Knochenschmerzen (n=9), Beschwerden des Magen-Darm-Trakts (n=6), grippale Infekte (n=6) und Fieber (n=5) berichtet. In n=4 Fällen (5,1%) kam es zur bisphosphonatassoziierten Kieferosteonekrose. Die Patientinnen mit Kieferosteonekrosen bekamen Zoledronsäure in n=2 Fällen in 4-wöchentlichem, und je n=1 Fall in 3-monatlichem und 6-monatlichem Intervall. In Bezug auf die Patientinnen-Compliance hat die Hälfte der Patientinnen die empfohlene Kontrolle des Zahnstatus vor Therapiebeginn zahnärztlich durchführen lassen. Die empfohlene Knochendichtemessung haben doppelt so viele Patientinnen durchgeführt wie nicht durchgeführt. 86,1% aller Patientinnen haben die Zoledronsäure-Infusion regelmäßig erhalten. Bei n=58 Patientinnen konnte unter der Therapie mit Zoledronsäure im untersuchten Zeitraum kein Progress verzeichnet werden. Zum Progress kam es bei n=17 Patientinnen. Dieser trat hauptsächlich durch Metastasen in Knochen (n=5), Leber (n=4), Lunge (n=4) und durch Lokalrezidive (n=2) in Erscheinung. Die Studie zeigt, dass die Anzahl der Patientinnen mit UAW durch Zoledronsäure größer ist, als diejenige ohne UAW. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen hängt von klinischen Faktoren wie z.B. dem Tumorstadium und dem Nodalstatus bei Erstdiagnose ab. UAW scheinen unabhängig vom Applikationszyklus von Zoledronsäure aufzutreten. Es gibt nur wenige

Studien, die sich mit dem Einsatz von Zoledronsäure bei Mammakarzinompatientinnen widmen, vor allem fehlen Erfahrungen zu den UAW in diesem Kollektiv.

Hervorzuheben sind folgende 4 Studien:

Im Jahr 2015 verglichen Gnant et al. in einer prospektiven, randomisierten Studie n=1803 Mammakarzinompatientinnen, die zusätzlich zu adjuvanter, endokriner Therapie Zoledronsäure bzw. keine Zoledronsäure erhalten haben [55].

Im Jahr 2014 wurden von Coleman et al. n=3360 Mammakarzinompatientinnen in der adjuvanten Therapie mit Zoledronsäure bzw. Placebo hinsichtlich des Outcomes untersucht [56].

Im Jahr 2010 verglichen Stopeck et al. in einer internationalen, prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie über 34 Monate n=2046 Patientinnen mit Mammakarzinom und mindestens einer Knochenmetastase, welche entweder mit Zoledronsäure oder Denosumab therapiert wurden [57].

Wang et al. haben im Jahr 2007 in einer retrospektiven Studie n=447 Patienten (davon n=81 Mammakarzinom-Patientinnen), welche zwischen Januar 2000 und Dezember 2005 im Massachusetts General Hospital mit den Bisphosphonaten Zoledronsäure und/oder Pamidronat behandelt wurden, auf die Inzidenz von Kieferosteonekrosen untersucht [58]. Ob hier ein adjuvantes, metastasiertes oder gemischtes Kollektiv vorlag ist unklar.

Hierbei sei anzumerken, dass sich die Patientenkollektive dieser Studien hinsichtlich adjuvanter und metastasierter Situation unterscheiden und unsere Studie ein gemischtes Kollektiv beschreibt.

Im Vergleich mit der Studie von Wang et al. mit n=81 Mammakarzinompatientinnen, hat unsere Untersuchung mit n=79 Mammakarzinompatientinnen ein nahezu gleich großes Patientinnenkollektiv [58]. Im Unterschied zu dieser Studie, in der die Patientinnen mit Pamidronat und/oder Zoledronsäure behandelt wurden, wurden in unsere Studie ausschließlich die mit Zoledronsäure behandelten Patientinnen eingeschlossen.

In der prospektiv randomisierten Studie von Gnant et al. wurden n=1803 Mammakarzinompatientinnen untersucht, welche alle endokrin therapiert wurden. N=900 Patientinnen erhielten zusätzlich Zoledronsäure [55].

In der prospektiv randomisierten Studie von Coleman et al. wurden n=3360 Mammakarzinompatientinnen untersucht. N=1681 Patientinnen erhielten Zoledronsäure [56].

In der prospektiv randomisierten Studie von Stopeck et al. wurden n=2046 Patientinnen mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen untersucht. N=1020 dieser Patientinnen wurden mit Zoledronsäure therapiert [57].

Interessant beim Vergleich von Studien ist der Beobachtungszeitraum (Follow-up) der Patientinnen. Das durchschnittliche Follow-up unserer Patientinnen betrug 29,7 Monate (Range: 1–74 Monate). Ein mit 34 Monaten ähnlich langes, durchschnittliches Follow-up ergab sich in der Studie von Stopeck et al. aus dem Jahr 2010 [57]. Das Follow-up der anderen Studien war länger als das unserer Studie. Bei Gnant et al. betrug das mediane Follow-up 94,4 Monate [55], bei Coleman et al. betrug das mediane Follow-up 84 Monate [56], bei Wang et al. war das Follow-up auf 72 Monate festgelegt [58].

Ein weiterer wichtiger Parameter ist das Alter bei der Erstdiagnose einer Tumorerkrankung. Das durchschnittliche Patientinnenalter von 52,7 Jahren bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms in unserer Studie, entspricht dem anderer Studien zum Thema Mammakarzinom (z.B. Maessen et al. mit 52,4 Jahren [59]). In den Studien von Gnant et al., Wang et al., Stopeck et al. und Coleman et al. wurden keine Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms angegeben.

In der Studie von Maessen et al. wurden n=192 Patientinnen mit Mammakarzinom untersucht. Allerdings wurden hier nur Patientinnen mit den Tumorstadien T1 (71,9%) bzw. T2 (29,1%) berücksichtigt. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der von uns untersuchten Patientinnen mit den Tumorstadien T1 und T2 lag bei 50,9 Jahren. Somit wurden die Tumore mit geringer Größe in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes im Durchschnitt 1,5 Jahre früher diagnostiziert als bei Maessen et al. Betrachtet man die Inzidenz des Mammakarzinoms bei Frauen im Jahr 2011 im Krebsregister Saarland, zeigt sich ein Erkrankungsgipfel im Alter von 70–74 Jahren (n=137), gefolgt von den Frauen im Alter von 60–64 Jahren (n=107) und 50–54 Jahren (n=104) [60]. Auffällig ist, dass der Erkrankungsgipfel in unserem Patientinnenkollektiv im Alter von 45–49 Jahren (n=19) gefolgt von 40–44 Jahren (n=15) liegt. Im Alter von 70–74 Jahren erfolgte lediglich bei n=5 Patientinnen die Erstdiagnose des Mammakarzinoms. Damit untersuchen und beschreiben wir ein verhältnismäßig junges Patientinnenkollektiv.

Betrachtet man die Informationen zum Primärtumor in unserem Kollektiv und in der internationalen Literatur, so fallen folgende Aspekte auf:

In unserem Patientinnenkollektiv waren die Tumorstadien bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms wie folgt verteilt: T1 32,9%, T2 36,7%, T3 6,3% und T4 12,7% der Patientinnen.

In der Studie von Coleman et al. lagen bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms folgende Tumorstadien vor: T1 32,2%, T2 50,6%, T3 13,6% und T4 3,5% der Patientinnen [56]. Ebenso wie in unserem Kollektiv hatte hier der Tumor bei Erstdiagnose am häufigsten das Stadium T2. In der Studie von Gnant et al. wurden eher Patientinnen mit frühen Stadien des Mammakarzinoms eingeschlossen. Die Patientinnen hatten das Tumorstadium T1 in 76,3% der Fälle und die Tumorstadien T2 und T3 zusammengefasst in 20,4% der Fälle [55].

Sowohl Stopeck et al. als auch Wang et al., gaben in ihren Studien keine Tumorstadien an und sind somit in ihren Angaben ungenauer.

Betrachtet man die Häufigkeit positiver Hormon- und Her2-Rezeptoren im Primärtumor bei Erstdiagnose, stimmen unsere Zahlen mit denen anderer Studien überein. 72,2% unserer Patientinnen wiesen bei Diagnosestellung positive Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren auf. Im Vergleich hierzu konnten bei 71,7% des Patientinnenkollektivs von Stopeck et al. [57] und 78,4% des Patientinnenkollektivs von Coleman et al. [56] positive Hormonrezeptoren im Primärtumor nachgewiesen werden.

Für die Studie von Gnant et al. waren positive Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren ein Einschlusskriterium, somit wiesen 100% der Patientinnen positive Hormonrezeptoren auf [55].

Der Her2-Rezeptor war in unserem Patientinnenkollektiv in 15,2% der Fälle und bei Stopeck et al. in 18,4% der Fälle positiv. Diese Zahlen entsprechen den aus der Literatur bekannten Raten bzgl. Hormon- und Her2-Rezeptorstatus.

Im Hinblick auf weitere onkologische Parameter, untersuchten wir die Differenzierungsgrade der Primärtumore. Diese waren in 2,5% gut, in 49,4% mäßig und in 31,6% der Fälle niedrig differenziert. In den Studien von Gnant et al., Wang et al., Stopeck et al. und Coleman et al. wurde nicht auf das Grading eingegangen. Auch hier liefert damit unsere Studie genauere Informationen zum Primärtumor.

In Bezug auf den Lymphknotenbefall zeigt sich ein großer Unterschied zu unseren Patientinnen. Während die Quote nodalnegativer Patientinnen bei Erstdiagnose in unserem Kollektiv 27,8% beträgt, lag die Quote in der Studie von Maessen et al. bei 73,4% [59]. Berücksichtigt man in unserer Studie ebenso ausschließlich die Patientinnen mit Tumorstadium 1 und 2 bei Erstdiagnose, steigt die Quote der nodalnegativen Patientinnen auf 38,2%. In der Studie von Gnant et al. lag die Quote der nodalnegativen Patientinnen bei 67,2% [55], allerdings wurden auch hier eher Patientinnen mit Mammakarzinom im frühen Stadium untersucht.

In der Studie von Coleman et al. lag die Quote der nodalnegativen Patientinnen bei 1,8% in der Zoledronsäure-Gruppe und bei 1,9% in der Kontrollgruppe [56]. Hierzu sei anzumerken,

dass die Einschlusskriterien in dieser Studie unter anderem ein positiver Nodalstatus oder ein Tumor mit dem Stadium T3 oder T4 waren.

Auffallend ist, dass das Patientinnenkollektiv von Maessen et al. in den Jahren 1984 bis 1992 brusterhaltend therapiert wurde, wohingegen unser Kollektiv im Zeitraum 1979 bis 2010 operiert wurde. Anzumerken sei an dieser Stelle, dass es in der operativen Therapie seit der Etablierung der Sentinel Node Biopsie (SNB) im Jahr 1993 einen methodischen Wechsel gab. Inwiefern dies jedoch Einfluss auf die unterschiedlichen Raten nodalpositiver bzw. nodalnegativer Patientinnen in den jeweiligen Studien hat, ist unklar. Die Sentinel-Node-Biopsie bei Mammakarzinomen wurde erstmals im Jahr 1993 in einer Studie von Krag et al. im Bundesstaat Vermont in den Vereinigten Staaten von Amerika beschrieben [61]. Die Validierung des Verfahrens erfolgte in Deutschland erst im Jahr 2003 durch eine multizentrische Studie von Kuehn et. al [62]. In einem Zitat aus dieser Studie heißt es: „Trotz aller Euphorie über die hohe Sensitivität der neuen Methode und der damit verbundenen Option auf eine Verbesserung der Lebensqualität von Mammakarzinom-Patientinnen darf nicht übersehen werden, dass die Reproduzierbarkeit der viel versprechenden Daten zur SNB nicht ohne weiteres vorausgesetzt und auf die breite Anwendung in der klinischen Routine übertragen werden kann“ [62]. Zwischenzeitlich ist dieses Verfahren als Standardverfahren in der operativen Therapie der Axilla beim frühen Mammakarzinom anzusehen.

2,5% unserer Patientinnen entwickelten unter Zoledronsäure-Therapie ein Lokalrezidiv, wobei in der Auswertung der Lokalrezidive auch Tumore der kontralateralen Mamma inbegriffen waren. Im Kollektiv von Gnant et al. entwickelten 4,2% der Patientinnen mit Zoledronsäure-Therapie ein Lokalrezidiv (kontralaterale Mamma mit eingerechnet) [55]. In der Studie von Coleman et al. entwickelten 2,9% der Patientinnen mit Zoledronsäure-Therapie ein Lokalrezidiv (kontralaterale Mamma mit eingerechnet) [56]. Bei Maessen et al. waren ebenso 4,2% der Patientinnen von einem Lokalrezidiv betroffen [59], allerdings wird nicht erwähnt ob der Tumorbefall der kontralateralen Mamma in dieser Quote inbegriffen ist. In der Studie von Gnant et al. kam es bei 2,8% der Patientinnen unter Zoledronsäure-Therapie und paralleler endokriner Therapie zu einem Lokalrezidiv [55], in unserem Kollektiv bei keiner der Patientinnen mit paralleler endokriner Therapie (2,5% ohne parallele endokrine Therapie). Somit entwickelte unser Kollektiv seltener Lokalrezidive unter Zoledronsäure-Therapie als die Kollektive der Vergleichsstudien.

Weder Gnant et al., Coleman et al. noch Maessen et al. zeigen auf, wie lange es nach der Erstdiagnose des Mammakarzinoms dauerte, bis sich ein Rezidiv entwickelte. Sowohl Stopeck et al. als auch Wang et al., machten in ihren Studien keine Angaben zur Häufigkeit

von Rezidiven. Damit ist die vorliegende Arbeit genauer was die Angaben zum Thema Lokalrezidive unter Bisphosphonattherapie im Beobachtungszeitraum angeht.

Da das Mammakarzinom sehr häufig zur Metastasierung neigt, wurde die Ausprägung von Fernmetastasen genauer untersucht. Insgesamt kam es bei 45,6% (n=36) Patientinnen unseres Kollektivs zur Ausbildung von Fernmetastasen, wobei unter laufender Zoledronsäure-Therapie lediglich 5,1% (n=4) Patientinnen Fernmetastasen an neuen Lokalisationen entwickelten. Die Lokalisationen der Metastasen decken sich mit den in der Literatur gefundenen Angaben: Wie sich bereits im Jahr 1950 in einer Studie von Abrams et al. zeigte, metastasieren Mammakarzinome hauptsächlich pulmonal (77%), ossär (73%) und hepatisch (61%) [63]. Unsere n=36 metastasierten Patientinnen wiesen zu 75,0% ossäre, 50,0% hepatische und zu 47,2% pulmonale Metastasen auf.

In der Studie von Stopeck et al. stellte die ossäre Metastasierung ein Einschlusskriterium dar. Es wurde nur zu Beginn der Studie aufgezeigt, welche Patientinnen zusätzliche Metastasen aufwiesen. Hier hatten 51,5% (n=525) der Patientinnen in der Zoledronsäure-Gruppe zusätzlich viszerale Metastasen. Hiervon wiesen 34,7% (n=182) hepatische Metastasen, 40,0% (n=210) pulmonale Metastasen und 70,3% (n=369) andere Metastasen auf [57]. Im Vergleich hierzu wiesen unsere n=27 (34,2%) Patientinnen mit ossären Metastasen am Ende des Follow-up zu 81,5% (n=22) auch viszerale Metastasen auf. Ebenso wie bei Stopeck et al. traten bei unseren multipel metastasierten Patientinnen zusätzlich zu den ossären Metastasen am häufigsten hepatische (55,6%, n=15) und pulmonale Metastasen (48,1%, n=13) auf. In der Studie von Gnant et al. entwickelten 6,4% der Patientinnen mit Zoledronsäure-Therapie und paralleler endokriner Therapie Fernmetastasen [55]. In unserem Patientinnenkollektiv entwickelten 2,5% der Patientinnen unter Zoledronsäure-Therapie und paralleler endokriner Therapie neue Fernmetastasen (ebenso 2,5% ohne parallele endokrine Therapie).

Somit waren in unserem Kollektiv neben den Lokalrezidiven auch die Fernmetastasen unter paralleler endokriner Therapie seltener vertreten als bei Gnant et al. An dieser Stelle ist anzumerken, dass in der Studie von Gnant et al. ein längeres Follow-up als in unserer Studie vorlag.

Die Mortalitätsrate unserer Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 21,5% und somit höher als z.B. bei Maessen et al. (8,9%) [59]. Dies erklärt sich nur teilweise durch die Tatsache, dass in unserem Kollektiv, zusätzlich zu den Tumorstadien T1 und T2 auch die Tumorstadien T3 und T4 mit aufgenommen wurden. Berücksichtigt man bei unseren Patientinnen nur diejenigen mit den Stadien T1 und T2, liegt die Mortalitätsrate bei 17,7%. In

der Studie von Gnant et al. lag die Mortalitätsrate am Ende des Follow-up in der Zoledronsäure-Gruppe bei 3,9% [55].

Der Vergleich dieser Zahlen ist allerdings kritisch zu bewerten, da aus den Studien von Maessen et al. und Gnant et al. nicht hervorgeht, welcher Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und dem Zeitpunkt des Todes lag. In unserer Studie sei selbstkritisch angemerkt, dass nur die Information über den Tod der Patientinnen gesammelt und nicht der genaue Zeitpunkt oder die genaue Todesursache ermittelt wurden.

80,9% der Patienten mit Zoledronsäure-Therapie bei Stopeck et al. wurden chemotherapeutisch behandelt [57]. Bei 95,5% der Patientinnen in der Studie von Coleman et al. wurde bei Studienbeginn eine chemotherapeutische Behandlung geplant [56]. In unserem Patientinnenkollektiv wurde nur bei 38,0% der Patientinnen eine Chemotherapie parallel zur Zoledronsäure-Therapie durchgeführt. Daher könnten in unserem Kollektiv die UAW von Zoledronsäure weniger durch eine parallele Chemotherapie beeinflusst und daher eher auf die Zoledronsäure-Therapie zurückzuführen sein. Sowohl Gnant et al. also auch Wang et al. machen in Ihrer Studie keine Aussage über eine Chemotherapie der Patienten.

57,0% unserer Patientinnen wurden parallel zu Zoledronsäure endokrin therapiert. In der Studie von Gnant et al. wurden alle Patientinnen endokrin therapiert, da positive Hormonrezeptoren ein Einschlusskriterium darstellten [55]. In den anderen Studien wurde ausschließlich eine endokrine Therapie vor Beginn der jeweiligen Studie festgehalten. So wurde bei Stopeck et al. in 71,4% der Fälle eine endokrine Therapie vor Studienbeginn durchgeführt [57]. In der Studie von Coleman et al. wurde zu Studienbeginn bei 78,5% der Patientinnen eine endokrine Therapie geplant [56]. Wieviele der Patientinnen zusätzlich zur Zoledronsäure-Therapie eine endokrine Therapie erhalten haben ist unklar. In der Studie von Wang et al. wurden keine Angaben über eine endokrine Therapie gemacht.

Eine denkbare Fehlerquelle in unserer Datenerhebung ist die Möglichkeit, dass die Frage nach einer endokrinen Therapie im Fragebogen von den Patientinnen falsch verstanden wurde oder sie sich nicht mehr daran erinnern konnten. So gibt es 15 Patientinnen in unserem Kollektiv, bei denen positive Östrogenrezeptoren und/oder Progesteronrezeptoren im Primärtumor nachgewiesen wurden und dennoch die Frage nach parallel zur Zoledronsäure-Therapie stattgefundenener endokriner Therapie verneint wurde. Es bleibt unklar, ob diese Patientinnen eine endokrine Therapie nicht erhalten, nicht eingenommen oder nicht angegeben haben.

Gnant et al. beschrieben in ihrer Studie aus dem Jahr 2015 durch die Therapie mit Zoledronsäure eine absolute Risikoreduktion von 3,4% in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben sowie von 2,2% in Bezug auf das Gesamtüberleben [55].

Die im Jahr 2014 von Coleman et al. durchgeführte Studie kommt zu dem Schluss, dass sich kein genereller Vorteil durch die zusätzliche adjuvante Zoledronsäure-Therapie bei Frauen mit Mammakarzinom im frühen Stadium ergibt [56]. Allerdings reduziere Zoledronsäure die Entwicklung von Knochenmetastasen und verbessere bei postmenopausalen Patientinnen das Outcome.

Coleman et al. veröffentlichten bereits im Jahr 2012 eine Studie mit n=1060 postmenopausalen, adjuvanten Mammakarzinompatientinnen, welche über 5 Jahre mit Letrozol behandelt wurden und zusätzlich entweder direkt oder verspätet mit Zoledronsäure therapiert wurden [64]. Hierbei wurde in der einen Gruppe direkt ab Studienbeginn alle 6 Monate Zoledronsäure i.v. verabreicht. Die andere Gruppe erhielt Zoledronsäure erst, wenn sich bei der Knochendichtemessung ein T-Wert < -2 zeigte, oder nach 36 Monaten eine nicht traumatische oder asymptomatische Fraktur diagnostiziert wurde. Es zeigte sich eine absolute Risikoreduktion von 3,6% für das krankheitsfreie Überleben in der Gruppe, welche direkt ab Studienbeginn Zoledronsäure erhalten hat.

Valachis et al. veröffentlichten im Jahr 2013 eine Metaanalyse von 15 verschiedenen Studien zur adjuvanten Zoledronsäure-Therapie bei Mammakarzinompatientinnen [65]. Das Ergebnis war eine Reduktion des Sterberisikos um 19% und eine Reduktion des Frakturrisikos um 21%.

Laut dem statistischen Bundesamt lag im Jahr 2009 der durchschnittliche BMI der saarländischen, weiblichen Bevölkerung bei $25,1 \text{ kg/m}^2$. Der durchschnittliche BMI der weiblichen Bevölkerung in ganz Deutschland lag im Jahr 2009 bei $24,9 \text{ kg/m}^2$ [66]. Wie in verschiedenen Studien herausgefunden wurde, erhöht sich das Risiko an Mammakarzinom zu erkranken mit steigendem BMI [67, 68]. In einer im Jahr 2000 von Bergström et al. durchgeführten Metaanalyse wurde geschätzt, dass das Risiko an Mammakarzinom zu erkranken pro BMI-Einheit (1 kg/m^2) über dem Normalbereich um 2% ansteigt [54]. Zu einem ähnlichen Schluss kam die Metaanalyse von Key et al. aus dem Jahr 2003, in der gezeigt wurde, dass Patientinnen mit einem BMI von $> 25 \text{ kg/m}^2$ in der Mammakarzinom-Gruppe häufiger vertreten waren als in der Kontrollgruppe ohne Mammakarzinom [69]. Die Quote der Patientinnen mit einem BMI von 25 kg/m^2 oder mehr, betrug 49,8% und deckte sich mit den 49,4% übergewichtiger Patientinnen in unserem Patientinnenkollektiv. Das Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut meldete für das Jahr 2009 in Bezug auf die Inzidenz des Mammakarzinoms bei Frauen in Deutschland 127,0 Fälle je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert) [70]. Die Inzidenz des Mammakarzinoms der saarländischen Frauen betrug im gleichen Jahr 121,8 Fälle je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert) [71]. Somit liegt zwar der BMI der weiblichen Bevölkerung des Saarlandes leicht über dem Durchschnitt

der Bundesrepublik Deutschland, die Inzidenz des Mammakarzinoms liegt allerdings unter dem Durchschnitt der Bundesrepublik Deutschland.

Aus der Therapieempfehlung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zur Osteoonkologie und Knochengesundheit aus dem Jahr 2015 sind folgende Empfehlungen für die adjuvante Bisphosphonattherapie zu entnehmen. Zur Verbesserung des Überlebens sollen (Empfehlungsgrad A) bei postmenopausalen Patientinnen Clodronate oder Aminobisphosphonate (wie Zoledronsäure) verabreicht werden. Bei prämenopausalen Patientinnen sollten (Empfehlungsgrad B) Clodronat oder Aminobisphosphonate verabreicht werden [72]. Der Evidenzlevel dieser Empfehlungen wird mit 1a angegeben, was bedeutet, dass wenigstens eine Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger, randomisiert kontrollierter Studien erfolgt ist.

Ein Fokus dieser Arbeit lag auf der Zoledronsäure-Therapie und den damit verbundenen UAW in Abhängigkeit vom Applikationszyklus. Ein weiterer Fokus lag auf der Patientinnencompliance. Alle unsere Patientinnen wurden mit Zoledronsäure 4 mg intravenös behandelt. Die Applikationszyklen waren zu 51,9% 6-monatlich, zu 29,1% 4-wöchentlich, in 7,6% der Fälle einmalig. Bei 11,4% der Patientinnen lag ein anderer Applikationszyklus vor (z.B. 12-wöchentlich, Wechsel von 6-monatlich zu 4-wöchentlich). In n=1 Fall wurde das Intervall von 6-monatlich auf 4-wöchentlich verkürzt, da die Patientin unter der Zoledronsäure-Therapie Fernmetastasen entwickelte. Die durchschnittliche Applikationsdauer von Zoledronsäure betrug 28,4 Monate (Range: 1-88 Monate).

Von 38,0% unserer Patientinnen sind UAW durch Zoledronsäure aufgetreten. Diese traten auf in Form von Knochenschmerzen (11,4%), Beschwerden des Magen-Darm-Trakts wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe (7,6%), grippale Infekte (7,6%), Fieber (6,3%), Kieferosteonekrosen (5,1%), Muskelschmerzen und Taubheitsgefühle (je 2,5%), Arthralgien, Elektrolytverschiebungen oder Ganzkörperschmerz (je 1,3%).

In der Studie von Stopeck et al. wurden, ebenso wie bei uns, die UAW von Zoledronsäure untersucht. Bei n=1013 der n=1020 Patientinnen in der Zoledronsäure-Gruppe lagen Angaben zu UAW vor. Die Patientinnen erhielten 4 mg Zoledronsäure alle 4 Wochen. 97,2% der n=1013 Patientinnen hatten unter der Zoledronsäure-Therapie UAW. Diese traten auf in Form von Knochenschmerzen (23,5%), Übelkeit (37,9%), Erbrechen (23,5%), Diarrhoe (20,4%), Fieber (24,4%), Kieferosteonekrosen (1,4%) und Arthralgien (28,7%) [57]. Somit traten UAW durch Zoledronsäure in unserem Kollektiv deutlich seltener auf als im Kollektiv von Stopeck et al.

Hierzu ist allerdings anzumerken, dass die Studie von Stopeck et al. prospektiv gestaltet wurde und somit die Datenlage besser war.

Eidtmann et al. verglichen in einer Studie im Jahr 2010 postmenopausale, adjuvante Mammakarzinom-Patientinnen, welche 4 mg Zoledronsäure im Abstand von 6 Monaten bekamen (Immediate-Gruppe) mit solchen, die Zoledronsäure erst ab einem T-Score von < 2, oder nach einer Fraktur erhielten (Delayed-Gruppe) [73].

Die Patientinnen in der Immediate-Gruppe entwickelten zu 15,3% Knochenschmerzen (Delayed: 10,1), 8,8% Übelkeit (Delayed: 7,8%), 14,9% Fieber (Delayed 2,8%) und 42,2% Arthralgien (Delayed: 40,7%). In den Studien von Gnant et al., Coleman et al. und Wang et al. wurde nicht differenziert auf die UAW der Zoledronsäure-Therapie eingegangen.

Generell muss zu den UAW von Zoledronsäure angemerkt werden, dass die UAW nicht immer zweifelsfrei auf die Zoledronsäure-Therapie zurückgeführt werden können. Ein Beispiel wären Übelkeit und Erbrechen, welche unter Zoledronsäure-Therapie auftreten können, allerdings auch häufig unter Chemotherapie auftreten. Wurden nun Patientinnen zeitgleich mit Zoledronsäure und Chemotherapie behandelt, ist es schwer den genauen Auslöser für die Beschwerden zu ermitteln. Ferner können sowohl zusätzlich eingenommene Medikamente, Lebensgewohnheiten als auch die Konstitution der Patientinnen die Symptomatik beeinflussen.

Die besonders schwerwiegende UAW der Kieferosteonekrose wurde in dieser Arbeit genauer untersucht. Unser Patientinnenkollektiv entwickelte in 5,1% der Fälle (n=4 Patientinnen) Kieferosteonekrosen. In der Studie von Stopeck et al. waren 1,4% der Patienten von Kieferosteonekrosen betroffen [57]. Bei Coleman et al. traten bestätigte Kieferosteonekrosen in der Zoledronsäure-Gruppe bei 1,5% der Patientinnen auf. Ein Verdacht auf Kieferosteonekrosen lag in der Zoledronsäure-Gruppe bei 0,4% der Patientinnen vor. In der Kontrollgruppe gab es weder den Verdacht, noch einen bestätigten Fall von Kieferosteonekrosen [56]. In der Metaanalyse von Valachis et al. wiesen 0,5% der Patientinnen Kieferosteonekrosen auf [65]. In der Studie von Gnant et al. trat bei keiner der Patientinnen eine bestätigte Kieferosteonekrose auf [55]. In der Studie von Eidtmann et al. entwickelten 0,4% der Patienten in der Immediate-Gruppe Kieferosteonekrosen. In der Delayed-Gruppe traten keine Kieferosteonekrosen auf [73]. In der Studie von Wang et al. entwickelten 2,5% der Patientinnen mit Mammakarzinom Kieferosteonekrosen [58].

Die UAW Kieferosteonekrose wurde im Jahr 2007 von Ortega et al. anhand von 52 Patienten mit Prostatakarzinom und ossären Metastasen, welche 3- bzw. 4-wöchentlich 4 mg Zoledronsäure intravenös erhielten, untersucht [74]. In der Studie wurde herausgefunden, dass während des 7-monatlichen Follow-up n=6 (11,5%) der n=52 Patienten Kieferosteonekrosen entwickelten. Allerdings wurden bei allen n=6 Patienten Faktoren

ermittelt, welche die Entstehung von Kieferosteonekrosen fördern. Bei n=3 dieser Patienten war eine Zahnextraktion vorangegangen. Ob diese vor oder nach Beginn der Zoledronsäure-Therapie erfolgte, wird nicht genauer beschrieben. Bei n=3 Patienten entstand die Kieferosteonekrose am Knochen unter einer künstlichen Zahnprothese und somit in einem Bereich, der chronisch mechanischer Belastung ausgesetzt war.

Marx et al. verglichen in einer Studie aus dem Jahr 2005 Patienten mit Kieferosteonekrose, welche mit unterschiedlichen Bisphosphonaten therapiert wurden [75]. Die Studie zeigt, dass die Patienten mit Kieferosteonekrose am häufigsten (40,3%) mit Zoledronsäure behandelt wurden. Die durchschnittliche Applikationsdauer von Zoledronsäure bis zum Auftreten einer Kieferosteonekrose betrug 9,4 Monate. Unsere n=4 Patientinnen mit Kieferosteonekrose bekamen im Durchschnitt 31,5 Monate (Range: 5–58 Monate) Zoledronsäure, bis die Therapie wegen des Auftretens der Kieferosteonekrose beendet wurde. Somit wurden unsere Patientinnen deutlich länger mit Zoledronsäure behandelt bevor sich eine Kieferosteonekrose entwickelte. Insgesamt wurden unsere n=4 Patientinnen mit Kieferosteonekrose durchschnittlich 3,1 Monate länger mit Zoledronsäure behandelt als unser restliches Gesamtkollektiv. Die Kieferosteonekrose stellte bei allen n=4 Patientinnen die einzige UAW von Zoledronsäure dar.

Die AGO hat eine aktuelle Empfehlung zur Vermeidung von Kieferosteonekrosen veröffentlicht [72]. Hier wird empfohlen, unter Bisphosphonattherapie elektive Zahnbehandlungen mit Manipulation am Kieferknochen zu vermeiden. Ist ein solcher Eingriff unabdingbar, sollte eine prophylaktische Antibiotikatherapie durchgeführt werden. Wenn möglich, sollte eine Zahnsanierung bereits vor dem Beginn einer Bisphosphonattherapie durchgeführt werden. Ferner sollten die Patientinnen über das Risiko einer Kieferosteonekrose und deren Frühsymptome aufgeklärt werden. Wenn bei den Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Kieferosteonekrosen besteht, sollten Bisphosphonate oral verabreicht werden. Auch der Lebensstil der Patientinnen kann das Auftreten von Kieferosteonekrosen beeinflussen. So sollten die Patientinnen nur mäßig Alkohol konsumieren, auf Nikotin gänzlich verzichten und auf eine gute Zahnhygiene achten. Generell wird Patientinnen, welche Zoledronsäure erhalten sollen empfohlen, vor dem Beginn der Zoledronsäure-Therapie den Zahnstatus zahnärztlich kontrollieren zu lassen. Wie in einigen Studien herausgefunden wurde, sind die Hauptauslöser für Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonattherapie Zahnextraktionen und andere kieferchirurgische Eingriffe [76-79]. Deshalb sollten Zahnbehandlungen vor dem Beginn der Bisphosphonattherapie durchgeführt und zusätzlich auf eine optimale Mundgesundheit geachtet werden [75, 79].

N=25 Patientinnen (31,6%) aus unserem Kollektiv haben ihren Zahnstatus vor der Therapie mit Zoledronsäure kontrollieren lassen, n=25 Patientinnen (31,6%) kamen dieser Empfehlung nicht nach und von n=29 Patientinnen (36,7%) fehlen Angaben hierzu. Obwohl

allen Patientinnen eine Kontrolle des Zahnstatus vor Therapiebeginn mit Zoledronsäure empfohlen wurde, führten lediglich 50% der Patientinnen, von denen Informationen hierzu vorlagen, diese Untersuchung durch.

Von den n=4 Patientinnen mit Kieferosteonekrose aus unserem Kollektiv haben n=2 vor der Zoledronsäure-Therapie ihren Zahnstatus kontrollieren lassen, n=1 Patientin hat die Kontrolle des Zahnstatus im Fragebogen verneint und bei n=1 Patientin konnte aufgrund ihres Todes darüber keine Information eingeholt werden. Hierzu sei selbstkritisch anzumerken, dass zu unserem Kollektiv keine Informationen darüber vorlagen, ob während der Zoledronsäure-Therapie kieferchirurgische Eingriffe oder Zahnextraktionen erfolgten.

Ebenso wie die Kontrolle des Zahnstatus und die gegebenenfalls notwendige Zahnsanierung, wird Patientinnen mit Mammakarzinom empfohlen, die Knochendichte kontrollieren zu lassen. Mammakarzinom-Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko an Osteoporose zu erkranken. Standardtherapien bei Mammakarzinom wie die adjuvante Chemotherapie oder endokrine Therapie können die Knochendichte verringern und das Risiko für Osteoporose erhöhen. Zudem erhöht die adjuvante Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen das Risiko für eine ovarielle Dysfunktion, was mit einer beschleunigten Abnahme der Knochendichte in Verbindung gebracht wird [80].

Bei n=34 Patientinnen (43,0%) unseres Kollektivs wurde eine Knochendichtemessung durchgeführt, n=17 Patientinnen (21,5%) sind dieser Empfehlung nicht nachgekommen und von n=28 der Patientinnen (35,4%) fehlten Angaben hierzu. Von den n=4 Patientinnen mit Kieferosteonekrose wurde die Knochendichtemessung bei n=2 Patientinnen durchgeführt, bei n=1 Patientin erfolgte keine Knochendichtemessung und bei n=1 Patientin war dieser Parameter unbekannt. N=1 Patientin mit Kieferosteonekrose und durchgeführter Knochendichtemessung wies laut Fragebogen eine „normale“ Knochendichte auf, bei n=1 Patientin wurde ein T-Wert von -1,6 ermittelt, was definitionsgemäß in den Bereich der Osteopenie fällt. Inwiefern eine Korrelation zwischen Osteoporose und manifester Kieferosteonekrose vorliegt ist bis dato unbekannt.

Des Weiteren wurde ermittelt, ob die Patientinnen die Zoledronsäure-Infusion regelmäßig erhielten. N=68 (86,1%) Patientinnen erhielten die Infusionen regelmäßig. Bei n=6 (7,6%) Patientinnen erfolgte die Infusion lediglich einmalig. Von n=2 dieser n=6 Patientinnen lagen Informationen über UAW von Zoledronsäure vor und in beiden Fällen wurde über Knochenschmerzen bzw. starke Knochenschmerzen geklagt. Diese UAW könnten evtl. für den Therapieabbruch ursächlich gewesen sein. Einen weiteren Grund könnte die Selbstbeteiligung der Patientinnen an den Therapiekosten darstellen. Bei n=5 (6,3%) Patientinnen wurde die Infusion nicht regelmäßig durchgeführt. Soweit bekannt, hat keine dieser Patientinnen den Zahnstatus zahnärztlich kontrollieren lassen, eine Knochendichtemessung wurde in n=2 Fällen durchgeführt. Von n=1 Patientin wurden

Taubheitsgefühle in den Händen angegeben. Die Tatsache, dass die meisten Patientinnen die Infusionsgabe im AOZ regelmäßig durchführen ließen, könnte damit zusammenhängen, dass hier feste Termine vergeben werden und die Patienten gegebenenfalls kontaktiert werden, wenn sie nicht zum vereinbarten Termin erscheinen.

Die Untersuchung bezüglich der Kontrolle des Zahnstatus, der durchgeführten Knochendichtemessung und des regelmäßigen Erhalts der Infusionen, kann Hinweise auf die Compliance der Patientinnen geben. Nur bei n=12 Patientinnen (15,2%) wurden die ärztlichen Empfehlungen in Bezug auf alle diese drei Punkte befolgt. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass nur in n=32 Fällen (40,5%) komplette Datensätze zu diesen Parametern vorlagen. Bei n=16 Patientinnen (20,3%) wurden weder eine Knochendichtemessung noch eine zahnärztliche Kontrolle des Zahnstatus durchgeführt. Allerdings erhielt jede dieser n=16 Patientinnen die Zoledronsäure-Infusionen regelmäßig.

Es existieren keine weiteren Studien, welche untersuchen, ob die Empfehlungen zur zahnärztlichen Kontrolle und zur Knochendichtemessung von Patientinnen mit Zoledronsäure-Therapie in Deutschland befolgt werden. Ebenso wenig wurde bisher die Regelmäßigkeit der Zoledronsäure-Therapie oder die Ausprägung von UAW in Abhängigkeit weiterer Faktoren untersucht. In unserer Arbeit haben wir die Auswirkungen von Applikationszyklus, paralleler Chemotherapie, paralleler endokriner Therapie, Tumorstadien, Lymphknotenbefall, Metastasierung, Grading, Hormonrezeptor- und Her2-Rezeptorstatus sowie BMI auf die Häufigkeit der UAW untersucht. Daher liefert unsere Studie deutlich mehr Daten zu den beschriebenen Aspekten als vergleichbare Studien.

Trotz der Vorteile, die das Medikament Zoledronsäure bietet, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es in der Zukunft von anderen, wirksameren oder besser verträglichen Medikamenten abgelöst wird.

Wie in der Studie von Stopeck et al. gezeigt wurde, bietet der monoklonale Antikörper Denosumab gewisse Vorteile gegenüber dem Bisphosphonat Zoledronsäure. So wurde herausgefunden, dass Denosumab das Risiko skelettbezogener Komplikationen bei Patientinnen mit Mammakarzinom und ossären Metastasen gegenüber Zoledronsäure signifikant reduzieren konnte [57]. Bei den weniger schweren UAW wie z.B. Fieber, Knochenschmerzen, Arthralgien, Anämien und Verdauungsstörungen war Denosumab überlegen. Das Auftreten multipler, skelettbezogener Komplikationen konnte durch Denosumab gegenüber Zoledronsäure um 23% gesenkt werden. Allerdings gab es in Bezug auf das Gesamtüberleben, den Progress der Erkrankung und das Auftreten schwerer UAW, die lebensbedrohlich waren oder eine Hospitalisierung erforderten, keine signifikanten Unterschiede zwischen Denosumab und Zoledronsäure. Kieferosteonekrosen sind unter

Denosumab-Therapie sogar häufiger aufgetreten (2,0%) als unter Zoledronsäure-Therapie (1,4%).

Ob Denosumab künftig Zoledronsäure für die Therapie von skelettbezogenen Komplikationen bei Patientinnen mit Mammakarzinom ablösen kann, lässt sich derzeit noch nicht abschließend beurteilen. Hierfür sind weitere Studien zu dieser Thematik von Nöten.

Bei der Durchführung retrospektiv statistischer Studien gibt es einige Schwachstellen, auf welche im Folgenden näher eingegangen werden soll. Ein Problem bei der Datenerhebung sind unvollständige oder fehlerhaft dokumentierte Datensätze. In Hinblick auf die Unvollständigkeit besteht, wie auch in unserer Studie angewandt, die Möglichkeit mittels Fragebögen weitere Daten einzuholen. Ein Nachteil hierbei ist, dass man nicht an alle Patientinnen Fragebögen verschicken kann, da zum Beispiel ein Teil des Patientenkollektivs bereits verstorben ist. Aber auch, wenn man einen Fragebogen verschickt hat, kann es sein, dass die dadurch gewonnenen Daten fehlerhaft oder unvollständig sind. Es ist möglich, dass Patienten die gestellten Fragen nicht richtig verstehen und diese deshalb nicht oder falsch beantworten. In unserem Fall wurde im Anschreiben darauf hingewiesen, dass die Möglichkeit besteht für eventuelle Rückfragen unter der von uns angegebenen Telefonnummer anzurufen. Das schließt natürlich nicht aus, dass es Patientinnen gab, welche trotz Unklarheiten nicht angerufen haben und deshalb Fragen falsch oder unzureichend beantwortet haben. Weiterhin ist die korrekte Beantwortung von Fragen auch immer an persönliche Erinnerungen gebunden, was eine weitere Fehlerquelle darstellt. Es stellt sich hier beispielsweise die Frage, ob sich die Patientinnen bei der Beantwortung der Frage nach den UAW durch Zoledronsäure nicht an ein anderes Medikament erinnert haben. Des Weiteren ist es eventuell schwer, die UAW eines Medikamentes diesem direkt zuzuordnen.

Eine Ursache für Fehler in den Rückschlüssen durch Datenerhebungen sind sogenannte Störfaktoren. Hierbei handelt es sich um eine Variable, welche den Effekt eines Zusammenhangs verzerren kann. In unserer Studie wäre das zum Beispiel das Auftreten einer Kieferosteonekrose in Zusammenhang mit der Zoledronsäure-Therapie. Ein Störfaktor wäre in diesem Fall zum Beispiel die Tatsache, ob eine Patientin raucht oder nicht. Wie in einer Studie von Johnson et al. im Jahr 2000 herausgefunden wurde, haben rauchende Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko Kieferosteonekrosen zu entwickeln [81]. Dieser Parameter wurde in unserer Datenerhebung allerdings nicht abgefragt und konnte somit nicht berücksichtigt werden. So gibt es eine Vielzahl möglicher Störfaktoren, welche zu falschen Rückschlüssen bezüglich eines Kausalzusammenhangs führen können.

Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass in unserer Studie mehr Patientinnen UAW durch Zoledronsäure hatten als keine UAW. Die Häufigkeit der UAW war signifikant abhängig vom Tumorstadium und dem Nodalstatus. N=4 Patientinnen entwickelten Kieferosteonekrosen, Von den n=4 Patientinnen mit Kieferosteonekrosen erhielten n=2 Patientinnen Zoledronsäure 4-wöchentlich, n=1 Patientin 3-monatlich und n=1 Patientin 6-monatlich. Die häufigsten UAW hatten Patientinnen mit dem Tumorstadium 1, nodalpositiven Tumoren und Patientinnen ohne Fernmetastasen. Sowohl das Grading, der Hormonrezeptor- als auch der Her2-Rezeptorstatus scheinen keinen Einfluss auf die Häufigkeit von UAW zu haben. Die Mehrzahl der Patientinnen hatte unter Zoledronsäure-Therapie keinen Progress (n=58 Patientinnen ohne Progress, n=17 Patientinnen mit Progress). Es existieren keine weiteren Studien, welche untersuchen, ob die Empfehlungen zur zahnärztlichen Kontrolle und zur Knochendichtemessung von Patientinnen mit Zoledronsäure-Therapie in Deutschland befolgt werden. Ebenso wenig wurde bisher die Regelmäßigkeit der Zoledronsäure-Therapie untersucht. Das war ein Grund, sich in unserer Arbeit näher auch mit dieser Thematik zu beschäftigen. 31,6% der Patientinnen haben den Zahnstatus vor der Therapie mit Zoledronsäure kontrollieren lassen und die gleiche Anzahl an Patientinnen folgte dieser Empfehlung nicht. Eine Knochendichtemessung wurde bei 43,0% der Patientinnen durchgeführt. In Bezug auf die Regelmäßigkeit der Infusionsgabe wurden bei 86,1% der Patientinnen die vorgegebenen Applikationszyklen eingehalten. Eine einmalige Infusion erhielten nur 7,6% der Patientinnen. Unsere Patientinnen klagten zu 38,0% über UAW während der Zoledronsäure-Therapie, in der Literatur waren es bis zu 97,2%. Damit ist die Rate an UAW in unserem Kollektiv vergleichsweise gering.

Ob und inwiefern der Nutzen einer Zoledronsäure-Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom die UAW rechtfertigen, sollte durch weitere Studien eruiert und kritisch betrachtet werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Menshutkin, N., *Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure*. Justus Liebig's Annalen der Chemie, 1865. 133(3): p. 317-320.
2. Fleisch, H., *The role of bisphosphonates in breast cancer: Development of bisphosphonates*. Breast Cancer Res, 2001. 4(1): p. 30-34.
3. Fleisch, H., et al., *The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo*. Calcified Tissue International, 1968. 2: p. 10-10.
4. Fleisch, H., R. Russell, and F. Straumann, *Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis*. 1966.
5. Fleisch, H., et al., *Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo*. Science, 1969. 165(3899): p. 1262-1264.
6. Bartl, R.v.T., Emmo; Bartl, Christoph, *Bisphosphonat-Manual: Wirkungen - Indikationen - Strategien*. Vol. 2. 2005, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. 299.
7. Monkkonen, H., et al., *A new endogenous ATP analog (Apppl) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates*. Br J Pharmacol, 2006. 147(4): p. 437-45.
8. Juhasz-Böss, I., et al., *Pathophysiology of bone remodelling and current therapeutic approaches*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2012. 72(6): p. 502.
9. Gertz, B., et al., *Clinical pharmacology of alendronate sodium*. Osteoporosis International, 1993. 3(3): p. 13-16.
10. Muratore, M., et al., *Clinical utility of clodronate in the prevention and management of osteoporosis in patients intolerant of oral bisphosphonates*. Drug Des Devel Ther, 2011. 5: p. 445-54.
11. Selander, K.S., et al., *Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages*. Molecular pharmacology, 1996. 50(5): p. 1127-1138.
12. Fleisch, H., *Development of bisphosphonates*. Breast Cancer Res, 2002. 4(1): p. 30-4.
13. Newcomb, P.A., A. Trentham-Dietz, and J.M. Hampton, *Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk*. Br J Cancer, 2010. 102(5): p. 799-802.
14. Rogers, T.L. and I. Holen, *Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonates*. J Transl Med, 2011. 9: p. 177.

15. Bartl, R., E. von Tresckow, and C. Bartl, *Bisphosphonate*. Bisphosphonat-Manual: Wirkungen—Indikationen—Strategien, 2006: p. 41-93.
16. Hoff, A., et al. *Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy*. in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2006.
17. Markowitz, G.S., et al., *Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa)*. *Kidney international*, 2003. 64(1): p. 281-289.
18. Scriba, G.K., *Bisphosphonate im Überblick*. *Pharmazie in unserer Zeit*, 2000. 29(1): p. 50-56.
19. Body, J., et al., *A Dose-Finding Study of Zoledronate in Hypercalcemic Cancer Patients*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1999. 14(9): p. 1557-1561.
20. Fachinformation Zometa®. 4 mg/100 ml. Stand Oktober 2013. Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg. [Zulassungsnummern: EU/1/01/176/007-009].
21. Ibrahim, A., et al., *Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases*. *Clinical cancer research*, 2003. 9(7): p. 2394-2399.
22. Senaratne, S., et al., *Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines*. *British journal of cancer*, 2000. 82(8): p. 1459.
23. McClung, M.R., et al., *Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density*. *New England Journal of Medicine*, 2006. 354(8): p. 821-831.
24. Huang, L., et al., *Tumour cells produce receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) in skeletal metastases*. *Journal of clinical pathology*, 2002. 55(11): p. 877-878.
25. Fachinformation Prolia®. 60 mg/ml. Stand: Mai 2016. Amgen Europe B.V. [Zulassungsnummern: EU/1/10/618/001, EU/1/10/618/002, EU/1/10/618/003].
26. Fachinformation Xgeva®. 70 mg/ml. Stand: November 2015. Amgen Europe B.V. [Zulassungsnummern: EU/1/11/703/001, EU/1/11/703/002, EU/1/11/703/003].
27. Breckwoldt, M.K., Manfred; Pfeleiderer, Albrecht, *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2008.
28. Diedrich, K.H., Wolfgang; Jonat, Walter; Schultze-Mosgau, Askan; Schneider, Klaus-Theo; Weiss, Jürgen, *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Vol. 2. 2007.
29. Kiechle, M.P.D.m., *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Vol. 1. 2007. 658.
30. Statistisches Bundesamt, *Statistisches Jahrbuch 2015*. Oktober 2015, Statistisches Bundesamt: Wiesbaden. p. 130.
31. Kreienberg, R., et al., *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*, 2013. 10(03): p. 164-192.
32. Bardou, V.-J., et al., *Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two*

- large breast cancer databases*. Journal of Clinical Oncology, 2003. 21(10): p. 1973-1979.
33. Slamon, D.J., et al., *Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene*. Science, 1987. 235(4785): p. 177-182.
34. Tandon, A.K., et al., *HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 1989. 7(8): p. 1120-1128.
35. Yarden, Y. and M.X. Sliwkowski, *Untangling the ErbB signalling network*. Nature reviews Molecular cell biology, 2001. 2(2): p. 127-137.
36. Dent, R., et al., *Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence*. Clinical cancer research, 2007. 13(15): p. 4429-4434.
37. Stauber, T.W.M., *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2007: Thieme.
38. Vetter, M., E.J. Kantelhardt, and C. Thomssen, *Prognose beim Mammakarzinom*. Deutsche Zeitschrift für Onkologie, 2012. 44(01): p. 17-25.
39. Weiss, R.B., et al., *Natural History of More Than 20 Years of Node-Positive Primary Breast Carcinoma Treated With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy: A Study by the Cancer and Leukemia Group B*. Journal of Clinical Oncology, 2003. 21(9): p. 1825-1835.
40. Mexico, N. and A. Utah, *Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases*. Cancer, 1989. 63: p. 181-187.
41. Elston, C. and I. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. Histopathology, 1991. 19(5): p. 403-410.
42. Schoppmann, S.F., et al., *Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer*. Annals of surgery, 2004. 240(2): p. 306.
43. Thürlimann, B. and H.J. Senn, *Konsensusmeeting der 9th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer (St. Gallen, 26.–29. Januar 2005)*. Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau, 2005. 45(3): p. 143-146.
44. Borst, M. and J. Ingold, *Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast*. Surgery, 1993. 114(4): p. 637.
45. Harris, M., et al., *A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast*. British journal of cancer, 1984. 50(1): p. 23.
46. Jain, S., et al., *Patterns of metastatic breast cancer in relation to histological type*. European Journal of Cancer, 1993. 29(15): p. 2155-2157.

47. Sastre-Garau, X., et al., *Infiltrating lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns*. *Cancer*, 1998. 77(1): p. 113-120.
48. Silverstein, M.J., et al., *Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma?* *Cancer*, 2006. 73(6): p. 1673-1677.
49. Toikkanen, S. and L. Pylkkä, *Invasive lobular carcinoma of the breast has better short-and long-term survival than invasive ductal carcinoma*. *British journal of cancer*, 1997. 76(9): p. 1234.
50. Fisher, B., et al., *Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 1983. 1(4): p. 227-241.
51. Bauer, K.R., et al., *Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype*. *Cancer*, 2007. 109(9): p. 1721-1728.
52. Nixon, A.J., et al., *Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 1994. 12(5): p. 888-894.
53. World Health Organization, *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 2000: World Health Organization.
54. Bergström, A., et al., *Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe*. *International journal of cancer*, 2000. 91(3): p. 421-430.
55. Gnant, M., et al., *Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12*. *Annals of Oncology*, 2015. 26(2): p. 313-320.
56. Coleman, R., et al., *Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*, 2014. 15(9): p. 997-1006.
57. Stopeck, A.T., et al., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(35): p. 5132-5139.
58. Wang, E.P., et al., *Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2007. 65(7): p. 1328-1331.
59. Maessen, D., M. Flentje, and U. Weischedel, *Kosmetische Ergebnisse der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms*. *Strahlentherapie und Onkologie*, 1998. 174(5): p. 251-256.

60. Krebsregister Saarland. Available from:
<http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [Zugegriffen am 17.09.2016].
61. Krag, D., et al., *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe*. *Surgical oncology*, 1993. 2(6): p. 335-340.
62. Kühn, T., et al., *Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom*. *Der Onkologe*, 2003. 9(9): p. 1011-1016.
63. ABRAMS, H., R. SPIRO, and N. GOLDSTEIN, *Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases*. *Cancer*, 1950. 3(1): p. 74.
64. Coleman, R., et al., *Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results*. *Annals of Oncology*, 2012: p. mds277.
65. Valachis, A., et al., *Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. *The Oncologist*, 2013. 18(4): p. 353-361.
66. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung [Zugegriffen am 17.09.2016]
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile].
67. Van Den Brandt, P.A., et al., *Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk*. *American Journal of Epidemiology*, 2000. 152(6): p. 514-527.
68. Feigelson, H.S., et al., *Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study*. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2004. 13(2): p. 220-224.
69. Key, T., et al., *Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. 95(16): p. 1218.
70. Zentrum für Krebsregisterdaten.
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no.de.html Stand 17.12.2015 [Zugegriffen am 17.09.2016].
71. Epidemiologisches Krebsregister Saarland.
<http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [Zugegriffen am 17.09.2016].

72. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) (2015) Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs.; www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf [Zugegriffen am 15.09.2015].
73. Eidtmann, H., et al., *Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study.* Annals of Oncology, 2010. 21(11): p. 2188-2194.
74. Ortega, C., et al., *Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis.* Acta Oncologica, 2007. 46(5): p. 664-668.
75. Marx, R.E., et al., *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment.* Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2005. 63(11): p. 1567-1575.
76. Mavrokokki, T., et al., *Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia.* Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2007. 65(3): p. 415-423.
77. Scully, C., C. Madrid, and J. Bagan, *Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy.* Implant dentistry, 2006. 15(3): p. 212.
78. KHAN, A.A., et al., *Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw.* the Journal of Rheumatology, 2008. 35(7): p. 1391-1397.
79. Weitzman, R., et al., *Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients—May 2006.* Critical reviews in oncology/hematology, 2007. 62(2): p. 148-152.
80. Ramaswamy, B. and C.L. Shapiro. *Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer.* in *Seminars in oncology.* 2003.
81. Johnson, K.C., J. Hu, and Y. Mao, *Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994–97.* Cancer Causes and Control, 2000. 11(3): p. 211-221.

Anhang

Schreiben an die Patientinnen

Sehr geehrte Frau (Name der Patientin)

Homburg, (Datum)

im Anhang schicke ich Ihnen, wie bereits telefonisch besprochen, den Fragebogen zur ZOMETA®-Studie.

Das Ausfüllen dieses Fragebogens ist **freiwillig und einmalig!**

Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich ausgewertet und in der Studie ausschließlich anonymisiert auftreten.

Bitte schicken Sie den Fragebogen wenn möglich bis zum 31.5.2012 mit Hilfe des vorfrankierten Rücksendeumschlags an mich zurück.

Sollten Sie Fragen bezüglich des Ausfüllens haben, können Sie mich gerne unter folgender Telefonnummer anrufen: xxxx/xxxxxxx.

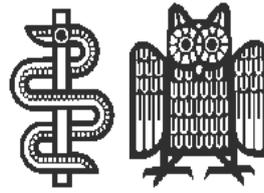
Ich bedanke mich herzlich für Ihre Mithilfe!

Mit freundlichen Grüßen,

Heiko Becker
Doktorand Gynäkologie
Universitätsklinikum Homburg

Dr. Juhasz-Böss
Oberarzt Gynäkologie
Universitätsklinikum Homburg

Fragebogen zur Datengewinnung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

Direktor: Prof. Dr. E.-F. Solomayer

Fragebogen ZOMETA®:

Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil von ZOMETA® bei Patientinnen mit Brustkrebs mit und ohne Knochenmetastasen

Nr.:

1) Erfolgte die ZOMETA® -Infusion regelmäßig?

- Ja
- Nein

2) In welchen Abständen erfolgte die ZOMETA® -Infusion?

- 4-wöchentlich
- 6-monatlich

3) Wann wurde die Therapie mit ZOMETA® begonnen?

Monat: _____ Jahr: _____

4) Wann wurde die Therapie mit ZOMETA® beendet?

Monat: _____ Jahr: _____

Die Therapie läuft noch

5) Wurde im Zeitraum der ZOMETA® -Therapie eine Chemotherapie durchgeführt?

Ja, mit folgendem Chemotherapeutikum:

Nein

6) Sind im Rahmen der Chemotherapie Nebenwirkungen aufgetreten?

Ja, folgende:

Nein

7) Wurde im Zeitraum der ZOMETA® -Therapie eine endokrine Therapie durchgeführt?

Ja, mit folgendem Medikament:

Nein

8) Ist Ihre Erkrankung im Zeitraum der ZOMETA® -Therapie fortgeschritten?

Ja, in folgender Hinsicht:

Nein

9) Nur falls Frage 8 mit „Ja“ beantwortet wurde: Wurde ZOMETA® weiterhin verabreicht?

Ja

Nein

10) Inwiefern sind unerwünschte Nebenwirkungen unter ZOMETA® aufgetreten?

Magen-Darm-Trakt

Nieren oder Harnwege

Elektrolytverschiebungen (Calcium etc.)

Grippale Infekte

Sonstige: _____

Keine

11) Ist vor Therapiebeginn mit ZOMETA® der Zahnstatus zahnärztlich kontrolliert worden?

Ja

Nein

12) Ist eine Kieferosteonekrose unter der ZOMETA®-Therapie aufgetreten?

Ja

Nein

13) Wurde bei Ihnen eine Knochendichtemessung vor Beginn der Zoledronsäuretherapie durchgeführt?

- Ja, mit folgenden Werten: _____
- Nein

14) Wie sind Ihre Körpergröße und Ihr aktuelles Gewicht?

Körpergröße: _____ cm

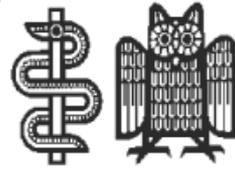
Gewicht: _____ kg

Patientinnenaufklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

Direktor: Prof. Dr. E.-F. Solomayer



Patientinnenaufklärung / Patientinneneinwilligung zur Teilnahme an der Studie mit dem Titel:

Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil von ZOMETA® bei Patientinnen mit Brustkrebs mit und ohne Knochenmetastasen

Sehr geehrte Patientin,

das Universitätsklinikum des Saarlandes möchte eine medizinische Versorgung auf hohem Niveau bieten und dieses Niveau konstant verbessern. Daher ist zusätzlich zur Patientenversorgung die Grundlagenforschung eine wichtige Aufgabe in unseren Kliniken. Hierzu erbitten wir nachfolgend Ihre Unterstützung.

Um die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsprofil von ZOMETA® zu erforschen, benötigen wir Informationen von Patientinnen mit Brustkrebs, mit und ohne Knochenmetastasen, die mit ZOMETA® therapiert wurden.

Sie erfüllen diese Kriterien und können durch das Ausfüllen des beiliegenden Fragebogens einen wertvollen Beitrag zum wissenschaftlichen Arbeiten am Uniklinikum des Saarlandes leisten.

Ihre Unterstützung ist freiwillig, völlig kostenlos und einmalig!

Einwilligungserklärung

Hiermit stimme ich der anonymisierten Verwendung meiner Daten im Rahmen der ZOMETA® - Studie zu.

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Datum, Unterschrift Patientin

Datum, Unterschrift Arzt

Die gegebene Einwilligung ist freiwillig und kann jederzeit ohne die Angabe von Gründen mündlich oder schriftlich bei: Prof. Dr. E. Solomayer, Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Kirrberger Straße 100, 66424 Homburg, Tel: 06841/2628000 widerrufen werden, ohne dass dies nachteilige Folgen für die weitere medizinische Behandlung hat. Die Verwendung der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Posterpräsentation Senologiekongress

Die Daten dieser Studie wurden am 28.06.2013 auf dem Senologiekongress (größter deutschsprachiger Brustkrebskongress) in München als Poster vorgestellt.

Titel: Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil von Zoledronsäure bei Frauen mit Brustkrebs

Autoren: Heiko Becker, Nicole Kranzhöfer, Erich Solomayer, Ingolf Juhasz-Böss

Präsentation: Poster

Kongress: 33. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 27.-29.6.2013 in München