

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

**Therapeutische Sicherheit und Effizienz  
osteoprotektiver Medikamente in der adjuvanten  
Therapie des primären Mammakarzinoms**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Gabriela Kusmenko  
aus Stade

promoviert am 24. Juli 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann
2. Gutachter: Professor Dr. med. J. O. Semler

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten

Herr PD Dr. CM Kurbacher

Frau Nele Kettelhoit

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten des gynäkologischen Zentrums am Friedensplatz in Bonn wurden von mir gesammelt, anhand von Akteneinsicht vervollständigt und von mir selbstständig ausgewertet.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit im Labor des gynäkologischen Zentrum Friedensplatz ermittelt.

Die Messergebnisse wurden von mir selbst mithilfe von Excel und „Prism“ ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

*G. Kusmenko*

Köln, den 23.11.2021

## Danksagung

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. med. C.M. Kurbacher für die Überlassung des Themas sowie die freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung.

Den Professoren Dr. P. K. Mallmann und Dr. J. O. Semler danke ich besonders für die Übernahme der beiden Gutachten und der mündlichen Prüfung.

Außerdem möchte ich mich bei Nele Kettelhoit für ihre Betreuung und Beantwortung vieler Fragen bedanken.

Für ihre stetige Unterstützung danke ich meiner Familie und meinem Ehemann.

„Und ich bin darin guter Zuversicht, dass der in euch angefangen hat das gute Werk, der wird's auch vollenden bis an den Tag Christi Jesu.“ (Philipper 1,6)

Soli Deo Gloria!

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Zusammenfassung .....	7
2. Einleitung.....	9
2.1. Mammakarzinom – Therapiegrundlagen .....	11
2.1.1. Mögliche Ursachen für Knochendichteverlust und Osteoporose bei Mammakarzinompatientinnen .....	14
2.2. Osteoprotektive Medikamente.....	16
2.2.1. Denosumab .....	16
2.2.2. Bisphosphonate.....	17
2.3. Indikationen und Kontraindikationen .....	20
2.3.1. Denosumab .....	20
2.3.2. Bisphosphonate.....	20
2.4. Beschriebene Nebenwirkungen .....	21
2.4.1. Denosumab .....	21
2.4.2. Bisphosphonate.....	21
2.5. Objektivierbare Werte .....	22
2.5.1. P1NP .....	22
2.5.2. ICTP.....	22
2.5.3. RANKL + Osteoprotegenin.....	23
2.5.4. $\beta$ -Crosslaps .....	23
2.6. Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	24
3. Material und Methoden.....	25
3.1. Kollektiv.....	25
3.2. Methodik.....	26
3.2.1. Blutentnahme.....	26
3.2.2. Nebenwirkungen .....	26
3.3. Statistische Methoden .....	27
4. Ergebnisse .....	29
4.1. Verteilung der eingesetzten osteoprotektiven Medikamente .....	29
4.2. Nebenwirkungen unter der Therapie .....	31
4.3. Einfluss auf die Knochenmarker.....	34
4.3.1. Postmenopausal.....	34
4.3.2. Prämenopausal.....	49

5.	Diskussion.....	64
5.1.	Zusammenfassung .....	64
5.2.	Diskussion der Ergebnisse .....	64
5.2.1.	Bei postmenopausalen Patientinnen .....	64
5.2.2.	Bei prämenopausalen Patientinnen.....	66
5.2.3.	Vergleich von Post- und Prämenopausalen Patientinnen .....	71
5.3.	Therapeutische Sicherheit .....	73
5.3.1.	Unter Bisphosphonaten .....	73
5.3.2.	Unter Denosumab .....	75
5.4.	Ausblick .....	76
5.4.1.	Zukünftiges Studiendesign .....	76
5.4.2.	Management von CTIBL .....	77
5.4.3.	Zusätzlicher Effekt der osteoprotektiven Medikamente .....	78
5.5.	Fazit .....	78
6.	Literaturverzeichnis.....	80
7.	Anhang .....	87
7.1.	Abbildungsverzeichnis.....	87
7.2.	Tabellenverzeichnis.....	89
7.3.	Auswertungsdiagramme .....	90

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
AI	Aromataseinhibitor
ANOVA	Analysis of Variance
BC	Breast Cancer
BET	Brusterhaltende Therapie
BM	Bone Metastase
BMD	Bone Mineral Density
BP	Bisphosphonate
BRCA	Breast Cancer
CT	Computertomographie
CTIBL	Cancer treatment-induced Bone Loss
CTX	C-telopeptide of type 1 collagen
DFS	Disease Free Survival
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GTP	Guanosintriphosphat
HER	human epidermal growth factor receptor 2
ICTP	Cross-linkedcarboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen
IgG	Immunglobulin G
LC	Lung Cancer
MRT	Magnetresonanztomographie
OPG	Osteoprotegerin
P1NP	Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid
PC	Prostatate Cancer
PICP	Prokollagen-Typ-I-N-terminales Propeptid
PTHrP	Parathormon-related Protein
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kB-Ligand
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SEM	Standardfehler
TNF	Tumor-nekrose-faktor

# 1. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Krebserkrankung der Frau, betrifft statistisch gesehen jede 10. Frau in Deutschland und ist somit von größter Relevanz hinsichtlich der Erforschung neuer Therapiemethoden. Mit ihm einhergehend treten Komplikationen auf, die es zu behandeln gilt. Unter anderem steigt das Risiko für prä- und postmenopausale Osteoporose und dadurch verursachte Frakturen an. Zur Behandlung stehen derzeit unter anderem Bisphosphonate bzw. Denosumab, ein humaner rekombinanter monoklonaler Antikörper, zur Verfügung.

In der vorliegenden Dissertation werden die Sicherheit und Effizienz dieser beiden osteoprotektiven Medikamente in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms untersucht. Anhand des Verlaufs der Knochenmarkerwerte Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid (P1NP), Cross-linkedcarboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (ICTP) und C-telopeptide of type 1 collagen (CTX) sowie möglicher Nebenwirkungen soll beurteilt werden, inwiefern eine Bisphosphonat-Therapie bzw. Denosumab-Therapie einen Einfluss auf den Knochenumbau hat, ob die Therapien einen vergleichbaren Effekt mit ähnlichen Nebenwirkungen aufweisen und inwieweit das Osteoporoserisiko und damit das Frakturrisiko eingeschränkt werden kann. Dazu werden retrospektiv die Daten von 167 Frauen mit primärem Mammakarzinom über ein Follow-up von 36 Monaten ausgewertet und verglichen.

Der erwartete stärkere osteoprotektive Effekt unter Denosumab-Therapie kann innerhalb der ersten 18 Monate anhand der P1NP Werte (sinkt um 50%), ICTP Werte (sinkt von 4,1 µg/l auf 3,8 µg/l nach 12 Monaten) und CTX-Werte (-20% vs. +42% unter Bisphosphonaten) beobachtet werden, danach nivelliert sich der scheinbare Vorteil allerdings. Auch die geringen signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapien (nur für das 2.-3. Jahr ( $p=0,0435$ ) bei postmenopausalen Frauen) weisen darauf hin, dass keine der beiden Medikamentengruppen einen stärkeren Effekt auf den P1NP-Wert hat.

Die häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen umfassen sowohl unter Denosumab- als auch Bisphosphonat-Therapie diffuse Knochenschmerzen und Arthralgien (jeweils 16%) sowie Osteoporose mit pathologischen Frakturen (jeweils 5%). Die am meisten gefürchtete Kieferatrophie unter Denosumab Therapie tritt dabei lediglich unter 1% auf. Nur für die Nebenwirkungen „Knochenschmerzen“ ( $p=0,0245$ ), „Verminderung der Knochendichte“ ( $p=0,0464$ ) und „Sonstiges“ (z.B. Kopfschmerzen, Phlebitis) ( $p=0,0464$ ) können signifikante Unterschiede gefunden werden.

Eine Osteoporose mit pathologischer Fraktur entwickeln 7% der Frauen, von denen sich mehr als die Hälfte unter Denosumab-Therapie (64%) befinden.



Abschließend lässt sich sagen, dass es weiterer Tests bedarf, um eine valide Aussage bezüglich der Effizienz und Sicherheit der osteoprotektiven Medikamente treffen zu können. An wichtigen Erkenntnissen der Dissertation sind Tendenzen zur Abnahme der Knochenmarkerwerte unter beiden Therapien sowie vergleichbare Auftretenswahrscheinlichkeit und Stärke der Nebenwirkungen zu nennen. Sie lassen vermuten, dass sowohl eine Therapie mit einem Bisphosphonat als auch mit Denosumab zum erwünschten Effekt der Senkung der Knochenmarkerwerte und respektive damit des Osteoporoserisikos als auch zu vergleichbaren Nebenwirkungen führen und beide Therapieansätze eine vergleichbare Wirkung erzielen. Eine Empfehlung zur Bevorzugung einer der beiden Therapieprinzipien ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen nicht, da sich die möglichen Vorteile einer Denosumab-Therapie nach ungefähr 18 Monaten angleichen und bei einem längeren Beobachtungszeitraum nicht mehr relevant sind.

## 2. Einleitung

Die Osteoporose stellt eine Erkrankung des Skeletts dar, die mit einem Ungleichgewicht von Knochenaufbau und -abbau vergesellschaftet ist. Infolgedessen kommt es zu Schäden in der Mikroarchitektur und einem erhöhten Frakturrisiko. Sie ist vor allem eine Erkrankung der älteren Patientin. Da in postmenopausalen Frauen der Östrogenspiegel physiologisch aufgrund der eingestellten Ovarialfunktion abnimmt und Östrogen von großer Bedeutung für den Knochenstoffwechsel ist, sind vor allem postmenopausale Frauen betroffen. Osteoporotische Frakturen treten vor allem am proximalen Humerus, der Hüfte sowie der Wirbelsäule auf. Letztere sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet.<sup>1,2</sup>

Laut der World Health Organisation und der National Osteoporosis Foundation liegt eine normale Knochendichte bei einem T-Wert von  $\geq -1.0$  vor. Von einer Osteopenie spricht man im Bereich zwischen  $-1.0$  bis  $-2.5$ , und ab einem T-Wert von  $\leq -2.0$  handelt es sich um eine Osteoporose.<sup>3</sup> Verminderte Knochendichte führt zu einem erhöhten Frakturrisiko. Ab einer Osteopenie kann eine Behandlung schon notwendig werden, damit die Knochendichte nicht weiter abnimmt und die Patientinnen osteoporotisch werden.<sup>4</sup>

Aber nicht nur die Osteoporose führt zu einer verminderten Knochendichte. Auch Patientinnen mit einem Mammakarzinom und der entsprechenden Krebstherapie haben ein erhöhtes Risiko für einen erhöhten Knochenverlust und vermehrte Frakturen.

Das so genannte Cancer treatment-induced Bone Loss (CTIBL) ist schneller als der natürliche durch die Postmenopause herbeigeführte Knochendichteverlust.<sup>5,6</sup> Vor allem Aromataseinhibitor (AI) -Therapie, Chemotherapie und Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten führen zu einem hypogonadalen Zustand und steigern damit die osteoklastische Knochenresorption.<sup>7</sup> Und auch prämenopausale Frauen haben ein Risiko für CTIBL, da sie häufig Medikamente bekommen, die ihre Ovarialfunktion unterdrücken und sie damit in eine künstliche Menopause versetzt werden. Damit sinkt der Östrogenspiegel und das Osteoporoserisiko steigt.<sup>8</sup>

Zur Behandlung stehen unter anderem Bisphosphonate bzw. Denosumab, ein humaner rekombinanter monoklonaler Antikörper, zur Verfügung.

Bisphosphonate werden bei Brustkrebspatientinnen hauptsächlich dazu eingesetzt, um Knochenverlust zu verhindern und die Frakturrate bei postmenopausalen Frauen unter AI Therapie einzuschränken. Darüber hinaus wurde herausgefunden, dass Bisphosphonate auch einen onkologischen Vorteil haben,<sup>9</sup> welchen es aber in dieser Arbeit nicht weiter zu erläutern gilt.

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der therapeutischen Sicherheit und Effizienz der oben

genannten osteoprotektiven Medikamente. Um die therapeutische Sicherheit besser einschätzen zu können, wurden sämtliche Nebenwirkungen, die als Folge der Therapie gesehen werden konnten, aufgelistet, prozentual notiert und mit aus anderen Studien bekannten Nebenwirkungen und deren Häufigkeitsverteilung verglichen.

Die Effizienz soll durch die Knochenmarker Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid (P1NP), Cross-linkedcarboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (ICTP) und C-telopeptide of type 1 collagen ( $\beta$ -Crosslaps, CTX) untersucht werden. In mehreren vorangegangenen Studien wurden vor allem P1NP und CTX als sinnvolle Marker beschrieben, um den Knochenstoffwechsel und das Ansprechen auf die osteoprotektive Therapie zu messen.<sup>10</sup>

Im ersten Abschnitt dieser Dissertation wird auf die Grundlagen des Mammakarzinoms eingegangen. Zunächst wird der Standardtherapieverlauf beschrieben und erklärt, welche Therapieformen vor allem zu einem erhöhten Knochenverlust führen können.

Der nächste Teil beschäftigt sich mit den beiden Gruppen der osteoprotektiven Medikamente: Denosumab, ein humaner rekombinanter monoklonaler Antikörper, und Bisphosphonate, die noch einmal in Aminobisphosphonate, Bisphosphonate mit einem basischen Heterozyklus und Alkylbisphosphonate unterteilt werden können. Hier werden sowohl auf den Aufbau, die Wirkweise als auch die Pharmakokinetik eingegangen. Denosumab verhindert eine Zellausdifferenzierung bzw. Zellaktivierung der Osteoklasten.<sup>11</sup> Die Vertreter der Bisphosphonate hingegen heften sich größtenteils an die Knochenoberfläche an und verhindern damit den Knochenabbau.<sup>12</sup>

Die Indikationen sowie die Kontraindikationen für die Verabreichung von Denosumab bzw. Bisphosphonaten bilden den darauffolgenden Teil der Dissertation. Dabei werden vor allem die gängigen Krankheitsbilder beleuchtet.

Der vierte Teil beschreibt die Nebenwirkungen, die bei der Therapie von Mammakarzinompatientinnen mit Osteoporose unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie aufgetreten sind.

Im fünften Teil der Dissertation werden die Knochenmarker näher erläutert. Zu den gängigsten für die Überwachung des Knochenstoffwechsels zählen P1NP, ICTP und CTX. Dabei stellt P1NP einen Marker für den Knochenaufbau, ICTP und CTX Marker für den Knochenabbau dar. Auch Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B-Ligand (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG) werden kurz erwähnt, da sie ebenfalls eine Rolle im Knochenstoffwechsel und ganz besonders im Denosumab-System haben. Allerdings war die Datenlage der vorliegenden Studie unzureichend, sodass keine signifikanten Aussagen über diese Knochenmarker gemacht werden konnten.

Der darauffolgende Teil beschäftigt sich mit der Fragestellung und Hypothese, die dieser Dissertation zugrunde liegen und auf der die Untersuchungen beruhen. Wesentliche Punkte hierbei sind die Sicherheit der osteoprotektiven Medikamente, die durch die Untersuchung des Nebenwirkungsprofils gewährleistet werden soll, die Effizienz von Denosumab und der Bisphosphonate, die mithilfe der Knochenmarkerwerte und deren Veränderungen im Therapieverlauf untersucht wird und als dritte Hypothese die Senkung des Osteoporoserisikos bzw. der Frakturrate.

Die Methoden und das Material bilden den dritten Abschnitt der Dissertation. Hier geht es unter anderem um die Übertragbarkeit auf den Rest der Bevölkerung. Es wird zunächst das Kollektiv und dessen Auswahlkriterien beschrieben. Danach werden Methodik, Messmethoden und zum Schluss die ausgewählten statistischen Tests näher erläutert.

Den wohl größten Teil macht die Darstellung der Ergebnisse aus. Dabei werden zuerst die Verteilung der eingesetzten osteoprotektiven Medikamente beschrieben und graphisch veranschaulicht. Darauf folgt eine tabellarische Auflistung aller im möglichen Zusammenhang stehenden, aufgetretenen Nebenwirkungen sowie deren prozentuale Darstellung. Der letzte Punkt beschäftigt sich mit dem Einfluss der Medikamente auf die Knochenmarker und inwiefern ein Ansprechen auf die Therapie im Verlauf dieser sichtbar wird. Hierbei wurde das Kollektiv in postmenopausal und prämenopausal sowie in Denosumab-Patienten und Bisphosphonat-Patienten aufgeteilt. Außerdem wurden sowohl die absoluten als auch die relativen Werte graphisch dargestellt.

Im letzten Abschnitt der Dissertation, der Diskussion, werden die Ergebnisse im Hinblick auf vergleichbare Ergebnisse in der Literatur ausgewertet und eine Anwendung für die klinische Praxis diskutiert. Dabei stehen, wie auch in allen anderen Teilen der Dissertation, sowohl die Nebenwirkungen als auch die Veränderungen der Knochenmarker im Fokus.

## **2.1. Mammakarzinom – Therapiegrundlagen**

Das Mammakarzinom ist das häufigste Karzinom bei Frauen. In Deutschland erkranken jedes Jahr ungefähr 47.000 Frauen neu daran und 19.000 versterben an seinen Folgen. Statistisch gesehen erkrankt jede 10. Frau in Deutschland im Laufe ihres Lebens am Mammakarzinom. Die Häufigkeitsverteilung weist zwei Altersgipfel auf: zwischen dem 45.-50. Lebensjahr und nach dem 60. Lebensjahr. Ein Auftreten vor dem 35. Lebensjahr ist selten und häufig mit einer genetischen Disposition vergesellschaftet.<sup>13</sup>

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist nicht bekannt, aber es gibt Risikofaktoren, die der Tab.1 entnommen werden können.<sup>14</sup>

Die häufigsten histologischen Formen des Mammakarzinoms sind das duktales Karzinom mit 85-90% und das lobuläre Mammakarzinom.<sup>14</sup> Sie sind am häufigsten im oberen äußeren Quadranten zu finden (ca.55%) und treten bevorzugt einseitig links auf.<sup>14</sup>

Nach durchgeführter Diagnostik, auf die in diesem Zusammenhang nicht weiter eingegangen wird, erfolgt eine Einteilung nach TNM-Klassifikation, die über die weitere Therapieform entscheidet. Hierbei bleibt zu erwähnen, dass vor allem der Rezeptorstatus ausschlaggebend ist. Somit ist es notwendig, den Tumor auf den Östrogen-, Progesteron- und HER-2-Rezeptorstatus zu prüfen und die Therapie dementsprechend anzupassen (s.u.).

Bei der chirurgischen Therapie werden zwei Methoden unterschieden, bei denen die Indikation die kurative Versorgung bzw. eine Tumormassenreduktion bei palliativer Situation sein sollte: Zum einen die radikale bzw. modifizierte radikale Mastektomie, bei der die Brust, die Lymphknoten und teilweise der Pektoralismus entfernt werden, und zum anderen die Brusterhaltende Therapie (BET), die heute in ca. 70% der Fälle das Standardverfahren darstellt.<sup>13,14</sup>

Im Anschluss an die Operation folgt die adjuvante Therapie, die eine mögliche Metastasierung verhindern bzw. eine schon stattgefundenen eindämmen und einem möglichen Rezidiv vorbeugen soll. Hierbei kommen postoperative Bestrahlung, Zytostatika, monoklonale Antikörper und Hormontherapien zum Einsatz. Die Bestrahlung ist vor allem nach BET obligat und senkt das Lokalrezidivrisiko um 25%.<sup>14</sup> Ob und welche systemische Therapie Anwendung findet, entscheidet die Risikoeinteilung und Therapieempfehlung der St. Gallen Konsensus-Konferenz von 2007. Falls eine Chemotherapie indiziert ist, wird diese zumeist mit 5-Fluoruracil bzw. bei Hormonrezeptor negativen Tumoren mit Taxanen durchgeführt. Sollte eine HER-2-Überexpression vorliegen, kommt zusätzlich der monoklonale Antikörper Trastuzumab ins Spiel.<sup>13</sup>

Zur Hormontherapie gehören hauptsächlich das Antiöstrogen Tamoxifen, Aromatasehemmer und GnRH-Analoga. Ersteres wird vor allem bei prämenopausalen Frauen mit Lymphknoten und Hormonrezeptor positiven Tumoren für 5 Jahre eingesetzt; häufig in Kombination mit GnRH-Analoga, um eine Ovarialsuppression herbeizuführen.<sup>14</sup> Außerdem findet es bei postmenopausalen Frauen für 2-3 Jahre Anwendung, gefolgt von einer Aromataseinhibitor-Therapie für weitere 2-3 Jahre.<sup>13,15</sup>

Risikofaktor	Risikoerhöhung
Fleisch- und fettreiche Ernährung	
Fettsucht, besonders in der Menopause	2-3
Alkohol (>20g Ethanol/Tag)	1,5-2
Rauchen (prämenopausal)	
Genetische Disposition (BRCA1-Gen auf Chromosom 17q, BRCA2-Gen auf Chromosom 13q), familiäre Belastung: Mammakarzinom bei Mutter, Schwester	2-9
Mammakarzinom der anderen Seite	>10
Frühe Menarche und späte Menopause, somit langer Östrogeneinfluss	1,0-2
Gestörtes Östrogen-Gestagen-Verhältnis (Gestagenmangelhypothese)	
Supraphysiologische Östrogenbehandlung in der Postmenopause	1,0-3,0
Höheres Alter (>30 Jahre) bei ausgetragener Erstschwangerschaft	~ 3
Nulliparität	1,5-2,3
Mastopathie (mit einer entsprechenden mammographischen Dichte – ACR 3-4)	~ 2
a) ohne Atypien	1-1,5
b) mit Atypien	2-10
Ansteigendes Risiko mit dem Alter	
Ionisierende Strahlen (Mammographien führen aufgrund der geringen Strahlenbelastung zu keiner nennenswerten Risikoerhöhung)	
Hyperprolaktinämie	
Ethnische Faktoren	
Virusgenese	
Orale Kontrazeptiva bei aktueller Einnahme	

Tabelle 1: „Risikofaktoren für das Mammakarzinom“<sup>14</sup>

### 2.1.1. Mögliche Ursachen für Knochendichteverlust und Osteoporose bei Mammakarzinompatientinnen

Advanced age ( $\geq 50$  years old)\*  
Lifestyle (e.g., low calcium intake, vitamin D insufficiency, inadequate exercise, cigarette smoking, high alcohol intake)  
Genetics (e.g., parental history of hip fracture)  
Hypogonadal states (e.g., premature ovarian failure)\*  
Endocrine disorders\*  
Gastrointestinal disorders  
Hematologic disorders  
Rheumatic and autoimmune diseases  
Medications\*  
    Cancer chemotherapy  
    Aromataseinhibitoren  
    Luteinizing hormone releasing hormone (gonadotropin releasing hormone) agonists  
    Corticosteroids

\* A common risk factor in patients with breast or prostate cancer

Abbildung 1: "Risk Factors for Osteoporosis and Fractures"<sup>16</sup>

#### 2.1.1.1. Aromataseinhibitoren und Tamoxifen

Aromataseinhibitoren nehmen zunehmend eine größere Rolle bei der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ein, und das, obwohl sie den Östrogenspiegel senken und damit die Knochendichte negativ beeinflussen. Um unter anderem diesen Effekt von AI zu antagonisieren, gibt man in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms Bisphosphonate bzw. Denosumab. Da dies bei einem Großteil der Patientinnen vonnöten ist, kommen der therapeutischen Sicherheit und Effizienz dieser osteoprotektiven Medikamente große Bedeutung zu, die in dieser Dissertation untersucht werden sollen.

Im Gegensatz zu o.g. Therapie steht Tamoxifen, welches bei prämenopausalen Frauen als Teilagonist am Östrogenrezeptor wirkt und somit die Knochendichte (Bone Mineral Density, BMD) steigert und zu weniger Frakturen führt<sup>17</sup>, aber mehr lebensbedrohliche Nebenwirkungen aufweist.<sup>18</sup> Darüberhinaus wirkt es anscheinend nicht nur als Teilagonist, sondern bei prämenopausalen Frauen aufgrund ihres Rest-Östrogenspiegels auch als Antagonist, weshalb unter Tamoxifen-Therapie eine Knochendichtereduktion in der

Wirbelsäule und Hüfte verzeichnet werden konnte.<sup>19,20</sup> Außerdem sollen AI in der adjuvanten Therapieanwendung effektiver sein<sup>17</sup> und vor allem Frauen mit hohem Rückfallrisiko gut helfen.<sup>15</sup> Darüber hinaus werden AIs bevorzugt benutzt, da sie sowohl bei postmenopausalen als auch bei prämenopausalen Frauen zu einem erhöhten „disease-free survival“ im Vergleich mit Tamoxifen führen.<sup>5,21</sup>

Es gibt zwei Formen von AI: Auf der einen Seite die nicht-steroidalen kompetitiven Hemmer Anastrozol und Letrozol und auf der anderen Seite Exemestan<sup>22</sup>, das die Umwandlung von Testosteron in Östradiol hemmt, indem es das dafür benötigte Enzym Aromatase, das unter anderem im Fett-, Muskel-, Brust- und Knochengewebe sitzt, irreversibel blockiert.<sup>17,23</sup> Somit kommt es zu einem Östrogenmangel, welcher Auswirkung auf die Osteoklasten und Osteoblasten hat. Osteoklasten überleben bei Östrogenmangel länger, was zu einer verlängerten Aktivität und damit erhöhten Knochenresorption führt.<sup>17</sup> Außerdem steigert Östrogen normalerweise die OPG-Ausschüttung, welche eine verringerte Osteoklastenaktivität mit sich bringt. Unter Östrogenmangel wird nun mehr RANKL, der Gegenspieler zu OPG, freigesetzt und die Osteoklasten werden damit stärker aktiviert.<sup>24</sup> Infolgedessen kommt es unter AI-Therapie gehäuft zu Frakturen und erniedrigter BMD<sup>17,25</sup>, wie unter anderem die Anastrozole Tamoxifen Alone and in Combination (ATAC) randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zeigt, bei der nach fünf Jahren endokriner Therapie 7,7 % der mit Tamoxifen behandelten Frauen eine oder mehr Frakturen aufwiesen, wohingegen bei den mit AI behandelten Frauen eine Frakturrate von 11% zu sehen war.<sup>26</sup>

Um die o.g. Nebenwirkungen der AI so weit wie möglich zu reduzieren und die BMD wieder zu steigern, können Bisphosphonate bzw. Denosumab, ein monoklonaler humaner Antikörper, eingesetzt werden, die über ihren Wirkmechanismus, der weiter unten genauer erläutert wird, unter anderem die Knochenresorption und den damit vermehrten Knochenabbau hemmen. In zwei Studien mit Bisphosphonaten (Risedronsäure und Ibandronsäure) konnte nachgewiesen werden, dass nach 12-monatiger Verabreichung die BMD der Wirbelsäule um 2,2 bzw. 3,0% gesteigert wurde im Gegensatz zu dem Placeboarm, bei dem die BMD bei -1,8 bzw. -3,2% lag.<sup>27,28</sup> Diese Daten und darüber hinaus weitere Daten der Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial (Z-FAST) und ZO-FAST Studien, die ebenfalls eine BMD Zunahme der Hüft- und Wirbelsäulenknöchel unter Bisphosphonat-Therapie verzeichneten, zeigen, dass Bisphosphonate durch AI verursachte Knochendichteverluste aufhalten bzw. ausgleichen können.<sup>17</sup> Ebenso gibt es für Denosumab Studien. Ellis et al. verglich Patientinnen unter AI-Therapie, die entweder Denosumab bzw. ein Placebo erhielten. Hierbei konnte sowohl bei der BMD in der Denosumab-Gruppe eine Zunahme als auch bei den Knochenmarkerwerten eine Abnahme gemessen werden (CTX Abnahme zwischen 63-80%, P1NP Abnahme zwischen 71-73% bis Monat 24).<sup>29</sup>



### **2.1.1.2. Chemotherapie**

Nicht nur die oben erwähnten Aromataseinhibitoren verursachen eine Reduktion der Knochendichte, sondern auch die häufig benötigte Chemo- bzw. Strahlentherapie beeinflusst den Knochenstoffwechsel negativ und kann zum Krankheitsbild der Osteoporose führen. Studien nehmen an, dass die Chemotherapie nicht nur die Ovarialfunktion hemmen und damit zu einer Amenorrhöe und verminderten Östrogenspiegel führen kann, was wiederum eine verfrühte Menopause und erhöhte Knochenresorption zur Folge hat (s.o.), sondern einen direkten Einfluss auf den Knochendichteverlust haben könnte. Somit sei nicht alleinig die Menopause und der damit veränderte Östrogengehalt für den veränderten Knochenstoffwechsel verantwortlich.<sup>7,30</sup> Unter anderem bewirken Chemotherapeutika eine Myelosuppression, welche wiederum zu einer vermehrten Knochenresorption und damit Knochendichteverlust führt. Bestimmte Proteine, die für diesen Prozess verantwortlich gemacht werden, konnten auch in erhöhter Konzentration in Krebspatienten gefunden werden, die vor kurzem eine Chemotherapie bekommen hatten und einen Knochenverlust aufwiesen.<sup>31</sup>

Auch hier gilt, wie schon oben beschrieben: Sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab haben sich als hilfreich zur Vermeidung bzw. zum Stillstand des o.g. Knochendichteverlustes erwiesen.<sup>32</sup>

## **2.2. Osteoprotektive Medikamente**

### **2.2.1. Denosumab**

#### **2.2.1.1. Aufbau**

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der zur Unterklasse der IgG2 Immunglobuline gehört.<sup>33</sup> Er ähnelt in seiner Wirkweise dem natürlich vorkommenden OPG, gegenüber dem er allerdings einige Vorteile aufweist.<sup>11</sup>

#### **2.2.1.2. Wirkmechanismus**

Der humane monoklonale Antikörper Denosumab greift in die Osteoklastendifferenzierung ein. Hierbei ist seine Affinität zu RANKL von entscheidender Bedeutung:

RANKL bindet an den RANK-Rezeptor, der auf den Osteoklasten sitzt und zur Tumor-nekrosefaktor (TNF) Familie gehört, und führt damit zur Ausdifferenzierung von Osteoklastenvorläuferzellen. Darüberhinaus können reife Osteoklasten durch RANKL aktiviert und somit die Knochenresorption rapide gesteigert werden.<sup>34</sup>

RANKL wird von mehreren Zellen sezerniert, u.a. Osteoblasten, Knochenmarkszellen und T- bzw. B-Zellen. Allerdings bilden all diese Zellen auch den zugehörigen Antagonisten OPG, der

zu einer Osteoklastenreduktion führt.<sup>35</sup> Somit ist ein ausgewogenes Verhältnis von RANKL und OPG notwendig, um einen funktionierenden Knochenstoffwechsel zu gewährleisten.

Denosumab verhindert, dass RANKL an RANK binden kann. Als Folge davon findet keine Zellausdifferenzierung bzw. Zellaktivierung statt, die Osteoklasten können ihre normale Funktion nicht ausüben und werden reduziert.<sup>11,36,37</sup> Im Vergleich zum natürlich vorkommenden OPG bindet Denosumab spezifisch an RANKL, hat wegen seiner geringeren molekularen Masse eine längere Halbwertszeit<sup>11</sup> und bisher wurden keine neutralisierenden Antikörper gegen Denosumab gefunden.<sup>36</sup>

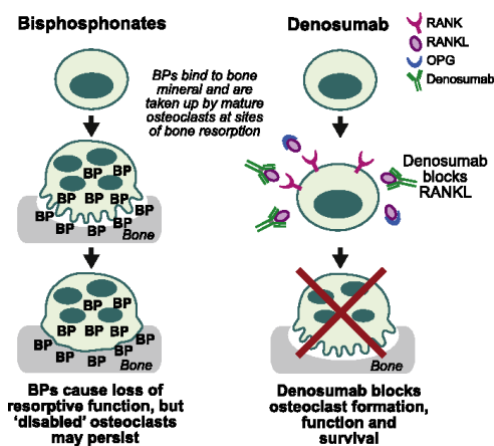


Abbildung 2: "Osteoclastinhibition with denosumab vs bisphosphonates (BPs)"<sup>11</sup>

### 2.2.1.3. Pharmakokinetik

Alle sechs Monate sollten 60 mg Denosumab in den Oberschenkel, den Bauch oder den Oberarm subkutan injiziert werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Vitamin D und Kalziumwerte des Patienten ausreichend hoch sind.<sup>36</sup>

Denosumab wird sehr wahrscheinlich nicht über die Leber verstoffwechselt, sondern wie andere Immunglobuline in kleine Peptide und Aminosäuren zerlegt.<sup>36</sup> Außerdem akkumuliert es auch nach mehrmaliger Gabe nicht.<sup>38</sup>

## 2.2.2. Bisphosphonate

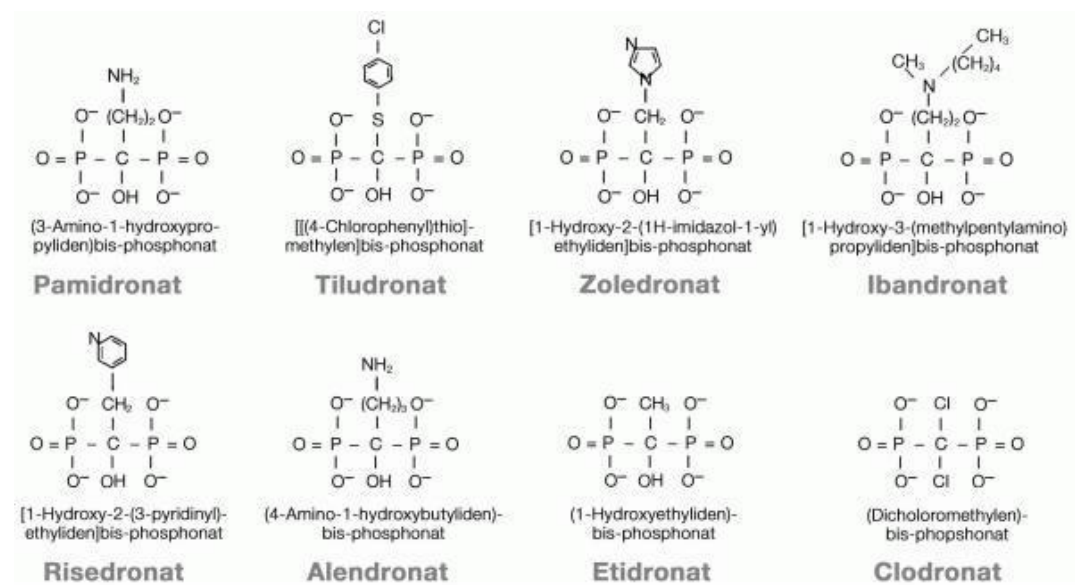
### 2.2.2.1. Wirkstoffe

Zu den in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen gehören<sup>12</sup>

- Die Aminobisphosphonate Pamidronsäure, Alendronsäure und Ibandronsäure,
- die Bisphosphonate mit einem basischen Heterozyklus Risedronsäure und Zoledronsäure
- und die Alkylbisphosphonate Clodronat, Etidronat und Tiludronat

### 2.2.2.2. Aufbau

Bisphosphonate bestehen alle aus einer P-C-P Struktur, die chemisch und gegenüber enzymatischen Aufspaltungen stabil ist und der P-O-P Struktur von Pyrophosphat ähnelt.<sup>39</sup> Beide Substanzen heften sich gerne an Calciumphosphat an, das zum Beispiel auf der Knochenoberfläche zu finden ist, und verhindern dadurch einen weiteren Auf- bzw. Abbau der Knochensubstanz. Bisphosphonate können nur durch Endozytose in Zellen eindringen.<sup>40</sup> Die restlichen beiden Bindungsstellen des Kohlenstoffatoms sind durch charakteristische Gruppen besetzt, die die antiresorptive Wirkstärke des jeweiligen Bisphosphonates beeinflussen.<sup>11,12</sup>



Resch H Journal für Menopause 2004; 11 (3) (Ausgabe für Österreich): 25-29 ©

Abbildung 3: „Struktur der Bisphosphonate“<sup>41</sup>

### 2.2.2.3. Wirkmechanismus

Der Hauptwirkungsort der Bisphosphonate sind die Osteoklasten. Durch Hemmung ihrer Tätigkeit soll die fortschreitende Osteolyse aufgehalten und somit der Knochenwiederaufbau gefördert werden.<sup>12</sup> Wie oben erwähnt, blockieren sie durch Anheften an die Knochenoberfläche eine Mineralisierung bzw. den Abbau der Knochen. Außerdem können Bisphosphonate, die Stickstoff enthalten, das Enzym Farnesylpyrophosphat hemmen, welches nun instabile Zytoskelette bildet<sup>39</sup> und über die Blockade von Guanosintriphosphat (GTP)-asen, wie beispielsweise Rab, Osteoklasten in die Apoptose führt.<sup>11,40</sup> Darüberhinaus wird eine antikazerogene Wirkung vermutet, die aber noch nicht vollständig erforscht ist.<sup>17</sup> Weiterhin werden anti-angiogene Wirkungen von Bisphosphonaten diskutiert. Diese und darüber hinaus zytotoxische Metabolite sind unter anderem auch für die unten aufgeführten Nebenwirkungen wie z.B. Kieferknochennekrosen verantwortlich.<sup>12</sup>

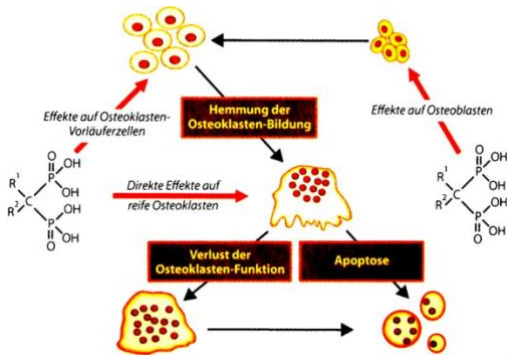


Abbildung 4: „Minderung der osteoklastären Resorptionsleistung durch direkten Einfluss der BP auf die reifen Osteoklasten mit Verminderung von Funktion und Zellzahl und durch indirekte Zellzahlverminderung über Einfluss auf Osteoblasten und Osteoklastenvorläufer“ (Schemazeichnung aus Schmid P 2005)<sup>12</sup>

#### 2.2.2.4. Pharmakokinetik

Bisphosphonate haben bei oraler Aufnahme nur eine Bioverfügbarkeit von ca. 1-2%. Außerdem müssen die Patienten strengen Regelungen bei der Einnahme folgen (Nüchternheit vor Einnahme, aufrechtes Sitzen und keine Mahlzeiten während und bis zu 30 Minuten nach der Einnahme). Daher ist es meist sinnvoller, die osteoprotektiven Medikamente intravenös zu verabreichen. Es werden höhere Spiegel im Knochen erreicht, was wiederum zu einem größeren Effekt auf die Knochenumbauprozesse führt.<sup>40</sup>

Bisphosphonate werden hauptsächlich über die Nieren eliminiert. Allerdings kann es bis zu Jahren dauern, bis sie das skeletale System verlassen, weshalb keine exakten Daten zu ihrer Halbwertszeit existieren.<sup>11</sup>

## **2.3. Indikationen und Kontraindikationen**

### **2.3.1. Denosumab**

Denosumab ist in Europa und den USA für die Therapie bei Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem bzw. hohem Frakturrisiko zugelassen. Außerdem wird es bei Männern mit Knochendichteverminderung aufgrund von Prostatakarzinomen und bei Patienten mit Knochenmetastasen von soliden Tumoren zur Prävention von Skelettschäden eingesetzt.<sup>36-38</sup>

Zu den Kontraindikationen zählen Schwangerschaft, Hypokalzämie und eine Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe bzw. Bestandteile.<sup>11,38</sup>

### **2.3.2. Bisphosphonate**

Bisphosphonate werden hauptsächlich dann verschrieben, wenn es sich um eine Knochenresorptionskrankheit handelt, die Osteoklasten-vermittelt ist. Hierbei handelt es sich häufig um altersbedingte Osteoporose bei Männern und Frauen, Osteoporose auf dem Boden von Glukokortikoidbehandlungen, Morbus Paget, Osteogenesis imperfecta oder malignen Erkrankungen wie dem multiplen Myelom oder Metastasenabsiedlung von z.B. Mammakarzinomen im Knochen.<sup>12,40,42</sup>

Als Kontraindikationen gelten sowohl eine Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe bzw. Bestandteile, eine Schwangerschaft oder Stillen sowie renale Dysfunktionen.<sup>11,43</sup> Außerdem sollten bei oraler Applikation keine Ösophagusabnormalitäten vorhanden sein und die Patientin muss in der Lage sein, für mindestens 30-60 Minuten aufrecht zu sitzen.<sup>11,40</sup>

## 2.4. Beschriebene Nebenwirkungen

### 2.4.1. Denosumab

Die für Denosumab beschriebenen Nebenwirkungen umfassen Kieferknochennekrosen, die ungefähr gleichhäufig wie bei einer Bisphosphonat-Therapie auftreten<sup>11</sup>, Gastrointestinale Probleme, Muskelschmerzen, Hautinfektionen, Gehörgangsnkrosen und atypische Femurfrakturen.<sup>36,38</sup>

### 2.4.2. Bisphosphonate

Im klinischen Alltag werden Bisphosphonate normalerweise gut vertragen und es kommt eher selten zu schwerwiegenden Nebenwirkungen. Da aber auch bei diesen Medikamenten die unerwünschten Wirkungen nicht ausbleiben, stellt die folgende Tabelle eine Übersicht über die häufigsten Nebenwirkungen dar:<sup>11,40,42,43</sup>

Auftrittszeitpunkt	Nebenwirkung
Akutfolgen	Obere Gastrointestinal Beschwerden
	Akute Phase Reaktion
	Schwere muskuloskelettale Schmerzen
	Hypokalziämie
	Nierenfunktionsstörungen
	Uveitis
Langzeitfolgen	Kieferosteonekrose
	Atypische Femurfrakturen
	Vorhofflimmern

Tabelle 2: Nebenwirkungen unter Bisphosphonaten

## **2.5. Objektivierbare Werte**

Um Knochenmetastasen zu detektieren oder das Fortschreiten einer Osteoporose zu bestimmen, werden meistens bildgebende Verfahren wie beispielsweise die Knochenszintigraphie angewandt. Diese weisen zwar eine hohe Sensitivität auf, aber machen Einbußen bei der Spezifität. Daher müssen zusätzliche Verfahren wie MRT, CT oder Röntgen verwendet werden. Als Alternative haben sich Knochenmarker hervorgerufen, die wenig invasiv aus dem Serum gewonnen werden können und als Verlaufsmarker bei Knochenmetastasen oder der Therapie mit Bisphosphonaten bei Osteoporose oder dem Mammakarzinom dienen.<sup>44</sup> Diese sind teilweise bei malignen Knochenerkrankungen erhöht<sup>45</sup> und können somit zur Früherkennung von skelettalen Metastasen herangezogen werden.<sup>44</sup>

### **2.5.1. P1NP**

Die Knochenmatrix besteht zu mehr als 90% aus Kollagen Typ I, das vor allem im Knochen selbst hergestellt wird.<sup>46,47</sup> Wenn nun normale Umbauprozesse im Knochen stattfinden, wird dabei Kollagen Typ I abgebaut und gelangt in den Blutkreislauf. Damit die Knochenmasse erhalten bleibt, gibt es auf der anderen Seite Mechanismen, die für einen Kollagenaufbau sorgen. Dies geschieht unter anderem durch Reifung und Spleißen von so genanntem Prokollagen. Die abgespleißten Propeptide P1NP bzw. PICP sind dann in erhöhter Konzentration im Blut zu finden, was auf eine gesteigerte Kollagen Typ I Synthese hinweist.<sup>48</sup> Daher wird P1NP gerne als Marker für den Knochenaufbau genutzt.<sup>49</sup> Es wurde beobachtet, dass P1NP nicht nur beim physiologischen Knochenumbau, wie er vermehrt zum Beispiel in der Menopause zu finden ist<sup>50</sup>, erhöht ist, sondern auch bei Knochenmetastasierungsprozessen bei beispielsweise Brustkrebs und Prostatakrebs.<sup>51,52</sup> Hierbei können durch die Höhe der P1NP Blutwerte Rückschlüsse auf den Metastasierungsgrad gemacht werden. Außerdem wurde gezeigt, dass der P1NP Blutwert mit dem Ansprechen auf die Therapie mit Bisphosphonaten korreliert und unter der Therapie sinkt.<sup>48,50</sup>

### **2.5.2. ICTP**

Ein weiterer Knochenmarker ist ICTP. Dieser wird beim Knochenabbau freigesetzt. Somit ist er erhöht, wenn es zur Knochenresorption kommt.<sup>44</sup>

Im Gegensatz zum Knochenmarker P1NP wurde in dem Versuch von Saarto et al. bei ICTP keine Bisphosphonat-Therapie-abhängige Veränderung gefunden, wodurch dieser laut Saarto et al. nicht als zielführender Marker zur Verlaufskontrolle von Knochendichteverlust sinnvoll sei.<sup>50</sup> Wenn man sich hingegen die Studie von Bahriye Aktas et al. anschaut, ist es anscheinend doch möglich, mithilfe des ICTP eine Aussage zum Therapieansprechen zu

machen, da hier der Median für ICTP bei Respondern mit einer Signifikanz von  $p=0,0048$  fiel, wohingegen der Median der Non-Responder mit einer Signifikanz von  $p=0,02$  anstieg.<sup>44</sup>

### **2.5.3. RANKL + Osteoprotegenin**

Wie oben schon kurz erwähnt, sind RANKL und OPG Gegenspieler, die die Knochenresorption bzw. den Knochenaufbau fördern. Das membranständige Peptid RANKL wird hauptsächlich von Knochenmarkstromazellen, Osteoblasten und T-Lymphozyten gebildet und gehört zur TNF-Liganden Familie.<sup>53,54</sup> Gebunden an RANK trägt es zur Aktivierung und Differenzierung von Osteoklasten bei, was zum erhöhten Knochenabbau und zu erhöhter Knochenresorption führt.<sup>54</sup> Eine RANKL-Überexpression kann zu gesteigertem Knochenverlust, Abnahme der Knochenfestigkeit oder erhöhter Produktion von Knochenreduktionmarkern führen.<sup>55</sup>

Im Gegensatz dazu steht OPG, das RANKL bindet und neutralisiert und somit als kompetitiver Rezeptorantagonist wirkt. Infolgedessen kann keine Ausdifferenzierung und Aktivierung der Osteoklasten geschehen, was zu einer verminderten Knochenresorption führt.<sup>56-58</sup>

In Tumoren können die entarteten Zellen über das von ihnen produzierte Parathormon-related Protein (PTHrP) die osteoblastischen Stromazellen anregen und somit die RANKL-Expression stark erhöhen, sodass es zu einer gesteigerten Osteoklastenaktivierung kommt.<sup>59</sup> Somit verschiebt sich, vor allem bei Knochenmetastasen, der RANKL/OPG Quotient zugunsten von RANKL.<sup>60</sup> Inwiefern OPG beim Tumorgeschehen eine Rolle spielt und ob es eher ein Tumorwachstum oder eine Wachstumshemmung herbeiführt, wird noch kontrovers diskutiert.<sup>61</sup>

RANKL/RANK hingegen hat einen von Progesteron angetriebenen, proliferativen Effekt auf das Epithel der Brust, weshalb in einigen Studien eine mögliche Beteiligung an Brustkrebs bzw. Knochenmetastasen vermutet wird.<sup>61</sup>

### **2.5.4. $\beta$ -Crosslaps**

$\beta$ -Crosslaps ist ein Knochenmarker, der zum Nachweis von Knochenabbau und Resorption dient. Es entsteht bei der Hydrolyse von Kollagen Typ I durch Osteoklasten und wird deshalb auch Carboxy-terminal Cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX) genannt. Im Serum, das normalerweise zur Bestimmung gewonnen wird, ist es immer als  $\beta$ -Isomer vorhanden. Da der Wert starken Schwankungen - bedingt durch Fasten und Nahrungsaufnahme sowie der zirkadianen Rhythmik - ausgesetzt ist, ist es wichtig, ihn unter standardisierten Bedingungen abzunehmen (morgens im nüchternen Zustand, da nachts die Höchstwerte erreicht werden).<sup>62,63</sup>



**Tabelle 3: "Bone turnover biomarkers and potential clinical applications"<sup>64</sup>**

Biomarker	Abbreviation	Potential clinical application	References
<b>Bone-formation markers</b>			
<b>Pro-collagen type 1 N-terminal pro-peptide</b>	P1NP	Diagnosis of BM from BC and PC	65–68
<b>Bone-resorption markers</b>			
<b>C-telopeptide of type 1 collagen</b>	CTX	Diagnosis of BM from PC and LC	69,70
<b>Cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen</b>	ICTP	Diagnosis of BM from LC	69
<b>Receptor activator of nuclear factor KB-ligand/osteoprotegerin</b>	RANK-L/OPG	Diagnosis of BM from BC	71

## 2.6. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Effizienz und Sicherheit von osteoprotektiven Medikamenten in der adjuvanten Therapie bei prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen mit primärem Mammakarzinom.

Hierzu soll zum einen die Untersuchung der Knochenmarkerwerte P1NP, ICTP und CTX dienen. P1NP fällt beim Knochenaufbau an und wird somit verstärkt freigesetzt, wenn Knochenumbauarbeiten vonstattengehen. ICTP und CTX sind Knochenabbau-Marker und können ebenso bei Knochenumbauarbeiten vermehrt im Blut festgestellt werden. Knochenumbau ist physiologisch und findet täglich in jedem menschlichen Organismus statt. Maligne Knochenerkrankungen wie beispielsweise das Maligne Myelom oder metastatische Absiedlungen von Mamma- und Prostatakarzinomen sowie Osteoporose können zu einem

pathologisch erhöhten Knochenumsatz führen, der sich mittels der oben genannten Knochenmarker laut einiger Studien nachweisen lassen kann.

Um den übermäßigen Knochenauf- und vor allem Knochenabbau zu verhindern bzw. einzudämmen, werden Bisphosphonate bzw. Denosumab, ein monoklonaler rekombinanter humaner Antikörper, verschrieben. Diese greifen auf unterschiedliche Art und Weise in den Knochenstoffwechsel ein und hemmen somit den erhöhten Knochenumsatz, der sonst unter anderem ein erhöhtes Frakturrisiko mit sich zieht.

Die erste Hypothese dieser Dissertation besagt, dass die Knochenmarker nicht nur einen erhöhten Umsatz anzeigen können, sondern auch ein Ansprechen auf die Therapie mit einem osteoprotektiven Medikament widerspiegeln. Hierbei soll überprüft werden, ob die Medikamente eine Abnahme der Werte bewirken und welches Medikament den stärksten Effekt hat. Es wird angenommen, dass unter Denosumab-Therapie ein besseres Ergebnis mit vergleichbaren Nebenwirkungen erzielt wird als unter Bisphosphonat-Therapie.

Um die Sicherheit der osteoprotektiven Medikamente zu prüfen, wird das Nebenwirkungsprofil genauer untersucht. Die zweite Hypothese beschäftigt sich mit der Ansicht, dass es unter Denosumab und Bisphosphonat-Therapie zu einer ähnlichen Auftretenswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen kommt. Außerdem wird angenommen, dass auch die Schwere der Nebenwirkungen vergleichbar ist.

Die dritte Hypothese besagt, dass unter osteoprotektiven Medikamenten das Osteoporoserisiko eingeschränkt wird und die Frakturrate abnimmt.

### **3. Material und Methoden**

Bei der vorliegenden Dissertation handelt sich um eine retrospektive Auswertungsstudie zur therapeutischen Sicherheit und Effizienz von osteoprotektiven Medikamenten in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms. Besondere Berücksichtigung finden hierbei Knochenmarker-Werte und Nebenwirkungen unter der jeweiligen Therapie und im unterschiedlichen Menopausenstatus.

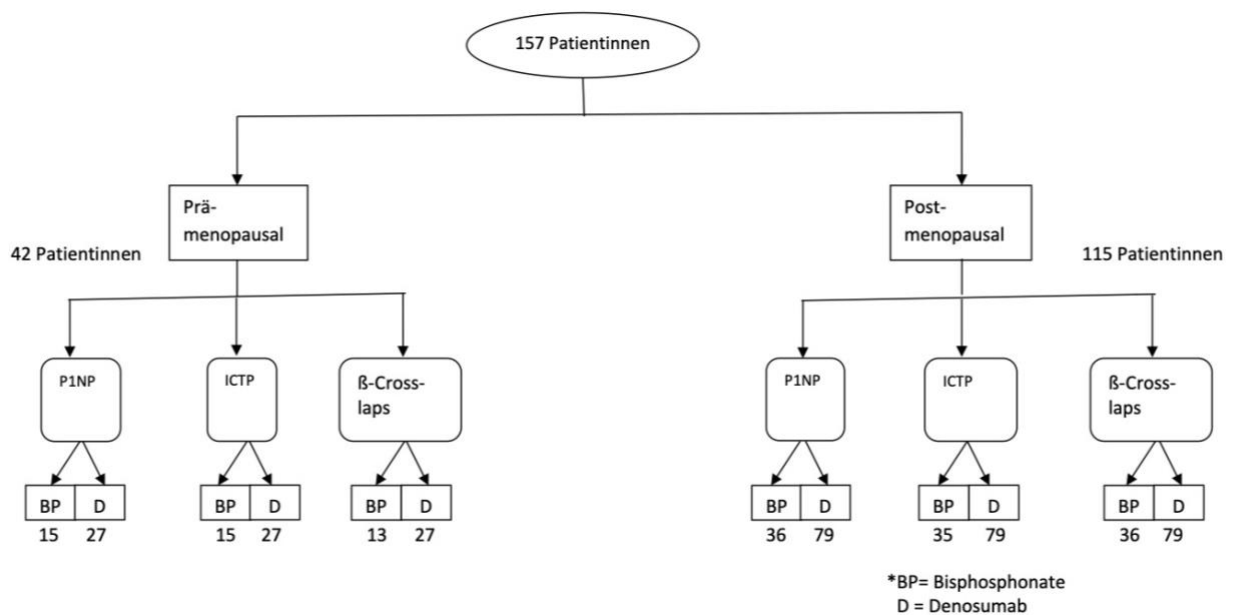
#### **3.1. Kollektiv**

Die Datenerhebung fand zwischen Dezember 2017 und November 2018 statt und umfasst Werte im Zeitraum von Januar 2006 bis Januar 2018. Das retrospektiv untersuchte Kollektiv bestand aus 167 Frauen mit primärem, nicht metastasiertem Mammakarzinom aus der frauenärztlichen Gemeinschaftspraxis PD. Dr. med. CM Kurbacher und Jutta Kurbacher in Bonn. Von diesen Patientinnen waren 37 prämenopausal, sieben perimenopausal und 123

postmenopausal. Einschlusskriterien waren ein primäres Mammakarzinom, keine Metastasierung und die adjuvante Therapie mit entweder einem Bisphosphonat oder Denosumab. Ausschlusskriterien waren alle Zweittumore außer Basaliome, vorher bestehende Metastasen und ein vor der Therapie aufgetretenes Rezidiv. Im Verlauf der Untersuchungen entwickelten fünf der 167 Patientinnen Metastasen und eine Patientin verstarb.

### 3.2. Methodik

Abbildung 5: Verteilung des Patientenkollektivs



Alle Ergebnisse basieren auf der retrospektiven Auswertung getätigter Untersuchungen. Hierbei wurde das Augenmerk auf auftretende Nebenwirkungen und sich verändernde Knochenwertmarker unter Denosumab bzw. Bisphosphonat-Therapie gelegt.

#### 3.2.1. Blutentnahme

Im Rahmen der routinemäßigen Untersuchung wurde die Osteoklasten bzw. -blastentätigkeit anhand der Knochenblutmarker P1NP, ICTP und β-Crosslaps im Serum bestimmt. 157 der 167 Patientinnen nahmen an mindestens einer Blutentnahme teil.

#### 3.2.2. Nebenwirkungen

Bei jeder Untersuchung der Patientinnen wurde nach möglichen Nebenwirkungen gefragt. Diese wurden notiert und die Therapie daran angepasst. Außerdem wurden die Patientinnen gebeten, sich umgehend zu melden, sobald sie eine der oben genannten Nebenwirkungen verspüren.

### 3.3. Statistische Methoden

Zur Beurteilung der Effizienz der Therapie mit osteoprotektiven Medikamenten wurden die über 12 Jahre gesammelten Knochenmarker-Werte der 157 Patientinnen systematisch in einer Tabelle erfasst. Hierbei wurden nur Blutentnahmen seit der Erstverabreichung des jeweiligen Medikamentes im monatlichen Abstand mit einer Abweichung von bis zu 15 Tagen berücksichtigt, um eine vergleichbare Basis bei allen Patientinnen zu gewährleisten.

Ganz besonderes Augenmerk wurde auf P1NP und ICTP sowie  $\beta$ -Crosslaps Werte gelegt, welche sowohl nach Menopausenstatus als auch nach osteoprotektiver Therapie aufgeteilt ausgewertet wurden. Das postmenopausale Kollektiv umfasste dabei 115 Patientinnen, von denen 79 eine Denosumab-Therapie und 36 Patientinnen eine Bisphosphonat-Therapie erhielten. Das prä- und perimenopausale Kollektiv wurde gemeinsam ausgewertet, da das perimenopausale Kollektiv zu wenige Patientinnen umfasste, um signifikante Aussagen tätigen zu können. Es wurde zu den prämenopausalen Frauen gerechnet, da während der Perimenopause immer noch Blutungen auftreten können und somit die Funktion der Ovarien noch nicht vollständig erloschen ist, was wiederum Auswirkungen auf das Ansprechen auf die osteoprotektive Therapie haben kann. Hierbei handelte es sich um 42 Patientinnen, von denen 27 eine Denosumab-Therapie und 15 eine Bisphosphonat-Therapie erhielten. Falls im Verlauf ein Wechsel der Therapie vorgenommen wurde, ist auch dies notiert worden. Die Patientinnen wurden dann in der Auswertung dem Medikament zugeordnet, welches sie am längsten erhielten.

Die gesammelten Werte der Patientinnen wurden in Form eines Streudiagramms gegen die Zeit in Monaten aufgetragen. Außerdem wurden die Mittelwerte mit Standardfehler berechnet.

Darüberhinaus wurde in einem nächsten Schritt der one way ANOVA Test mit jeweils dem Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Kollektiv durchgeführt, um die erhobenen Daten auf eine mögliche Signifikanz zu prüfen.

Bei den Knochenmarkerwerten, die nach osteoprotektiver Therapie aufgeteilt wurden, wurde zusätzlich ein t-Test für nichtzusammenhängende Stichproben angewendet. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 5% angenommen. Dieser soll zeigen, ob die Mittelwerte der beiden Therapien signifikant unterschiedlich sind. Um differenziertere Aussagen über mögliche Signifikanzen machen zu können, ist dieser sowohl nach 6 Monaten, einem Jahr, nach dem 2.-3. Jahr und nach drei Jahren durchgeführt worden.

Zusätzlich wurden die Monate zusammengefasst, damit die Kollektivgröße besser vergleichbar ist. So wurden die Werte der Monate 2-6, 7-12, 13-18, 19-24, 25-30 und 31-36

zusammengefasst ausgewertet und gegen die Zeit aufgetragen. Auch hier wurde der t-Test für nichtzusammenhängende Stichproben durchgeführt.

Außerdem wurden für jede der Patientinnen die relativen Werte berechnet, indem der Knochenmarkerwert der ersten Blutentnahme nach Erstverabreichung als 100% gesetzt und alle restlichen Werte im Verhältnis dazu betrachtet wurden. Diese Werte wurden gegen die Zeit in Monaten als Spiderplot aufgetragen.

Um die Sicherheit der osteoprotektiven Medikamente zu prüfen, sind alle mit Bisphosphonaten oder Denosumab in Verbindung stehenden Nebenwirkungen erfasst und nach Häufigkeit sortiert worden. Sowohl die absoluten als auch die relativen Werte wurden hierbei berücksichtigt. Bei den relativen Werten wurden die absolut erhobenen Daten in Relation zu allen Frauen gesetzt, die jemals ein Bisphosphonat bzw. Denosumab erhalten haben, somit wurden auch diejenigen berücksichtigt, die einen Therapiewechsel hinter sich hatten. Darüberhinaus wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests die Nebenwirkungen unter den beiden Therapien auf mögliche Signifikanzen überprüft.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Verteilung der eingesetzten osteoprotektiven Medikamente

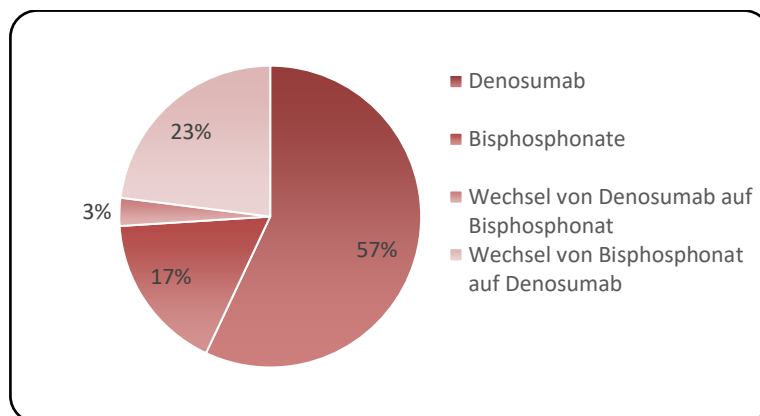


Abbildung 6: Verteilung der Medikamente

Bei den 167 untersuchten Patientinnen mit einem primären, nicht metastasierten Mammakarzinom sah die Verteilung der osteoprotektiven Medikamente wie folgt aus: 96 Patientinnen erhielten Denosumab, dies entspricht 57% vom Gesamtkollektiv. Davon waren 72 (75%) postmenopausal, 20 (21%) prämenopausal und vier (4%) perimenopausal.

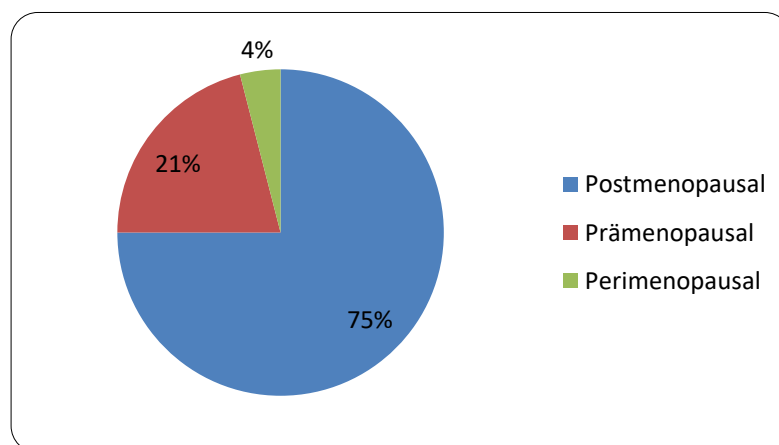


Abbildung 7: Menopausenstatus unter Denosumab

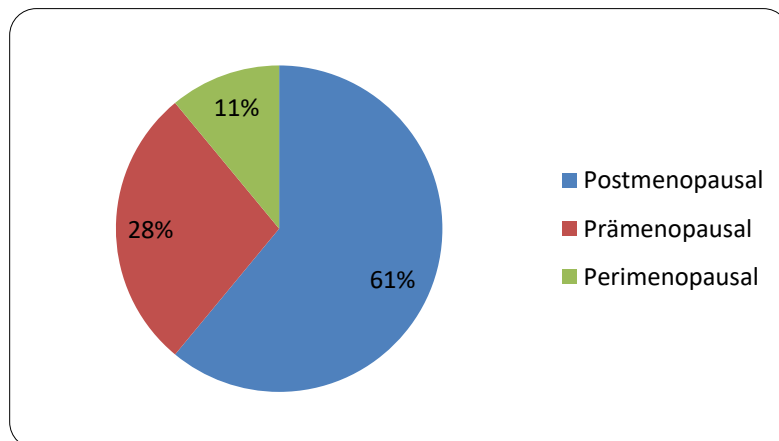
Von den 28 (17%) Patientinnen, die Bisphosphonate erhielten, bekamen 23 (82%) Zoledronsäure, drei (11%) Ibandronsäure und jeweils eine Riesedronsäure (3,5%) bzw. Clondronat (3,5%). Hiervon waren 17 (61%) Patientinnen postmenopausal, acht (28%) prämenopausal und drei perimenopausal (11%).

Die übrigen 43 Patientinnen, welche 26% des Gesamtkollektivs ausmachten, wechselten im Verlauf ihrer Erkrankung das Medikament. Der Großteil, nämlich 38 Frauen, also 88%, wechselten von einem Bisphosphonat zu Denosumab. Dabei wurden unterschiedliche Gründe für den Wechsel angegeben, die Tabelle 4 zu entnehmen sind.

5 der 43 Patientinnen (12%) wechselten von Denosumab auf ein Bisphosphonat. Hierbei konnten allerdings keine sicheren Gründe für einen Wechsel ausgemacht werden.

**Tabelle 4: Gründe für Therapiewechsel**

Therapie	Grund des Wechsels	Absolut	Relativ
Von Bisphosphonat auf Denosumab	Knochenwertverschlechterung	13	34%
	Nicht ersichtlich	11	29%
	Schlechte Verträglichkeit	7	18%
	Knochenschmerzen	5	13%
	Flu-like-symptoms	3	8%
	Hypersensitivitätsreaktion und Kopfschmerzen	1	3%
	Kiefernekrose	1	3%
Von Denosumab auf Bisphosphonat	Phlebitis	1	3%
	Nicht ersichtlich	4	80%
	Vermutlich wegen Multipler Sklerose	1	20%



**Abbildung 8: Menopausenstatus unter Bisphosphonaten**

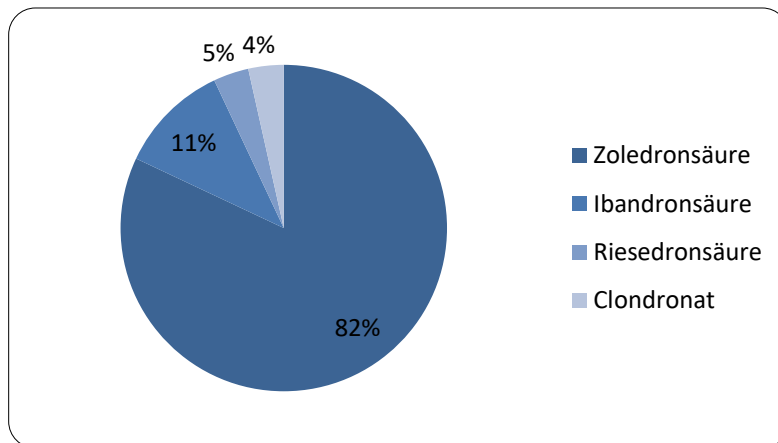


Abbildung 9: Verteilung der Bisphosphonate

## 4.2. Nebenwirkungen unter der Therapie

Medikament	Nebenwirkung	Absolut	Relativ
<b>Riesedronsäure</b>	Verringerung der Knochendichte	1	33%
	schlechte Verträglichkeit	1	33%
	Kieferatrophie	1	33%
<b>Aledronsäure</b>	schlechte Verträglichkeit	2	29%
	Verringerung der Knochendichte	1	14%
	WK Fraktur	1	14%
	Zahninfektion	1	14%
<b>Ibandronsäure</b>	Schmerzen	1	8%
	Phlebitis	1	8%
<b>Zoledronsäure</b>	Knochenschmerzen	5	9%
	Fieber, Flu-like-symptoms	3	6%
	schlechte Verträglichkeit	2	4%
	Gelenkbeschwerden	1	2%
	Übelkeit und Schmerzen	1	2%
	Verringerung der Knochendichte	1	2%
	Hypersensitivitätsreaktion	1	2%



	Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle	1	2%
	V.a. Kiefernekrose	1	2%
<b>Denosumab</b>			
	schlechte Verträglichkeit	2	1%
	Zahnextraktion	1	<1%
	Kieferatrophie	1	<1%
	Fieber	1	<1%
	Knochenschmerzen	1	<1%
	Kreislaufdysregulation	1	<1%
	Gelenkbeschwerden	1	<1%
<b>Gesamt</b>	diffuse Knochenschmerzen und Arthralgien	35	16%
<b>BPs</b>	diffuse Knochenschmerzen und Arthralgien	13	16%
<b>Denosumab</b>	diffuse Knochenschmerzen und Arthralgien	22	16%
<b>Gesamt</b>	Osteoporose mit pathologischer Fraktur	11	5%
<b>BPs</b>	Osteoporose mit pathologischer Fraktur	4	5%
<b>Denosumab</b>	Osteoporose mit pathologischer Fraktur	7	5%

**Tabelle 5: Aufgetretene Nebenwirkungen unter osteoprotektiver Therapie**

Die in der Tabelle 5 stehenden Werte beziehen sich auf alle 167 in der Studie eingeschlossenen Patientinnen. Da 43 Patientinnen einen Therapiewechsel hatten und somit sowohl mögliche Nebenwirkungen der Denosumab- als auch der Bisphosphonat-Therapie auftreten hätten können, ergibt sich ein Gesamtkollektiv von 218 Patientinnen, von denen 139 (63,8%) Denosumab und 79 (36,2%) Bisphosphonate erhielten. Die Bisphosphonate spalten sich noch einmal auf in Riesedronsäure (3 Patientinnen, 3,8%), Alendronsäure (7 Patientinnen, 8,9%), Clondronat (2 Patientinnen, 2,5%), Ibandronsäure (13 Patientinnen, 16,5%) und Zolendronsäure (54 Patientinnen, 68,3%).

Zu den am häufigsten auftretenden Begleiterscheinungen einer Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie gehören diffuse Knochenschmerzen und Arthralgien, also muskuloskelettale Schmerzen sowie Osteoporose mit pathologischen Frakturen. Beide

osteoprotektiven Medikamentengruppen sind gleichermaßen mit je 16% bzw. 5% betroffen und spiegeln somit auch den Gesamtprozentsatz wider.

Das Nebenwirkungsspektrum der Bisphosphonate umfasst neben Knochenschmerzen und schlechter Verträglichkeit, die am häufigsten auftreten, eine Verringerung der Knochendichte, Probleme im Mund- und Kieferbereich wie Zahninfektionen und Kieferatrophie, Gelenkbeschwerden, Fieber und Flu-like-Symptoms, Hypersensitivitätsreaktion, Phlebitis, Frakturen, Kopfschmerzen, Schwindel und Krampfanfälle. Bezogen auf alle mit Bisphosphonaten therapierten Patientinnen treten sowohl Knochenschmerzen als auch eine schlechte Verträglichkeit mit 6% Wahrscheinlichkeit auf. Außerdem sind Fieber und Flu-like-Symptoms sowie eine Verringerung der Knochendichte mit jeweils 4% vertreten.

Das Denosumab-Patientinnenkollektiv gibt als Nebenwirkungen Kieferatrophie und Zahnextraktion, schlechte Verträglichkeit, Fieber, Knochenschmerzen, Kreislaufdysregulation und Gelenkbeschwerden an. Alle Nebenwirkungen, die im direkten Zusammenhang mit der Denosumab-Therapie stehen, bis auf „schlechte Verträglichkeit“, traten mit einer Wahrscheinlichkeit <1% auf.

Beim durchgeführten Chi-Quadrat-Test (Fisher's exact Test) wurden lediglich für die Nebenwirkungen „Knochenschmerzen“ ( $p=0,0245$ ), „Verminderung der Knochendichte“ ( $p=0,0464$ ) und „Sonstiges“ ( $p=0,0464$ ) signifikante Unterschiede gefunden.

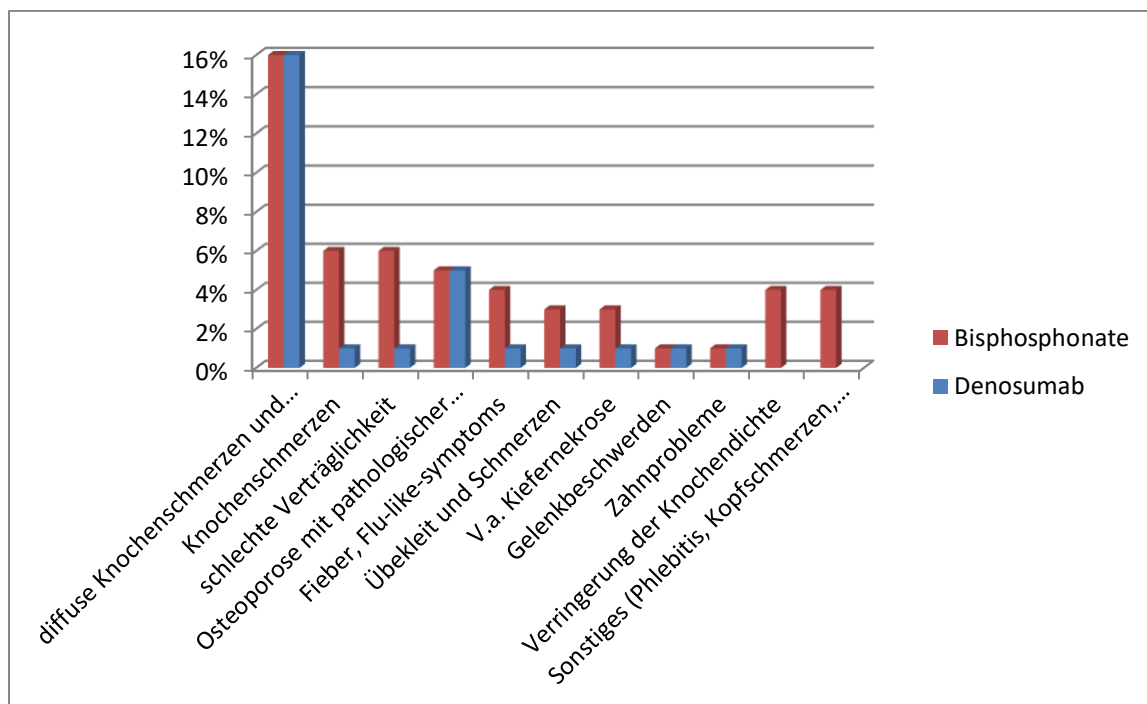
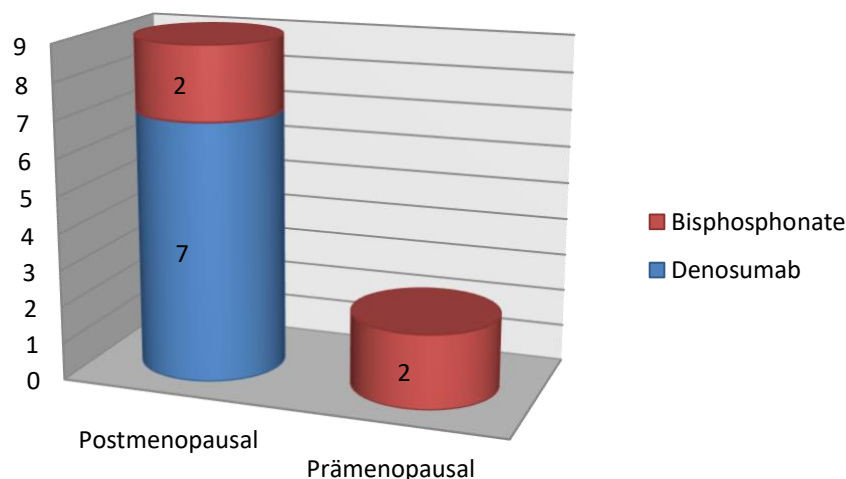


Abbildung 10: Nebenwirkungen von Denosumab und Bisphosphonaten im Vergleich

Um die dritte Hypothese zu untersuchen, wurden alle pathologischen Frakturen aufgelistet, die mit einer Osteoporose im möglichen Zusammenhang stehen könnten. Hierbei sah die Verteilung wie folgt aus: Insgesamt trat eine Osteoporose mit pathologischer Fraktur bei 11 Patientinnen auf. 9 davon waren postmenopausal, wovon wiederum 7 unter Denosumab-Therapie und nur 2 unter Bisphosphonat-Therapie waren. Die verbleibenden 2 prämenopausalen Patientinnen bekamen ein Bisphosphonat. Somit kam es unter Denosumab bei 7 Patientinnen, unter einem Bisphosphonat nur bei 4 Patientinnen zu einer pathologischen Fraktur.



**Abbildung 11: Verteilung der Nebenwirkung „Osteoporose mit pathologischer Fraktur“**

### **4.3. Einfluss auf die Knochenmarker**

#### **4.3.1. Postmenopausal**

Von den 115 postmenopausalen Frauen erhielten 36 eine Therapie mit einem Bisphosphonat und 79 mit Denosumab. Bei dem Großteil dieser Frauen, nämlich mindestens 89%, wurde bei der Erstverabreichung eine Blutentnahme durchgeführt, bei der die Knochenmarkerwerte bestimmt wurden. In den Folgemessungen schwankten die Fallzahlen erheblich (zwischen 1 und 19 bei Bisphosphonaten und zwischen 1 und 27 bei Denosumab), weshalb eine vergleichende Beurteilung nur bedingt möglich ist. Daher werden im Folgenden neben dem Standardfehler (SEM) auch die Fallzahl (n) mit angegeben und im Anschluss die zusammengefassten Werte betrachtet.

Zusätzlich zu den absoluten Werten wurden die relativen Werte einer jeder Patientin gegen die Zeit in Monaten aufgetragen. Da hier bei 36 bzw. 79 Patientinnen in einem Diagramm keine Linien mehr ausgemacht werden können, wurden die Patientinnen in mehrere Diagramme aufgeteilt. In der folgenden Auswertung wird pro Knochenmarker exemplarisch jeweils ein Diagramm aufgeführt. Die restlichen Diagramme können im Anhang betrachtet werden.

#### 4.3.1.1. P1NP-Wert

Die 79 mit Denosumab behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen P1NP-Mittelwert von ungefähr  $46,3 \pm 4,2 \mu\text{g/l}$  ( $n=79$ ) auf. Im Vergleich dazu stieg der Wert im ersten Monat um 52% auf  $70,2 \pm 17 \mu\text{g/l}$  ( $n=6$ ). Bei der zweiten Verabreichung nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $24,4 \pm 3,7 \mu\text{g/l}$  ( $n=27$ ) und ist damit im Vergleich zum Ausgangswert um  $21,9 \mu\text{g/l}$  gefallen. Auch in den folgenden sechs Monaten stieg er nicht über  $32,1 \pm 8,5 \mu\text{g/l}$  ( $n=14$ ), um dann nach einem Jahr Therapiezeit bei  $23,9 \pm 4,8 \mu\text{g/l}$  ( $n=19$ ) zu liegen. Der Maximalwert wurde nach 23 Monaten erreicht und war mit  $72,1 \pm 29,1 \mu\text{g/l}$  ( $n=10$ ) um knapp 60% höher als der Ausgangswert. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von  $11,61 \mu\text{g/l}$  verzeichnet. Der Median der Mittelwerte innerhalb der drei Jahre liegt bei  $30,69 \mu\text{g/l}$  und mit  $32,59 \mu\text{g/l}$  als Mittelwert sank der P1NP-Wert um ungefähr 30% (entspricht  $13,71 \mu\text{g/l}$ ) im Durchschnitt.

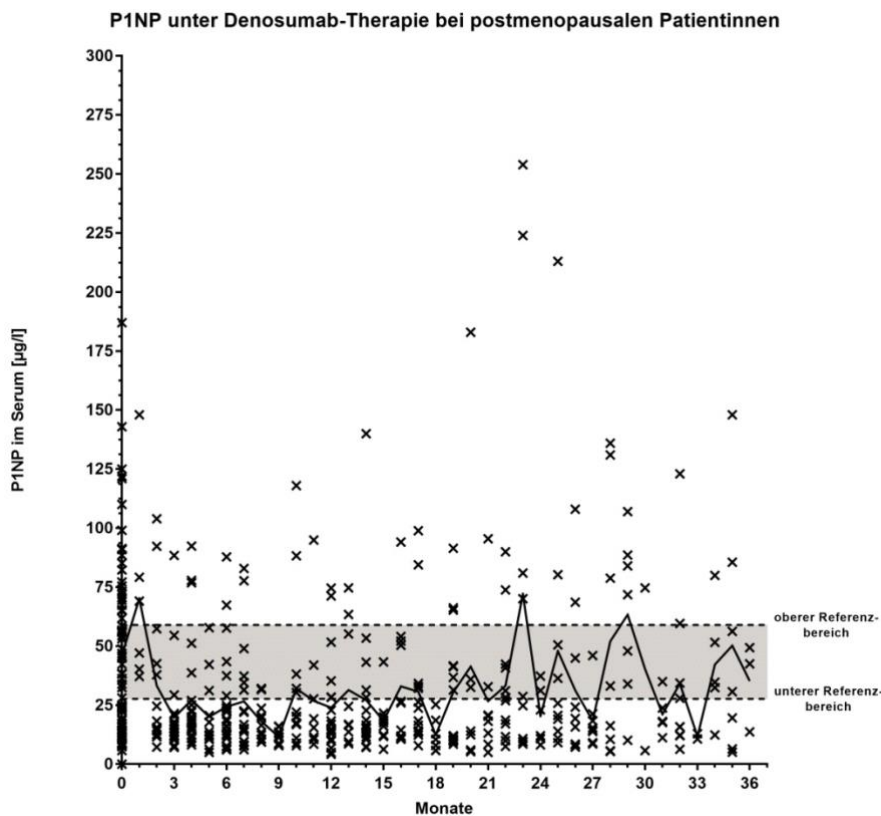
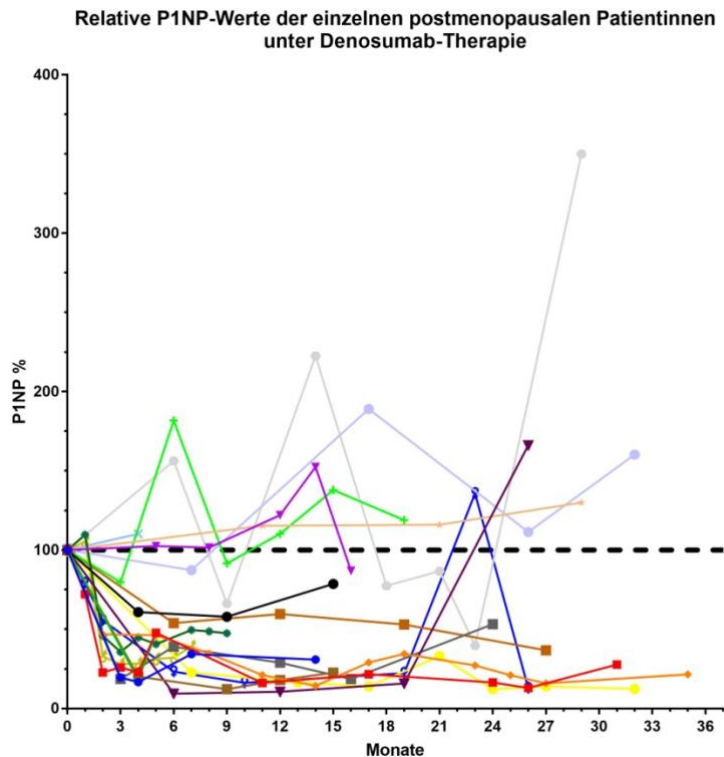


Abbildung 12: P1NP-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

Beim durchgeführten 1 way ANOVA Test bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Denosumab-Patientinnen mit  $p= 0,0003$ .

#### 4.3.1.1.1. Relative Werte



**Abbildung 13: Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie**

Die 36 mit Bisphosphonaten behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen P1NP-Mittelwert von ungefähr  $50,4 \pm 5,3 \mu\text{g/l}$  ( $n=36$ ) auf. Im Vergleich dazu stieg der Wert im ersten Monat um 25% auf  $63,2 \pm 15,2 \mu\text{g/l}$  ( $n=6$ ). Bei der zweiten Verabreichung nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $35,7 \pm 8,1 \mu\text{g/l}$  ( $n=17$ ) und ist damit im Vergleich zum Startwert um  $14,7 \mu\text{g/l}$  gefallen. Nach einem Jahr Therapiezeit kam er bei  $27,4 \pm 4,2 \mu\text{g/l}$  ( $n=19$ ) zu liegen. Der Maximalwert wurde nach einem Monat erreicht und war mit  $63,17 \mu\text{g/l}$  ( $n=6$ ) um 25% höher als der Ausgangswert. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von  $15,85 \mu\text{g/l}$  verzeichnet. Der Median der Mittelwerte der drei Jahre liegt bei  $27 \mu\text{g/l}$  und mit  $30,52 \mu\text{g/l}$  als Mittelwert sank der P1NP-Wert um ungefähr 39% (entspricht  $19,88 \mu\text{g/l}$ ) im Durchschnitt.

### P1NP unter Bisphosphonattherapie bei postmenopausalen Patientinnen

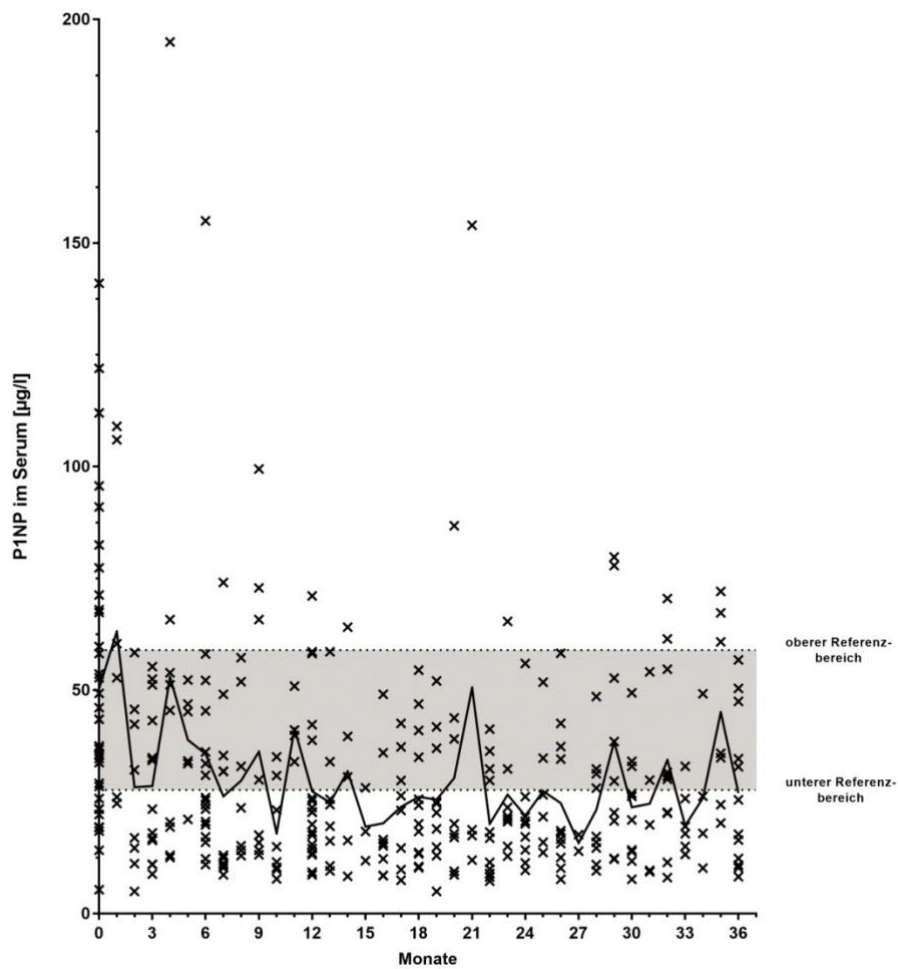
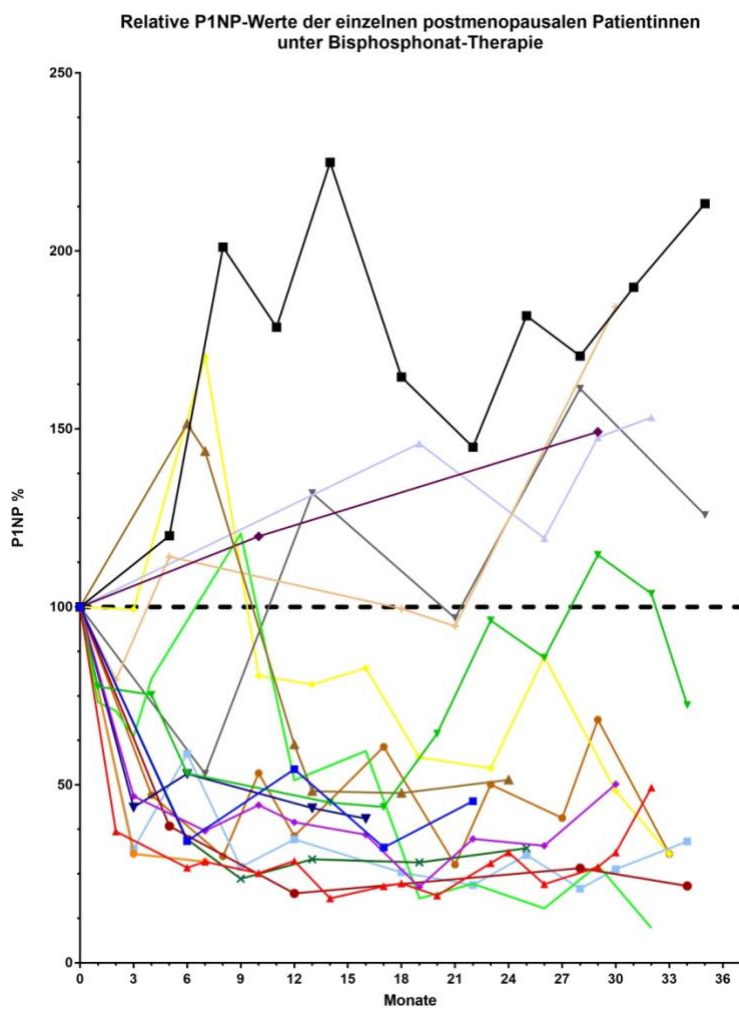


Abbildung 14: P1NP-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

Auch die Mittelwerte der Bisphosphonat-Patientinnen waren laut 1 way ANOVA Test signifikant unterschiedlich ( $p= 0,0020$ ).

#### 4.3.1.1.2. Relative Werte



**Abbildung 15: Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie**

Mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben sollten die Mittelwerte der beiden Kollektive auf einen signifikanten Unterschied geprüft werden. Dieser fiel sowohl für die ersten sechs Monate, als auch für das erste und alle drei Jahre negativ aus. Für das 2.-3. Jahr konnte ein p-Wert von  $p=0,0435$  berechnet werden. Somit war der t-Test signifikant.

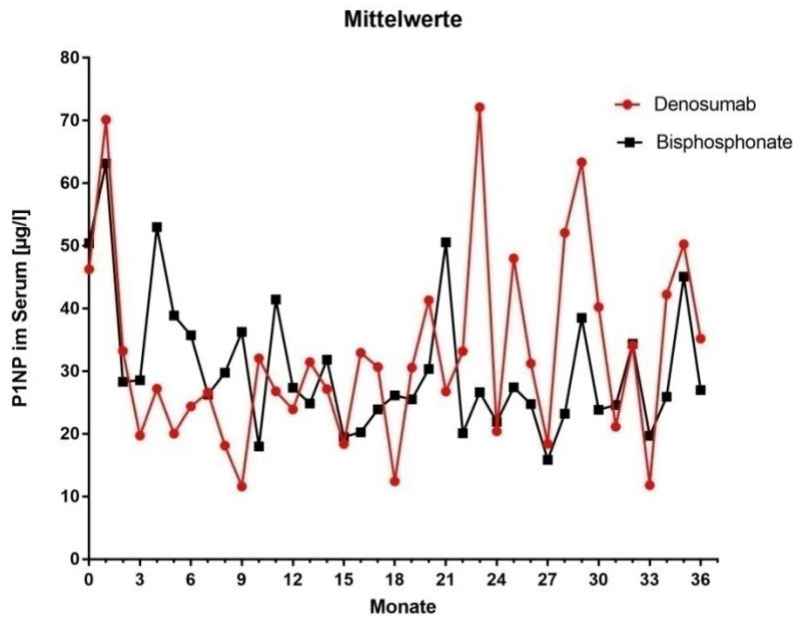


Abbildung 16: P1NP-Mittelwerte der postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren

Bei den zusammengefassten Mittelwerten ist für beide Therapieoptionen im ersten Jahr ein deutlicher Abfall der P1NP-Werte zu erkennen. Bis Monat 12 reduzieren sich die Werte um jeweils ungefähr 50% unter Denosumab und 40% unter Bisphosphonaten. Danach steigen beide wieder etwas an. Die Patientinnen mit Denosumab-Therapie steigen mit 42,2 µg/l stärker als die Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie (29,5 µg/l). Allerdings übersteigen beide P1NP-Werte auch nach drei Jahren nicht den Ausgangswert.

P1NP – Postmenopausal						
Monate	Denosumab			Bisphosphonate		
	Wert	%	n	Wert	%	n
1.	46,3	100,0	79	50,4	100,0	36
2.-6.	32,5	(-)30	105	41,3	(-)18	61
7.-12.	23,2	(-)50	83	29,9	(-)41	59
13.-18.	25,5	(-)45	68	24,4	(-)52	63
19.-24.	37,4	(-)19	58	29,2	(-)42	50
25.-30.	42,2	(-)9	45	25,6	(-)49	47
31.-36.	32,5	(-)30	33	29,5	(-)41	45

Tabelle 6: Zusammengefasste P1NP-Werte der postmenopausalen Patientinnen



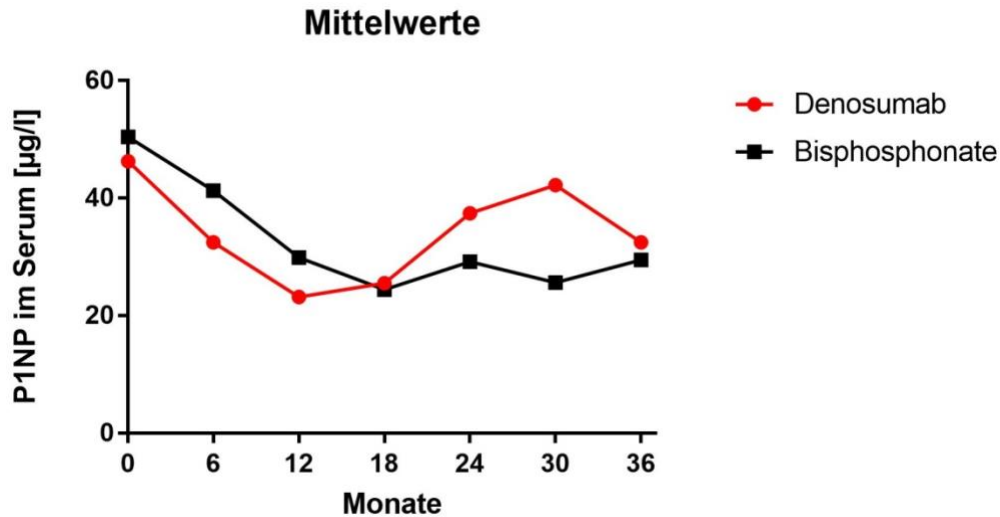
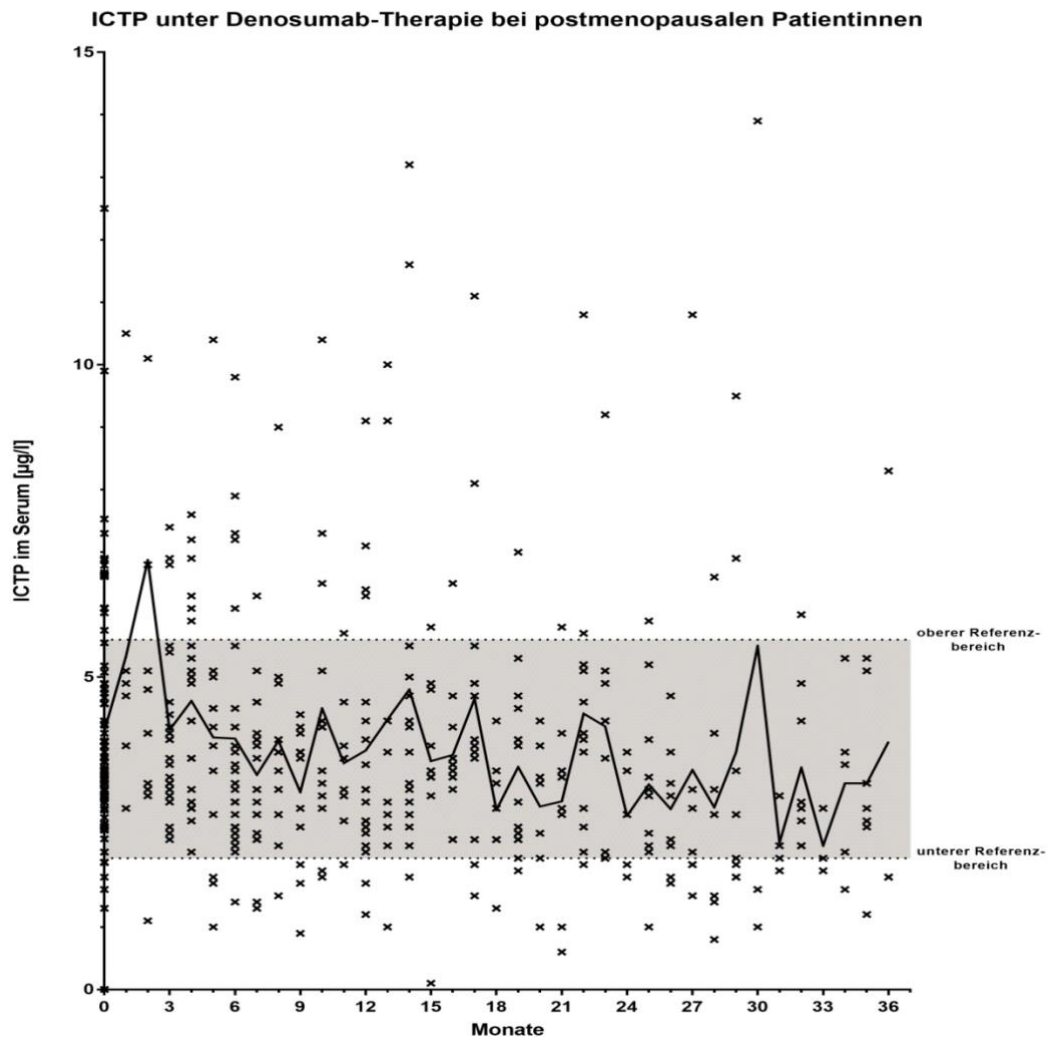


Abbildung 17: Zusammengefasste P1NP-Mittelwerte bei postmenopausalen Patientinnen

#### 4.3.1.2. ICTP-Wert

Die 79 mit Denosumab behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen ICTP-Mittelwert von ungefähr  $4,1 \pm 0,2 \mu\text{g/l}$  ( $n=79$ ) auf. Im Vergleich dazu stieg der Wert im ersten Monat um 29% auf  $5,3 \pm 1,1 \mu\text{g/l}$  ( $n=6$ ). Bei der zweiten Verabreichung nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $4,0 \pm 0,4 \mu\text{g/l}$  ( $n=27$ ) und ist damit um  $0,1 \mu\text{g/l}$  im Vergleich zum Startwert gefallen. Nach einem Jahr Therapiezeit konnte ein Mittelwert von  $3,8 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$  ( $n=19$ ) erfasst werden und in den folgenden zwölf Monaten wurde nicht  $4,8 \mu\text{g/l}$  ( $n=16$ ) überschritten. Der Maximalwert wurde nach 2 Monaten erreicht und war mit  $6,9 \pm 2,4 \mu\text{g/l}$  ( $n=10$ ) um 68% höher als der Ausgangswert. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von  $2,3 \mu\text{g/l}$  verzeichnet. Der Median der Mittelwerte der drei Jahre liegt bei  $3,8 \mu\text{g/l}$  und mit  $3,8 \mu\text{g/l}$  als Mittelwert sank der ICTP-Wert um ungefähr 7% (entspricht  $0,3 \mu\text{g/l}$ ) im Durchschnitt.



**Abbildung 18: ICTP-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen**

Beim durchgeführten 1 way ANOVA Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Denosumab-Patientinnen ( $p=0,1767$ ).

#### 4.3.1.2.1. Relative Werte

Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie

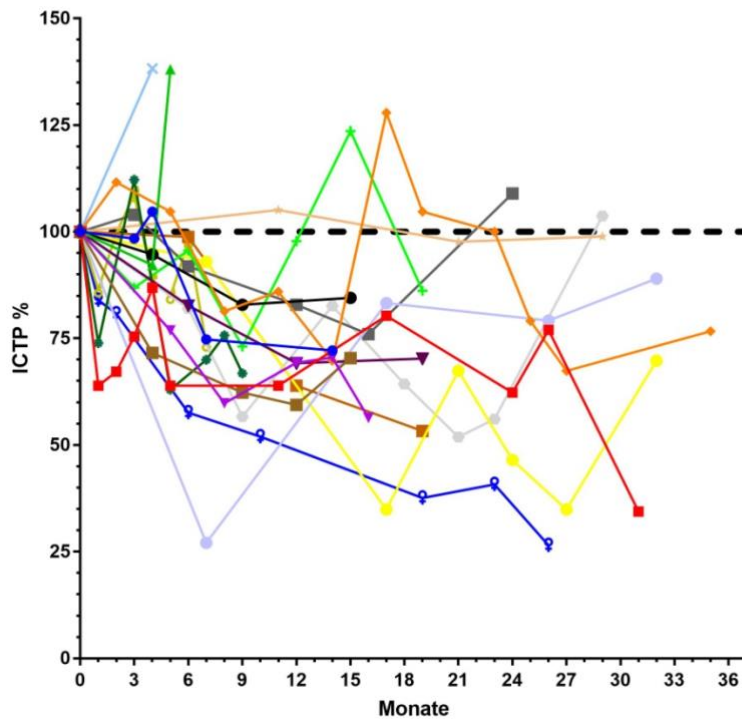
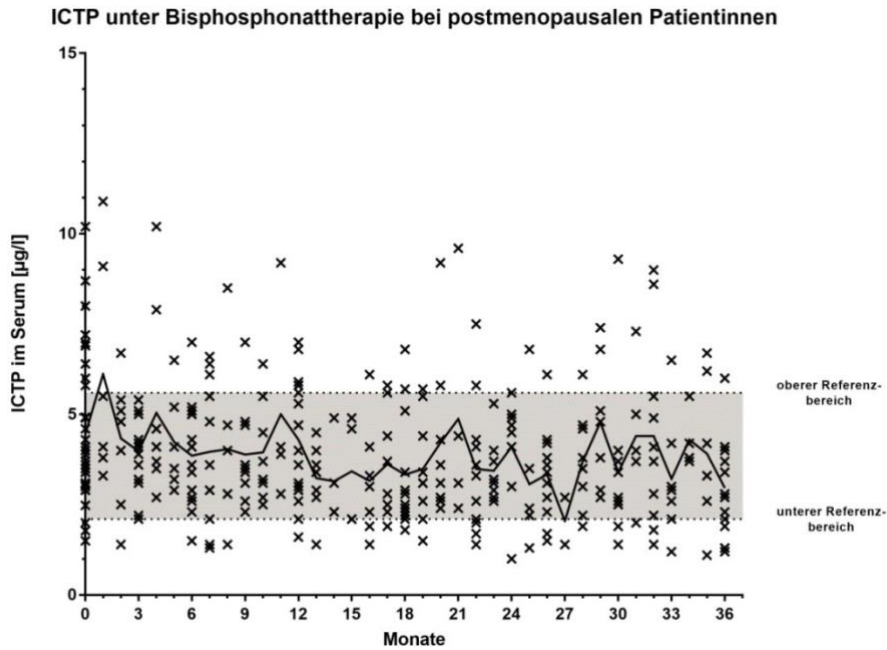


Abbildung 19: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie

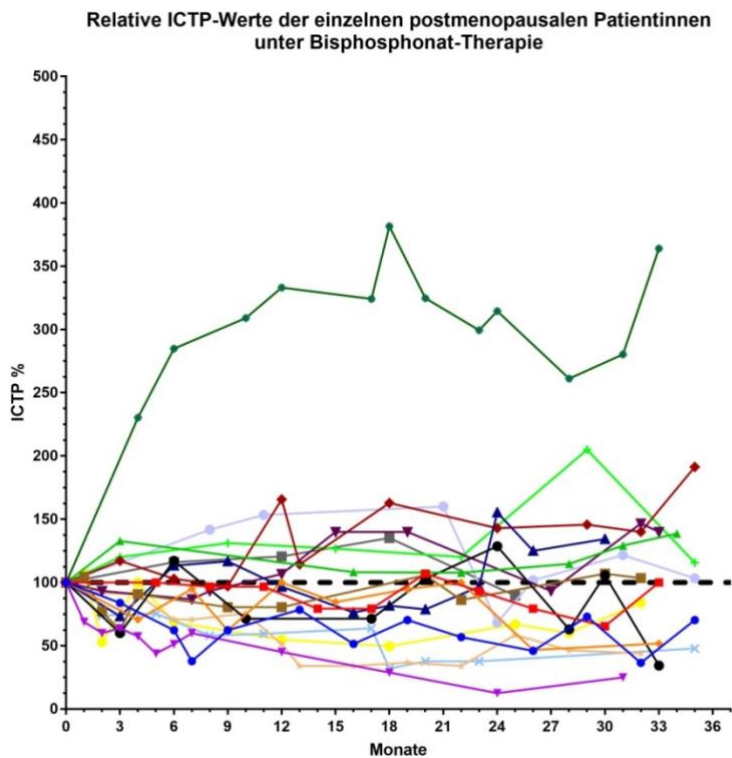
Die 36 mit Bisphosphonaten behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen ICTP-Mittelwert von ungefähr  $4,5 \pm 2 \mu\text{g/l}$  ( $n=35$ ) auf. Im Vergleich dazu stieg der Wert im ersten Monat um 36% auf  $6,1 \pm 3,1 \mu\text{g/l}$  ( $n=6$ ). Bei der zweiten Verabreichung nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $3,9 \pm 1,4 \mu\text{g/l}$  ( $n=16$ ) und ist damit im Vergleich zum Startwert um  $0,6 \mu\text{g/l}$  gefallen. Nach einem Jahr Therapiezeit kam er bei  $4,3 \pm 1,7 \mu\text{g/l}$  ( $n=18$ ) zum Liegen. Der Maximalwert wurde nach einem Monat erreicht und war mit  $6,1 \mu\text{g/l}$  ( $n=6$ ) um 36% höher als der Ausgangswert. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von  $2,05 \mu\text{g/l}$  verzeichnet. Der Median der Mittelwerte der drei Jahre liegt bei  $3,9 \mu\text{g/l}$  und mit  $3,9 \mu\text{g/l}$  als Mittelwert sank der ICTP-Wert um ungefähr 13% (entspricht  $0,6 \mu\text{g/l}$ ) im Durchschnitt.



**Abbildung 20: ICTP-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen**

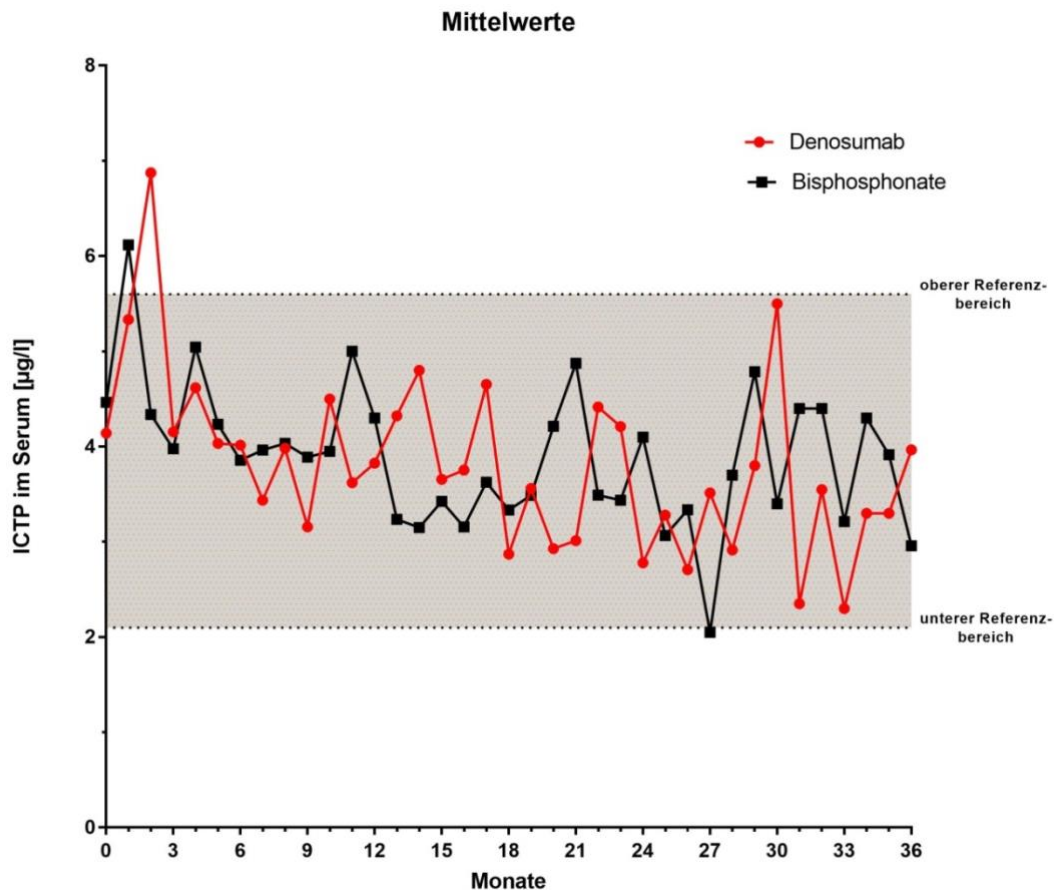
Beim durchgeführten 1 way ANOVA Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Bisphosphonat-Patientinnen ( $p=0,3302$ ).

4.3.1.2.2. Relative Werte



**Abbildung 21: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie**

Mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben sollten die Mittelwerte der beiden Kollektive auf einen signifikanten Unterschied geprüft werden. Dieser fiel sowohl für die ersten sechs Monate als auch für das 1., 2.-3. Jahr und alle drei Jahre negativ aus.



**Abbildung 22: ICTP- Mittelwerte der postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren**

Bei den zusammengefassten Mittelwerten ist für beide Therapieoptionen bei Zweitverabreichung ein Anstieg zu erkennen. Dabei steigt der ICTP-Wert unter Denosumab-Therapie von 4,1 µg/l auf 4,8 µg/l (+17%) und auch unter Bisphosphonat-Therapie ist ein Anstieg zu verzeichnen, jedoch nur von 4,5 µg/l auf 4,6 µg/l (+2%). Danach fallen beide ICTP-Werte ab, bis sie nach 30-36 Monaten ihre Tiefstwerte mit 3,20 bzw. 3,51 µg/l erreichen. Auffällig sind die leichten Schwankungen, die versetzt zueinander stattfinden.

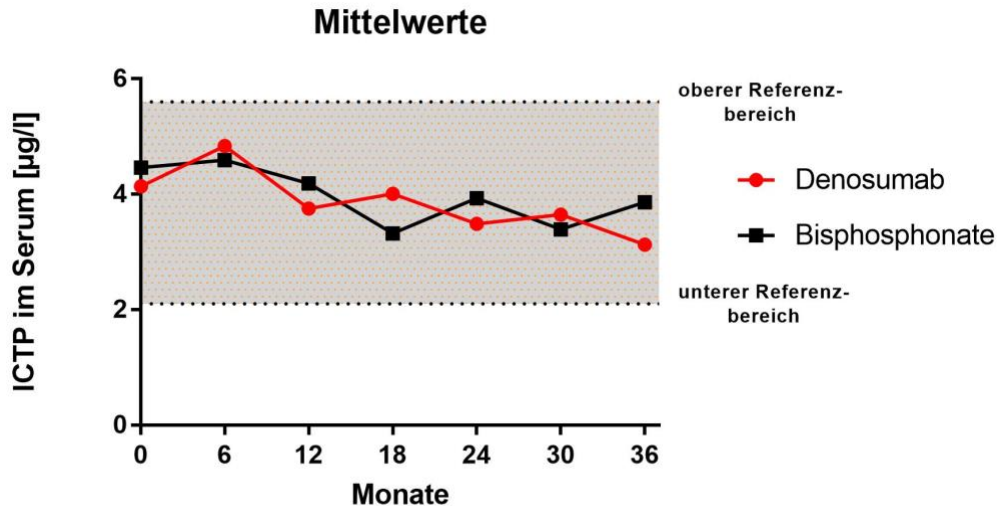
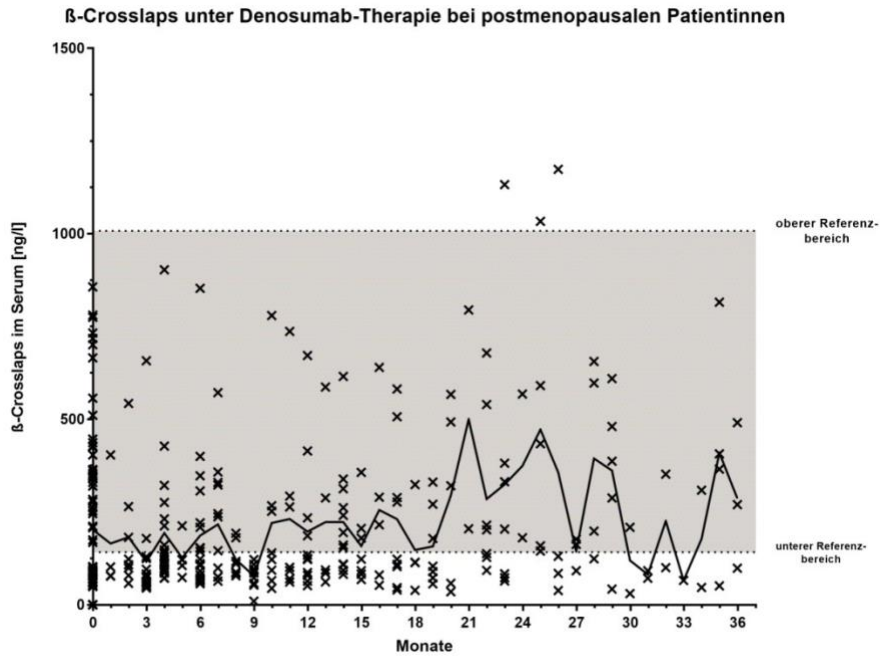


Abbildung 23: Zusammengefasste ICTP-Mittelwerte bei postmenopausalen Patientinnen

#### 4.3.1.3. $\beta$ -Crosslaps

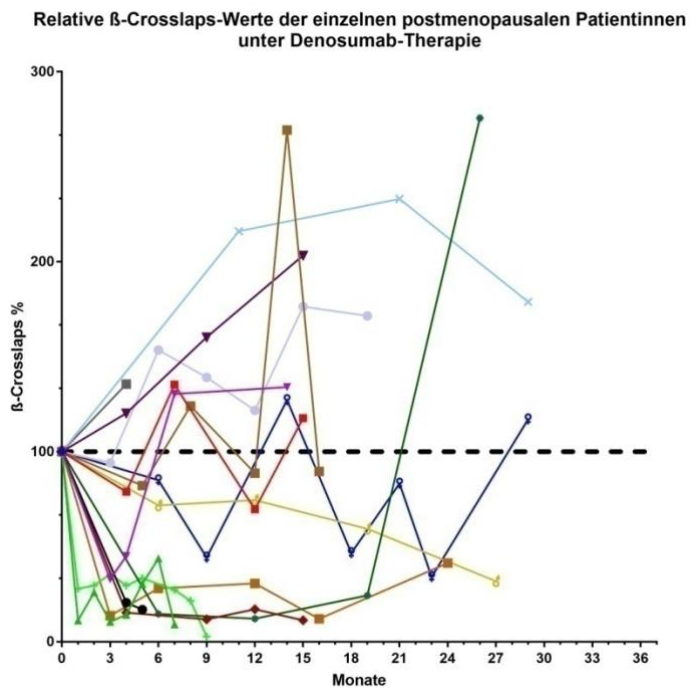
Die 73 mit Denosumab behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen  $\beta$ -Crosslaps-Mittelwert von ungefähr  $202,5 \pm 27,6$  ng/l (n=73) auf. Im Vergleich dazu fiel der Wert im ersten Monat um 18,3% auf  $165,4 \pm 79,7$  ng/l (n=4). Bei der zweiten Verabreichung nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $186,6 \pm 41,4$  ng/l (n=20) und ist damit im Vergleich zum Ausgangswert um 15,9 ng/l gefallen. Im ersten Jahr waren die Monate 3 ( $116,2 \pm 37,3$  ng/l n=16), 4 ( $193,5 \pm 40,6$  ng/l n=21) sowie der 6. Monat am aussagekräftigsten und nach 12 Monaten Therapiezeit kam der Mittelwert bei  $197,3 \pm 56,7$  ng/l (n=11) zum Liegen. Der Maximalwert wurde nach 21 Monaten erreicht und war mit 500 ng/l (n=2) um ungefähr 247% höher als der Ausgangswert. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von 66 ng/l verzeichnet. Der Median der Mittelwerte der drei Jahre lag bei 216,8 ng/l und mit 230,1 ng/l als Mittelwert stieg der  $\beta$ -Crosslaps-Wert um ungefähr 14% (entspricht 27,6 ng/l) im Durchschnitt.



**Abbildung 24: β-Crosslaps-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen**

Beim durchgeführten 1 way ANOVA Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Denosumab-Patientinnen ( $p=0,3095$ ).

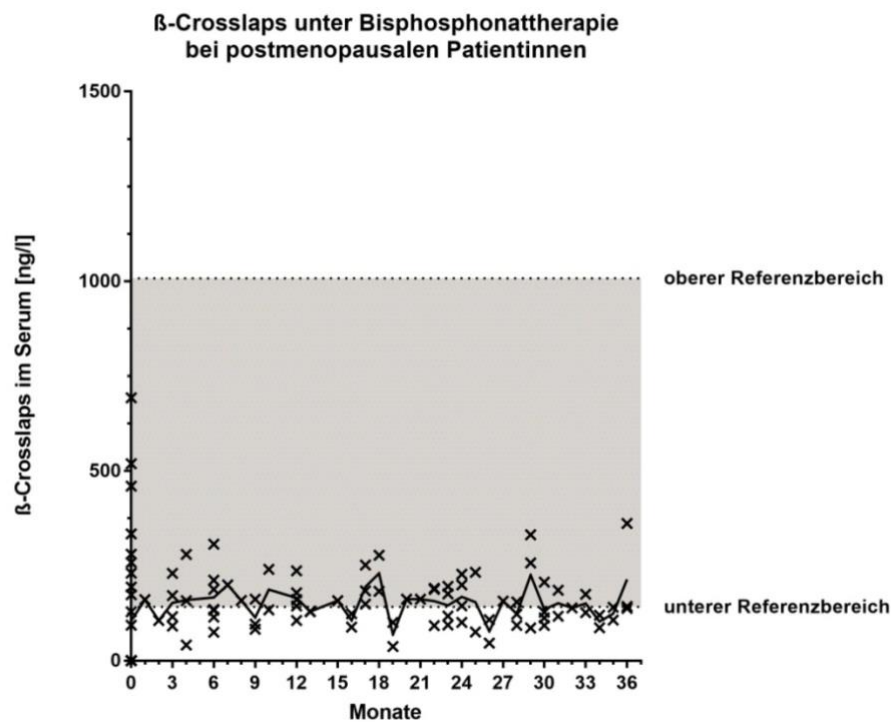
#### 4.3.1.3.1. Relative Werte



**Abbildung 25: Relative β-Crosslaps-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie**



Die 32 mit einem Bisphosphonat behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen  $\beta$ -Crosslaps-Mittelwert von ungefähr  $105,2 \pm 31,9$  ng/l ( $n=32$ ) auf. Im Vergleich dazu stieg der Wert im ersten Monat um 53% auf  $161,0 \pm 0$  ng/l ( $n=1$ ). Nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $166,4 \pm 29$  ng/l ( $n=7$ ) und ist damit nochmals um 5,4 ng/l gestiegen. In den folgenden sechs Monaten stieg der Mittelwert weiterhin an, um dann nach 12 Monaten Therapiezeit bei  $165,4 \pm 21,6$  ng/l ( $n=5$ ) zu liegen. Der Maximalwert wurde nach 18 Monaten erreicht und war mit  $230,5 \pm 47,5$  ng/l ( $n=2$ ) um knapp 119% höher als der Ausgangswert. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von 69,1 ng/l verzeichnet. Der Median der Mittelwerte der drei Jahre lag bei 155,7 ng/l und mit 150,5 ng/l als Mittelwert stieg der  $\beta$ -Crosslaps-Wert um ungefähr 43% (entspricht 45,3 ng/l) im Durchschnitt.



**Abbildung 26:  $\beta$ -Crosslaps-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen**

Beim durchgeführten 1 way ANOVA Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Bisphosphonat-Patientinnen ( $p=0,9999$ ).



#### 4.3.1.3.2. Relative Werte

Relative  $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie

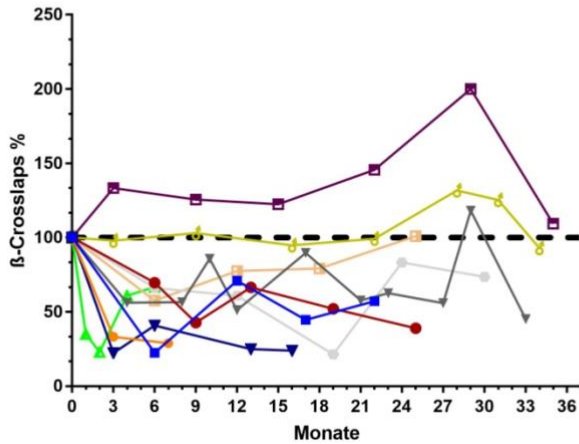


Abbildung 27: Relative  $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie

Mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben sollten die Mittelwerte der beiden Kollektive auf einen signifikanten Unterschied geprüft werden. Dieser fiel sowohl für alle drei Jahre gemeinsam als hochsignifikant aus ( $p=0,0001$ ) als auch für das 2.-3. Jahr ( $p=0,0001$ ). Für die ersten 6 Monate sowie das 1. Jahr konnte allerdings keine Signifikanz ausgemacht werden.

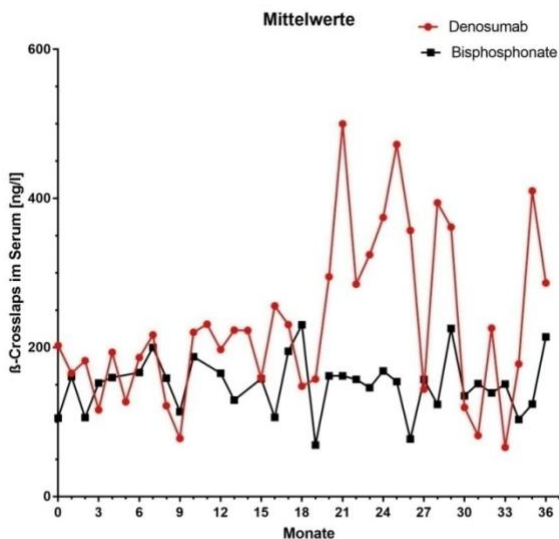


Abbildung 28:  $\beta$ -Crosslaps -Mittelwerte der postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren

Bei den zusammengefassten Mittelwerten fällt der  $\beta$ -Crosslaps-Wert unter Denosumab Therapie zunächst von 202,5 auf 161,8 ng/l ab, steigt dann aber konstant bis Monat 24, indem er einen Wert von 322,8 ng/l erreicht (+59%), und fällt dann in den letzten Monaten auf 208,1

ng/l. Auch der  $\beta$ -Crosslaps-Wert unter Bisphosphonat-Therapie steigt an und erreicht mit 165,1 ng/l seinen Höchstwert nach 12 Monaten (+57%). Danach fällt er wieder, allerdings nicht unterhalb des Startwertes.

<b><math>\beta</math>-Crosslaps - Postmenopausal</b>						
Monate	Denosumab			Bisphosphonate		
	Wert	%	n	Wert	%	n
1.	202,5	100,0	73	105,2	100	32
2.-6.	161,8	(-)20	74	149,1	(+)42	16
7.-12.	177,6	(-)12	117	165,1	(+)57	12
13.-18.	206,5	(+)2	42	163,9	(+)56	10
19.-24.	322,8	(+)59	34	144,2	(+)37	15
25.-30.	308,2	(+)52	23	145,5	(+)38	15
31.-36.	208,1	(+)5,6	14	147,2	(+)40	12

Tabelle 7: Zusammengefasste  $\beta$ -Crosslaps Werte der postmenopausalen Patientinnen

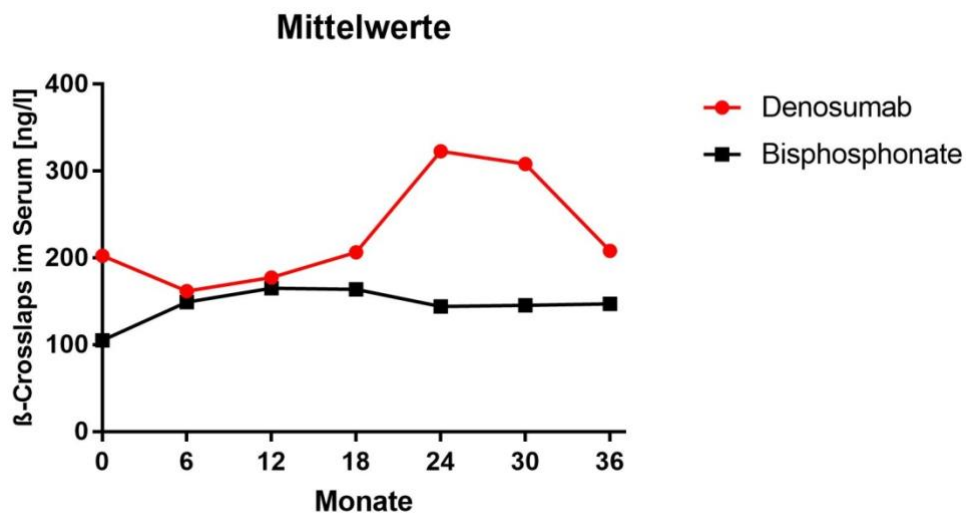


Abbildung 29: Zusammengefasste  $\beta$ -Crosslaps-Mittelwerte bei postmenopausalen Patientinnen

#### 4.3.2. Prämenopausal

Von den 42 prämenopausalen Frauen erhielten 15 eine Therapie mit einem Bisphosphonat und 27 mit Denosumab. Bei diesen Frauen wurde bei der Erstverabreichung eine Blutentnahme durchgeführt, bei der die Knochenmarkerwerte bestimmt wurden. In den Folgemessungen schwankten die Fallzahlen erheblich, weshalb eine vergleichende Beurteilung nur bedingt möglich ist. Daher werden im Folgenden neben dem Standardfehler (SEM) auch die Fallzahl (n) mit angegeben und im Anschluss die zusammengefassten Werte mehrerer Monate betrachtet.

#### 4.3.2.1. P1NP

Die 27 mit Denosumab behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen P1NP-Mittelwert von ungefähr  $52,7 \pm 7,5 \mu\text{g/l}$  ( $n=27$ ) auf. Im Vergleich dazu stieg der Wert im ersten Monat um 14,2% auf  $60,2 \pm 17,3 \mu\text{g/l}$  ( $n=5$ ). Bei der zweiten Verabreichung nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $35,2 \pm 9,2 \mu\text{g/l}$  ( $n=15$ ) und ist damit um  $17,5 \mu\text{g/l}$  gefallen. Nach einem Jahr Therapiezeit kam er bei  $28,7 \pm 6,9 \mu\text{g/l}$  ( $n=11$ ) zum Liegen. Der Maximalwert wurde nach 14 Monaten erreicht und war mit  $69,6 \pm 17,3 \mu\text{g/l}$  ( $n=3$ ) um 32% höher als der Ausgangswert. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von  $12,5 \mu\text{g/l}$  verzeichnet. Der Median der Mittelwerte der drei Jahre liegt bei  $30,2 \mu\text{g/l}$  und mit  $32,78 \mu\text{g/l}$  als Mittelwert sank der P1NP-Wert um ungefähr 38% (entspricht  $19,92 \mu\text{g/l}$ ) im Durchschnitt.

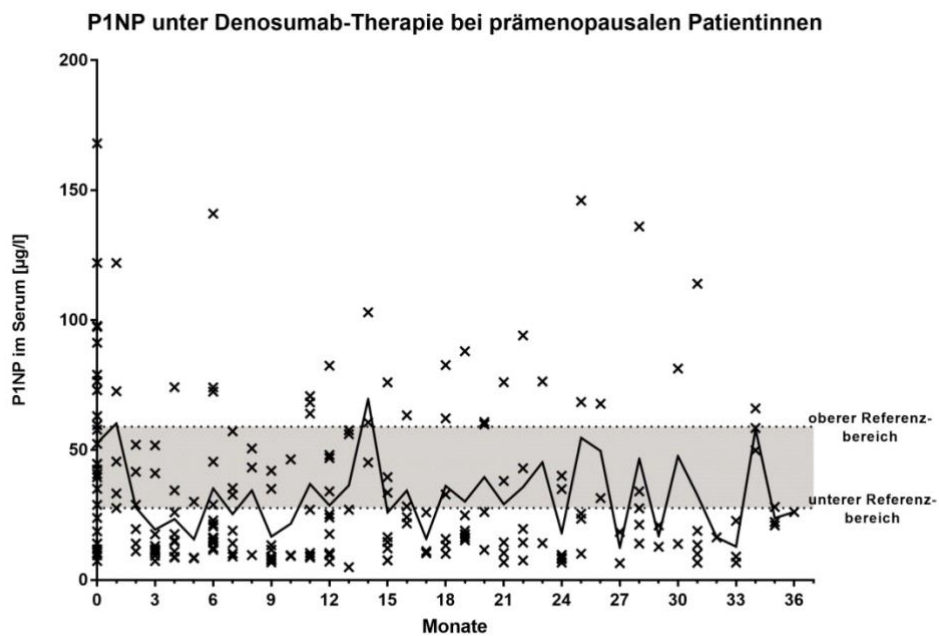
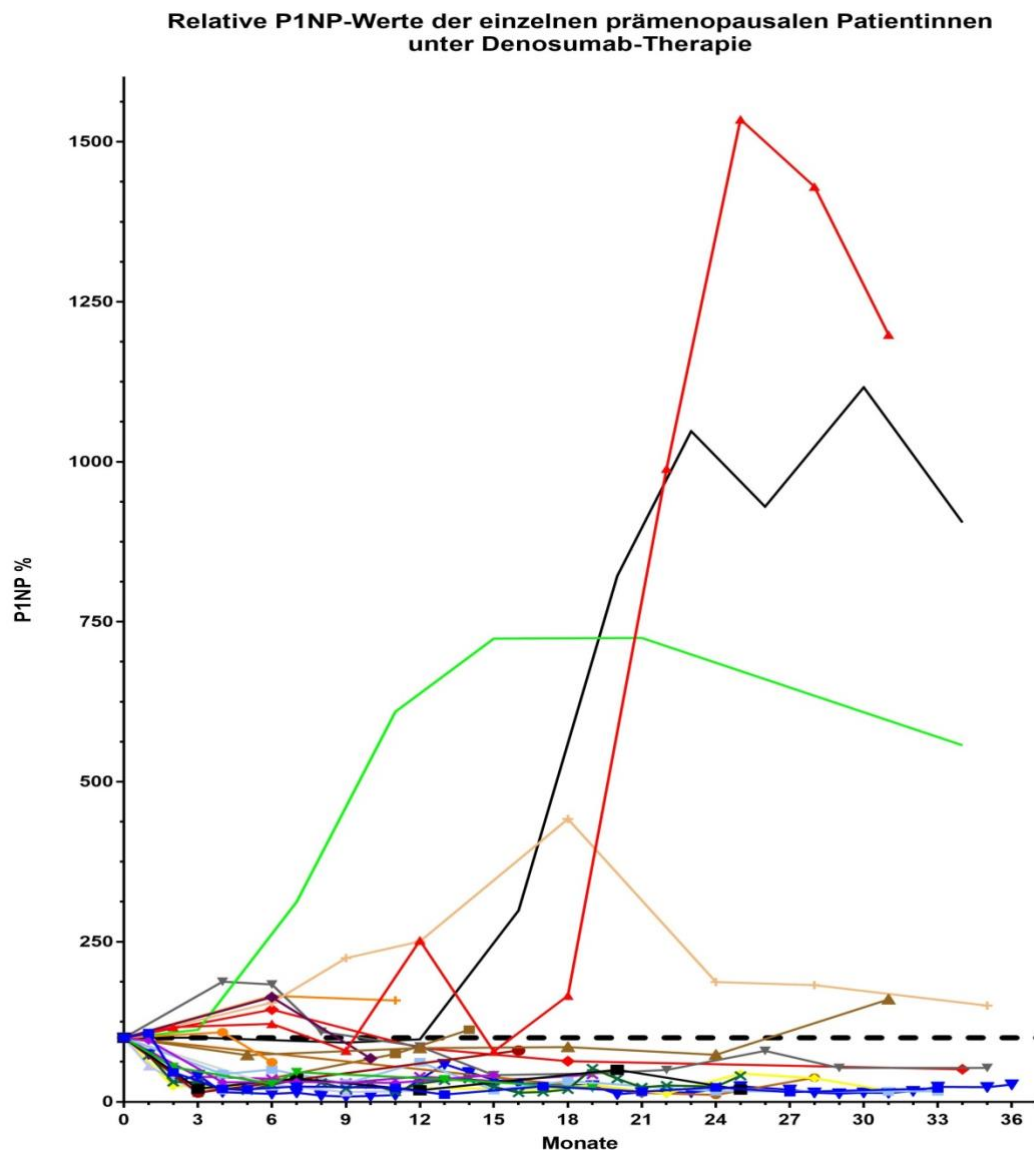


Abbildung 30: P1NP-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

Beim durchgeführten 1 way ANOVA Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Denosumab-Patientinnen ( $p=0,2797$ ).

#### 4.3.2.1.1. Relative Werte



**Abbildung 31: Relative P1NP-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie**

Die 15 mit Bisphosphonaten behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen P1NP-Mittelwert von ungefähr  $60,7 \pm 10,5 \mu\text{g/l}$  ( $n=15$ ) auf. Im Vergleich dazu fiel der Wert im ersten Monat um ca. 3% auf  $59,1 \pm 19,3 \mu\text{g/l}$  ( $n=3$ ). Bei der zweiten Verabreichung nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $27,3 \pm 4,8 \mu\text{g/l}$  ( $n=13$ ) und ist damit im Vergleich zum Startwert um  $33,4 \mu\text{g/l}$  gefallen. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von  $12,15 \mu\text{g/l}$  verzeichnet. Der Median der Mittelwerte der drei Jahre liegt bei  $28,88 \mu\text{g/l}$  und mit  $36,09 \mu\text{g/l}$  als Mittelwert sank der P1NP-Wert um ungefähr 41% (entspricht  $24,61 \mu\text{g/l}$ ) im Durchschnitt.

### P1NP unter Bisphosphonat-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

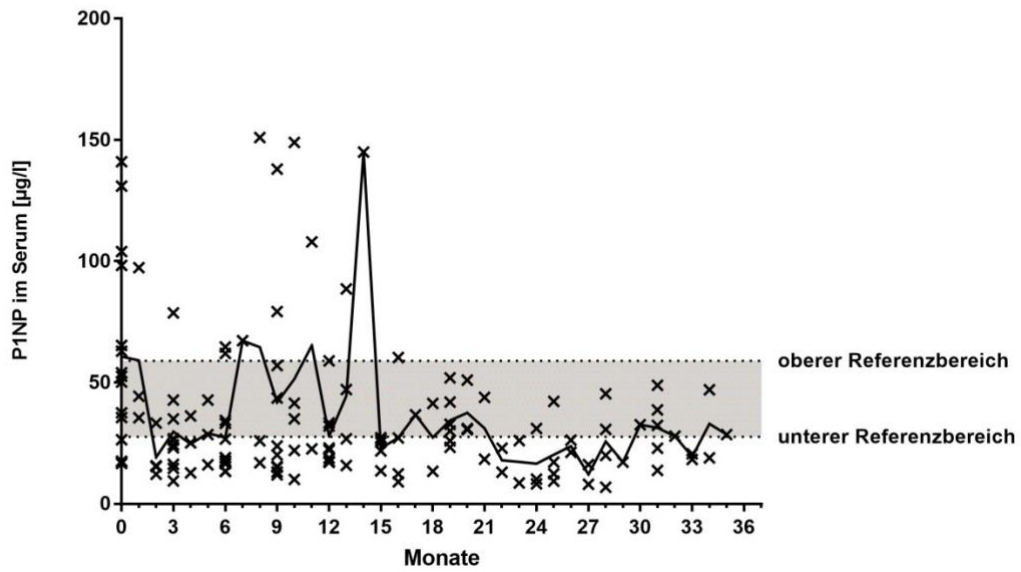


Abbildung 32: P1NP-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

Beim durchgeführten 1 way ANOVA Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Bisphosphonat-Patientinnen ( $p=0,0921$ ).

#### 4.3.2.1.2. Relative Werte

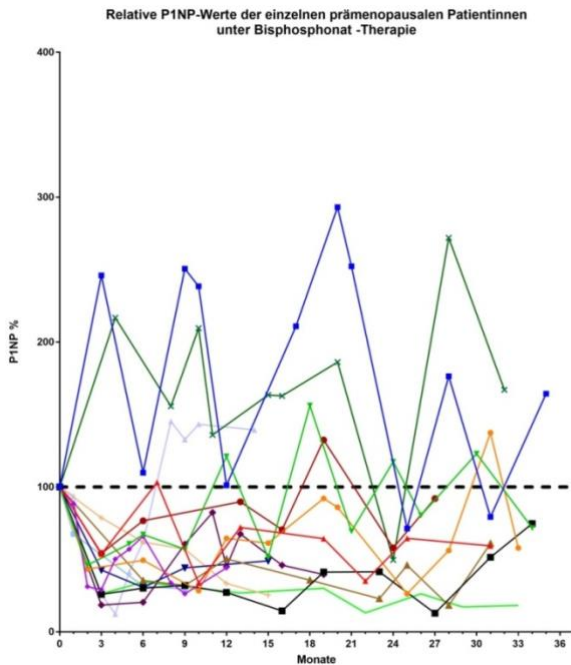
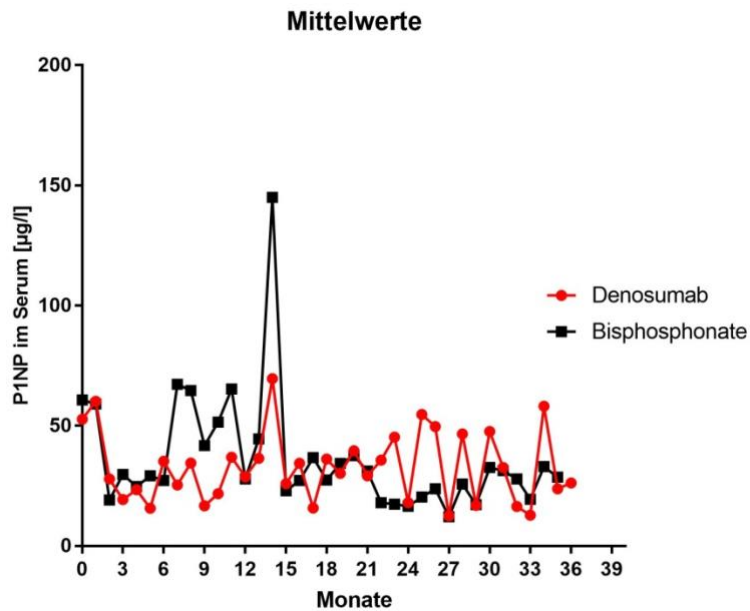


Abbildung 33: Relative P1NP-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie

Mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben sollten die Mittelwerte der beiden Kollektive auf einen signifikanten Unterschied geprüft werden. Dieser fiel für das erste Jahr als signifikant aus ( $p=0,0439$ ). Für die ersten 6 Monate sowie das 2.-3. Jahr und alle drei Jahre gemeinsam konnte allerdings keine Signifikanz ausgemacht werden.



**Abbildung 34: P1NP -Mittelwerte der prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren**

Bei den zusammengefassten Mittelwerten fällt der P1NP-Wert unter Denosumab Therapie zunächst um 48% innerhalb der ersten zwölf Monate (von 52,73 auf 27,3 µg/l), steigt dann wieder kontinuierlich bis Monat 24, indem er einen Wert von 33 µg/l erreicht, und fällt dann in den letzten Monaten auf 28,3 µg/l. Insgesamt bleibt er über die gesamte Zeit unterhalb des Ausgangswertes. Auch der P1NP-Wert unter Bisphosphonat-Therapie fällt zunächst ab und liegt bei Zweitverabreichung bei 31,5 µg/l, also ebenfalls 48% unterhalb des Ausgangswertes, um dann nach 12 Monaten Therapiezeit im Durchschnitt bei 53,1 µg/l zu liegen. Seinen Tiefstwert erreicht er in den Monaten 25-30 mit 22 µg/l und ist damit um 64% im Vergleich zum Ausgangswert gesunken. Damit ist er im Verhältnis zur Denosumab-Therapie um 16% mehr gefallen. Auch unter Bisphosphonat-Therapie bleibt der P1NP-Wert der prämenopausalen Frauen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 36 Monaten unterhalb des Ausgangswertes.

P1NP – Prämenopausal						
Monate	Denosumab			Bisphosphonate		
	Wert	%	n	Wert	%	n
1.	52,7	100,0	27	60,7	100,0	15
2.-6.	30,3	(-)43	47	31,5	(-)48	36
7.-12.	27,3	(-)48	39	53,1	(-)13	29
13.-18.	36,4	(-)31	28	50,6	(-)17	17
19.-24.	33,0	(-)37	28	25,8	(-)57	18
25.-30.	38,0	(-)28	18	22,0	(-)64	14
31.-36.	28,3	(-)46	16	28,1	(-)54	11

Tabelle 8: Zusammengefasste P1NP-Werte der prämenopausalen Patientinnen

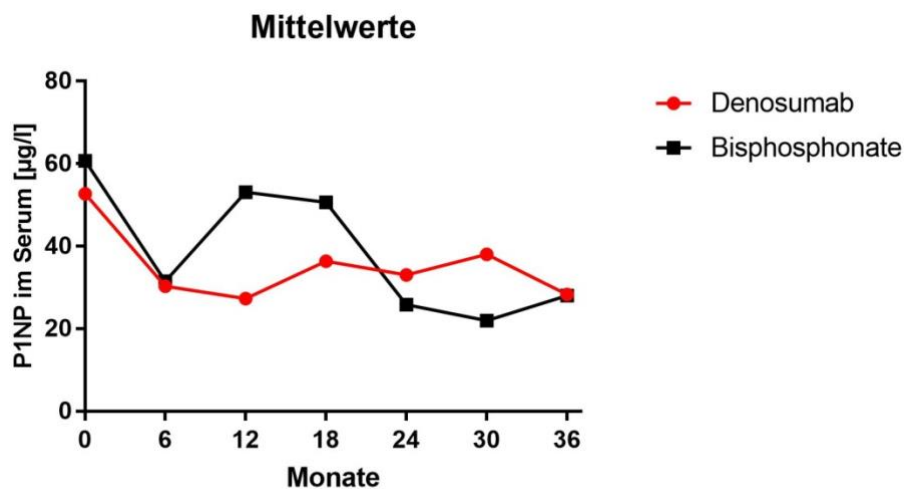


Abbildung 35: Zusammengefasste P1NP-Mittelwerte bei prämenopausalen Patientinnen

#### 4.3.2.2. ICTP

Die 27 mit Denosumab behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen ICTP-Mittelwert von ungefähr  $4,3 \pm 0,4$  µg/l (n=27) auf. Im Vergleich dazu stieg der Wert im ersten Monat auf  $4,6 \pm 1,6$  µg/l (n=5). Bei der zweiten Verabreichung nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $4,6 \pm 0,4$  µg/l (n=15) und ist damit um 0,3 µg/l im Vergleich zum Startwert gestiegen. Nach einem Jahr Therapiezeit konnte ein Mittelwert von  $3,6 \pm 0,6$  µg/l (n=11) erfasst werden und in den folgenden zwölf Monaten wurden 5,9 µg/l (n=3) nicht überschritten. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von 2,8 µg/l verzeichnet. Der Median der Mittelwerte der drei Jahre liegt bei 4,2 µg/l und mit 4,2 µg/l als Mittelwert sank der ICTP-Wert um ungefähr 2% (entspricht 0,1 µg/l) im Durchschnitt.



### ICTP unter Denosumab-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen

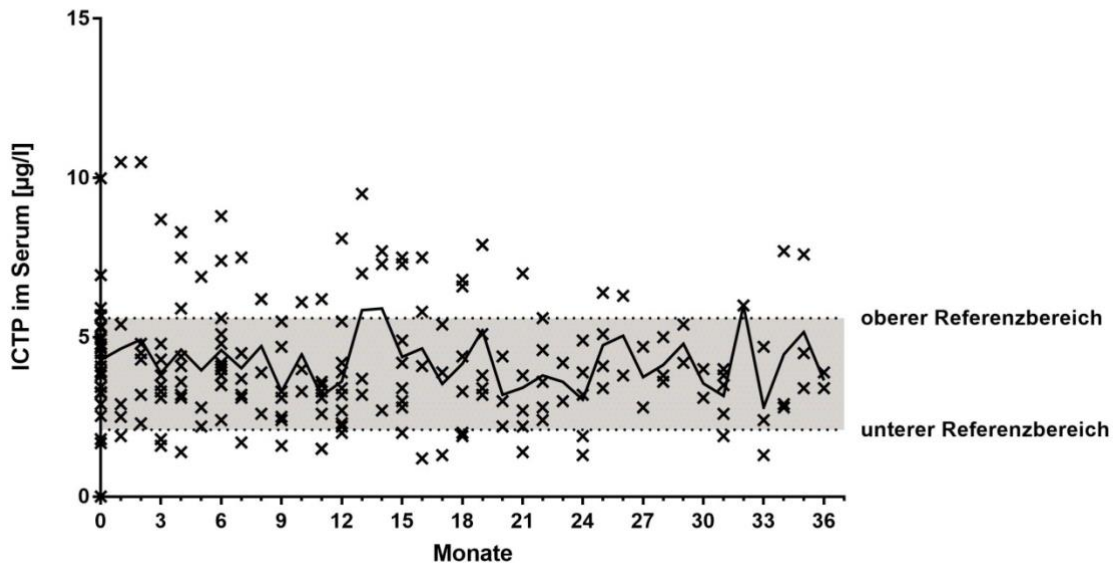


Abbildung 36: ICTP-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen  
 Beim durchgeführten 1 way ANOVA Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Denosumab-Patientinnen ( $p=0,9180$ ).

#### 4.3.2.2.1. Relative Werte

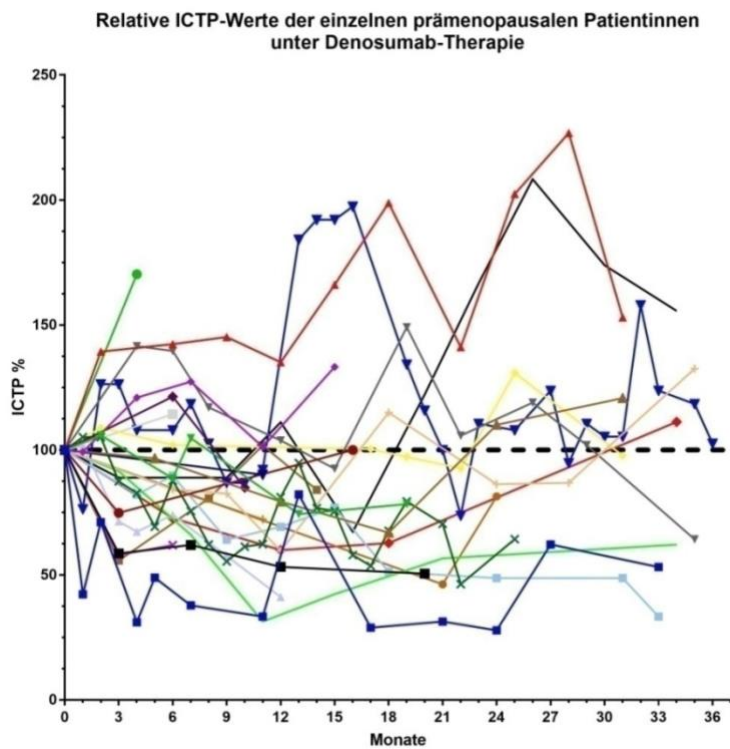
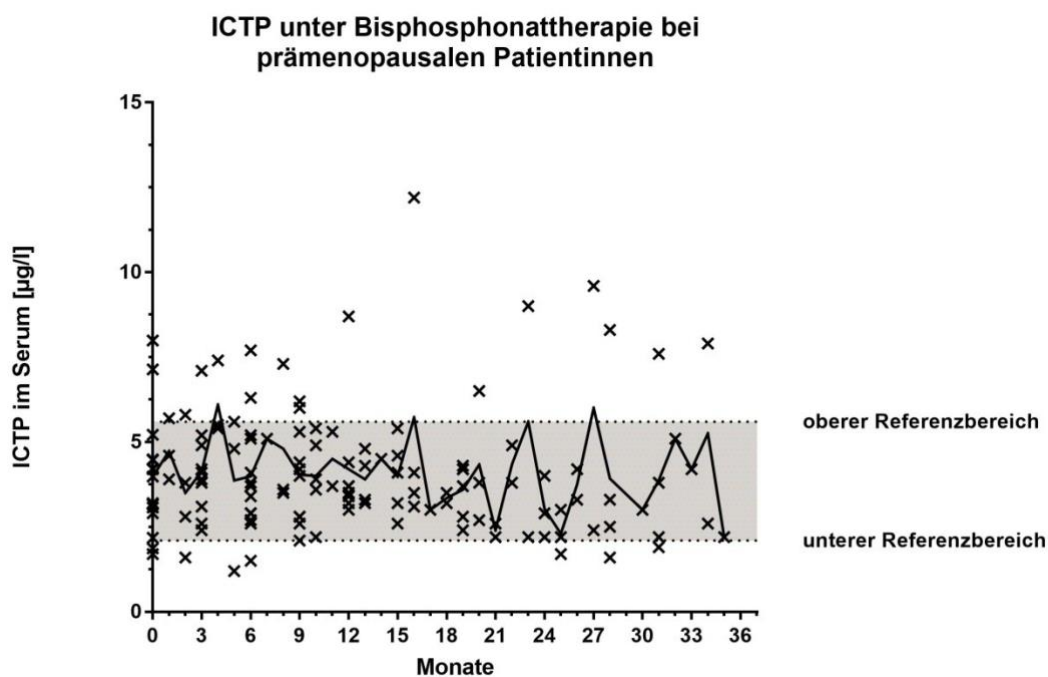


Abbildung 37: Relative ICTP-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie



Die 15 mit Bisphosphonaten behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen ICTP-Mittelwert von ungefähr  $4,0 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$  ( $n=15$ ) auf. Im Vergleich dazu stieg der Wert im ersten Monat um 17,5% auf  $4,7 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$  ( $n=3$ ). Bei der zweiten Verabreichung nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $4,0 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$  ( $n=13$ ) und ist damit im Vergleich zum Startwert gleichgeblieben. Nach einem Jahr Therapiezeit erreichte der ICTP-Wert durchschnittlich  $4,2 \pm 0,7 \mu\text{g/l}$  ( $n=8$ ). Der Maximalwert wurde nach 4 Monaten erreicht und war mit  $6,1 \mu\text{g/l}$  ( $n=3$ ) um 53% höher als der Ausgangswert. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von  $2,2 \mu\text{g/l}$  verzeichnet. Der Median der Mittelwerte der drei Jahre liegt bei  $4 \mu\text{g/l}$  und mit  $4,1 \mu\text{g/l}$  als Mittelwert stieg der ICTP-Wert um ungefähr 3% (entspricht  $0,1 \mu\text{g/l}$ ) im Durchschnitt.



**Abbildung 38: ICTP-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen**

Beim durchgeführten 1 way ANOVA Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Bisphosphonat-Patientinnen ( $p=0,9611$ ).

#### 4.3.2.2.2. Relative Werte

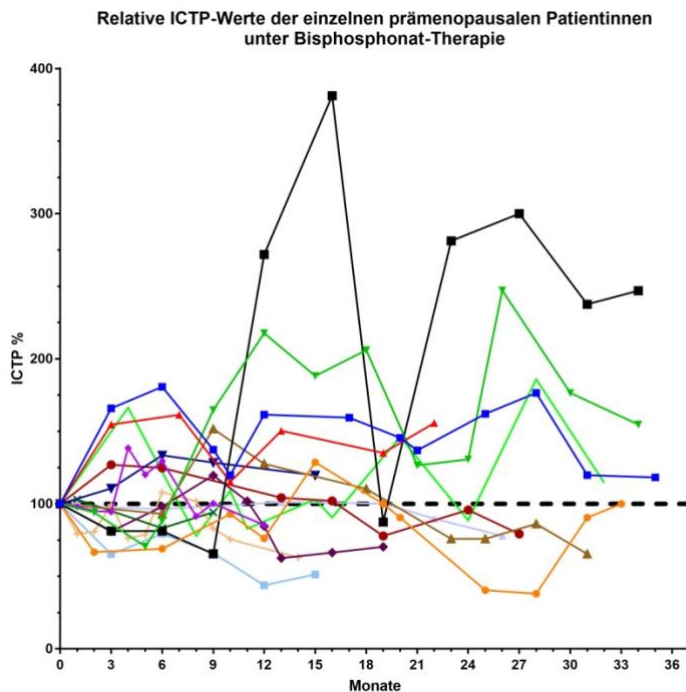


Abbildung 39: Relative ICTP-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie

Mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben sollten die Mittelwerte der beiden Kollektive auf einen signifikanten Unterschied geprüft werden. Dieser fiel allerdings sowohl für die ersten sechs Monate als auch für das 1., 2.-3. Jahr und alle drei Jahre negativ aus.

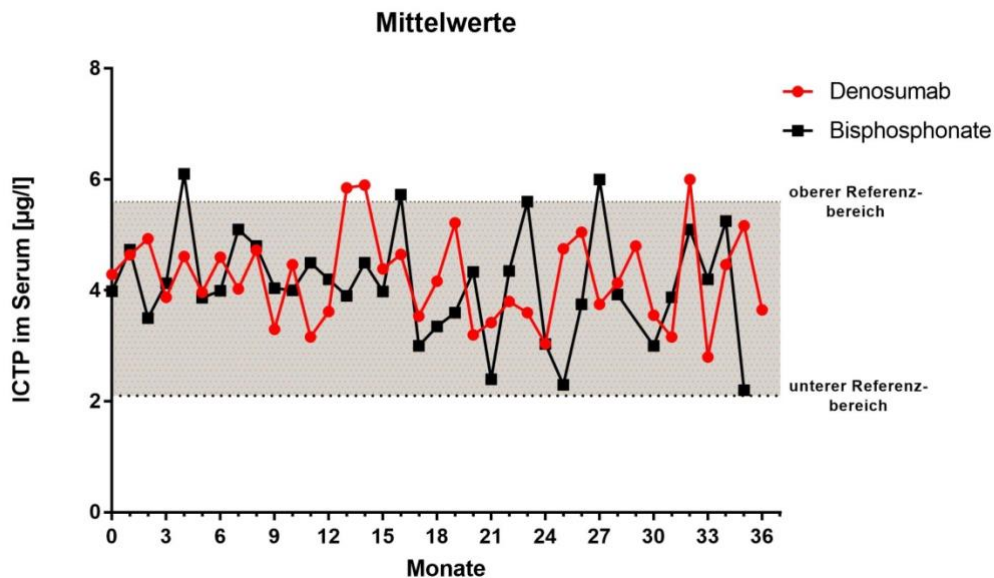


Abbildung 40: ICTP- Mittelwerte der prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren

Bei den zusammengefassten Mittelwerten ist für beide Therapieoptionen bei Zweitverabreichung ein Anstieg zu erkennen. Dabei steigt der ICTP-Wert unter Denosumab-Therapie nur um 2% von 4,3 µg/l auf 4,4 µg/l, wohingegen unter Bisphosphonat-Therapie ein Anstieg von 10% zu verzeichnen ist. Danach fällt der ICTP-Wert unter Bisphosphonat-Therapie kontinuierlich ab und erreicht im Monat 30 sein Minimum mit 3,8 µg/l. Der ICTP-Wert unter Denosumab-Therapie unterliegt starken Schwankungen, überschreitet aber nicht die 4,7 µg/l und bleibt somit innerhalb des Referenzbereichs.

ICTP - Prämenopausal						
Monate	Denosumab			Bisphosphonate		
	Wert	%	n	Wert		n
1.	4,3	100,0	27	4,0	100,0	15
2.-6.	4,4	(+)2	47	4,4	(+)10	36
7.-12.	3,9	(-)9	40	4,4	(+)10	29
13.-18.	4,7	(+)9	28	4,1	(+)3	17
19.-24.	3,7	(-)14	26	3,9	(-)3	18
25.-30.	4,3	0,0	20	3,8	(-)5	12
31.-36.	4,2	(-)2	17	4,1	(+)3	9

Tabelle 9: Zusammengefasste ICTP-Werte der prämenopausalen Patientinnen

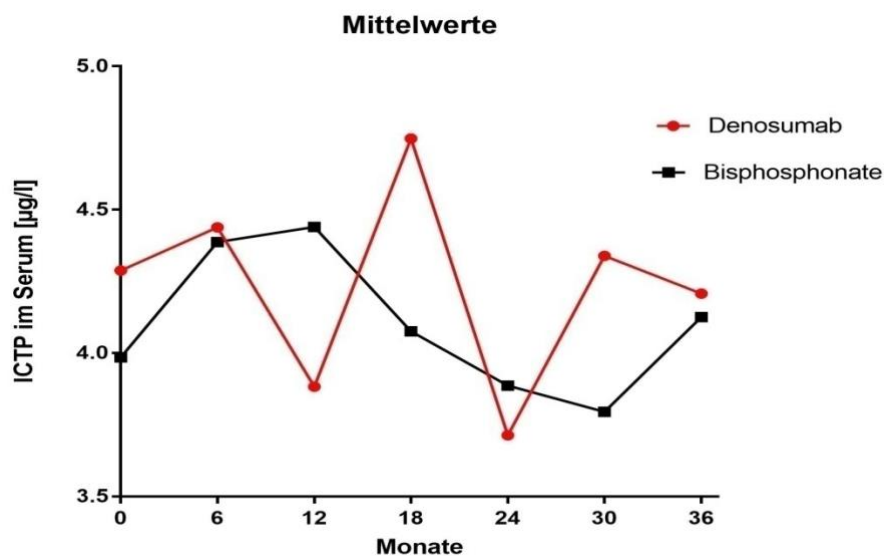
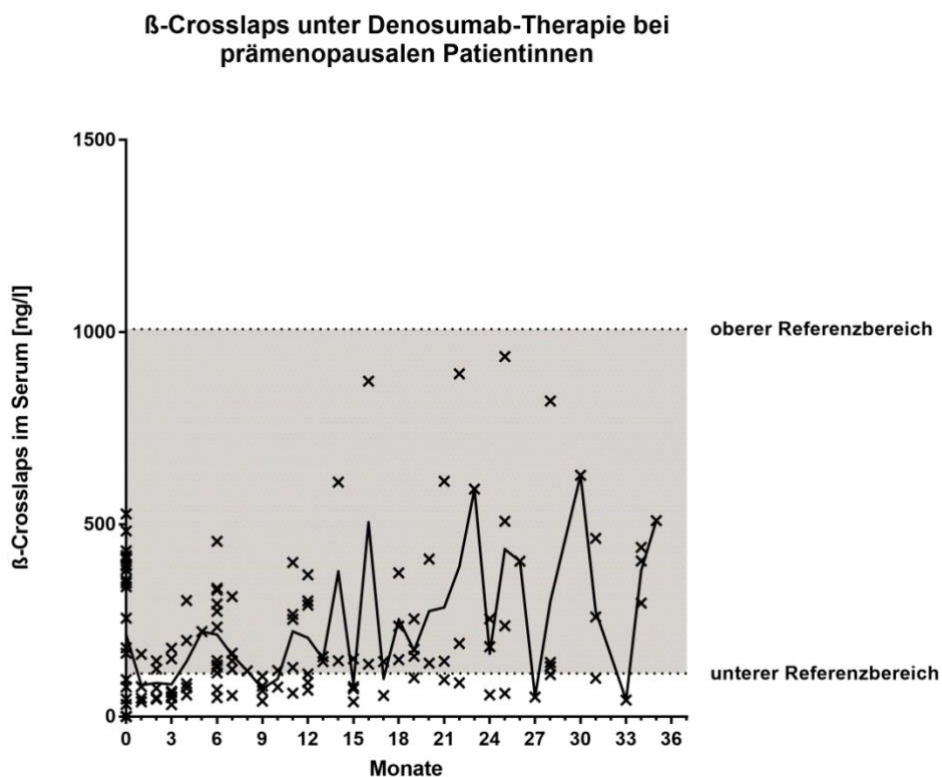


Abbildung 41: Zusammengefasste ICTP-Mittelwerte bei prämenopausalen Patientinnen

#### 4.3.2.3. $\beta$ -Crosslaps

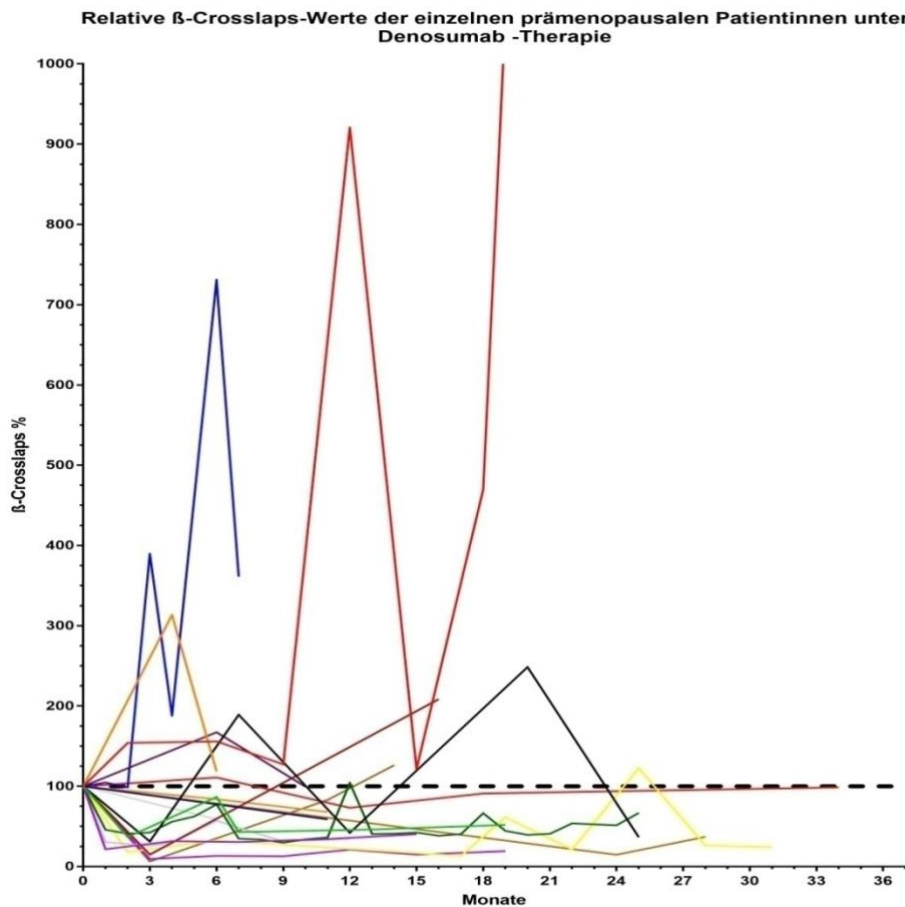
Die 27 mit Denosumab behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen  $\beta$ -Crosslaps-Mittelwert von ungefähr  $212,8 \pm 36,8$  ng/l (n=27) auf. Im Vergleich dazu fiel der Wert im ersten Monat um 62% auf  $81,6 \pm 28,1$  ng/l (n=4). Bei der zweiten Verabreichung nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $213,4 \pm 36,2$  ng/l (n=12) und ist damit im Vergleich zum Ausgangswert um 0,6 ng/l gestiegen. Nach 12 Monaten Therapiezeit kam der Mittelwert bei  $204,9 \pm 52,9$  ng/l (n=6) zum Liegen. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von 43,1 ng/l verzeichnet. Der Median der Mittelwerte der drei Jahre lag bei 213,1 ng/l und mit 243,8 ng/l als Mittelwert stieg der  $\beta$ -Crosslaps-Wert um ungefähr 15% (entspricht 31 ng/l) im Durchschnitt.



**Abbildung 42:  $\beta$ -Crosslaps-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen**

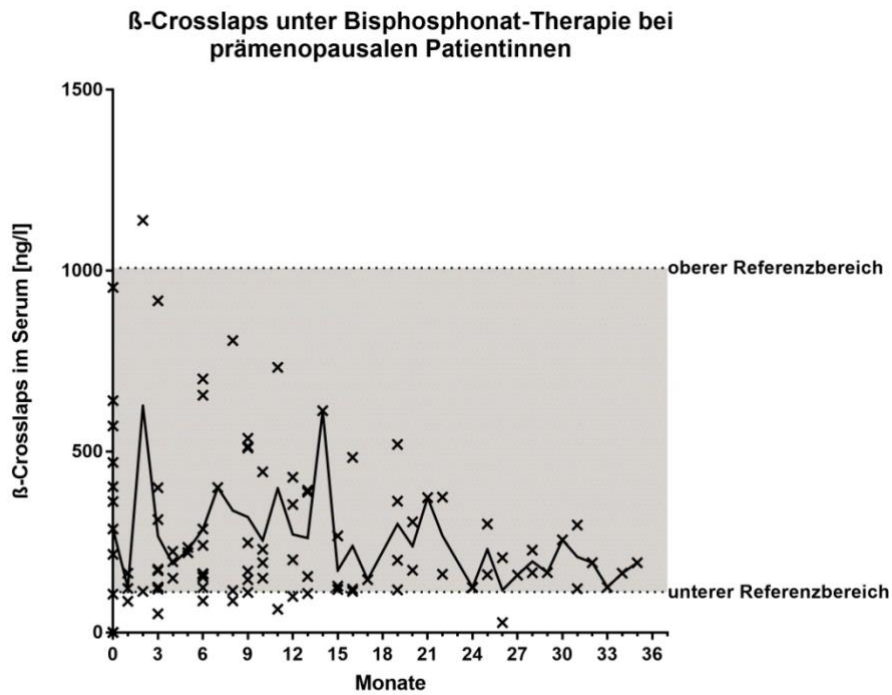
Beim durchgeführten 1 way ANOVA Test bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Denosumab-Patientinnen mit einem p-Wert von  $p=0,0494$ .

#### 4.3.2.3.1. Relative Werte



**Abbildung 43: Relative  $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie**

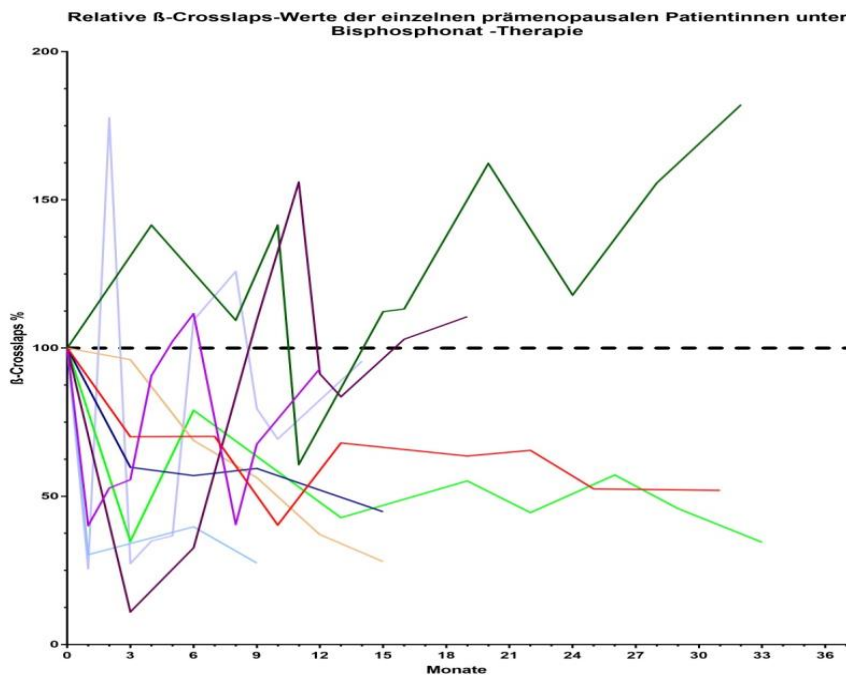
Die 14 mit einem Bisphosphonat behandelten Patientinnen wiesen im Monat der Erstverabreichung einen  $\beta$ -Crosslaps-Mittelwert von ungefähr  $286,4 \pm 79,6$  ng/l ( $n=14$ ) auf. Im Vergleich dazu fiel der Wert im ersten Monat um 57% auf  $124,2 \pm 22,3$  ng/l ( $n=3$ ). Nach sechs Monaten lag der durchschnittliche Wert bei  $285,7 \pm 76,9$  ng/l ( $n=9$ ) und ist wieder im Bereich des Startwerts gelandet. In den folgenden sechs Monaten stieg der Mittelwert weiterhin an, um dann nach 12 Monaten Therapiezeit bei  $270 \pm 74,1$  ng/l ( $n=4$ ) zu liegen. Innerhalb des drei-Jahre-Follow-ups wurden Minimalwerte von 117,3 ng/l verzeichnet. Der Median der Mittelwerte der drei Jahre lag bei 239,2 ng/l und mit 256,8 ng/l als Mittelwert fiel der  $\beta$ -Crosslaps-Wert um ungefähr 10% (entspricht 29,6 ng/l) im Durchschnitt.



**Abbildung 44: β-Crosslaps-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen**

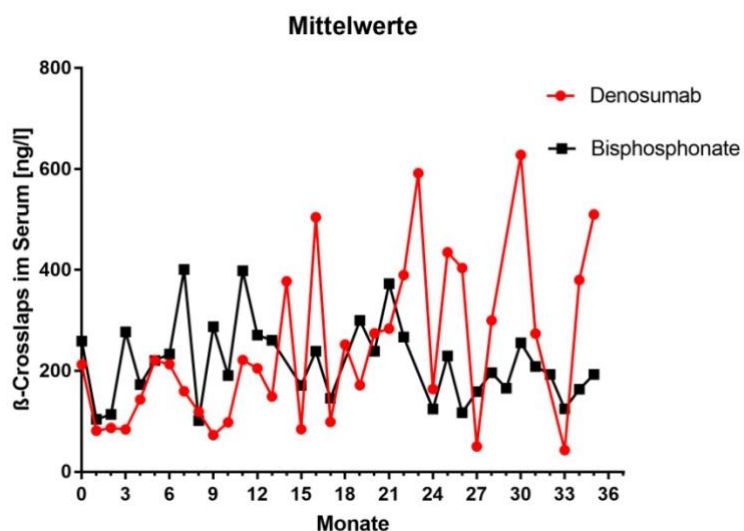
Beim durchgeführten 1 way ANOVA Test bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Bisphosphonat-Patientinnen ( $p=0,9971$ ).

#### 4.3.2.3.2. Relative Werte



**Abbildung 45: Relative  $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie**

Mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben sollten die Mittelwerte der beiden Kollektive auf einen signifikanten Unterschied geprüft werden. Dieser fiel sowohl für das erste Jahr als signifikant aus ( $p=0,0164$ ) als auch für das 2.-3. Jahr ( $p=0,0247$ ). Für die ersten 6 Monate sowie die drei Jahre gemeinsam konnte allerdings keine Signifikanz ausgemacht werden.



**Abbildung 46:  $\beta$ -Crosslaps -Mittelwerte der prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren**

Bei den zusammengefassten Mittelwerten fällt der  $\beta$ -Crosslaps-Wert unter Denosumab Therapie zunächst von 212,8 auf 138,5 ng/l ab (-35%), steigt dann aber konstant bis Monat 30, indem er einen Wert von 363,6 ng/l (+71%) erreicht und fällt dann in den letzten Monaten wieder um 29%. Auch der  $\beta$ -Crosslaps-Wert unter Bisphosphonat-Therapie fällt zunächst von 259,1 auf 187,3 ng/l (-28%) und unterliegt im Sechsmonatsrhythmus leichten Schwankungen, wobei er nur wenig oberhalb des Ausgangswertes ansteigt. Insgesamt ist die Tendenz unter Bisphosphonat-Therapie eher fallend, wohingegen unter Denosumab-Therapie eher ein Anstieg zu erkennen ist.

<b><math>\beta</math>-Crosslaps - Prämenopausal</b>						
Monate	Denosumab			Bisphosphonate		
	Wert	%	n	Wert	%	n
1.	212,8	100	27	259,1	100	13
2.-6.	138,5	(-35)	34	187,3	(-28)	22
7.-12.	146,1	(-31)	33	275,2	(+6)	18
13.-18.	244,6	(+15)	15	204,4	(-21)	11
19.-24.	312,7	(+47)	16	260,9	(+1)	11
25.-30.	363,6	(+71)	11	187,5	(-28)	9
31.-36.	301,8	(+42)	8	176,8	(-32)	6

Tabelle 10: Zusammengefasste  $\beta$ -Crosslaps Werte prämenopausaler Patientinnen

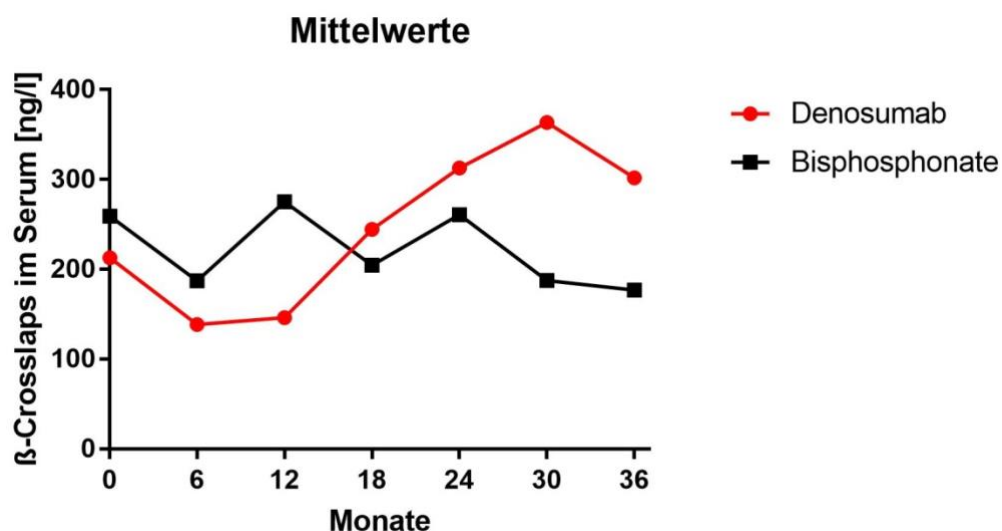


Abbildung 47: Zusammengefasste  $\beta$ -Crosslaps-Mittelwerte bei prämenopausalen Patientinnen



## 5. Diskussion

### 5.1. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie dient dazu, herauszufinden, ob die osteoprotektiven Medikamente in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms eine effektive Senkung der Knochenmarkerwerte bewirken und in welchem Ausmaß dies geschieht. Darüber hinaus soll in Erfahrung gebracht werden, inwiefern die Nebenwirkungen unter der jeweiligen Therapie vergleichbar mit der jeweils anderen sind und ob das Frakturrisiko gesenkt werden konnte. Hierzu liegen die Daten von 167 Frauen mit primärem, nicht metastasiertem Mammakarzinom über den Zeitraum von 12 Jahren vor, die in ein prämenopausales und ein postmenopausales Kollektiv unterteilt wurden. Zunächst erscheint es, als ob unter Denosumab ein stärkerer Effekt auszumachen ist, der sich vor allem im Verlauf des P1NP und  $\beta$ -Crosslaps Marker erkennen lässt. Allerdings nivelliert sich dieser Effekt anscheinend nach ungefähr 18 Monaten Anwendung wieder und ist vergleichbar zu dem unter Bisphosphonattherapie. Und auch die auftretenden Nebenwirkungen unter beiden Therapieprinzipien, die insgesamt sehr moderat ausfallen, sind vergleichbar.

### 5.2. Diskussion der Ergebnisse

#### 5.2.1. Bei postmenopausalen Patientinnen

##### 5.2.1.1. P1NP

Innerhalb des ersten Monats kommt es zum steilen Anstieg des P1NP-Wertes vor allem unter Denosumab-Therapie (+52% bei Denosumab vs. +25% bei Bisphosphonaten). In der Literatur wird eher von einem starken Abfall der P1NP- und CTX-Werte berichtet. So fiel beispielsweise der P1NP-Wert sowohl unter Denosumab- als auch unter Bisphosphonat-Therapie in der Studie von Brown et. al., wobei die Denosumab-Gruppe einen signifikant stärkeren Abfall zu verzeichnen hatte. Das Maximum wurde im dritten Monat nach Erstverabreichung gemessen (-76% vs. -56% bei Alendronsäure) und blieb bis zum 12. Monat relativ stabil.<sup>72</sup>

Eine mögliche Erklärung für das Ergebnis könnte das vergleichsweise kleine Kollektiv sein. Im Monat der Erstverabreichung wurden 79 Patientinnen unter Denosumab bzw. 36 unter Bisphosphonaten in die Untersuchung eingeschlossen. Im ersten Monat ist die Fallzahl in beiden Fällen auf sechs Patientinnen abgefallen, welche die Gruppe nicht ausreichend repräsentieren können. Hierbei wäre es sinnvoller, sich Monat drei anzuschauen: Unter Denosumab-Therapie wurden 22 Patientinnen untersucht, deren Knochenmarkerwert im Mittel um 57% fiel. Auch unter Bisphosphonat-Therapie lässt sich ein Absinken des Wertes um 43% bei einem Kollektiv von 15 Patientinnen ausmachen.

Eine weitere Beobachtung, die aus den Daten hervor geht, ist, dass unter Denosumab-Therapie der P1NP-Wert zum Ende eines Dosis-Intervalls hin ansteigt, wie es beispielsweise in Monat 10 bzw. 16 der Fall ist (+44,2% bzw. +31,4%). Dies wurde auch in der Literatur schon so beobachtet<sup>73</sup> und es wird vermutet, dass der Denosumab-Abbau etwas damit zu tun hat. Wie oben erläutert, akkumuliert Denosumab nämlich nicht im Knochen<sup>38</sup>, sondern wird zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut<sup>36</sup> und verliert somit über ein Intervall von sechs Monaten seine Wirkung.

Schaut man sich den Verlauf der P1NP-Werte innerhalb der 36 Monate im 6-Monatsabstand an, so fällt außerdem auf, dass sie stets unter dem Startwert bleiben und vor allem in den ersten 12 Monaten um ungefähr 50% sinken. Dies zeigt an, dass der Knochenumsatz fällt und damit die Knochendichte zunehmen müsste. Um nun handfeste Aussagen über die Effizienz der Therapie machen zu können, wäre es von Nöten, zusätzlich regelmäßig die Knochendichte mittels DXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) zu messen und damit einen Verlauf des T-Scores zu haben.

Auch bei den relativen Werten, die den Verlauf des P1NP-Wertes bei der einzelnen Patientin widerspiegeln, wird deutlich, dass es eine Tendenz zur Abnahme des Wertes unter sowohl Denosumab-Therapie als auch Bisphosphonat-Therapie gibt.

Vergleicht man nun die beiden Therapien miteinander anhand des t-Tests für unverbundene Stichproben, lässt sich allerdings nur für das 2.-3. Jahr ein signifikanter Unterschied finden ( $p=0,0435$ ), was darauf hinweist, dass für postmenopausale Frauen keine der beiden Medikamentengruppen einen stärkeren Effekt auf den P1NP-Wert hat.

#### **5.2.1.2. ICTP**

In der Literatur gibt es wenige bis keine vergleichbaren Studien, die ICTP als Knochenmarker messen, um eine Aussage über das Ansprechen auf eine osteoprotektive Therapie machen zu können bzw. um Aussagen über den Rückgang von einer Osteoporose zu machen. Wie oben beschrieben, stellt der ICTP-Wert einen Marker dar, der den Knochenabbau widerspiegelt. Laut der Hypothese dieser Dissertation ist zu erwarten, dass der ICTP-Level unter osteoprotektiver Therapie mit Denosumab bzw. Bisphosphonaten absinken müsste. Dies kann auch beobachtet werden. Schaut man sich zunächst die zusammengefassten Mittelwerte über 36 Monate hinweg an, kann eine Abnahme in beiden Gruppen ab dem 6. Monat beobachtet werden. Die ICTP-Werte bleiben dann stets unterhalb des Startwerts und liegen innerhalb des Referenzbereichs. Unter Denosumab-Therapie fällt auf, dass die Werte sich mit jeder Verabreichung kontinuierlich über zwei Jahre verringern. So starten die Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 4,1 µg/l, bei der Zweitverabreichung sind es 4,0 µg/l und nach 24 Monaten liegt er bei 2,8 µg/l.

Dieses Muster ist unter Bisphosphonat-Therapie nicht erkennbar. Darüberhinaus kann bei den relativen Werten unter Denosumab-Therapie ebenfalls eine Abnahmetendenz ausgemacht werden, was wiederum unter Bisphosphonat-Therapie nicht der Fall ist. Allerdings bleiben beide Mittelwertkurven innerhalb des Referenzbereichs.

### **5.2.1.3. $\beta$ -Crosslaps**

In der Literatur konnte bei postmenopausalen Patientinnen sowohl unter Denosumab- als auch Bisphosphonat-Therapie ein Absinken der Knochenmarkerwerte beobachtet werden. Unter der Denosumab-Therapie jedoch fiel beispielsweise der CTX Wert im ersten Monat signifikant stärker als unter Alendronsäure-Therapie (-89% vs. -61%  $p < 0,0001$ ). Dieser Trend konnte auch für den 3. und 9. Monat ausgemacht werden. Vor der nächsten Verabreichung wie in Monat 6 oder 12 näherte sich der CTX-Level der Denosumab-Patientinnen dem der Alendronsäure-Patientinnen an, wofür weiter oben schon mögliche Gründe genannt worden sind.<sup>72</sup>

Brown et. al. mutmaßt, dass die größere Effektstärke von Denosumab an seiner Fähigkeit liegen könnte, als monoklonaler Antikörper RANKL zu binden und somit die Osteoklastenentwicklung und Aktivität zu verhindern.<sup>72</sup>

Auch in der vorliegenden Studie nahm der CTX-Wert in den ersten sechs Monaten unter Denosumab-Therapie stärker ab, als unter Bisphosphonat-Therapie (-20% vs. +42%). Allerdings konnte unter Denosumab-Therapie über den 36-Monat Follow-up eher eine Zunahme-Tendenz beobachtet werden, wohingegen sich der CTX-Wert unter Bisphosphonat-Therapie relativ stabil hielt.

Schaut man sich die relativen Werte des  $\beta$ -Crosslaps an, fällt auf, dass es unter Bisphosphonat-Therapie bei den postmenopausalen Frauen eher zu einer Abnahme des Wertes kommt, während die relativen Werte unter Denosumab eher eine Tendenz zur Zunahme verzeichnen. Somit spiegeln diese Werte ebenfalls die oben beschriebene Beobachtung und lassen annehmen, dass es unter Denosumab-Therapie eher zu einem beschleunigten Knochenabbau kommt als unter Bisphosphonat-Therapie. Um diese Annahme weiterhin erhärten zu können, müssen allerdings weitere Tests durchgeführt werden, die nicht rein deskriptiver Natur sind.

## **5.2.2. Bei prämenopausalen Patientinnen**

In der durchgeführten Studie wurden die Patientinnen in ein prämenopausales und postmenopausales Kollektiv unterteilt, nach Knochenmarkern sortiert ausgewertet und die Werte mit anderen Studien verglichen. Dazu diente beispielsweise die FREEDOM Studie

(Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Month), an der 160 prämenopausale Frauen teilnahmen und entweder eine Therapie mit Denosumab 60 mg alle 6 Monate oder Placebo über drei Jahre erhielten und in der es zum Einen zu einer signifikanten Verringerung von Frakturen im Wirbelsäulenbereich, der Hüfte und im nicht die Wirbelsäule betreffenden Bereich kam.<sup>74</sup> Außerdem konnte ein starker Abfall der Knochenmarkerwerte CTX und P1NP vor allem im ersten Monat nach Erstverabreichung ausgemacht werden. Hier fiel der CTX-Wert der mit Denosumab behandelten Patientinnen nach einem Monat um mehr als 80%. Kurz vor Verabreichung der zweiten Dosis nach ungefähr sechs Monaten stieg er wieder leicht um 20% an und auch innerhalb der 3 Jahre stieg er um weitere 40% an. Der Verlauf vom P1NP-Wert ist ähnlich: Zunächst gibt es einen Abfall bis Monat 6 (>60%), danach über die folgenden Monate hinweg relativ konstante Werte, leicht ansteigend.<sup>73</sup>

#### **5.2.2.1. P1NP**

Auch in der hier durchgeführten Studie können, vor allem den P1NP-Wert betreffend, ähnliche Aussagen getätigt werden. Bei den prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie kam es im Mittel bis Monat 12 zum Absinken des Wertes um 48% im Vergleich zum Ausgangswert. In den folgenden Monaten stieg der Wert im Durchschnitt um ungefähr 10%, blieb allerdings im ganzen Verlauf unterhalb des Ausgangswertes.

Schaut man im Vergleich dazu die P1NP-Werte unter Bisphosphonat-Therapie an, kann zwar innerhalb des ersten halben Jahres eine vergleichbare Abnahme ausgemacht werden (vgl. Tabelle 8), allerdings steigt der Wert in den folgenden 12 Monaten wieder an und kommt bei 50,6 µg/l zum Liegen (unter Denosumab bei 36,4 µg/l).

#### **5.2.2.2. ICTP**

Die ICTP-Werte der prämenopausalen Patientinnen dieser Studie sind stark schwankend. Sowohl unter Denosumab-Therapie als auch Bisphosphonat-Therapie kommt es zu Zunahmen und Abnahmen innerhalb des 36-Monats Follow-ups. Es sind weder die charakteristischen Zunahmen der Werte vor der erneuten Denosumab-Gabe noch sonst ein spezielles Muster zu erkennen. Der Großteil der Mittelwerte befindet sich innerhalb des Referenzbereichs. Vergleicht man die zusammengefassten Mittelwerte miteinander, kann unter Bisphosphonat-Therapie eine leichte Tendenz zur Werteabnahme ausgemacht werden, dort fällt der Wert ab Monat 12 bis Monat 30 um 15% (vgl. Tabelle 9).

#### **5.2.2.3. $\beta$ -Crosslaps**

Bei den Messungen des  $\beta$ -Crosslaps (CTX) traten mehr Schwankungen auf. Vergleichswürdig mit der FREEDOM Studie fiel der Mittelwert der CTX-Werte unter Denosumab-Therapie zunächst stark ab, stieg dann jedoch wieder kontinuierlich an und erreichte nach 30 Monaten

sein Maximum (vgl. Tabelle 10). Dies könnte unter anderem daran liegen, dass das Kollektiv von n=27 in Monat 1 auf n=8 in Monat 36 abgenommen hat und damit nicht mehr aussagekräftig ist. Außerdem wurden die Laborwerte nicht standardisiert nach 6 Monaten abgenommen, sondern unterliegen starken Schwankungen. Darüberhinaus muss der CTX-Wert am besten morgens und nüchtern abgenommen werden, da er von der zirkadianen Rhythmik und Nahrungsaufnahme abhängig ist.<sup>62</sup> Auch dieses Kriterium ist nicht mehr nachvollziehbar nachweisbar.

Eastell et. al. beschrieb einen Anstieg der Knochenmarkerwerte vor der nächsten Verabreichung und als möglichen Grund dafür sah er die Abnahme von Denosumab und damit die vermehrte Ausschüttung von Knochenmarkern an.<sup>73</sup> Dieser Anstieg vor der nächsten Denosumab Verabreichung kann in der vorliegenden Studie ebenfalls beobachtet werden. Ebenso der kontinuierliche Anstieg über die 36 Monate Therapie, was laut Eastell et. al. auch in weiteren Studien so bestätigt wurde und von ihm damit erklärt wird, dass die endogene RANKL Synthese über die Jahre hinweg gesteigert wird, um die durch Denosumab herbeigeführte RANKL-Hemmung zu umgehen.<sup>73</sup>

Im Vergleich zu den CTX-Werten unter Denosumab-Therapie kann unter Bisphosphonat-Therapie eine stärkere Tendenz zur Abnahme ausgemacht werden. Hier sinkt der Wert zunächst auch innerhalb der ersten sechs Monate und unterliegt dann ebenfalls Schwankungen. Jedoch nimmt der CTX-Wert nicht mehr als 6% im Vergleich zum Ausgangswert zu (vgl. Tabelle 10).

Studie	N	Behandlung	Menopausenstatus	Primärer Endpunkt	Ergebnisse
<b>ABCSG-12</b> <b>2011</b> <sup>75,76</sup>	1803	Zoledronsäure i.v. 4mg alle 6 Monate über 3 Jahre mit Ovarialsuppression (vs. Placebo)	Prämenopausal	DFS	Verbesserte DFS (HR 0,60)
<b>NSABP B-34</b> <b>2012</b> <sup>77</sup>	3311	Clondronat p.o. 1600mg tgl. über 3 Jahre (vs. Placebo)	Prä- und Postmenopausal	DFS	Keine Unterschiede in DFS (HR 0.91)
<b>Z-FAST</b> <b>2012</b> <sup>17</sup>	602	Zoledronsäure i.v. 4mg alle 6 Monate über 5 Jahre (vs. verzögerter Beginn)	Postmenopausal	Veränderung in der LWS-BMD über 12 Monate	+8,9% Zunahme der LWS-BMD vs. +6,7% Zunahme bei verzögertem Beginn
<b>GAIN</b> <b>2013</b> <sup>78</sup>	3023	Ibandronsäure p.o. 50mg tgl. über 2 Jahre (vs. Placebo) mit Ovarialsuppression	Prä- und Postmenopausal	DFS	Keine Unterschiede in DFS (HR 0,95)

<b>ZO-FAST</b> <b>2013</b>	1065	Zoledronsäure i.v. 4mg alle 6 Monate für 5 Jahre (vs. Verzögerter Beginn)	Postmenopausal	Veränderung in der LWS-BMD über 12 Monate	+4,3% Zunahme der LWS-BMD vs. -5,4% Abnahme bei verzögertem Beginn
<b>AZURE</b> <b>2014</b> <sup>79</sup>	3360	Zoledronsäure i.v. 4mg alle 6 Monate für 5 Jahre (vs. Placebo)	Prä- und Postmenopausal	DFS	Keine Unterschiede in DFS (HR 0,94)
<b>ABCSG-18</b> <b>2015</b>	3425	Denosumab 60mg s.c. alle 6 Monate solange wie AI-Therapie	Postmenopausal	Erste Fraktur	Verbesserte Frakturrate (HR 0.5)
<b>D-CARE</b> <sup>80</sup>	4509	Denosumab 120mg s.c. alle 3 Monate über 5 Jahre	Prä- und Postmenopausal	Knochen-metastasen-freies Überleben	Kein Unterschied in Knochen-metastasen-freiem Überleben  (HR 0,97)

Tabelle 11: Zusammengefasste Studien modifiziert nach Heeke et. al.<sup>81</sup>

### 5.2.3. Vergleich von Post- und Prämenopausalen Patientinnen

Weitere Studien, wie beispielsweise die AZURE Studie, in der sowohl prä- als auch postmenopausale Frauen eingeschlossen sind und die sich mit der Frage des „disease free survival“ bzw. „overall survival“ beschäftigten, konnten zwar keine Verbesserung in Hinblick auf ihre Fragestellung feststellen, aber es konnte die Hypothese aufgestellt werden, dass vor allem postmenopausale Frauen, entweder natürlich entstanden oder durch Ovarialsuppression, ein besseres Ansprechen auf die Bisphosphonat-Therapie aufwiesen als prämenopausale Frauen.<sup>79</sup> Auch die NSABP-B34<sup>77</sup> (3311 Patientinnen, die randomisiert ein Bisphosphonat bzw. Placebo für drei Jahre erhielten) und die GAIN Studien<sup>78</sup> (3023 Lymphknoten-positive Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium, die randomisiert einer Bisphosphonat-Therapie mit Ibandronsäure 50mg p.o. bzw. Placebo über 2 Jahre zugeordnet wurden) unterstützen diese Hypothese.

Die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTGC) veröffentlichte eine große Metaanalyse mit 18 766 Patientinnen aus verschiedenen randomisierten Studien. Hierbei konnte herausgefunden werden, dass sowohl das lokale Rezidivrisiko (RR 0,94 (0,88-1,01), 2p=0,08), das entfernte Rezidivrisiko (0,92 (0,85–0,99), 2p = 0,03) und die Mortalitätswahrscheinlichkeit (0,91 (0,83–0,99), 2p = 0,04) für Patientinnen, die eine Bisphosphonat-Therapie erhielten, sanken. Außerdem fiel eine Reduktion der knochenassoziierten Rezidive und der Brustkrebsmortalität in Bisphosphonat-Patientinnen auf. All diese Werte bezogen sich allerdings ausschließlich auf postmenopausale Frauen bzw. prämenopausale mit Ovarialsuppression. Weder Rezeptorstatus, noch Axillalymphknoten-Beteiligung, noch Tumor Grading beeinflussten das Anschlagen der Therapie. Und auch die Bisphosphonat-Klasse war unerheblich.<sup>9</sup>

Bei der D-CARE Studie wurden 120mg Denosumab monatlich innerhalb der ersten sechs Monate, danach dreimonatlich für fünf Jahre bzw. Placebo gegeben. Diese Studie war unabhängig von der Menopause.

Nachdem der erste Endpunkt nicht erreicht werden konnte (Knochenmetastasen-freies Überleben), es keine Verbesserung in der postmenopausalen Kohorte gab und außerdem 5,4% der Denosumab-Gruppe eine Kiefernekrose aufwiesen (im Vergleich dazu im Placebo-Arm nur 0,2%) und 0,4% eine atypische Femurfraktur erlitten, wurde die Studie frühzeitig beendet.<sup>80</sup>

Vergleicht man die prämenopausalen mit den postmenopausalen Patientinnen der vorliegenden Studie, fällt auf, dass nicht, wie zu erwarten und wie in der Literatur schon beschrieben<sup>50</sup>, die Knochenmarkerwerte bei den postmenopausalen Patientinnen zu Beginn



höher sind, sondern tendenziell eher niedriger ausfallen als die der Prämenopausalen. Außerdem kann die Annahme, dass postmenopausale Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie ein besseres Therapieansprechen aufweisen, nur teilweise mithilfe der Knochenmarkerwerte bestätigt werden.

#### **5.2.3.1. P1NP**

Der P1NP-Wert unter Bisphosphonat-Therapie nimmt bei den prämenopausalen Patientinnen im ersten halben Jahr deutlich stärker ab als bei den postmenopausalen (-48% vs. -18%). Allerdings kann innerhalb der nächsten sechs Monate eine größere Abnahme bei den postmenopausalen verzeichnet werden (-41%), die danach relativ geringen Schwankungen unterliegt (im Mittel um 11%). Bei den prämenopausalen Patientinnen kommt es ab Monat 12 zu einer kontinuierlichen Abnahme des P1NP-Wertes, der nach 30 Monaten seinen Tiefstwert erreicht.

Diese Abweichung kann daher kommen, dass es sich bei oben zitierter Metaanalyse um das Rezidivrisiko und nicht, wie in der vorliegenden Studie, um Knochenmarkerwerte handelt.

Im Vergleich dazu nimmt unter Denosumab-Therapie der P1NP-Wert unabhängig vom Menopausenstatus gleich viel ab (-50% bei postmenopausalen, -48% bei prämenopausalen Patientinnen innerhalb des ersten Jahres) und ist auch im Verlauf nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,8448$ ).

#### **5.2.3.2. ICTP**

In der Studie von Saarto et. al, die eine Korrelation zwischen der BMD und Veränderungen in den Kollagenmetaboliten ICTP und P1NP bei prä- und postmenopausalen Brustkrebspatientinnen untersucht, wurde herausgefunden, dass der mediane P1NP Wert unter Bisphosphonat-Therapie bei prämenopausalen Frauen um 16,8% abnahm, wohingegen bei postmenopausalen Frauen eine Abnahme von 60,8% verzeichnet werden konnte. Bei den ICTP-Werten konnte keine Veränderung unter Bisphosphonat-Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgemacht werden.<sup>50</sup> Zusammenfassend sagt er, dass das Messen des P1NP-Wertes eine effektive Methode sei, um einen Knochenverlust darzustellen, ICTP hingegen eine zu geringe Sensitivität besäße, um Aussagen darüber machen zu können.<sup>50</sup>

Ebenso wie in oben zitierter Studie ist der ICTP-Wert auch hier wenig aussagekräftig und unterliegt nur sehr geringen Veränderungen. Unter Bisphosphonat-Therapie kann eine vermehrte Zunahme bei prämenopausaler Lage verzeichnet werden (+10% vs. -7% bei postmenopausalen Frauen im ersten halben Jahr). Während es bei den postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab zunächst zu einer Zunahme (+17%) und danach stärkeren

Abnahme (bis -24% nach 36 Monaten) kommt, schwankt der ICTP-Wert der prämenopausalen Frauen meist im einstelligen Bereich.

### **5.2.3.3. *β-Crosslaps***

Betrachtet man abschließend noch den CTX Wert der beiden Kollektive, ist zu erkennen, dass unter Bisphosphonat-Therapie ein signifikanter Unterschied zu finden ist ( $p=0,0010$ ). Bei den postmenopausalen Frauen sind konstantere und vor allem niedrigere Werte zu finden, wohingegen die Werte der prämenopausalen Frauen stark schwanken. Unter Denosumab-Therapie ist bei den zusammengefassten Werten kein signifikanter Unterschied zu finden. Beide fallen zwar zunächst ab, steigen dann aber innerhalb des zweiten und dritten Jahres stark an.

## **5.3. Therapeutische Sicherheit**

### **5.3.1. Unter Bisphosphonaten**

Bisphosphonate werden generell gut vertragen. In der vorliegenden Studie sind die Nebenwirkungen unter Bisphosphonat-Therapie sehr gering. Insgesamt kam es zu 25 Nebenwirkungsereignissen bei 79 Patientinnen, die Bisphosphonate erhielten. Etwa 6% aller Bisphosphonat-Patientinnen litten an Knochenschmerzen und weitere 6% vertrugen die Bisphosphonat-Therapie schlecht und machten damit den Großteil des Nebenwirkungsspektrums aus. Der Grund „schlechte Verträglichkeit“ ist allerdings nicht genauer definiert und somit schwierig einzuordnen. Es könnte sich dabei sowohl um gastrointestinale Probleme, Kreislaufdysregulationen sowie Schmerzen diverser Art handeln. Hierbei sollte in Zukunft eine genauere Anamnese durchgeführt werden, um die exakte Problematik erfassen und einordnen zu können.

Darüberhinaus sind die Akute-Phase-Reaktionen und die Verringerung der Knochendichte zu erwähnen, die mit je 4% ebenfalls zu den häufigsten Nebenwirkungen des Patientenkollektivs gehören.

Gastrointestinale Symptome, die laut unten zitiertes Quelle dominieren, konnten nur mit 3% Auftretenswahrscheinlichkeit gefunden werden. Allerdings wurde trotz des kleinen Patientenkollektivs und der insgesamt geringen Dosierung ein Verdacht auf Kiefernekrose und eine Kieferatrophie gefunden und bei zwei der 79 mit Bisphosphonaten behandelten Patientinnen kam es zu Zahnproblemen.

#### **5.3.1.1. *Nebenwirkungen in der Literatur***

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen umfassen transiente akute Phase Reaktionen<sup>82</sup> sowie gastrointestinale Probleme wie beispielsweise Magenirritation oder Reflux.

Um diese zu vermeiden, sollte eine aufrechte Position nach der Einnahme und die Medikamente in wöchentlichen Dosisabständen eingenommen werden.<sup>40</sup>

Allerdings bestehen die Symptome trotz korrekter Einnahmebedingungen weiterhin, aber nicht schwerwiegender als bei Placebo-Einnahme, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass Patienten wahrscheinlich eine zu große Furcht vor möglicherweise auftretenden Beschwerden haben und sie somit auch bekommen. Patienten sollte daher vor Erstverabreichung die Angst vor möglichen GI-Symptomen genommen werden.<sup>42</sup>

Eine durch Fieber, Myalgie und Arthralgie bestimmte Akute Phase Reaktion kann bei i.v. verabreichten Bisphosphonaten innerhalb 24-72h auftreten. Eine Studie mit Zoledronat fand heraus, dass in 1 von 3 Fällen bei der ersten Infusion eine solche Reaktion auftreten kann. Die Auftretenswahrscheinlichkeit nehme jedoch mit der Häufigkeit der Verabreichungen ab (1 von 15 Fällen bei der 2., 1 von 35 Fällen bei der 3.).<sup>83</sup>

Patienten sollten zwar darauf achten und ihrem Arzt Bescheid geben, falls die Symptome länger als 72h anhalten. Allerdings sei eine milde Reaktion keine Kontraindikation für die weitere Therapie.<sup>42</sup>

Schwere muskuloskelettale Schmerzen gehören ebenfalls zu den möglichen Nebenwirkungen, die zwar selten auftreten, dafür aber umso schwerwiegender ausfallen. Falls solche Schmerzen auftreten sollten, ist es zu empfehlen, die Therapie entweder zeitweise zu unterbrechen oder ganz umzustellen.<sup>42</sup>

Vor dem Therapiestart mit einem Bisphosphonat sollte der Calcium Spiegel und Vitamin D Spiegel gut eingestellt sein, damit es nicht zu Hypocalcämien und sekundärem Hyperparathyroidismus kommt.

In Europa und Japan wurde von 31 Patienten berichtet, die im Zusammenhang mit oralen Bisphosphonaten einen Ösophagustumor aufwiesen. Es ist nicht bewiesen, dass die Bisphosphonate direkte Verursacher sind. Dennoch wird empfohlen, Patienten mit bestehendem Barrett Ösophagus keine Bisphosphonat-Therapie zu verschreiben.<sup>42</sup>

Adverse event	Administration	Severity	Prevention	Response
Osteomalacia	Etidronate or pamidronate in high doses	Moderate	Use new potent bisphosphonates for high dosing	Stop treatment, change bisphosphonate
Hypocalcemia	Oral	Mild to severe	Ensure adequate calcium and vitamin D intake, identify predisposing comorbidities (e.g. high bone remodeling or hypoparathyroidism)	Provide calcium and vitamin D or stop treatment as appropriate
Bone pain	Intravenous or oral	Mild	Analgesics	Analgesics
Acute phase reaction	Intravenous	Mild	Analgesics before dosing	Analgesics
Gastrointestinal ulcers, erosions and strictures	Oral	Mild to severe	Assess gastrointestinal contraindications, educate patients in drug administration	Stop treatment
Local injection site reactions	Intravenous	Mild	Good cannulation technique	Wound care
Uveitis	Oral or intravenous	Mild	Stop treatment, eye care	Stop treatment, eye care
Nephrotoxicity	Intravenous	Severe	Assess renal function before and during treatment, ensure administration strictly follows manufacturer's protocol	Stop treatment
Osteonecrosis of the jaw	Intravenous	Severe	Assess and ensure oral health before treatment, monitor oral health during treatment	Stop treatment, dental care

**Abbildung 48: "Adverse events associated with bisphosphonate therapy"<sup>40</sup>**

Eine der bekanntesten Langzeitnebenwirkungen ist die Kiefernekrose. Über fast keine andere Nebenwirkung wurden so viele Paper veröffentlicht. Dennoch weiß man noch immer nicht, wie man sie behandeln bzw. verhindern kann. Insgesamt lässt sich aber sagen, dass sie sehr selten auftritt. Höchstens bei Patienten mit einer überdurchschnittlich hohen Dosierung von i.v. Bisphosphonaten tritt sie gehäuft auf.<sup>42</sup> Außerdem ist die Mehrzahl der Kiefernekrose-Berichte bei Tumorpatienten mit dentalen Eingriffen bzw. Zahnextraktionen zu finden.<sup>43</sup>

Neben Vorhofflimmern zählen auch atypische Frakturen des Femurs zu den Langzeitfolgen von Bisphosphonaten. Diese Frakturen treten nicht an den Prädilektionsstellen auf und ereignen sich entweder spontan oder bei einem Niedrigenergietrauma.<sup>42</sup>

### 5.3.2. Unter Denosumab

Über die Nebenwirkungen unter Denosumab-Therapie ist allgemein noch nicht so viel bekannt. Vor allem Langzeitfolgen konnten noch nicht im umfassenden Maße eruiert werden.

Denosumab wird generell gut vertragen. In der FREEDOM Studie wurde festgestellt, dass es keine Zunahme von Infektionen, kardiovaskulären Erkrankungen, verzögerter Frakturheilung oder Hypocalciämie gab. Außerdem wurde von keinen Kiefernekrose Fällen berichtet.<sup>74</sup>

Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei Denosumab-Therapie zählen Rückenschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen, Blasenentzündungen und Hypercholesterinämie. Außerdem traten bei einer Studie, bei der 7808 postmenopausale Frauen mit Osteoporose entweder eine Denosumab-Therapie oder ein Placebo alle sechs Monate über drei Jahre erhielten, vermehrt gastrointestinale Probleme (3,3% versus 2,9%), Hypercholesterinämie (7,2% versus 6,1%) und muskuloskeletale Beschwerden auf.

Auch bei Patienten, die in einer Studie wegen AI induziertem Knochenverlust mit Denosumab therapiert wurden, traten gehäuft Arthralgien (14,3% vs. 13,0% bei Placebo),

Rückenschmerzen (11,5% vs. 10,5% Placebo) und muskuloskelettale Schmerzen (6,0% vs. 3,8% Placebo) auf.<sup>38</sup>

In der vorliegenden Studie kam es zu 10 Nebenwirkungsereignissen bei 139 Patientinnen unter Denosumab-Therapie. Den Großteil mit 1% macht die Angabe „schlechte Verträglichkeit“ aus, die, wie auch schon oben erwähnt, nicht genauer definiert wurde und somit schwierig auszuwerten ist. Die restlichen Nebenwirkungen wie Kiefernekrose, Fieber, Knochenschmerzen oder Kreislaufdysregulation traten mit einer Wahrscheinlichkeit von <1% auf. Auffällig ist, dass diffuse Knochenschmerzen und Arthralgien (muskuloskelettale Schmerzen), die nicht in direktem Zusammenhang mit der osteoprotektiven Therapie gestellt werden konnten, aber möglicherweise etwas damit zu tun haben, unter Denosumab-Therapie und unter Bisphosphonat-Therapie prozentual gesehen nicht unterschiedlich sind: Unter beiden Therapien traten sowohl diffuse Knochenschmerzen und Arthralgien mit 16% und eine Osteoporose mit pathologischer Fraktur mit je 5% auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sowohl unter Denosumab-Therapie als auch unter Bisphosphonat-Therapie zu einem sehr geringen Auftreten von Nebenwirkungen kommt und somit beide Medikamente gut verträglich sind. Der Großteil der Nebenwirkungen beider Medikamente umfasst muskuloskelettale Schmerzen und schlechte Verträglichkeit, wobei diese nicht genauer definiert ist. Bei den Nebenwirkungen Knochenschmerzen, Verringerung der Knochendichte und Sonstigem konnten signifikante Unterschiede ausgemacht werden. Das Auftreten der Kiefernekrose ist unter Bisphosphonat-Therapie höher als unter Denosumab, tritt aber auch dort nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 3% (vs. 1% unter Denosumab) auf und ist nicht signifikant unterschiedlich.

## **5.4. Ausblick**

### **5.4.1. Zukünftiges Studiendesign**

Mit der vorliegenden Studie konnte eine Tendenz ausgemacht werden, allerdings fehlen einige Parameter und gleiche Bedingungen, um signifikante Aussagen tätigen zu können. Zum Einen sollte in einer weiteren Studie ein einheitliches Kollektiv mit einer Kontrollgruppe gewählt werden. Hierbei sollte auf Menopausenstatus, Alter und Vortherapien (Chemotherapie, Strahlentherapie sowie endokrine Therapie) geachtet werden. Die Studie sollte darüberhinaus so gestaltet werden, dass alle Patientinnen eine Vitamin D und Calcium-Substitution erhalten, in regelmäßigen Dreimonatsabständen zur Blutentnahme kommen und alle sechs Monate ihr osteoprotektives Medikament verabreicht bekommen. Die Blutentnahme muss morgens und nüchtern erfolgen, um eine valide Aussage zu den  $\beta$ -Crosslaps-Werten machen zu können (s.o.).

Um genauere Aussagen über die Knochendichte machen zu können, sollte zusätzlich die BMD mittels DXA regelmäßig gemessen werden. Außerdem sollte vor jeder erneuten Gabe ein Fragebogen zu möglichen aufgetretenen Nebenwirkungen ausgefüllt werden, um diese im Verlauf der Therapie erfassen zu können. Da Bisphosphonate darüber hinaus nephrotoxisch wirken können, ist es empfohlen, vor, während und nach der Therapie die Nierenfunktion zu messen.<sup>40</sup>

#### **5.4.2. Management von CTIBL**

Bei dem durch eine Krebstherapie herbeigeführten Knochenverlust werden sowohl Lebensstiländerungen sowie medikamentöse Betreuung empfohlen.<sup>84–86</sup> Risikopatientinnen sollten auf ausreichend Bewegung<sup>87–89</sup>, reduzierten Alkohol- und Nikotingenuss<sup>90</sup> sowie Supplementation von Vitamin D und Calcium achten. Bei Frauen mit Brustkrebs konnte beobachtet werden, dass häufig ein Mangel von Vitamin D vorliegt (74% der Frauen hatten einen Mangel), welcher wiederum das Risiko für Osteoporose und Knochenbrüche steigert.<sup>91</sup> Daher ist die regelmäßige Überprüfung des Vitamin D-Gehalts und die möglicherweise nötige Supplementation ein wichtiger Bestandteil des CTIBL Managements. Patientinnen mit einer CTIBL sollten, vor allem wenn sie eine AI-Therapie erhalten, Vitamin D und Calcium substituiert bekommen. Falls es sich um eine Patientin handelt, die einen T-Score von  $\geq -2.0$  hat und keine weiteren Risikofaktoren aufweist, reicht es, 1-2 jährige Kontrolltermine zu machen. Bei einem T-Score von  $< -2.0$  sollten Bisphosphonate verabreicht werden. Darüberhinaus sollte alle zwei Jahre eine Knochendichtemessung erfolgen und die Therapie für zwei Jahre bzw. so lange, wie die AI-Therapie andauert, fortgeführt werden.<sup>4</sup>

Bevor eine Therapie mit einem Bisphosphonat oder Denosumab gestartet wird, sollten sowohl die Knochendichte als auch der Zahnstatus überprüft werden, um zum Einen die Notwendigkeit einer Therapie in Erwägung zu ziehen und zum Anderen einer möglichen Kiefernekrose vorzubeugen.<sup>5,8</sup>

Für prämenopausale Frauen mit CTIBL wird Zoledronat mit einer sechsmonatlichen Dosis von 4mg in Kombination mit Vitamin D und Calcium empfohlen.<sup>4,5</sup> Für diese konnte ein positiver Effekt auf die Knochendichte bei Knochenverlust herbeigeführt durch Goserelin und Tamoxifen/Anastrozol<sup>75</sup> bzw. durch Ovarialfunktionsverlust durch Chemotherapie beobachtet werden.<sup>92,93</sup> Bei den postmenopausalen Frauen mit durch AI-induzierten Knochenverlust können verschiedene Bisphosphonate Anwendung finden.<sup>8</sup>

Um mithilfe der Daten dieser Studie valide Aussagen zu Empfehlungen machen zu können, ist es nötig, wie auch schon oben beschrieben, eine Kontrollgruppe hinzuzunehmen.

### **5.4.3. Zusätzlicher Effekt der osteoprotektiven Medikamente**

Allerdings bewirken die osteoprotektiven Medikamente nicht nur eine Verbesserung der Knochendichte und damit eine Verringerung eines Osteoporoserisikos, sondern sie haben auch Einfluss auf die Entstehung bzw. das Wiederauftreten von Metastasen.<sup>9</sup> So wurde beispielsweise in der ABCSG-12 Studie, die das Ansprechen von prämenopausalen Patientinnen (n=1803) mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs unter Goserelin mit Tamoxifen und Zoledronsäure bzw. Placebo bzw. Goserelin mit Anastrozol und Zoledronsäure bzw. Placebo<sup>94</sup> untersucht, bei einem Follow-up von 48 Monaten herausgefunden, dass es bei einer Therapie mit Zoledronsäure zusätzlich zur endokrinen Standardtherapie zu weniger wiederaufgetretenen viszerale Metastasen kam.<sup>95</sup> Außerdem wurde in einem weiteren Follow-up über 84 Monate gemessen, dass es auch drei Jahre nach Beendigung der Zoledronsäure-Therapie zu einem s.g. „carryover benefit“ kam.<sup>76</sup> Und auch die ZO-FAST Studie bestätigt, dass eine direkte Gabe von Zoledronsäure in Kombination mit der endokrinen Standardtherapie zu einer Reduktion des Wiederauftretens von Brustkrebs innerhalb und außerhalb der Knochen führt.<sup>96</sup>

## **5.5. Fazit**

Die vorliegende Studie zur Sicherheit und Effizienz von osteoprotektiven Medikamenten in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms wurde an einem Kollektiv von 167 Patientinnen durchgeführt. Anhand des Verlaufs der Knochenmarker P1NP, ICTP und  $\beta$ -Crosslaps sowie möglicher Nebenwirkungen sollte beurteilt werden, inwiefern eine Bisphosphonat-Therapie bzw. Denosumab-Therapie einen Einfluss auf den Knochenumbau hat, ob die Therapien einen vergleichbaren Effekt mit ähnlichen Nebenwirkungen aufweisen und inwieweit das Osteoporoserisiko und damit Frakturrisiko eingeschränkt werden kann.

Die oben aufgeführten Daten zeigen, dass beide osteoprotektive Medikamente eine Senkung der Knochenmarkerwerte herbeiführen. Nicht alle Knochenmarker sind gleich hilfreich, wenn es um das Anzeigen des Therapieanschlages geht. Der P1NP-Verlauf fiel wie erwartet aus. Es kam zu einer Abnahme unter der Therapie, welche unter Denosumab vor allem im Verlauf stärker ausgeprägt war. Beim CTX kam es zu größeren Schwankungen, was durch die nicht geregelte Blutentnahme bzw. das wechselnde Patientenkollektiv erklärt werden kann. Unter Bisphosphonat-Therapie ist die Abnahme der Werte sowohl bei prämenopausalen als auch postmenopausalen Frauen stärker und anhaltender zu beobachten. Der ICTP-Wert ist nicht geeignet, um ein Therapieansprechen zu bestimmen, da die Veränderungen der Werte viel zu gering und nicht mit den restlichen Knochenmarkerwerten vergleichbar ausfielen. Es konnte lediglich eine Tendenz zur Abnahme bei prämenopausalen Frauen und eine kontinuierliche Abnahme unter Denosumab-Therapie bei postmenopausalen Frauen ausgemacht werden.

Der erwartete stärkere Effekt unter Denosumab-Therapie konnte nur innerhalb der ersten 18 Monate beobachtet werden. Danach konnte unter Bisphosphonat-Therapie ein ähnlicher bzw. sogar stärkerer Effekt verzeichnet werden.

Die meisten Ärzte verschreiben zwar lieber Bisphosphonate als Denosumab, da sie in den Ausgaben günstiger sind und es außerdem hinreichend lange Sicherheitsdaten gibt.<sup>81</sup> Die Ergebnisse dieser Studie zeigen allerdings, dass es unter Denosumab zu vergleichbaren Nebenwirkungen kommt und zumindest der P1NP Wert unter Denosumab Therapie stärker absinkt als unter Bisphosphonaten.

Abschließend lässt sich sagen, dass es weiterer Tests bedarf, um eine valide Aussage über die therapeutische Sicherheit und Effizienz der osteoprotektiven Medikamente in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms zu machen. Tendenzen zur Abnahme der Knochenmarkerwerte sowie vergleichbare Auftretenswahrscheinlichkeit und Stärke der Nebenwirkungen konnten jedoch schon ausgemacht werden und lassen vermuten, dass sowohl eine Therapie mit einem Bisphosphonat als auch mit Denosumab zum erwünschten Effekt der Senkung der Knochenmarkerwerte und respektive damit des Osteoporoserisikos als auch zu vergleichbaren Nebenwirkungen führen.



## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Lewiecki EM. Treatment of osteoporosis with denosumab. *Maturitas* 2010; **66**: 182–6.
- 2 Kanis JA, Burlet N, Cooper C, *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* 2008; **19**: 399–428.
- 3 WHO Technical Report Series 921 PREVENTION AND MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS Report of a WHO Scientific Group. .
- 4 Hadji P, Body J-J, Aapro MS, *et al.* Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Annals of Oncology* 2008; **19**: 1407–16.
- 5 Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2014; **25**: iii124–37.
- 6 Eastell R, Hannon R. Long-term effects of aromatase inhibitors on bone. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2005; **95**: 151–4.
- 7 Saad F, Adachi JD, Brown J. Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Breast and Prostate Cancer Protein and fracture View project. *Article in Journal of Clinical Oncology* 2008. DOI:10.1200/JCO.2008.18.4184.
- 8 Hadji P, Coleman RE, Wilson C, *et al.* Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Annals of Oncology* 2016; **27**: 379–90.
- 9 Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *The Lancet* 2015; **386**: 1353–61.
- 10 Singer FR, Disease B, Eyre DR, Burgess Chair EM. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. [www.ccjm.org](http://www.ccjm.org) (accessed May 15, 2021).
- 11 Baron R, Ferrari S, Graham R, Russell G. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. 2011. DOI:10.1016/j.bone.2010.11.020.
- 12 Piesold J-U, Al-Nawas B, Grötz KA. Osteonekrose der Kiefer unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 2006; **10**: 287–300.
- 13 Haag P, Hanhart N, Müller M. Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis, 6th edn. Breisach: Dr. Markus Müller, 2012.
- 14 Stauber M, Weyerstahl T. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, 3rd edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2007.
- 15 Banys-Paluchowski M, Krawczyk N, Fehm T, Müller V. Aromatasehemmer: Eine kritische Bestandsaufnahme. *Deutsches Ärzteblatt* 2016; : 12–5.
- 16 Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, *et al.* Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation*

- between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2014; **25**: 2359–81.
- 17 Santen RJ. Effect of Endocrine Therapies on Bone in Breast Cancer Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; **96**: 308–19.
  - 18 Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, *et al.* Patient-Reported Symptoms and Quality of Life During Treatment With Tamoxifen or Raloxifene for Breast Cancer Prevention. *JAMA* 2006; **295**: 2742.
  - 19 Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology* 1996; **14**: 78–84.
  - 20 Body JJ, Bergmann P, Boonen S, *et al.* Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer - a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis International* 2007; **18**: 1439–50.
  - 21 Francis PA, Regan MM, Fleming GF, *et al.* Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; **372**: 436–46.
  - 22 Brueggemeier RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer. *Endocrine Reviews* 2005; **26**: 331–45.
  - 23 Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK, Brodie A. History of Aromatase: Saga of an Important Biological Mediator and Therapeutic Target. *Endocrine Reviews* 2009; **30**: 343–75.
  - 24 Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen Stimulates Gene Expression and Protein Production of Osteoprotegerin in Human Osteoblastic Cells\*. *Endocrinology* 1999; **140**: 4367–70.
  - 25 Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, *et al.* Risk of Cancer Treatment—Associated Bone Loss and Fractures Among Women with Breast Cancer Receiving Aromatase Inhibitors. *Clinical Breast Cancer* 2006; **7**: 127–32.
  - 26 Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet* 2005; **365**: 60–2.
  - 27 Geisler J, King N, Anker G, *et al.* In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 1998; **4**: 2089–93.
  - 28 Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, *et al.* Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; **28**: 967–75.
  - 29 Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, *et al.* Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009; **118**: 81–7.

- 30 Greep NC, Giuliano AE, Hansen NM, Taketani T, Wang H-J, Singer FR. The effects of adjuvant chemotherapy on bone density in postmenopausal women with early breast cancer. *The American journal of medicine* 2003; **114**: 653–9.
- 31 Quach JM, Askmyr M, Jovic T, *et al.* Myelosuppressive Therapies Significantly Increase Pro-Inflammatory Cytokines and Directly Cause Bone Loss. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015; **30**: 886–97.
- 32 Wissing MD. Chemotherapy- and irradiation-induced bone loss in adults with solid tumors. *Current osteoporosis reports* 2015; **13**: 140–5.
- 33 McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, *et al.* Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *New England Journal of Medicine* 2006; **354**: 821–31.
- 34 Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, *et al.* The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *The Journal of cell biology* 1999; **145**: 527–38.
- 35 Kong Y-Y, Yoshida H, Sarosi I, *et al.* OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; **397**: 315–23.
- 36 ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. .
- 37 Moen MD, Keam SJ. Denosumab. *Drugs & Aging* 2011; **28**: 63–82.
- 38 HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use PROLIA safely and effectively. See full prescribing information for PROLIA. Prolia<sup>®</sup> (denosumab). [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch). (accessed Feb 27, 2019).
- 39 RUSSELL RGG, XIA Z, DUNFORD JE, *et al.* Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; **1117**: 209–57.
- 40 Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy Insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nature Clinical Practice Oncology* 2007; **4**: 42–55.
- 41 SPARC (Organization) R. Journal für gynäkologische Endokrinologie. Krause & Pachernegg GMBH, 2004 <https://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/3134.html> (accessed July 3, 2019).
- 42 Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management. *Mayo Clinic proceedings* 2009; **84**: 632–7; quiz 638.
- 43 Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Zometa<sup>®</sup> 4 mg/5 ml. .
- 44 AKTAS B, KASIMIR-BAUER S, LEHMANN N, KIMMIG R, TEWES M. Validity of bone marker measurements for monitoring response to bisphosphonate therapy with zoledronic acid in metastatic breast cancer. *Oncology Reports* 2013; **30**: 441–7.

- 45 Jung K, Lein M, Stephan C, *et al.* Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: Diagnostic and prognostic implications. *International Journal of Cancer* 2004; **111**: 783–91.
- 46 Lacroix M, Marie PJ, Body J-J. Protein production by osteoblasts: modulation by breast cancer cell-derived factors. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000; **61**: 59–67.
- 47 Berruti A, Torta M, Piovesan A, *et al.* Biochemical picture of bone metabolism in breast cancer patients with bone metastases. *Anticancer Res* 15(6B) 1995; : 2871–5.
- 48 Pollmann D, Siepmann S, Geppert R, Wernecke K-D, Possinger K, Lüftner D. The Amino-terminal Propeptide (PINP) of Type I Collagen is a Clinically Valid Indicator of Bone Turnover and Extent of Metastatic Spread in Osseous Metastatic Breast Cancer. .
- 49 Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2008; **75**: 739–50.
- 50 T Saartol, C Blomqvist<sup>1</sup>, J Risteli<sup>2</sup>, L Risteli<sup>2</sup> SS and IE. Aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) correlates to bone loss and predicts the efficacy of antiresorptive therapy in pre- and post-menopausal non-metastatic breast cancer patients. 1998.
- 51 Koizumi M, Yonese J, Fukui I, Ogata E. The serum level of the amino-terminal propeptide of type I procollagen is a sensitive marker for prostate cancer metastasis to bone. *BJU International* 2008; **87**: 348–51.
- 52 Tähtelä R, Thölix E. Serum concentrations of type I collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP) and type I procollagen carboxy- and aminoterminal propeptides (PICP, PINP) as markers of metastatic bone disease in breast cancer. *Anticancer research*; **16**: 2289–93.
- 53 Kong Y-Y, Feige U, Sarosi I, *et al.* Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; **402**: 304–9.
- 54 Lacey DL, Timms E, Tan H-L, *et al.* Osteoprotegerin Ligand Is a Cytokine that Regulates Osteoclast Differentiation and Activation. *Cell* 1998; **93**: 165–76.
- 55 Lloyd SAJ, Yuan YY, Kostenuik PJ, *et al.* Soluble RANKL Induces High Bone Turnover and Decreases Bone Volume, Density, and Strength in Mice. *Calcified Tissue International* 2008; **82**: 361–72.
- 56 Schneeweis LA, Willard D, Milla ME. Functional dissection of osteoprotegerin and its interaction with receptor activator of NF-kappaB ligand. *The Journal of biological chemistry* 2005; **280**: 41155–64.
- 57 Shalhoub V, Faust J, Boyle WJ, *et al.* Osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand effects on osteoclast formation from human peripheral blood mononuclear cell precursors. *Journal of Cellular Biochemistry* 1999; **72**: 251–61.
- 58 Lacey DL, Tan HL, Lu J, *et al.* Osteoprotegerin Ligand Modulates Murine Osteoclast Survival in Vitro and in Vivo. *The American Journal of Pathology* 2000; **157**: 435–48.

- 59 Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, *et al.* Breast Cancer Cells Interact with Osteoblasts to Support Osteoclast Formation <sup>1</sup>. *Endocrinology* 1999; **140**: 4451–8.
- 60 Dougall WC. Molecular Pathways: Osteoclast-Dependent and Osteoclast-Independent Roles of the RANKL/RANK/OPG Pathway in Tumorigenesis and Metastasis. *Clinical Cancer Research* 2012; **18**: 326–35.
- 61 Infante M, Fabi A, Cognetti F, Gorini S, Caprio M, Fabbri A. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2019; **38**: 12.
- 62 Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux J-P, Garnero P, Chapurlat R. Are Biochemical Markers of Bone Turnover Representative of Bone Histomorphometry in 370 Postmenopausal Women? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; **100**: 4662–8.
- 63 De Gruyter W, Berlin •, Boston •, *et al.* International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011; **49**: 1271–4.
- 64 D’Oronzo S, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *Journal of bone oncology* 2017; **9**: 1–9.
- 65 Koopmans N, de Jong IJ, Breeuwsma AJ, van der Veer E. Serum Bone Turnover Markers (PINP and ICTP) for the Early Detection of Bone Metastases in Patients With Prostate Cancer: A Longitudinal Approach. *The Journal of Urology* 2007; **178**: 849–53.
- 66 Lumachi F, Basso SMM, Camozzi V, Tozzoli R, Spaziante R, Ermani M. Bone turnover markers in women with early stage breast cancer who developed bone metastases. A prospective study with multivariate logistic regression analysis of accuracy. *Clinica Chimica Acta* 2016; **460**: 227–30.
- 67 Oremek G, Sauer-Eppel H, Klepzig M. Total procollagen type 1 amino-terminal propeptide (total P1NP) as a bone metastasis marker in gynecological carcinomas. *Anticancer research*; **27**: 1961–2.
- 68 Wada N, Fujisaki M, Ishii S, Ikeda T, Kitajima M. Evaluation of bone metabolic markers in breast cancer with bone metastasis. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 2001; **8**: 131–7.
- 69 Kong QQ, Sun TW, Dou QY, *et al.* Beta-CTX and ICTP act as indicators of skeletal metastasis status in male patients with non-small cell lung cancer. *The International journal of biological markers*; **22**: 214–20.
- 70 De Gruyter -Berlin W, York N, Westerhuis LWJMM, Delaere KPJ. Diagnostic Value of Some Biochemical Bone Markers for the Detection of Bone Metastases in Prostate Cancer. 1997.
- 71 Elfar GA, Ebrahim MA, Elsherbiny NM, Eissa LA. Validity of Osteoprotegerin and Receptor Activator of NF-κB Ligand for the Detection of Bone Metastasis in Breast Cancer. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics* 2017; **25**: 641–50.

- 72 Brown JP, Prince RL, Deal C, *et al.* Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial\*. *Journal of Bone and Mineral Research* 2009; **24**: 153–61.
- 73 Eastell R, Christiansen C, Grauer A, *et al.* Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011; **26**: 530–7.
- 74 Cummings SR, Martin JS, McClung MR, *et al.* Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 2009; **361**: 756–65.
- 75 Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, *et al.* Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *The Lancet Oncology* 2008; **9**: 840–9.
- 76 Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, *et al.* S1-2: Long-Term Follow-Up in ABCSG-12: Significantly Improved Overall Survival with Adjuvant Zoledronic Acid in Premenopausal Patients with Endocrine-Receptor-Positive Early Breast Cancer. *Cancer Research* 2011; **71**: S1-2-S1-2.
- 77 Paterson AH, Anderson SJ, Lembersky BC, *et al.* Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet Oncology* 2012; **13**: 734–42.
- 78 von Minckwitz G, Möbus V, Schneeweiss A, *et al.* German Adjuvant Intergroup Node-Positive Study: A Phase III Trial to Compare Oral Ibandronate Versus Observation in Patients With High-Risk Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; **31**: 3531–9.
- 79 Coleman RE, Marshall H, Cameron D, *et al.* Breast-Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid. *New England Journal of Medicine* 2011; **365**: 1396–405.
- 80 Coleman RE, Finkelstein D, Barrios CH, *et al.* Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from the international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study. *Journal of Clinical Oncology* 2018; **36**: 501–501.
- 81 Heeke A, Nunes MR, Lynce F. Bone-Modifying Agents in Early-Stage and Advanced Breast Cancer. *Current breast cancer reports* 2018; **10**: 241–50.
- 82 Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RGG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Therapeutics and clinical risk management* 2010; **6**: 325–43.
- 83 Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al.* Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 2007; **356**: 1809–22.
- 84 Reid DM, Doughty J, Eastell R, *et al.* Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: A consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treatment Reviews* 2008; **34**: S3–18.

- 85 Hadji P, Aapro MS, Body JJ, *et al.* Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Annals of Oncology* 2011; **22**: 2546–55.
- 86 Hadji P, Gnani M, Body JJ, *et al.* Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: A need for therapeutic intervention? *Cancer Treatment Reviews* 2012; **38**: 798–806.
- 87 Peppone LJ, Mustian KM, Janelins MC, *et al.* Effects of a Structured Weight-Bearing Exercise Program on Bone Metabolism Among Breast Cancer Survivors: A Feasibility Trial. *Clinical Breast Cancer* 2010; **10**: 224–9.
- 88 Winters-Stone KM, Dobek J, Nail L, *et al.* Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment* 2011; **127**: 447–56.
- 89 Waltman NL, Twiss JJ, Ott CD, *et al.* The effect of weight training on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal breast cancer survivors with bone loss: a 24-month randomized controlled trial. *Osteoporosis International* 2010; **21**: 1361–9.
- 90 Kanis JA, Oden A, Johnell O, *et al.* The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporosis International* 2007; **18**: 1033–46.
- 91 Crew KD, Shane E, Cremers S, McMahon DJ, Irani D, Hershman DL. High Prevalence of Vitamin D Deficiency Despite Supplementation in Premenopausal Women With Breast Cancer Undergoing Adjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2009; **27**: 2151–6.
- 92 Shapiro CL, Halabi S, Hars V, *et al.* Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: Final results from CALGB trial 79809. *European Journal of Cancer* 2011; **47**: 683–9.
- 93 Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, *et al.* Zoledronic Acid Prevents Bone Loss in Premenopausal Women Undergoing Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; **26**: 4739–45.
- 94 Strobl S, Wimmer K, Exner R, *et al.* Adjuvant Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2018; **19**: 18.
- 95 Gnani M, Mlineritsch B, Schippinger W, *et al.* Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2009; **360**: 679–91.
- 96 de Boer R, Bundred N, Eidmann H, *et al.* S1-3: Long-Term Survival Outcomes among Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole and Zoledronic Acid: 5-Year Follow-Up of ZO-FAST. *Cancer Research* 2011; **71**: S1-3-S1-3.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: “Risk Factors for Osteoporosis and Fractures” <sup>16</sup> .....	14
Abbildung 2: “Osteoclastinhibition with denosumab vs bisphosphonates (BPs)” <sup>11</sup> .....	17
Abbildung 3: „Struktur der Bisphosphonate“ <sup>41</sup> .....	18
Abbildung 4: „Minderung der osteoklastären Resorptionsleistung durch direkten Einfluss der BP auf die reifen Osteoklasten mit Verminderung von Funktion und Zellzahl und durch indirekte Zellzahlverminderung über Einfluss auf Osteoblasten und Osteoklastenvorläufer“ (Schemazeichnung aus Schmid P 2005) <sup>12</sup> .....	19
Abbildung 5: Verteilung des Patientenkollektivs .....	26
Abbildung 6: Verteilung der Medikamente .....	29
Abbildung 7: Menopausenstatus unter Denosumab.....	29
Abbildung 8: Menopausenstatus unter Bisphosphonaten .....	30
Abbildung 9: Verteilung der Bisphosphonate.....	31
Abbildung 10: Nebenwirkungen von Denosumab und Bisphosphonaten im Vergleich .....	33
Abbildung 11: Verteilung der Nebenwirkung „Osteoporose mit pathologischer Fraktur“ .....	34
Abbildung 12: P1NP-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen.....	35
Abbildung 13: Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie.....	36
Abbildung 14: P1NP-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen.....	37
Abbildung 15: Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie .....	38
Abbildung 16: P1NP-Mittelwerte der postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren.....	39
Abbildung 17: Zusammengefasste P1NP-Mittelwerte bei postmenopausalen Patientinnen .....	40
Abbildung 18: ICTP-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen.....	41
Abbildung 19: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie.....	42
Abbildung 20: ICTP-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen.....	43
Abbildung 21: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie .....	43
Abbildung 22: ICTP- Mittelwerte der postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren.....	44
Abbildung 23: Zusammengefasste ICTP-Mittelwerte bei postmenopausalen Patientinnen.....	45
Abbildung 24: $\beta$ -Crosslaps-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen.....	46
Abbildung 25: Relative $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie .....	46
Abbildung 26: $\beta$ -Crosslaps-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen .....	47



Abbildung 27: Relative $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie .....	48
Abbildung 28: $\beta$ -Crosslaps -Mittelwerte der postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren.....	48
Abbildung 29: Zusammengefasste $\beta$ -Crosslaps-Mittelwerte bei postmenopausalen Patientinnen.....	49
Abbildung 30: P1NP-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen.....	50
Abbildung 31: Relative P1NP-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie.....	51
Abbildung 32: P1NP-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen.....	52
Abbildung 33: Relative P1NP-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie .....	52
Abbildung 34: P1NP -Mittelwerte der prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren.....	53
Abbildung 35: Zusammengefasste P1NP-Mittelwerte bei prämenopausalen Patientinnen.....	54
Abbildung 36: ICTP-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen.....	55
Abbildung 37: Relative ICTP-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie.....	55
Abbildung 38: ICTP-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen.....	56
Abbildung 39: Relative ICTP-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie .....	57
Abbildung 40: ICTP- Mittelwerte der prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren.....	57
Abbildung 41: Zusammengefasste ICTP-Mittelwerte bei prämenopausalen Patientinnen .....	58
Abbildung 42: $\beta$ -Crosslaps-Werte mit Mittelwerten unter Denosumab-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen.....	59
Abbildung 43: Relative $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie .....	60
Abbildung 44: $\beta$ -Crosslaps-Werte mit Mittelwerten unter Bisphosphonat-Therapie bei prämenopausalen Patientinnen.....	61
Abbildung 45: Relative $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen prämenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie .....	62
Abbildung 46: $\beta$ -Crosslaps -Mittelwerte der prämenopausalen Patientinnen unter Denosumab- bzw. Bisphosphonat-Therapie innerhalb von drei Jahren.....	62
Abbildung 47: Zusammengefasste $\beta$ -Crosslaps-Mittelwerte bei prämenopausalen Patientinnen .....	63
Abbildung 48: “Adverse events associated with bisphosphonate therapy” <sup>40</sup> .....	75
Abbildung 49: Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie .....	90
Abbildung 50: Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie.....	90
Abbildung 51:Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie.....	91
Abbildung 52: Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie.....	91

Abbildung 53: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie.....	92
Abbildung 54: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie.....	92
Abbildung 55: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie.....	93
Abbildung 56: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie .....	93
Abbildung 57: Relative $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie .....	94
Abbildung 58:Relative $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie .....	94
Abbildung 59: $\beta$ -Crosslaps unter Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen und prämenopausalen Patientinnen im Vergleich.....	95

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: „Risikofaktoren für das Mammakarzinom“ <sup>14</sup> .....	13
Tabelle 2: Nebenwirkungen unter Bisphosphonaten .....	21
Tabelle 3: “Bone turnover biomarkers and potential clinical applications” <sup>64</sup> .....	24
Tabelle 4: Gründe für Therapiewechsel.....	30
Tabelle 5: Aufgetretene Nebenwirkungen unter osteoprotektiver Therapie.....	32
Tabelle 6: Zusammengefasste P1NP-Werte der postmenopausalen Patientinnen.....	39
Tabelle 7: Zusammengefasste $\beta$ -Crosslaps Werte der postmenopausalen Patientinnen.....	49
Tabelle 8: Zusammengefasste P1NP-Werte der prämenopausalen Patientinnen.....	54
Tabelle 9: Zusammengefasste ICTP-Werte der prämenopausalen Patientinnen .....	58
Tabelle 10: Zusammengefasste $\beta$ -Crosslaps Werte prämenopausaler Patientinnen.....	63
Tabelle 11: Zusammengefasste Studien modifiziert nach Heeke et. al. <sup>81</sup> .....	70

### 7.3. Auswertungsdiagramme

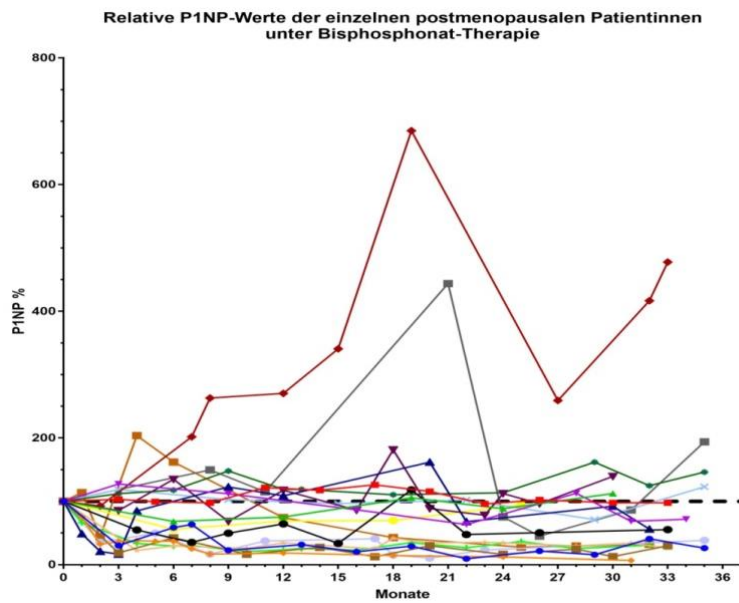


Abbildung 49: Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie

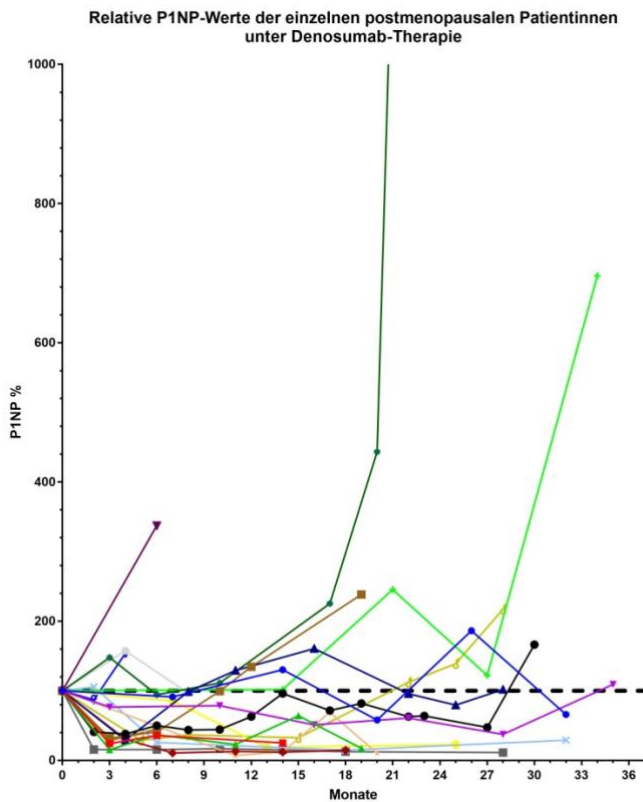


Abbildung 50: Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie

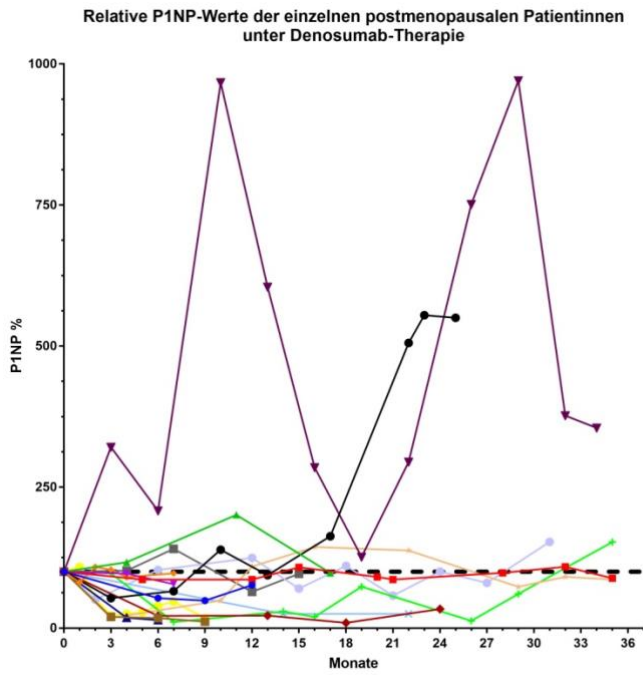


Abbildung 51: Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie

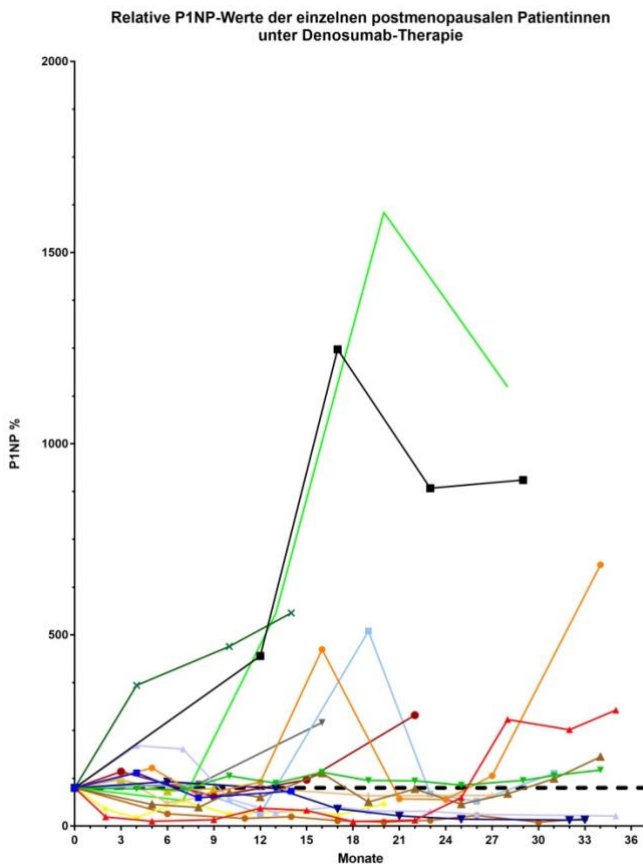
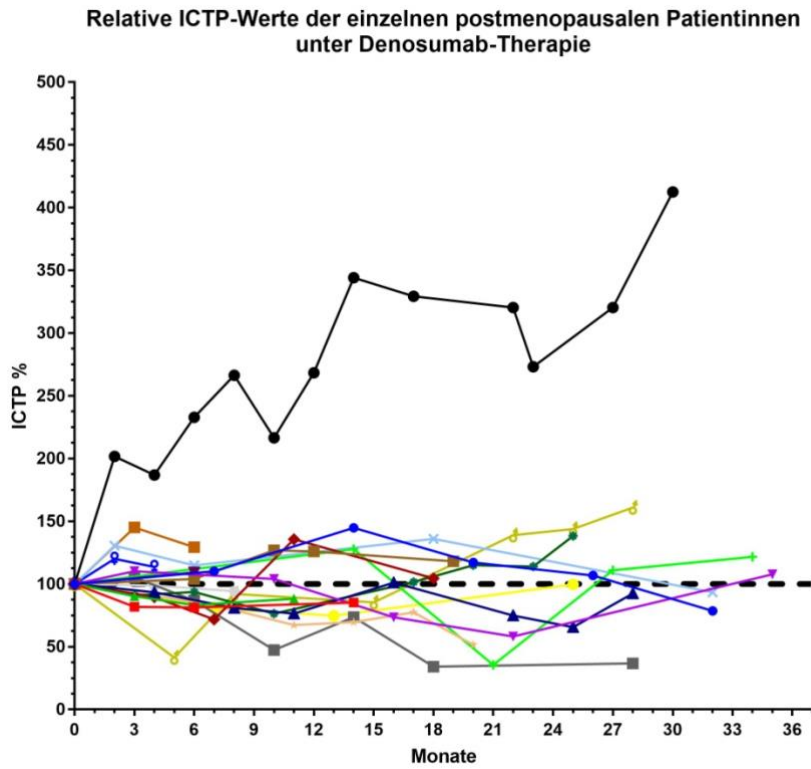
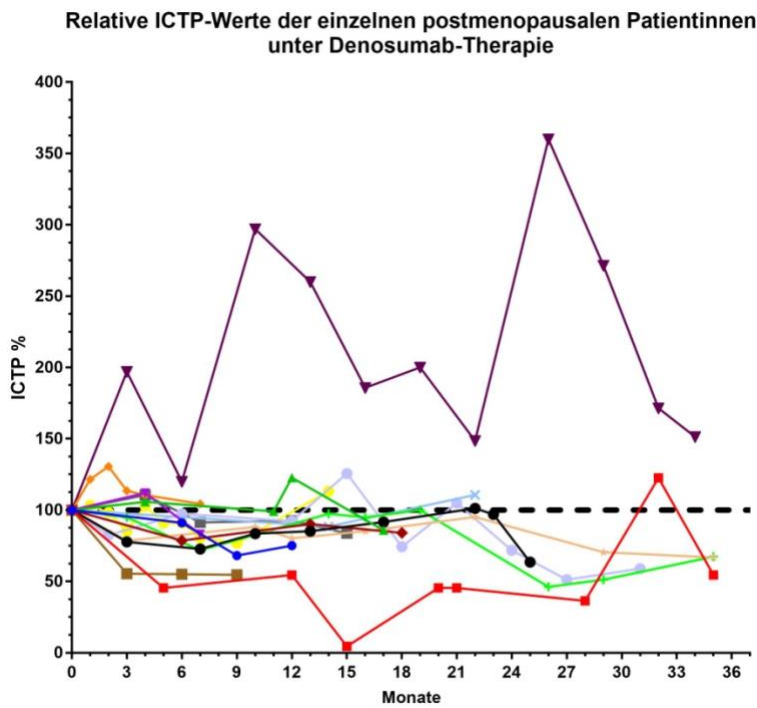


Abbildung 52: Relative P1NP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie



**Abbildung 53: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie**



**Abbildung 54: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie**

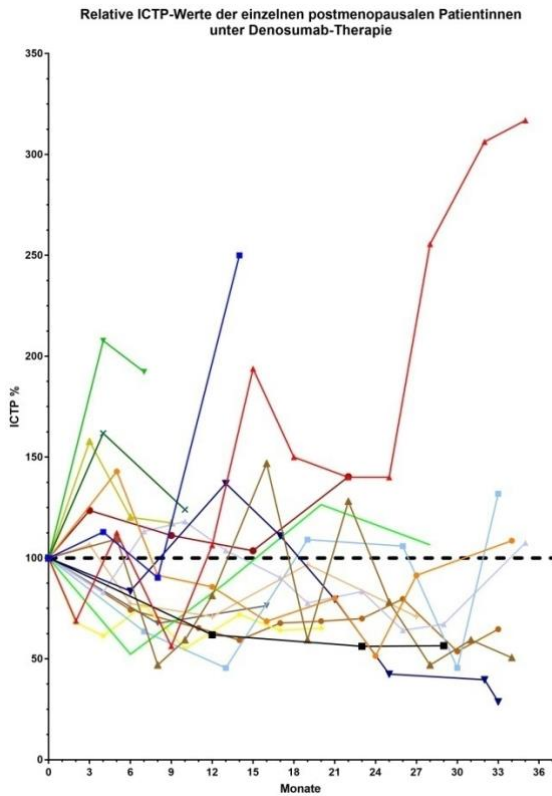


Abbildung 55: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie

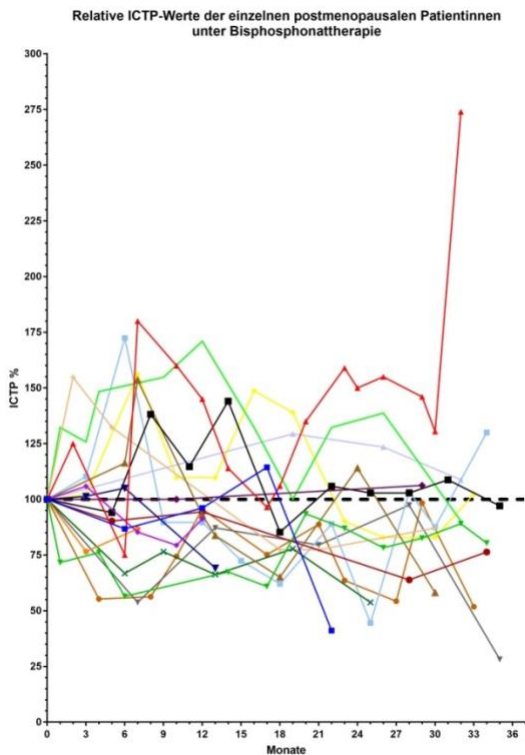


Abbildung 56: Relative ICTP-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie

Relative  $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie

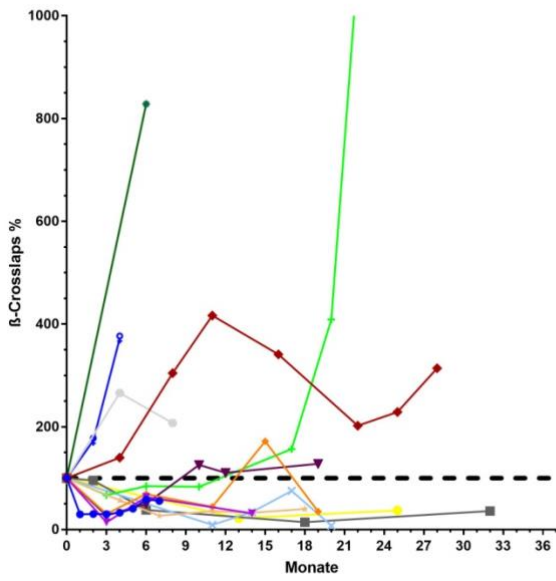


Abbildung 57: Relative  $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie

Relative  $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie

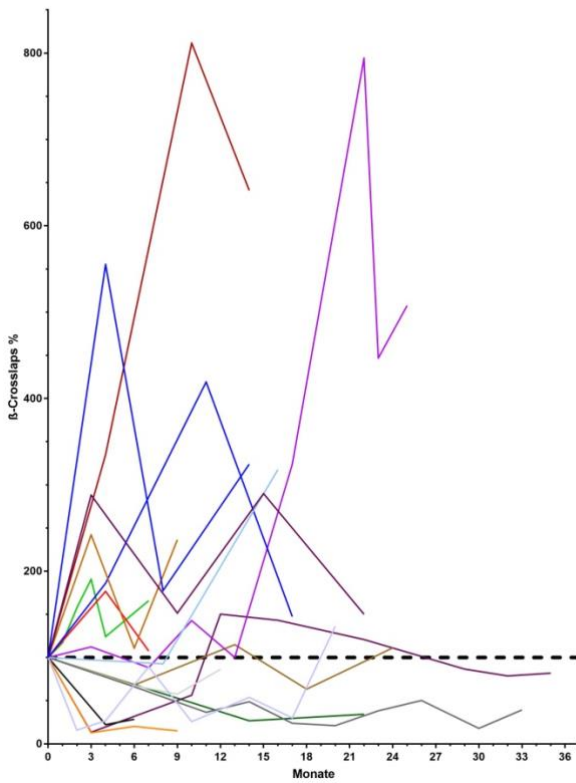


Abbildung 58: Relative  $\beta$ -Crosslaps-Werte der einzelnen postmenopausalen Patientinnen unter Denosumab-Therapie

### β-Crosslaps unter Bisphosphonat-Therapie im Vergleich

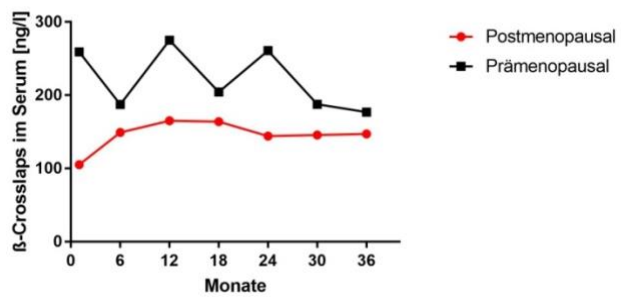


Abbildung 59: β-Crosslaps unter Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen und prämenopausalen Patientinnen im Vergleich