

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

**Inzidenz von „skeletal related events“ bei Patientinnen mit Mammacarcinom und
ossärer Metastasierung unter Bisphosphonat- oder Denosumabtherapie**

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

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von: Katja Nilges
geboren am 01.09.1990 in Aachen

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	- 1 -
2	Abstract.....	- 3 -
3	Einleitung.....	- 5 -
3.1	Das Mammacarcinom.....	- 5 -
3.2	Bisphosphonate.....	- 14 -
3.3	Denosumab.....	- 17 -
4	Zielsetzung.....	- 20 -
5	Material und Methodik.....	- 21 -
6	Ergebnisse.....	- 25 -
6.1	Patientinnencharakteristika.....	- 25 -
6.2	Entwicklung und Lokalisation von Fernmetastasen.....	- 32 -
6.3	Knochenmetastasen.....	- 34 -
6.3.1	Antiresorptive Therapie.....	- 36 -
6.3.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antiresorptiven Therapie.....	- 38 -
6.3.3	Interventionelle Therapien der Knochenmetastasen.....	- 40 -
6.4	SRE in Abhängigkeit von der antiresorptiven Therapie.....	- 40 -
6.4.1	Charakteristika des SRE 1.....	- 44 -
6.4.2	Charakteristika des SRE 2.....	- 47 -
7	Diskussion.....	- 50 -
8	Quellenverzeichnis.....	- 71 -
9	Publikation.....	- 74 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM Klassifikation des Mammacarcinoms.....	- 7 -
Tabelle 2: Wirkpotenz der einzelnen Bisphosphonate	- 16 -
Tabelle 3: Onkologisches Outcome: Überleben der Patientinnen	- 26 -
Tabelle 4: TNM- Stadium sowie Tumorgrading bei Erstdiagnose	- 27 -
Tabelle 5: Hormonrezeptor- und Her2neu Status bei Erstdiagnose	- 28 -
Tabelle 6: Rezidivverhalten der beobachteten Mammacarcinome	- 29 -
Tabelle 7: Tumortherapien der Patientinnen.....	- 30 -
Tabelle 8: Metastasierungsverhalten bei Erstdiagnose und im Verlauf	- 32 -
Tabelle 9: Lokalisation der aufgetretenen pathologischen Frakturen	- 36 -
Tabelle 10: Erhaltene Therapie mit Bisphosphonaten.....	- 36 -
Tabelle 11: Erhaltene Therapie mit Denosumab.....	- 37 -
Tabelle 12: Kieferosteonekrosen unter antiresorptiver Therapie.....	- 39 -
Tabelle 13: Aufgetretene Niereninsuffizienzen unter antiresorptiver Therapie	- 39 -
Tabelle 14: Verteilung der Patientinnen auf die Gruppen 1 bis 5	- 41 -
Tabelle 15: Anzahl der überlebenden Patientinnen Gruppe 1 bis 5	- 42 -
Tabelle 16: Anzahl der SRE im Gesamtkollektiv.....	- 43 -
Tabelle 17: Auftreten eines SRE 1 Gruppe 1 bis 5	- 44 -
Tabelle 18: Art des SRE 1.....	- 46 -
Tabelle 19: Management der antiresorptiven Therapie bei SRE 1	- 46 -
Tabelle 20: Auftreten eines SRE 2 Gruppe 1 bis 5	- 47 -
Tabelle 21: Art des SRE 2.....	- 48 -
Tabelle 22: Management der antiresorptiven Therapie bei SRE 2.....	- 49 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chemische Struktur von Pyrophosphat	- 15 -
Abbildung 2: Denosumab und seine Struktur.....	- 18 -
Abbildung 3: Altersverteilung der Patientinnen bei Erstdiagnose	- 25 -
Abbildung 4: Lokalisation der Fernmetastasierung bei Diagnosestellung	- 32 -
Abbildung 5: Fernmetastasierungen und deren Lokalisation im Verlauf.....	- 33 -
Abbildung 6: Zeitpunkt der ossären Metastasierung.	- 34 -
Abbildung 7: Wechsel der antiresorptiven Therapie im Verlauf.....	- 37 -
Abbildung 8: Dauer der antiresorptiven Therapie Gruppe 1 bis 4	- 41 -
Abbildung 9: Überleben nach Auftreten der Knochenmetastasierung Gruppe 1 bis 5.....	- 42 -
Abbildung 10: Durchschnittliche Anzahl an SRE Gruppe 1 bis 5	- 44 -
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve der zeitlichen Abfolge der SRE 1 Gruppe 1 bis 5.....	- 45 -
Abbildung 12: Dauer SRE 1 bis Auftreten SRE 2 Gruppe 1 bis 5.	- 48 -

Abkürzungsverzeichnis

ca.	circa
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
ER	Östrogenrezeptor
Her2R	Humaner Oberflächen-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
LN	Lobuläre Neoplasie
nmol/l	Nanomol pro Liter
NSCLC	Non-small cancer lung carcinoma
NST	No special type
PR	Progesteronrezeptor
RANK	Rezeptor Aktivator von NF- κ B
RANKL	Rezeptor Aktivator von NF- κ B Ligand
SRE	Skeletal related event
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Einleitung

Der Knochen ist ein häufiger Ort der Metastasierung und kennzeichnet bei Befall oft eine verkürzte Prognose bei Patienten mit Mammacarcinom. Die relative Inzidenz der ossären Metastasierung bei Patienten mit fortgeschrittenem Mammacarcinom liegt bei etwa 60%. Sie kann kaum kurativ behandelt werden, es ist aber möglich, den Progress der Metastasierung zu verlangsamen und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Bisphosphonate, insbesondere Zoledronsäure, sind gut bekannte Substanzen in der Therapie ossärer Metastasierung. Eine andere Möglichkeit der Therapie ist der humane monoklonale RANKL-Antikörper Denosumab. Obwohl diese Präparate häufig verschrieben werden, sind Charakter und Entwicklung von skeletal related events (SRE), insbesondere bei Patienten mit Mammacarcinom, noch nicht ausreichend evaluiert. Ziel dieser Studie war es, den Effekt beider Substanzen bei Patienten mit Mammacarcinom und ossärer Metastasierung auf die Frequenz des Auftretens und zeitliche Entwicklung der SRE zu untersuchen.

Methodik:

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektiv angelegte Studie mit n=143 Patientinnen mit histologisch nachgewiesenen Mammacarcinom und ossärer Metastasierung, welche am Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin (Deutschland) zwischen dem 1.10.2009 und dem 1.10.2013 behandelt wurden. Die Daten wurden in digitalisierten Patientenakten gesammelt. Als SRE wurde das Vorliegen einer pathologischen Fraktur, einer ossären Operation, einer Spinalkanalkompression aufgrund einer ossären Metastase sowie einer ossären Radiatio definiert. Die Patientinnen wurden entsprechend der erhaltenen antiresorptiven Medikation in fünf Behandlungsgruppen eingeteilt: Gruppe 1: Bisphosphonate (n=63 Patientinnen), Gruppe 2: Denosumab (n=55 Patientinnen), Gruppe 3: Bisphosphonate mit Wechsel zu Denosumab (n=16 Patientinnen), Gruppe 4: Denosumab mit Wechsel zu Bisphosphonaten (n=4 Patientinnen), Gruppe 5: keine antiresorptive Therapie (n=5 Patientinnen). Ein Progress der ossären Metastasierung ohne Vorliegen eines SRE wurde als Krankheitsprogress definiert.

Ergebnisse:

Bei Erstdiagnose des Mammacarcinoms lag das mittlere Alter des Kollektivs bei $55,2 \pm 13,1$ Jahren. Bei Datenerhebung waren n=53 Patientinnen am Leben, n=83 Patientinnen verstarben während des Follow-up. Bei n=7 Patientinnen kam es zum lost to follow up. Das mittlere Follow-up zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammacarcinoms bis zum Ende der Datenerhebung lag bei $88,6 \pm 78,5$ Monaten. Bei n=103 (72%) Patientinnen erfolgte die Diagnose der ossären Metastasierung im Verlauf der Erkrankung. Insgesamt

erhielten n=83 Patientinnen ein Bisphosphonat, während n=75 Patientinnen Denosumab erhielten. N=20 Patientinnen erhielten sequentiell sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab. In dem hier gezeigten Kollektiv erlitten n=95 Patientinnen nur ein SRE. Mindestens ein SRE erlitten 65.1% der Patientinnen aus Gruppe 1 (Bisphosphonate), 65.5% innerhalb der Gruppe 2 (Denosumab). Die Behandlungsgruppen, die die Therapeutika gewechselt hatten, zeigten im Verlauf die meisten SRE: Gruppe 3: 81,3%, Gruppe 4: 75,0%. Die mittlere Therapiedauer vor Auftreten des ersten SRE lag bei 12,33 Monaten in Gruppe 1, 1,5 Monaten in Gruppe 2, 38,2 Monaten in Gruppe 3 und bei 4 Monaten in Gruppe 4. N=63 von n=95 Patientinnen erhielten nach Diagnose des ersten SRE eine Therapieanpassung. Der Zeitraum zwischen ersten und zweiten SRE lag bei 3,2 Monaten in Gruppe 1, bei 10,4 Monaten in Gruppe 2, bei 38,7 Monaten in Gruppe 3, bei 10,0 Monaten in Gruppe 4 sowie bei 3,0 Monaten in Gruppe 5. Die niedrigste Inzidenz von mehr als einem SRE hatten die mit Denosumab therapierten Patientinnen (14,5%). Bei 3,6% aller Patientinnen des Kollektivs wurde eine Kieferosteonekrose diagnostiziert, davon erhielten 2,9% der Patientinnen Bisphosphonate, 0,7% Denosumab. Ebenfalls 3,6% des Kollektivs entwickelten eine Niereninsuffizienz unter der antiresorptiven Therapie. Davon erhielten 2,9% der Patientinnen Bisphosphonate, 0,7% ebenfalls Denosumab.

Schlussfolgerung:

Die in dieser Studie präsentierten Daten deuten darauf hin, dass bei Patientinnen mit ossärer Metastasierung eines Mammacarcinoms eine antiresorptive Medikation mit Denosumab bezüglich der Prävention des ersten SRE gleichwertig einer Therapie mit Bisphosphonaten ist. Nach dem ersten SRE profitieren die Patientinnen von einer antiresorptiven Therapie verglichen mit nicht therapierten Patientinnen. In diesem Kollektiv zeigten die Patientinnen unter Denosumab die besten Resultate bei der Prävention eines zweiten SRE sowie den niedrigsten Durchschnittswert an aufgetretenen SRE. Auch die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen (UAW), wie das Auftreten einer Kieferosteonekrose oder Niereninsuffizienz unter Therapie, sind seltener unter Denosumab als unter Bisphosphonaten. Die häufigsten SRE waren eine nötige Radiatio einer oder mehrerer ossärer Metastasen sowie die Kombination aus Fraktur und Spinalkanalkompression.

2 Abstract

Introduction:

Bone is a frequent site of metastases and often indicates a short-term prognosis in breast cancer patients. The relative incidence of bone metastases in patients with advanced metastatic breast cancer is about 60%. Bone metastasis can rarely be cured, but it can still be treated to slow down its growth and to improve quality of life. Bisphosphonates, especially Zoledronic acid, are well known substances in therapy of bone metastases. Another possibility in therapy is the human monoclonal RANKL-antibody Denosumab. Although these supplements are often prescribed, the character and the development of skeletal related events (SRE) particularly in breast cancer patients are still not sufficiently evaluated. To examine the effect of both substances in patients with breast carcinoma and bone metastases on frequency and temporal proximity of SRE was the ambition of this study.

Methods:

This is a retrospective study of n=143 patients which includes patients with histologically proven breast cancer and bone metastasis at the department of Gynaecology and Obstetrics at the University of Saarland (Germany) between October 2009 and October 2013. Data was collected via digitized patient files. SREs were defined as a pathological fracture, a bone surgery, a spinal cord compression caused by a bone metastasis and a radiation to bone. Patients were distributed into 5 different groups according to the treatment received. Group 1: bisphosphonate (n=63 patients), Group 2: denosumab (n=55 patients), Group 3: bisphosphonate switch to denosumab (n=16 patients), Group 4: denosumab switch to bisphosphonate (n=4 patients), Group 5: no anti-resorptive therapy (n=5 patients). Progression of bone metastasis without skeletal-related event (SRE) was defined as progressive disease.

Results:

At the time of initial diagnosis of breast cancer the average age of collective was 55.2 ± 13.1 years. At the time of data collection n=53 patients were alive, n= 83 had died during follow up, n=7 were lost to follow up. The median follow up from the first diagnosis of the primary breast cancer and the end of data collection was 88.6 ± 78.5 month. In n=103 (72%) patients bone metastases were detected in course of disease. Overall, n=83 patients received an anti-resorptive therapy with bisphosphonates while n=75 patients were treated with denosumab. N=20 patients were sequentially treated with both bisphosphonates and denosumab. In the overall collective, merely one SRE occurred in 95 patients. 65.1% of Group 1 (bisphosphonates) and 65.5% of Group 2 (denosumab) patients suffered from at least one SRE. The Switch groups showed the most frequent SREs: Group 3: 81.3%, Group 4: 75.0%. The median duration of treatment prior to the first SRE was 12.33 month in Group

1, 1.5 months in group 2, 38.2 months in Group 3 and 4 month in group 4. N=63 of n=95 patients received a treatment modification after the first SRE. The time period between the first and second SRE was 3.2 months in Group 1, 10.4 months in group 2, 38.7 months in group 3 10.0 months in group 4 and 3.0 months in group 5. The lowest incidence of more than one SRE was detected in the denosumab treated group (14.5%). 3.6% of patients in the overall collective were diagnosed with osteonecrosis of the Jaw, thereof 2.9% received Bisphosphonates, 0.7% Denosumab. Also 3.6% suffered from renal insufficiency while treated with antiresorptive therapy. This time 2.9% received Bisphosphonates while 0.7% received Denosumab as well.

Conclusion:

The data presented in this study suggests that anti-resorptive therapy with densomab is equal to the bisphosphonate therapy to prevent the first skeletal related event in patients with bone metastasis of breast cancer. After the first SRE patients benefit of an anti-resorptive therapy compared to no treatment. In our population, patients treated with denosumab showed the best results in the prevention of a second SRE and the lowest average number of SREs. Even the development of adverse events, such as osteonecrosis of the Jaw or renal insufficiency while receiving therapy are less common with denosumab than with bisphosphonates. The most frequent SRE was a radiation of one or more bone metastasis, bone fractures and the combination of bone fracture and spinal cord compression.

3 Einleitung

Bisphosphonate sind seit Jahren fester Bestandteil der Therapie bei Patientinnen mit Mammacarcinom und ossären Metastasen. Denosumab, welches für diese Indikation ebenso verwendet werden kann, hat einen vollkommen anderen Wirkmechanismus. Vergleichende Studien zur Wirksamkeit beider Medikamente im Hinblick auf das Auftreten von SRE sind nötig, um den Patientinnen größtmögliche Behandlungserfolge und ein möglichst langes ereignisfreies Überleben anbieten zu können, da das Auftreten von SRE stets eine physische sowie eine psychische Belastung für die betroffenen Patientinnen darstellt.

3.1 Das Mammacarcinom

Das Mammacarcinom ist der häufigste maligne Tumor bei Frauen. Der Überbegriff Mammacarcinom subsumiert eine sehr heterogene Gruppe an Tumorerkrankungen, die sich im Hinblick auf Verlauf, Prognose und Therapie unterscheiden. Generell ist das Mammacarcinom ein lokal wachsender Tumor mit früher lymphogener und hämatogener Metastasierung. Bei der lymphogenen Metastasierung sind vorwiegend die Lymphknotenstationen entlang der Vena axillaris und ihrer Äste betroffen, bei der hämatogenen Metastasierung sind die häufigsten Lokalisationen das Skelettsystem (70%), die Lunge (60%) und die Leber (50%). Histologisch betrachtet lassen sich duktale und lobuläre Mammacarcinome unterscheiden. Des Weiteren unterteilt man in invasive und nicht-invasive (in situ) Carcinome [1, 2].

Epidemiologie

Das Mammacarcinom stellt weltweit einen Anteil von 23 % der Tumorerkrankungen. In den entwickelten Ländern liegt sein Anteil sogar bei 27%. Damit ist diese Tumorentität doppelt so häufig vertreten wie jede andere Tumorform [1]. Bezogen auf Deutschland erkrankt etwa jede 8. Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammacarcinom. 2012 lag die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr bei etwa 70.000 in Deutschland, dabei sind ca. 3 von 10 Frauen bei der Erstdiagnose jünger als 55 Jahre [3]. In Südeuropa liegt die Anzahl der Neuerkrankungen mit 25-40/100.000 pro Jahr niedriger, in Nordeuropa liegt sie etwa 70-120/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr [4]. Im Jahr 2013 starben in Deutschland laut statistischem Jahrbuch 2015 des statistischen Bundesamtes 17.853 Frauen an Mammacarcinomen. Dies sind 3,8% aller 2013 weiblichen Verstorbenen [2]. Für Frauen zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr ist das Mammacarcinom die häufigste Todesursache [4]. Nach der Einführung des Mammographiescreenings 2005 stieg die Anzahl der

Erstdiagnosen zunächst stark an, um 2009 wieder etwas abzufallen. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens ist die Tatsache, dass möglicherweise viele Tumoren entdeckt wurden, die anderenfalls eventuell lebenslang nicht diagnostiziert worden wären [3]. Insgesamt haben sich die Überlebenschancen für betroffene Frauen in der aktuelleren Vergangenheit durch neuere Therapieansätze und bessere Diagnostik deutlich gebessert, auch wenn die Anzahl der Erstdiagnosen angestiegen ist. Generell liegt in Deutschland der Erkrankungsgipfel zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr [4], das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63,9 Jahren [5].

Risikofaktoren

Das Mammacarcinom gilt als Erkrankung des höheren Lebensalters. Dementsprechend ist das Alter einer der relevantesten Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammacarcinoms. Die Wahrscheinlichkeit für eine 65-jährige Frau, in den nächsten drei Jahren ein Mammacarcinom zu entwickeln, ist dreimal höher als das Risiko einer 45-Jährigen im selben Zeitraum. Des Weiteren sind Familienanamnese sowie Genetik relevant: Liegt bei einer erstgradigen Verwandten ein Mammacarcinom vor so steigt das Risiko der betreffenden Patientin um das drei- bis vierfache. Bei einer Keimbahnmutation des BRCA-Gens steigt das Risiko sogar um das sieben- bis achtfache gegenüber der Normalbevölkerung [5]. Das Vorhandensein einer BRCA 1 Mutation ist in 5-10% der Mammacarcinome der Fall. Liegt eine solche Mutation vor, so steigt auch das Risiko für das Auftreten eines Kolon- oder eines Ovarialcarcinoms. Bei einer Mutation im BRCA 2 Gen steigt das Risiko für ein Mammacarcinom, das Risiko für die Entwicklung eines Ovarialcarcinoms ist jedoch unverändert [6]. Des Weiteren steigert eine bereits durchgemachte Erkrankung an einem Mammacarcinom das Risiko, erneut an einem Mammacarcinom zu erkranken. Weitere Risikofaktoren sind Adipositas, Bewegungsmangel sowie der übermäßige Konsum tierischer Fette, frühe Menarche, späte Menopause, hoher sozioökonomischer Status, damit längere Ausbildungszeiten und resultierend eine späte erste Schwangerschaft oder Nulliparität, eine Hormonsubstitutionsbehandlung während der Menopause sowie radioaktive Strahlung [5].

TNM-Klassifikation

Die TNM Klassifikation beschreibt zum einen die Größe des Primärtumors (T), den Lymphknotenbefall, in der Klassifikation Nodalstatus genannt (N), sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Die Zuordnung kann dabei entweder klinisch oder durch einen Pathologen (mit "c" oder "p" gekennzeichnet, jeweils als Präfix vor dem folgenden TNM-Stadium) getroffen worden sein [1, 4]. Eine vereinfachte Form der TNM Klassifikation nach UICC 2010 stellt Tabelle 1 dar. Bezüglich des Lymphknotenbefalls ist anzumerken, dass dieser einen sehr verlässlichen Prognoseparameter darstellt. Sind die drainierenden

Lymphknoten tumorfrei, hat die Patientin eine 5 Jahresüberlebensrate von ungefähr 80%, während diese bei einem Befall von 4 Lymphknoten bereits auf 30% absinkt. Allerdings versterben dennoch etwa 15-20% der Patientinnen, die bei Erstdiagnose keinen Lymphknotenbefall hatten, an Metastasen des Mammacarcinoms oder erleiden Rezidive [1].

Tabelle 1: TNM Klassifikation des Mammacarcinoms, vereinfachte Darstellung (nach UICC 2010)

Stadium	Bedeutung
pT = Primärtumor	
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pT1	Tumorgröße bis 2 cm
pT2	Tumorgröße 2 bis 5 cm
pT3	Tumorgröße mehr als 5 cm
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pN = Regionäre Lymphknotenmetastasen	
pNx	regionäre Lymphknotenmetastasen können nicht beurteilt werden
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
pN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, oder in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
pN3	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) oder in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen in Level I oder II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
pM = Fernmetastasierung	
pMx	Vorliegen von Fernmetastasierung kann nicht beurteilt werden
pM0	Keine Fernmetastasierung
pM1	Fernmetastasierung

Tumorgrading

Das Tumorgrading ist ein Maß für den Grad der histologischen Ausdifferenzierung der Zellen im Tumorverband. Das Tumorgrading hat drei Stufen, G1 bis G3. G1 beschreibt gut differenzierte Zellen, G2 mäßig differenzierte Zellen und G3 schlecht differenzierte Tumorzellen. "Gut differenziert" sind Zellen, die in ihren histologischen Merkmalen noch stark an Zellen des Ursprungsgewebes erinnern. Die Merkmale des ursprünglichen Gewebes verlieren sich bei einem G2 Grading immer mehr und schlecht differenzierte Zellen weisen wenige bis nahezu keine Merkmale der gesunden Ursprungszelle auf. Zur Beurteilung werden Drüsenbildung, Zahl der Mitosen und Kernatypien in zehn größtmäßig definierten Gesichtsfeldern im Rahmen der Mikroskopie bewertet. Generell verschlechtert sich die Prognose der Tumorerkrankung, je undifferenzierter die Zellen des Karzinoms sind [1, 4].

Hormonrezeptorstatus

Östrogen und Progesteron setzen an Zellen, die entsprechende Hormonrezeptoren exprimieren, einen Wachstumsreiz, unabhängig davon, ob es sich um gesunde Zellen oder um Tumorzellen handelt [1]. Üblicherweise wird das Vorhandensein von Östrogen- (ER) oder Progesteronrezeptoren (PR) an den Tumorzellen als positiver Hormonrezeptorstatus gewertet. Das Vorhandensein dieser Hormonrezeptoren ist einerseits für die Therapie, andererseits für die Prognose relevant. Der positive Östrogenrezeptorstatus geht lediglich in den ersten postoperativen Jahren mit einer verbesserten Prognose einher, der Nachweis eines positiven Progesteronstatus häufiger mit einer verbesserten Gesamtprognose. Beide Rezeptortypen sind prädiktive Faktoren für eine gute Wirksamkeit einer antihormonellen Therapie [4].

Her2neu Status

Das Her2neu Gen ist ein Onkogen, welches erstmals 1981 in Neuroblastom Zellen der Ratte entdeckt und damals "neu-Onkogen" getauft wurde. Es gelang das Her2neu Gen auf Chromosom 17(q21) zu lokalisieren [7]. Das Gen kodiert für ein membranständiges Rezeptorprotein vom Tyrosinkinase-Typ, den Her2neu Rezeptor. Etwa 20-30% der invasiven Mammacarcinome sind bezüglich der Überexpression dieses Glykoproteins positiv. Die Überexpression des Her2neu Rezeptors bewirkt einerseits eine Zellproliferaton über den RAS-MAPK Signalweg und andererseits eine Hemmung der Apoptose in Tumorzellen über den mTOR Signalweg [8]. Diese Überexpression stellt einen unabhängigen negativen Prognosefaktor dar [4]. Ein positiver Her2neu Rezeptorstatus kombiniert mit einem positiven Lymphknotenstatus geht mit einem höheren Rezidivrisiko und einem schlechteren Gesamtüberleben einher [9].

Triple negative Mammacarcinome

Sind sowohl Hormonrezeptoren als auch Her2neu Rezeptoren negativ, werden Mammacarcinome als triple negativ bezeichnet. Diese Situation betrifft ca. 17% der Mammacarcinompatientinnen. Diese Konstellation geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher und verhindert eine antihormonelle Therapie oder eine spezifische Therapie, die bei einem positiven Her2neu Status eingesetzt werden könnte [10].

Histologie

Histologisch betrachtet lassen sich duktale und lobuläre Mammacarcinome unterscheiden. Des Weiteren unterteilt man in invasive und nicht-invasive (in situ) Carcinome. 85% der invasiven Mammacarcinome sind duktales Ursprungs, während lediglich 15% von den Lobuli ausgehen. Zahlreiche Forschungsergebnisse zeigen, dass sich invasive Mammacarcinome

aus präinvasiven Stadien entwickeln. Derzeit liegt der Anteil der präinvasiven Läsionen in Ländern mit populationsbezogenem Mammographiescreening bei ca. 30% aller malignen Mammaläsionen [1, 2].

Nichtinvasive Carcinome

Das nichtinvasive Mammacarcinom wird auch Carcinoma in situ genannt und ist die unmittelbare Vorläuferläsion der invasiven Stadien [1]. Das Carcinoma in situ ist dadurch charakterisiert, dass es die Basalmembran nicht durchbricht. Dennoch zeigt sich auch hier die maligne Proliferation neoplastischer Zellen, die in zwei morphologische Subgruppen als duktales Carcinoma in situ (DCIS), ausgehend von den duktaalen Strukturen der Mamma, sowie in die lobuläre Neoplasie (LN), ausgehend von den Lobuli, unterteilt werden können [1].

Duktales Carcinoma in situ

Das duktales Carcinoma in situ entsteht größtenteils unizentrisch und breitet sich von dort entlang des Drüsenbaumes in der Mamma aus. Es stellt eine Vorläuferläsion des invasiven Mammacarcinoms dar und wird in drei Malignitätsgrade unterteilt, da die Prognose wesentlich von der Differenzierung der malignen Zellen sowie vom Kernmalignitätsgrad abhängt. Allerdings erfolgt keine Entwicklung eines hochgradigen DCIS aus einem niedriggradigen DCIS, sondern die drei Malignitätsgrade sollten als unterschiedliche Vorläuferläsionen für ein invasives Mammacarcinom betrachtet werden. Neben der histologischen Einteilung zu einem der drei Malignitätsgrade ist auch die Größe der Läsion prognostisch bedeutsam. Klinisch auffällig wird ein DCIS oftmals durch das Vorhandensein von Mikrokalk in der Mammographie, wenngleich das DCIS häufig lediglich mikroskopisch diagnostizierbar und makroskopisch völlig unauffällig ist. Die Rezidivrate bei Zustand nach DCIS liegt bei etwa 10-20% innerhalb von bis zu 20 Jahren, wobei eine Radiatio die Rezidivquote um 50% verringern kann [1].

Lobuläre Neoplasie

Die lobuläre Neoplasie, auch lobuläres Carcinoma in situ genannt, ist eine monomorphe neoplastische Proliferation von Zellen lobulären Ursprungs, welche die Basalmembran nicht durchbrochen hat. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei postmenopausalen Frauen um das 50. Lebensjahr. Die lobuläre Neoplasie ist multifokalen Ursprungs und tritt in Autopsien bei 30-40% der Frauen auf. Meist ist die lobuläre Neoplasie ein Zufallsbefund, der häufig ohne mammographisches Korrelat verbleibt. Sobald jedoch mammographisch Mikrokalk innerhalb der Lobuli sichtbar wird ist eine histologische Diagnostik nötig. Eine lobuläre Neoplasie ist als Risikofaktor für die Entstehung eines invasiven Mammacarcinoms zu sehen, da die

betroffenen Patientinnen ein 4 bis 12-fach erhöhtes Risiko für ein solches haben. Jedoch ist die lobuläre Neoplasie nicht wie das DCIS obligat als Vorläuferläsion zu werten. Dementsprechend ist bis zum Grad 3 einer lobulären Neoplasie ein abwartendes, kontrollierendes Verhalten angezeigt. Eine lobuläre Neoplasie des Grades 3 gilt es jedoch wie ein DCIS zu behandeln [1].

Invasives Mammacarcinom

Es gibt unterschiedliche histologische Subtypen des invasiven Mammacarcinoms, die alle Unterschiede in Aggressivität und Ausbreitungsform zeigen. Die invasiven Carcinome gehen häufig aus nichtinvasiven Vorläuferläsionen hervor und metastasieren zügig, sowohl hämatogen als auch lymphogen. Insgesamt ist eine detaillierte histologische Zuordnung der invasiven Mammacarcinome möglich, jedoch ist der Großteil der Carcinome mit etwa 70% dem Typ "nicht weiter spezifizierbar" (no special type "NST") zugehörig. Das histologische Bild ist hier uneinheitlich [1]. Etwa 85% der invasiven Carcinome gehen von den Milchgängen aus, lediglich etwa 15% werden zu den lobulären Carcinomen gezählt. Mammographisch sichtbar werden die invasiven Mammacarcinome meist durch starke Bindegewebsproliferation und die Neigung zur Bildung knotiger Strukturen mit radiären Ausläufern. Des Weiteren sind mammographisch häufig Mikrokalk und Nekrosen im Inneren des Carcinoms sichtbar. Diese Hinweise sind bei Auftreten als eindeutig malignitätsverdächtig zu werten [6]. Als besonders aggressiv hervorzuheben sind die inflammatorischen invasiven Mammacarcinome. Hierbei handelt es sich nicht um einen histologischen Subtyp, sondern um ein Carcinom mit ausgeprägter Neigung zur lymphovaskulären Invasion und schlechter Prognose. Das inflammatorische Mammacarcinom hat einen Anteil von etwa 1-4% an den invasiven Carcinomen der Brust und betrifft gehäuft prämenopausale Frauen. Es tritt auch während Gravidität und Laktation auf und muss dementsprechend von der Differenzialdiagnose einer Mastitis abgegrenzt werden [5]. Generelle Symptome eines invasiven Mammacarcinoms können sein: Knotige Strukturen, partielle Verhärtungen der betroffenen Brust, Hautveränderungen im Sinne von Einziehungen, Sekretion aus der Mamille, zyklusunabhängige Schmerzen und Konturveränderungen der Brust. Die radiologische Mammografie ist eine nachweislich wirkungsvolle Screeningmethode, die die Mortalität an einem invasiven Mammacarcinom erkrankter Patientinnen um bis zu 35% senken kann. Dabei sollte die Mammografie alle 2 Jahre, insbesondere bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, durchgeführt werden, da hier das Kosten-Nutzen Verhältnis besonders günstig ist [11].

Das metastasierte Mammacarcinom

Das Mammacarcinom metastasiert sehr häufig und früh [12]. Etwa 5% aller Patientinnen weisen bereits bei der Erstdiagnose eine distante Metastasierung auf, anschließend folgen innerhalb des Krankheitsverlaufs etwa weitere 30%, die eine Fernmetastasierung erleiden [13]. Die Metastasierung kann früh erfolgen, ist jedoch auch noch nach 10-20 Jahren möglich. Mit einem Anteil von etwa 60% stellen die Knochenmetastasen den größten Anteil bei den distanten Metastasen. Hierbei stehen vor allem die osteolytischen Metastasen im Vordergrund [12]. Anschließend folgen die Lokalisationen in der Leber, der Lunge und dem zentralen Nervensystem (ZNS) [13]. Ist eine ossäre Metastasierung vorhanden, so bestehen häufig mehr oder weniger starke Schmerzen. Meistens sind die Wirbelsäule, das Becken oder die langen Röhrenknochen wie das Femur oder der Humerus betroffen. Versterben die Patientinnen im Rahmen ihrer Erkrankung an einem Mammacarcinom, so ist dies meist eine direkte oder indirekte Folge der Metastasierung des Malignoms [12]. 90% der Patientinnen, die an dem Mammacarcinom versterben, weisen osteolytische Metastasen auf. Erreichen die Tumorzellen das Milieu des Knochens, finden sie hier einen durch eine Masse an vorhandenen Zytokinen und Wachstumsfaktoren hervorragenden Nährboden um sich zu installieren und zu wachsen. Dieser Prozess wird durch die Osteoklasten unterstützt, was die Lokalisation im Knochen so besonders macht und eine ideale Umgebung für ein Metastasenwachstum schafft. Ohne die Interaktion mit den Osteoklasten wären die Tumorzellen nicht in der Lage eine solche Destruktion innerhalb des Knochens zu entwickeln [14].

Symptomatik und Komplikationen der ossären Filialisierung

Häufig sind Knochenmetastasen eine geraume Zeit klinisch inapparent bevor sie symptomatisch werden. Hier sind vor allem Schmerz, Deformierungen, pathologische Frakturen, neurologische Ausfallerscheinungen aufgrund von Nervenkompression sowie Bewegungseinschränkungen als mögliche Symptome zu nennen. Das häufigste Symptom, der Schmerz, kommt vermutlich durch die Dehnung des Periosts zustande, welche beim Größenwachstum einer ossären Metastase entsteht. Schmerzen mit radikulärer Symptomatik stammen dagegen eher von der begleitenden Nervenkompression und werden meist im Bereich der Wirbelsäule beobachtet [15]. Generell sind bei einer Patientin mit Mammacarcinom in der Vorgeschichte bis zum Beweis des Gegenteils alle neu aufgetretenen Beschwerden als Symptom einer Metastasierung zu werten [16]. Komplikationen der Skelettmetastasen entstehen vor allem dann, wenn osteolytische Knochenmetastasen dem Knochen schrittweise die Stabilität und Belastbarkeit nehmen. Osteolytische Knochenmetastasen sind häufiger anzutreffen als osteoplastische Metastasen und sind im Gegensatz zu diesen frakturgefährdet. Ohne ein adäquates Trauma können

hierbei sogenannte "pathologische Frakturen" entstehen, die zu Bewegungseinschränkungen, Schmerzen und Nervenläsionen führen können [15].

Diagnostik

Die höchste Erfolgsquote bei der nichtinvasiven Diagnostik der ossären Metastasierung haben die radiologischen Verfahren. Biochemische Marker können lediglich hinweisend sein und sind wenig aussagekräftig, da sie nur einen indirekten Parameter für den Skeletturnsatz der Patientinnen darstellen [15]. Als grundlegende Untersuchung hat die Skelettszintigraphie den größten Stellenwert. Diese erfolgt zur Beurteilung der Ausdehnung der Metastasierung. Anschließend kann zur genaueren Abklärung eine Bildgebung mittels Röntgenaufnahme, CT oder MRT erfolgen, um Instabilitäten zu diagnostizieren. Eine Mitbeteiligung des Spinalkanals oder des Rückenmarks wird ebenfalls mittels CT oder MRT erkennbar [17].

Therapie

Wichtig ist bei der Therapieentscheidung- und -planung ein standardisiertes Vorgehen, welches die gesundheitlichen Aspekte sowie die individuellen Lebensumstände und Wünsche der Patientin berücksichtigt. Des Weiteren sind die verschiedenen Subtypen wichtigstes Kriterium bei der Auswahl eines Therapieregimes, da diese maßgeblich den weiteren Verlauf der Erkrankung beeinflussen. Derzeit stehen operative sowie medikamentöse und radiologische Therapieoptionen zur Verfügung [1].

Endokrine Therapie

Bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus sollte eine endokrine Therapie durchgeführt werden. Hier profitieren vor allem Patientinnen mit langem krankheitsfreiem Intervall, ossären oder Weichteilmetastasen und Patientinnen mit einzelnen viszerale Fernmetastasen. Bei dem Patientinnenkollektiv mit positivem Hormonrezeptorstatus ist unter endokriner Therapie eine Remission von etwa 60% zu erwarten, während diese Remission bei hormonrezeptornegativen Patientinnen nur in 10% der Fälle zu erwarten ist [17].

Ossäre Radiatio

Die Strahlentherapie ist eine sehr effektive Methode, die Schmerzen im Rahmen eines ossär metastasierten Mammacarcinoms zu kontrollieren. Des Weiteren hilft sie, Mobilität und Funktion weiterhin aufrecht zu erhalten, die ossäre Stabilität zu verbessern und somit das Frakturrisiko zu mindern. Nach etwa 2 bis 3 Monaten ist bei etwa 60-70% der osteolytischen Metastasen eine Rekalzifizierung sichtbar [17].

Operative Therapie

Bei der operativen Sanierung von Knochenmetastasen stehen Funktionserhalt und Stabilisierung im Vordergrund. Angeraten ist sie bei pathologischen Wirbelkörperfrakturen mit Instabilität, bei progredienter spinaler oder radikulärer Kompression, bei drohenden oder bereits erfolgten pathologischen Frakturen der unteren Extremität und des Acetabulums [17].

Antiresorptive Therapie

Für die antiresorptive Therapie stehen sowohl Bisphosphonate als auch der RANKL-Inhibitor (Receptor Activator of NF- κ B Ligand Inhibitor) Denosumab zur Verfügung. Indikationen für eine antiresorptive Therapie sind: tumorinduzierte Hyperkalziämie oder tumorinduzierte manifeste Osteoporose, metastasenbedingter Knochenschmerz sowie osteolytische Metastasierung. Bei einer malignombedingten Hyperkalziämie sind Bisphosphonate Therapeutika der Wahl. Bei osteolytischen Foci können sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab den Progress der ossären Mitbeteiligung verzögern. Beide Substanzklassen können zu Kieferosteonekrosen führen, dementsprechend ist vor der Einleitung einer solchen Therapie die Abklärung und gegebenenfalls Sanierung des Zahnstatus empfohlen [17, 18].

Prognose

Generell ist das Mammacarcinom eine chronische Erkrankung, welche häufig rezidivierend verläuft und dementsprechend eine engmaschige Nachsorge mit sich bringt [19]. Die Heilungsrate des Mammacarcinoms liegt etwa bei 40-45%. Zu den Prognoseparametern des Mammacarcinoms zählen: die Tumorgöße, der axilläre Lymphknotenstatus, der histologische Subtyp, das histologische und das nukleäre Grading, der Hormonrezeptorstatus, sowie das Vorliegen von distanten Metastasen. Sind distante Metastasen vorhanden gilt das Mammacarcinom per definitionem als inkurabel. Eine eventuelle Fernmetastasierung schließt man mittels eines Stagings aus. Dieses schließt beim Mammacarcinom ein: Eine Röntgenaufnahme des Thorax, eine Oberbauchsonographie mit besonderem Augenmerk auf die Leber, eine Skelettszintigraphie sowie eine gynäkologische Untersuchung. Wichtigster Prognoseparameter ist die axilläre Lymphknotenmetastasierung. Ohne axillären Lymphknotenbefall beträgt die 5-Jahresüberlebenschance etwa 70%. Sind allerdings bereits die axillären Lymphknoten involviert beträgt die 5-Jahresüberlebenschance lediglich 30%. Die Größe des Primarius gibt Aufschluss auf die Wahrscheinlichkeit einer axillären Beteiligung und ist somit ebenfalls für die Prognose relevant. Bei Tumoren bis etwa 1 cm Größe finden sich axilläre Lymphknotenmetastasen in etwa 10-25%, während sich bei einer Größe von 5 cm bereits in 75% der Fälle maligne veränderte Lymphknoten finden lassen. Das Grading

ist prognoserelevant, weil Tumoren mit einem G3 Grading eher zu einer Metastasierung neigen als in den differenzierteren Gradingstufen. Auch eine Her2neu Überexpression geht mit einer signifikant schlechteren Prognose einher [6].

Skeletal related events

SRE sind ossäre Komplikationen, die infolge einer ossären Metastasierung eines Tumors wie beispielsweise dem Mammacarcinom oder dem kastrationsresistenten Prostatacarcinom entstehen. Hierunter fallen pathologische Knochenbrüche, notwendige ossäre Operationen oder radiologische Behandlungen im Bereich der ossären Metastasierung, sowie eine Spinalkanalkompression. Sie können mit starken Schmerzen, reduzierter Lebensqualität und deutlich erhöhter Sterbewahrscheinlichkeit einhergehen [20, 21].

3.2 Bisphosphonate

Geschichte

Bisphosphonate, die früher fälschlicherweise Diphosphonate genannt wurden, sind eine Gruppe osteotroper Medikamente, die ein vom Pyrophosphat abgeleitetes Grundgerüst besitzen, wobei das Sauerstoffatom zwischen den Pyrophosphatatomen durch Kohlenstoff ersetzt wurde (Abb.1).

Die Ursprungssubstanz Pyrophosphat fand aufgrund ihrer Fähigkeit, Kalziumkarbonat zu lösen, schon seit 1865 in der Industrie Anwendung [22]. Damals wurden Pyrophosphate vor allem in Waschpulvern, Wasser- und Öllaugen zur Verhinderung von Kalziumkarbonatablagerungen eingesetzt [23]. Über die biologische Wirksamkeit wurde erstmals 1968 von Fleisch et al. publiziert [23]. Fleisch et al. hatten in vorherigen Studien gezeigt, dass Pyrophosphate in vitro sowohl die Ausfällung als auch die Lösung von Kalziumphosphat hemmen [24]. Dies gelang jedoch nicht in vivo, sodass angenommen wurde, dass Phosphatasen die Pyrophosphate vor Ort enzymatisch hemmen. Die Forschungsgruppe um H. Fleisch begann nach Pyrophosphaten zu suchen, die von den Phosphatasen nicht abgebaut werden können. So wurden die Bisphosphonate gefunden [25]. Diese besitzen statt des Sauerstoffatoms, welches den Pyrophosphaten zu Eigen ist, ein Kohlenstoffatom und sind somit hitzestabil und gegen enzymatischen Abbau geschützt [23].

Chemischer Aufbau

Abbildung 1 zeigt, dass Bisphosphonate stabile Pyrophosphatanaloga mit der Summenformel $R_1R_2C(PO_3H_2)(PO_3H_2)$ sind. Statt der zentralen P-O-P Bindung weisen sie eine P-C-P Bindung auf. Die pharmakologisch eingesetzten Bisphosphonate sind richtigerweise als "geminale Bisphosphonate" zu bezeichnen, da beide Phosphatbindungen am identischen Kohlenstoffatom lokalisiert sind. Durch die Veränderung von R_1 und R_2 entstehen unterschiedliche Bisphosphonate, jedes mit seinem eigenen Wirkprofil und Wirkpotential [23].

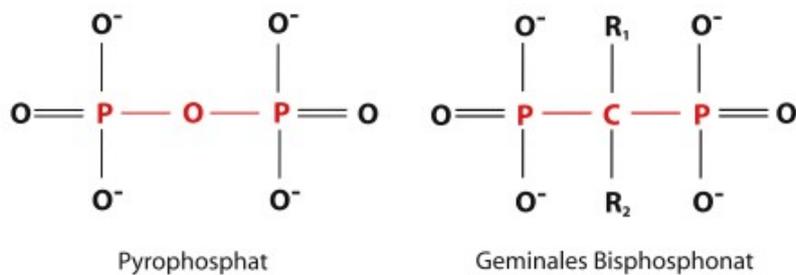


Abbildung 1: Chemische Struktur von Pyrophosphat im Vergleich zu geminalen Bisphosphonaten [23].

Die Bisphosphonate lassen sich anhand der unterschiedlichen Seitenketten in stickstoffhaltige und nicht stickstoffhaltige Bisphosphonate unterteilen. Dieser Umstand beeinflusst wesentlich die Wirkpotenz der einzelnen Bisphosphonate, wie Tabelle 2 zeigt [23, 26].

Tabelle 2: Wirkpotenz der einzelnen Bisphosphonate in Abhängigkeit der jeweiligen Seitenketten R1 und R2 [23].

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 C ₅ H ₁₁	10000x
Zoledronat	Zometa® Aclasta®	-OH	-CH ₂ -N 	20000x

Pharmakodynamik

Eine fehlende Balance zwischen Aufbau und Abbau des Knochens führt zu unterschiedlichen ossären Erkrankungen. In dieses Ungleichgewicht greifen die Bisphosphonate ein. Insgesamt kommt es bei Applikation von Bisphosphonaten zu einer Reduktion der Knochenresorption, die sich über verschiedene laborchemische Knochenumbauparameter bestimmen lassen [27-29].

Hauptangriffsort der Bisphosphonate sind die Osteoklasten. Dabei hemmen Bisphosphonate sowohl die Bildung der Osteoklasten aus Vorläuferzellen im Knochenmark als auch deren Differenzierung und Bindung an die Knochenoberfläche. Des Weiteren inaktivieren die Substanzen bereits aktive Osteoklasten und initiieren über unterschiedliche Wege die Apoptose [29-31]. Beide Bisphosphonatklassen fördern die Apoptose, jedoch hemmen die stickstoffhaltigen Bisphosphonate die Farnesylpyrophosphat-Synthase, ein zentrales Enzym im Mevalonat Weg, während die nicht stickstoffhaltigen Bisphosphonate ihre Wirkung über Einschleusung von zytotoxischen ATP-analogen Metaboliten entfalten [26].

Pharmakokinetik

Die Bisphosphonattherapie lässt sich sowohl oral als auch intravenös durchführen, wobei die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe gering ist (<3%) und einer großen interindividuellen Variabilität unterliegt [29, 32]. Dies liegt hauptsächlich an ihrer schwach ausgeprägten

Lipophilie [32]. Der Großteil der Bisphosphonate wird bei oraler Gabe mit dem Stuhl ausgeschieden. Zusätzlich sollte bei oraler Therapie die Einnahme auf nüchternen Magen erfolgen, um die geringe Bioverfügbarkeit nicht weiter zu reduzieren [33]. Intravenös verabreicht ist die Bioverfügbarkeit deutlich erhöht.

Indikationen

Bisphosphonate sind eine sehr häufig angewendete Substanzklasse in der Osteoporosetherapie. Anderweitig werden Bisphosphonate noch bei Patienten mit Morbus Paget, maligner Hyperkalzämie, multiplen Myelom und zur Prävention ossärer Komplikationen bei tumorassozierten Osteolysen solider Tumoren, insbesondere bei Carcinomen der Mamma, der Prostata sowie der Lunge eingesetzt [34, 35]. Die Bisphosphonattherapie gewinnt auch zunehmend in der adjuvanten Therapie des Mammacarcinoms an Bedeutung, in diesem Fall zur Prävention ossärer Metastasierung [36]. Seltener Einsatzgebiete finden sich bei anderen Erkrankungen wie der Osteogenesis imperfecta und Riesenzelltumoren des Knochens [35].

3.3 Denosumab

Geschichte

Ende der 1990er Jahre des letzten Jahrhunderts entdeckte Amgen RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) und dessen Rezeptor RANK (Receptor Activator of NF- κ B) sowie deren Bedeutung im Knochenstoffwechsel, speziell bezogen auf die Osteoklasten. In Reaktion hierauf erfolgte die Entwicklung von Denosumab, einem vollhumanen monoklonalen Antikörper mittels der XenoMouse® Technologie von Abgenix. Die erste Gabe von Denosumab an einen Menschen erfolgte im Juni 2001. 2004 startete dann die erste single-dose Studie mit Denosumab. Im Folgenden wurden mehrere Phase III Studien mit Denosumab bei postmenopausalen Frauen durchgeführt. Die erste Zulassung von Denosumab unter dem Handelsnamen Prolia® gelang 2010 für die Therapie postmenopausaler Frauen mit Osteoporose, welche ein hohes Risikoprofil für pathologische Frakturen aufwiesen. Nach mehreren Phase III Studien von 2006 bis 2009 erfolgten die Zulassungen für Männer mit nichtmetastasiertem Prostatakarzinom unter Androgenentzugstherapie 2010 sowie für Mammacarcinompatientinnen unter Aromatasehemmertherapie 2011. Infolgedessen wurden klinische Studien zu Denosumab und dem Auftreten von SRE durchgeführt, die die Indikationen von Denosumab um die Prophylaxe von SRE bei Patienten mit ossärer Metastasierung von soliden Tumoren erweiterten [37].

Chemischer Aufbau

Denosumab ist ein vollhumaner, hochspezifischer monoklonaler Antikörper gegen den Liganden RANKL, welcher essenziell relevant für die Bildung, Funktion sowie das Überleben von Osteoklasten ist [38]. Den molekularen Aufbau von Denosumab zeigt Abbildung 2.

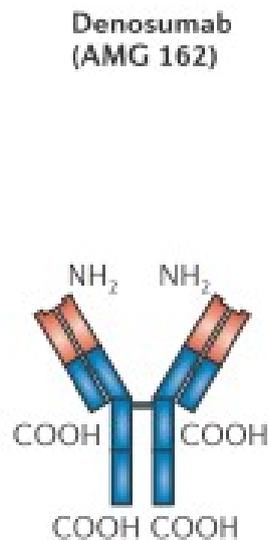


Abbildung 2: Denosumab und seine Struktur [37]

Pharmakodynamik

Durch die Interaktion mit RANKL inhibiert Denosumab die Interaktion von RANKL mit seinem Rezeptor RANK, welcher auf Vorläuferzellen der Osteoklasten sowie den Osteoklasten selbst exprimiert wird. Dies führt zu einer reversiblen Hemmung der osteoklastenvermittelten ossären Resorption [38, 39].

Pharmakokinetik

Denosumab wird subkutan verabreicht. In einer Studie von Sutjandra et al. wurde publiziert, dass die Bioverfügbarkeit bei subkutaner Gabe von Denosumab ungefähr bei 64% liegt. Die Inhibition von RANKL ist unabhängig von der gewichtsadaptierten oder festgelegten Dosis von 60mg Denosumab. Sutjandra et al. vermuteten, dass diese nicht linear verlaufende Pharmakokinetik von Denosumab auf der RANKL Bindefähigkeit beruht [40].

Indikationen

Denosumab wurde 2010 erstmals als Medikament für Frauen mit postmenopausaler Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko unter dem Namen Prolia® zugelassen. Im Juli 2011 folgte dann die Zulassung unter dem Handelsnamen Xgeva® bei Patienten mit tumorassoziierten ossären Komplikationen. Dies erklärt sich durch den Umstand, den die 2002 von Huang et al. publizierte Studie beschreibt. Die Forschergruppe publizierte, dass die ossären Metastasen, unabhängig vom Sitz des Primärtumors, in der Lage sind RANKL zu exprimieren und somit über eine verstärkte Osteoklastenaktivität zur Knochenresorption führen [41].

4 Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es, retrospektiv anhand der Auswertung der Daten von Patientinnen, die entweder mit Bisphosphonaten oder mit Denosumab oder aber sequentiell mit beiden Medikamenten therapiert wurden, die Fragestellung zu klären, inwieweit sich Anzahl und zeitliche Nähe der SRE ei der Therapie mit beiden Pharmazeutika unterscheiden.

Hierzu wurden im Speziellen ausgewertet:

- 1) Die Daten aller Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammacarcinom im beobachteten Zeitraum in Hinblick auf die SRE in Abhängigkeit von der antiresorptiven Therapie.
- 2) Häufigkeit, Art und Lokalisation der SRE.
- 3) Ob und wenn ja welche Änderungen des Therapieregimes bezüglich der antiresorptiven Therapie nach Auftreten eines SRE durchgeführt wurden.
- 4) Die Häufigkeit und der zeitliche Abstand zwischen dem Auftreten der SRE in Abhängigkeit von der antiresorptiven Therapie.
- 5) Die durchschnittliche Anzahl an aufgetretenen SRE im Gesamtkollektiv und in Abhängigkeit der verabreichten antiresorptiven Therapie.
- 6) Das durchschnittliche Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit von der antiresorptiven Therapie.

5 Material und Methodik

Im Rahmen dieser Dissertation erfolgte die retrospektive Auswertung aller Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammacarcinom, welche am Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin im Zeitraum vom 1.10.2009 bis 1.10.2013 erstmalig eine Knochenmetastasierung diagnostiziert bekamen und dahingehend behandelt wurden, oder bereits Knochenmetastasen eines Mammacarcinoms hatten und zur Behandlung derselben vorstellig wurden. Da die Patientinnen alle an der Universität des Saarlandes behandelt wurden, lagen die nötigen Informationen in Form digitalisierter Patientenakten vor. Zusätzlich wurden zur Komplettierung der Informationen die niedergelassenen Gynäkologen oder Hausärzte derjenigen Patientinnen kontaktiert, bei denen noch Daten fehlten. Die telefonische Kontaktaufnahme erfolgte in erster Linie, um Informationen darüber zu erheben, welche Patientinnen noch lebten und welche bereits verstorben waren. Soweit vorhanden wurden folgende Informationen erhoben:

Informationen zur Patientin:

Vorname, Name, Geburtsdatum, letztes Follow-up. Hier wurde das letzte Datum gewählt, an dem die Patientin in unserem Haus oder bei einem der niedergelassenen Kollegen vorstellig war. Bei n=7 Patientinnen kam es im Rahmen der Datenerhebung zum "lost to follow up". So waren ihre Telefonnummern nicht mehr vergeben oder kein Kontakt zu Ihnen oder einem behandelnden Arzt herstellbar und es musste davon ausgegangen werden, dass sie entweder an eine andere Adresse verzogen oder bereits verstorben waren. Des Weiteren wurde ermittelt, ob die Patientin zum Zeitpunkt der Erfassung (November 2014) noch lebte oder bereits verstorben war. Bei n=14 Patientinnen berichteten die niedergelassenen Ärzte, dass die Frauen verstorben seien. Außerdem wurden Daten erhoben, ob bei der Patientin eine Niereninsuffizienz bekannt war oder die Patientin im Verlauf der Erkrankung an einem Mammacarcinom eine Niereninsuffizienz entwickelte.

Informationen zum Tumor:

Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammacarcinoms, TNM Stadium (soweit bekannt mit L (Lymphbahnbefall) und V (Venenbefall), Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, Her2neu Status, Grading (jeweils bei Erstdiagnose), Zeitpunkt der Erstdiagnose der ossären Metastasen, Zeitraum zwischen Erstdiagnose des Mammacarcinoms und Erstdiagnose der ossären Metastasen in Monaten. Weitere Metastasierungen neben der ossären Metastasierung und falls vorhanden, an welcher Lokalisation, Rezidivbildung (ja/nein) und Datum der Diagnose des Rezidives mit Jahr und Monat. Als Rezidiv gewertet wurde ein erneuter Befall derselben Mamma (nachfolgend als Lokalrezidiv bezeichnet) sowie der

kontralateralen Mamma, der Thoraxwand, der Axilla, oder des M. pectoralis (nachfolgend als Regionalrezidiv bezeichnet).

Informationen zur Therapie:

Gabe von Bisphosphonaten (ja/nein), Dauer der Bisphosphonattherapie in Monaten, Wechsel auf Denosumabtherapie (ja/nein), Gabe von Denosumab (ja/nein), Dauer der Denosumabtherapie in Monaten, Wechsel auf eine Bisphosphonattherapie (ja/nein). Lagen keine expliziten Daten bezüglich einer Beendigung der antiresorptiven Therapie (Bisphosphonat oder Denosumab) vor, wurde angenommen, dass die antiresorptive Therapie bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung weitergeführt wurde. War die antiresorptive Medikation einer Patientin innerhalb eines Monats begonnen und beendet worden, so werteten wir dies als einmonatige Therapiedauer. Weiterhin erhoben wir Daten zur Verabreichung einer Chemotherapie (ja/nein) und wenn ja, welche und wann, Radiatio der ossären Metastasen oder ossären Läsionen (ja/nein), endokrine Therapie (ja/nein) und stattgehabte spezifische Therapie bei positivem Her2neu Status. Als endokrine Therapie werteten wir Behandlungen mit Aromataseinhibitoren, Tamoxifen, GnRH-Antagonisten sowie Östrogenantagonisten. Des Weiteren erfassten wir die Therapie mit antiangiogenetischen monoklonalen Antikörpern.

Informationen zur ossären Metastasierung und deren Verlauf:

Wir erfassten die Erstdiagnose der ossären Metastasen und deren Latenz des Auftretens nach Erstdiagnose des Mammacarcinoms, die Lokalisation der Läsionen und deren Verlauf sowie spätere zusätzliche Metastasierungsorte (Progress: ja/nein), das Zustandekommen von Spinalkanalkompressionen durch pathologische Knochenbrüche oder Tumorstenosen, das Auftreten von Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonat- oder Denosumabtherapie, pathologische Frakturen mit Lokalisation und Zeitpunkt.

Auswertung der Daten:

Für die Auswertung teilten wir das Gesamtkollektiv in fünf Gruppen ein. Gruppe 1 erhielt im Bezug auf die antiresorptive Therapie ausschließlich eine Behandlung mit Bisphosphonaten. Gruppe 2 erhielt ausschließlich Denosumab. Gruppe 3 und Gruppe 4 wechselten im Verlauf ihrer Erkrankung die antiresorptive Therapie. Gruppe 3 wechselte von Bisphosphonaten auf Denosumab und Gruppe 4 von Denosumab auf Bisphosphonate. Gruppe 5 erhielt bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine antiresorptive Therapie.

Diese fünf Gruppen werteten wir im Bezug darauf aus, ob und wann im Therapieverlauf ein oder mehrere SRE auftraten. Ein SRE definierten wir als ossäres Ereignis, welches zeitgleich oder nach der Erstdiagnose der Knochenmetastasierung auftrat. Dies umfasste

pathologische Frakturen, durch ossäre Metastasierung begründbare Spinalkanalkompressionen, neurologische Interventionen, ossäre Operationen sowie ossäre Radiatio. Ein Fortschreiten der ossären Metastasierung ohne Auftreten der oben genannten Ereignisse werteten wir nicht als SRE sondern als ossären Progress.

Des Weiteren wurde festgelegt:

- Patientinnen bei denen ein von Januar bis November 2014 liegendes Follow-up dokumentiert war, definierten wir als noch am Leben, sofern keine gegenteiligen Daten vorlagen.
- Ließ sich bei den Daten der Erstdiagnose des Mammacarcinoms, der Erstdiagnose der ossären Metastasierung oder der Diagnose eines Rezidives sowie zu Beginn und Ende einer Therapie kein Monat eruieren, so entschieden wir uns für die Mitte des betreffenden Jahres (Juni).
- Als Rezidiv werteten wir jedes Wiederauftreten eines Mammacarcinoms der ipsilateralen sowie der kontralateralen Mamma, Befall der Thoraxwand oder der Axilla auch hier sowohl ipsilateral auch kontralateral.
- Als SRE erfassten wir pathologische Knochenbrüche, eine Radiatio ossärer Strukturen, sowie durch ossäre Metastasen begründbare Spinalkanalkompressionen und ossäre Operationen. Zwei der oben genannten Punkte werteten wir als zwei unabhängige SRE, wenn sie mit einem Abstand von >2 Monaten getrennt voneinander auftraten. Lagen zwei der oben genannten Punkte zeitlich näher als 2 Monate beieinander, werteten wir das frühere Datum als das SRE.
- Bei der Berechnung der antiresorptiven Therapiedauer bis zum Auftreten eines SRE wurden ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, welche beim Auftreten des SRE unter antiresorptiver Therapie standen.
- Als Pause der antiresorptiven Therapie werteten einen Zeitraum von >2 Monaten zwischen Beendigung und Fortführung der antiresorptiven Therapie.
- Bei der Berechnung der antiresorptiven Therapiedauer bis zum Auftreten des SRE 2 wurde als Grundlage der Therapiebeginn der antiresorptiven Therapie gewählt.
- War zum Zeitpunkt der Datenerhebung (November 2014) die antiresorptive Therapie noch nicht abgeschlossen, setzten wir als Abschlussmonat November 2014 voraus.
- Bei der Berechnung der Behandlungsdauer mit einer antiresorptiven Medikation gingen wir davon aus, dass bei allen Patientinnen, bei denen nichts anderes vermerkt war, die Behandlung mit Antiresorptiva bis zum Ende des Beobachtungszeitraums weitergeführt wurde.

- Wurden für eine Patientin Therapien vorgeschlagen von denen sich retrospektiv nicht sicher sagen ließ, ob sie selbige erhalten haben oder nicht, werteten wir die entsprechende Therapie als verabreicht.
- War als Grading ein Zwischenstatus (I-II oder II-III) angegeben werteten wir jeweils den prognostisch ungünstigeren Status.
- War bei Erstdiagnose des Mammacarcinoms ein bilateraler Befall feststellbar, so entschieden wir uns auch hier für das prognostisch ungünstigere Stadium.
- Patientinnen mit Metastasierungsstadium Mx bei Erstdiagnose wurden in der Auswertung als metastasenfrei bewertet, genauso verfahren wir bei Patientinnen mit dem Lymphknotenstatus mit Tx.
- Als disseminierten ossären Befall werteten wir mehr als 6 unterschiedliche nachweisbare Lokalisationen ossärer Filiae.
- Bei der Berechnung der mittleren Dauer von Erstdiagnose Knochenmetastasen bis zum Auftreten einer pathologischen Fraktur gingen die Patientinnen, welche Knochenmetastasen und pathologische Fraktur zeitgleich aufwiesen, mit 0 Monaten in die Berechnung ein.
- wenn die erstmalige Bisphosphonatgabe im gleichen Monat wie das SRE 1 erfolgte, ging die Therapiedauer bis SRE 1 mit 0 Monaten in die Berechnung ein.

Die Gesamtheit der gesammelten Daten wurden in einer Excel Tabelle zusammengefasst und anschließend in Hinblick auf die Fragestellung ausgewertet.

6 Ergebnisse

Ausgewertet wurden die Daten von n=143 Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammacarcinom, die im Zeitraum von 1.10.2009 bis 1.10.2013 am Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin behandelt wurden.

6.1 Patientinnencharakteristika

Altersverteilung bei Erstdiagnose Mammacarcinom

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose des Mammacarcinoms betrug $55,2 \pm 13,1$ Jahre. In Abbildung 3 ist die Altersverteilung der Patientinnen dargestellt. Gipfel in der Altersverteilung lassen sich in der Gruppe der 49 bis 53-jährigen sowie in der Gruppe der 54 bis 58-jährigen Patientinnen erkennen.

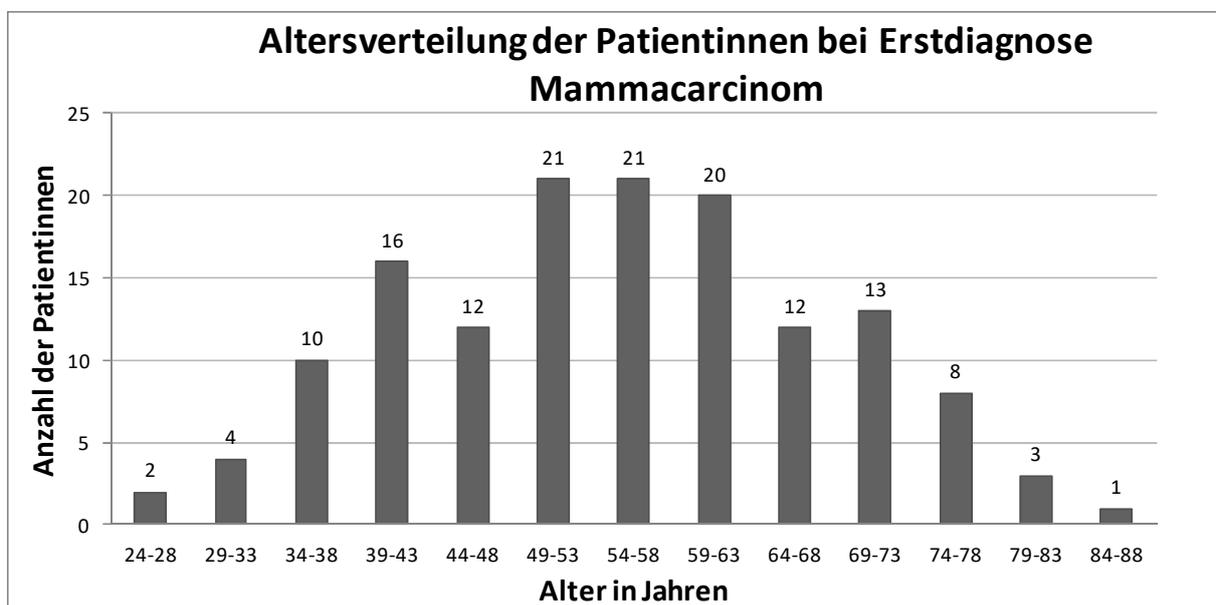


Abbildung 3: Altersverteilung der Patientinnen bei Erstdiagnose Mammacarcinom in Jahren. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren n=53 Patientinnen am Leben und n=83 verstorben. Bei n=7 Patientinnen kam es zum „Lost to follow up“. Diese Daten werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Onkologisches Outcome

Tabelle 3: Onkologisches Outcome: Überleben der Patientinnen nach einem Follow-up von $88,6 \pm 78,5$ Monaten. N=Absoluter Wert. (%)= Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen.

Patientinnen	n	%
lebend	53	37,1
verstorben	83	58,0
unbekannt	7	4,9
gesamt	143	100

Follow-up

Das durchschnittliche Follow-up im hier beschriebenen Patientinnenkollektiv von n=143 Patientinnen zwischen der Erstdiagnose des Mammacarcinoms und dem Ende des Beobachtungszeitraums betrug $88,6 \pm 78,5$ Monate. Die Zeitspanne ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der Knochenmetastasierung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums betrug $28,8 \pm 31,9$ Monate.

TNM Klassifikation und Tumorigradung

In Tabelle 4 wird das TNM Stadium sowie das Grading der Mammacarcinome der n=143 Patientinnen bei Erstdiagnose gezeigt. Das Tumorstadium Tis lag bei n=1 Patientin (0,7%), Tumorstadium 1 bei n=31 Patientinnen (21,7%) vor, Stadium 2 bei n=64 Patientinnen (44,8%), Stadium 3 bei n=12 (8,4%) und Stadium 4 bei n=24 Patientinnen (16,8%). Bei insgesamt n=11 Patientinnen (7,7%) konnte das Tumorstadium nicht ermittelt werden. Bezüglich des Lymphknotenstatus lag bei n=34 Patientinnen (23,8%) kein Befall vor, im Stadium 1 befanden sich n=55 Patientinnen (38,5%). Stadium 2 wurde bei n=24 (16,8%) Patientinnen sowie Stadium 3 bei n=20 Patientinnen (14,0%) diagnostiziert. Im Stadium 4 befand sich keine der Patientinnen des Gesamtkollektivs. Bei n=10 Patientinnen (7,0%) ließ sich der Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht ermitteln. Fernmetastasen waren bei n=64 Patientinnen (44,8%) nicht vorhanden, Stadium 1 lag bei n=44 Patientinnen (30,8%) vor. Bei n=35 Patientinnen (24,5%) konnte das Fernmetastasierungsstadium nicht ermittelt werden. Eine Veneninvasion war in n=22 Fällen (15,4%) nicht nachweisbar, bei n=9 Patientinnen (6,3%) lag diese im Stadium 1 vor, bei n=1 Patientin (0,7%) in Stadium 2. Bei n=111 Patientinnen (77,6%) war der Status der Veneninvasion unbekannt. Ein Lymphgefäßbefall ließ sich in n=37 Fällen (25,9%) nachweisen, bei n=9 Patientinnen (6,3%) lag kein Befall der Lymphbahnen vor und bei n=97 Patientinnen (67,8%) konnte hierzu im Rahmen der Datenerhebung keine Aussage gemacht werden. Des Weiteren zeigt die

Tabelle das Grading des Primärtumors zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Bei n=2 Patientinnen waren die Tumorzellen gut differenziert (G I), bei n=78 Patientinnen lag ein mäßiger Differenzierungsgrad (G II) vor und bei n=47 waren die Tumorzellen schlecht differenziert (G III). Bei n=16 Patientinnen konnte ein Tumorgrading nicht ermittelt werden.

Tabelle 4: TNM- Stadium sowie Tumorgrading der Mammacarcinome des Kollektivs bei Erstdiagnose. N=absoluter Wert. (%)=Wert in Prozent. T=Tumorstatus. N=Lymphknotenstatus. M=Fernmetastasierung. V=Veneninvasion. L=Invasion in Lymphbahnen. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen.

Stadium	n	%
T		
Tis	1	0,7
1	31	21,7
2	64	44,8
3	12	8,4
4	24	16,8
unbekannt	11	7,7
gesamt	143	100
N		
0	34	23,8
1	55	38,5
2	24	16,8
3	20	14,0
4	0	0,0
unbekannt	10	7,0
gesamt	143	100
M		
0	64	44,8
1	44	30,8
unbekannt	35	24,5
gesamt	143	100
V		
0	22	15,4
1	9	6,3
2	1	0,7
unbekannt	111	77,6
gesamt	143	100
L		
0	9	6,3
1	37	25,9
unbekannt	97	67,8
gesamt	143	100
Tumorgrading		
I	2	1,4
II	78	54,5
III	47	32,9
unbekannt	16	11,2
gesamt	143	100

Hormonrezeptor und Her2neu Status

Tabelle 5 zeigt den Hormonrezeptorstatus sowie den Her2neu Status des Primärtumors der n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs. Bei n=12 von n=143 Patientinnen waren alle drei Merkmale positiv. N=13 von n=143 Patientinnen waren bezüglich der betrachteten Merkmale triple negativ.

Tabelle 5: Hormonrezeptor- und Her2neu Status der Mammacarcinome bei Erstdiagnose. N=absoluter Wert. (%)=Wert in Prozent. ER=Estrogenrezeptor. PR=Progesteronrezeptor. Her2=Her2neu Rezeptor. (+)=positiv. (-)=negativ. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen.

Rezeptorstatus	n	%
ER+	108	75,5
ER-	29	20,3
unbekannt	6	4,2
gesamt	143	100
PR+	87	60,8
PR-	50	35,0
unbekannt	6	4,2
gesamt	143	100
Her2neu Rezeptor		
Her2+	27	18,9
Her2-	97	67,8
unbekannt	19	13,3
gesamt	143	100

Rezidive

Ein Lokal- oder Regionalrezidiv entwickelten n=39 Patientinnen während des Follow-up. Von diesen n=39 Patientinnen bekamen n=6 im weiteren Verlauf ein Zweitrezidiv. N=2 Patientinnen entwickelten nach dem zweiten noch ein drittes Rezidiv. Die mittlere Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs nach Erstdiagnose des Mammacarcinoms im Gesamtkollektiv waren $90,4 \pm 84,4$ Monate. Insgesamt standen n=4 Patientinnen bei Auftreten eines Rezidivs unter einer antiresorptiven Therapie. N=2 Patientinnen entwickelten das Erstrezidiv unter einer Therapie mit Bisphosphonaten. Bei n=1 Patientin dieser n=2 Patientinnen wurde bei Diagnose des Erstrezidivs die Bisphosphonattherapie beendet und eine Therapie mit Denosumab begonnen. N=2 Patientinnen standen unter einer Denosumabtherapie, als bei Ihnen das Erstrezidiv auftrat. Bei n=6 Patientinnen wurde in Reaktion auf die Rezidiventwicklung eine antiresorptive Therapie eingeleitet. Bei n=3 Patientinnen wurde bei Diagnose des Erstrezidivs eine Bisphosphonattherapie begonnen. Bei n=3 Patientinnen wurde bei Diagnose des Erstrezidivs eine Therapie mit Denosumab

eingeleitet. Bei allen n=6 Patientinnen, bei denen eine antiresorptive Therapie als Reaktion auf die Diagnose des Erstrezidivs begonnen wurde, wurde vorher keine Therapie mit Antiresorptiva durchgeführt. Das Rezidivverhalten der beobachteten Mammacarcinome wird in Tabelle 6 aufgezeigt.

Tabelle 6: Rezidivverhalten (lokal/regional) der beobachteten Mammacarcinome. N=Absoluter Wert. (%)=Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen.

Rezidive	n	%
kein Rezidiv	103	72,0
1 Rezidiv	33	23,1
>1 Rezidiv	6	4,2
unbekannt	1	0,7
gesamt	143	100

Von den n=103 Patientinnen ohne Rezidiventwicklung erhielten n=43 Patientinnen ausschließlich Bisphosphonate als antiresorptive Therapie. N=42 Patientinnen dieser n=103 Patientinnen erhielten ausschließlich Denosumab. N=12 Patientinnen bekamen zunächst Bisphosphonate und wechselten im Verlauf auf eine Therapie mit Denosumab. N=3 Patientinnen erhielten zunächst Denosumab und dann eine Therapie mit Bisphosphonaten. N=3 Patientinnen, die kein Rezidiv entwickelten, erhielten keine antiresorptive Therapie.

Weitere Therapien

Die n=143 Patientinnen im Patientinnenkollektiv erhielten folgende weiter unten angegebene Therapien: Chemotherapie, endokrine Therapie mit Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren sowie eine spezifische Therapie mit Trastuzumab bei Her2neu positivem Rezeptorstatus oder antiangiogenetisch wirksame Substanzen. Tabelle 7 fügt diese als Gesamtübersicht zusammen.

Tabelle 7: Tumorthérapien der Patientinnen des Kollektivs. N=Absoluter Wert. (%)=Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen.

Chemotherapie	n	%
ja	128	89,5
nein	9	6,3
unbekannt	6	4,2
gesamt	143	100
Antiendokrine Therapie		
ja	117	81,8
nein	10	7,0
unbekannt	16	11,2
gesamt	143	100
Anti-Her2neu-Therapie		
ja	29	20,3
nein	114	79,7
gesamt	143	100
Antiangiogenetische Therapie		
ja	37	25,9
nein	101	70,6
unbekannt	5	3,5
gesamt	143	100

Chemotherapie

N=128 von n=143 Patientinnen erhielten im Verlauf eine oder mehrere Chemotherapien. N=9 Patientinnen erhielten keine Chemotherapie. N=2 von diesen n=9 Patientinnen lehnten diese ab, n=1 Patientin konnte diese aufgrund einer paranoiden Schizophrenie nicht verabreicht werden. Bei n=6 Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten, ließen sich keine Gründe hierfür eruieren. Bei n=6 Patientinnen blieb im Rahmen dieser Datenerhebung unklar, ob sie eine Chemotherapie erhielten, oder nicht.

Endokrine Therapie

N=117 von n=143 Patientinnen erhielten eine endokrine Therapie. N=12 Patientinnen erhielten ausschließlich Tamoxifen als endokrine Therapie. N=46 Patientinnen erhielten ein

oder mehrere Medikamente aus der Gruppe der endokrinen Therapeutika, aber kein Tamoxifen oder es verblieb unklar, ob sie sequentiell auch Tamoxifen erhielten. N=59 Patientinnen bekamen im Verlauf ihrer Erkrankung sequentiell sowohl Tamoxifen als auch ein anderes endokrines Präparat verabreicht. N=10 Patientinnen erhielten keine endokrine Therapie. Hiervon waren n=8 Patientinnen Hormonrezeptor negativ, n=2 Patientinnen positiv. Bei diesen n=2 Patientinnen verblieb unklar, weswegen sie keine endokrine Therapie erhielten. Bei insgesamt n=16 Patientinnen ließ sich im Rahmen dieser Datenerhebung nicht klären, ob sie eine endokrine Therapie erhielten, oder nicht.

Spezifische Therapie bei positivem Her2neu Status

N=27 Patientinnen hatten bei Diagnosestellung der Mammacarcinoms einen positiven Her2neu Status. Von diesen n=27 Patientinnen erhielten n=22 Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung eine spezifische Therapie mit Trastuzumab. N=5 Patientinnen erhielten diese trotz positivem Her2neu Status nicht. Dies geschah in n=2 Fällen, weil die Patientinnen eine Therapie hiermit abgelehnt hatten. In n=3 Fällen konnte im Rahmen dieser Datenerhebung keine Aussage dazu gemacht werden, warum die Frauen kein Trastuzumab erhielten. Insgesamt erhielten n=29 Patientinnen Trastuzumab. Davon waren n=6 Patientinnen bei Diagnosestellung des Mammacarcinoms bezüglich des Her2neu Rezeptors negativ. Ob hier Rezidive oder Metastasen im Verlauf positive Her2neu Rezeptoren aufwiesen, ist unbekannt. Bei n=1 Patientin, die im Verlauf Trastuzumab erhielt, war der Her2neu Rezeptorstatus bei Erstdiagnose des Mammacarcinoms unbekannt.

Antiangiogenetische Therapie

Von den n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs erhielten n=37 Patientinnen eine antiangiogenetische Therapie. N=101 Patientinnen erhielten eine solche Therapie nicht. Bei n=5 Patientinnen ließen sich hierzu keine Daten erheben.

6.2 Entwicklung und Lokalisation von Fernmetastasen

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammacarcinoms waren n=44 Patientinnen primär metastasiert. Während des Follow-up entwickelten n=99 Patientinnen erstmalig Fernmetastasen. N=18 primär metastasierte Patientinnen entwickelten im Verlauf weitere Fernmetastasen. Das Metastasierungsverhalten der beobachteten Mammacarcinome findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Metastasierungsverhalten der Mammacarcinome bei Erstdiagnose und im Verlauf. N=Absoluter Wert. (%)= Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen.

Metastasierungen	n	%
bei Erstdiagnose	44	30,8
während des Follow up	99	69,2
gesamt	143	100

Die Lokalisation der Fernmetastasierung bei Diagnosestellung des Mammacarcinoms ist in Abbildung 4 aufgeführt. Die häufigsten Lokalisationen von Fernmetastasen bei den n=44 primär metastasierten Patientinnen waren ossär (n=40), hepatisch (n=19) und pulmonal (n=12).

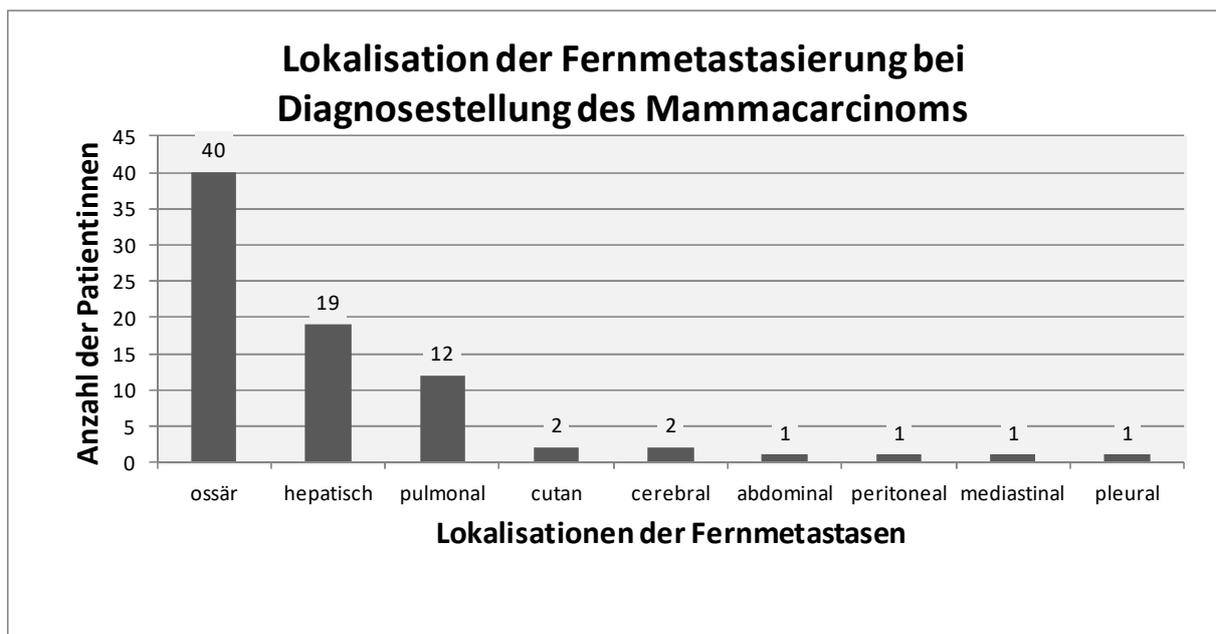


Abbildung 4: Lokalisation der Fernmetastasierung bei Diagnosestellung des Mammacarcinoms. Berücksichtigt wurden n=44 Patientinnen von n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs, die bei Erstdiagnose des Mammacarcinoms eine Fernmetastasierung zeigten. Mehrfachnennungen sind möglich.

Bei n=99 Patientinnen entwickelten sich während des Follow-up Metastasen des Mammacarcinoms. Die Lokalisation der Fernmetastasierung im Verlauf sind in Abbildung 5 dargestellt.

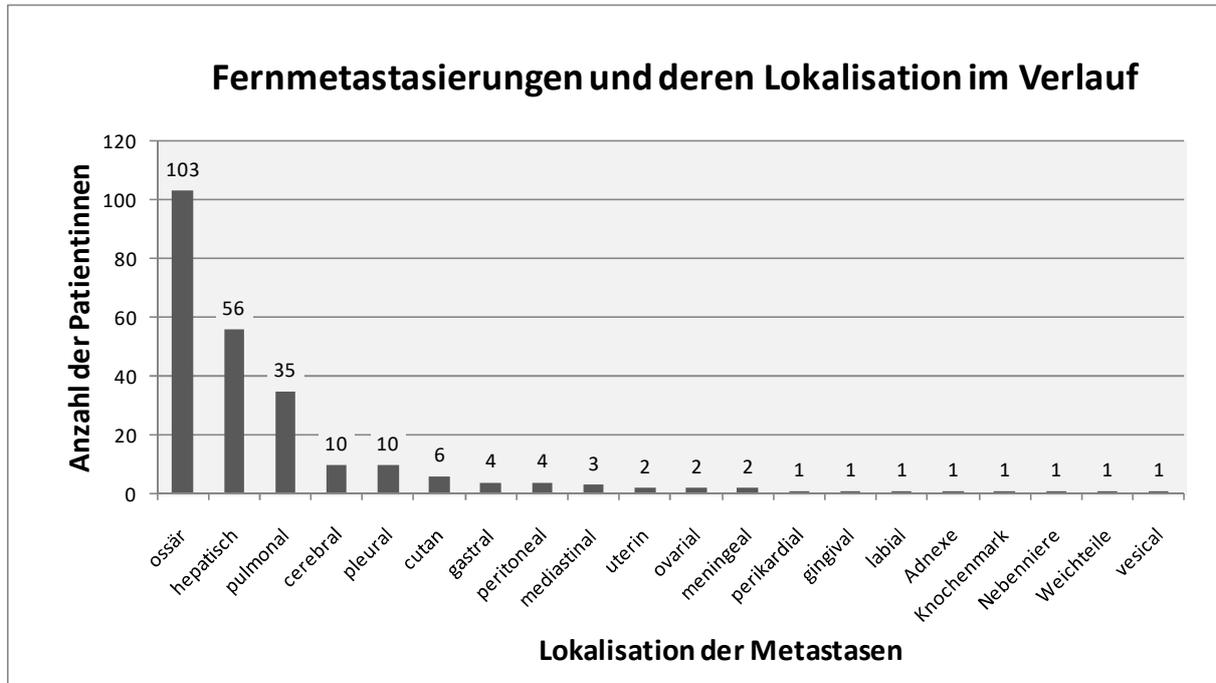


Abbildung 5: Fernmetastasierungen und deren Lokalisation im Verlauf. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen. Mehrfachnennungen sind möglich.

6.3 Knochenmetastasen

Ossäre Metastasierung im Gesamtkollektiv

Da die ossäre Metastasierung ein Einschlusskriterium dieser Studie war, wiesen alle n=143 Patientinnen ossäre Metastasen auf, unabhängig davon, ob diese bereits bei Diagnosestellung vorhanden waren oder im Verlauf diagnostiziert wurden. Bei n=103 (72%) dieser n=143 Patientinnen entwickelte sich die ossäre Metastasierung im Verlauf ihrer Erkrankung an einem Mammacarcinom. Der Zeitpunkt der ossären Metastasierung der Patientinnen wird in Abbildung 6 veranschaulicht.

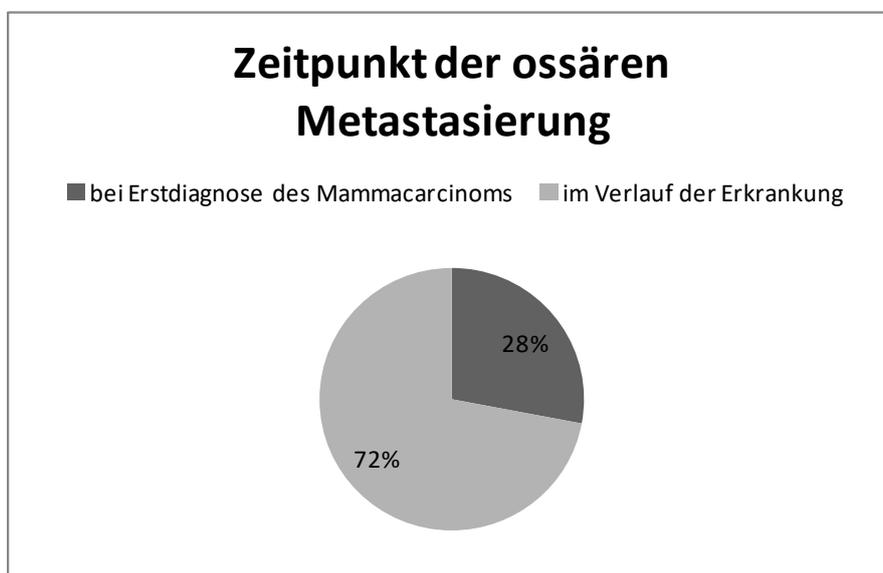


Abbildung 6: Zeitpunkt der ossären Metastasierung. Berücksichtigt wurden n=143 Patientinnen.

Bei n=12 der n=40 Patientinnen mit primärer ossärer Metastasierung erfolgte die Diagnose des Mammacarcinoms zeitgleich mit einer pathologischen Fraktur und/oder einer Spinalkanalkompression. N=6 Patientinnen dieser n=12 Patientinnen erlitten lediglich eine pathologische Fraktur. N=4 Patientinnen dieser n=12 Patientinnen erlitten sowohl eine Spinalkanalkompression als auch eine pathologische Fraktur. Bei n=2 Patientinnen dieser n=12 Patientinnen trat die Spinalkanalkompression aufgrund der ossären Metastasierung ohne pathologische Fraktur auf. Bei n=28 Patientinnen dieser n=40 Patientinnen wurde die Diagnose der ossären Metastasierung ohne das Vorliegen einer pathologischen Fraktur oder einer Spinalkanalkompression gestellt. Bei den n=103 Patientinnen, die eine ossäre Metastasierung im Verlauf entwickelten, zeigten n=25 Patientinnen bei Diagnosestellung der ossären Metastasen eine pathologische Fraktur und/oder eine Spinalkanalkompression. Bei n=78 Patientinnen dieser n=103 Patientinnen wurde die Diagnose der ossären

Metastasierung ohne das Vorliegen einer pathologischen Fraktur oder einer Spinalkanalkompression gestellt. Von den n=40 primär ossär metastasierten Patientinnen standen n=39 bei Diagnose der ossären Metastasierung nicht unter einer antiresorptiven Therapie. N=1 Patientin dieser n=40 Patientinnen erhielt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der ossären Metastasierung Bisphosphonate. N=19 Patientinnen dieser n=40 Patientinnen erhielten ab dem Zeitpunkt der Diagnose der ossären Metastasierung Bisphosphonate, n=8 Patientinnen erhielten Denosumab. Bei n=12 Patientinnen dieser n=40 Patientinnen wurde keine antiresorptive Therapie eingeleitet. Bei den n=103 im Verlauf ossär metastasierten Patientinnen erhielten n=96 Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der ossären Metastasierung keine antiresorptive Therapie. N=40 Patientinnen dieser n=96 Patientinnen erhielten ab dem Zeitpunkt der Diagnose der ossären Metastasierung Bisphosphonate, n=40 Patientinnen erhielten Denosumab. Bei n=16 Patientinnen dieser n=96 Patientinnen wurde keine antiresorptive Therapie eingeleitet. N=6 Patientinnen der n=103 im Verlauf ossär metastasierten Patientinnen wurden zum Zeitpunkt der ossären Metastasierung antiresorptiv behandelt. Alle n=6 Patientinnen erhielten Bisphosphonate. N=3 Patientinnen wechselten nach Diagnosestellung der ossären Metastasierung auf eine Therapie mit Denosumab, n=3 Patientinnen erhielten weiterhin Bisphosphonate. Bei n=1 Patientin von den n=103 Patientinnen verblieb unklar, ob sie bei Diagnosestellung der ossären Metastasierung unter antiresorptiver Therapie stand oder nicht.

Pathologische Frakturen im Gesamtkollektiv

Insgesamt entwickelten n=53 Patientinnen des Gesamtkollektivs im Verlauf pathologische Frakturen. N=90 Patientinnen erlitten keine pathologische Fraktur. N=45 Patientinnen erlitten insgesamt nur eine pathologische Fraktur. N=8 Patientinnen erlitten im Verlauf ihrer Erkrankung an einem Mammacarcinom nach der ersten pathologischen Fraktur noch eine zweite oder weitere pathologische Frakturen. Der Zeitraum zwischen der Diagnose der Knochenmetastasen bis zum Auftreten einer beziehungsweise der ersten pathologischen Fraktur war im Durchschnitt $9,6 \pm 25,6$ Monate lang. Der Zeitraum von der Erstdiagnose Mammacarcinom bis zur Erstdiagnose einer oder der ersten Knochenmetastase betrug im Mittel $59,9 \pm 72,7$ Monate. Ab der Erstdiagnose der Knochenmetastasen bis zum Versterben der Patientin respektive dem Ende der Datenerhebung (November 2014) vergingen im Mittel $28,8 \pm 31,9$ Monate. N=9 pathologische Frakturen traten unter der Therapie mit Bisphosphonaten auf. N=5 pathologische Frakturen traten unter Denosumabtherapie auf. Bei n=32 Patientinnen wurde bei Auftreten der pathologischen Fraktur eine antiresorptive Therapie begonnen. N=17 Patientinnen erhielten dann Bisphosphonate, bei n=15 Patientinnen wurde eine Therapie mit

Denosumab eingeleitet. Die Lokalisation der aufgetretenen pathologischen Frakturen im Gesamtkollektiv ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Lokalisation der aufgetretenen pathologischen Frakturen im Gesamtkollektiv.
HWS=Halswirbelsäule. BWS=Brustwirbelsäule. LWS=Lendenwirbelsäule. N=Absoluter Wert. (%)=Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden n=53 Patientinnen mit pathologischen Frakturen. Mehrfachnennungen sind möglich.

Lokalisation	n	%
HWS	8	10,7
BWS	20	26,7
LWS	16	21,3
Thoraxwand	16	21,3
Röhrenknochen	7	9,3
Becken	6	8,0
andere	1	1,3
unbekannt	1	1,3
gesamt	75	100

6.3.1 Antiresorptive Therapie

Bisphosphonattherapie

Von den n=143 Patientinnen des Patientenkollektivs erhielten im Therapieverlauf n=83 Patientinnen Bisphosphonate, davon n=63 Patientinnen ausschließlich. N=75 Patientinnen wurden im Verlauf ihrer Erkrankung mit Zoledronsäure therapiert, davon n=66 Patientinnen ausschließlich. N=9 Patientinnen wurde sowohl Zoledronsäure als auch ein anderes Bisphosphonat verabreicht. N=8 Patientinnen erhielten ausschließlich ein anderes Bisphosphonat. N=1 Patientin dieser n=66 Patientinnen erhielt lediglich einmalig Zoledronsäure. N=60 Patientinnen erhielten keine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei Beginn der Bisphosphonattherapie lag bei $61,0 \pm 13,0$ Jahren. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Bisphosphonaten betrug $30,1 \pm 28,3$ Monate.

Tabelle 10: Erhaltene Therapie mit Bisphosphonaten im Verlauf der Erkrankung. N=Absoluter Wert. (%)=Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen

Bisphosphonat	n	%
erhalten	83	58,0
nicht erhalten	60	42,0
gesamt	143	100

Denosumabtherapie

Von den n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs erhielten im Verlauf ihrer Erkrankung n=75 Patientinnen eine Therapie mit Denosumab, davon n=55 Patientinnen ausschließlich. N=68 Patientinnen erhielten keine antiresorptive Therapie mit Denosumab. Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Denosumabtherapie lag bei $60,9 \pm 12,5$ Jahren. Die durchschnittliche Therapiedauer mit Denosumab lag bei $13,2 \pm 9,6$ Monaten.

Tabelle 11: Erhaltene Therapie mit Denosumab. N=Absoluter Wert. (%)=Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen.

Denosumab	n	%
erhalten	75	52,4
nicht erhalten	68	47,6
gesamt	143	100

Patientinnen mit Wechsel der antiresorptiven Therapie

N=20 Patientinnen der n=143 Patientinnen erhielten sequentiell sowohl eine Bisphosphonattherapie als auch eine Therapie mit Denosumab. N=16 (80%) Patientinnen erhielten zunächst eine Behandlung mit einem oder mehreren Bisphosphonaten und wurden dann auf eine Therapie mit Denosumab umgestellt. Bei n=4 (20%) Patientinnen erfolgte zunächst eine Therapie mit Denosumab und im Anschluss eine Therapie mit Bisphosphonaten.

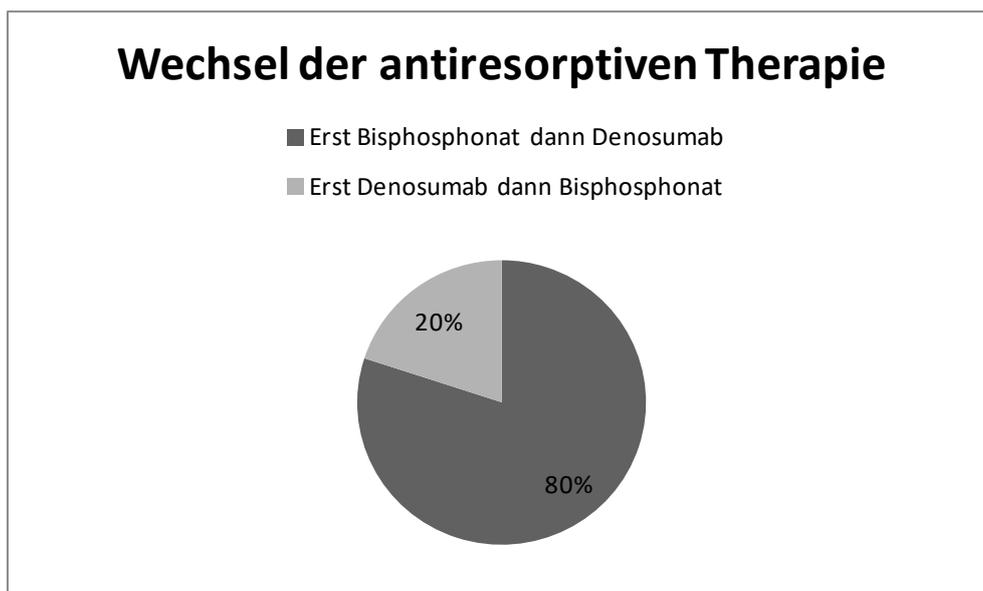


Abbildung 7: Wechsel der antiresorptiven Therapie im Verlauf der Erkrankung an Mammacarcinom mit ossären Metastasen. Berücksichtigt wurden die n=20 von n=143 Patientinnen, die einen Wechsel der antiresorptiven Therapie im Verlauf hatten.

Gründe für den Wechsel von Bisphosphonat auf Denosumab

Insgesamt erhielten n=16 von n=143 Patientinnen im Gesamtkollektiv zunächst eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten und wechselten anschließend auf eine Therapie mit Denosumab. N=1 Patientin, die zunächst ein Bisphosphonat erhielt, wechselte aufgrund eines SRE auf eine Therapie mit Denosumab. N=4 Patientinnen erlitten in einer Pause der antiresorptiven Therapie einen ossären Progress und begannen anschließend eine Therapie mit Denosumab. N=3 Patientinnen wechselten die antiresorptive Therapie von Bisphosphonaten auf Denosumab aufgrund eines ossären Progresses. N=3 Patientinnen erhielten einen Therapiewechsel von einem Bisphosphonat auf Denosumab nach der Erstdiagnose von Knochenmetastasen. Bei diesen Patientinnen ließ sich retrospektiv nicht sicher sagen, warum sie das Bisphosphonat erhielten. Möglich sind eine initiale Gabe aufgrund einer Osteopenie oder Osteoporose oder eine Gabe in der Adjuvanz. Bei n=5 Patientinnen blieb der Grund des Wechsels unklar.

Gründe für den Wechsel von Denosumab auf ein Bisphosphonat

N=4 Patientinnen von n=143 Patientinnen bekamen zunächst Denosumab als antiresorptive Therapie und wechselten im Verlauf ihrer Erkrankung auf eine Therapie mit Bisphosphonaten. Bei n=1 Patientin erfolgte der Wechsel von Denosumab auf ein Bisphosphonat aufgrund einer Fructoseintoleranz. N=1 Patientin erlitt unter der Therapie mit Denosumab einen Progress und wechselte daher auf eine Bisphosphonattherapie. N=1 Patientin entwickelte unter Denosumab eine Hypocalciämie. Bei n=1 Patientin ließ sich der Grund des Wechsels nicht nachvollziehen.

6.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antiresorptiven Therapie

Kieferosteonekrosen

N=5 Patientinnen der n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs entwickelten während des Beobachtungszeitraums eine Kieferosteonekrose. Bei n=1 Patientin lag ein Prozess am Kiefer vor, der als Ulcus regio beschrieben wurde. Hier war es retrospektiv nicht möglich zu differenzieren, ob es sich um eine Kieferosteonekrose handelte oder nicht. N=3 Patientinnen entwickelten eine Kieferosteonekrose unter Bisphosphonattherapie. N=1 Patientin entwickelte eine Kieferosteonekrose einen Monat nach Beendigung der Bisphosphonattherapie. N=1 Patientin entwickelte eine Kieferosteonekrose unter Denosumabtherapie. Diese Patientin hatte nie eine Bisphosphonattherapie erhalten. Die n=1 Patientin mit persistierendem Ulcus regio entwickelte dieses ebenfalls unter Denosumabtherapie.

Tabelle 12: Kieferosteonekrosen unter antiresorptiver Therapie. N=Absoluter Wert. (%)= Wert in Prozent bezogen auf die jeweils betrachtete Gesamtzahl an Patientinnen. Berücksichtigt wurden für die Berechnung alle n=83 Patientinnen, die jemals ein Bisphosphonat erhielten sowie alle n=75 Patientinnen, die jemals Denosumab erhielten.

Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonaten	n	%
ja	4	4,8
nein	79	95,2
gesamt	83	100
Kieferosteonekrosen unter Denosumab	n	%
ja	1	1,3
nein	74	98,7
gesamt	75	100

Niereninsuffizienz

Bei insgesamt n=5 Patientinnen der n =143 Patientinnen kam es im Verlauf der Therapie zu einer Niereninsuffizienz. Bei n=1 Patientin konnte diese in Zusammenhang mit ihrer, parallel zu den Bisphosphonaten verabreichten, zytotoxischen Medikation gebracht werden. Bei n=1 Patientin ließ sich eine direkte Verbindung zur Therapie mit Zoledronsäure vermuten. Bei n=3 Patientinnen konnte kein Anhalt für die Ursache der Niereninsuffizienz gefunden werden. N=1 dieser n=3 Patientinnen erhielt ausschließlich Bisphosphonate als antiresorptive Medikation. N=1 Patientin wurde ausschließlich mit Denosumab therapiert. N=1 Patientin erhielt zunächst Bisphosphonate und im Verlauf Denosumab. Der Grund für den Wechsel von Bisphosphonaten auf Denosumab ließ sich nicht eruieren.

Tabelle 13: Aufgetretene Niereninsuffizienzen unter antiresorptiver Therapie. N=Absoluter Wert. (%)= Wert in Prozent bezogen auf die jeweils betrachtete Gesamtzahl an Patientinnen. Berücksichtigt wurden für die Berechnung alle n=83 Patientinnen, die jemals ein Bisphosphonat erhielten sowie alle n=75 Patientinnen, die jemals Denosumab erhielten.

Niereninsuffizienz unter Bisphosphonaten	n	%
ja	4	4,8
nein	79	95,2
gesamt	83	100
Niereninsuffizienz unter Denosumab	n	%
ja	1	1,3
nein	74	98,7
gesamt	75	100

6.3.3 Interventionelle Therapien der Knochenmetastasen

Radiatio

N=79 Patientinnen erhielten im Verlauf eine ossäre Radiatio. N=60 Patientinnen erhielten keine Radiatio. Bei n=4 Patientinnen lagen hierzu keine Daten vor.

Ossäre Operationen

Von den n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs bekamen im Verlauf ihrer Erkrankung n=46 Patientinnen eine ossäre Operation. N=95 bekamen keine ossäre Operation. Bei n=2 Patientinnen verblieb unklar, ob sie eine ossäre Operation bekamen oder nicht.

Spinalkanalkompressionen und neurologische Interventionen

Bei insgesamt n=8 Patientinnen der n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs kam es im Verlauf ihrer Erkrankung zu der Notwendigkeit einer neurologischen Intervention. Bei allen n=8 Patientinnen wurde die neurologische Intervention aufgrund einer Spinalkanalkompression notwendig. Bei weiteren n=8 Patientinnen verblieb unklar, ob sie eine neurologische Intervention bekamen oder nicht. N=6 dieser n=8 Patientinnen hatten eine Spinalkanalkompression. Insgesamt zeigten sich bei n=21 Patientinnen der n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs eine Spinalkanalkompression. Bei n=2 Patientinnen ließ sich im Rahmen dieser Datenerhebung keine Aussage über eine vorliegende Spinalkanalkompression machen.

6.4 SRE in Abhängigkeit von der antiresorptiven Therapie

N=95 Patientinnen von n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs entwickelten im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens ein SRE. Als SRE werteten wir pathologische Frakturen, ossäre Operationen, Spinalkanalkompressionen sowie eine ossäre Radiatio. Bezogen auf die antiresorptive Therapie wurden die Patientinnen in fünf Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 erhielt ausschließlich Bisphosphonate. Gruppe 2 ausschließlich Denosumab. Gruppe 3 erhielt zunächst eine Therapie mit Bisphosphonaten und wechselte im Verlauf auf eine Therapie mit Denosumab. Gruppe 4 erhielt anfänglich Denosumab und wechselte im Verlauf auf eine Therapie mit Bisphosphonaten. Gruppe 5 erhielt keine antiresorptive Therapie im Beobachtungszeitraum. Die Verteilung der n=143 Patientinnen auf die verschiedenen Gruppen ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Verteilung der Patientinnen des Gesamtkollektivs auf die Behandlungsgruppen 1 bis 5.
N= Absoluter Wert. (%)= Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen.

Gruppe	n	%	antiresorptive Therapie
1	63	44,1	ausschließlich Bisphosphonate
2	55	38,5	ausschließlich Denosumab
3	16	11,2	zunächst Bisphosphonate dann Denosumab
4	4	2,8	zunächst Denosumab dann Bisphosphonate
5	5	3,5	keine antiresorptive Therapie
gesamt	143	100	

Behandlungsdauer mittels Antiresorptiva ab Erstdiagnose der ossären Metastasierung

Abbildung 8 stellt die durchschnittliche Therapiedauer mit Antiresorptiva in den

Behandlungsgruppen 1 bis 4 ab der Erstdiagnose der ossären Metastasierung dar.

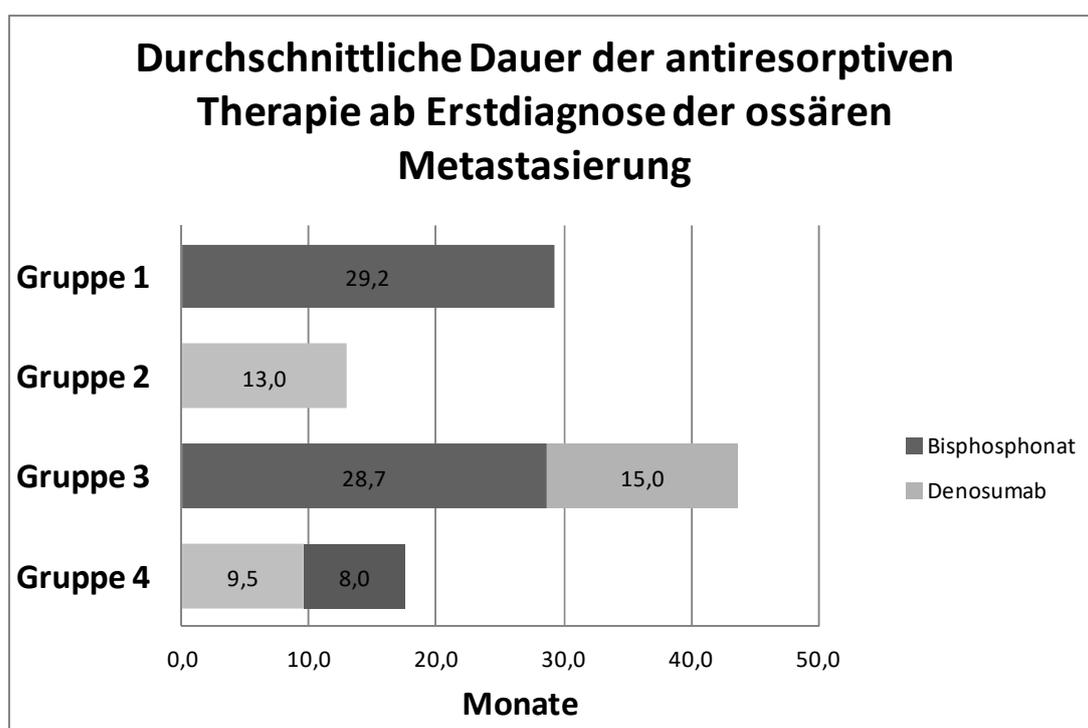


Abbildung 8: Durchschnittliche Dauer der antiresorptiven Therapie ab der Erstdiagnose der ossären Metastasierung in den Gruppen 1 bis 4 (in Monaten) bis zum Ende des Follow-up. Berücksichtigt wurden bei der Berechnung der durchschnittlichen Dauer der Bisphosphonattherapie n=79 Patientinnen sowie bei der Berechnung der durchschnittlichen Dauer der Denosumabtherapie n=75 Patientinnen der insgesamt n=143 Patientinnen im Gesamtkollektiv. Mehrfachnennungen möglich.

Überleben innerhalb der Behandlungsgruppen im Vergleich

Abbildung 9 zeigt das durchschnittliche Überleben in Monaten nach Auftreten der Knochenmetastasierung in den Gruppen 1 bis 5 im Vergleich.

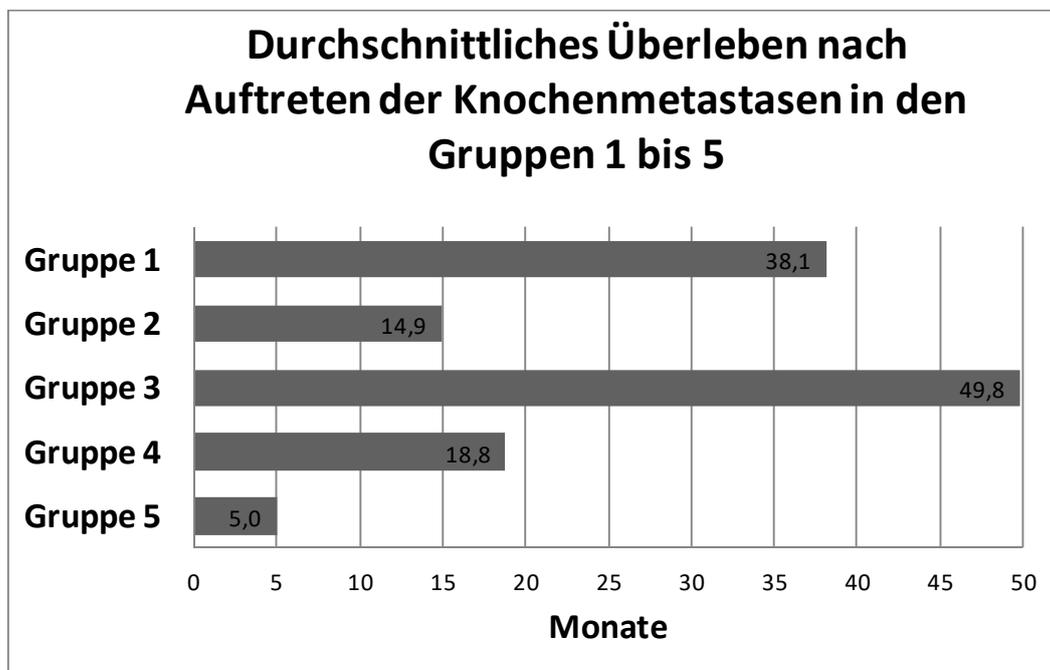


Abbildung 9: Durchschnittliches Überleben in Monaten nach Auftreten der Knochenmetastasierung in den Gruppen 1 bis 5. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs.

Ergänzend hierzu zeigt Tabelle 15 die Anzahl der Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung am Leben waren.

Tabelle 15: Anzahl der überlebenden Patientinnen. Gesamt (n)=Absoluter Wert der Patientinnen in der jeweiligen Behandlungsgruppe. Überlebend (n)=Absoluter Wert der innerhalb der Behandlungsgruppe überlebenden Patientinnen bis zum Ende der Datenerhebung. (%)= Wert in Prozent, bezogen auf die jeweilige Behandlungsgruppe. Berücksichtigt wurden alle n=53 Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung am Leben waren.

Gruppe	gesamt (n)	überlebend (n)	%
1	63	17	26,9
2	55	24	43,6
3	16	10	62,5
4	4	2	50,0
5	5	0	0,0
gesamt	143	53	

Häufigkeit von SRE

Insgesamt erlitten n=95 von den n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs mindestens ein SRE ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der Knochenmetastasierung (durchschnittliches Überleben nach der Erstdiagnose Knochenmetastasen: $28,8 \pm 31,9$ Monate). N=31 Patientinnen bekamen zusätzlich ein zweites SRE. N=8 Patientinnen bekamen drei oder mehr SRE. Die durchschnittliche Anzahl an SRE im Gesamtkollektiv beträgt 1,0 SRE. Die genaue Häufigkeitsverteilung der SRE im Gesamtkollektiv zeigt Tabelle 16.

Tabelle 16: Anzahl der SRE im Gesamtkollektiv. N=Absoluter Wert. (%)=Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs.

SRE	n	%
0	48	33,6
1	64	44,8
2	23	16,1
3	4	2,8
4	1	0,7
5	1	0,7
6	1	0,7
7	0	0,0
8	1	0,7
gesamt	143	100

Abbildung 10 zeigt die durchschnittliche Anzahl an SRE in den einzelnen Behandlungsgruppen.

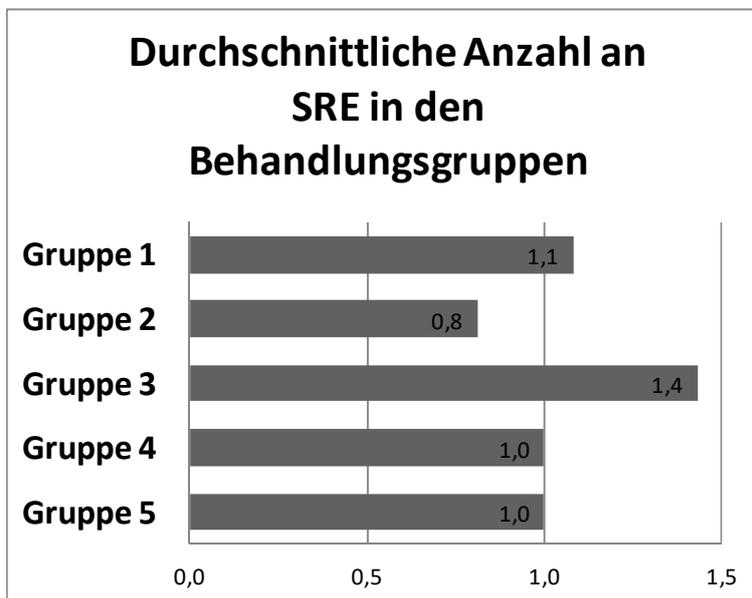


Abbildung 10: Durchschnittliche Anzahl an SRE in den Behandlungsgruppen 1 bis 5 . Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs.

6.4.1 Charakteristika des SRE 1

Auftreten eines SRE 1 in den verschiedenen Gruppen

Insgesamt erlitten n=95 Patientinnen von n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs ein SRE 1, unabhängig davon, ob sie danach noch ein oder mehrere SRE erlitten, oder nicht. Die Häufigkeitsverteilung des SRE 1 bezogen auf die Behandlungsgruppen 1 bis 5 ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Auftreten eines SRE 1 in den Gruppen 1 bis 5. Gesamt (n) =Absoluter Wert der Patientinnen in den einzelnen Behandlungsgruppen. Mit SRE 1 (n)=Absoluter Wert der Patientinnen, die ein SRE 1 in den jeweiligen Behandlungsgruppen entwickelten. (%)=Wert in Prozent bezogen auf die jeweilige Behandlungsgruppe. Berücksichtigt wurden die n=95 von insgesamt 143 Patientinnen, die ein SRE 1 entwickelten.

Gruppe	gesamt (n)	mit SRE 1 (n)	%
1	63	41	65,1
2	55	36	65,5
3	16	13	81,3
4	4	3	75,0
5	5	2	40,0
gesamt	143	95	

Dauer der antiresorptiven Therapie bis zum Auftreten des SRE 1

Abbildung 11 zeigt eine Kaplan Meier Kurve, die den zeitlichen Ablauf des Auftretens der SRE 1 in den einzelnen Behandlungsgruppen veranschaulicht. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten des SRE 1, betrug in Gruppe 1 $12,33 \pm 13,9$ Monate, in Gruppe 2 $1,5 \pm 1,0$ Monate, in Gruppe 3 $38,2 \pm 26,3$ Monate und in Gruppe 4 $4,0 \pm 1,4$ Monate.

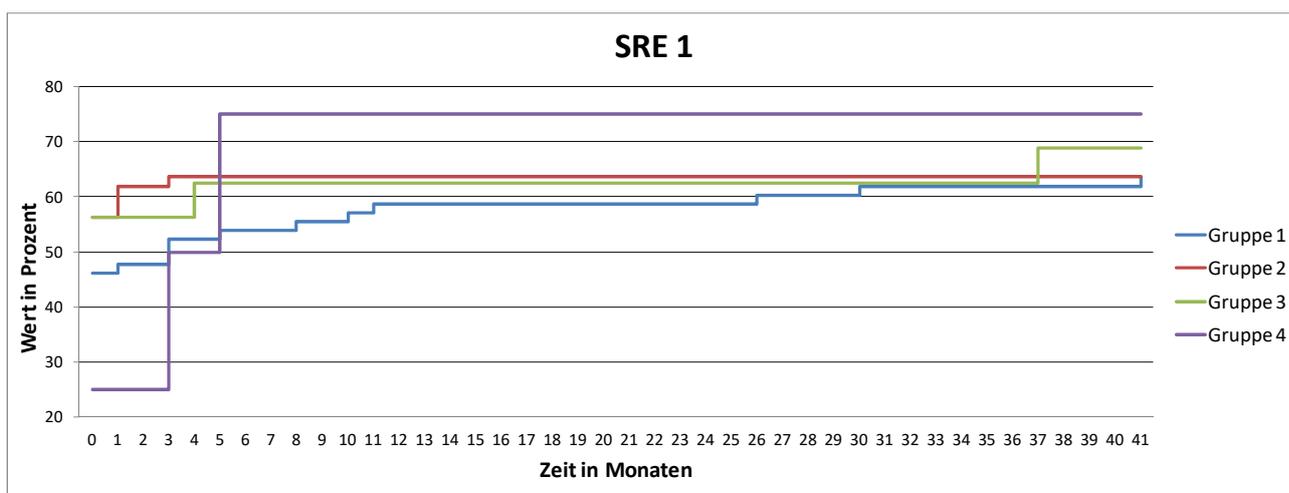


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve der zeitlichen Abfolge der SRE 1 in den einzelnen Behandlungsgruppen in Monaten. Berücksichtigt wurden n=89 Patientinnen von insgesamt n=95 Patientinnen die ein SRE 1 erlitten. Verteilung auf die einzelnen Behandlungsgruppen: Gruppe 1: n=40 Patientinnen, Gruppe 2: n=35 Patientinnen, Gruppe 3: n=11 Patientinnen, Gruppe 4: n=3 Patientinnen.

Art des SRE 1

Bei der Auswertung der SRE betrachteten wir unterschiedliche ossäre Ereignisse. Tabelle 18 zeigt die Verteilung des SRE 1 im Gesamtkollektiv bezogen auf die vier ossären Ereignisse, die im Rahmen dieser Datenerhebung als SRE gewertet wurden. Insgesamt hatten n=18 Patientinnen der n=95 Patientinnen mit einem SRE 1 ein kombiniertes SRE 1. Kombinierte SRE 1 traten in Form von Fraktur und begleitender Spinalkanalkompression sowie in Form von ossärer Radiatio und ossärer Operation auf.

Tabelle 18: Art des SRE 1. N=Absoluter Wert. (%)=Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden n=95 Patientinnen von n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs, die ein SRE 1 erlitten.

Art des SRE 1	n	%
Fraktur	28	29,5
ossäre Radiatio	38	40,0
ossäre Operation	6	6,3
Spinalkanalkompression	4	4,2
Fraktur + Spinalkanalkompression	12	12,6
ossäre Radiatio + ossäre Operation	6	6,3
unklar	1	1,1
gesamt	95	100

Management der antiresorptiven Therapie bei SRE 1

Insgesamt wurden bei n=63 Patientinnen der n=95 Patientinnen, die ein SRE 1 entwickelten, die antiresorptive Medikation angepasst. Bei n=32 Patientinnen wurde eine Bisphosphonattherapie begonnen, bei n=28 eine Therapie mit Denosumab. Bei n=3 Patientinnen wurde ein Wechsel der antiresorptiven Therapie durchgeführt. N=2 Patientinnen erhielten vor dem SRE 1 eine Therapie mit Bisphosphonaten und wurden anschließend auf eine Therapie mit Denosumab umgestellt. N=1 Patientin erhielt vor dem SRE 1 Denosumab und anschließend Bisphosphonate. Bei n=11 Patientinnen, die ein SRE 1 ohne vorherige antiresorptive Therapie erlitten, wurde auch danach keine antiresorptive Therapie begonnen. Bei insgesamt n=18 Patientinnen wurde die antiresorptive Therapie weitergeführt. N=13 Patientinnen erhielten weiterhin Bisphosphonate, n=5 Patientinnen wurden weiterhin mit Denosumab therapiert. Bei n=3 Patientinnen blieb unklar, ob die antiresorptive Therapie angepasst wurde, oder nicht.

Tabelle 19: Management der antiresorptiven Therapie bei SRE 1. N=Absoluter Wert. (%)=Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden n=95 Patientinnen von insgesamt n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs, die ein SRE 1 erlitten.

Management der antiresorptiven Therapie bei SRE 1	n	%
Start Bisphosphonattherapie	32	33,7
Start Denosumabtherapie	28	29,5
Stopp Bisphosphonat, Start Denosumab	2	2,1
Stopp Denosumab, Start Bisphosphonat	1	1,1
Keine antiresorptive Therapie vor SRE 1 , kein Therapiebeginn danach	11	11,6
Weiterführung Bisphosphonat	13	13,7
Weiterführung Denosumab	5	5,3
unbekannt	3	3,2
gesamt	95	100

6.4.2 Charakteristika des SRE 2

In den Gruppen 1 bis 5 des Gesamtkollektivs trat bei n=31 Patientinnen ein SRE 2 auf, unabhängig davon, ob danach noch weitere SRE folgten, oder nicht. Die Verteilung der SRE 2 bezogen auf die Gruppen 1 bis 5 ist in Tabelle 20 gezeigt.

Tabelle 20: Auftreten eines SRE 2 in den Gruppen 1 bis 5. Gesamt (n)= Absoluter Wert der Patientinnen in den einzelnen Behandlungsgruppen. Mit SRE 2 (n)= Absoluter Wert derjenigen Patientinnen innerhalb der Behandlungsgruppe, die ein SRE 2 entwickelten. (%)=Wert in Prozent bezogen auf die jeweilige Behandlungsgruppe. Berücksichtigt wurden n=31 Patientinnen von insgesamt n=143 Patientinnen, die ein SRE 2 entwickelten.

Gruppe	gesamt (n)	mit SRE 2 (n)	%
1	63	15	23,8
2	55	8	14,5
3	16	6	37,5
4	4	1	25,0
5	5	1	20,0
gesamt	143	31	

Zeitlicher Abstand zwischen SRE 1 und SRE 2

Der zeitliche Abstand des SRE 1 bis zum Auftreten eines SRE 2 in den verschiedenen Gruppen ist in Abbildung 12 veranschaulicht.

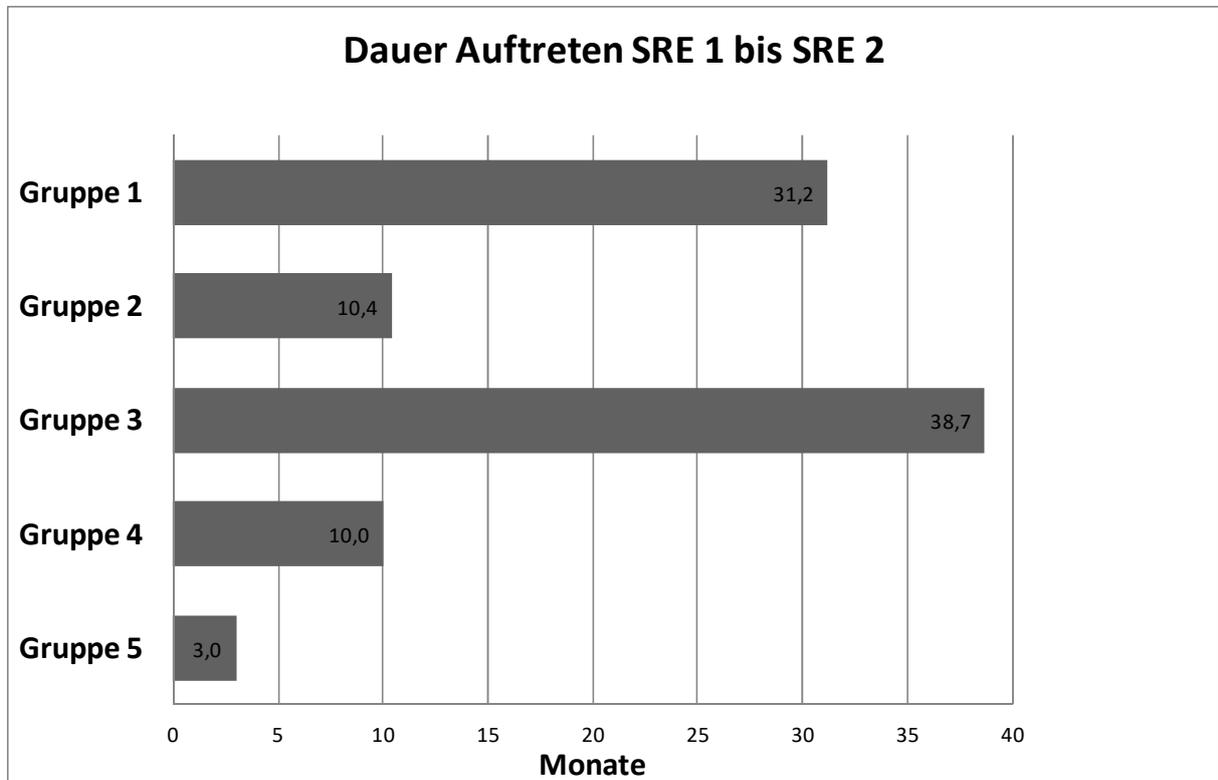


Abbildung 12: Dauer in Monaten vom Auftreten des SRE 1 bis zum Auftreten des SRE 2 in den Gruppe 1 bis 5. Berücksichtigt wurden alle n=143 Patientinnen.

Art des SRE 2

Tabelle 21 zeigt die Verteilung des SRE 2 im Gesamtkollektiv bezogen auf die vier ossären Ereignisse, die im Rahmen dieser Datenerhebung als SRE gewertet wurden.

Tabelle 21: Art des SRE 2. N=Absoluter Wert. (%)= Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden n=31 Patientinnen von n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs, die ein SRE 2 erlitten.

Art des SRE 2	n	%
Fraktur	9	29,0
ossäre Radiatio	15	48,4
ossäre Operation	5	16,1
Spinalkanalkompression	1	3,2
Fraktur + Spinalkanalkompression	1	3,2
gesamt	31	100

Änderung der antiresorptiven Therapie bei SRE 2

Bei den n=31 Patientinnen, die im Beobachtungszeitraum ein SRE 2 entwickelten, wurde die antiresorptive Therapie teilweise angepasst, teilweise beibehalten, oder aber komplett beendet. Teilweise wurde auch nie eine antiresorptive Therapie begonnen. Tabelle 22 gibt einen Überblick darüber.

Tabelle 22: Management der antiresorptiven Therapie bei SRE 2. N=Absoluter Wert. (%) =Wert in Prozent. Berücksichtigt wurden n=31 Patientinnen von insgesamt n=143 Patientinnen des Gesamtkollektivs, die ein SRE 2 erlitten.

Management der antiresorptiven Therapie bei SRE 2	n	%
Start Bisphosphonattherapie	1	3,2
Start Denosumabtherapie	2	6,5
Stopp Denosumab, Start Bisphosphonat	1	3,2
Keine antiresorptive Therapie vor SRE 1 , kein Therapiebeginn danach	6	19,4
Weiterführung Bisphosphonat	10	32,3
Weiterführung Denosumab	3	9,7
Stopp Bisphosphonat	3	9,7
Stopp Denosumab	4	12,9
unbekannt	1	3,2
gesamt	31	100

7 Diskussion

Die hier vorgelegte Studie untersucht retrospektiv anhand der Auswertung der Daten von Patientinnen die mit Bisphosphonaten, mit Denosumab oder aber sequentiell mit beiden Medikamenten therapiert wurden. Dabei beobachteten wir, inwieweit Anzahl und zeitliche Nähe der SRE sich bei der Therapie mit beiden Pharmazeutika unterschieden. Insgesamt konnten die Daten von n=143 Patientinnen ausgewertet werden, die im Zeitraum von 1.10.2009 bis zum 1.10.2013 am Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin behandelt wurden. Bei diesen wurde entweder erstmalig eine Knochenmetastasierung diagnostiziert und sie diesbezüglich behandelt, oder sie hatten bereits Knochenmetastasen eines Mammacarcinoms und wurden zur Therapie derselben vorgestellt. Diese n=143 Patientinnen wurden je nach der erhaltenen antiresorptiven Therapie in fünf Gruppen eingeteilt.

Der Knochen ist ein häufiger Ort der Metastasierung und kennzeichnet bei Befall oft eine verkürzte Prognose bei Patienten mit Mammacarcinom. Die relative Inzidenz der ossären Metastasierung bei Patienten mit fortgeschrittenem Mammacarcinom liegt bei etwa 60%. Sie kann kaum kurativ behandelt werden, es ist aber möglich, den Progress der Metastasierung zu verlangsamen und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Bisphosphonate, insbesondere Zoledronsäure, sind gut bekannte Substanzen in der Therapie ossärer Metastasierung. Eine andere Möglichkeit der Therapie ist der humane monoklonale RANKL-Antikörper Denosumab. Obwohl diese Präparate häufig verschrieben werden, sind Charakter und Entwicklung von skeletal related events (SRE), insbesondere bei Patienten mit Mammacarcinom, noch nicht ausreichend evaluiert. Ziel dieser Studie war es, den Effekt beider Substanzen bei Patienten mit Mammacarcinom und ossärer Metastasierung auf die Frequenz des Auftretens und zeitliche Entwicklung der SRE zu untersuchen.

Die Daten wurden in digitalisierten Patientenakten gesammelt. Als SRE wurde das Vorliegen einer pathologischen Fraktur, einer ossären Operation, einer Spinalkanalkompression aufgrund einer ossären Metastase sowie einer ossäre Radiatio definiert. Die Patientinnen wurden entsprechend der erhaltenen antiresorptiven Medikation in fünf Behandlungsgruppen eingeteilt: Gruppe 1: Bisphosphonate (n=63 Patientinnen), Gruppe 2: Denosumab (n=55 Patientinnen), Gruppe 3: Bisphosphonate mit Wechsel zu Denosumab (n=16 Patientinnen), Gruppe 4: Denosumab mit Wechsel zu Bisphosphonaten (n=4 Patientinnen). Gruppe 5: keine antiresorptive Therapie (n=5 Patientinnen). Ein Progress der ossären Metastasierung ohne Vorliegen eines SRE wurde als Krankheitsprogress definiert.

Bei Erstdiagnose des Mammacarcinoms lag das mittlere Alter des Kollektivs bei $55,2 \pm 13,1$ Jahren. Bei Datenerhebung waren n=53 Patientinnen am Leben, n=83 Patientinnen verstarben während des Follow-up. Bei n=7 Patientinnen kam es zum lost to follow up. Das

mittlere Follow-up zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammacarcinoms bis zum Ende der Datenerhebung lag bei $88,6 \pm 78,5$ Monaten. Bei $n=103$ (72%) Patientinnen erfolgte die Diagnose der ossären Metastasierung im Verlauf der Erkrankung. Insgesamt erhielten $n=83$ Patientinnen ein Bisphosphonat, während $n=75$ Patientinnen Denosumab erhielten. $N=20$ Patientinnen erhielten sequentiell sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab. In dem hier gezeigten Kollektiv erlitten $n=95$ Patientinnen nur ein SRE. Mindestens ein SRE erlitten 65.1% der Patientinnen aus Gruppe 1 (Bisphosphonate), 65.5% innerhalb der Gruppe 2 (Denosumab). Die Behandlungsgruppen, die die Therapeutika gewechselt hatten, zeigten im Verlauf die meisten SRE: Gruppe 3: 81,3%, Gruppe 4: 75,0%. Die mittlere Therapiedauer vor Auftreten des ersten SRE lag bei 12,33 Monaten in Gruppe 1, 1,5 Monaten in Gruppe 2, 38,2 Monaten in Gruppe 3 und bei 4 Monaten in Gruppe 4. $N=63$ von $n=95$ Patientinnen erhielten nach Diagnose des ersten SRE eine Therapieanpassung. Der Zeitraum zwischen ersten und zweiten SRE lag bei 31,2 Monaten in Gruppe 1, bei 10,4 Monaten in Gruppe 2, bei 38,7 Monaten in Gruppe 3, bei 10,0 Monaten in Gruppe 4 sowie 3,0 Monaten in Gruppe 5. Die niedrigste Inzidenz von mehr als einem SRE hatten die mit Denosumab therapierten Patientinnen (14,5%). Bei 3,6% aller Patientinnen des Kollektivs wurde eine Kieferosteonekrose diagnostiziert, davon erhielten 2,9% der Patientinnen Bisphosphonate, 0,7% Denosumab. Ebenfalls 3,6% des Kollektivs entwickelten eine Niereninsuffizienz unter der antiresorptiven Therapie. Davon erhielten 2,9% der Patientinnen Bisphosphonate, 0,7% ebenfalls Denosumab.

Die in dieser Studie präsentierten Daten deuten darauf hin, dass bei Patientinnen mit ossärer Metastasierung eines Mammacarcinoms eine antiresorptive Medikation mit Denosumab bezüglich der Prävention des ersten SRE gleichwertig einer Therapie mit Bisphosphonaten ist. Nach dem ersten SRE profitieren die Patientinnen von einer antiresorptiven Therapie verglichen mit nicht therapierten Patientinnen. Im diesem Kollektiv zeigten die Patientinnen unter Denosumab die besten Resultate bei der Prävention eines zweiten SRE sowie den niedrigsten Durchschnittswert an aufgetretenen SRE. Auch die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen (UAW), wie das Auftreten einer Kieferosteonekrose oder Niereninsuffizienz unter Therapie, sind seltener unter Denosumab als unter Bisphosphonaten. Die häufigsten SRE waren eine nötige Radiatio einer oder mehrerer ossärer Metastasen sowie die Kombination aus Fraktur und Spinalkanalkompression.

Im Jahr 2007 erschien eine internationale, randomisierte Phase 2 Studie von Lipton et al. zum Thema der Effektivität und Sicherheit von Denosumab bei Patienten mit brustkrebsassoziierten Knochenmetastasen. Diese umfasste $n=255$ Patientinnen in 6 Behandlungsgruppen, von denen 5 Gruppen Denosumab in unterschiedlichen Dosierungen

und Zeitintervallen erhielten und einer Kontrollgruppe Bisphosphonate verabreicht wurden. Die Patientinnen mussten mindestens eine Knochenmetastase aufweisen, eine vorherige Therapie mit Bisphosphonaten war ein Ausschlusskriterium. Hier wurde die Reduktion des Knochenumsatzparameters N-Telopeptid im Urin von Beginn der Studie bis Studienwoche 13 gemessen. Zudem wurden aufgetretene SRE innerhalb des Studienzeitraums erfasst. Die als SRE erfassten Ereignisse stimmten mit denen der hier publizierten Studie überein. Die Studie von Lipton et al. erfasste einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 56 Wochen, 24 Wochen wurde therapiert und weitere 32 Wochen beobachtet [42].

Fizazi et. al. veröffentlichten 2009 eine randomisierte multizentrische Studie mit n=111 Patienten über 25 Wochen. Diese litten an unterschiedlichen Tumorentitäten und hatten alle vorab eine intravenösen Behandlung mit Bisphosphonaten erhalten. Einschlusskriterium war mindestens eine ossäre Metastase sowie ein uNTx (urinary N-Telopeptid) Level über 50 nmol/l (nanomol pro Liter). In dieser Studie erhielten sie entweder weiterhin Bisphosphonate alle vier Wochen intravenös oder aber subkutan alle 12 oder alle 4 Wochen 180mg Denosumab. Beobachtet wurde hier die Entwicklung des uNTx Levels innerhalb der 25 Wochen [43].

Stopeck et al. publizierten im Jahr 2010 eine internationale, prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie über 34 Monate mit n=2049 Patienten mit fortgeschrittenem Mammacarcinom und mindestens einer Knochenmetastase. Hier war eine vorherige Therapie mit intravenös oder oral gegebenen Bisphosphonaten ein Ausschlusskriterium. Diese Patienten erhielten Denosumab subkutan plus ein intravenös appliziertes Placebo oder Zoledronsäure intravenös und ein Placebo subkutan. Als primärer Endpunkt der Studie war das erste SRE innerhalb des Beobachtungszeitraums definiert, die als SRE erfassten Ereignisse stimmten mit denen der hier publizierten Studie überein [44].

Eine internationale, randomisierte, doppelblinde, Studie aus dem Jahre 2012 von Martin et al. arbeitete mit einem identischen Design wie die beiden zuvor publizierten Studien (siehe unten) von Fizazi et al. und Henry et al. und inkludierte insgesamt n=2052 Patientinnen über einen Zeitraum von insgesamt 20 Monaten [45].

Im Jahr 2011 publizierten Henry et al. eine randomisierte, doppelblinde Phase 3 Studie mit n=1776 Patienten mit ossären Metastasen fortgeschrittener Carcinome, ausgenommen Mammacarcinome und Prostatacarcinome. Die Studie verglich Zoledronsäure und Denosumab im Hinblick auf die Verhinderung sowie Verzögerung des Wachstums ossärer Metastasen. Hier gab es zwei Behandlungsgruppen, einmal Denosumab subcutan und

Placebo sowie Zoledronsäure intravenös plus Placebo mit einer Beobachtungsdauer von 34 Monaten [46]. Den primären Endpunkt markierte das erste SRE innerhalb des Beobachtungszeitraums, auch hier war die Definition des SRE identisch mit der in der hier vorgelegten Studie.

Im Jahr 2011 veröffentlichten erneut Fizazi et al. eine randomisierte, internationale Phase 3 Studie über 41 Monate mit insgesamt n=1904 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und mindestens einer Knochenmetastase, ohne Vortherapie mit intravenösen oder oralen Bisphosphonaten. Eine vorherige Bisphosphonatgabe aufgrund von Osteoporose war erlaubt, wenn diese Therapie vor Studienstart abgeschlossen wurde. Diese n=1904 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, Gruppe 1 erhielt Denosumab subcutan plus ein intravenöses Placebo, Gruppe 2 ein subcutanes Placebo plus intravenöse Zoledronsäure. Den primären Endpunkt für die Verwendung als Non-inferiority Studie markierte das erste aufgetretene SRE im Beobachtungszeitraum, wobei die Definition eines SRE mit der in der hier vorliegenden Studie übereinstimmte.

Im Vergleich zur Studie von Fizazi et al. mit n=1904 Patienten beschreibt die hier veröffentlichte Studie mit n=143 Patientinnen ein deutlich kleineres Kollektiv. Zudem behandelt die 2011 veröffentlichte Studie von Fizazi et al. ausschließlich Männer mit ossär metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatacarcinom, während die hier vorgelegte Studie Frauen mit ossär metastasiertem Mammacarcinom beschreibt [47]. Auch die Studie von Henry et al. beschreibt mit n=1776 Patienten ein größeres Kollektiv als es das hier Beschriebene ist. Hier allerdings war Merkmal der Studie, dass die Patienten explizit keine ossäre Metastasierung eines Mammacarcinoms, sondern andere fortgeschrittene Carcinome aufwiesen [46]. Das größte Kollektiv in den zu vergleichenden Studien haben Martin et al. mit insgesamt n=2046 Patientinnen. Hier werden Patientinnen mit ossärer Metastasierung eines Mammacarcinomes untersucht [45]. Die Studie von Stopeck et al. beschreibt, ebenso wie die hier vorliegende Arbeit und die Studie von Martin et al. ein Kollektiv aus Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammacarcinom, wenngleich auch hier die Studiengröße mit ebenfalls n=2046 Patientinnen größer ist [44]. Die Studie von Fizazi et al. aus dem Jahre 2009 beschreibt n=111 Patientinnen und damit als einzige der Vergleichsstudien ein kleineres Kollektiv als es das Unsrige ist. [43]. Lipton et al. erfassten ein mit n=255 Patientinnen ein ähnliches Kollektiv, wie unsere Arbeit [42]. Alle bisher genannten Vergleichsstudien sind prospektiv und randomisiert angelegt, während unsere Studie retrospektiv ein bereits therapiertes Patientinnenkollektiv beschreibt. Die Studien von Fizazi et al., Henry et al., Martin et al. sowie Stopeck et al. sind zudem Doppelblindstudien [44-47].

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose des Mammacarcinoms lag in unserer Studie bei $55,2 \pm 13,1$ Jahren (Range 24 - 84 Jahre). Dies entspricht dem durchschnittlichen Alter bei

Erstdiagnose des Mammacarcinoms in den Kollektiven anderer Studien. Hier zu nennen wäre zum Beispiel eine Studie von Yen et al. aus dem Jahr 2005 mit einem mittleren Alter bei Erstdiagnose des invasiven Mammacarcinoms von 50,4 Jahren [48]. In einer Studie aus dem Jahr 2004 von Rosen et al. lag das mittlere Alter bei 58 Jahren [49]. Die bereits genannten Vergleichsstudien von Fizazi et al aus 2011 und Henry et al. geben bei der Aufstellung der Patientencharakteristika lediglich die Anzahl der Patienten über sowie unter 65 Jahren an [46, 47], wobei bei Fizazi et al. das Kollektiv aus Männern mit kastrationsresistentem Prostatacarcinom besteht und ein Vergleich zu dem hier beschriebenen Kollektiv bezogen auf das Alter der Erstdiagnose nicht relevant ist. Der identische Umstand zeigt sich bei dem Patientenkollektiv von Henry et al. da auch hier die Patientinnen mit brustkrebsassoziierten ossären Metastasen excludiert sind. Martin et al., Stopeck et al. sowie Lipton et al. geben das mittlere Alter ihrer jeweiligen Behandlungskohorten an, nicht aber ein mittleres Alter ihrer Kollektive in ihrer Gesamtheit [42, 44, 45]. Fizazi et al. im Jahr 2009 gibt ein mittleres Alter des Kollektivs von 63 Jahren an [43]. Der Beobachtungszeitraum des Patientinnenkollektivs unserer Studie ergibt ein durchschnittliches Follow-up von $88,6 \pm 78,5$ Monaten. Vergleicht man dieses mit der Studie von Fizazi et al. aus dem Jahr 2011, so findet man hier ein deutlich kürzeres Follow-up von 41 Monaten [47]. Henry et al. beschreiben ein noch kürzeres Beobachtungsintervall von 34 Monaten. Diesen Zeitraum beschreiben auch Stopeck et al. sowie Martin et al [44-46]. In der Studie aus 2009 beschreiben Fizazi et al. ein Behandlungsintervall von 25 Wochen, einige Patienten wurden ohne Behandlung bis zur Woche 32 beobachtet. Dies ist das kürzeste Follow-up dieser Auflistung [43]. Lipton et al. beobachteten insgesamt 56 Wochen in ihrer Studie [42]. Insgesamt beschreiben wir in der hier vorgelegten Studie ein deutlich längeres Beobachtungsintervall. Dabei muss einschränkend gesagt werden, dass bei den Vergleichsstudien jeweils der Beginn des Follow-up zeitgleich mit dem Zeitpunkt der Registrierung der Patienten bei der Studie und bei uns zeitgleich mit der Erstdiagnose des Mammacarcinoms war.

Bezüglich des onkologischen Outcome in unserem Gesamtkollektiv sind von den n=143 Patientinnen n=83 (58%) innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben. In der Studie von Fizazi et al. aus dem Jahr 2011 verstarben n=269 Patienten innerhalb der Zoledronsäuregruppe und n=294 innerhalb der Denosumabgruppe [47]. Bei Henry et al. sind von insgesamt n=1776 Patienten innerhalb des Follow-up 35,5% der mit Zoledronsäure behandelten Behandlungsgruppe verstorben sowie 35% innerhalb der mit Denosumab therapierten Behandlungsgruppe [46]. Martin et al. gaben keine Anzahl verstorbener Patienten an [45]. In der Studie von Stopeck et al. verstarben von insgesamt n=2046 Patienten innerhalb beider Behandlungsgruppen je 17% der Patienten [44]. Bei der in 2009 von Fizazi et al. vorgelegten Studie verstarben 32% der Patienten unter Denosumab sowie

34% der Patienten unter Bisphosphonaten innerhalb des Behandlungszeitraums [43]. In der Studie von Lipton et al., die eine Kollektivgröße von n=255 Patientinnen umfasst, verstarben 2% der Patienten, eine absolute Anzahl wird nicht genannt [42]. Während die Studie von Henry et al. im Vergleich zu der hier vorgelegten Arbeit eine ähnlich hohe prozentuale Anzahl an verstorbenen Patienten verzeichnet, sind die prozentualen Werte in den Studien von Stopeck et al., bei Fizazi et al. aus 2009 sowie bei Lipton et al. deutlich kleiner. Diesem Sachverhalt könnte der Umstand zugrunde liegen, dass das Follow-up des Gesamtkollektivs der hier beschriebenen Studie deutlich länger ist, als das Follow-up der Vergleichsstudien. Die Studie von Fizazi et al. aus 2011 lässt sich diesbezüglich nicht vergleichen, da nur absolute Patientenzahlen bezogen auf die jeweiligen Behandlungsgruppen veröffentlicht wurden [47].

Weiterhin interessant sind die Tumorstadien bei Erstdiagnose der Carcinome in den jeweiligen Kollektiven. Vergleicht man dazu unser Kollektiv mit der Literatur, so fällt auf: In unserer Studie waren die Tumorstadien bei Erstdiagnose des Mammacarcinoms folgendermaßen verteilt: Tis: 0,7%, T1: 21,7%, T2: 44,8%, T3: 8,4% und T4: 16,8%. In den Vergleichsstudien waren keine Informationen zu den Primärtumoren der beteiligten Patienten angegeben [42-47]. Dennoch beschreibt unser Kollektiv einen guten Querschnitt der erkrankten Frauen. Dies sieht man im Vergleich mit anderen Studien, wie zum Beispiel einer 2014 publizierten Studie von Coleman et al. Hier waren die Tumorstadien, für die Kontrollgruppe bei T1: 31%, T2: 52%, T3: 14%, T4: 4%. Die Zoledronsäuregruppe war folgendermaßen verteilt: T1: 32%, T2: 51%, T3: 14% und T4: 3% [50]. In dieser Publikation wurden die Carcinome ebenso wie bei uns am häufigsten im Tumorstadium 2 diagnostiziert. Etwas weniger Patientinnen befanden sich bei Coleman et al. im Vergleich zu unseren Patientinnen in Stadium 4 und etwas mehr in Stadium 1. Die Begründung hierfür könnte sein, dass die Studie explizit die Rolle adjuvant verabreichter Zoledronsäure bei frühen Mammacarcinomen untersucht [50], und ein Einschlusskriterium unserer Studie die ossäre Metastasierung darstellte. In Bezug auf dem Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigte sich bei uns in 23,8% der Fälle kein Lymphknotenbefall, in 38,5% Stadium 1, in 16,8% Stadium 2. Stadium 3 hatten 14,0% des hier beschriebenen Patientinnenkollektivs und Stadium 4 keine der Patientinnen. In den vier Vergleichsstudien, die ebenfalls ein Kollektiv mit Mammacarcinom untersuchten, nämlich von Martin et al., Stopeck et al., Fizazi et al. aus 2009 sowie Lipton et al. wurde kein Lymphknotenstatus erfasst [42-45]. Bei Coleman et al. zeigte sich das folgende Bild bezogen auf den Nodalstatus: 2% der Patientinnen beider Gruppen befanden sich im Nodalstatus 0 als bei Ihnen das Mammacarcinom diagnostiziert wurde. Stadium 1-3 fand sich in je 62% der Fälle. Stadium 4 in je 36% der Fälle [50]. Fasst man zum besseren Vergleich die Patientinnen unserer Studie mit Nodalstatus 1-3 zusammen, so kommt man auf 69,3%. Damit ähneln sich

unser Kollektiv und das von Coleman et al. in den Stadien 1-3. Unser Patientinnenkollektiv hatte aber häufiger keinen Lymphknotenbefall als das von Coleman et al. (23,8% vs. 2%), während sich das Kollektiv von Coleman et al. häufiger im Stadium 4 befand (0% vs. 36%). In unserer Studie war allerdings im Unterschied zu Coleman et al. der Nodalstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Tumors erfasst worden. Dies kann die Abweichung in die prognostisch ungünstigere Richtung erklären, da unklar bleibt, wieviel Zeit bei den jeweiligen Patientinnen zwischen Erstdiagnose und Randomisierung vergangen ist. Des Weiteren waren bei Coleman et al. ein Tumorstadium von 3 oder 4 oder ein positiver Nodalstatus Einschlusskriterien [50]. Dies war in unserer Studie nicht der Fall.

Betrachtet man weiterhin die Häufigkeit positiver Hormon- und Her2neu Rezeptoren im Primärtumor bei Erstdiagnose des Carcinoms kommt man zu dem Schluss, dass das hier beschriebene Kollektiv mit den Kollektiven der Vergleichsstudien weitestgehend übereinstimmt. In unserem Gesamtkollektiv hatten n=108 Patientinnen (75,5%) einen positiven Östrogenrezeptorstatus und n=87 Patientinnen (60,8%) einen positiven Progesteronrezeptorstatus. Fasst man den Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus zusammen, um die Werte mit den vorliegenden Vergleichsstudien vergleichbar zu machen, kommt man auf n=110 Patientinnen, die in einem Merkmal positiv waren (76,9%). N= 27 Patientinnen (18,9%) waren bezüglich des Her2neu Status positiv. Die 2011 von Fizazi et al. vorgelegte Studie fällt hier als Vergleich weg, da Männer mit Prostatacarcinom betrachtet werden. Dasselbe gilt für Henry et al., die Patientinnen mit Mammacarcinom nicht in ihre Studie eingeschlossen haben [46, 47]. Martin et al. sowie die Studie von Fizazi et al. aus 2009 geben keine genaueren Daten bezüglich der Hormon- oder Her2neu Status ihrer Patienten an [43, 45]. Stopeck et al. fassen die Hormonrezeptoren zusammen und haben in ihrem Patientinnenkollektiv innerhalb der mit Zoledronsäure therapierten Gruppe 71% und in der Gruppe die mit Denosumab therapiert wurde 72% hormonrezeptorpositiver Carcinome. Her2neu positiv waren in dieser Studie die Carcinome von 19% der Patientinnen unter Zoledronsäure und 18% der Patientinnen unter Denosumab [44]. In der Studie von Lipton et al. waren je nach Behandlungsgruppe 57-70% der Tumoren hormonrezeptorpositiv, ein Her2neu Status wurde nicht erfasst [42]. Die bereits zuvor genannte Studie von Coleman et al. erfasste in ihrem Patientinnenkollektiv bei 78% in jeweils beiden Patientinnengruppen einen positiven Östrogenrezeptorstatus bei Erstdiagnose des Mammacarcinoms. Einen positiven Progesteronrezeptorstatus wiesen 42% der Tumoren innerhalb der Kontroll- und 43% innerhalb der Zoledronsäuregruppe auf. Her2neu positive Tumoren hatten 13% der Patientinnen der Kontrollgruppe und 11% der Zoledronsäuregruppe [50].

Wir haben in unserer Studie zusätzlich die Differenzierungsgrade des Tumors bei Erstdiagnose im Hinblick auf weitere onkologische Parameter erfasst. Hierbei lagen bei 1,4%

der Patientinnen gut differenzierte Tumorzellen vor, bei 54,5% der Patientinnen waren die Tumorzellen mäßig und bei 32,9% schlecht differenziert. Die Publikationen von Henry et al., Martin et al., Stopeck et al., Fizazi et al. im Jahr 2009 und Lipton et al. beschreiben keine Differenzierungsgrade der Tumore ihrer Patienten [42-46]. Im Jahr 2011 erfassten Fizazi et al. in ihrer Studie den jeweiligen Gleason-Score bei Erstdiagnose ihrer Patienten [47]. Zieht man zum Vergleich der Kollektive allerdings die Studie von Coleman et al. heran, so fällt auf, dass hier 8% aus der Kontrollgruppe und 9% aus der Zoledronsäuregruppe bei Erstdiagnose einen gut differenzierten Tumor hatten, 42% und 43% hatten mäßig differenzierte und 47% sowie 46% hatten schlecht differenzierte Tumorzellen [50]. Damit sind hier die Differenzierungsgrade ähnlich verteilt wie in unserer Studie. Die Studie von Coleman et al. hat allerdings prozentual mehr Patientinnen mit schlecht differenzierten Tumoren eingeschlossen.

Weiterhin interessant bei der Einschätzung der onkologischen Parameter ist eine etwaige Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Carcinome. In unserer Studie waren 44,8% der Patientinnen frei von einer Fernmetastasierung bei Erstdiagnose, 30,8% wiesen eine solche auf. Als Fernmetastasierung werteten wir jede Art von distanten Metastasen bis auf die Lymphknotenmetastasierung. Dies ist ein Unterschied zu den Studien von Fizazi et al. im Jahr 2011, Henry et al., Martin et al. und Stopeck et al., die lediglich die vorhandenen viszerale Metastasen erfassen. Dies liegt darin begründet, dass die hier untersuchten Patienten bereits alle ossär metastasiert waren. Bei Fizazi et al. zeigten 19% der Zoledronsäuregruppe und 17% der Denosumabgruppe eine viszerale Metastasierung [47]. Bei Henry et al. waren es in der Zoledronsäuregruppe 50% und in der Denosumabgruppe 54% [46], in der Studie von Martin et al. hatten 51% der Patienten unter Zoledronsäure und 54% unter Denosumab eine viszerale Metastasierung [45] und bei Stopeck et al. war die Verteilung ebenso. 51% der Patienten hatten innerhalb der Zoledronsäuregruppe eine viszerale Metastasierung, bei den mit Denosumab therapierten Patienten waren dies 54% [44]. Beschränkt man sich in unserer Studie lediglich auf die Patientinnen, die bereits bei Erstdiagnose viszeral metastasiert waren, so kommt man auf einen Wert von n=23 Patientinnen (16%). Somit ähnelt, bezogen auf die viszerale Metastasierung, das hier beschriebene Kollektiv dem Kollektiv von Fizazi et al. aus 2011. Die Kollektive der anderen Studien allerdings weisen mit jeweils etwa 52% viszeral metastasierten Patienten jedoch einen deutlich höheren Wert auf. Dies könnte bei Henry et al. an den in die Studie eingeschlossenen Carcinomen liegen [46]. Martin et al. beschreiben explizit Patienten mit fortgeschrittenem Mammacarcinom [45]. Dies ist auch bei Stopeck et al. der Fall [44]. Bei Lipton et al. und in der Studie von Fizazi et al. aus 2009 wird keinerlei distante Metastasierung erfasst [42, 43]. Damit ist die hier vorgelegte Studie in diesem Punkt detaillierter aufgestellt als die zu vergleichenden Studien.

Ein Lokalrezidiv trat in unserer Studie bei 27,3% der Patientinnen auf. 4,2% der Patientinnen erlitten nach dem ersten noch ein folgendes Lokalrezidiv. Im Durchschnitt dauerte es $90,4 \pm 84,4$ Monate, bis in unserem Kollektiv nach der Erstdiagnose des Mammacarcinoms das erste Rezidiv auftrat. Bei keiner der sechs Vergleichsstudien finden sich Informationen über die Rezidivquote [42-47]. Allerdings haben Fizazi et al. im Jahr 2011, Henry et al. sowie Stopeck et al. die Anzahl an neu aufgetretenen primären malignen Erkrankungen innerhalb des Beobachtungszeitraums erfasst. Dies waren bei Fizazi et al. 1% in der Zoledronsäuregruppe und 2% in der Denosumabgruppe [47]. In der Studie von Henry et al. waren es 0,3% der Patienten, die Zoledronsäure erhielten und 0,6% der Patienten, die Denosumab erhielten [46]. Bei dem Patientenkollektiv von Stopeck et al. erlitten in beiden Behandlungsgruppen je 0,5% der Patientinnen eine neue maligne Erkrankung innerhalb des Beobachtungszeitraums [44]. Betrachtet man die Rezidivquote in unserer Studie für die Patienten für Gruppe 1 (ausschließlich Bisphosphonate) und Gruppe 2 (ausschließlich Denosumab) getrennt, so fällt auf, dass n=19 Patienten (13,3%) aus Gruppe 1 und n=13 Patientinnen (9,1%) aus Gruppe 2 ein Rezidiv entwickelten.

In der hier vorgelegten Arbeit erhielten 89,5% der Patientinnen im Laufe ihrer Erkrankung eine oder mehrere chemotherapeutische Behandlungen. 81,9% der Patientinnen erhielten eine oder mehrere endokrine Therapien. In der Studie von Fizazi et al. wurde erhoben, ob Patienten eine Chemotherapie in den letzten 6 Wochen vor der Randomisierung erhalten hatten. Dies war in beiden Behandlungsgruppen in 14% der Fall. Anders geartete Therapien abseits der antiresorptiven Therapie werden nicht erfasst [47]. Bei Henry et al. erhielten 87% der Patienten eine Chemotherapie vor der Randomisierung, hier war der Zeitraum, in welchem die Chemotherapie lag, nicht genannt. Zusätzlich erhielten 2% der Patienten eine Therapie, die bei Henry et al. unter anderen Therapien subsumiert wird. Hier finden sich keine näheren Informationen, welcher Art diese Therapien waren [46]. In den Studien von Martin et al. und Fizazi et al. aus 2009 werden keinerlei Informationen zu zusätzlichen Therapien erfasst [43, 45]. In der Studie von Stopeck et al. erhielten 81% der Patienten der beiden Behandlungsgruppen vor der Studie eine chemotherapeutische Behandlung. Außerdem erhielten 71% der Zoledronsäuregruppe und 74% der Denosumabgruppe im Vorlauf der Studie endokrine Therapien [44]. Zudem erhielten in dieser Studie 63,5% in der Denosumabgruppe und 64,9% in der Zoledronsäuregruppe zusätzlich während der Studie eine Therapie mit Chemotherapeutika. 68,6% der Patientinnen in der Denosumabgruppe erhielten außerdem innerhalb der Studiendauer endokrine Therapeutika, in der Zoledronsäuregruppe waren dies 67,7% [44]. Bei Lipton et al. erhielten innerhalb der unterschiedlichen Behandlungsgruppen zwischen 45-53% der Patienten eine Chemotherapie, zwischen 47-55% der Patienten erhielten eine endokrine Therapie [42]. Diese Aufstellung zeigt, dass unsere Studie einen vergleichbaren Anteil an Patientinnen mit

einer erfolgten chemotherapeutischen Behandlung hat, wie das Kollektiv von Henry et al. und Stopeck et al. Eventuell weitere verabreichte Therapien parallel zur antiresorptiven Therapie wurden in unsere Studie nicht erfasst.

Da das Mammacarcinom häufig und früh zu einer Metastasierung neigt, erfasste unsere Studie auch die Fernmetastasierung und deren Lokalisation innerhalb des Krankheitsverlaufes. 30,8% des Gesamtkollektivs war bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammacarcinoms von einer distanten Metastasierung betroffen, weitere 69,2% entwickelten im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen. Am häufigsten zeigten sich bei Erstdiagnose des Mammacarcinoms ossäre Metastasen (90,9%), anschließend hepatische Filiae (43,2%) und an dritter Stelle pulmonale Metastasen (27,3%). Die Studie von Fizazi et al. aus 2011 erfasste das Vorhandensein von visceralen Metastasen bei Erstdiagnose, genauso wie die Studie von Henry et al., Martin et al. und Stopeck et al. [44-47]. Lipton et al. gehen nicht auf eine distante Metastasierung bei Erstdiagnose oder zum Zeitpunkt der Randomisierung ein, als Ausschlusskriterium werden symptomatische cerebrale Filiae genannt [42]. Bei allen genannten Studien werden die im Verlauf beobachteten Fernmetastasen nicht erwähnt. Die 2009 veröffentlichte Studie von Fizazi et al. erfasst keine Fernmetastasierung bei Erstdiagnose, nennt aber als Ausschlusskriterium ebenfalls die cerebrale Metastasierung. Diese Studie von Fizazi et al. erfasst jedoch die im Beobachtungszeitraum erfolgte cerebrale Metastasierung und nennt hier 11% der mit Bisphosphonat therapierten Gruppe und 3% der mit Denosumab therapierten Gruppe [43]. Allerdings ist in allen sechs Vergleichsstudien wie auch in der hier vorgelegten Arbeit die ossäre Fernmetastasierung an mindestens einer Lokalisation Einschlusskriterium [42-47]. Da unsere Studie retrospektiv angelegt ist und die ossäre Metastasierung Einschlusskriterium war, konnten wir, im Gegensatz zu den Vergleichsstudien, erfassen, wann im Verlauf ossären Filiae diagnostiziert wurden. 72% unserer Patientinnen erhielten diese Diagnose im Verlauf ihrer Erkrankung, 28% bei Erstdiagnose des Mammacarcinoms. In der hier vorgelegten Studie war der Zeitraum zwischen Erstdiagnose des Mammacarcinoms und der Erstdiagnose der Knochenmetastasierung im Durchschnitt $59,9 \pm 72,7$ Monate lang. In der beiden Studien von Fizazi et al. sowie der Studie von Lipton et al. werden jeweils die Zeitspannen von der Erstdiagnose des Carcinoms bis zur Randomisierung und die Dauer von Erstdiagnose der ossären Filiae bis zur Randomisierung jeweils für die einzelnen Gruppen angegeben [42, 43, 47]. Bei Henry et al. erfolgt eine solche Angabe lediglich für die mittlere Dauer von der Diagnose der Knochenmetastasen bis zur Randomisierung [46]. Bei Stopeck et al. liegt die mittlere Dauer von der Erstdiagnose des Carcinoms bis zum Auftreten der ossären Metastasierung bei 35,4 Monaten in der Zoledronsäuregruppe und bei 32,8 Monaten in der Denosumabgruppe [44]. Bei Martin et al. waren das 35 Monate in der Gruppe, die Bisphosphonate erhielt und in der Denosumabgruppe 33 Monate [45]. In dieser

Hinsicht wirkt das hier beschriebene Kollektiv also etwas gesünder als das der Vergleichsstudien von Stopeck et al. und Martin et al. Mit den anderen Studien ist ein Vergleich nicht möglich, da diese Zeitspanne im Rahmen der Beobachtungen nicht erfasst wurde. Im Vergleich mit anderen Studien ist unsere die einzige, die vier Behandlungsgruppen nach der zeitlichen Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab wählt. Fizazi et al. bauten ihre Studie im Jahr 2011 mit zwei Behandlungsgruppen auf, mit identischem Aufbau arbeiten Henry et al., Martin et al. sowie Stopeck et al. [44-47]. Lipton et al. haben in ihrer Studie 6 Behandlungsgruppen und Fizazi et al. wählen in ihrer 2009 publizierten Studie drei Gruppen [42, 43]. Ein weiterer wesentlicher Unterschied der Vergleichsstudien von Fizazi et al. in 2011; Henry et al., Stopeck et al. und Lipton et al. zu der hier vorgelegten Arbeit ist, dass die Vergleichsstudien explizit Patienten ausschließen, die eine vorherige Therapie mit Bisphosphonaten erhalten hatten [42, 44, 46, 47]. Lediglich Martin et al. und Fizazi et al. 2009 machen diese Einschränkung nicht [43, 45]. Damit sind diese beiden Studien für einen Vergleich mit unserer Arbeit besonders interessant. Bezogen auf die Therapiedauer, befanden sich die Patienten von Fizazi et al. aus 2011 im Mittel 12,2 Monate innerhalb der Studie unter Denosumabtherapie und 11,2 Monate unter Bisphosphonattherapie [47]. Bei Henry et al. erhielten die Patienten in beiden Behandlungsarmen im Mittel 7 Monate eine antiresorptive Therapie [46]. Bei Stopeck et al. ist die mittlere Verweildauer innerhalb der Studie 17 Monate lang [44]. Martin et al., Fizazi et al. im Jahr 2009 und Lipton et al. machen keine Angaben zur Durchschnittsverweildauer der Patientinnen innerhalb der Studie [42, 43, 45]. In unserer Studie haben die Patientinnen ab der Erstdiagnose der Knochenmetastasen im Durchschnitt $27,0 \pm 27,9$ Monate Bisphosphonate erhalten. Denosumab erhielten die Patientinnen im Schnitt $13,2 \pm 9,6$ Monate lang. Ein möglicher Grund für die deutlich längere Behandlungszeit mit Bisphosphonaten könnte sein, dass Bisphosphonate schon seit geraumer Zeit für die Therapie der ossären Metastasierung von Mammacarcinomen zugelassen sind und verwandt werden, während Denosumab erst 2011 für diese Indikation zugelassen wurde.

Bezogen auf die unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) unter der antiresorptiven Therapie haben wir in der hier vorliegenden Studie das Auftreten von Kieferosteonekrosen und Niereninsuffizienz erfasst. In dem von uns beschriebenen Kollektiv entwickelten 3,6% der Patientinnen eine Kieferosteonekrose. Davon waren 2,9% der Fälle Patientinnen mit Bisphosphonatbehandlung, 0,7% standen unter Denosumabtherapie. Bei Fizazi et al. im Jahr 2011 entwickelten 1% eine Kieferosteonekrose unter Zoledronsäure, 2% unter Denosumabtherapie [47]. Bei Henry et al. zeigten 1,3% der Patienten unter Zoledronsäure eine Kieferosteonekrose und 1,1% unter Denosumabtherapie [46]. Martin et al. und Lipton et al. erfassten das Vorkommen von Kieferosteonekrosen innerhalb ihrer Studien nicht [42, 45]. In der Studie von Fizazi et al. aus 2009 wurden keine

Kieferosteonekrosen während der Studiendauer beobachtet [43]. Stopeck et al. beschreiben das Auftreten von Kieferosteonekrosen unter Zoledronsäure in 1,4% der Fälle unter Zoledronsäure und in 2,0% der Fälle unter Denosumab [44]. Insgesamt lässt sich also sagen, dass sich unser Kollektiv, bezogen auf das Auftreten von Kieferosteonekrosen, ähnlich verhält, wie die zu vergleichenden Kollektive. Bemerkenswert ist das Fehlen von Kieferosteonekrosen in der Studie von Fizazi et al. aus dem Jahr 2009. Dies ist im Besonderen auffällig, da die vorangegangene Bisphosphonattherapie, unter der häufiger Kieferosteonekrosen auftreten, ein Einschlusskriterium darstellte. Ursächlich für diese Besonderheit könnte der Umstand sein, dass die Studie das kürzeste Follow-up unter den verglichenen Studien aufweist [43].

Bei 3,6% der Patientinnen unseres Kollektivs trat im Verlauf des beobachteten Zeitraums eine Niereninsuffizienz auf. Bei 2,9% der Fälle standen die Patientinnen unter Therapie mit Bisphosphonaten, in 0,7% der Fälle ließ sich hier als antiresorptive Medikation lediglich Denosumab eruieren. Fizazi et al. beschreiben lediglich eine etwaige aufgetretene Nierenfunktionsverschlechterung innerhalb des Beobachtungszeitraums. Dies trat in 16% unter Bisphosphonattherapie und in 15% unter Denosumabtherapie auf [47]. Henry et al. erfassten in ihrer Studie sowohl einen Anstieg des Serumkreatininwerts als auch Nierenversagen und subsumieren dies unter renalen UAW. In dieser Studie traten insgesamt bei der mit Zoledronsäure therapierten Patientengruppe in 10,9% renale UAW auf, davon 2,8% in Form eines Nierenversagens. In der Denosumabgruppe war es ein Anteil von 8,3% mit renalen UAW, hier stellte das Nierenversagen 2,3% der Ereignisse [46]. Bei dem beschriebenen Kollektiv von Martin et al. wurden UAW, die auf einer renalen Toxizität beruhen, erfasst. Hier fanden sich diese in 8,5% in der mit Zoledronsäure therapierten Gruppe und in 4,9% der Fälle war Denosumab als Antiresorptivum verabreicht worden [45]. Stopeck et al. erfassten sowohl UAW, die potentiell mit einer renalen Toxizität assoziiert waren, als auch die Fälle von akutem Nierenversagen. Renale UAW traten in der Zoledronsäuregruppe in 8,5% und in der Denosumabgruppe in 4,9% auf, davon waren 1,5% bei den mit Zoledronsäure Therapierten und 0,2% der mit Denosumab Therapierten als ernst zu werten. In 0,7% der Fälle entwickelte sich unter Zoledronsäure ein akutes Nierenversagen und in 0,2% war dies unter Denosumab der Fall [44]. Auch im Jahr 2009 erfassten Fizazi et al. die renalen Auswirkungen der antiresorptiven Therapie, ebenfalls in Form von Serumkreatininanstiegen. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden keinerlei Serumkreatininanstiege erfasst. Ursächlich kommt auch hier wieder das kurze Zeitintervall der Beobachtung infrage [43]. Lipton et al. erfassten UAW renalen Ursprungs nicht [42]. Da in unserem Kollektiv lediglich fünf Patientinnen eine Niereninsuffizienz entwickelten, gestaltet sich ein solider Vergleich mit den prozentualen Anteilen der Vergleichsstudien schwierig.

Allenfalls lässt sich eine Tendenz erkennen, dass es in unserer Studie, ebenso wie in den beschriebenen Studien, potentiell wahrscheinlicher war, ein Nierenversagen zu entwickeln, wenn Bisphosphonate verabreicht wurden.

Im Rahmen der Vergleichsstudien wurde insgesamt verstärkt auf das Vorkommen von etwaigen UAW der verabreichten Antiresorptiva eingegangen. Unsere Studie hat als Hauptaugenmerk allerdings die SRE ausgewählt.

Bezogen auf interventionelle Therapien haben wir sowohl die Gabe von Chemotherapeutika (89,5% der Patientinnen) als auch antiendokrine Therapien (81,8% der Patientinnen), anti-Her2neu Therapie (81,5% der Patientinnen) sowie eine antiangiogenetische Begleittherapie (25,9% der Patientinnen) erfasst. In der Studie von Fizazi et al. aus 2011 wird lediglich die frühere Gabe von Chemotherapeutika erfasst. Dies war in beiden Gruppen bei 14% der Patienten der Fall [47]. Henry et al. gehen in ihrer Studie genauso vor, hier erhielten in beiden Gruppen 87% der Patienten Chemotherapeutika [46]. Bei Stopeck et al. werden sowohl die Gabe von Chemotherapeutika (jeweils 81% der Patienten) als auch die Applikation von antihormoneller Therapie (71% in der Zoledronsäure- und 74% in der Denosumabgruppe) erfasst [44]. Lipton et al. nennen auch sowohl erhaltene Chemotherapeutika (zwischen 45% und 53% in den verschiedenen Behandlungsgruppen) als auch die antihormonelle Therapie (zwischen 47%-55%) [42]. Die von Fizazi et al. im Jahr 2009 publizierte Studie als auch die Studie von Martin et al. gehen auf solche Therapien nicht ein [43, 45]. Insofern bietet unsere Studie im Hinblick auf Zusatztherapien den genauesten Überblick. Dies ist wichtig, weil die additiven Therapien ebenfalls auf die Krankheitsentwicklung Einfluss haben. Die durchschnittliche gesamte Behandlungsdauer mit Antiresorptiva ist in den einzelnen Gruppen unserer Arbeit sehr unterschiedlich. Gruppe 1, also ausschließlich mit Bisphosphonaten therapierte Patientinnen, wiesen eine gesamte Therapieauer ab Erstdiagnose der Knochenmetastasen von 29,2 Monaten auf. Gruppe 2, also alle Patientinnen, die lediglich Denosumab erhalten hatten, wurden 13,0 Monate behandelt. Gruppe 3 wechselte von Bisphosphonaten auf Denosumab und wurde 28,7 Monate mit Bisphosphonaten therapiert und erhielt anschließend Denosumab für weitere 15,0 Monate. Gruppe 4 erhielt zunächst Denosumab für 9,5 Monate und wechselte anschließend auf Bisphosphonate für 8,0 Monate. Zusätzlich war es aufgrund des retrospektiven Studiendesigns möglich, die Therapiedauern unserer Behandlungsgruppen ab der gestellten Erstdiagnose der ossären Metastasierung zu erheben. Insbesondere in Gruppe 3, also die Patientinnen die im Verlauf von Bisphosphonaten auf Denosumab wechselten, ist ein deutlicher Unterschied zur gesamten Behandlungsdauer mit Bisphosphonaten zu erkennen. In der gesamten Dauer beträgt hier die Zeit unter Bisphosphonaten für diese Patientinnen im Durchschnitt 39,3 Monate, während sie sich ab der ossären Metastasierung auf 28,7 Monate beläuft. Ursache ist wahrscheinlich die

Möglichkeit, Bisphosphonate im Gegensatz zu Denosumab auch in der Adjuvanz zu verabreichen [51, 52]. Hinzu kommt, dass Denosumab deutlich kürzer als Therapeutikum zur Verfügung steht, als das bei Bisphosphonaten der Fall ist [37]. Bei Fizazi et al. im Jahr 2011 waren die Patientinnen mit Denosumab 12,2 Monate unter der in der Medikation, bei den Bisphosphonaten waren es 11,2 Monate [47]. Henry et al. geben nur eine mittlere Verweildauer innerhalb der Studie für beide Behandlungsarme an, die jeweils bei 7 Monaten liegt [46]. Martin et al. erwähnen eine Therapiedauer von 34 Monaten für beide Gruppen [45]. Stopeck et al. nennen ebenfalls eine mittlere Verweildauer innerhalb der Studie von 17 Monaten [44]. Lipton et al. therapierten ihre Patienten 24 Monate lang in jeder der fünf Behandlungsgruppen [42]. In der Studie von Fizazi et al. aus dem Jahr 2009 wurden die Patienten 25 Wochen lang mit der jeweiligen antiresorptiven Medikation therapiert [43]. Erwähnt werden muss, dass unsere Studie retrospektiv und die Vergleichsstudien prospektiv angelegt sind. Konkret bedeutet das, dass in den prospektiven Studien die Dauer der Medikation im Voraus festgelegt werden konnte, was bei uns nicht der Fall war. Allerdings ist es so, dass die Behandlungsdauern dieser Studie mit den einzelnen Therapeutika dennoch denen der Vergleichsstudien ähneln und damit der Vergleich aufgetretener SRE sowie UAW tragfähig ist.

Bezüglich des durchschnittlichen Überlebens unserer Patientinnen nach dem Auftreten der ossären Metastasierung fällt auf, dass die mittlere Überlebensdauer mit 49,8 Monaten in der Gruppe 3 am längsten ist. Anschließend folgt Gruppe 1, also die Patientinnen die ausschließlich Bisphosphonate erhielten, mit einer mittleren Überlebenszeit nach Auftreten der ossären Metastasierung mit 38,1 Monaten. Gruppe 2, diejenigen Patientinnen, die lediglich Denosumab erhielten, überlebten im Mittel 14,9 Monate nach Erstdiagnose der ossären Metastasen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass diese Zahlen jeweils in Relation zu den in den Gruppen behandelten Patientinnen und der relativen Zahl derer, die bis zum Ende der Datenerhebung überlebten, gesetzt werden muss. Hierbei fällt auf, dass in Gruppe 2 mit 43,6% mehr Patientinnen bis Oktober 2014 überlebten als in Gruppe 1, in der dies nur bei 26,9% der Patientinnen der Fall war. Dies lässt die Vermutung zu, dass auch in Gruppe 3, in der die Therapie von Bisphosphonaten auf Denosumab umgestellt wurde, die Überlebenszeit von der Therapie mit Denosumab verbessert worden sein könnte. In Gruppe 4 belief sich die Dauer ab der Erstdiagnose der ossären Metastasen bis zum Ende der Datenerhebung im Mittel 18,8 Monate. Da allerdings Gruppe 4 nur insgesamt 4 Patientinnen enthielt, ist dies eine Gruppengröße, die keine aussagekräftigen Rückschlüsse zulässt. Eindeutig sichtbar ist in dem hier beschriebenen Kollektiv, dass die Patientinnen ohne antiresorptive Therapie aus Gruppe 5, die nach der Erstdiagnose der ossären Metastasierung im Mittel noch fünf Monate lebten und damit keine von ihnen das Ende des Beobachtungszeitraums erreichte, die kürzeste Überlebenszeit nach Erstdiagnose der

ossären Metastasierung haben. Eine mögliche Erklärung dieses Sachverhalts wäre gegebenenfalls zum einen die geringe Gruppengröße der Gruppe 5 mit lediglich 5 Patientinnen. Dennoch ist die These zulässig, dass die antiresorptive Therapie das mittlere Überleben der Patientinnen verlängern kann und dementsprechend das Fehlen einer solchen das Überleben möglicherweise verkürzt haben könnte. Diese muss jedoch ebenfalls aufgrund der geringen Gruppengröße mit Vorsicht aufgestellt werden. In den Vergleichsstudien zeichnet sich im Bezug auf das Überleben der Patienten kein klares Bild. Bei Henry et al. und Stopeck et al. war die Gesamtüberlebensdauer in beiden Gruppen ähnlich [44, 46]. Martin et al. und Lipton et al. erfassten keine Überlebenszeit in ihrer Studie [42, 45]. Lediglich bei Fizazi et. al überlebten die Patienten unter Bisphosphonaten im Mittel 19,8 Monate, unter Denosumab 19,4 Monate, dieser Unterschied war jedoch bei einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht signifikant [47].

Es wurden im Rahmen der hier vorgelegten Studie als SRE das Auftreten von pathologischen Frakturen, ossären Operationen, Spinalkanalkompressionen sowie eine Radiatio von ossären Strukturen gewertet. Diese Definition wählten auch Fizazi et al., sowohl im Jahr 2009 als auch im Jahr 2011, Henry et al., Martin et al., Stopeck et al. und Lipton et al. [42-47]. Betrachtet man die Anzahl der SRE innerhalb der Behandlungsgruppen in unserer Studie, so waren das bei Gruppe 1 im Schnitt 1,1 SRE pro Patientin, in Gruppe 2 nur 0,8. In Gruppe 3 traten die meisten SRE mit im Schnitt 1,4 SRE pro Patientin auf. Dies könnte in Zusammenhang mit der in Gruppe 3 am längsten andauernden Behandlungszeit sowie Zeit nach Auftreten der ossären Metastasen stehen. Betrachtet man Abbildung 11, so findet man hier die Darstellung der zeitlichen Folge der SRE innerhalb der Studiengruppen. Insgesamt scheint der Verlauf der Erkrankung im Bezug auf die ossären Ereignisse stabiler zu sein, wenn Denosumab verabreicht wird. Die Patientinnen, die lediglich Bisphosphonate erhielten (Gruppe 1) hatten lediglich zu etwa 46% bei der Erstdiagnose der ossären Metastasierung ein SRE 1, entwickelten im Verlauf allerdings immer wieder ossäre Ereignisse und hatten am Ende der Zeit in etwa 62% der Fälle ein SRE 1, während die Patientinnen aus Gruppe 2 zu ca. 56% bereits ein SRE 1 aufwiesen, dann aber einen stabileren Verlauf über die Zeit zeigten und ebenfalls zu etwa 62% ein SRE 1 zeigten. Es sei angemerkt, dass dies höchstens als Tendenz gewertet werden kann, da in die Darstellung der zeitlichen Abfolge der SRE nicht genug Patientinnen einfließen, um eine belastbare Aussage zu treffen. Größer angelegte Studien sind notwendig, um eine zuverlässige Aussage über die zeitliche Entwicklung von SRE unter den beiden Antiresorptiva machen zu können. Insbesondere in Gruppe 3 und 4 unserer Studie flossen zur zeitlichen Berechnung des SRE 1 nach Erstdiagnose der Knochenmetastasierung nur n=11 und n=4 Patientinnen ein. Insgesamt stützen unsere Ergebnisse dennoch die Ergebnisse der Vergleichsstudien. Hier werden zwar andere Parameter zum Vergleich zwischen dem Auftreten der SRE unter

Bisphosphonaten und Denosumab herangezogen, eine ähnliche Tendenz ist dennoch erkennbar. Fizazi et al. beschreiben im Jahr 2011 in der Zoledronsäuregruppe in 41% der Fälle das Auftreten von einem SRE 1, in der Denosumabgruppe in 36% der Fälle [47]. Hierbei muss die deutlich kürzere Beobachtungszeit der Studie im Vergleich zur Unsrigen mit in die Bewertung dieser Zahlen eingehen. Weiterhin beschreibt diese Studie Männer mit Prostatacarcinom, während unser Kollektiv aus Frauen mit Mammacarcinom besteht. Zudem wird bei dieser Studie von Fizazi et al. die zeitliche Verlängerung bis zum Auftreten eines SRE 1 unter Denosumab mit 18% im Vergleich zu Zoledronsäure angegeben, der zeitliche Unterschied des Auftretens lag bei 3,6 Monaten [47]. Bei Henry et al. wurde die hazard ratio für das Auftreten eines SRE 1 unter Denosumab in Relation zu Zoledronsäure bestimmt. Hier zeigte sich eine hazard ratio von 0,84 für non small cell lung cancer (NSCLC) und eine hazard ratio von 0,79 für andere solide Tumoren, die in die Studie eingeschlossen wurden. Die Zeit bis zum Auftreten des SRE 1 lag in dieser Studie im Mittel bei 20,6 Monaten für Denosumab und bei 16,3 Monaten für Zoledronsäure. Dieser Unterschied war allerdings nicht als signifikant zu werten. Auch hier gilt, dass die Beobachtungszeit deutlich kürzer war als dies bei unserer Studie der Fall war [46]. Bei Martin et al. hatten 36% der Patienten aus der Zoledronsäuregruppe mindestens ein SRE 1 und 31% der Patienten unter Denosumabtherapie [45], dies waren in der hier vorgelegten Studie 65,1% in Gruppe 1 und 65,5% in Gruppe 2. Im Gegensatz zu den Behandlungsgruppen von Martin et al. hat unsere Studie zusätzlich Patientinnen mit einem Wechsel der antiresorptiven Therapie untersucht, hier gab es in Gruppe 3 bei 81,3% der Patientinnen ein SRE 1 und in Gruppe 4 bei 75 %. Bei Stopeck et al. zeigte sich, ebenso wie bei Fizazi et al. im Jahr 2011, eine Verlängerung der Dauer bis zum Auftreten des SRE 1 von 18%, hier war der mittlere Zeitraum bis zum Auftreten des ersten SRE 26,4 Monate unter Zoledronsäuretherapie und wurde für die Denosumabgruppe noch nicht erreicht [44]. Bei Lipton et al. war die zeitliche Dauer bis zum Auftreten eines SRE 1 in allen Behandlungsgruppen ähnlich lang [42]. In der Studie von Fizazi et al. aus dem Jahr 2009 erlitten 8% der Patienten unter Denosumab sowie 17% der Patienten unter Bisphosphonaten ein SRE innerhalb der Behandlungsdauer von 25 Wochen [43].

Weiterhin haben wir in dieser hier vorgelegten Studie die Art des SRE 1 bestimmt. Die Notwendigkeit für eine ossäre Radiatio war in 40,0% der Fälle das erste auftretende SRE, gefolgt von einer pathologischen Fraktur in 29,5 % der Fälle. Bei Fizazi et al. im Jahr 2011 traten unter Zoledronsäure in 21% eine Radiatio der Knochen auf, unter Denosumab in 19% der Fälle. Auch hier folgten mit 15% unter Zoledronsäure und mit 14% unter Denosumab die pathologischen Frakturen als SRE 1 [47]. Bei Martin et al. traten im Rahmen des SRE 1 vornehmlich pathologische Frakturen auf, in 23% geschah dies unter Zoledronsäuretherapie, in 21% unter Denosumabtherapie. 12% der Patienten dieser Studie, die unter Zoledronsäure

standen, mussten sich hier einer ossären Radiatio unterziehen, unter Denosumab waren dies 8% [45]. In den Studie von Henry et al., Stopeck et al. Lipton et al sowie in der Studie von Fizazi et al. aus dem Jahr 2009 werden keine Angaben zur Art der aufgetretenen SRE gemacht [42-44, 46]. Hiermit bildet unsere Arbeit die Verteilung der ossären Ereignisse bei Patienten mit ossären Metastasen solider Tumoren ebenso ab wie die großen Studien im Vergleich.

Im Gegensatz zu den anderen Studien zu diesem Thema waren wir in der Lage, das Management der antiresorptiven Therapie nach Auftreten des ersten SRE zu beschreiben. Es zeigt sich, dass in den meisten Fällen, nämlich in insgesamt 63,2%, eine antiresorptive Therapie dann eingeleitet wurde, als das SRE 1 auftrat. Zu beachten ist hierbei allerdings, dass häufig auch zeitgleich mit dem SRE 1 die Erstdiagnose der ossären Metastasierung gestellt wurde, dies war in unserem Kollektiv in 51,0% der Fall. Bei 33,7% der Patientinnen unseres Kollektivs wurde zum Zeitpunkt des Auftretens des SRE 1 eine Therapie mit Bisphosphonaten eingeleitet, bei 29,5% wurde mit Denosumab begonnen. Bei 22,2% der Patientinnen war bereits eine antiresorptive Therapie vorhanden, als das SRE 1 auftrat. In 15,8% der Fälle trat ein SRE 1 unter Bisphosphonattherapie auf, in 6,4% unter Denosumab. Bei 13,7% der Patientinnen die ein SRE 1 unter Bisphosphonaten erlitten, wurde diese Therapie dennoch weitergeführt, bei 2,1% auf Denosumab umgestellt. Bei 5,3% der Patientinnen, die unter Denosumab ein SRE 1 entwickelten, wurde die Denosumabtherapie fortgeführt, in 1,1% der Fälle auf Bisphosphonate umgestellt. Es ist zu vermuten, dass die auffallend hohe Anzahl an Patientinnen, die Bisphosphonate dennoch weiterführten, damit zusammenhängen könnte, dass Bisphosphonate gut vertragen wurden und die Patientinnen sich damit gut versorgt fühlten. Da Bisphosphonate intravenös verabreicht werden und nicht subcutan gegeben werden können, wäre eine weitere denkbare Möglichkeit, dass der regelmäßige Kontakt zu medizinischem Personal für die Patientinnen hilfreich war oder sich einige der Frauen eine subcutane Verabreichung der Medikation nicht zugetraut haben. Zudem kam Denosumab für einige Patientinnen als Alternative deshalb nicht infrage, weil es zum Zeitpunkt des Auftretens des SRE 1 noch nicht als Therapeutikum zur Verfügung stand.

Einige Patientinnen des hier beschriebenen Kollektivs entwickelten nach dem SRE 1 ein zweites SRE. Dies war bei n=31 Patientinnen, also 21,7% des Gesamtkollektivs der Fall. Dies sind, bezogen auf die Patientinnen, die bereits ein SRE 1 entwickelten, 32,6%. Auch hier entwickelten, anteilig bezogen auf die Gruppengröße, die meisten Patientinnen aus Gruppe 3, nämlich 37,5%, die SRE 2. In Gruppe 1 waren es 23,8% und in Gruppe 2 14,5%. Auch hier waren die ossäre Radiatio mit 48,4% und die pathologischen Frakturen mit 29,0% die häufigsten SRE. In den Studien von Fizazi et al. aus dem Jahr 2011 sowie aus dem Jahr 2009 und Henry et al., Stopeck et al. sowie Lipton et al. werden die SRE 2 nicht mehr explizit

erwähnt [42-44, 46, 47]. Allerdings erfassten Fizazi et al. im Jahr 2009 die SRE, die vor Therapiebeginn aufgetreten waren. Hier erlitten 64% der Patientinnen des Kollektivs ein oder mehrere SRE bevor die in der Studie verabreichte Medikation begann [43]. Bei Martin et al. zeigten 38% der Patientinnen unter Zoledronsäuretherapie, die bereits ein SRE erlitten hatten, noch mindestens ein SRE 2, in der Denosumabgruppe waren dies 33% der Patientinnen [45]. Dies ist zwar weniger eindrücklich als dies im hier beschriebenen Kollektiv der Fall ist, lässt aber dennoch den Schluss zu, dass Denosumab das Auftreten von multiplen SRE zuverlässiger verhindern könnte als dies bei Bisphosphonaten der Fall ist. Auch bei Auftreten des SRE 2 wurde in unserem Kollektiv daraufhin häufig die antiresorptive Therapie angepasst. In 9,7% der Fälle wurde erstmalig eine antiresorptive Therapie eingeleitet, in 3,2% wurde mit Bisphosphonaten begonnen, in 6,5% mit Denosumab. Bei 61,4% der Patientinnen wurde die antiresorptive Therapie nicht geändert, auch hier blieben 32,3% bei Bisphosphonaten und 9,7% wurde weiterhin Denosumab verabreicht, 19,4% der Patientinnen erhielt weder vor Auftreten des SRE 2 eine antiresorptive Therapie, noch danach. Allerdings ist bei Auftreten eines SRE 2 der prozentuale Anteil derjenigen Patientinnen bemerkenswert, die die antiresorptive Therapie ersatzlos stoppten. Dies war bei 22,6% der Patientinnen der Fall. Die verglichenen Studien zu dem Thema von Fizazi et al., Henry et al., Martin et al., Stopeck et al. und Lipton et al. kommen alle zu dem Schluss, dass Denosumab nicht minder effektiv oder sogar effektiver in der Prävention von SRE ist als Bisphosphonate es sind [42-47]. Zu diesem Ergebnis kommen die Studien sogar bei der Betrachtung unterschiedlicher Primärkarzinome. Bei Fizazi et al. aus dem Jahr 2011 wurden Männer mit kastrationsresistentem Prostatacarcinom untersucht [47], bei Henry et al. Patienten mit ossären Metastasen solider Tumoren und dem Multiplen Myelom. Exkludiert waren das Mammacarcinom sowie das Prostatacarcinom [46]. Die Studien von Martin et al., Stopeck et al., Lipton et al. sowie die Studie von Fizazi et al. aus dem Jahr 2009 untersuchten wie wir die ossäre Metastasierung bei Mammacarcinom und die Wirkung von Denosumab und Bisphosphonaten [42-45]. Ein wichtiger Aspekt bei der Beurteilung ihrer Ergebnisse war, beispielsweise bei Fizazi et al. aus 2011, auch der Umstand, dass Patienten unter Denosumabtherapie weniger UAW entwickeln und das Medikament subcutan applizierbar ist, während Bisphosphonate bei ossärer Metastasierung intravenös verabreicht werden müssen. Auch die Möglichkeit Denosumab bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion uneingeschränkt verabreichen zu können, ist relevant in der klinischen Praxis [45-47].

Unsere Arbeit legte ein Hauptaugenmerk auf die Dynamik des Krankheitsverlaufes, wenn ein Wechsel der antiresorptiven Therapie vorlag. Hierzu fand sich bisher in der Literatur lediglich eine vergleichbare Arbeit. Diese stellt die Studie von Fizazi et al. aus 2009 dar [43]. Es zeigte

sich zum einen ein besonders langes Überleben nach Auftreten der ossären Metastasierung von 49,8 Monaten in Gruppe 3, welches bemerkenswert lang im Vergleich zu den anderen Gruppen ist. Zum anderen aber auch, dass in Gruppe 3 mit im Mittel 1,4 SRE pro Patientin besonders viele SRE aufgetreten sind. Retrospektiv lässt sich hier vermuten, dass die lange Überlebensdauer auch die Möglichkeit, mehr SRE zu entwickeln, bedingen könnte. Des Weiteren zeigt sich in Gruppe 2 unserer Studie, also jenen Patientinnen, die ausschließlich Denosumab erhielten, eine kürzere Überlebensdauer nach Erstdiagnose der ossären Metastasierung mit 14,2 Monaten bei gleichzeitig wenigen SRE pro Patientin, nämlich 0,8. Auch wenn man die Entwicklung eines zweiten SRE betrachtet fällt auf, dass deutlich weniger Patientinnen, nämlich lediglich 14,5%, innerhalb der mit Denosumab therapierten Behandlungsgruppe ein SRE 2 entwickeln als dies in den anderen Gruppen der Fall ist. Auch hier könnte man den zeitlichen Aspekt anführen, jedoch deckt sich die niedrigere Anzahl an SRE mit den Ergebnissen der Vergleichsstudien, in denen die Gruppen unter Denosumab ebenfalls weniger SRE entwickelten und die Beobachtungs- und damit Therapiedauer der Behandlungsgruppen identisch war. Beispielsweise entwickelten bei Lipton et al. die Patienten unter Denosumab im Mittel 0,44 SRE und diejenigen unter Zoledronsäure 0,48 SRE [42]. Insgesamt scheint der Verlauf der Erkrankung im Bezug auf die ossären Ereignisse stabiler zu sein, wenn Denosumab verabreicht wird. Diesen Eindruck gewinnt man wenn man betrachtet, wie in den einzelnen Gruppen die SRE aufeinander folgen. Allerdings zeigte sich in der Studie von Stopeck et al. keine Überlegenheit von Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure im Bezug auf das Gesamtüberleben und den Progress der Erkrankung [44].

Nicht zu verschweigen ist natürlich, dass es bei retrospektiv angelegten Studien immer einige Schwachstellen gibt, die lediglich eine Aussage in Form von Hypothesen und Tendenzen erlauben. Zum einen ist ein gängiges Problem das Vorhandensein unvollständiger, fehlerhafter oder fehlinterpretierbarer Daten der auszuwertenden Patienten. Auch können Daten fehlen, die bei der Erfassung noch nicht relevant waren, aber für die Studie von Bedeutung gewesen wären. Hier gibt es, wie in unserer Studie geschehen, die Möglichkeit, Patientinnen oder deren behandelnde Ärzte telefonisch zu kontaktieren oder Fragebögen zu versenden. Telefonische Kontaktaufnahmen erfolgten in unserer Studie in erster Linie um zu erfahren, welche Patientinnen des hier beschriebenen Kollektivs noch lebten und welche bereits verstorben waren. Andere Daten wurden im Rahmen dieser Anrufe nicht erfasst. Fragebögen wurden nicht versandt. Bei langen Beobachtungszeiträumen ist sowohl bei telefonischen Anfragen als auch bei Fragebögen, die Anzahl bereits verstorbener, verzogener oder anderweitig nicht verfügbarer Patientinnen hoch. Des Weiteren lässt sich nicht ausschließen, dass dennoch Fragen falsch verstanden, nicht beantwortet oder Antworten falsch erinnert werden. Zudem lassen sich bei einer

retrospektiven Studie, im Gegensatz zu einer prospektiven Studie, die Handlungsabläufe und Behandlungsschemata nicht im Vorhinein festlegen. So können anschließend nur Annahmen darüber gemacht werden, warum Therapieentscheidungen so und nicht anders gefällt wurden, beispielsweise der Zeitpunkt der Therapieanpassung, das dann ausgewählte Medikament oder die Entscheidung eine Medikation gänzlich zu beenden. Dies ist unter anderem ursächlich dafür, warum die hier vorliegende Studie die Antwort darüber schuldig bleiben muss, wieso Patientinnen nach einem SRE 1 weiterhin Bisphosphonate eingenommen hatten und nicht auf Denosumab wechselten. Wesentlich sind weiterhin die sogenannten Störfaktoren, die auch Confounder genannt werden. Ein Beispiel wäre die Möglichkeit, dass die beobachteten Nierensinsuffizienzen nicht durch die antiresorptive Therapie ausgelöst wurden, sondern durch eine vorherige oder zeitgleich durchgeführte Chemotherapie [53]. Tatsächlich wurde in unserer Studie ein Fall einer Niereninsuffizienz mit der chemotherapeutischen Behandlung in Verbindung gebracht, die genaue Ursache lässt sich aber retrospektiv kaum eruieren. Ein weiterer Nachteil einer retrospektiven Studie ist, dass man die Patientinnen nicht in Gruppen randomisieren kann und so ähnliche Kollektive mit ähnlichen Grundvoraussetzungen schafft. Ein Beispiel in dem hier beschriebenen Kollektiv wäre die unterschiedliche Anzahl der Patientinnen in den Behandlungsgruppen sowie die deutlich abweichende Therapiedauer mit den Antiresorptiva. Dies kommt dadurch zustande, dass Bisphosphonate bereits viel länger für die Therapie von metastasenbedingten ossären Ereignissen zugelassen ist als Denosumab. Dies ändert die Grundvoraussetzungen und damit möglicherweise die Ergebnisse.

Abschließend lässt sich sagen, dass Denosumab in Hinblick auf die durchschnittliche Anzahl entwickelter SRE potenter erscheint als Bisphosphonate. Sind die Bisphosphonate und Denosumab noch ähnlich gut wirksam bei der Verhinderung eines SRE 1, ändert sich dieses Bild bei der Betrachtung des SRE 2. Hier scheint Denosumab effektiver zu sein als Bisphosphonate. Auch sogenannte UAW scheinen unter Denosumab seltener aufzutreten als dies bei Bisphosphonaten der Fall ist. Hervorzuheben ist, dass diese Studie eine der wenigen bisher Veröffentlichten ist, die Daten zur Umstellung der antiresorptiven Therapie und die Effekte auf die Entwicklung von SRE bei Patientinnen mit ossärer Metastasierung bei Mammacarcinom untersucht. Des Weiteren haben wir ein für eine retrospektive Arbeit großes Kollektiv untersucht, was unsere Daten zuverlässiger macht. Ein weiterer wesentlicher Punkt ist die Aufteilung in fünf Gruppen, wovon eine als Kontrollgruppe keinerlei antiresorptive Therapie erhalten hat. Wir untersuchten als eine der Wenigen die Entwicklung eines SRE 2 nach dem SRE 1 und erfassten zudem das Management der Therapie bei Auftreten des SRE 1. Ein Augenmerk lag zudem auf der Art der SRE und deren zeitlichen Entwicklung zueinander.

Abschließend soll nun noch einmal auf die Zielsetzung der hier vorgelegten Studie eingegangen werden.

Es wurden Daten aller Patientinnen im Hinblick auf die im Beobachtungszeitraum entstandenen SRE in Abhängigkeit der verabreichten antiresorptiven Therapie ausgewertet. Es werden Aussagen zu Häufigkeit, Art und Lokalisation der erfassten SRE getroffen. Weiterhin ist in unserer Studie nachvollziehbar, ob und wenn ja welche Änderungen des Therapieregimes nach Auftreten eines SRE durchgeführt wurden. Ebenso wurden die Häufigkeit und der zeitliche Abstand der aufgetretenen SRE in Zusammenhang zur verabreichten antiresorptiven Medikation gebracht. Auch die Frage nach dem durchschnittlichen Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit des erhaltenen Antiresorptivums konnte beantwortet werden.

8 Quellenverzeichnis

1. Hartmann, A., *Pathologie der Mamma*, in *Mammadiagnostik*. 2017, Springer. p. 177-199.
2. Statistisches Bundesamt, S.J.O., Statistisches Bundesamt: Wiesbaden. p. 130.
3. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 2015, Robert Koch-Institut.
4. Regierer, A. and K. Possinger, *Mammakarzinom-Manual Diagnostik und Therapie*. 2005.
5. Kreienberg, R., et al., *Management des Mammakarzinoms*. Vol. 3. 2006: Springer.
6. Prof. Dr. med. Klaus Diedrich, D.m.A.S.-M., Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Wolfgang Holzgreve MS, FRCOG, FACOG, Prof. Dr. med. Walter Jonat, Prof. Dr. med. Klaus-Theo M. Schneider, Prof. Dr. med. habil. Jürgen M. Weiss *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2007: Springer Berlin Heidelberg.
7. Shih, C., et al., *Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts*. *Nature*, 1981. **290**(5803): p. 261-264.
8. Yarden, Y. and M.X. Sliwkowski, *Untangling the ErbB signalling network*. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2001. **2**(2): p. 127-137.
9. 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.
10. Foulkes, W.D., I.E. Smith, and J.S. Reis-Filho, *Triple-negative breast cancer*. *New England journal of medicine*, 2010. **363**(20): p. 1938-1948.
11. Wacker, J., et al., *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2013.
12. Meinert Breckwoldt (Herausgeber), M.K.H., Goetz Martius (Herausgeber), Albrecht Pfeleiderer (Herausgeber), Regine Gätje (Mitwirkende) *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2007: Thieme. 552.
13. (Herausgeber), M.K., *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2006: Urban und Fischer Verlag/ Elsevier GmbH.
14. Yoneda, T., A. Sasaki, and G.R. Mundy, *Osteolytic bone metastasis in breast cancer*. *Breast cancer research and treatment*, 1994. **32**(1): p. 73-84.
15. Rieden, K., *Knochenmetastasen: radiologische Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 2013: Springer-Verlag.
16. Manfred Stauber, T.W., *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2007: Thieme.
17. Prof. Dr. Rolf Kreienberg , P.D.U.-S.A., Dr. Markus Follmann, MPH MSc, Prof. Dr. Ina Kopp, Prof. Dr. Thorsten Kühn, PD Dr. Achim Wöckel, Dipl. math. oec. Thomas Zemmle. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms* 2012 [cited 2017 18.07.]; Available from: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf.
18. Mignogna, M.D., et al., *Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy*. *Journal of clinical oncology*, 2006. **24**(9): p. 1475-1477.
19. Lidia Lasch, S.F., *Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer Lehrbuch. 2017: Springer Berlin Heidelberg. 296.
20. Diel, I.J., *Bisphosphonates in breast cancer patients with bone metastases*. *Breast Care*, 2010. **5**(5): p. 306-311.
21. So, A., et al., *Management of skeletal-related events in patients with advanced prostate cancer and bone metastases: Incorporating new agents into clinical practice*. *Canadian Urological Association Journal*, 2012. **6**(6): p. 465.
22. Menshutkin, N., *Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure*. *European Journal of Organic Chemistry*, 1865. **133**(3): p. 317-320.
23. Bartl, R., E. Von Tresckow, and C. Bartl, *Bisphosphonat-Manual*. 2005: Springer Science & Business Media.
24. Fleisch, H., R. Russell, and F. Straumann, *Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis*. *Nature*, 1966. **212**(5065): p. 901-903.
25. 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.

26. Mönkkönen, 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*. British journal of pharmacology, 2006. **147**(4): p. 437-445.
27. Seibel, M., A. Zipf, and R. Ziegler, *Pyridinium-Crosslinks im Urin: Spezifische Marker der Knochenresorption bei metabolischen Knochenerkrankungen*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1994. **119**(25/26): p. 923-929.
28. Body, J.-J. and P. Delmas, *Urinary pyridinium cross-links as markers of bone resorption in tumor-associated hypercalcemia*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992. **74**(3): p. 471-475.
29. Scriba, G.K., *Bisphosphonate im Überblick*. Pharmazie in unserer Zeit, 2000. **29**(1): p. 50-56.
30. Rodan, G.A. and H.A. Fleisch, *Bisphosphonates: mechanisms of action*. Journal of Clinical Investigation, 1996. **97**(12): p. 2692.
31. Rodan, G.A., *Mechanisms of action of bisphosphonates*. Annual review of pharmacology and toxicology, 1998. **38**(1): p. 375-388.
32. Lin, J., *Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties*. Bone, 1996. **18**(2): p. 75-85.
33. Gertz, B., et al., *Clinical pharmacology of alendronate sodium*. Osteoporosis International, 1993. **3**: p. 13-16.
34. Abdelmoula, L., et al., *Bisphosphonates: indications in bone diseases other than osteoporosis*. La Tunisie medicale, 2011. **89**(6): p. 511-516.
35. Landesberg, R., et al., *Alternative indications for bisphosphonate therapy*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(5): p. 27-34.
36. Fehm, T., A. Scharl, and E.F. Solomayer, *Onkologie. Die Qual der Wahl in der „Bone-targeted therapy“ –Denosumab und Bisphosphonate*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2011. **71**(09): p. 794-796.
37. Lacey, D.L., et al., *Bench to bedside: elucidation of the OPG–RANK–RANKL pathway and the development of denosumab*. Nature reviews Drug discovery, 2012. **11**(5): p. 401-419.
38. Cummings, S.R., et al., *Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(8): p. 756-765.
39. 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.
40. Sutjandra, L., et al., *Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis*. Clinical pharmacokinetics, 2011. **50**(12): p. 793-807.
41. 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.
42. Lipton, A., et al., *Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(28): p. 4431-4437.
43. Fizazi, K., et al., *Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(10): p. 1564-1571.
44. 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.
45. Martin, M., et al., *Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid*. Clinical Cancer Research, 2012. **18**(17): p. 4841-4849.
46. Henry, D.H., et al., *Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding*

- breast and prostate cancer) or multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology, 2011. 29(9): p. 1125-1132.*
47. Fizazi, K., et al., *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. The Lancet, 2011. 377(9768): p. 813-822.*
 48. Yen, T.W., et al., *Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. Journal of the American College of Surgeons, 2005. 200(4): p. 516-526.*
 49. Rosen, L.S., et al., *Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer, 2004. 100(1): p. 36-43.*
 50. 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.*
 51. Gnant, M., et al., *Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet, 2015. 386(9992): p. 433-443.*
 52. Group, E.B.C.T.C., *Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. The Lancet, 2015. 386(10001): p. 1353-1361.*
 53. Stavropoulou, M., A. Kribben, and A. Bienholz, *Nephrotoxizität bei Chemotherapie. Der Nephrologe, 2016. 11(1): p. 14-19.*

9 Publikation

Die Daten dieser Studie wurden am 05.12.2017 bis zum 09.12.2017 in San Antonio in Texas im Rahmen des 40. San Antonio Breast Cancer Symposium in San Antonio, Texas, USA vorgestellt.

Titel: Incidence of skeletal-related events in patients suffering of bone metastasis from breast cancer treated with bisphosphonates or denosumab.

Autoren: von Heesen Anika, Nilges Katja, Juhasz-Böss Stephanie, Radosa Julia, Gabriel Lena, Solomayer Erich-Franz, Juhasz-Böss Ingolf

Präsentation: Poster

Kongress: 40. San Antonio Breast Cancer Symposium in San Antonio, Texas, USA, Henry B. Gonzalez Convention Center.