
Bisphosphonate

Stand: Juni 2018

Bisphosphonate sind Medikamente, die zur Behandlung von Osteoporose und darüber hinaus zur Behandlung von Knochenmetastasen eingesetzt werden. Es handelt sich um Phosphorverbindungen, die, einmal im Knochen angelangt, viele Jahre dort verbleiben und den Knochenabbau verhindern. Bekannt ist, dass durch die Gabe von Bisphosphonaten die Beschwerden durch Knochenmetastasen (hier ist ein Einsatz meistens empfehlenswert) wirksam gelindert werden können und das Anhaften von Tumorzellen im Knochen verhindert werden kann. Seit einiger Zeit wird diskutiert, ob die Behandlung mit Bisphosphonaten auch vorbeugend wirksam ist.

Wir möchten letzteres Vorgehen zur Diskussion stellen, da Bisphosphonate ernsthafte Nebenwirkungen (Kiefernekrosen, atypische Frakturen, Speiseröhrenkrebs, Nierenschäden, Vorhofflimmern) zur Folge haben können. Ein Hauptproblem ist, dass Bisphosphonate die knochenabbauenden Osteoklasten hemmen. Das klingt zunächst einmal recht gut, birgt jedoch die Gefahr, dass auch altes Knochengewebe nicht mehr abgebaut wird und sich ansammelt, so dass die Knochen brüchiger werden können. Dies zeigt sich vor allem im Auftreten von atypischen Femurfrakturen und Kiefernekrosen. Da beim Kieferknochen durch den Kauvorgang die Belastung und damit auch der Knochenumbau besonders groß sind, macht sich hier ein vermindertes Abräumen von abgestorbenem Knochengewebe besonders bemerkbar.

Taugen unter diesen negativen Voraussetzungen Bisphosphonate überhaupt zur Vorbeugung? In Studien zeigte sich nur eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Bisher konnte nicht eindeutig belegt werden, dass die Frauen auch tatsächlich länger lebten (sogenanntes Gesamtüberleben). So untersuchte eine österreichische Studie (ABCSG-12: Gnant M/N Engl J Med 2009), ob eine Verabreichung von Bisphosphonaten als Infusion auch zur Vorbeugung wirksam ist. Auch wenn hier die Autoren von einer Verbesserung des Gesamtüberlebens sprechen: Tatsächlich verbesserte das Bisphosphonat die 4-Jahres-Überlebensrate von absolut 90,8 auf 94 %!

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die amerikanische Zo-Fast-Studie (Brufsky AM/Clin Breast Cancer 2009). Hier erhielten 1.065 Patientinnen zusätzlich zu einem Aromatasehemmer entweder von Anfang an eine Infusion mit Zoledronat (Zometa®) oder erst bei einer zu geringen Knochendichte. Dabei verbesserte die sofortige Gabe von Zoledronat® das krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren um absolut 3,6 % (88,3 % gegenüber 91,9 %).

Eines gilt hierbei auch bei anderen Studien beachten: Das krankheitsfreie Überleben (auch progressionsfreies Überleben genannt) ist deshalb so ein interessanter Parameter für die Forschung, weil man nicht auf die Ergebnisse eines längeren Zeitraums warten muss, um positive oder negative Schlüsse ableiten zu können (aus: „Krebs, eine Umweltkrankheit?“ von Klaus-Dietrich Runow). So werden viele Krebsmittel auf Basis des Surrogat-Parameters „progressionsfreies Überleben“ zugelassen, was auch bedeutet, dass nicht immer eindeutig feststellbar ist, ob die Patienten auch tatsächlich von den neuen Mitteln profitieren.

Eine aktuelle Studie bestätigt diesen Eindruck (Kim C/ JAMA Intern Med 2015): Von 54 neuen Krebsmitteln, die in den USA zwischen Januar 2008 und Dezember 2012 zugelassen wurden, erhielten 36 (d.h. 67 Prozent) eine Zulassung aufgrund von Surrogat-Parametern. Nach mehreren Jahren der Nachbeobachtung sind für 31 dieser Arzneimittel die Effekte auf das Gesamtüberleben nach wie vor unbekannt oder es konnten keine Vorteile gezeigt werden. Damit sind für mehr als die Hälfte (57 Prozent) der im Beobachtungszeitraum in den USA zugelassenen Krebsmittel positive Effekte auf anerkannte Endpunkte nicht belegt oder nicht vorhanden.

Tendenziell zeigte sich in allen Studien zu Bisphosphonaten nur dann ein Überlebensvorteil, wenn wechseljahresbedingt niedrige Östrogenspiegel vorlagen. Auch in den Auswertungen der sogenannten AZURE-Studie zeigte sich ein Vorteil nur bei den Patientinnen, deren Menopause schon fünf Jahre zurücklag oder die über 60 Jahre alt waren (Coleman R/Cancer Res 2009). Deutsche Fachgesellschaften empfehlen daher die Bisphosphonate nur bei Patientinnen nach den Wechseljahren und bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen vor den Wechseljahren, die ausschließlich eine antihormonelle Therapie erhalten.

weiter siehe Rückseite

Bedenken Sie, dass Bisphosphonate nicht ohne Nebenwirkungen sind: So können Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen oder Fieber auftreten. In seltenen Fällen (5-10 %) können Bisphosphonate sogar Knochenentzündungen und -defekte im Kieferbereich hervorrufen. Das Risiko dafür ist erhöht, wenn das Immunsystem sehr geschwächt ist, gleichzeitig Behandlungen mit Chemotherapie oder Cortison nötig sind oder wenn bereits Entzündungen im Mundraum bestehen. Insbesondere chronische Zahnfleischentzündungen mit Taschenbildung und vielen Bakterien sind gefährlich. Das Risiko scheint auch abhängig von der Art des Bisphosphonats zu sein, der Dosierung und der Dauer der Therapie. Frauen, deren Osteoporose mit Bisphosphonaten behandelt wird, in der Regel mit Tabletten, haben ein viel geringeres Risiko als Tumorpatienten, die meistens mit Infusionen behandelt werden.

Nicht weniger problematisch ist die Tatsache, dass Bisphosphonate eine lange Halbwertszeit haben und auch nach Jahren noch im Kieferknochen und in den anderen Knochen eine lang andauernde Wirkung entfalten können. Deswegen ist eine Unterbrechung der Bisphosphonatgabe vor allem dann nicht sinnvoll, wenn Knochenmetastasen vorhanden sind.

Allerdings zeigte hier die OPTIMIZE-2-Studie an 403 Brustkrebsbetroffenen mit Knochenmetastasen, dass nach einem Jahr die Gabe von 4 mg alle vier Wochen auf 4 mg alle drei Monate reduziert werden kann, ohne dass die Wirkung beeinträchtigt wird. Dafür hatten die Patienten aber etwas weniger Kiefernekrosen. Es lohnt sich also, den behandelnden Arzt nach einer dreimonatigen Pause zwischen den Infusionen zu bitten.

Auch vor einer anderen Nebenwirkung der Bisphosphonate wird inzwischen gewarnt: So können bei längerfristiger Einnahme in etwa 5 % sogenannte atypische Frakturen vor allem am Oberschenkel auftreten. Diese traten bei Frauen, die orale Bisphosphonate wegen Osteoporose über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren eingenommen hatten, fast dreimal häufiger auf als bei denen, die nur etwa drei Monate Bisphosphonate angewendet hatten (Park-Wyllie L/JAMA 2011). Und zu guter Letzt wird das Auftreten von Krebs der Speiseröhre immer häufiger in Verbindung mit einer Bisphosphonat-Gabe in Tablettenform gebracht. Patienten einer Studie, die zehn oder mehr Rezepte für orale Bisphosphonate erhalten hatten, erkrankten mehr als doppelt so häufig an einem Krebs der Speiseröhre verglichen zur Placebo-Gruppe ohne Bisphosphonate (Cardwell C/JAMA 2010).

Unsere Empfehlung: Aufgrund der aktuellen Studienlage kann momentan noch nicht eindeutig beantwortet werden, ob Frauen mit Brustkrebs vorbeugend mit Bisphosphonaten therapiert werden sollten. Fachleute kommen zu dem Schluss, dass es zu früh ist, um die zusätzliche Therapie mit Bisphosphonaten zum Therapiestandard zu erheben. Noch völlig ungeklärt ist insbesondere, wie lange eine prophylaktische Gabe und mit welchen Präparaten (ob als Infusion oder Tablette) erfolgen sollte. Wir raten daher, gerade auch in Anbetracht der selten auftretenden Komplikation von schweren Knochenschädigungen des Kiefers, die Entscheidung individuell abzuwägen beziehungsweise vor Beginn einer Bisphosphonattherapie immer eine zahnärztliche Untersuchung und gegebenenfalls Sanierung durchführen zu lassen. Wichtig ist auch die Durchführung eines Zahn-Panorama-Röntgenbildes vor der Gabe von Bisphosphonaten.

Und denken Sie daran: Halten Sie eine gute Mundhygiene ein: 2-3 x täglich Zähne putzen, 1 x inklusive Zahnseide und/oder Interdentalbürstchen. Denn Patienten mit Parodontalerkrankungen weisen ein 1,5-4,0 x größeres Risiko auf, einen Herzinfarkt zu erleiden und ein 6 x größeres Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus.

Siehe auch GfBK-Info Ganzheitliche Zahnmedizin.

Zu guter Letzt noch eine Einschätzung zum neuen Antikörper Denosumab gegen RANKL, der ein Schlüsselmolekül beim Knochenabbau hemmt. Der Vorteil dieses Medikaments gegenüber dem bisherigen Einsatz von Bisphosphonaten muss in weiteren Studien geklärt werden. Bisher scheint Denosumab besser verträglich zu sein; allerdings können auch hier als Nebenwirkungen Kiefernekrosen auftreten. Und es ist nicht ganz klar, inwieweit die Gabe von Denosumab Auswirkungen auf das Abwehrsystem hat, da der Angriffspunkt von Denosumab unter anderem an der Reifung von den dendritischen Zellen und anderen Zellen des Immunsystems beteiligt ist. Dies könnte auch der Grund sein, warum die Gabe des Antikörpers mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender Infektionen einhergeht. Außerdem warnt das pharmunabhängige *arznei-telegramm* vor häufigeren bösartigen Neuerkrankungen unter Denosumab sowie vor häufigerem Fortschreiten der Krebserkrankung. Patienten, die wegen Knochenmetastasen Denosumab erhielten, sollen ein geringfügig erhöhtes Auftreten von weiteren Tumoren (1,1% gegenüber 0,6%) haben.