



Hochschule für Angewandte
Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Studiengang Gesundheitswissenschaften

Bachelorarbeit

Wirksamkeit von Bisphosphonaten zur Behandlung von Knochenmeta- stasen und Schmerz bei Brustkrebs- patientinnen –

Eine systematische Literaturrecherche

Ort, Datum der Abgabe: Hamburg, 12.12.2018

Vorgelegt von: Niuscha Mojtahedzadeh



Erstgutachter: Prof. Dr. York Francis Zöllner
HAW Hamburg

Zweitgutachter: Prof. Dr. Ralf Reintjes
HAW Hamburg

Zusammenfassung

Einleitung: Brustkrebserkrankungen sind jährlich für die meisten krebsbedingten Tode von Frauen verantwortlich. Im fortgeschrittenen Stadium und bei Metastasierung in die Knochen sinken die Chancen auf Heilung drastisch. Neben den bereits langjährig bekannten Therapieverfahren, wie der Operation oder der Chemotherapie, hat sich in jüngster Zeit auch die Behandlung mit Bisphosphonaten für Brustkrebspatientinnen und –patienten etablieren können. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Effektivität unterschiedlicher Bisphosphonattherapien hinsichtlich eintretender Schmerzen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Steigerung der Lebenschancen und der Vermeidung der Entstehung von Knochenmetastasen, um die Wirksamkeit von Bisphosphonaten als adjuvante Krebstherapie aufzudecken.

Methodik: Die Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet die systematische Literaturrecherche unterschiedlicher Studien, die sich mit der Wirksamkeit von Bisphosphonaten befassen. Dabei wurden diverse Datenbanken von Google Scholar, PubMed, Medline und Embase systematisch herangezogen. Anhand der im Vorfeld festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien wurde relevante Literatur gesichtet, welche als Basis für die anschließende Analyse diente.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 15 Studien inkludiert, die sich mit der Behandlung von Brustkrebspatientinnen sowie Knochenmetastasen und dem Einsatz unterschiedlicher Bisphosphonattherapien befassen. Die Studien weisen verschiedene Ergebnisse auf, welche alle insgesamt einen Effekt durch die Einnahme bzw. Aufnahme von Bisphosphonaten offenlegen. Zu beobachten ist zum einen die Linderung von Schmerzen bei vielen Studienteilnehmerinnen und zum anderen die Verzögerung bzw. Vermeidung der Entstehung von Knochenmetastasen und den daraus resultierenden Folgen. Zudem wurden Sachverhalte zur Steigerung der Lebensqualität unter der Erkrankung erörtert.

Diskussion: Bisphosphonattherapien erweisen sich als positiv wirksame Behandlungsform für Brustkrebserkrankte hinsichtlich der Faktoren Schmerzen, Lebensqualität und Vermeidung von Knochenmetastasen. Allerdings ist für die Betroffenen individuell abzuschätzen, welche Darreichungsform von welchem Bisphosphonat die richtige ist. Es besteht weiterer Aufklärungsbedarf im Hinblick auf die unterschiedlichen Therapieformen sowie eine dauerhafte Überwachung der Betroffenen während der Durchführung.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung	2
2 Hintergrund	4
2.1 Brustkrebs – Ein weltweites Problem	4
2.2 Metastasierung in die Knochen	7
2.3 Therapiemöglichkeiten.....	10
3 Bisphosphonate	11
3.1 Einsatz von Bisphosphonaten	11
3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	13
4 Zielstellung	17
5 Methode – die systematische Literaturrecherche	18
5.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Inkludierung von Studien.....	18
5.2 Weitere Parameter für die Identifikation und Bewertung von Studien	20
6 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche	22
6.1 Studien.....	22
6.1.1 Studiendesigns	41
6.1.2 Studienpopulation.....	42
6.1.3 Setting-Land und Studiendauer.....	44
6.2 Inhalte der Studien.....	45
6.3 Anzahl und Häufigkeit von Skelettkomplikationen	48
6.4 Lebensqualität	50
6.5 Schmerzen.....	51
6.6 Überleben	53
6.7 Bewertung der Qualität der Studien.....	53
6.8 Schlussfolgerungen	55
7 Diskussion.....	56
7.1 Inhaltsdiskussion	56
7.2 Probleme und Herausforderungen	57
7.3 Limitationen	57
8 Fazit und Ausblick	59
Literaturverzeichnis	V

Eidesstattliche Erklärung XII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Brustkrebsraten weltweit im Vergleich, Daten der International Agency for Research on Cancer 1990	4
Abbildung 2: Altersspezifizierte Brustkrebsraten, Datenerhebung für England und Wales 1983-1987	6
Abbildung 3: Aufnahmen von a) osteolytischen und b) osteoplastischen Metastasen.....	7
Abbildung 4: Flow Diagram	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ECOG Performance Status	9
Tabelle 2: Indikation der Bisphosphonate in Deutschland	11
Tabelle 3: Bisphosphonate in der klinischen Anwendung, deren relative Wirkpotenz und Verabreichungsform	12
Tabelle 4: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Bisphosphonattherapien	13
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche	18
Tabelle 6: Inkludierte Studien	22
Tabelle 7: Vergleich der Bisphosphonattherapien.....	25
Tabelle 8: Wirksamkeit der Bisphosphonattherapien im Hinblick auf SREs, eine verbesserte Lebensqualität, Schmerzen und Überlebenschancen.....	34

Abkürzungsverzeichnis

BMD	bone mineral density, Knochenmineraldichte
BP	Bisphosphonate
BUNBR	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit
CT	Computertomographie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ITT	intent-to-treat
IV	intravenös
LWS	Lendenwirbelsäule
m	männlich
MRT	Magnetresonanztomographie
ONJ	Osteonecrosis of the Jaw
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Programm
SMR	Skelettmorbiditätsrate
SMPR	Skelett-Morbiditäts-Perioden-Rate
SRE	skeletal related events
SK	subkutan
w	weiblich
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Laut der Weltgesundheitsorganisation (Englisch: World Health Organization, Abkürzung: WHO) wurden im Jahr 2000 mehr als eine Million Brustkrebsfälle bei Frauen festgestellt. In 370.000 der Fälle verstarben die Betroffenen aufgrund der Erkrankung. Am häufigsten werden Brustkrebserkrankungen bei Frauen im Alter von 40 bis 50 Jahren diagnostiziert (vgl. RKI 2005). Laut der Deutschen Krebsgesellschaft sind derzeit etwa 69.000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs erkrankt. Etwa bei einem Viertel der erkrankten Frauen führt dies zum Tod. Mit einer daraus resultierenden Todesfallanzahl von über 17.850 Erkrankten nur in Deutschland, führt das Mammakarzinom die Liste der häufigsten Krebserkrankungen aller Industriestaaten weltweit mit mehr als 30 Prozent an (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft 2018). Mit diesen Werten nimmt Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern im Hinblick auf Mortalität und Inzidenz einen Platz in den mittleren Rängen ein. Generell wird davon ausgegangen, dass eine Früherkennung sowie eine spezifische Diagnose die Aussicht auf Heilung verbessern können, da Tumore, sofern sie in kleineren Stadien entdeckt werden, in der Regel effektiver behandelt werden können. Dies trifft jedoch nicht auf alle individuellen Patientenfälle zu.

Das Risiko an Brustkrebs, auch Carcinoma mammae genannt, zu erkranken, wird durch lebensstilbestimmende Faktoren wie beispielsweise erhöhtem Alkoholkonsum und Übergewicht beeinflusst. Aber auch die genetische Veranlagung sowie der hormonelle Status einer Frau können ausschlaggebend sein (vgl. RKI 2005). Oftmals geht der Erkrankungsverlauf mit der Entstehung von osteolytischen Knochenmetastasen einher und führt zur Zerstörung der Knochenstabilität (vgl. Akhtari et al. 2008: 3). Um die Metastasierung des Knochensystems und daraus folgende Schmerzen sowie die Auflösung der Knochen zu reduzieren, wird bei Brustkrebspatientinnen und -patienten zunehmend eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten eingesetzt (vgl. National Cancer Institute 2017).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Frage nach der Wirkung von Bisphosphonattherapien. Untersucht werden die Auswirkungen unterschiedlicher Bisphosphonate in Bezug auf Knochenmetastasen, Schmerzen, Lebensqualität und Überleben der von Brustkrebs betroffenen Patientinnen. Als Grundlage der Untersuchungen dienen die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche wissenschaftlicher Studien, die sich mit der Darreichung von Bisphosphonaten (oral oder intravenös) bei Frauen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen auseinandersetzen. In dieser Arbeit wird der Anteil an Brustkrebs erkrankter Männer vernachlässigt, da Brustkrebserkrankungen bei Männern sehr selten sind (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft 2018). Der theoretische Teil der Arbeit beleuchtet zum einen Hintergründe des Brustkrebses als Erkrankung und zum anderen relevante Informationen zu Bisphosphonaten. Es werden zunächst Daten zur Mortalität und Inzidenz für Brustkrebs der weiblichen Bevölkerung

Deutschlands als auch weltweit aufgezeigt. Des Weiteren werden der Krankheitsverlauf und mögliche Therapiemöglichkeiten erläutert. Anschließend werden die unterschiedlichen Arten von Bisphosphonaten und ihre Darreichungsformen sowie dessen Nebenwirkungen beschrieben. Im Anschluss an den theoretischen Teil werden die angewandten Methoden sowie ausschlaggebenden Indikatoren für die Auswahl der wissenschaftlichen Studien dargelegt. Daraufhin erfolgt die Auswertung der erhobenen Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche. Ausgehend von den Ergebnissen der Literaturanalyse wird anhand einer Inhalts- und Methodendiskussion auf mögliche Probleme und Limitationen der Studienergebnisse aufmerksam gemacht, welche abschließend in einem schlussfolgenden Fazit mündet.

2 Hintergrund

Das folgende Kapitel befasst sich mit der Pathologie und Epidemiologie von Brustkrebs-erkrankungen, Knochenmetastasen und der Relevanz unterschiedlicher Therapieansätze für betroffene Patientinnen und Patienten.

2.1 Brustkrebs – Ein weltweites Problem

Laut WHO erkranken jedes Jahr 1,5 Millionen Frauen an Brustkrebs. Es ist die häufigste Form von Krebs und Ursache für die meisten Todesfälle von krebserkrankten Frauen. Brustkrebsbedingte Tode machten im Jahr 2015 etwa 15 Prozent aller auf Krebs zurückzuführenden Todesfälle aus (vgl. WHO 2017). Ferlay et al. (2009) fanden heraus, dass es sich bei jedem zehnten diagnostizierten malignen Tumor um eine bösartige Erkrankung der weiblichen Brust handelt. Mit jährlich mehr als 410.000 Toten weltweit bildet diese Form von Krebs ein globales Public Health Problem sowohl in den Industrieländern, als auch in den Entwicklungsländern (vgl. Ferlay et al. 2009). Schätzungen der WHO zufolge aus dem Jahre 2011 verursacht Krebs mehr Todesfälle als koronare Herzerkrankungen und Schlaganfälle zusammen. Der demographische und epidemiologische Wandel lässt darauf hindeuten, dass bereits in weniger als zehn Jahren mit mehr als 20 Millionen neuen Krebsfällen zu rechnen sei. Besonders stark betroffen sind dabei Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen (vgl. Ferlay et al. 2014).

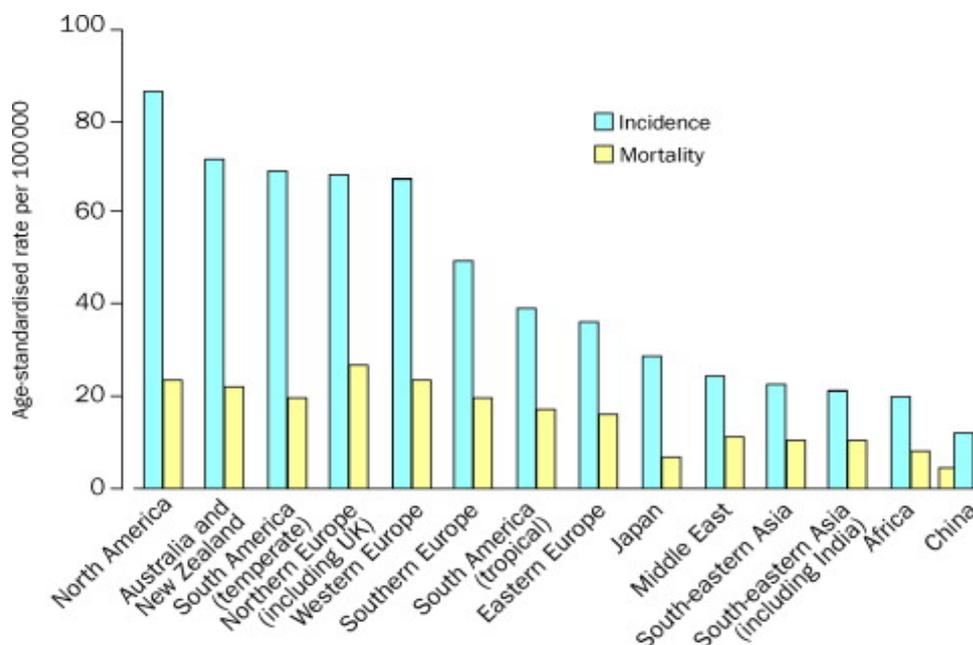


Abbildung 1: Brustkrebsraten weltweit im Vergleich, Daten der International Agency for Research on Cancer 1990

Quelle: *The Lancet – Oncology 2001*

Abbildung 1 zeigt die Inzidenz und Mortalität von Brustkrebskrankungen weltweit. Die Daten weisen auf erhöhte Brustkrebsraten in westlichen Ländern hin. Laut Key et. al (2001) zeigen Migrantinnen und Migranten, die aus Ländern mit niedrigem Brustkrebsrisiko wie beispielsweise Ost-Asien in hochentwickelte Länder wie die USA auswandern, eine Zunahme der Brustkrebsraten auf, welche erstmals nach zehn Jahren auftreten kann. Die letztendlichen Daten könnten jedoch erst dann ermittelt werden, sobald die Nachkommen der Migrantinnen und Migranten für ein bis zwei Generationen dort wohnhaft wären (vgl. Key et al. 2001).

Neben Risikofaktoren wie Rauchen, Konsum von Alkohol, fettreiche Ernährung und geringer körperlicher Aktivität spielen auch Übergewicht, Diabetes Typ II und genetische Vererbung eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs. Zudem können hormonelle Schwankungen, Hormontherapien und eine Bestrahlung des Brustkorbes die Entstehung eines malignen Tumors in der Brust begünstigen (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft 2017). Besonders der hormonelle Status einer Frau kann für das Auftreten von Brustkrebs verantwortlich sein. So sind Faktoren wie ein vergleichsweise früher Zeitpunkt der ersten Regelblutung, ein hohes Alter bei der ersten Geburt des Kindes oder eine späte Menopause ebenfalls relevant. Folglich können Schwangerschaften im frühen Alter in vielen Entwicklungsländern der Grund für eine niedrige Brustkrebsinzidenz sein. Zudem lässt der sozioökonomische Status von Frauen darauf schließen, dass wohlhabende und gebildete Frauen zwar ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben, jedoch aufgrund der vorhandenen Mittel eine geringere Mortalität aufweisen. Benachteiligte Betroffene aus Entwicklungsländern haben wohl ein niedrigeres Risiko zu erkranken, sind jedoch einer höheren Sterblichkeit ausgesetzt, da aufgrund von mangelnder medizinischer Hilfe die Tumorerkrankung oftmals weiter fortgeschritten ist (vgl. Bray et al. 2004).

In Deutschland wurde im Jahre 2002 das Mammographie-Screening Programm als fester Bestandteil der Brustkrebsfrüherkennung eingeführt (vgl. BUNBR 2014). Obwohl sich die Screening-Methode für einen kontrollierten, populationsbasierten Einsatz als hilfreich erwiesen hat (Senkung der Brustkrebsmortalität um 20 Prozent), führt sie nach wie vor den Nachteil von Überdiagnosen mit sich und kann laut WHO aufgrund von zu hoher Komplexität und Ressourcenintensivität in Entwicklungsländern keinen nachhaltigen Effekt vorweisen (vgl. WHO 2018). Die Bereitstellung von Inzidenz-, Mortalitäts- und Überlebenstrends stellt sich daher als schwieriger Prozess dar. Eine Studie des *European Journal of Cancer* zur Feststellung über jeweilige Trends für 16 europäische Länder legt nahe, dass unabhängig von nationalen Screening-Runden in allen Ländern eine Zunahme der Brustkrebsinzidenz stattfindet, die auf bereits bekannte Risikofaktoren (zunehmende Fettleibigkeit, Fertilitätsrückgang und Verwendung von

hormonellen Verhütungsmethoden sowie Therapien) zurückzuführen ist (vgl. Botha et al. 2003).

Nahezu ein Drittel aller mit Brustkrebs diagnostizierten Frauen ist jünger als 55 Jahre alt. Damit tritt das Mammakarzinom deutlich früher auf als ein Großteil anderer Krebserkrankungen (vgl. Zentrum für Krebsregisterdaten 2015). Eine Datenerhebung von 1983 bis 1987 aus England zeigt, dass die Inzidenzrate für eine Brustkrebserkrankung während der Fortpflanzungsjahre signifikant stark zunimmt und ab einem Alter von etwa 50 Jahren nachlässt. In Europa und Nordamerika liegt die kumulierte Inzidenzrate für Frauen bis 55 Jahren bei 2,7 Prozent, ab 65 Jahren liegt sie bei 5,0 Prozent und ab einem Alter von 75 Jahren bei 7,7 Prozent (vgl. Key et al. 2001).

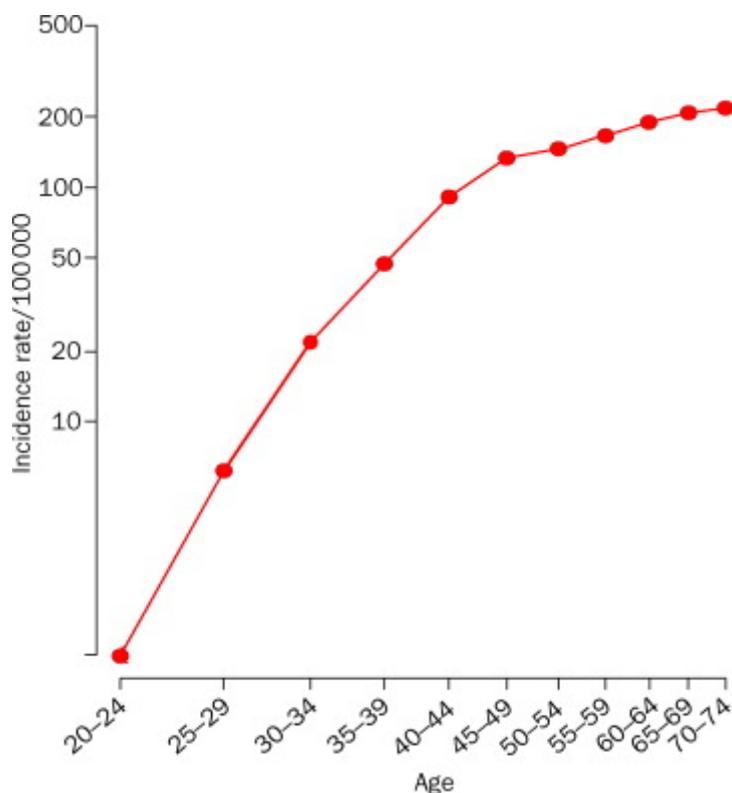


Abbildung 2: Altersspezifizierte Brustkrebsraten, Datenerhebung für England und Wales 1983-1987

Quelle: *The Lancet – Oncology 2001*

Das durchschnittliche Erkrankungsalter für Krebs allgemein liegt bei Frauen bei 67 Jahren (vgl. RKI 2005: 9). Es sind jedoch nicht nur Frauen davon betroffen. Ebenfalls kann jeder 100. Mann die Diagnose erhalten (vgl. Krebsinformationsdienst 2011). Dem Robert Koch-Institut (RKI) zufolge wird in Deutschland jährlich von 47.500 Brustkrebs-Neuerkrankungen ausgegangen. Mit einer Inzidenz von 24 Prozent und einer Sterblichkeit von 18 Prozent bewegt sich Deutschland im Vergleich zu anderen EU-Ländern im mittleren Bereich im Hinblick auf die Epidemiologie der Erkrankung (vgl. RKI 2005: 7f.).

2.2 Metastasierung in die Knochen

Die zweithäufigste Knochenerkrankung nach Osteoporose sind Knochenmetastasen (vgl. Solomayer et al. 2005). Hierbei kann es zu einer Verbreitung der Tumorzellen des Primärtumors über die Blutbahn in die Knochen kommen, welche hauptsächlich die Wirbelsäule und das Becken befallen (vgl. Krebsinformationsdienst 2016). Laut Akhtari et al. (2003) führt Brustkrebs bei Patientinnen und Patienten in 70 Prozent der Fälle zu einer Metastasierung in die Knochen. In der Regel handelt es sich hierbei um sogenannte osteolytische Metastasen, eine Läsion der Knochen, bei denen es zum Knochenabbau kommt. Sie resultieren in einer erhöhten Mortalität und Morbidität der Erkrankten. Starke Schmerzen, spontane Frakturen und Hyperkalzämie sind unter anderem die Folgen. Das Zusammenspiel fehlender, neuer Behandlungsstrategien und die Häufigkeit von Knochenmetastasen bei Brustkrebspatientinnen und -patienten formt diese Problematik für viele Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und Ärztinnen und Ärzte zu einem bedeutenden Gegenstand der Medizin (vgl. Akhtari et al. 2008: 3). Das *Surveillance, Epidemiology and End Results Programm (SEER)* des *National Cancer Institute* der USA zeigt auf Grundlage lokaler Daten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 97 Prozent im Jahre 1994 für Brustkrebspatientinnen und -patienten auf. Im Falle einer Metastasierung in die Knochen liegt die Überlebensrate bei lediglich 25 Prozent (vgl. Bray et al. 2004). Wird ein Duktalkarzinom (Befall neoplastischer Zellen in den Milchgängen) frühzeitig erkannt, besteht zu 98 Prozent eine Möglichkeit zur Heilung. Hat eine Wucherung in den Knochen jedoch bereits stattgefunden und die Erkrankung befindet sich im fortgeschrittenen Stadium, so ist eine Heilung als nahezu unmöglich einzustufen (vgl. Chen et al. 2010).

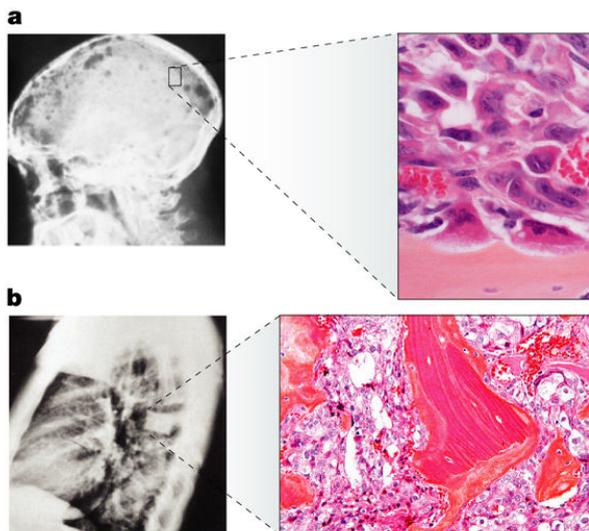


Abbildung 3: Aufnahmen von a) osteolytischen und b) osteoplastischen Metastasen

Quelle: *Nature Reviews Cancer* 2002

Neben den osteolytischen Metastasen können auch osteoplastische Metastasen entstehen.

Ganz im Gegenteil zu den knochenauflösenden Osteolysen bewirken sie einen Knochenaufbau und treten meist bei Prostatakrebspatienten auf und sind für Brustkrebspatientinnen und -patienten eher untypisch (vgl. Mundy 2002). Die Knochen des Skelettsystems stellen nicht nur ein Schutzgerüst für lebenswichtige Organe dar, sondern setzen sich auch aus metabolisch aktivem Gewebe zusammen (vgl. Chen et al. 2010). Warum die Tumorzellen der Brust sich bevorzugt auf das Skelettsystem ausweiten sei noch unklar (vgl. Akhtari et al. 2008: 3).

Im Jahre 1889 versuchte Stephen Paget, englischer Chirurg, dem molekularen Mechanismus zur Bildung von Metastasen auf den Grund zu gehen. Seine „*Seed and Soil-Theory*“ besagt, dass Metastasierungen nicht willkürlich stattfinden, sondern viel mehr einem bestimmten Ablauf aufgrund von Affinität folgen. So entwickeln bestimmte Tumorzellen (Samen) eine besondere Bevorzugung für favorisierte Organe (Böden), die für sie die idealen, wachstumsfördernden Rahmenbedingungen schaffen (vgl. Ribatti et al. 2006: 146). Die primären Krebszellen strömen in benachbartes Gewebe ein und gelangen in den Zyklus. Die Tumorzellen, die diesen Vorgang überleben, haben die Möglichkeit in die Knochenmarkhöhle zu gelangen und sich dort zu Knochenmetastasen zu entwickeln. Knochenmetastasen bleiben im Verlauf einer Brustkrebserkrankung selten unbemerkt. Grundsätzlich erfahren Patientinnen und Patienten starke Schmerzen in den Knochen, die womöglich auf die Osteolyse zurückgeführt werden können. Neben Hyperkalzämie, der erhöhten Zerbrechlichkeit der tragenden Knochen (insbesondere Hals, Becken oder Femur), können sich die Knochen zusätzlich deformieren und Rückenmark und Nerven einklemmen (vgl. Mundy 2002).

Patientinnen und Patienten mit Skelett-Metastasierung erleiden etwa alle drei bis sechs Monate ein sogenanntes skelettbezogenes Ereignis. Skelettbezogene Ereignisse (Englisch: skeletal related events, kurz: SRE) bezeichnen Komplikationen des Skelettsystems, die mit der Erkrankung und der Entstehung von Knochenmetastasen einhergehen wie beispielsweise eine Fraktur, Bestrahlung oder Operation der Knochen aufgrund von Metastasen. Ihre Häufigkeit kann nicht pauschal gemessen werden, steigt jedoch, wenn die Krankheit sich ausdehnt und ihre Therapie sich erschwert (vgl. Coleman 2006). Je nachdem welcher Teil des Skeletts der Patientinnen und Patienten von Schmerzen betroffen ist, kann darauf schließen lassen, welcher Knochenabschnitt womöglich von Metastasen befallen ist.

Um bei einem Verdacht auf Knochenmetastasen eine eindeutige Diagnose aufstellen zu können, werden folgende Verfahren durchgeführt:

- Skelettszintigraphie
- Röntgenaufnahmen
- Computertomographie (CT)
- Kernspintomographie (MRT)

- PET/ CT

Eine Krebserkrankung gilt als fortgeschritten, wenn eine Metastasierung im Skelettsystem stattgefunden hat (vgl. Krebsinformationsdienst 2012).

Um den Leistungsstatus von Krebspatientinnen und -patienten anhand von Standardkriterien zu bewerten hat *The Eastern Cooperative Oncology Group* den sogenannten ECOG-Performance Status entwickelt. Der ECOG-Performance Status beinhaltet eine Skala, die zur Messung des Fähigkeitsniveaus der Patientinnen und Patienten dient und die Auswirkung der Krebserkrankung auf das alltägliche Leben einstuft. Die Skala wurde 1982 von der *Eastern Cooperative Oncology Group* entwickelt und wird seitdem von Forscherinnen und Forschern weltweit herangezogen, um den Verlauf der Erkrankung, die Lebensqualität der Betroffenen und eine Prognose sowie mögliche zukünftige Therapieansätze zu evaluieren und festzulegen (vgl. ECOG-ACRIN 2017).

Tabelle 1: ECOG Performance Status

Grade	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead

ECOG Performance Status entwickelt von The Eastern Cooperative Oncology Group Robert L. Comis. Vgl.: ECOG-ACRIN Cancer Research Group 2017 eigene Darstellung

2.3 Therapiemöglichkeiten

Um Brustkrebs zu bekämpfen gibt es unterschiedliche Formen der Therapie. In der Regel wird als erster Schritt die operative Therapie angewandt, bei welcher der Tumor entfernt wird. In 20 bis 30 Prozent der Fälle hat sich das Malignom derartig ausgedehnt, dass die Brust nicht erhalten werden kann und beim Eingriff gänzlich entfernt wird, um ein Rezidivrisiko zu minimieren (vgl. RKI 2005). Grundsätzlich werden bei der operativen Behandlung meist auch die umliegenden Lymphknoten, auch Wächterlymphknoten oder Sentinel-Lymphknoten genannt, entfernt. Da sie die erste Anlaufstelle für ausbreitende Krebszellen sind, gibt dieser Prozess unter anderem Aufschluss darüber, wie der weitere Behandlungsvorgang abläuft und ob der Tumor in andere Organe streuen konnte (vgl. Krebsinformationsdienst 2017). Als unterstützende Therapiemöglichkeit wird mitunter die Strahlentherapie eingesetzt. Sie gehört, wie die Operation, zu den lokal wirkenden Behandlungsformen des Brustkarzinoms. Sie wird überwiegend eingesetzt, um noch bestehende Tumorzellen nach der Operation zu eliminieren und ihr Wachstum zu verhindern (vgl. RKI 2005). Hat eine Ausbreitung des Tumors in andere Zellen stattgefunden, reichen lokale Behandlungsformen nicht mehr aus. Oftmals wird infolgedessen Betroffenen zur Unterziehung von Behandlungen geraten, die einen Effekt auf den vollständigen Organismus haben, sogenannte systematische Therapieformen (vgl. Krebsinformationsdienst 2017). Zu den systematischen Therapiemöglichkeiten gehört beispielsweise die medikamentöse Therapie. Sie zählt auch zu den adjuvanten Vorgehensweisen nach der Operation und kommt zum Einsatz, wenn die Erkrankung weiter fortgeschritten und metastasiert ist. Im Falle einer Chemotherapie werden beispielsweise Zytostatika angewendet (vgl. RKI 2005).

Knochenmetastasen formen eine chronische Erkrankung für Brustkrebspatientinnen und -patienten. Es gibt jedoch Behandlungsmethoden, die den weiteren Verlauf der Metastasierung hemmen bzw. verlangsamen können (vgl. Coleman 2006). Bisphosphonate sind chemische Stoffe, die eine Auflösung der Knochensubstanz gezielt aufhalten können. Sie werden daher eingesetzt, um den zerstörerischen Effekt von Metastasen in den Knochen zu stoppen oder zu verringern (vgl. RKI 2005).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Brustkrebspatientinnen, bei denen sich bereits Knochenmetastasen gebildet haben. Diese verursachen Schmerzen und resultieren somit in einer verminderten Lebensqualität. Das folgende Kapitel beschäftigt sich damit, die Wirkung einer Bisphosphonattherapie bei Brustkrebspatientinnen mit vorhandenen Knochenmetastasen näher zu erläutern.

3 Bisphosphonate

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Formen der Bisphosphonate vorgestellt. Dabei werden mögliche Nebenwirkungen der Bisphosphonate thematisiert sowie beleuchtet, wann diese in erster Linie eingesetzt werden.

3.1 Einsatz von Bisphosphonaten

In den 1970er-Jahren wurden Bisphosphonate erstmals zur Bestimmung und Bekämpfung von unterschiedlichen Erkrankungen des Skelettsystems eingeführt. Sie gehören zu der Gruppe der Pyrophosphatanaloga. In der Theorie wird davon ausgegangen, dass durch die Behandlung mit Bisphosphonaten die Osteolyse bei metabolischen Knochenerkrankungen verringert wird und weniger Zytokine wie TGF- β (tumor growth factor β) und IGF (insulin growth factor) zur Begünstigung eines Tumorzellwachstums ausgeschüttet werden können (vgl. Fleisch 2007: 103ff). Aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung neigen sie dazu bevorzugt zum Knochen zu gehen und sich dort anzusammeln, um das Verhältnis von Knochenauf- und abbau wieder auszubalancieren (vgl. Solomayer et al. 2005). Bisphosphonate hemmen die osteoklastische Knochenresorption, indem sie sich an mineralisierte Knochenoberflächen festigen. Auf dem Markt existieren verschiedene Arten von Bisphosphonaten (vgl. Whyte et al. 2003). Sie ähneln sich zwar in ihrer Beschaffenheit, zeigen jedoch unterschiedliche Leistungsmerkmale und haben daher individuelle Einflüsse auf den Körper (vgl. Bauss 2001: 2).

Tabelle 2: Indikation der Bisphosphonate in Deutschland

Indikation der Bisphosphonate in Deutschland	
Substanz	Indikationen
Etidronat – oral zyklisch	Osteoporose, Morbus Paget
Alendronat – oral einmal wöchentlich	Osteoporose
Risedronat – oral einmal wöchentlich	Osteoporose, Morbus Paget
Clodronat – oral/i.v.	Hyperkalzämie, Tumorosteolyse
Pamidronat – i.v.	Hyperkalzämie, Tumorosteolyse, Morbus Paget
Zoledronat – i.v.	Hyperkalzämie, Tumorosteolyse, Morbus Paget
Ibandronat – oral/i.v.	Hyperkalzämie, Knochenmetastasen, Osteoporose

vgl.: Der Orthopäde 2007 eigene Darstellung

Es existieren beispielsweise Pamidronat (Aredia), Alendronat (Fosamax), Zoledronat (Zometa) und Clodronat (Bonefos) (vgl. Mundy 2002). Sie werden unter anderem zur Behandlung von Osteoporose, Hyperkalzämie und Morbus Paget eingesetzt (vgl. Whyte et al. 2003). Bisphosphonate können in unterschiedlicher Form und für unterschiedliche Anwendungsgebiete eingesetzt werden, um den Stoffwechsel der Knochen zu überprüfen (vgl. Hoefert et al. 2005: 233). Die Fähigkeit des Körpers die Bisphosphonate aufzunehmen (20 – 80 Prozent), hängt von mehreren Faktoren ab. So spielt sowohl das Alter und das Geschlecht des erkrankten Individuums eine Rolle, als auch die Dosis und Art des angewendeten Pharmakons (vgl. Kann & Gromnica-Ihle 2001).

Tabelle 3: Bisphosphonate in der klinischen Anwendung, deren relative Wirkpotenz und Verabreichungsform

Präparat	Aminobisphosphonat	Relative Wirkpotenz	Verabreichungsform
Etidronat (Diphos®, Didronel®)	Nein	1	Per os
Clodronat (Ostac®, Bonefos®)	Nein	10	Per os, intravenös
Tiludronat (Skelid®)	Nein	10	Per os
Pamidronat (Pamidronat®, Aredia®)	Ja	100	Intravenös
Alendronat (Fosamax®)	Ja	1.000	Per os, intravenös
Risedronat (Actonel®)	Ja	5.000	Per os
Ibandronat (Bondronat®)	Ja	10.000	Per os, intravenös
Zoledronat (Zometa®)	Ja	20.000-100.000	Intravenös

Quelle: Mund Kiefer GesichtsChir 4 2005 eigene Darstellung

Für Brustkrebspatientinnen und -patienten und für Überlebende einer Brustkrebserkrankung ergibt sich ein höheres Osteoporoserisiko im Vergleich zu Menschen, die nicht an Krebs leiden. Hormonelle Schwankungen, welche unter anderem auf den Einsatz von Hormontherapien in der Onkologie zurückzuführen sind, aber auch der Verlauf einer Krebserkrankung selbst erhöhen das Risiko von Knochendichteminderung und osteoporotischen Frakturen. Somit leiden Betroffene mit Brustkrebs vermehrt an den Folgen einer Osteoporose (vgl. Drieling

et al. 2012). In Deutschland sind drei Bisphosphonate zur Behandlung von Osteoporose zugelassen. Dabei handelt es sich um Etidronat, Alendronat und Risedronat, dessen orale Einnahme den Verlust von Knochenmasse verhindern und das Risiko für das Auftreten von Frakturen an Wirbelsäule und Hüfte verkleinern soll (vgl. Kann & Gromnica-Ihle 2001). Neuere Bisphosphonate wie Ibandronat, Pamidronat und Zoledronat werden aufgrund ihres Effekts bei skelettbezogenen Erkrankungen eingesetzt. Die Verwendung der Bisphosphonate hat im Allgemeinen neue Möglichkeiten in der Krebstherapie geschaffen (vgl. Dunstan et al. 2007). Für Brustkrebspatientinnen und -patienten mit Knochenmetastasen wird die Verabreichung von Bisphosphonaten als adjuvante, medikamentöse Therapie in der Regel über einen längeren Zeitraum empfohlen, oftmals sogar bis ans Lebensende. Dies geschieht, um einer möglichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes sowie einer Metastasierung in gesunden Teilen des Skelettsystems vorzubeugen (vgl. Solomayer et al. 2005).

3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Grundsätzlich gelten Bisphosphonate als potente und gut verträgliche Medikamente. Dennoch können aufgrund ihrer schädigenden Auswirkung auf Zellen und Gewebe ungünstige Nebenwirkungen beobachtet werden (vgl. Dunstan et al. 2007).

Tabelle 4: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Bisphosphonattherapien

Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Verabreichung	Schwere	Prävention	Maßnahme
Osteomalazie	Etidronat oder Pamidronat in hohen Dosen	Mäßig	Potente Bisphosphonate der neueren Generation verwenden	Beendung der Therapie, Änderung des verabreichten Bisphosphonats
Hypokalzämie	Oral	Leicht bis stark	Für eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr sorgen, prädisponierende Komorbiditäten identifizieren (z.B. hoher Knochenumbau)	Verabreichung von Kalzium und Vitamin D oder Beendung der Therapie

Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Verabreichung	Schwere	Prävention	Maßnahme
			oder Hypoparathyreoidismus)	
Knochen-schmerzen	Intravenös oder oral	Leicht	Analgetika	Verabreichung von Analgetika
Akute-Phase-Reaktion	Intravenös	Leicht	Analgetika vor der Dosierung	Verabreichung von Analgetika
Magen-Darm-Geschwüre und Erosionen	Oral	Leicht bis stark	Erweiterung des Wissens der Patienten in der Arzneimittelverabreichung, Bewertung von Kontraindikationen	Beendigung der Therapie
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	Intravenös	Leicht	Gute Kanülierungstechnik	Wundversorgung
Nephrotoxizität	Intravenös	Stark	Beurteilung der Nierenfunktion vor und während der Behandlung, Sicherstellung, dass die Verabreichung streng nach Protokoll des Herstellers erfolgt	Beendigung der Therapie
Uveitis	Oral oder intravenös	Leicht	Therapie beenden, Augen	Beendigung der Therapie und Behandlung der Augen

Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Verabreichung	Schwere	Prävention	Maßnahme
			Behandlung einleiten	
Kiefernekrosen	Intravenös	Stark	Beurteilung und Gewährleistung der Mundgesundheit vor Therapiebeginn, Überwachung der Mundgesundheit während der Behandlung	Beendigung der Therapie und Zahnpflege

vgl. Nature Clinical Oncology 2007 eigene Darstellung

Es besteht beispielsweise die Möglichkeit, dass durch die intravenöse Aufnahme von Bisphosphonaten die Nierenfunktion verschlechtert wird, welches in akutem Nierenversagen resultieren kann. Dies kann jedoch bei ordnungsgemäßer Verabreichung und entsprechenden Kontrollen auch verhindert werden (vgl. Solomayer et al. 2005).

Eine hochdosierte orale Darreichung von Bisphosphonaten kann zu gastrointestinalen Beschwerden führen (vgl. Kann & Gromnica-Ihle 2001). Die Probleme können bei der Verabreichung aller für die Behandlung der Osteoporose üblichen Bisphosphonate vorkommen und sind dabei abhängig von der Dosishöhe und Häufigkeit der Einnahme. Schwerwiegende nachteilige Effekte sind bei korrekter Dosierung allerdings unwahrscheinlich. Viel mehr kann es zu leichten Symptomen kommen, wie beispielsweise eine Reizung der Mund- und Magenschleimhäute sowie der Speiseröhre. Die intravenöse Anwendung von Bisphosphonaten führt in 15 bis 30 Prozent der Fälle zu Fieberausbrüchen bei Patientinnen und Patienten. Meist genügt bereits der Einsatz von Medikamenten wie Paracetamol aus, um die kurzzeitige Erkrankungserscheinung zu lindern (vgl. Dunstan et al. 2007). Die Symptome können zudem vermindert werden, indem bei der Infusion auf eine langsame Verabreichungsgeschwindigkeit geachtet wird (vgl. Kann & Gromnica-Ihle 2001). Aufgrund der hohen Konzentration und der Zytotoxizität der Bisphosphonate, können sich an der Injektionsstelle Schmerzen, lokale Schwellungen und Ulzerationen formen. Des Weiteren können sich die Augen entzünden. Hierbei handelt es sich allerdings um einen reversiblen, kurzzeitigen Nebeneffekt, welcher nur selten vorkommt und

auch innerhalb weniger Wochen nach Behandlungsende nachlässt. Zudem ist es möglich, dass im Laufe einer Bisphosphonattherapie mit Etidronat und Pamidronat eine Knochenmatrixmineralisierung stattfindet und eine Osteomalazie entsteht. Eine Störung der Knochenmineralisierung kann die Stärke des Skelettsystems verringern, nichtsdestotrotz lässt sich diese Nebenwirkung durch den Einsatz von Bisphosphonaten der neueren Generation vermeiden. Außerdem kann es vorkommen, dass durch Bisphosphonatinfusionen eine Hypokalzämie einhergeht. Erkrankungen des Skelettsystems mit erhöhtem Knochenstoffwechsel wie beispielsweise Morbus-Paget oder metastatische Läsionen sind in erster Linie von diesem negativen Effekt betroffen. Der Ab- und Aufbau der Knochen geht meist zusammen einher, weshalb eine Hemmung der Knochenresorption oftmals in eine Verringerung der Knochenbildung übergeht. Folglich führt eine Hemmung des Knochenabbaus durch Bisphosphonate zu einem temporären Kalzium- und Phosphatüberschuss in den Knochen durch vermehrte Knochenbildung und muss dementsprechend mit Kalzium und Vitamin D behandelt werden. Außerdem können Knochenschmerzen als möglicher Nebeneffekt bei der intravenösen Verabreichung von Bisphosphonaten vorkommen, deren Ursprung noch unklar ist und zudem auch eher in milder und vorübergehender Form auftreten (vgl. Dunstan et al. 2007).

In einer Beurteilung des *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* mit 63 Patientinnen und Patienten wurde nach zweijähriger Bisphosphonattherapie eine chronische Entzündung der Kieferknochen festgestellt, bei denen der Kieferknochen freiliegt. Die Patientinnen und Patienten erhielten die medikamentöse Therapie sowohl auf oralem, als auch auf intravenösen Wege (vgl. Ruggiero et al. 2004). In den letzten Jahren häuften sich die Anzahl der Fälle von Kiefernekrosen (Englisch: osteonecrosis of the jaw = ONJ) in Verbindung mit Bisphosphonattherapien. Es besteht Grund zur Annahme, dass Patientinnen und Patienten, die an bösartigen Tumorerkrankungen erkrankt sind, im Laufe ihrer verlängerten Bisphosphonateinnahme ein erhöhtes Risiko für Kiefernekrosen haben. Warum ONJ in Verbindung mit Bisphosphonaten entstehen, ist unklar (vgl. Bamias et al. 2005). Eine wissenschaftliche Stellungnahme der *Deutschen Gesellschaft für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde* besagt, dass das Absterben des Kieferknochengewebes womöglich auf die verminderte Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten durch den Einsatz von Bisphosphonaten zurückzuführen ist. Da das sogenannte *bone remodeling* nicht gänzlich erfolgen kann, können keine reparativen Prozesse stattfinden, die zur Wundheilung der Alveolen führen (vgl. Grötz & Kreuzsch 2006: 4).

4 Zielstellung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, die Wirksamkeit von Bisphosphonattherapien im Zusammenhang mit Brustkrebs zu erörtern. Hierbei ist eine differenzierte Darlegung der Effektivität diverser Bisphosphonattherapien im Hinblick auf Schmerzlinderung, verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Vermeidung von Todesfällen das Ziel. Um den Nutzen von Bisphosphonaten in Therapieansätzen in Bezug auf Brustkrebserkrankungen zu beschreiben, werden dabei unterschiedliche Studien herangezogen und deren zentrale Ergebnisse analysiert. Hierfür wurde zunächst einmal der theoretische Rahmen zur Pathologie von Brustkrebserkrankungen vorgestellt sowie dessen Zusammenhang zu Bisphosphonattherapien erläutert. Wie bereits im Kapitel *Einleitung* erwähnt, wird der Anteil an männlichen Patienten aufgrund der geringen Inzidenzrate in der Analyse der Studien vernachlässigt (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft 2018). Übergeordnetes Ziel dieser Arbeit ist es, ein Bewusstsein über die Wirksamkeit von Bisphosphonaten zu schaffen und zu verdeutlichen, wie sinnvoll diese Therapieform für Brustkrebspatientinnen sein kann.

5 Methode – die systematische Literaturrecherche

Für die vorliegende Arbeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. In diesem Kapitel wird die Methodik der systematischen Literaturrecherche erläutert und die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien erläutert. Ferner werden weitere Parameter für die Bewertung der genutzten Studien definiert.

5.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Inkludierung von Studien

Ziel der systematischen Literaturrecherche ist es einen Einblick in die Wirkungsmechanismen der Bisphosphonate zur Behandlung von Knochenmetastasen und daraus folgenden Schmerzen für Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen zu erlangen und das Verständnis für ihre Effektivität zu erweitern. Grundlage hierfür sind aktuelle Studien, die den derzeitigen wissenschaftlichen Wissensstand widerspiegeln. Um die Recherche durchzuführen werden vor allem digitale Suchmaschinen herangezogen. Um zu differenzierten Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit von Bisphosphonattherapien bei Patientinnen mit Brustkrebserkrankungen sowie einer Metastasierung in die Knochen gelangen zu können, wird innerhalb der Literaturrecherche der aktuelle Forschungsdiskurs weitreichend berücksichtigt.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ➔ Zielgruppe: Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs und Knochenmetastasen ➔ Alter: ab 18 Jahre ➔ Studien, die eine Mindestlaufzeit von drei Monaten aufweisen und/oder Interviews im Hinblick auf ein verbessertes Quality of Life nach der Einnahme von Bisphosphonaten ➔ Beschreibung der Wirksamkeit der Bisphosphonattherapien anhand von konkreten Zahlen oder Worten (Interviews) ➔ Studien müssen im Zeitraum von 2000 bis 2017 veröffentlicht worden sein 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Studien, die sich ausschließlich mit den Nebenwirkungen von Bisphosphonaten auseinandersetzen ➔ Studien, die eine andere Zielgruppe miteinbeziehen (Brustkrebspatientinnen mit Osteoporoserisiko) ➔ Studien, die keine Beschreibung der Wirksamkeit von Bisphosphonattherapien darstellen ➔ Reviews ➔ Studien, die vor dem Jahr 2000 veröffentlicht wurden ➔ Sekundärstudien

Eigene Darstellung

Die Einschlusskriterien gehen im Wesentlichen auf die Anwendung von Bisphosphonattherapien bei Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen ein. Dabei wird spezifisch die Ver-

meidung von Schmerzen, das Auftreten von Knochenmetastasen in Form von skelettbezogenen Ereignissen, die Erhöhung der Lebensqualität und die Verlängerung der Überlebenszeit von Erkrankten als Outcome betrachtet. Es werden alle Arten von Bisphosphonattherapien eingeschlossen, unabhängig davon welches Präparat und welche Darreichungsform stattgefunden hat. Die Veröffentlichung der verwendeten Studien und Interviews sollten nicht vor dem Jahre 2000 liegen, um dem aktuellen Forschungsstand gerecht zu werden. Die Zielgruppe der Studienteilnehmerinnen sollte erwachsene Frauen ab 18 Jahren darstellen, wobei ihre Herkunft aufgrund von mangelnder Informationsbeschaffung vernachlässigt wird. Studien, welche als Zielgruppe Frauen und Männer betrachten, werden ebenfalls auf ihre Ergebnisse hin untersucht. Dabei stützt sich diese Arbeit ausschließlich auf Informationen im Hinblick auf Frauen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen und vernachlässigt jegliche Ergebnisse, die zwar wichtige Daten bereitstellen, aber auf Männer bezogen werden. Es wird daher vernachlässigt, ob es sich bei den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern ausschließlich um Frauen oder um Frauen und Männer bezieht. Insofern werden männliche Studienteilnehmer zwar mitaufgezählt, ihre Ergebnisse jedoch nicht weiterhin diskutiert, da Brustkrebserkrankungen bei Männern sehr selten vorkommen (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft 2018). Es werden alle Studien miteingeschlossen, die konkrete Statistiken und Informationen in Bezug auf die Wirksamkeit von Bisphosphonattherapien bereitstellen. Zusätzlich können im Laufe der systematischen Literaturrecherche unterschiedliche Arten von Studien untersucht werden sowie ausgewertete Interviews, die einen deutlichen Effekt bezüglich Schmerzen oder verbesserte Lebensqualität der Patientinnen darstellen. Berichte, die keine konkreten Ergebnisse aufweisen oder nur als Review dienen, werden ausgeschlossen.

Im Zuge der Literaturrecherche wurden unterschiedliche Datenbanken genutzt. Für die Suche und Informationsbeschaffung wurden insbesondere PubMed, Embase, Medline, Google Scholar sowie diverse Institutionen, die sich mit dem Thema Brustkrebs und Knochenmetastasen und dessen Behandlungsmöglichkeiten befassen, herangezogen. Insbesondere in den Datenbanken Medline und Embase wurden vermehrt Publikationen gefunden, deren vollständiger Text ohne Anmeldung in der jeweiligen Datenbank und somit ohne entstehende Kosten nicht eingesehen werden konnten. Aus diesem Grund wurde die Literaturrecherche ausschließlich in PubMed fortgeführt. In das Suchfeld wurden die Stichwörter „bisphosphonate therapy breast cancer“ eingegeben. Daraus ergaben sich 2.057 Publikationen. Da es sich bei den herangezogenen Publikationen nicht um Reviews, sondern um ausschließlich klinische Studien handeln soll, wurde die Suche zunächst auf 331 Studien eingegrenzt. Die hiervon vollständig einzusehenden Publikationen beliefen sich auf insgesamt 314 verfügbare Studien. Es wurde auch darauf geachtet, dass es sich bei den durchgeführten Studien, nicht um Untersuchungen mit Tieren handelt. Letztendlich blieben insgesamt 246 Studien, welche hinsichtlich ihrer Relevanz für das Vorhaben dieser Arbeit geprüft werden konnten.

5.2 Weitere Parameter für die Identifikation und Bewertung von Studien

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung von Bisphosphonattherapien anhand vier unterschiedlicher Faktoren gemessen, die in den Ergebnissen der untersuchten Studien beinhaltet sein müssen. Ausreichend ist, wenn zumindest einer dieser Parameter in den Ergebnissen der Studie ermittelt wird:

- Knochenmetastasen in Form von skelettbezogenen Ereignissen
- Schmerzempfinden
- Verbesserte Lebensqualität
- Überleben

Im Laufe der systematischen Literaturrecherche ergeben sich 246 Studien, die laut eigens festgelegten PubMed-Kriterien als relevant gelten. Ihre Überschriften und Abstracts wurden anschließend nochmals überprüft, um eventuell brauchbare Studien identifizieren und unpassende Ergebnisse ausschließen zu können. Sechs Studien mussten ausgeschlossen werden, da sie weder in deutscher, noch englischer Sprache zugänglich waren. Etwa ein Fünftel der gefundenen Studien wurde ausgeschlossen, weil die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer keine Knochenmetastasen aufwiesen und somit die in ihr beinhalteten Ergebnisse für das Forschungsinteresse dieser Arbeit nicht relevant sind ($n = 55$). Weitere Studien mussten ausgeschlossen werden, weil keine eindeutigen Ergebnisse im Hinblick auf die Wirkung von Bisphosphonaten im Zusammenhang mit Brustkrebs untersucht wurden ($n = 52$). Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, bei denen es nicht primär um die Wirkung von Bisphosphonaten bei Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen geht, sondern um Brustkrebspatientinnen oder Überlebende von Brustkrebs mit Osteoporoserisiko ($n = 50$). Fernerhin wurden Studien ausgeschlossen, die sich mit anderen Krebsarten als Brustkrebs beschäftigen und somit eine falsche Zielgruppe darstellen ($n = 28$). Außerdem wurde ein Review ausgeschlossen, das ausschließlich andere bestehende Studien zitiert. Zudem wurden Studien herausgefiltert, die sich mit dem Thema Nebenwirkungen auseinandersetzen ($n = 9$). Letztlich wurden alle Studien ausgeschlossen, die keinen vollständigen Zugang gewähren und nur nach Erwerb der jeweiligen Studie eingesehen werden konnten ($n = 27$). Eine Studie wurde vorerst zwar inkludiert, stellte sich dann jedoch für den Gegenstand dieser Arbeit als unbrauchbar heraus, da sie sich mit der Wirkung von Bisphosphonaten im Zusammenhang mit anderen Medikamenten befasst.

Insgesamt wurden 15 Studien ermittelt, die anhand ihrer Inhalte und Ergebnisse für die vorliegende Arbeit relevant erscheinen und den oben genannten Einschlusskriterien entsprechen. Um die systematische Literaturrecherche auch grafisch zu verdeutlichen, wird ein Flow Diagram erstellt.

Flow Diagram: Studiensuche

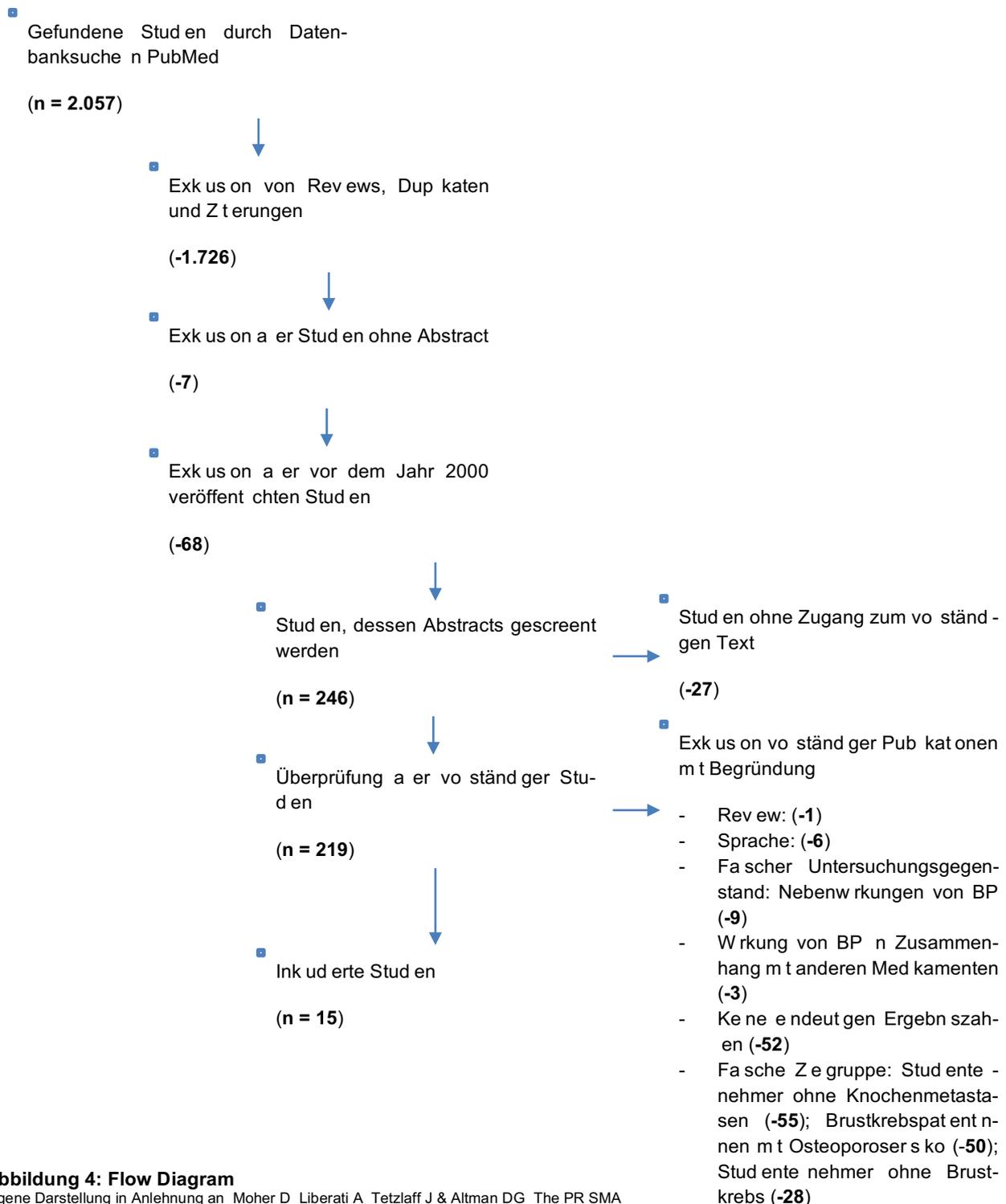


Abbildung 4: Flow Diagram

Eigene Darstellung in Anlehnung an Moher D, Liberati A, Tetzlaff J & Altman DG. The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. Verfügbar unter <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf?fbclid= wAR2fVXKp8V9sgNJEZD1m350RbD8sM0U0ECXn8wfk9m83lujJ6H6ix9hyiY> (Letzter Zugriff am 30.11.2018)

6 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Im folgenden Kapitel werden die ausgewählten Studien miteinander verglichen. Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche werden im Hinblick auf *Vermeidung von Knochenmetastasen (skelettbezogenen Ereignissen) und Schmerzen, Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Überleben* gegenübergestellt. Zuletzt wird auf mögliche Limitationen und gezogene Schlussfolgerungen der ausgeführten systematischen Literaturrecherche eingegangen.

6.1 Studien

Anhand der systematischen Literaturrecherche können insgesamt 15 Studien herausgefiltert werden, die den festgelegten Einschlusskriterien und gewählten Parametern für das Analysevorhaben der vorliegenden Arbeit entsprechen. Sie werden in der folgenden Tabelle chronologisch im Hinblick auf ihr Veröffentlichungsdatum angeordnet und im Sinne einer besseren Übersicht für die Auswertung der Ergebnisse nummeriert.

Tabelle 6: Inkludierte Studien

1. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, Reitsma DJ, Heffernan M & Seaman JJ (2000): Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. In: <i>Cancer</i> , Nr. 88 (5): 1082–1090.
2. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, Dreicer R, Kurross SA, Lipton A & Seaman JJ (2001): Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. In: <i>Cancer</i> , Nr. 91 (7): 1191–1200.
3. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, Budde M & Bergström B (2003): Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. In: <i>Annals of Oncology</i> , Nr. 14 (9): 1399–1405.
4. Rosen LS, Gordon DH, Dugan WJR, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, Kaminski M, Simeone J, Seaman J, Chen B-L & Coleman RE (2004): Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. In: <i>Cancer</i> , Nr. 100 (1): 36–43.
5. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, Tripathy D & Bergström B (2004): Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. In: <i>British Journal of Cancer</i> , Nr. 90 (6): 1133–1137.

6. Tripathy D, Lichinitzer M, Lazarev A, MacLachlan SA, Apffelstaedt J, Budde M & Bergström B (2004): Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Annals of Oncology*, Nr. 15 (5): 743–750.
7. Vogel CL, Yanagihara RH, Wood AJ, Schnell FM, Henderson C, Kaplan BH, Purdy MH, Orlowski R, Decker JL, Lacerna L & Hohneker JA (2004): Safety and pain palliation of Zoledronic acid in patients with breast cancer, prostate cancer or multiple myeloma who previously received bisphosphonate therapy. In: *The Oncologist*, Nr. 9 (6): 687–695.
8. Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goesll C, Ohashi Y & Takashima S (2005): Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. In: *Journal of Clinical Oncology*, Nr. 23 (15): 3314–3321.
9. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, Murphy R, Mason T & Cameron D (2005): Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomized, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. In: *British Journal of Cancer*, Nr. 92 (10): 1869–1876.
10. Carteni G, Bordonaro R, Giotta F, Lorusso V, Scalone S, Vinaccia V, Rondena R & Amadori D (2006): Efficacy and safety of Zoledronic acid in patients with breast cancer metastatic to bone: a multicenter clinical trial. In: *The Oncologist*, Nr. 11 (7): 841–848.
11. Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, Yogendran G, Sukovic T, Wong BYL, Verma S, Pritchard KI, Trudeau M & Cole DEC (2006): Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line Zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. In: *Journal of Clinical Oncology*, Nr. 24 (30): 4895–4900.
12. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, von Moos R, Fallowfield L, Mathias SD, Patrick DL, Clemons M, Tonkin K, Masuda N, Lipton A, de Boer R, Salvagni S, Oliveira CT, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Braun A & Chung K (2013): Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases. In: *Cancer*, Nr. 119 (4): 832–838.
13. Nelson A, Fenlon D, Mossis J, Sampson C, Harrop E, Murray N, Wheatley D, Hood K, Griffiths G & Barrett-Lee P (2013): QUALZICE: A QUALitative exploration of the experiences of the participants from the ZICE clinical trials (metastatic breast cancer) receiving intravenous or oral bisphosphonate. In: *BioMed Central*, Nr. 14: 325.

14. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, Timmins H, Wheatley D, Grieve R, Griffiths G & Murray N (2013): Oral ibandronic acid versus zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomized, open label, non-inferiority phase III trial. In: The Lancet, Nr. 15 (1): 114–122.

15. Yeh DC, Chen DR, Chao TY, Chen, SC, Wang HC, Rau KM, Feng YH, Chang YC, Lee KD, Yang FO, Kuo WH, Chang KJ, Lin YC, Tseng LM & Hou MF (2014): EORTC QLQ-BM22 Quality of Life Evaluation and Pain Outcome in patients with bone metastases from breast cancer treated with zoledronic acid. In: in vivo, Nr. 28 (5): 1001–1004.

Eigene Darstellung

Im Folgenden werden weitere Parameter festgelegt, die für die Untersuchung der Studienergebnisse innerhalb einer vergleichenden Tabelle dienen sollen:

- Studienjahr
- Studiendesign
- Studiendauer
- Setting-Land
- Studienpopulation
- Intervention
- Untersuchtes Outcome

Dies dient dazu, einen Überblick über die einzelnen Interventionen und deren Inhalte zu schaffen, um so letztendlich ihre Relevanz begründen zu können. Die folgende Zusammenfassung der Studien soll im Wesentlichen folgende Informationen bereitstellen:

- Art und Dauer der Verabreichung des Bisphosphonatpräparates
- Anteil der Studienpopulation von Frauen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen
- Effekt von Bisphosphonattherapien auf
 - Die Häufigkeit skelettbezogener Ereignisse bzw. Komplikationen (SRE)
 - Eine mögliche verbesserte Lebensqualität
 - Das Empfinden von Schmerzen, die durch Knochenmetastasen bei Betroffenen ausgelöst werden (weniger/ mehr)
 - Eine verbesserte Überlebenschance für Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen

Um die Studien auswerten zu können werden nachfolgend zwei Tabellen erstellt:

- Vergleich der Bisphosphonattherapien
- Wirksamkeit der Bisphosphonattherapien im Hinblick auf SREs, eine verbesserte Lebensqualität, Schmerzen und Überlebenschancen

Tabelle 7: Vergleich der Bisphosphonattherapien

<p>Studie-Nr.: 1</p> <p>Erstautor/ Erscheinungsjahr: Lipton/ 2000</p> <p>Studiendauer: 24 Monate</p> <p>Studiendesign: zweiprospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Interventionsstudie</p> <p>Setting-Land: -</p> <p>Studienpopulation: Frauen ab 18 Jahren mit Mammakarzinom im Stadium IV und mindestens einer metastatischen Knochenläsion; Drei Patienten wurden von der Intent-to-treat (ITT) Studienpopulation der Placebo-Gruppe aufgrund von fehlender Knochenmetastasen ausgeschlossen; n = 751; 115 Frauen aus der Pamidronat-Gruppe und 100 Frauen aus der Placebo-Gruppe beendeten die Studie; Durchschnittsalter: keine Angabe</p> <p>Intervention: 90 mg Pamidronat (n = 367) versus Placebo (n = 384); Beide Vorgänge als zweistündige Infusion; alle drei bis vier Wochen für 24 Zyklen</p> <p>Untersuchte Outcomes: Primär: Skelettmorbiditätsrate (SMR: Anzahl der Skelettkomplikationen eines Patienten während der Beobachtungszeit), Zeit bis zur ersten skeletalen Komplikation; Sekundär: Knochenschmerz-Score (Evaluaton der Schwere und Häufigkeit der Schmerzen), Anagetka-Score (Häufigkeit der Verabreichung von Knochenschmerzmedikation), Lebensqualität</p>
<p>Studie-Nr.: 2</p> <p>Erstautor/ Erscheinungsjahr: Berenson/ 2001</p> <p>Studiendauer: zehn Monate</p> <p>Studiendesign: randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie</p> <p>Setting-Land: -</p> <p>Studienpopulation: Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom oder multiplem Myelom mit mindestens einer osteolytischen Läsion und einer Lebenserwartung von mindestens zehn Monaten; n = 280;</p>

Anteil der Frauen in der Studienpopulation: n = 217;

Anteil der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs: n = 172;

71 – 76% der Patientinnen und Patienten in den drei Zoledronsäure-Gruppen und 82% der Patientinnen und Patienten der Pamidronat-Gruppe beendeten die Studie;

Durchschnittsalter erstreckt sich in allen vier Gruppen von 56,5 bis 59,9 Jahren

Intervention:

0,4 (n = 68, 19 m, 49 w); 2,0 (n = 73, 22 m, 51 w); 4,0 (n = 66, 16 m, 50 w) mg Zoledronsäure versus 90 mg Pamidronat (n = 73, 10 m, 63 w);

Alle drei Dosen Zoledronsäure als fünfminütige Infusion;

Pamidronat als zweistündige Infusion;

alle vier Wochen für bis zu zehn Monate

Untersuchte Outcomes:

Primär: Anteil der Patientinnen und Patienten, die während des Beobachtungszeitraums eine Bestrahlung auf die Knochen erhielten; Behandlung wurde als erfolgreich angesehen, wenn dieser Anteil signifikant geringer als eine angenommene Rate von 30% in einer ähnlichen Population ohne Behandlung von Bisphosphonaten ist.
Sekundär: Anzahl und Art skelettbezogener Ereignisse (SREs), Knochenmineraldichte (BMD), ECOG-Leistungsstatus, Schmerz-Score und Angetika-Score

Studie-Nr.:

3

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Body/ 2003

Studiendauer:

mindestens 60 Wochen, maximal 96 Wochen;

Die mediane Studiedauer beträgt in beiden Ibandronat-Gruppen 18,1 Monate und 13,1 Monate in der Placebo-Gruppe

Studiendesign:

randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie

Setting-Land:

-

Studienpopulation:

Frauen ab 18 Jahren mit Brustkrebs und Knochenmetastasenbefund mit einer Lebenserwartung von mindestens 60 Wochen;

n = 466;

Anteil der Patientinnen, die 60 Wochen der Studie beendeten: 53% (n = 283);

Anteil der Patientinnen, die 96 Wochen der Studie beendeten: 40% (n = 187);

Durchschnittsalter beträgt 54,5 Jahre in der Placebo-Gruppe, 55,3 Jahre in der 2 mg-Ibandronat-Gruppe und 56,1 Jahre in der 6 mg-Ibandronat-Gruppe

Intervention:

Placebo (n = 158) versus 2 mg Ibandronat (n = 154) mittels intravenöser Bolusinjektion oder Placebo versus 6 mg Ibandronat (n = 154) mittels zweistündiger intravenöser Infusion;

alle drei bis vier Wochen für mindestens 60 Wochen und maximal 96 Wochen

Untersuchte Outcomes:

Primär: Anzahl von 12-Wochen-Perioden mit neuen Skelettkomplikationen; Sekundär: Knochenschmerzen

Studie-Nr.:

4

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Rosen/ 2004

Studiendauer:

zwei Monate

Studiendesign:

internationale, randomisierte Doppelblindstudie

Setting-Land:

-

Studienpopulation:

Patientinnen ab 18 Jahren mit Brustkrebs und Knochenmetastasenbefund;

n = 1130;

Das Durchschnittsalter der Patientinnen liegt bei 56 Jahren in der Pamidronat-Gruppe und 58 Jahren in den Zoledronsäure-Gruppen;

Anteil der Patientinnen, die die Studie beendeten: 60%

Intervention:

4 mg Zoledronsäure (n = 378), 8/4 mg Zoledronsäure (n = 364) als 15-minütige Infusion versus 90 mg Pamidronat (n = 388) mittels intravenöser zweistündiger Infusion;

alle drei bis vier Wochen für zwei Monate

Untersuchte Outcomes:

Primär: Anteil der Patientinnen, die während der Studienmonate mindestens eine SRE erlitten.

Sekundär: Zeit bis zum ersten SRE, Skelettmorbiditätsrate (SMR)

Studie-Nr.:

5

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Body/ 2004

Studiendauer:

Bis zu 96 Wochen mit einer Medianzeit von 69 Wochen in der Placebo-Gruppe und 79 Wochen in der Ibandronat-Gruppe

Studiendesign:

zwei randomisierte, parallele Gruppen, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie

Setting-Land:

-

Studienpopulation:

Frauen ab 18 Jahren mit Brustkrebs und Knochenmetastasenbefund mit einer Lebenserwartung von mindestens 60 Wochen;

n = 564;

Anteil der Patientinnen, die die Studie beendeten: 42% in der Ibandronat-Gruppe, 38% in der Placebo-Gruppe

Das Durchschnittsalter der Patientinnen liegt zwischen 56 und 57 Jahren mit einer Range von 26 – 87 in der Placebo-Gruppe und einer Range von 27 – 92 in der Ibandronat-Gruppe

Intervention:

einmal täglich oral 50 mg Ibandronat (n = 287) versus Placebo (n = 277) für bis zu 96 Wochen

Untersuchte Outcomes:

Primär: Anzahl von 12-Wochen-Perioden mit neuen Skelettkompaktionen während der Gesamtbeobachtungszeit (Skelett-Morbidity-Rate SMPR)

Studie-Nr.:

6

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Trpathy/ 2004

Studiendauer:

Bis zu 96 Wochen mit einer Medianzeit von 69,7 Wochen in der Placebogruppe, 72,3 Wochen in der 20 mg-Ibandronat-Gruppe und 73,3 Wochen in der 50 mg-Ibandronat-Gruppe

Studiendesign:

randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrische Studie

Setting-Land:

-

Studienpopulation:

Frauen ab 18 Jahren mit Brustkrebs und Knochenmetastasenbefund und einer Lebenserwartung von mindestens 60 Wochen;

n= 435;

Anteil der Patientinnen, die die Studie beendeten: n = 55 (20 mg Ibandronat), n = 63 (50 mg Ibandronat) und n = 54 (Placebo);

Durchschnittsalter: 56 Jahre in der 20 mg-Ibandronat-Gruppe (range: 30 – 82 Jahre), 57 Jahre in der 50 mg-Ibandronat-Gruppe (range: 29 – 92 Jahre) und 57 in der Placebo-Gruppe (range: 31 – 83 Jahre)

Intervention:

einmal täglich oral 20 mg-Ibandronat (n = 144), 50 mg-Ibandronat (n = 148) versus Placebo (n = 143) für bis zu 96 Wochen

Untersuchte Outcomes:

Primär:

Anzahl von 12-Wochen-Perioden mit neuen Skelettkompaktionen während der Gesamtbeobachtungszeit (Skelett-Morbidity-Rate SMPR);

Sekundär: Knochenschmerz-Score, Angetikalscore

Studie-Nr.:

7

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Vogel / 2004

Studiendauer:

sechs Monate

Studiendesign:

offene, prospektive, multizentrische Studie

Setting-Land:

Vereinigten Staaten

Studienpopulation:

Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit mindestens einer von Krebs hervorgerufenen Knochenläsion, die durch Multiple Myelom, Brust- oder Prostatakrebs nachgewiesen wurde;

n = 638;

Anteil der Frauen in der Studie n = 398;

Anteil der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs n = 355 (davon 2 % männlich)

Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Studie beendeten: n = 472

Das Durchschnittsalter aller Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs liegt bei 60 Jahren

Intervention:

4 mg Zoledronsäure mittels 15-minütiger, intravenöser Infusion;

alle drei bis vier Wochen für sechs Dosen

Untersuchte Outcomes:

Analyse von Schmerz, Qualität of Life und Sicherheitsparametern

Studie-Nr.:

8

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Kohn/ 2004

Studiendauer:

12 Monate

Studiendesign:

multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie

Setting-Land:

Japan

Studienpopulation:

Frauen ab 20 Jahren mit Mammakarzinom im Stadium IV mit mindestens einer osteolytischen Knochenmetastase;

n = 228;

Anteil der Patientinnen, die die Studie beendeten: 67% in der 4 mg-Zoledronsäure-Gruppe und 64% in der Placebo-Gruppe;

das mediane Alter der Studienpopulation liegt bei 53 Jahren

Intervention:

4 mg Zoledronsäure (n = 114) versus Placebo (n = 114);

Beide Vorgänge als 15-minütige Infusion;

alle vier Wochen für 12 Monate

Untersuchte Outcomes:

Primär: Verhältnis der SRE-Rate für Patientinnen, die mit Zoledronsäure behandelt wurden im Vergleich zur Placebogruppe;

Sekundär: Anteil der Patientinnen mit mindestens einer SRE, Zeit bis zur ersten SRE, Untersuchung der Schmerzwerte

Studie-Nr.:

9

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Ward ey/ 2005

Studiendauer:

Neun Monate

Studiendesign:

multizentrische, randomisierte, offene Crossover-Studie

Setting-Land:

-

Studienpopulation:

Patientinnen ab 18 Jahren mit Brustkrebs und mindestens einer Knochenmetastase;

n = 101;

Patientinnen, die nach der Einnahmephase erst drei Zyklen im Krankenhaus und dann in der Gemeinde erhalten: n = 45;

Patientinnen, die nach der Einnahmephase erst drei Zyklen im Krankenhaus und dann in der Gemeinde erhalten: n = 56;

Anzahl der Patientinnen, die die Studie beendeten: n = 84;

Das Durchschnittsalter der Patientinnen beträgt bei 60 Jahren in der Gemeinde – Krankenhaus-Gruppe (Spannweite: 37 – 87 Jahre) und bei 59 Jahren in der Krankenhaus – Gemeinde-Gruppe (Spannweite: 37 – 76 Jahre)

Intervention:

4 mg Zoledronsäure mittels 15-minütiger, intravenöser Infusion in Gemeinschaftsumgebung versus Krankenhausumgebung;

alle drei bis vier Wochen für bis zu neun Monate

Untersuchte Outcomes:

Primär: Vergleich der Wirksamkeit von Zoledronsäure, die in der Gemeinschaftsumgebung oder Krankenhausumgebung verabreicht wurde (ermessen anhand von Knochenschmerzen, Lebensqualität, Leistungsstatus, Ressourcenauslastung und Patientenzufriedenheit);

Sekundär: Sicherheit und Verträglichkeit von Zoledronsäure

Studie-Nr.:

10

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Carteni/ 2006

Studiendauer:

52 Wochen

52 Wochen

Studiendesign:

multizentrische, offene Studie

Setting-Land:

Italien

Studienpopulation:

Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit Brustkrebs und mindestens einer neu diagnostizierten Knochenmetastase (\leq sechs Wochen vor dem ersten Besuch);

n = 312;

Anteil der Frauen: 99% (n = 309)

Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Studie beendeten: n = 195

das Durchschnittsalter beträgt 58,6 Jahren

Intervention:

4 mg Zoledronsäure mittels 15-minütiger Infusion; alle drei (n = 135) oder vier (n = 177) Wochen für insgesamt 12 Infusionen

Untersuchte Outcomes:

Primär: Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer SRE, Zeit bis zur ersten SRE, Skelettmorbiditätsrate (SMR: Anzahl der SREs pro Patient und Jahr);

Sekundär: Schmerz-Score, Angetika-Score, Lebensqualität

Studie-Nr.:

11

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Cemmons/ 2006

Studiendauer:

drei Monate

Studiendesign:

prospektive Studie

Setting-Land:

-

Studienpopulation:

Patientinnen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen und einer Lebenserwartung von mindestens drei Monaten; n = 31;

Das Durchschnittsalter beträgt 58 Jahre mit einer Spannweite von 35 bis 81 Jahren

Intervention:

Absetzung des vorher eingenommenen Bisphosphonats (Pamidronat n = 25 oder Clodronat n = 6);

4 mg Zoledronsäure mittels 15-minütiger Infusion;

monatlich für drei Monate

Untersuchte Outcomes:

Patienten Nutzen von Zoledronsäure (gemessen an SREs, progressiven Knochenmetastasen, Schmerzmessung, Lebensqualität)

Studie-Nr.:

12

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Cheend/ 2013

Studiendauer:

mittlere Studiendauer betrug in beiden Armen 17 Monate

Studiendesign:

internationale, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie

Setting-Land:

-

Studienpopulation:

Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs und einer oder mehr Knochenmetastasen;

n = 2046;

Anteil der Frauen: n = 2029 (99%)

Intervention:

120 mg Denosumab mittels monatlicher, subkutaner Injektion versus intravenösem Placebo (n = 1026, davon 1018 w) oder 4 mg Zoledronsäure mittels monatlicher, intravenöser Infusion versus subkutaner (SK) Injektion eines Placebos (n = 1020, davon 1011 w)

Untersuchte Outcomes:

Primär: Schmerzanalyse

Studie-Nr.:

13

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Nelson/ 2013

Studiendauer:

Intervalllänge bis zu 52 Monaten;

Durchschnittliche Länge 22

Studiendesign:

Intervall

Setting-Land:

England und Wales

Studienpopulation:

Patientinnen mit metastatischem Brustkrebs, die Bisphosphonate oral oder intravenös verabreicht bekommen;

n = 42

Intervention:

Teilnehmer, die Bisphosphonate als Infusion erhalten (n = 21) versus Teilnehmer, die Bisphosphonate oral einnehmen (n = 21)

Untersuchte Outcomes:

Vergleich der Erfahrung

Studie-Nr.:

14

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Barrett-Lee/ 2013

Studiendauer:

96 Wochen

Studiendesign:

offene, multizentrische, randomisierte Phase III Studie

Setting-Land:

England

Studienpopulation:

Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit Brustkrebs und mindestens einer Knochenmetastase;

n = 1404;

Anteil an Frauen 98%

Intervention:

4 mg Zoledronsäure mittels 15-minütiger, intravenöser Infusion alle vier Wochen (n = 699) versus 50 mg Ibandronsäure mittels täglicher, oraler Einnahme (n = 705) für 96 Wochen; Anzahl der Patienten, die 96 Wochen abgeschlossen haben: n = 574; Anzahl der Patienten, die das Follow-Up erhalten: n = 315; Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 61 Jahre

Untersuchte Outcomes:

Primär: Häufigkeit und Zeitpunkt der skelettalem Ereignissen;

Sekundär: Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis, Anteil der Teilnehmer mit SREs, Schmerzen, Angetikumscore, Lebensqualität und Gesamtüberleben

Studie-Nr.:

15

Erstautor/ Erscheinungsjahr:

Yeh/ 2014

Studiendauer:

zwei Jahre

Studiendesign:

ernstgenommene, nichtvergleichende, offene und beobachtende Phase IV Studie

Setting-Land:

Taiwan

Studienpopulation:

Frauen ab 20 Jahren mit Brustkrebs und Knochenmetastasen, die eine Zoledronsäurebehandlung erhalten;

n = 366; das Durchschnittsalter der Patientinnen liegt bei 53,7 Jahren; Anzahl der Patientinnen, die 24 Monate

abgeschlossen haben: n = 153

Intervention:

4 mg Zoledronsäure mittels 15-minütiger, intravenöser Infusion, monatlich für bis zu 24 Monate

Untersuchte Outcomes:

Bewertung der Lebensqualität und Analyse von Schmerzen im Zusammenhang mit Knochenmetastasen

Eigene Darstellung

Tabelle 8: Wirksamkeit der Bisphosphonattherapien im Hinblick auf SREs, eine verbesserte Lebensqualität, Schmerzen und Überlebenschancen

Studie (Erstautor*in)	Ergebnisse
<p>1/ Lipton/ 2000</p>	<p>90 mg Pamidronat: SMR = 2,4; 51% der Patientinnen hatten eine Skelettkompaktion; mediane Zeits zur ersten Skelettkompaktion = 12,7 Monate; mediane Zeits zu einer neuen pathologischen Fraktur = 25,2 Monate; signifikante Abnahme der mittleren Schmerzwerte; 40 % der Patientinnen erlitten einen Anstieg der Schmerzen während der Studie; 289 von 367 Patienten starben vor Abschluss einer 24-monatigen Behandlung (78,7%); mediane Überlebenszeit = 19,8 Monate; Knochenresorptionsmarker waren signifikant reduziert im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Placebo: SMR = 3,7; 64% der Patientinnen hatten eine Skelettkompaktion; mediane Zeits zur ersten Skelettkompaktion = 7 Monate; mediane Zeits zu einer neuen pathologischen Fraktur = 12,8 Monate; Zunahme der mittleren Schmerzwerte; 52% der Patientinnen erlitten einen Anstieg der Schmerzen während der Studie; 297 von 387 Patienten starben vor Abschluss einer 24-monatigen Behandlung (76,7%); mediane Überlebenszeit = 17,8 Monate; Knochenresorptionsmarker stiegen im Laufe der Studie an und deuten auf eine fortschreitende Osteolyse hin</p> <p>Die Lebensqualität verschlechterte sich in beiden Gruppen, wenn auch weniger in der Pamidronat-Gruppe; Eine explorative Subgruppen-Analyse zeigte, dass der Anteil der Frauen im Alter von ≤ 50 Jahren der Studienteilnehmerinnen in der Pamidronat-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine längere Überlebenszeit hatten (mediane Schätzwerte: 24,6 Monate vs 15,7 Monate); Die Mehrzahl der Todesfälle wurde auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückgeführt und wurde nicht mit Pamidronat in Zusammenhang gesetzt; Die Anzahl an Skelettkompaktionen war in der Pamidronat-Gruppe um 35% geringer als in der Placebo-Gruppe; Die mit Pamidronat behandelten Patienten hatten um 20% geringere Skelettkompaktionen;</p>
<p>2/ Berenson/ 2001</p>	<p>0,4 mg Zoledronsäure: 46% der Patientinnen und Patienten hatten mindestens eine SRE;</p>

28% der Patientinnen und Patienten hatten pathologische Frakturen;
bei 7% der Patientinnen und Patienten war eine Operation an den Knochen erforderlich;
7% der Patientinnen und Patienten entwickelten eine Hyperkalzämie;
mediane Zeitsumme zum ersten skeletalen Ereignis für die ersten 25% der Patientinnen
und Patienten: 167 Tage;
verbesserter Leistungsstatus: 8% (statistisch nicht signifikant);
Schmerz-Score: Studienbeginn 3,8; Studienende 3,5;
51% der Patientinnen und Patienten berichteten von einer Abnahme der Schmerzen;
bei 19% der Patientinnen und Patienten wurde eine Abnahme des mittleren analgetischen
Werts beobachtet im Vergleich zum Studienbeginn

2,0 mg Zoledronsäure:

35% der Patientinnen und Patienten hatten mindestens eine SRE;
22% der Patientinnen und Patienten hatten pathologische Frakturen;
bei 3% der Patientinnen und Patienten war eine Operation an den Knochen erforderlich;
3% der Patientinnen und Patienten entwickelten eine Hyperkalzämie;
mediane Zeitsumme zum ersten skeletalen Ereignis für die ersten 25% der Patientinnen
und Patienten: 175 Tage;
verbesserter Leistungsstatus: 28%;
Schmerz-Score: Studienbeginn 3,4; Studienende 2,9;
48% der Patientinnen und Patienten berichteten von einer Abnahme von Schmerzen;
bei 11% der Patientinnen und Patienten wurde eine Abnahme des mittleren analgetischen
Werts beobachtet im Vergleich zum Studienbeginn

4,0 mg Zoledronsäure:

33% der Patientinnen und Patienten hatten mindestens eine SRE;
21% der Patientinnen und Patienten hatten pathologische Frakturen;
bei 4% der Patientinnen und Patienten war eine Operation an den Knochen erforderlich;
Kein Patient entwickelte eine Hyperkalzämie;
mediane Zeitsumme zum ersten skeletalen Ereignis für die ersten 25% der Patientinnen
und Patienten: 231 Tage;
verbesserter Leistungsstatus: 24%;
Schmerz-Score: Studienbeginn 3,7; Studienende 3,0;
67% der Patientinnen und Patienten berichteten von einer Abnahme von Schmerzen;
bei 27% der Patientinnen und Patienten wurde eine Abnahme des mittleren analgetischen
Werts beobachtet im Vergleich zum Studienbeginn

90 mg Pamidronat:

30% der Patientinnen und Patienten hatten mindestens eine SRE;
21% der Patientinnen und Patienten hatten pathologische Frakturen;
bei 4% der Patientinnen und Patienten war eine Operation an den Knochen erforderlich;
3% der Patientinnen und Patienten entwickelten eine Hyperkalzämie;
mediane Zeitsumme zum ersten skeletalen Ereignis für die ersten 25% der Patientinnen
und Patienten: 254 Tage;
verbesserter Leistungsstatus: 13% (statistisch nicht signifikant);

	<p>Schmerz-Score: Studienbeginn 3,2; Studienende 3,1; 50% der Patienten und Patienten berichten von einer Abnahme von Schmerzen; bei 21% der Patienten und Patienten wurde eine Abnahme des mittleren analgetischen Werts beobachtet im Vergleich zum Studienbeginn</p> <p>Keine Behandlungsgruppe erreichte die mittlere Zeit bis zur ersten Bestrahlung des Knochens oder der ersten SRE; Weniger als 50% der Patienten in allen Behandlungsgruppen hatten am Ende der Studie eine SRE; 2,0 mg und 4,0 mg Zoledronsäure führten zu einer höheren mittleren Abnahme des Schmerz-Scores; Anstieg der LWS-BMD (abk.: Lendenwirbelsäule-bone mineral density, deutsch: Knochenmineraldichte) in allen vier Behandlungsgruppen; 23 Patienten sind durch das Fortschreiten der Erkrankung gestorben, n = 7 (0,4 mg Zoledronsäure), n = 6 (2,0 mg Zoledronsäure), n = 7 (4,0 mg Zoledronsäure), n = 3 (90 mg Pamidronat)</p>
<p>3/ Body/ 2003</p>	<p>2 mg Ibandronat: Patienten hatten eine Reduktion der Häufigkeit von 12-wöchigen Perioden mit skeletalen Ereignissen um 11% im Vergleich zur Placebo-Gruppe (statistisch signifikant); Mittlere Anzahl neuer Knochenereignisse: 4,24 Ereignisse pro Patient; Anteil der Patienten bei denen während der Studie keine neuen Knochenereignisse auftraten: 38%; Medianzeit bis zum ersten neuen Knochenereignis: 44,6 Wochen</p> <p>6 mg Ibandronat: Patienten hatten eine Reduktion der Häufigkeit von 12-wöchigen Perioden mit skeletalen Ereignissen um 20% im Vergleich zur Placebo-Gruppe; Mittlere Anzahl neuer Knochenereignisse: 2,65 Ereignisse pro Patient; Anteil der Patienten bei denen während der Studie keine neuen Knochenereignisse auftraten: 49%; Medianzeit bis zum ersten neuen Knochenereignis: 50,6 Wochen</p> <p>Placebo: Mittlere Anzahl neuer Knochenereignisse: 3,64 Ereignisse pro Patient; Anteil der Patienten bei denen während der Studie keine neuen Knochenereignisse auftraten: 38%; Medianzeit bis zum ersten neuen Knochenereignis: 33,1 Wochen</p> <p>Patienten in der 6 mg-Ibandronat-Gruppe zeigten im Vergleich zur 2 mg-Ibandronat-Gruppe und der Placebo-Gruppe einen verbesserten Knochenschmerz-Score und einen rapiden Abfall der Schmerzen;</p>

	<p>Eine vorübergehende Abnahme der Schmerzen resultierte im Zeitverlauf in einem Anstieg der Schmerzen in der Placebo-Gruppe und der 2 mg-Ibandronat-Gruppe; Der Analgetika-Score war in beiden Ibandronat-Gruppen niedriger als in der Placebo-Gruppe; 34 Patientinnen sind durch das Fortschreiten der Erkrankung gestorben: n = 15 (Placebo), n = 11 (2 mg Ibandronat), n = 8 (6 mg Ibandronat)</p>
<p>4/ Rosen/ 2004</p>	<p>4 mg Zoledronsäure: Anteil der Patientinnen, die eine SRE erlitten: 43%; Mediane Zeit bis zum ersten SRE: 310 Tage Mittelwert der jährlichen Inzidenz von Skelett-Ereignissen: 1,2 Ereignisse pro Jahr</p> <p>8/4 mg Zoledronsäure: Es zeigten sich gleiche Ergebnisse wie in der 4 mg-Zoledronsäure-Gruppe, da auch diese Patientinnen im Laufe der Studie aus Sicherheitsgründen 4 mg statt der zuvor vorhergesehenen 8 mg Zoledronsäure erhielten</p> <p>90 mg Pamidronat: Anteil der Patientinnen, die eine SRE erlitten: 45%; Mediane Zeit bis zum ersten SRE: 174 Tage; Mittelwert der jährlichen Inzidenz von Skelett-Ereignissen: 2,4 Ereignisse pro Jahr</p> <p>Es zeigte sich eine Reduktion des Risikos für skelettales Ereignisse um 20 % bei Patientinnen, die mit 4 mg Zoledronsäure behandelt wurden im Vergleich zur Pamidronat-Gruppe;</p>
<p>5/ Body/ 2004</p>	<p>50 mg Ibandronat: mittlere Zeit bis zum ersten Knochenereignis: 90,3 Wochen; Anzahl der skelettales Ereignisse pro Patientin: 1,15; Anteil der Patientinnen, die ein Knochenereignis erlebten: 45,3%</p> <p>Placebo: mittlere Zeit bis zum ersten Knochenereignis: 64,9 Wochen; Anzahl der skelettales Ereignisse pro Patientin: 1,85; Anteil der Patientinnen, die ein Knochenereignis erlebten: 52,2%</p> <p>Die mittlere SMPR für alle neuen Knochenereignisse war in der 50 mg-Ibandronat-Gruppe signifikant reduziert im Vergleich zur Placebo-Gruppe; 99 Patientinnen sind durch das Fortschreiten der Erkrankung gestorben: n = 57 (50 mg Ibandronat), n = 42 (Placebo)</p>
<p>6/ Tripathy/ 2004</p>	<p>20 mg Ibandronat:</p>

	<p>mediane Zeitsdauer zum ersten Knochenereignis: 76 Wochen; mediane Anzahl der skeletalen Ereignisse pro Patientin: 1,36; Anteil der Patientinnen, die ein SRE haben: 46,5%; Knochenschmerz-Score: Reduktion um -0,06</p> <p>50 mg Ibandronat: mediane Zeitsdauer zum ersten Knochenereignis: 54 Wochen; mediane Anzahl der skeletalen Ereignisse pro Patientin: 1,43; Anteil der Patientinnen, die ein SRE haben: 52%; Knochenschmerz-Score: Anstieg um +0,03; Verringerung der Notwendigkeit einer Strahlentherapie für Knochenmetastasen</p> <p>Placebo mediane Zeitsdauer zum ersten Knochenereignis: 48 Wochen; mediane Anzahl der skeletalen Ereignisse pro Patientin: 2,23; Anteil der Patientinnen, die ein SRE haben: 61,5%; Knochenschmerz-Score: Anstieg um +0,21</p> <p>Vergleich mit Placebo, reduziert oral es Ibandronat signifikant die mittlere Anzahl von neuen Knochenereignissen; Der mittlere analoge Score war in der Placebo-Gruppe höher als in den beiden Ibandronat-Gruppen; Die Knochenschmerz-Scores waren während des gesamten Behandlungszeitraums geringer in den beiden Ibandronat-Gruppen 65 Patientinnen sind gestorben, davon waren 83% der Todesfälle auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen</p>
<p>7/ Vogel 2004</p>	<p>4 mg Zoledronsäure: 461 (75%) Patientinnen und Patienten berichteten zu Beginn der Studie von Schmerzen; Bei jedem Besuch zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme der mittleren Schmerzwerte; Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs zeigten bei mindestens vier von sechs Visiten eine signifikante Reduktion der Schmerz-Scores im Vergleich zu den Angaben am Anfang der Studie; Gemessen wurden auch physisches, funktionelles, emotionales und soziales Wohlbefinden: es verbesserten sich die mittleren, körperlichen Wohlbefindensbeurteilungen signifikant von Baseline zu Infusionsbesuch; Verbesserte Werte für das emotionale Wohlbefinden wurden ebenfalls beobachtet; Werte für das funktionelle und soziale Wohlbefinden gingen zwar zurück, waren jedoch statistisch nicht signifikant</p>

<p>8/ Kohno/ 2004</p>	<p>4 mg Zoledronsäure: SRE-Rate: 0,63 Ereignisse pro Jahr; Anteil der Patientinnen mit einem oder mehreren SREs: 29,8%; Medianzeit bis zum ersten SRE: nicht erreicht; 7 Patientinnen berichteten von Knochenschmerzen Grad 3;</p> <p>Placebo: SRE-Rate: 1,10 Ereignisse pro Jahr; Anteil der Patientinnen mit einem oder mehreren SREs: 49,6%; Medianzeit bis zum ersten SRE: 364 Tage; 23 Patientinnen berichteten von Knochenschmerzen (Grad 3 und 4)</p> <p>Die Behandlung mit 4 mg Zoledronsäure reduzierte die SRE-Rate um 39%; Die Behandlung mit 4 mg Zoledronsäure reduzierte das Risiko einer Skelettkompaktion um 41% im Vergleich zum Placebo; Zoledronsäure reduzierte die Schmerzwerte während des Studienzeitraums kontinuierlich im Vergleich zur Placebo-Gruppe; Keine Veränderung oder Anstieg des mittleren Schmerzwertes in der Placebo-Gruppe; Keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Analgetika-Scores;</p>
<p>9/ Wardley/ 2005</p>	<p>4 mg Zoledronsäure: Acht Patientinnen sind gestorben, sieben davon aufgrund von Fortschreiten der Erkrankung; Die Abgabe von Zoledronsäure erreichte in der Gemeinschaftsumgebung verbesserte Werte hinsichtlich auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • der schlimmsten Schmerzen, • der durchschnittlichen Schmerzen, • der Störung der allgemeinen Aktivität, • der Störung der Fähigkeit zu gehen, • der Störung normaler Arbeit zu verrichten, • der Beeinträchtigung der Lebensfreude • und der Störung des Schlafs <p>in den letzten sieben Tagen im Vergleich zum Ausgangswert. Die Behandlung mit Zoledronsäure führte zu einem signifikanten Anstieg der mittleren Werte des globalen Gesundheitsstatus um 5%; 46% der Patientinnen berichteten über einen verbesserten Gesundheitszustand; 30% der Patientinnen berichteten über keine Veränderung; 24% der Patientinnen berichteten über einen verschlechterten Gesundheitszustand; signifikante Zunahme der Mittelwerte für körperliche Leistungsfähigkeit um 6 %; signifikante Zunahme der Mittelwerte für emotionale Funktion um 8 %; signifikante Zunahme der Mittelwerte für soziale Funktion um 7 %;</p>

<p>10/ Carteni/ 2006</p>	<p>4 mg Zoledronsäure alle drei oder vier Wochen:</p> <p>30% der Patientinnen und Patienten erlitten mindestens eine SRE während der Studie;</p> <p>die Medianzeit bis zum ersten SRE wurde nicht erreicht;</p> <p>der mittlere Schmerz-Score sank von 3,3 zu Beginn der Studie auf 2,6 am Ende der Behandlung;</p> <p>247 Patientinnen und Patienten berichteten bei Studienbeginn von Schmerzen, davon waren 237 Patienten auswertbar;</p> <p>138 Patientinnen und Patienten (58%) hatten eine Schmerz-Score Reduzierung;</p> <p>19% berichteten über keine Veränderung;</p> <p>23% hatten eine Zunahme von Schmerzen;</p> <p>157 Patientinnen und Patienten nahmen zum Studienbeginn Analgetika;</p> <p>bei 37% dieser Patientinnen und Patienten nahm die Verwendung von Analgetika ab;</p> <p>der mittlere ECOG-Leistungsstatus-Score erhöhte sich von 0,6 (Studienbeginn) auf 0,9 (Studienende);</p> <p>es wurde keine Veränderung im Hinblick auf die Lebensqualität beobachtet</p>
<p>11/ Clemons/ 2006</p>	<p>4 mg Zoledronsäure:</p> <p>Nach acht Wochen:</p> <p>Patientinnen und Patienten zeigten eine statistisch signifikante Verringerung der schlimmsten Schmerzen und durchschnittlichen Schmerzwerte;</p> <p>Statistisch signifikante Verringerung der Anzahl von Schmerzsteuern im Vergleich zum Studienbeginn;</p> <p>Trotz des Fortschreitens der Erkrankung verschlechterte sich die allgemeine Lebensqualität während des Studienzeitraums nicht;</p>
<p>12/ Cleeland/ 2013</p>	<p>120 mg Denosumab vs IV Placebo:</p> <p>Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine oder leichte Schmerzen und somit ein Risiko zur Schmerzentwicklung hatten: 53% (n = 4542);</p> <p>Mittlerer SD-Werte für die stärksten Schmerzen: 1,4;</p> <p>Anteil der Patientinnen und Patienten, die keine Analgetika verwendeten: 92,1%</p> <p>4 mg Zoledronsäure vs SK Placebo:</p> <p>Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine oder leichte Schmerzen und somit ein Risiko zur Schmerzentwicklung hatten: 49% (n = 499);</p> <p>Mittlerer SD-Werte für die stärksten Schmerzen: 1,4;</p> <p>Anteil der Patientinnen und Patienten, die keine Analgetika verwendeten: 90%</p>
<p>13/ Nelson/ 2013</p>	<p>Interview Daten zum Thema Schmerzen:</p>

	<p>Einige Teilnehmerinnen berichteten von unerträglich Schmerzen zu Beginn ihrer Therapie, diese Beginn der Behandlung signifikant abgenommen haben.</p>
<p>14/ Barrett-Lee/ 2013</p>	<p>4 mg Zoledronsäure: ECOG Status zu Beginn der Studie: 0 (42%), 1 (45%), 2 (12%); 96% der Patientinnen und Patienten begannen mit einer mittleren Behandlungsdauer von 75 Wochen; Vier Patientinnen und Patienten sind aufgrund der Behandlung gestorben; Zeit bis zum ersten skeletalen Ereignis: 99 Wochen; 2-Jahres-Gesamtüberleben: 53%;</p> <p>50 mg Ibandronsäure: ECOG Performance Status zu Beginn der Studie: 0 (42%), 1 (43%), 2 (14%); 93% der Patientinnen und Patienten begannen mit einer mittleren Behandlungsdauer von 75 Wochen; Drei Patientinnen und Patienten sind aufgrund der Behandlung gestorben; Zeit bis zum ersten skeletalen Ereignis: 97 Wochen; 2-Jahres-Gesamtüberleben: 54%</p>
<p>15/ Yeh/ 2014</p>	<p>4 mg Zoledronsäure: ECOG Performance Status zu Beginn der Studie: 0 (59,8%), 1 (34,2%), 2 (6%); Der Schmerz-Score nahm im Verlauf der Studie signifikant ab; Trotz fehlender Verbesserung der funktionellen psychosozialen Aspekte, signifikante Reduktion der Symptome im Vergleich zum Ausgangswert; Nach zwei Monaten: signifikant niedrigere Schmerzmerkmale im Vergleich zum Ausgangswert; Selbstschätzung der Patienten: signifikante Schmerzreduktion während der 24-monatigen Analyse;</p>

Eigene Darstellung

6.1.1 Studiendesigns

Die Tabelle 7 *Vergleich der Bisphosphonattherapien* zeigt die unterschiedlichen Studiendesigns der einzelnen durchgeführten Studien auf.

Die Studiendesigns der inkludierten Studien erweisen sich als sehr unterschiedlich. 3/15 Studien haben eine randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt: Rosen et al. 2004 (4), Body et al. 2004 (5) und Cleeland et al. 2013 (12). 9/15 Studien haben eine randomisierte,

kontrollierte, multizentrische Studie durchgeführt: Lipton et al. 2000 (1), Berenson et al. 2001 (2), Body et al. 2003 (3), Tripathy et al. 2004 (6), Vogel et al. 2004 (7), Kohno et al. 2004 (8), Wardley et al. 2005 (9), Carteni et al. 2006 (10) und Barrett-Lee et al. 2013 (14). Hier wird die Studie an mehreren Standorten durchgeführt. Clemons et al. 2006 (11) haben eine prospektive Evaluationsstudie vorgenommen. Yeh et al. 2014 (15) hingegen wählten eine Querschnittstudie und Nelson et al. 2013 (13) hielten mit den Patientinnen Interviews.

6.1.2 Studienpopulation

Der Umfang der Studienpopulation der inkludierten Forschungsarbeiten ist sehr unterschiedlich. Daraus ergibt sich eine Spannweite von 31 (Clemons et al. 2006 (11)) bis 2.046 (Cleeland et al. 2013 (12)) Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer. Folgend werden die einzelnen Stichprobengrößen der Studien zum Vergleich nochmals dargestellt:

1. Lipton et al. 2000: n = 751
2. Berenson et al. 2001: n = 280
3. Body et al. 2003: n = 466
4. Rosen et al. 2004: n = 1.130
5. Body et al. 2004: n = 564
6. Tripathy et al. 2004: n = 435
7. Vogel et al. 2004: n = 638
8. Kohno et al. 2004: n = 228
9. Wardley et al. 2005: n = 101
10. Carteni et al. 2006: n = 312
11. Clemons et al. 2006: n = 31
12. Cleeland et al. 2013: n = 2.046
13. Nelson et al. 2013: n = 42
14. Barrett-Lee et al. 2013: n = 1.404
15. Yeh et al. 2014: n = 366

Innerhalb der herangezogenen Arbeiten setzt sich die Studienpopulation der inkludierten Studien zum größten Teil aus Frauen ab 18 Jahren der Diagnose Brustkrebs und mindestens einem Knochenmetastasenbefund zusammen. Lipton et al. 2000 (1), Body et al. 2003 (3), Body et al. 2004 (5), Tripathy et al. 2004 (6), Wardley et al. 2005 (9). Die Doppelblindstudie von Rosen et al. 2004 (4) und die prospektive Evaluationsstudie von Clemons et al. 2006 (11) benennen zwar nicht ausdrücklich das Geschlecht der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, jedoch werden auch hier unter anderem Patienten ab 18 Jahren mit Brustkrebs und Knochenmetastasen untersucht und es kann davon ausgegangen werden, dass es sich ausschließlich um weibliche Studienteilnehmende handelt. Yeh et al. 2014 (15) und Kohno et al.

2004 (**8**) untersuchen in ihren Studien ebenfalls Patientinnen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen, jedoch handelt es sich bei den Studienteilnehmerinnen um Frauen ab einem Alter von 20 Jahren. Ein Drittel der inkludierten Studien (5/15) beobachten Männer und Frauen. Die Studie von Berenson et al. 2001 (**2**) untersucht sowohl Frauen als auch Männer, sowie Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom, als auch multiplem Myelom. Dabei werden insgesamt 280 Studienteilnehmende eingeschlossen. Bei etwa 77 Prozent der Studienpopulation handelt es sich um Frauen (n = 217) und knapp 61 Prozent der Studienpopulation sind Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs (n = 172). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei dem Anteil an Frauen nicht nur ausschließlich um Brustkrebspatientinnen handelt und dass der Anteil an Brustkrebspatientinnen und -patienten nicht nur durch Frauen gebildet wird. Dieser Aspekt wird jedoch zu Vereinfachung der Ergebnisse vernachlässigt (siehe Kapitel *Methoden*) und die in der Studie ermittelten Daten werden im Hinblick auf Frauen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen analysiert. Auch die Studie von Vogel et al. 2004 (**7**) schließt sowohl weibliche, als auch männliche Patienten ein. Dabei können die Knochenläsionen der Studienteilnehmenden auf Multiples Myelom, Prostatakrebs oder Brustkrebs zurückgeführt werden. Insgesamt handelt es sich bei nahezu zwei Dritteln der Studienteilnehmenden um Frauen (n = 398), jedoch haben lediglich 355 Patientinnen und Patienten Brustkrebs, wobei es sich hiervon bei zwei Prozent um männliche Brustkrebserkrankte handelt. Hier beziehen sich die Ergebnisse ebenfalls zur Vereinfachung auf Frauen mit Brustkrebs und der Anteil an männlichen Studienteilnehmern sowie anderen Erkrankungsformen wird vernachlässigt. Die Studien von Carteni et al. 2006 (**10**) und Cleeland et al. 2015 (**12**) betrachten zwar ausschließlich Brustkrebserkrankte, jedoch handelt es sich bei beiden Studienpopulationen nicht bei allen Studienteilnehmenden um Frauen. Der Anteil an weiblichen Brustkrebserkrankten liegt hier bei 99 Prozent (**10** n = 309; **12** n = 2.029). Dies führt wiederum im Hinblick auf diese Studien ebenfalls dazu, dass die herausgefilterten Ergebnisse zur Vereinfachung lediglich auf Frauen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen betrachtet werden und der in Relation geringe Anteil an männlichen Brustkrebserkrankten von einem Prozent vernachlässigt wird. In der Studie von Barrett-Lee et al. 2013 (**14**) werden Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs und mindestens einer Knochenmetastase untersucht. Der Anteil an Frauen (98 Prozent) überwiegt hier ebenfalls und wird daher alleinig mit den Ergebnissen in Verbindung gebracht. Nelson et al. 2013 (**13**) stellen als einzige Studie in der vorliegenden Arbeit Ergebnisse aus durchgeführten Interviews bereit. Das Geschlecht der Interview-Teilnehmenden wird zwar nicht ausdrücklich benannt, jedoch handelt es sich hier ebenso um Patientinnen und Patienten mit metastatischem Brustkrebs und es wird davon ausgegangen, dass es sich ausschließlich um Frauen handelt. Das vorgeschriebene Mindestalter der Studienteilnehmenden wird in den Studien **2**, **11**, **12** und **13** nicht beschrieben.

Das Durchschnittsalter aller vier Untersuchungsgruppen von Berenson et al. 2001 (2) erstreckt sich von 56,5 bis 59,9 Jahren. Body et al. 2003 (3) beschreibt ein Durchschnittsalter von 54,5 Jahren in der Placebo-Gruppe und 55,3 Jahre in der 2 mg-Ibandronat-Gruppe. Rosen et al. 2004 (4) untersucht insgesamt drei Gruppen. Dabei liegt der Medianwert für das Alter der Patientinnen in der Pamidronat-Gruppe bei 56 Jahren und in den beiden Zoledronsäure-Gruppen bei jeweils 58 Jahren. Nur vier Studien beschreiben nicht nur den Medianwert des Alters der Studienteilnehmer, sondern gehen auch auf die Spannweite in den jeweiligen Gruppen ein: Body et al. 2004 (5) ermitteln ein Durchschnittsalter von 56 und 57 Jahren mit einer Spannweite von 26 bis 87 Jahren in der Placebo-Gruppe und einer Spannweite von 27 bis 92 Jahren in der Ibandronat-Gruppe. Tripathy et al. 2004 (6) legen ein Durchschnittsalter von 56 Jahren in der 20 mg-Ibandronat-Gruppe (Range: 30 bis 82 Jahre), 57 Jahren in der 50 mg-Ibandronat-Gruppe (Range: 29 bis 92 Jahre) und 57 Jahren in der Placebo-Gruppe (Range: 31 bis 83 Jahre) fest. Wardley et al. 2005 (9) betrachten zwei unterschiedliche Subgruppen, die im Wechsel zuerst in der Gemeinde und dann im Krankenhaus oder anders herum behandelt werden. Das Durchschnittsalter der beiden Gruppen ist sich mit 60 Jahren ähnlich in der ersten Subgruppe (Range: 37 bis 87 Jahre) und 59 Jahren in der zweiten Subgruppe (Range: 37 bis 76 Jahren). In der Studie von Clemons et al. 2006 (11) beträgt das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer 58 Jahre mit einer Spannweite von 35 bis 81 Jahren. Vogel et al. 2004 (7) berichten von einem Mittelwert von 60 Jahren bei allen Studienteilnehmenden, Kohno et al. 2004 (8) ermittelt ein medianes Alter von 53 Jahren in der Studienpopulation und Carteni et al. 2006 (10) gibt ein Durchschnittsalter von 58,6 Jahren in der Studienpopulation an. Yeh et al. 2014 (15) ermittelt einen Medianwert von 53,7 Jahren innerhalb der Studienpopulation.

Vier der inkludierten Studien geben keine Medianwerte im Hinblick auf das Alter der Studienteilnehmenden an (4/15): Lipton et al. 2000 (1), Cleeland et al. 2013 (12), Nelson et al. 2013 (13) und Barrett-Lee et al. 2013 (14).

6.1.3 Setting-Land und Studiendauer

Das Setting-Land der einzelnen durchgeführten Studien wird oftmals nicht angegeben. Nur in 6/15 der inkludierten Studien wird das Setting-Land erkenntlich gemacht. In den Vereinigten Staaten (Vogel et al. 2004 (7)), Japan (Kohno et al. 2004 (8)), Italien (Carteni et al. 2006 (10)) und Taiwan (Yeh et al. 2014 (15)) wurde jeweils eine Studie beschrieben. In England wurde sowohl eine randomisierte Studie, als auch die Durchführung von Interviews zur Ermittlung von Erfahrungen mit Bisphosphonattherapien abgeschlossen: Nelson et al. 2013 (13) und Barrett-Lee et al. 2013 (14). Die restlichen inkludierten Studien (9/15) haben keine Information diesbezüglich bereitgestellt: Lipton et al. 2000 (1), Berenson et al. 2001 (2), Body et al. 2003

(3), Rosen et al. 2004 (4), Body et al. 2004 (5), Tripathy et al. 2004 (6), Wardley et al. 2005 (9), Clemons et al. 2006 (11) und Cleeland et al. 2013 (12).

Die Studiendauer der inkludierten Forschungsarbeiten erweist sich ebenso wie die Studienpopulation als unterschiedlich, jedoch werden in 3/15 Studien eine Studiendauer von zwei Jahren (96 Wochen) erreicht: Lipton et al. 2000 (1), Barrett-Lee et al. 2013 (14) und Yeh et al. 2014 (15). Body et al. 2003 (3) geben keine genaue Studiendauer an. Der Untersuchungszeitraum soll bei mindestens 60 Wochen und maximal 96 Wochen liegen. Hier wird nur die mediane Studiendauer der beiden Ibandronat-Gruppen (18,1 Monate) und der Placebo-Gruppe (13,1 Monate) erwähnt. Ebenso wird in Body et al. 2004 (5) nur eine bevorzugte maximale Studiendauer von 96 Wochen angegeben mit einer Medianzeit von 69 Wochen in der Placebo-Gruppe und 79 Wochen in der Ibandronat-Gruppe. Gleiches gilt für Tripathy et al. 2004 (6) mit einer maximalen Studiendauer von 96 Wochen und einer Medianzeit von 69,7 Wochen in der Placebo-Gruppe, 72,3 Wochen in der 20 mg-Ibandronat-Gruppe und 73,3 Wochen in der 50 mg-Ibandronat-Gruppe. Cleeland et al. 2013 (12) geben lediglich nur eine mittlere Studiendauer von 17 Monaten in beiden Untersuchungsarmen an. Vogel et al. 2004 (7) weisen eine Studiendauer von sechs Monaten auf. Die Studie von Wardley et al. 2005 (9) lief über einen Zeitraum von neun Monaten. Die Studiendauer von Berenson et al. 2001 (2) beträgt zehn Monate. Rosen et al. 2004 (4) und Kohno et al. 2004 (8) geben eine Studiendauer von 12 Monaten an, dicht gefolgt von Carteni et al. 2006 (10) mit etwa 13 Monaten. Mit drei Monaten erweist sich die Studie von Clemons et al. 2006 (11) als kürzeste. Für Nelson et al. 2013 (13) wird keine Studiendauer angegeben, da es sich hierbei um durchgeführte Interviews handelt. Die maximale Länge der Interviews beträgt 52 Minuten mit einer Durchschnittslänge von 22 Minuten.

6.2 Inhalte der Studien

Da die vorliegende Arbeit die Wirksamkeit von Bisphosphonattherapien bei Brustkrebspatientinnen untersucht, wird im Folgenden zur Vereinfachung ausschließlich die Formulierung „Patientinnen“ oder „Studienteilnehmerinnen“ genutzt und der geringe Anteil an männlichen Studienteilnehmern vernachlässigt. Die *Tabelle 7: Vergleich der Bisphosphonattherapien* gibt zudem Aufschluss über die unterschiedlichen Interventionen, die für den Zeitraum der Studien durchgeführt wurden. Die Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit umfassen sowohl den Gebrauch von Studien jeglicher Studiendesigns, als auch die Nutzung von durchgeführten Interviews, sofern diese Ergebnisse zu Schmerzen und/ oder der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen unter Behandlung von Bisphosphonaten liefern. Nur eine von 15 inkludierten Studien (1/15) befasst sich mit den Ergebnissen eines Interviews (Nelson et al. 2013 (13)). Hier wurde der Eindruck der betroffenen Patientinnen mit metastati-

schem Brustkrebs verglichen, indem zwei gleich große Studienpopulationen zu ihren bisherigen Erfahrungen mit oraler oder intravenöser Verabreichung von Bisphosphonaten befragt wurden.

In 5/15 Studien wurde der Effekt von Bisphosphonaten im Vergleich zu einem Placebo gezeigt. Lipton et al. 2000 (1) setzt eine Behandlung mit 90 mg Pamidronat mit einem Placebo in Vergleich. Dabei werden beide Vorgänge als zweistündige Infusion, alle drei bis vier Wochen für insgesamt 24 Zyklen verabreicht. Teil der Untersuchung sind die Skelettmorbiditätsrate (SMR), sowie die Zeit bis zur ersten skelettalen Komplikation. Zudem sollen Informationen zum Schmerz-Score und der Lebensqualität bereitgestellt werden. Auch Body et al. 2003 (3) vergleicht die Abgabe von zwei Dosen Ibandronat (2 mg und 6 mg) mit einem Placebo. Hierbei werden 2 mg Ibandronat mittels intravenöser Bolusinjektion mit einer etwa zweistündigen intravenösen Infusion eines Placebos oder 6 mg Ibandronat mittels einer ein- bis zweistündigen Infusion mit einer intravenösen Bolusinjektion eines Placebos verglichen, um die Doppelblindheit zu erhalten. Die Vorgänge finden alle drei bis vier Wochen statt für mindestens 60 Wochen und maximal 96 Wochen. Gemessen wird ebenfalls die Anzahl der Skelettkomplikationen sowie der Schmerz-Score. Die Studie von Body et al. 2004 (5) vergleicht ebenfalls Ibandronat mit einem Placebo für einen Zeitraum von bis zu 96 Wochen. Allerdings sollen das Bisphosphonatpräparat (50 mg Ibandronat) und das Placebo einmal täglich oral eingenommen werden. Die gleiche Art von Intervention führen Tripathy et al. 2004 (6) durch, jedoch wird hier nicht nur die orale Einnahme von 50 mg Ibandronat mit einem Placebo verglichen, sondern ebenfalls 20 mg Ibandronat. Auch in dieser Studie wird die Skelett-Morbiditäts-Perioden-Rate als auch der Schmerz-Score untersucht. In einer Studie von Kohno et al. 2004 (8) erhalten die Patientinnen entweder 4 mg Zoledronsäure oder ein Placebo. Beide Vorgänge laufen als 15-minütige Infusion ab und finden jeweils einmal im Monat für ein Jahr statt. Dabei soll die SRE-Rate in den beiden Gruppen verglichen werden, sowie die Zeit bis zur ersten SRE und die Untersuchung der Schmerzwerte.

Einige Studien vergleichen zwei unterschiedliche Bisphosphonate um ihre Wirksamkeit zu vergleichen (3/15). Berenson et al. 2001 (2) vergleichen die Abgabe von insgesamt drei unterschiedlichen Dosen Zoledronsäure (0,4 mg, 2,0 mg und 4,0 mg) mit 90 mg Pamidronat. Das Bisphosphonat Pamidronat wird als zweistündige Infusion verabreicht, während sich alle drei Behandlungsgruppen von Zoledronsäure einer fünfminütigen Infusion unterziehen. Die Intervention findet alle vier Wochen für einen Zeitraum von bis zu zehn Monaten statt. Rosen et al. 2004 (4) vergleichen ebenfalls die Wirkung von Zoledronsäure mit Pamidronat, jedoch unterscheiden sich hier die abgegebenen Dosen der Zoledronsäure. Die Patientinnen erhalten entweder 4 mg oder 8 mg Zoledronsäure (15-minütige Infusion) und 90 mg Pamidronat (intravenöse zweistündige Infusion) alle drei bis vier Wochen für zwölf Monate. In den Ergebnissen

wird der Untersuchungsarm, der 8 mg Zoledronsäure erhalten sollte als 8/4 mg Zoledronsäure beschrieben, da im Laufe der Studie Bedenken über die Sicherheit der Abgabe von einer solch hohen Dosis aufkamen. Dies führte dazu, dass auch diese Patientinnen auf 4 mg Zoledronsäure umgesteuert sind, statt weiterhin 8 mg zu erhalten, um mögliche unerwünschte Effekte zu vermeiden. Eine andere Studie von Barrett-Lee et al. 2013 (14) vergleicht die Wirksamkeit von 4 mg Zoledronsäure (15-minütige, IV Infusion) alle vier Wochen mit der täglichen Einnahme von 50 mg Ibandronat. Untersucht werden unter anderem die Häufigkeit von skelettalen Ereignissen, sowie die Zeit bis zur ersten SRE, die Lebensqualität sowie den Schmerz-Score.

In einer Studie von Cleeland et al. 2013 (12) wird Zoledronsäure mit Denosumab, einem Osteoporosemedikament gegenübergestellt. Dabei erhalten die Patientinnen entweder 120 mg Denosumab (SK Injektion) oder ein Placebo (IV Infusion) oder 4 mg Zoledronsäure (IV Infusion) im Vergleich zu einem Placebo (SK Injektion). Das primär untersuchte Outcome dieser Studie ist die Analyse von Schmerzen.

Viele der herangezogenen Studien setzen Zoledronsäure ein (5/15). Doch nicht alle Studien setzen dieses in einen Vergleich mit anderen Bisphosphonaten oder Placebos. Alle Patientinnen in der Studie von Vogel et al. 2004 (7) erhalten 4 mg Zoledronsäure. Die 15-minütige, intravenöse Abgabe findet alle drei bis vier Wochen für insgesamt sechs Dosen statt. Dabei sollen unter anderem die Schmerzen und das *Quality of Life* der Betroffenen analysiert werden. Auch Wardley et al. 2005 (9) verabreichen den Studienteilnehmenden auf gleiche Art 4 mg Zoledronsäure. Hier wird jedoch die Abgabe in einem bestimmten Setting verglichen. Es soll aufgezeigt werden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Behandlungsort und der Wirksamkeit von Zoledronsäure gibt. Die Patientinnen erhalten alle drei bis vier Wochen ihre Behandlung für bis zu neun Monate entweder im Krankenhaus oder in einer gemeinschaftlichen Umgebung. Gemessen werden die Knochenschmerzen, ihre Lebensqualität, sowie ihr Leistungsstatus, als auch ihre Patientenzufriedenheit. In der Studie Carteni et al. 2006 (10) gehören zu den untersuchten Outcomes der Anteil an Patientinnen mit mindestens einer SRE, die Zeit bis zur ersten SRE, die SMR sowie der Schmerz-Score und die Lebensqualität. Alle Patientinnen erhalten 4 mg Zoledronsäure mittels 15-minütiger Infusion, jedoch wird hier je nach Behandlungszeitpunkt (in drei- oder vierwöchigen Abständen) in Gruppen aufgeteilt.

In einer Studie (Clemons et al. 2006 (11)) sollen Patientinnen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen ihre bisherige Behandlung mit Pamidronat oder Clodronat absetzen und auf die Behandlung mit 4 mg Zoledronsäure umsteigen. Auch hier dauert die Infusion 15 Minuten und der palliative Nutzen von Zoledronsäure gemessen an SREs, Schmerz-Score und Lebensqua-

lität soll verdeutlicht werden. Letztlich bewertet die Studie von Yeh et al. 2014 (15) die Schmerzen der Betroffenen unter der Behandlung von 4 mg Zoledronsäure mittels monatlicher, intravenöser Abgabe über einen Zeitraum von 24 Monaten.

6.3 Anzahl und Häufigkeit von Skelettkomplikationen

Die Skelettmorbiditätsrate SMR beschreibt die Anzahl der Skelettkomplikationen einer Patientin während der Beobachtungszeit. Lipton et al. 2000 (1) stellen die Wirksamkeit von Pamidronat und einem Placebo gegenüber. Patientinnen, die Pamidronat erhielten, hatten während des Beobachtungszeitraums von zwei Jahren 2,4 Skelettkomplikationen. Dieser Wert war in der Placebo-Gruppe höher (SMR = 3,7). Insgesamt hatten aus der 90 mg Pamidronat-Gruppe nur 51 Prozent der Patientinnen eine Skelettkomplikation, während 64 Prozent der Patientinnen aus der Placebo-Gruppe eine SRE erlitten. Auch der Eintritt der ersten Skelettkomplikation konnte durch die Einnahme von Pamidronat um nahezu ein halbes Jahr weiter hinausgezögert werden. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Anzahl von Skelettkomplikationen in der Pamidronat-Gruppe um 35 Prozent geringer ausfällt als in der Placebo-Gruppe. Berenson et al. 2001 (2) berichten von Ergebnissen zurückgehend auf insgesamt vier Gruppen: Drei erhalten unterschiedliche Dosen Zoledronsäure während eine Gruppe Pamidronat erhält. Am Ende der Studie hatte weniger als die Hälfte aller Patientinnen der Untersuchungsgruppen eine SRE. Aus der 90 mg Pamidronat-Gruppe wiesen 30 Prozent der Patientinnen mindestens eine SRE sowie 21 Prozent pathologische Frakturen auf. Vier Prozent der Patientinnen aus dieser Gruppe mussten sich einer Operation an den Knochen unterziehen. Aus der 0,4 mg Zoledronsäure-Gruppe hatten 46 Prozent der Patientinnen mindestens eine SRE und 26 Prozent pathologische Frakturen. Sieben Prozent der Patientinnen aus dieser Gruppe mussten eine Operation an den Knochen vornehmen lassen. Aus der 2,0 mg Zoledronsäure-Gruppe hatten 35 Prozent der Patientinnen mindestens eine SRE und 22 Prozent pathologische Frakturen. Drei Prozent der Patientinnen aus dieser Gruppe mussten sich einer Operation an den Knochen unterziehen. Aus der 4,0 mg Zoledronsäure-Gruppe hatten 33 Prozent der Patientinnen mindestens eine SRE und 21 Prozent pathologische Frakturen. 4 Prozent der Patientinnen aus dieser Gruppe mussten sich einer Operation an den Knochen unterziehen. 2,0 mg und 4,0 mg Zoledronsäure, zeigen ähnlich wie 90 mg Pamidronat bessere Werte als 0,4 mg Zoledronsäure. In der Studie von Body et al. 2003 (3) wird die mittlere Anzahl neuer Knochenereignisse bekannt gegeben. Die Patientinnen erhalten 2 mg Ibandronat, 6 mg Ibandronat oder ein Placebo. In der 2 mg Ibandronat-Gruppe liegt die mittlere Anzahl der SREs bei 4,24 Ereignissen pro Patientin während des Beobachtungszeitraums und bei 38 Prozent der Patientinnen traten keine neuen SREs auf. Dabei liegt die mediane Zeit bis zum ersten SRE bei 44,6 Wochen. In der 6 mg Ibandronat-Gruppe liegt die mittlere Anzahl der SREs bei 2,65 Ereignissen pro Pati-

entin und bei 49 Prozent der Patientinnen traten keine neuen SREs auf. Dabei liegt die mediane Zeit bis zum ersten SRE bei 50,6 Wochen. In der Placebo-Gruppe liegt die mittlere Anzahl der SREs bei 3,64 Ereignissen pro Patientin und bei 38 Prozent der Patientinnen traten keine neuen SREs auf. Dabei liegt die mediane Zeit bis zum ersten SRE bei 33,1 Wochen.

Es lässt sich daher festhalten, dass eine höhere Dosis Ibandronat die durchschnittliche Zeit bis zu Eintreten einer Skelettkomplikation hinauszögert und ihr Vorkommen im Allgemeinen verringert. In diesem Zusammenhang nahmen Rosen et al. 2004 (4) einen Vergleich zwischen der Einnahme von 4 mg Zoledronsäure und 90 mg Pamidronat vor und beobachteten in den Untersuchungsgruppen einen gravierenden Effekt im Hinblick auf die mediane Zeit bis zum ersten SRE. Während die durchschnittliche Zeit bis zum ersten Knochenereignis bei lediglich 174 Tagen in der 90 mg Pamidronat-Gruppe lag, doppelte sich in etwa der Wert in der 4 mg Zoledronsäure-Gruppe und die Patientinnen erlitten dort im Durchschnitt das erste skelettale Ereignis erst nach 310 Tagen. Auch der Mittelwert der jährlichen Inzidenz von Skelett-Ereignissen fiel mit 1,2 Ereignissen pro Jahr deutlich besser in der 4 mg Zoledronsäure-Gruppe als in der 90 mg Pamidronat-Gruppe (2,4 Ereignisse pro Jahr). Ein ähnliches Ergebnis stellte sich auch bei Body et al. 2004 (5) dar, wo jedoch 50 mg Ibandronat mit einem Placebo gegenübergestellt wurde. Die mittlere Skelett-Morbiditäts-Perioden-Rate für alle neuen Knochenereignisse war in der 50 mg Ibandronat-Gruppe signifikant reduziert. Der Anteil an Patientinnen, die mit Ibandronat behandelt wurden und dennoch ein Knochenereignis erlitten, lag bei 45,3 Prozent. Für Patientinnen aus der Placebo-Gruppe lag dieser Wert bei 52,2 Prozent. Auch konnte die mittlere Zeit bis zum ersten Knochenereignis abermals hinausgezögert werden und lag bei 90,3 Wochen in der 50 mg Ibandronat-Gruppe und bei nur 64,9 Wochen in der Placebo-Gruppe. Patientinnen, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, erlitten auch weniger Knochenereignisse. Pro Patientin traten in der Ibandronat-Gruppe etwa 1,15 skelettale Ereignisse auf. In der Placebo-Gruppe waren es jedoch 1,85 Ereignisse pro Patientin. In der Studie von Tripathy et al. 2004 (6) wird ebenfalls der Einfluss von Ibandronat mit einem Placebo verglichen. Die Patientinnen erhalten entweder 20 mg oder 50 mg Ibandronat oder das Placebo. Verglichen mit dem Placebo, reduzieren beide Dosen Ibandronat signifikant die mittlere Anzahl von neuen Knochenereignissen. Patientinnen, die ein Placebo erhalten, erleiden durchschnittlich 2,23 skelettale Ereignisse. Patientinnen, die 20 mg Ibandronat bekommen, erleben nur 1,36 Ereignisse und Patientinnen, die 50 mg Ibandronat verabreicht bekommen, in etwa gleich so viele (1,43 Ereignisse im Durchschnitt). Die mediane Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis war in den beiden Ibandronat-Gruppen höher (20 mg: 76 Wochen; 50 mg: 54 Wochen) als in der Placebo-Gruppe (48 Wochen). Zudem wies auch ein höherer Anteil der Patientinnen ein SRE auf, insofern sie das Placebo erhielten (61,5 Prozent). Für 20 mg und 50 mg Ibandronat liegen die prozentualen Werte bei 46,5 Prozent und 52 Prozent. In der Studie von Kohno et al. 2004 (8) wurde abermals 4 mg Zoledronsäure mit einem Placebo verglichen und es konnte

eine Reduzierung der SRE-Rate um 39 Prozent in der 4 mg Zoledronsäure-Gruppe festgestellt werden. Im Vergleich zum Placebo reduziert Zoledronsäure das Risiko einer Skelettkomplikation um 41 Prozent. Neunundvierzigkommasechs Prozent der Patientinnen, die mit dem Placebo behandelt werden, erleiden eine oder mehrere SRE. In der 4 mg Zoledronsäure-Gruppe handelt es sich um lediglich 29,8 Prozent der Patienten. Barrett-Lee et al. 2013 (14) vergleichen 4 mg Zoledronsäure und 50 mg Ibandronsäure. Beide Bisphosphonate zeigen einen ähnlichen Effekt. Die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis liegt bei 99 Wochen in der Zoledronsäure-Gruppe und bei 97 Wochen in der Ibandronsäure-Gruppe.

Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass 7/15 Studien keine eindeutigen Informationen zu Skelett ereignissen im Allgemeinen ergaben: Vogel et al. 2004 (7), Wardley et al. 2005 (9), Carteni et al. 2006 (10), Clemons et al. 2006 (11), Cleeland et al. 2013 (12), Nelson et al. 2013 (13) und Yeh et al. 2014 (15).

6.4 Lebensqualität

Lipton et al. 2000 (1) berichten über eine Verschlechterung der Lebensqualität in beiden Untersuchungsgruppen. Dennoch bleibt festzuhalten, dass in der Gruppe, in welcher Pamidronat und kein Placebo verordnet wurde, insgesamt bessere Ergebnisse zu beobachten sind. In der Studie von Berenson et al. 2001 (2) wurden in der 0,4 mg Zoledronsäure-Gruppe ein verbesserter Leistungsstatus von gerade 8 Prozent und in der 90 mg Pamidronat-Gruppe von lediglich 13 Prozent ermittelt. Beide Daten erwiesen sich laut Studie jedoch als statistisch nicht signifikant. Auffälliger sind die zu beobachtenden Werte in den 2,0 mg und 4,0 mg Zoledronsäure-Gruppen, die bei 28 Prozent und 24 Prozent liegen und auf eine verbesserte Lebensqualität schließen lassen. Vogel et al. 2004 (7) berichten über verbesserte mittlere Werte im Hinblick auf das körperliche Befinden der Patientinnen nach Abgabe von 4 mg Zoledronsäure. Gemessen wurde das physische, funktionelle, emotionale und soziale Wohlbefinden und zeigte bei jedem Infusionsbesuch nach der Aufnahme des Bisphosphonats eine Verbesserung zur Ausgangsposition. Es stellten sich ebenfalls verbesserte Werte für das emotionale Wohlbefinden im Vergleich zur Ausgangssituation heraus. Wardley et al. 2005 (9) beschreiben den positiven Effekt von 4 mg Zoledronsäure im Hinblick auf die Beeinträchtigung der Lebensfreude und der Störung des Schlafs im Vergleich zum Ausgangswert. Sechsendvierzig Prozent der Patientinnen berichten unter der Behandlung mit Zoledronsäure von einem verbesserten Gesundheitszustand. Insgesamt gab es eine signifikante Zunahme der Mittelwerte für die körperliche Leistungsfähigkeit um sechs Prozent, für das emotionale Wohlbefinden um acht Prozent und das soziale Wohlbefinden um sieben Prozent. Carteni et al. 2006 (10) beobachten hingegen keine Veränderung im Hinblick auf die Lebensqualität ihrer Patientinnen, die 4 mg Zoledronsäure alle drei oder vier Wochen verabreicht bekommen. In der Studie von Clemons

et al. 2006 (11) ist die Erkrankung der Patientinnen zwar fortgeschritten, jedoch hat die Einnahme von 4 mg Zoledronsäure dazu geführt, dass sich die allgemeine Lebensqualität der Patienten während des Studienzeitraums nicht verschlechterte.

9/15 Studien geben keine eindeutigen Informationen zur Lebensqualität im Allgemeinen: Body et al. 2003 (3), Rosen et al. 2004 (4), Body et al. 2004 (5), Tripathy et al. 2004 (6), Kohno et al. 2004 (8), Cleeland et al. 2013 (12), Nelson et al. 2013 (13), Barrett-Lee et al. 2013 (14) und Yeh et al. 2014 (15).

6.5 Schmerzen

Lipton et al. 2000 (1) beschreiben eine Abnahme der mittleren Schmerzwerte in der Pamidronat-Gruppe und eine Zunahme der mittleren Schmerzwerte in der Placebo-Gruppe. Nur 40 Prozent der Patientinnen, die Pamidronat erhielten, erlitten einen Anstieg ihrer Schmerzen in der Studienzeit, während 52 Prozent der Patientinnen aus der Placebo-Gruppe über einen deutlichen Schmerzanstieg plagten. Berenson et al. 2001 (2) beschreiben den Schmerz-Score von vier Untersuchungsgruppen zu Studienbeginn und Studienende. Die Studienteilnehmerinnen sollten anhand eines Fragebogens ihren Schmerzwert bei jedem Behandlungsbesuch anhand einer Skala von 1 bis 10 bewerten. Patientinnen, die 0,4 mg Zoledronsäure erhielten, hatten einen Schmerz-Score von 3,8 als sie der Studie beitraten und 3,5 als sie die Studie beendeten (-0,3). Patientinnen, die 2,0 mg Zoledronsäure erhielten, hatten einen Schmerz-Score von 3,4 als sie der Studie beitraten und 2,9 als sie die Studie beendeten. Patientinnen, die 4,0 mg Zoledronsäure erhielten hatten einen Schmerz-Score von 3,7 als sie der Studie beitraten, welcher auf 3,0 (-0,7) herabsank als sie die Studie beendeten. Patientinnen, die 90 mg Pamidronat erhielten hatten einen Schmerz-Score von 3,2 als sie der Studie beitraten und 3,1 (-0,1) als sie die Studie beendeten. Die größte Abnahme fand somit bei den Patientinnen statt, die mit 4,0 mg Zoledronsäure behandelt wurden (-0,7), gefolgt von der Patientinnen-Gruppe, die 2,0 mg Zoledronsäure erhielt (-0,5). Die geringste Schmerzabnahme erfolgte in der Pamidronatgruppe, was darauf schließen lässt, dass 2,0 mg und 4,0 mg Zoledronsäure im Hinblick auf Schmerzen als effektiver einzuschätzen sind und zu einer höheren mittleren Abnahme des Schmerz-Scores führen als die Verwendung von 90 mg Pamidronat. Die Patientinnen aus der 6 mg Ibandronat-Gruppe in der Studie von Body et al. 2003 (3) zeigen im Vergleich zur Behandlung mit nur 2 mg Ibandronat oder einem Placebo einen verbesserten Knochenschmerz-Score und einen rapiden Abfall der Schmerzen auf. Tripathy et al. 2004 (6) beobachteten einen geringeren Knochenschmerz-Score in beiden Ibandronat-Gruppen im Gegensatz zur Placebo-Gruppe während des gesamten Behandlungszeitraums. Auch verwenden Patientinnen aus der Placebo-Gruppe durchschnittlich mehr Analgetika, was darauf schließen lässt, dass die Schmerzen in dieser Gruppe möglicherweise stärker waren, als für

die Patientinnen, die 20 mg oder 50 mg Ibandronat erhalten. 75 Prozent der Patientinnen aus der Studie von Vogel et al. 2004 (7) berichten vor ihrer Behandlung mit 4 mg Zoledronsäure von Schmerzen. Nach jedem Behandlungsbesuch zeigte sich für die Betroffenen eine statistisch signifikante Abnahme der mittleren Schmerzwerte. Bei mindestens vier von sechs Visiten konnte eine Reduktion des Schmerz-Scores im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Kohno et al. 2004 (8) beschreiben zwei Untersuchungsgruppen: Sieben Studienteilnehmende, die mit 4 mg Zoledronsäure behandelt werden, berichten von Grad 3 Knochenschmerzen. Die Studienteilnehmer, die mit Placebo behandelt werden haben vermehrt stärkere Schmerzen. Insgesamt 23 Patientinnen wiesen Grad 3 und 4 an Knochenschmerzen auf. Kohno et al. 2004 (8) beschreiben in ihrer Publikation allerdings nicht, inwiefern die Knochenschmerzen in Grade definiert werden. Daher wird davon ausgegangen, dass Grad 4 einen höheren Schmerzgrad darstellt als Grad 3. In dieser Studie wird eine kontinuierliche Reduzierung der Schmerzwerte für die Zoledronsäure-Gruppe beobachtet, während es keine Hinweise auf eine Veränderung der mittleren Schmerzwerte innerhalb der Placebo-Gruppe gab. Wardley et al. 2005 (9) beschreiben den positiven Effekt von 4 mg Zoledronsäure auf jegliche Art von Schmerzen der Patientinnen (stärkste oder durchschnittliche) im Vergleich zum Ausgangswert. Zudem wird eine Verbesserung der Störung der allgemeinen Aktivität, der Fähigkeit zu gehen sowie normale Arbeiten zu verrichten, beobachtet. Carteni et al. 2006 (10) stellen innerhalb ihrer Untersuchungen bei den Studienteilnehmenden, die 4 mg Zoledronsäure erhalten, eine Reduzierung des mittleren Schmerz-Scores von 3,3 zu Studienbeginn auf 2,6 (-0,7) zu Studienende fest. Dabei hat insgesamt hat mehr als die Hälfte der Patientinnen eine Reduzierung des Schmerz-Scores erlebt (58 Prozent). Neunzehn Prozent berichten über keine Veränderung und 23 Prozent berichten über eine Zunahme ihrer Schmerzen. Dennoch hat die Verwendung von Analgetika zur Schmerzlinderung bei 37 Prozent der Patientinnen abgenommen. Clemons et al. 2006 (11) konnten eine statistisch signifikante Verringerung der Anzahl von Schmerzstellen der Studienteilnehmerinnen im Vergleich zum Status vor der Einnahme von 4 mg Zoledronsäure feststellen. Die Studie von Cleeland et al. 2013 (12) zeigt keine Überlegenheit von Zoledronsäure im Gegensatz zu Denosumab. Beide Substanzen führen zu einem mittleren Wert der stärksten Schmerzen von 1,4 bei allen Patientinnen. In den Interviews von Nelson et al. 2013 (13) berichten einige Teilnehmerinnen von unerträglichen Schmerzen aufgrund ihrer Erkrankung zu Beginn der Therapie. Diese hätten jedoch seit Beginn der Behandlung mit Bisphosphonaten signifikant abgenommen. In der Studie von Yeh et al. 2014 (15) nehmen die Patientinnen eine Selbsteinschätzung im Hinblick auf eine Schmerzlinderung während ihrer Therapie mit 4 mg Zoledronsäure vor. Der Schmerz-Score nimmt im Verlauf der Studie signifikant ab.

3/15 Studien geben keine eindeutigen Informationen zu Schmerzen im Allgemeinen: Rosen et al. 2004 (4), Body et al. 2004 (5) und Barrett-Lee et al. 2013 (14).

6.6 Überleben

Lipton et al. 2000 (1) beobachteten eine mediane Überlebenszeit von 19,8 Monaten in der Studienpopulation, die 90 mg Pamidronat erhielten. Dies stellt im Vergleich zur Patientengruppe, die mit einem Placebo behandelt wurden, insgesamt eine längere Überlebenszeit von zwei Monaten dar. Eine explorative Subgruppen-Analyse aller Patientinnen, die 50 Jahre oder jünger waren, zeigte ebenfalls eine längere Überlebenszeit in der Pamidronat-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dabei liegt der mediane Schätzwert der Pamidronat-Gruppe bei 24,6 Monaten und liegt damit deutlich höher als bei Patientinnen, die mit Placebo behandelt wurden. Hier liegt der mediane Schätzwert lediglich bei 15,7 Monaten. Eine weitere Studie von Barrett-Lee et al. 2013 (14) vergleicht die Einnahme von 4 mg Zoledronsäure mit der Verabreichung von 50 mg Ibandronsäure. Beide Bisphosphonate zeigen einen ähnlichen Effekt. Das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben der Patientinnen in der Zoledronsäure-Gruppe liegt bei 53 Prozent sowie bei 54 Prozent in der Ibandronsäure-Gruppe.

13/15 Studien geben keine eindeutigen Informationen zu Überlebenschancen im Allgemeinen: Berenson et al. 2001 (2), Body et al. 2003 (3), Rosen et al. 2004 (4), Body et al. 2004 (5), Tripathy et al. 2004 (6), Vogel et al. 2004 (7), Kohno et al. 2004 (8), Wardley et al. 2005 (9), Carteni et al. 2006 (10), Clemons et al. 2006 (11), Cleeland et al. 2013 (12), Nelson et al. 2013 (13) und Yeh et al. 2014 (15).

6.7 Bewertung der Qualität der Studien

Die Auswertung der Ergebnisse hat einige Herausforderungen bereitgestellt. Obwohl insgesamt von allen Studien der Effekt einer Bisphosphonattherapie aufgezeigt wurde sowie die innerhalb dieser Arbeit ausgewählten Parameter hinsichtlich dessen Wirkung verdeutlicht werden konnten, erweisen sich die ermittelnden Ergebnisse im Großen und Ganzen als heterogen. Die Studien befassen sich entweder mit dem Vergleich einer Bisphosphonattherapie und einem Placebo, einem Bisphosphonat mit einem anderen Bisphosphonat, einem Bisphosphonat und einem anderen Medikament oder der Wirkung eines Bisphosphonats allein. Zudem unterscheiden sich auch die eingesetzten Dosierungen und Arten der Verabreichung der Bisphosphonattherapien sowie die Studiendauer und Anzahl der Studienteilnehmenden. Dies resultiert in uneindeutigen Ergebnissen, welche zwar auf einen ähnlichen Effekt verweisen, jedoch kein einheitliches Schema vorweisen können. Dies ist vor allem auch darauf zurückzuführen, dass einige Studien ihre Ergebnisse auf konkrete Zahlen beziehen, während andere die Wirksamkeit lediglich wörtlich beschreiben.

Zudem werden generelle Schlussfolgerungen durch den Umstand erschwert, dass es innerhalb der Studienteilnehmer vermehrt zum Abbruch kam (siehe *Tabelle Nr. 7 Vergleich der*

Bisphosphonattherapien). Die Abbruchquoten der Teilnehmenden verringern die Repräsentativität der Studienpopulation der jeweiligen Studien. Nur geringe Anteile der Studienpopulationen haben die einzelnen Interventionen bis zum Schluss abgeschlossen. Im Folgenden wird die Anzahl bzw. der Anteil an Patientinnen, welche die Studien beendet haben, nochmals dargestellt. Dabei können zum einen Prozentwerte und zum anderen ganze Zahlen dargestellt werden, da sie aus den jeweiligen Studien entnommen werden und diese ihre Abbruchquoten unterschiedlich darstellen:

1. Lipton et al. 2000: n = 751, davon haben n = 215 die Studie abgeschlossen
2. Berenson et al. 2001: n = 280, davon haben 71 Prozent bis 76 Prozent bzw. 82 Prozent die Studie abgeschlossen
3. Body et al. 2003: n = 466, davon haben n = 283 bzw. 53 Prozent 60 Wochen der Studie abgeschlossen, n = 187 bzw. 40 Prozent haben 96 Wochen der Studie abgeschlossen
4. Rosen et al. 2004: n = 1130, davon haben 60 Prozent die Studie abgeschlossen
5. Body et al. 2004: n = 564, davon haben 42 Prozent die Studie abgeschlossen
6. Tripathy et al. 2004: n = 435, davon haben n = 172 die Studie abgeschlossen
7. Vogel et al. 2004: n = 638, davon haben n = 472 die Studie abgeschlossen
8. Kohno et al. 2004: n = 228, davon haben 67 Prozent die Studie abgeschlossen
9. Wardley et al. 2005: n = 101, davon haben n = 84 die Studie abgeschlossen
10. Carteni et al. 2006: n = 312, davon haben n = 195 die Studie abgeschlossen
14. Barrett-Lee et al. 2013: n = 1.404, davon haben n = 574 die Studie abgeschlossen
15. Yeh et al. 2014: n = 366, davon haben n = 153 die Studie abgeschlossen

In der Studie von Clemons et al. 2006 (11): n = 31, Cleeland et al. 2013 (12): n = 2.046 und Nelson et al. 2013 (13): n = 42 gab es zum Studienabbruch keine Angaben. Die Abbruchquoten lassen darauf schließen, dass die Studienqualität optimiert werden kann, um bessere Werte zu erreichen. Zudem wurden einige Studien inkludiert, obwohl es sich bei der Stichprobenpopulation nicht ausschließlich um Frauen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen handelte. Der geringe Anteil an Männern oder anderen Erkrankten musste zur Vereinfachung der Ergebnisse vernachlässigt werden. Nach dem Jahr 2014 konnten keine neueren Studien gefunden werden, welches auch die Aktualität der Ergebnisse nur eingeschränkt gewährleistet. Alle dargestellten Ergebnisse wurden anhand der herausgefilterten Informationen aus *Tabelle*

8: *Wirksamkeit der Bisphosphonattherapien im Hinblick auf SREs, eine verbesserte Lebensqualität, Schmerzen und Überlebenschancen* herbeigeführt.

6.8 Schlussfolgerungen

Alle Studien, die für die vorliegende Arbeit inkludiert wurden, zeigen mindestens bezüglich eines Parameters eine Wirkung. Es ist jedoch zu erwähnen, dass die begrenzte Studienanzahl kein Abbild der Gesamtheit darstellen kann und eine Repräsentativität damit ausgeschlossen wird. Ausgehend von den Ergebnissen der Studien ist jedoch deutlich zu erkennen, dass verschiedene Arten von Bisphosphonaten sowie auch verschiedene Darreichungsformen derer, helfen können, die Auswirkungen von Metastasierungen bei Brustkrebspatientinnen nachhaltig zu beeinflussen. Der Einsatz von Pamidronat, Ibandronat und Zoledronsäure hat die *Anzahl und Häufigkeit von skelettbezogenen Ereignissen und Komplikationen* beeinflussen können. Es wurde gezeigt, dass Patientinnen, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, erst deutlich später ihre erste Skelettkomplikation entwickelten. Zudem sind diese auch in der Gesamtheit weniger aufgetreten als bei Patientinnen, die mit Placebos oder anderen Medikamenten behandelt wurden. Ferner konnte mit der Einnahme dieser Bisphosphonate ein positiver Effekt im Hinblick auf Schmerzempfinden und Entstehung von *Schmerzen* beobachtet werden. Die Studienanalyse kam zu dem Ergebnis, dass Patientinnen, die mit Bisphosphonaten behandelt werden, weniger gravierende Schmerzen als Patientinnen, die mit einem Placebo oder einem anderen Medikament behandelt werden, entwickeln. Weiterhin wurde gezeigt, dass eine Therapie mit Pamidronat und Zoledronsäure in eine *verbesserte Lebensqualität* der Betroffenen resultieren kann. Die Studienanalyse ergab, dass Erkrankte, die eine derartige Therapie wahrnehmen, in Anbetracht der Umstände vergleichsweise ihren Alltag besser bewältigen konnten. Eine relative Schmerzbefreiung führt dazu, dass Patientinnen und Patienten allgemein aktiver sind und alltägliche Aufgaben bewältigen können, ohne stark eingeschränkt zu sein. Dies trägt zu einem verbesserten Leistungsstatus bei und begünstigt die Lebenslust einzelner Individuen. Im Hinblick auf verbesserte Überlebenschancen sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Barrett-Lee et al. 2013 (14) haben zwei unterschiedliche Bisphosphonate gegenübergestellt. Beide Therapieformen haben einen ähnlichen Effekt bezüglich des Kriteriums *Überleben* aufgezeigt. Jedoch besteht kein Vergleich zu einem Placebo, um eindeutig vorzuweisen, dass die Einnahme eines Bisphosphonats bei einer Krebserkrankung mit fortgeschrittener Metastasierung einen eindeutigen Effekt im Hinblick aufs *Überleben* zeigt. Innerhalb der 15 inkludierten Studien haben lediglich Lipton et al. 2000 (1) ein konkretes Ergebnis für verbesserte Lebenschancen aufzeigen können. In dieser Studie haben die Patientinnen mit der Einnahme von Pamidronat deutlich länger überlebt als Patientinnen, die lediglich mit einem Placebo behandelt wurden.

7 Diskussion

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche im Hinblick auf die Wirksamkeit von Bisphosphonattherapien diskutiert. Folglich wird auf die Probleme und Herausforderungen der Analyse eingegangen. Anschließend werden zu berücksichtigende Limitationen beleuchtet.

7.1 Inhaltsdiskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effektivität von Bisphosphonattherapien für Brustkrebspatientinnen und den Folgen ihrer Erkrankung zu ermitteln. Die durchgeführte systematische Literaturrecherche sollte anhand der inkludierten Studien einen Überblick über die Wirksamkeit von Bisphosphonaten schaffen. Um die Wirksamkeit der Bisphosphonattherapien zu evaluieren, wurden vier Parameter festgelegt: *Anzahl der skelettalen Ereignisse*, *Lebensqualität*, *Schmerzen* und *Überleben*. Die Ergebnisse aller inkludierten Studien konnten von einem Effekt von mindestens einem Parameter berichten. Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten im Hinblick auf Brustkrebserkrankungen und daraus folgenden Schmerzen oder Metastasierung sowie Einschränkungen der Lebensqualität kann daher nicht ganz eindeutig bestimmt werden. Es bleibt einzuschätzen, inwieweit die Informationen der inkludierten Studien als repräsentativ eingestuft werden können, da nicht alle Studienteilnehmerinnen die jeweiligen Interventionen bis zum Schluss absolviert haben. Viele Betroffene haben ihre Behandlungen inmitten des Prozesses abgebrochen und es wird nicht genau erörtert auf welchen Grund dies zurückzuführen ist. Möglicherweise mussten die einzelnen Therapieformen aufgrund von einsetzenden Nebenwirkungen während der Dauer der Behandlung bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkungen frühzeitig beendet werden. Grundsätzlich gelten Bisphosphonate als gut verträgliche Medikamente. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass ein entsprechender Anteil an Patientinnen die Substanzen nicht vertragen haben und hieraus die hohen Abbruchquoten resultieren. Ebenfalls ist es möglich, dass die betroffenen Personen bereits an den schweren Folgen ihrer Krebserkrankung so stark litten, dass eine weitere Behandlung nicht mehr sinnvoll war oder die Überlebenschancen der Erkrankten zu gering waren. Ebenfalls konnten keine Langzeitergebnisse ermittelt werden, die eine deutliche und vor allem dauerhafte Verbesserung der einzelnen Faktoren durch den Einsatz von Bisphosphonaten belegen. Bei den Ergebnissen bezüglich Schmerzen und der Lebensqualität handelt es sich um die subjektive Wahrnehmung des Individuums. Somit muss hier in Betracht gezogen werden, dass nicht auf alle Betroffenen Brustkrebserkrankten mit Knochenmetastasen zu schließen ist. Hinsichtlich des Tatbestands, dass sich die meisten Frauen im fortgeschrittenen Brustkrebsstadium befinden, wird nicht aus-

geschlossen, dass eventuell mehr informationsbringende Teilnehmende die Teilnahme verweigerten. Es ist möglich, dass es ihnen an Motivation und Lebenslust mangelt und sie sich nicht im Stande fühlten, weitere Behandlungen durchzuführen.

7.2 Probleme und Herausforderungen

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Bisphosphonaten als positiv einzuschätzende Therapieform für Patientinnen mit Brustkrebs eingestuft wird. Es stellt sich jedoch die Frage, welches Bisphosphonat als besonders wirksam gilt. Hier müssen die übernehmenden Ärztinnen und Ärzte womöglich individuell entscheiden, welches Bisphosphonat in welcher Dosierung und für welchen Zeitraum verabreicht werden soll. Wie bereits im Abschnitt des *theoretischen Hintergrundes* erläutert wurde, ist die Aufnahme und Verarbeitung einzelner Bisphosphonate im Körper von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Somit erfordert die Durchführung der Therapie eine zuverlässige Einschätzung der Ärztin oder des Arztes welche Bisphosphonattherapie für die Patientin oder dem Patienten geeignet ist. Außerdem bedarf es vor allem einer strengen Überwachung, um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden oder umgehend zu behandeln.

7.3 Limitationen

Der Grundgedanke für die Erarbeitung der vorliegenden Arbeit beinhaltete zum einen die systematische Literaturrecherche sowie zum anderen die Durchführung eines Interviews mit einer Person, die aktuell eine Bisphosphonattherapie erhält. Allerdings musste das Interview abgesagt werden, da nicht alle Einschlusskriterien erfüllt wurden und die gewonnenen Informationen für den Kern dieser Arbeit nicht für sinnvoll beurteilt wurden.

Obwohl Studien im weltweiten Raum untersucht wurden, konnten keine Studien gefunden werden, die in Deutschland durchgeführt wurden. Ebenfalls wurden keine Ergebnisse im deutschen Sprachraum veröffentlicht, da es sich bei den Setting-Ländern um die Vereinigten Staaten, Japan, Italien, Taiwan und England handelte. In einigen der herangezogenen Studien blieb die Nennung des Setting-Landes aus. Somit konnte keine Information in der deutschen Sprache erfasst werden. Jede Studie, die als relevant einzuschätzen war, wurde zunächst mit der Hilfe des Abstracts übersetzt und gescreent. Anschließend wurden die 15 inkludierten Studien im Detail betrachtet und für die Erarbeitung der Ergebnisse ebenfalls übersetzt. Daher musste genügend Zeit für die Übersetzung der Studien und die Einschätzung der Relevanz der daraus verwendbaren Daten und Informationen eingeplant werden.

Ebenfalls beeinträchtigend für die Informationsbeschaffung der vorliegenden Arbeit war der Kostenfaktor einiger Studien. Etliche Portale, die womöglich passende Studien und Statistiken beinhalteten, waren nur durch eine kostenpflichtige Mitgliedschaft einsehbar. Dadurch waren

viele Studien nicht zugänglich, die möglicherweise entsprechend wichtige Informationen für diese Arbeit eingebracht hätten. Besonders im Hinblick auf Überlebenschancen stellten sich die Ergebnisse, die alleinig aus PubMed gewonnen werden konnten, als unzureichend dar.

Durch die Unterschiedlichkeit der Studien, das Setting-Land sowie Festlegung des verwendeten Bisphosphonats, kann schlussendlich keine allgemeine Aussage über ein bestimmtes Bisphosphonat und dessen Wirkung in der Therapie von Brustkrebspatientinnen gemacht werden. Dies führt ebenfalls zu einer Einschränkung der Repräsentativität, ist dennoch ein bedeutendes Ergebnis der vorliegenden Arbeit.

8 Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit untersucht die Ergebnisse von Studien im Hinblick auf die Wirksamkeit von Bisphosphonattherapien bei Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen und den daraus folgenden Schmerzen. Die Ergebnisse zeigen, dass der Einsatz von unterschiedlichen Bisphosphonaten als adjuvante Methode in der Krebstherapie äußerst sinnvoll sein kann. Es konnten positive Ergebnisse aufgezeigt werden, wie beispielsweise die Verbesserung von Schmerzen bei Brustkrebspatientinnen. Zudem haben die Studien verdeutlicht, dass die Einnahme von Bisphosphonaten bei Patientinnen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen eine Hinauszögerung, eine Verzögerung und/oder Verringerung der skelettalen Ereignisse und weiterer Metastasierung herbeiführen können. Ebenso berichteten Patientinnen teilweise von einer verbesserten Lebensqualität nach Beginn ihrer Bisphosphonattherapie. Die Ergebnisse im Hinblick auf ein Überleben waren nur begrenzt verfügbar. Somit konnte kein Überblick über ein Gesamtüberleben der Betroffenen oder ein progressionsfreies Überleben trotz Erkrankung geschaffen werden. Die ermittelten Studien zeigen die Verwendung von unterschiedlichen Bisphosphonattherapien auf unterschiedliche Weise. Somit resultiert ein uneinheitliches Ergebnis bezüglich des Effekts von Bisphosphonattherapien. Für die zukünftige Forschung ist es daher unbedingt notwendig genauer zu untersuchen, welche Art von Bisphosphonaten anderen Bisphosphonaten in ihrer Wirkung als Schmerzmittel sowie der Vermeidung der Knochenmetastasierung überlegen ist und inwiefern Therapieformen optimaler eingesetzt werden können.

Schlussendlich bleibt festzuhalten, dass der positive Effekt nicht generalisiert werden kann. Die Studienanalyse hat gezeigt, dass besonders in Europa und vor allem in Deutschland weiterer Forschungsbedarf besteht, da der aktuelle Forschungsstand bisher nur rudimentär ausgebildet ist und der Einsatz von Bisphosphonattherapien bei metastasierendem Brustkrebs in vielen Ländern noch nicht ausreichend bekannt zu sein scheint. Gerade die steigende Zahl der Brustkrebspatientinnen sollte ein Indikator dafür sein, dass dringender Bedarf an Präventionsmaßnahmen gegen Brustkrebs besteht sowie dessen Therapiemöglichkeiten weiterhin stärker erforscht werden müssen, um das Leben der Patientinnen erleichtern zu können. Vor allem sozialbenachteiligte Gruppen müssen berücksichtigt werden, sollte die GKV die entstehenden Kosten einer solchen Behandlung nicht übernehmen. Der Staat sollte mehr Aufklärungsarbeit in diesem Bereich leisten, um die Gesundheit der Menschen zu fördern (Sozialstaatsgebot) sowie neue Therapieformen und ihre Forschungsgrundlagen unterstützen. Eine Förderung der Erforschung von Bisphosphonattherapiemaßnahmen sollte dabei ein zentrales Anliegen sein, da diese das Potenzial mit sich bringen, Schmerzen, die mit der Entstehung von Knochenmetastasen bei Brustkrebspatientinnen einhergehen, zu lindern und somit den weiteren Lebensverlauf der Betroffenen positiv zu beeinflussen.

Literaturverzeichnis

- Akhtari M, Mansuri J, Newman K, Guise T & Seth P (2008): Cancer Biology & Therapy: Biology of breast cancer bone metastasis. Verfügbar unter: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/cbt.7.1.5163?needAccess=true> (Letzter Zugriff am 18.11.2018).
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos L, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitrou C, Terpos E & Dimopoulos M (2005): Osteonecrosis of the Jaw in Cancer after treatment with Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. In: *Journal of Clinical Oncology. Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* Verfügbar unter: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2005.02.8670?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed (Letzter Zugriff am 26.11.2018).
- Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, Timmins H, Wheatley D, Grieve R, Griffiths G & Murray N (2013): Oral ibandronic acid versus zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomized, open label, non-inferiority phase III trial. In: *The Lancet*, Nr. 15 (1): 114–122. Verfügbar unter: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70539-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70539-4/fulltext) (Letzter Zugriff am 08.12.2018).
- Bauss F (2001): Entwicklung der Bisphosphonate bis zur klinischen Anwendung. In: Kurth A, Hovy L & Hennigs T (Hrsg.): *Bisphosphonattherapie von Knochenerkrankungen: Tumorosteolysen, Osteoporose, Morbus Paget, Endoprothetik.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2001: S. 1-10.
- Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, Dreicer R, Kross SA, Lipton A & Seaman JJ (2001): Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. In: *Cancer*, Nr. 91 (7): 1191–1200. Verfügbar unter: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(20010401\)91:7%3C1191::AID-CNCR1119%3E3.0.CO;2-0/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(20010401)91:7%3C1191::AID-CNCR1119%3E3.0.CO;2-0/full) (Letzter Zugriff am 09.12.2018).
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, Budde M & Bergström B (2003): Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. In: *Annals of Oncology*, Nr. 14 (9): 1399–1405. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/annonc/article/14/9/1399/235562> (Letzter Zugriff am 08.12.2018).
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, Tripathy D & Bergström B (2004): Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. In: *British Journal of Cancer*, Nr. 90 (6): 1133–1137. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/6601663> (Letzter Zugriff am 08.12.2018).

- Botha J, Bray F, Sankila R & Parkin M (2003): Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. In: *European Journal of Cancer*. Volume 39, Issue 12: 1718–1729. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804903001187> (Letzter Zugriff am 14.11.2018).
- Bray F, McCarron P & Parkin M (2004): *Breast Cancer Research*. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Verfügbar unter: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr932> (Letzter Zugriff am 18.11.2018).
- Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit – BUNBR (2014): Brustkrebsfrüherkennungsprogramm (Mammographie-Screening). Verfügbar unter: <http://www.bmub.bund.de/themen/atomenergie-strahlenschutz/strahlenschutz/medizin/frueherkennung/brustkrebsfrueherkennungsprogramm-mammographie-screening/> (Letzter Zugriff am 14.11.2018).
- Carteni G, Bordonaro R, Giotta F, Lorusso V, Scalone S, Vinaccia V, Rondena R & Amadori D (2006): Efficacy and safety of Zoledronic acid in patients with breast cancer metastatic to bone: a multicenter clinical trial. In: *The Oncologist*, Nr. 11 (7): 841–848. Verfügbar unter: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/11/7/841.long> (Letzter Zugriff am 09.12.2018).
- Chen Y, Sosnoski D & Mastro A (2010): *Breast Cancer Research*. Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046443/#B2> (Letzter Zugriff am 18.11.2018).
- Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, von Moos R, Fallowfield L, Mathias SD, Patrick DL, Clemons M, Tonkin K, Masuda N, Lipton A, de Boer R, Salvagni S, Oliveira CT, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Braun A & Chung K (2013): Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases. In: *Cancer*, Nr. 119 (4): 832–838. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.27789/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+is+migrating+to+a+new+platform+powered+by+Atypion,+the+leading+provider+of+scholarly+publishing+platforms.+The+new+Wiley+Online+Library+will+be+migrated+over+the+weekend+of+February+24+and+25+and+will+be+live+on+February+26,+2018.+For+more+information,+please+visit+our+migration+page:http://www.wileyactual.com/WOLMigration/> (Letzter Zugriff am 09.12.2018).
- Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, Yogendran G, Sukovic T, Wong BYL, Verma S, Pritchard KI, Trudeau M & Cole DEC (2006): Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line Zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. In: *Journal of Clinical Oncology*, Nr. 24 (30): 4895–4900. Verfügbar unter: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2006.05.9212?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed (Letzter Zugriff am 09.12.2018).

- Coleman R (2006): Clinical Cancer Research. Advances in Treating Metastatic Bone Cancer. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. Verfügbar unter: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/12/20/6243s.long> (Letzter Zugriff am 18.11.2018).
- Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (2017): Brustkrebs – Ursachen und Risikofaktoren. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/ursachen-und-risikofaktoren.html> (Letzter Zugriff am 16.11.2018).
- Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (2018): Wie häufig ist Brustkrebs? Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs-definition-und-haeufigkeit.html> (Letzter Zugriff am 16.11.2018).
- Drieling R, Beresford S, Boudreau D, Heckbert S, Kooperberg C & LaCroix A (2012): Osteoporosis pharmacotherapy and fracture rates in postmenopausal women with breast cancer diagnosis: Findings from the Women's Health Initiative. Verfügbar unter: <https://www.whi.org/researchers/Open%20Proposals/Ms2187p.pdf#search=breast%20cancer%20osteoporosis> (Letzter Zugriff am 25.11.2018).
- Dunstan C, Felsenberg D & Seibel M (2007): Therapy Insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. In: Nature Clinical Practice Oncology (2007) 4, 42 – 55. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/nponc0688> (Letzter Zugriff am 25.11.2018).
- ECOG-ACRIN Cancer Research Group (2017): ECOG Performance Status. Verfügbar unter: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status> (Letzter Zugriff am 20.11.2018).
- Ferlay J, Héry C, Autier P & Sankaranarayanan R (2009): Breast Cancer Epidemiology. Global Burden of Breast Cancer, 1 – 19. Verfügbar unter: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4419-0685-4_1 (Letzter Zugriff am 13.11.2018).
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D & Bray F (2014): International Journal of Cancer. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Volume 136: 359 – 386. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29210/full> (Letzter Zugriff am 13.11.2018).
- Fleisch H (2007): Einführung in die Bisphosphonate. Geschichte und Wirkungsmechanismen. In: Der Orthopäde (2007): 103–109. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00132-006-1040-9> (Letzter Zugriff am 23.11.2018).
- Grötz K & Kreusch T (2006): Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie.

- Version 1.0: 4. Verfügbar unter: http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmk-documents/Zahnaerztliche_Betreuung_von_Patienten_unternach_Bisphosphonat-Medikation.pdf (Letzter Zugriff am 26.11.2018).
- Hoefert S & Eufinger H (2005): Kieferknochennekrosen als mögliche unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten. In: *Mund Kiefer GesichtsChir* (2005), 9: 233-238. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10006-005-0624-6.pdf> (Letzter Zugriff am 25.11.2018).
- Kann P & Gromnica-Ihle E (2001): Bisphosphonate in der Therapie der Osteoporose. In: *Aktuelle Rheumatologie* (2001): 195–204. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2001-18142#R553-5> (Letzter Zugriff am 25.11.2018).
- Key T, Verkasalo P & Banks E (2001): Epidemiology of breast cancer. In: *The Lancet – Oncology* (2001), Volume 2, Issue 3: 133-140. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204500002540> (Letzter Zugriff am 13.11.2018).
- Kohno N, Aogi, K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goesll C, Ohashi Y & Takashima S (2005): Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. In: *Journal of Clinical Oncology*, Nr. 23 (15): 3314–3321. Verfügbar unter: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2005.05.116?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed (Letzter Zugriff am 08.12.2018).
- Krebsinformationsdienst. Deutsches Krebsforschungszentrum (2011): Brustkrebs – eine Einführung: Anatomie, Häufigkeit, Tumorbilogie. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/was-ist-brustkrebs.php> (Letzter Zugriff am 16.11.2018).
- Krebsinformationsdienst: Deutsches Krebsforschungszentrum (2012): Knochenmetastasen – Symptome und Diagnostik: Wie machen sich Knochenmetastasen bemerkbar? Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/metastasen/knochenmetastasen-symptome.php> (Letzter Zugriff am 20.11.2018).
- Krebsinformationsdienst: Deutsches Krebsforschungszentrum (2016): Knochenmetastasen – Hintergrund: Wie entstehen Knochenmetastasen, wer ist betroffen? Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/metastasen/knochenmetastasen-grundlagen.php> (Letzter Zugriff am 27.11.2018).
- Krebsinformationsdienst: Deutsches Krebsforschungszentrum (2017): Operation bei Brustkrebs. Brusterhaltende Therapie, Amputation und Brustaufbau. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/operation.php> (Letzter Zugriff am 20.11.2018).

- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, Reitsma DJ, Hefferman M & Seaman JJ (2000): Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. In: *Cancer*, Nr. 88 (5): 1082–1090. Verfügbar unter: [http://online-library.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000301\)88:5%3C1082::AID-CNCR20%3E3.0.CO;2-Z/full](http://online-library.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0142(20000301)88:5%3C1082::AID-CNCR20%3E3.0.CO;2-Z/full) (Letzter Zugriff am 09.12.2018).
- Mundy G (2002): Metastasis: Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. In: *Nature Reviews Cancer* Vol. 2, 584-593. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/nrc867> (Letzter Zugriff am 18.11.2018).
- National Cancer Institute (2017): PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Breast Cancer Treatment. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed-health/PMH0032825/> (Letzter Zugriff am 12.11.2018).
- Nelson A, Fenlon D, Mossis J, Sampson C, Harrop E, Murray N, Wheatley D, Hood K, Griffiths G & arrett-Lee P (2013): QUALZICE: A QUALitative exploration of the experiences of the participants from the ZICE clinical trials (metastatic breast cancer) receiving intravenous or oral bisphosphonate. In: *BioMed Central*, Nr. 14: 325. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856513/> (Letzter Zugriff am 08.12.2018).
- Ribatti D, Mangialardi G & Vacca A (2006): Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination: 146. In: *Clinical and Experimental Medicine*, Volume 6, Issue 4: 145-149. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/6609688_Stephen_Paget_and_the_%27seed_and_soil%27_theory_of_metastatic_dissemination (Letzter Zugriff am 18.11.2018).
- Robert Koch-Institut (2005): Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Heft 25. Brustkrebs. Verfügbar unter: https://e-doc.rki.de/bitstream/handle/176904/3176/212JaPJMPHQ_46.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Letzter Zugriff am 12.11.2018).
- Robert Koch-Institut (2005): Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Heft 25. Brustkrebs. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9508 (Letzter Zugriff am 20.11.2018).
- Robert Koch-Institut/ Zentrum für Krebsregisterdaten (2015): Brustkrebs (Mammakarzinom). Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (Letzter Zugriff am 27.11.2018).
- Robert Koch Institut/ Zentrum für Krebsregisterdaten (2015): Brustkrebs (Mammakarzinom). Verfügbar unter <http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html> (Letzter Zugriff am 27.11.2019).
- Robert Koch Institut/ Zentrum für Krebsregisterdaten (2015): Brustkrebs (Mammakarzinom). Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, ICD-10 C50, Deutschland 1999 –

2012. Verfügbar unter <http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html> (Letzter Zugriff am 27.11.2018).
- Rosen LS, Gordon DH, Dugan WJR, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, Kamin-ski M, Simeone J, Seaman J, Chen B-L & Coleman RE (2004): Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. In: *Cancer*, Nr. 100 (1): 36–43. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11892/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+is+migrating+to+a+new+platform+powered+by+Atypon%2C+the+leading+provider+of+scholarly+publishing+platforms.+The+new+Wiley+Online+Library+will+be+migrated+over+the+weekend+of+February+24+and+25+and+will+be+live+on+February+26%2C+2018.+For+more+information%2C+please+visit+our+migration+page%3Ahttp%3A%2F%2Fwww.wileyactual.com%2FWOLMigration%2F> (Letzter Zugriff am 09.12.2018).
- Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T & Engroff S (2004): Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. In: *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Volume 62, Issue 5, 527–534. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239104001958?via%3Dihub> (Letzter Zugriff am 26.11.2018).
- Solomayer E, Wallwiener D & Fehm T (2005): Aktuelle Bedeutung der Bisphosphonate in der systematischen Therapie des Mammakarzinoms. In: *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und –therapie* (2005): 210–213. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2005-926178> (Letzter Zugriff am 18.11.2018).
- Tripathy D, Lichinitzer M, Lazarev A, MacLachlan SA, Apffelstaedt J, Budde M & Bergström B (2004): Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Annals of Oncology*, Nr. 15 (5): 743–750. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/annonc/article/15/5/743/188301> (Letzter Zugriff am 08.12.2018).
- Vogel CL, Yanagihara RH, Wood AJ, Schnell FM, Henderson C, Kaplan BH, Purdy MH, Or-lowski R, Decker JL, Lacerna L & Hohneker JA (2004): Safety and pain palliation of Zoledronic acid in patients with breast cancer, prostate cancer or multiple myeloma who previously received bisphosphonate therapy. In: *The Oncologist*, Nr. 9 (6): 687–695. Verfügbar unter: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/9/6/687.long> (Letzter Zugriff am 07.12.2018).
- Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, Mansi J, Dodwell D, Murphy R, Ma-son T & Cameron D (2005): Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomized, cross-over study of community vs hospital bisphosphonate administration. In: *British Journal of Cancer*, Nr. 92 (10): 1869–1876. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361764/> (Letzter Zugriff am 09.12.2018).

- Whyte M, Wenkert D, Clements K, McAlister W & Mumm S (2003): Bisphosphonate-Induced Osteopetrosis. In: The New England Journal of Medicine. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa023110#t=article> (Letzter Zugriff am 23.11.2018).
- World Health Organization (2017): Breast cancer. Early diagnosis and screening. Verfügbar unter: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/> (Letzter Zugriff am 13.11.2018).
- World Health Organization (2018): Breast cancer: prevention and control. Verfügbar unter: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index3.html> (Letzter Zugriff am 14.11.2018).
- Yeh DC, Chen DR, Chao TY, Chen, SC, Wang HC, Rau KM, Feng YH, Chang YC, Lee KD, Yang FO, Kuo WH, Chang KJ, Lin YC, Tseng LM & Hou MF (2014): EORTC QLQ-BM22 Quality of Life Evaluation and Pain Outcome in patients with bone metastases from breast cancer treated with zoledronic acid. In: *in vivo*, Nr. 28 (5): 1001–1004. Verfügbar unter: <http://iv.iiarjournals.org/content/28/5/1001.long> (Letzter Zugriff am 07.12.2018).

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit mit dem Titel „Wirksamkeit von Bisphosphonaten zur Behandlung von Knochenmetastasen und Schmerz bei Brustkrebspatientinnen – Eine systematische Literaturrecherche“ ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Hamburg, 12.12.2018

Ort, Datum



Niuscha Mojtahedzadeh