

Aus dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

**Einsatz von Bisphosphonaten in der
adjuvanten Therapie des primären
Mammakarzinoms
- EBisMa -**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Eva-Maria Charlotte Fick

aus Hamburg

Lübeck 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Martin Krapp

Tag der mündlichen Prüfung: 18.08.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 18.08.2014

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund	3
2.1	Mammakarzinom	3
2.2	Diagnostik des Mammakarzinoms	5
2.3	Therapie des Mammakarzinoms	6
2.4	Bisphosphonate in der Therapie des Mammakarzinoms	9
3	Material und Methoden	15
3.1	Die EBisMa-Studie	15
3.1.1	Studiendesign	15
3.1.2	Einwilligung zur Studienteilnahme und Ethikantrag	15
3.1.3	Studienpopulation	16
3.2	Datenquellen und Datenfluss	17
3.2.1	Datenquellen	17
3.2.2	Datenfluss	19
3.2.3	EBisMa Daten - Sonderfälle	19
3.2.4	Überlebensdaten der EBisMa-Teilnehmerinnen	20
3.3	Der Studienfragebogen	22
3.3.1	Erstellung des Fragebogens	22
3.3.2	Aufbau des Fragebogens	22
3.3.3	Prätest des Fragebogens	23
3.4	Statistische Analyse	25
4	Ergebnisse	27
4.1	Prätest des EBisMA-Fragebogens	27
4.2	Ergebnisse der Querschnittsstudie EBisMa	29
4.2.1	Responder/Non-Responder-Analyse	29
4.2.2	Charakteristika der EBisMa-Studienpopulation und Vergleich der Patientinnen mit und ohne Bisphosphonateinnahme	33

4.2.3	Bisphosphonattherapie und deren Einflussfaktoren	41
4.3	Ergebnisse des registerbasierten Follow Ups.....	45
4.3.1	Gesamtüberleben	45
4.3.2	Krankheitsfreies Überleben.....	46
5	Diskussion	47
5.1	Die EBisMa-Studienpopulation.....	47
5.2	Der adjuvante Einsatz der Bisphosphonate in der EBisMa-Studienpopulation .	50
5.2.1	Häufigster Wirkstoff: Das Bisphosphonat Zoledronat.....	50
5.2.2	Grund für die Bisphosphonateinnahme und Therapiedetails	52
5.2.3	Bevorzugte Patientengruppen für den adjuvanten Einsatz.....	55
5.2.4	Adjuvante Bisphosphonattherapie in Kombination mit Standardtherapien	58
5.3	Overall Survival und Disease Free Survival in der EBisMa-Studienpopulation .	62
5.4	Zulassungsantrag der Firma Novartis® und eine mögliche Indikation.....	68
5.5	Stärken und Limitationen.....	70
6	Zusammenfassung / Fazit.....	72
7	Literaturverzeichnis	75
	Anhang	83
	Danksagung	99
	Lebenslauf	100
	Eidesstattliche Erklärung	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikation und Dosierung der für die Tumorthherapie zugelassenen Bisphosphonate	12
Tabelle 2: Fragebogen Optimierung	28
Tabelle 3: Beschreibung Responder und Non-Responder (absolute und (relative) Häufigkeiten)	32
Tabelle 4: Soziodemographische Daten (absolute und (relative) Häufigkeiten).....	35
Tabelle 5: Klinische Charakteristika (absolute und (relative) Häufigkeiten)	38
Tabelle 6: Therapie- und Follow Up Daten (absolute und (relative) Häufigkeiten)	40
Tabelle 7: Bisphosphonattherapie (absolute und (relative) Häufigkeiten)	42
Tabelle 8: Prävalenz der BP-Einnahme in Untergruppen	43
Tabelle 9: Odds Ratios für die Einnahme eines Bisphosphonats aus der bivariaten und multivariaten binären logistischen Regression.....	44
Tabelle 10: Kreuztabelle zum DFS (absolute und (relative) Häufigkeiten).....	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate für Brustkrebs in Deutschland 2009/2010 pro 100.000 Frauen.....	3
Abbildung 2: Datenflussdiagramm	21
Abbildung 3: Auswahl des Studienkollektivs	30
Abbildung 4: Altersverteilung Gesamtpopulation, der BP+ und BP- Gruppe	34
Abbildung 5: Patientenangaben zu einer möglichen Osteoporose Erkrankung	37
Abbildung 6: Überlebenskurve des Gesamtkollektivs.....	45

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABCSCG	Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group
AI	Aromatasehemmer
AHT	Antihormontherapie
ATP	Adenosintriphosphat
BET	Brusterhaltende Therapie
BP	Bisphosphonat
BZ	Brustzentrum
BZFL	Brustzentrum Flensburg
BZHL	Brustzentrum Lübeck
BZPI	Brustzentrum Pinneberg
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Konfidenzintervall
CT	Chemotherapie
DCIS	Duktale Carcinoma in situ
DFS	Disease Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
d.h.	das heißt
DTC	Disseminated tumor cells (disseminierte Tumorzellen)
EMA	European Medicine Agency
engl.	englisch
ER	Estrogen (Östrogen) Rezeptor
FOP	Fibrodysplasia ossificans progressiva
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GTP	Guanosintriphosphat
HBZ	Holsteinisches Brustzentrum
IfKE	Institut für Klinische Epidemiologie, UKSH Campus Lübeck
IHC-Score	Immunhistochemischer Score
IKE	Institut für Krebs Epidemiologie e.V., Universität zu Lübeck
IRS	Immunreaktive Score
ISE	Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
<i>i.v.</i>	intravenös
Kap.	Kapitel
LIN	Lobuläre Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
<i>N</i>	Stickstoff
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projekt
o.ä.	oder ähnlich
OP	Operation
OS	Overall Survival
OVR	Onkologisches Versorgungsregister des IKE
<i>p.o.</i>	Per os

PR	Progesteron Rezeptor
RCT	Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch Institut
SRE	Skeletal related event (Skelettbezogene Komplikation)
Tab.	Tabelle
TAM	Tamoxifen
UICC	Union for International Cancer Control
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
v.a.	vor allem
ZO-FAST	Zometa-Femara adjuvant synergy trial
ZOL	Zoledronat

1 Einleitung

Das Mammakarzinom stellt mit 31,3 % den höchsten Anteil an der Gesamtzahl der Krebsneuerkrankungen bei Frauen in Deutschland dar. Es gehört zu den Krebserkrankungen mit einer sehr guten Prognose. Die relative 5-Jahres Überlebensrate ist in den letzten 10 Jahren von 73 % auf 87 % gestiegen [1, 2]. Dies ist unter anderem auf die beständige Optimierung der Therapie des Mammakarzinoms in den letzten Jahrzehnten zurückzuführen. Durch die Entwicklung neuer Medikamente, wie den Aromatasehemmern der 3. Generation und dem RANKL-Antikörper Denosumab konnten große Fortschritte in der Therapie des Mammakarzinoms verzeichnet werden.

Neben den Standardtherapien, wie der Chemo-, Strahlen-, endokrinen und molekularbiologischen Therapie stellt die Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate eine weitere Option für die individuelle Behandlung einer Brustkrebserkrankung dar. Die Bisphosphonate werden seit den neunziger Jahren zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt. In den letzten Jahren konnte durch zahlreiche Studien ein deutlicher Vorteil der Bisphosphonattherapie in der Behandlung von Knochenmetastasen gezeigt werden [3, 4]. Die Ergebnisse aus präklinischen Studien [5, 6] zur Wirkung von Bisphosphonaten auf Tumorzellen in vitro und im Tiermodell, lenkten die Aufmerksamkeit der Forscher auf ein neues Einsatzgebiet der Bisphosphonate. Die adjuvante Therapie des primären Mammakarzinoms rückte zunehmend ins Blickfeld der Forschungsgruppen. Auf Basis der präklinischen Studien [5, 6] wurden mehrere randomisierte kontrollierte Studien [7-10] zum adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten beim primären Mammakarzinom durchgeführt. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die additive Gabe von Zoledronat zu einer adjuvanten Krebstherapie einen positiven Effekt auf das krankheitsfreie Überleben hat [7, 8, 11]. Diese Ergebnisse waren für eine Zulassung allerdings noch nicht ausreichend. Dennoch konnte die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO e.V.) im Februar 2009 eine Empfehlung zum Einsatz der Bisphosphonate, Clodronat und Zoledronat, zur adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms geben [12]. Auch in der aktuellen Leitlinie März 2014 der AGO ist die Empfehlung enthalten [13]. Im Dezember 2009 beantragte Novartis® die Erweiterung der Zulassung für ihr

Produkt Zometa® (Zoledronic acid, i.v.) für die folgende Indikation: Adjuvante Therapie von Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs prämenopausaler Frauen, in Kombination mit einer endokrinen Therapie [14]. Im Dezember 2010 zog Novartis® den Antrag auf Erweiterung der Zulassung zurück, da das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) zu dem Zeitpunkt eine Erweiterung der Zulassung als nicht zulässig bewertete [15]. Derzeit ist noch unklar, ob der Einsatz der Bisphosphonate zur adjuvanten Therapie einen Zusatznutzen hat oder ob dieser vielleicht nur für bestimmte Patientengruppen zutrifft.

In der Praxis werden die Bisphosphonate bereits im sogenannten off-label Use, d.h. außerhalb ihrer Zulassung zur adjuvanten Therapie eingesetzt.

Ziel dieser Arbeit war es zu zeigen, wie oft die Bisphosphonate in der adjuvanten Therapie beim primären Mammakarzinom eingesetzt werden. Der adjuvante Einsatz wird in dieser Studie als Einsatz beim primären, nicht-metastasierten Mammakarzinom, ohne Hyperkalzämie und/oder ohne Osteoporose verstanden. Des Weiteren sollten die Charakteristika, z.B. Menopausenstatus, Hormonrezeptorstatus, Basistherapie und andere Charakteristika, die Patientinnen unter Bisphosphonattherapie aufweisen, und die bevorzugt verschriebenen Bisphosphonate identifiziert werden. In einer zweiten Fragestellung wurde das Patientenkollektiv explorativ auf einen möglichen Vorteil der Bisphosphonattherapie in Bezug auf das Krankheitsfreie Überleben (Disease Free Survival, DFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) untersucht.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Mammakarzinom

Eine Krebserkrankung mit Lokalisation in der Brustdrüse ist bei Frauen mit Abstand die häufigste Tumorerkrankung in Deutschland. Eine von acht Frauen erkrankt in ihrem Leben an Brustkrebs. Am häufigsten sind die Frauen im Alter von 65–69 Jahren betroffen (Abb. 1). Auch an der Gesamtzahl der Krebssterbefälle der Frauen, hatte die Brustkrebserkrankung mit 17,4 % den größten Anteil [1].

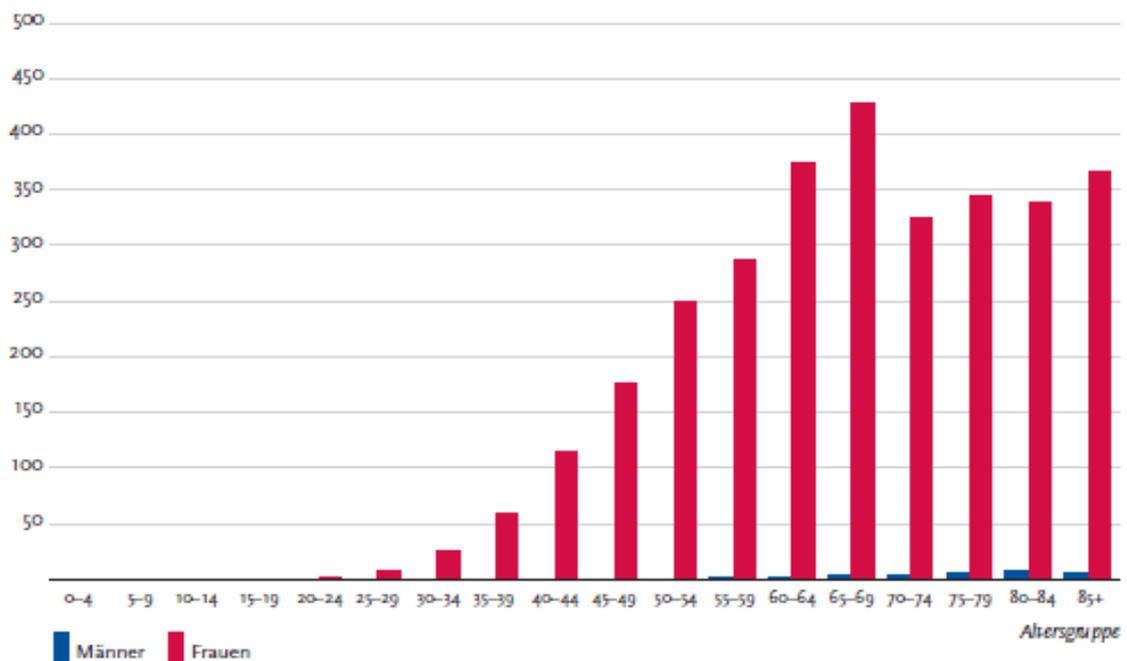


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate für Brustkrebs in Deutschland 2009/2010 pro 100.000 Frauen.

Quelle: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe 2013. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.

Risikofaktoren für eine Brustkrebserkrankung sind unter anderem eine positive Familienanamnese (Aufreten eines Mammakarzinoms bei der Mutter, Schwester o.ä.), eine frühe Menarche (< 12 Lebensjahre) oder späte Menopause (> 55 Lebensjahre) und Nulliparität oder eine späte Erstgeburt (>35 Lebensjahre) [16]. Außerdem können Übergewicht durch eine daraus entstehende erhöhte Östrogenproduktion und ein erhöhter Alkoholkonsum zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führen [17].

Die weibliche Brust besteht aus Drüsengewebe (Lobuli) und den Milchgängen (Ductuli), die von dem Fettgewebe umgeben sind. Des Weiteren sind Blutgefäße, Nerven und Lymphgefäße Bestandteil der Brust. Man unterscheidet zwei Formen des Brustkrebses. Zum einen kann ein bösartiger Tumor an den Zellen der Drüsenläppchen entstehen (Lobuläres Karzinom) und zum anderen an den Zellen der Milchgänge (Ductales Karzinom) [16].

Die duktales und lobulären Karzinome können weiter in invasive Mammakarzinome und nicht-invasive Mammakarzinome unterschieden werden. Die nicht-invasiven Mammakarzinome sind die sogenannten Carcinoma in situ - genauer das ductale Carcinoma in situ (DCIS) und die lobuläre Neoplasie (LIN oder alte Bezeichnung lobuläres Carcinoma in situ). Diese sind durch eine funktionsfähige Basalmembran von dem gefäßführendem Fett- und Bindegewebe abgegrenzt und beschränken sich auf das Gewebe eines Drüsenläppchens [17].

Aus dem Carcinoma in situ entwickelt sich in vielen Fällen das invasive Mammakarzinom. Es ist ein infiltrativ wachsender Tumor, d.h. er dringt in das umliegende Fettgewebe bzw. die benachbarten Strukturen ein und ist nicht mehr durch eine intakte Basalmembran von diesem abgegrenzt. Das invasive Mammakarzinom geht oft mit einer lymphogenen und hämatogenen Metastasierung einher. Bei der lymphogenen Metastasierung sind vor allem die axillären Lymphknoten, d.h. intramammäre Lymphknoten, von Tumorzellen befallen. In seltenen Fällen sind die Lymphknoten hinter und neben dem Brustbein befallen. Kommt es zu einer hämatogenen Metastasierung sind häufig das Skelettsystem, die Leber, die Lunge und das Gehirn betroffen. Die meisten (ca. 60%) der invasiven duktales Karzinome zählen zum „nicht näher spezifiziert“ (not otherwise specified = NOS)-Typ. Sie weisen, im Gegensatz zum lobulären invasiven Karzinom, keine spezifischen histologischen Merkmale auf [16].

Eine weitere Klassifizierung des Mammakarzinoms erfolgt durch die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus. Hierbei werden durch einen immunhistochemischen Antikörpertest die Tumorzellen auf die Anwesenheit von Östrogen- und Progesteronrezeptoren geprüft. In ca. 70% der invasiven Karzinome liegt ein Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor positiver Tumor vor [16, 18].

Außerdem wird auf eine Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktors (Her2) getestet. Die vermehrte Bildung des Her2 kann bei 15-25 % der primären Mammakarzinome nachgewiesen werden [18].

Diese weitere Differenzierung des Tumors ist vor allem für die weitere Prognose der Erkrankung und die optimale Therapieentscheidung von immenser Bedeutung.

Außerdem wird das sogenannte Grading (Malignitätsgrad) vorgenommen. Dieses wird durch den Buchstaben „G“ bezeichnet und beschreibt den Differenzierungsgrad des Tumors (G1-G3; genauere Klassifizierung siehe Anhang) [19].

Das Staging beschreibt die Ausbreitung des Primärtumors und erfolgt bei der Erstdiagnostik nach dem TNM-System der UICC [19, 20]. Das TNM-System dient einer charakteristischen und allgemein gültigen Beschreibung des Tumorstadiums. Das „T“ steht für Tumor und beschreibt die Größe des Primärtumors. Das „N“ bezeichnet das Ausmaß der regionären Lymphknotenmetastasierung und steht für Lymphknoten (engl. Nodes). Ob der Tumor bereits Metastasen gebildet hat bzw. nicht-regionäre Lymphknoten befallen sind, wird durch das „M“ beschrieben, welches für Metastasierung steht. Eine genaue Differenzierung dieser qualitativen Angaben wird durch, zu den jeweiligen Buchstaben hinzugefügten Zahlen, vorgenommen (z.B. T₀-T₄; N₀-N₃; M₀-M₁; genaue Klassifizierung siehe Anhang) [19].

Der Tumor lässt sich nach der Bestimmung des TNM – dem Staging – in verschiedene Gruppen (UICC Stadium I-IV) einteilen. Die Einordnung eines Tumors in ein bestimmtes Stadium (Einteilung siehe Anhang) dient der Prognoseabschätzung, kann die genaue Dokumentation des TNMs aber nicht ersetzen [19].

2.2 Diagnostik des Mammakarzinoms

Diagnostische Maßnahmen wie die Palpation und die Mammographie (Frauen > 40 Jahre) und andere Verfahren sind nach der S3-Leitlinie für DCIS und invasive Mammakarzinome indiziert und sollten bei klinisch auffälligen Befunden immer durchgeführt werden [20].

Von großer Bedeutung für die Abnahme der Brustkrebsmortalität in den letzten Jahren ist die Brustkrebsfrüherkennung, da eine frühe Diagnose und eine früh eingeleitete Therapie die Heilungschancen des Brustkrebses deutlich erhöhen kann. In Deutschland gibt es ein gesetzliches Früherkennungsprogramm, dass Frauen ab 30 Jahren eine jährliche Tastuntersuchung (Palpation) beim Arzt

ermöglicht. Zusätzlich wurde in Deutschland zwischen 2005 und 2008 das Mammographie-Screening eingeführt. Grundlage dieses Projektes ist, dass Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle zwei Jahre zu einer Mammographie-Untersuchung eingeladen werden [1]. In der Cochrane-Analyse von 2011 wurde eine relative Risikoreduktion der Brustkrebssterblichkeit von 19 % für das Mammographie-Screening ermittelt [21]. Ein Problem des eingeführten Mammographie-Screenings ist jedoch die Überdiagnostik, da auch Tumore, die nie auffällig geworden wären, therapiert werden und so die Frauen einer unnötigen psychischen und physischen Belastung ausgesetzt werden [21].

Zur weiteren Absicherung der Diagnose können zusätzlich eine Sonographie, Röntgenuntersuchung, eine MRT-Untersuchung und eine Biopsie durchgeführt werden [20].

Nachdem die Diagnose bei einer Frau eindeutig gestellt wurde, hängt es von verschiedenen Faktoren ab, wie sich die Therapie gestaltet. Grundlage für die Therapieentscheidung sind die Ergebnisse des oben beschriebenen Verfahrens zur genauen Beschreibung der Tumorbiologie.

2.3 Therapie des Mammakarzinoms

Auf Basis der Differentialdiagnostik, der Tumorklassifizierung und in Abhängigkeit vom Alter der Patientin wird ein individueller Therapieplan erstellt.

Bei der Therapie wird unterschieden, ob diese vor oder nach einer OP begonnen wird. Beginnt eine systemische Therapie vor einer OP, spricht man von einer Primärtherapie oder neoadjuvanten Therapie. Bei einer adjuvanten Therapie hingegen wird zunächst ein operativer Eingriff vorgenommen und im Anschluss die systemische Behandlung eingeleitet.

Häufig steht ein operativer Eingriff an erster Stelle. Es wird zwischen einer radikalen Mastektomie mit vollständiger Entfernung der Brust und einer brusterhaltenden Operation, bei der das befallene Gewebe mit einem definierten Sicherheitsabstand entfernt wird, unterschieden. Während früher vermehrt die Mastektomie durchgeführt wurde, gibt es heute ausreichend Evidenz [22], dass eine brusterhaltende Therapie (BET) zum gleichen Ergebnis hinsichtlich des Disease Free Survival und des Overall Survivals führen kann. Eine vollständige

Entfernung der Brust wird nur noch in seltenen Fällen durchgeführt. Dies trifft zum Beispiel bei Patientinnen mit bekannter BRCA1 oder BRCA2-Mutation sowie einem ungünstigen Größenverhältnis von Tumor und Brust zu oder wenn der Tumor zuvor, auch durch Nachresektion, nicht vollständig entfernt werden konnte. Außerdem spielt der Wunsch der Patientin eine Rolle. Wenn der Tumor nicht operabel ist und eine Mastektomie indiziert ist, kann eine vorherige Primärtherapie (systemische Therapie oder Radiotherapie) die Tumorgöße reduzieren und so eine brusterhaltende Operation ermöglichen [23].

Im Rahmen der Erst-OP wird der Wächterlymphknoten (Sentinel-Lymphknotenbiopsie), in Einzelfällen mehrere axilliäre Lymphknoten entfernt. Diese werden dann histopathologisch auf Tumorzellen untersucht. Dadurch kann eine Bestimmung des regionären Lymphknotenbefalls vorgenommen und dem Tumor eine N-Klasse zugeteilt werden. Als Alternative zur Operation kann auch eine Feinnadelaspiration oder eine Stanzbiopsie des Lymphknotens angeboten werden [20]. Dies ist eine wichtige Information bei der Entscheidung für eine auf die OP folgende systemische Therapie.

Im Falle einer brusterhaltenden Operation schließt sich meistens eine Radiotherapie mit ionisierenden Strahlen als adjuvante Therapie an [22]. So sollen eventuell im Gewebe oder den Lymphgefäßen verbliebene Tumorzellen zerstört werden. Die ionisierende Strahlung schädigt die Zell-DNA und führt letztendlich zum Zelltod. Krebszellen besitzen im Gegensatz zu anderen Zellen kaum die Fähigkeit, die entstandenen Schäden durch Reparaturmechanismen zu beheben und werden daher besonders stark geschädigt [17]. Die Strahlentherapie ist bei invasiven Karzinomen indiziert. Beim DCIS wird durch die Bestrahlung die Rate an nicht-invasiven und invasiven Lokalrezidiven deutlich gesenkt [24]. Die Dauer der Bestrahlung liegt in der Regel bei sechs Wochen [17].

Eine weitere Therapieoption ist die medikamentöse bzw. systemische Therapie. Beim invasiven Mammakarzinom ist diese indiziert und für das DCIS gilt, dass eine individuelle, auf die Patientin zutreffende Entscheidung getroffen werden muss. Die unten beschriebenen medikamentösen Therapien werden einzeln oder in Kombination eingesetzt. Die Therapien können adjuvant oder neoadjuvant eingesetzt werden.

Die Chemotherapie ist eine Möglichkeit der systemischen Therapie des Mammakarzinoms. Zum Einsatz kommt hier die Wirkstoffgruppe der Zytostatika. Diese greifen in unterschiedlichen Phasen des Zellzyklus ein und wirken so als Zellgifte. Das macht Zellen mit einer hohen Proliferationsrate zu ihrem Hauptangriffspunkt. Krebszellen besitzen die Fähigkeit sich schnell teilen zu können, was zu einer Selektivität der Zytostatika führt. Diese Selektivität ist aber nur gering, da andere Gewebe mit hoher Proliferationsrate (Haut, Schleimhäute, Darmepithel u.a.) ebenfalls angegriffen werden. Dadurch kommt es bei einer Chemotherapie häufig zu schweren Nebenwirkungen [25]. Vor ihrem Einsatz ist vor allem für ein DCIS eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Chemotherapie wird in Zyklen durchgeführt, dabei entspricht jede Infusion oder Tablette einem Zyklus [26].

Liegt ein Hormonrezeptorpositiver-Tumor vor, so ist eine endokrine Therapie des Tumors indiziert. Diese wird nach der Chemotherapie begonnen. Häufig wird Tamoxifen als Östrogenrezeptor-Antagonist eingesetzt. Es hemmt durch Rezeptorblockade die peripheren Wirkungen der Östrogene sowie die Expression Östrogen-regulierter Gene (z.B. Wachstumsfaktoren und Promotoren der Angiogenese) [25]. Bei sicher postmenopausalen Frauen zeigen vor allem die Aromatasehemmer der 3. Generation (Letrozol, Anastrozol u.a) einen Vorteil [27]. Diese hemmen das Enzym Aromatase, welches ein wichtiges Enzym in der Östrogensynthese ist und vor allem im Fettgewebe und den Eierstöcken exprimiert wird. Der Effekt beider Wirkstoffgruppen, d.h. sowohl Östrogenrezeptor-Antagonisten als auch Aromatasehemmer, ist eine Senkung des Östrogenspiegels [25]. Für die Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen und Aromatasehemmern gibt es verschiedene Therapieschemata. So können beide Wirkstoffe einzeln über fünf Jahre eingesetzt werden. Alternativ kann nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen-Therapie ein Wechsel (Switch) auf einen Aromatasehemmer stattfinden. Insgesamt sollte die Antihormontherapie über fünf Jahre durchgeführt werden [27]. Außerdem können bei prämenopausalen Frauen die GnRH-(Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Analoga als Antihormontherapie eingesetzt werden. Der dadurch entstehende unphysiologisch hohe Gonadotropin-Spiegel führt zu einer Down-Regulation der Rezeptoren in der Hypophyse. Dies führt zu einer Senkung der Östrogenproduktion der Eierstöcke und senkt den Östrogenspiegel nahezu auf ein Nullniveau [25].

Das Östrogen bewirkt in Hormonrezeptorpositiven Tumoren u.a. eine vermehrte Freisetzung von Wachstumshormonen. Durch die beschriebenen Antihormontherapien kommt es zu einem Mangel an Östrogen und so zu einer Unterdrückung der Zellproliferation. Außerdem kann ein niedriger Östrogenspiegel das Signal zur Apoptose in Tumorzellen auslösen [25].

Handelt es sich bei dem Tumor um einen Her2-positiven Tumor ist eine Therapie mit dem Antikörper Trastuzumab indiziert. Her2 ist ein Wachstumsfaktorrezeptor der durch Mammakarzinomzellen exprimiert werden kann. Trastuzumab hemmt den Rezeptor und führt so zu einer Senkung der Zellproliferation [25]. Die Antikörpertherapie kann gleichzeitig mit der Chemotherapie durchgeführt werden. Die Therapiedauer sollte etwa ein Jahr betragen [28].

Die oben beschriebenen Therapien beschreiben die allgemeinen Möglichkeiten der systemischen Therapie des Mammakarzinoms.

2.4 Bisphosphonate in der Therapie des Mammakarzinoms

Die Bisphosphonate bezeichnen eine Wirkstoffgruppe, die bei Erkrankungen des Skelettsystems eingesetzt wird und die in den Calcium- und Phosphatstoffwechsel eingreift. Eines der ersten Einsatzgebiete war die *Fibrodysplasia ossificans progressiva* (FOP) in den 1970-iger Jahren. Inzwischen sind die Bisphosphonate Mittel der Wahl in der Therapie der pathologischen Osteoporose, von osteolytischen Metastasen und der tumorindizierten Hyperkalzämie [3].

Chemisch betrachtet stellen die Bisphosphonate stabile Pyrophosphat-Analoga dar. Sie lassen sich nach ihrer chemischen Struktur in *N*-(Stickstoff)-haltige (z.B. Zoledronat) und nicht-*N*-haltige (z.B. Clodronat) Bisphosphonate einteilen. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht nur in Ihrer Struktur, sondern – darin begründet – auch in ihrer Wirkweise. Beide Gruppen hemmen die Knochenresorption, jedoch haben sie unterschiedliche Angriffspunkte. Die älteren nicht-*N*-haltigen Bisphosphonate werden von den Zellen in nichthydrolysierbare, zytotoxische ATP-Analoga metabolisiert, die ATP-abhängige Enzyme hemmen. Dadurch wird die Knochenresorption gehemmt und es kann zur Apoptose der Osteoklasten kommen. Die potenteren *N*-haltigen Bisphosphonate hingegen hemmen Enzyme im Mevalonatweg und verhindern so die weitere Aktivierung und

Bildung von wichtigen Signalstoffen (v.a. GTPase) der Osteoklasten [29]. Das Fehlen der Signalstoffe hat Auswirkungen auf die Zellmorphologie, das Zytoskelett und andere wichtige Zellmerkmale und kann zum Zelltod führen [29]. Als Resultat werden die Osteoklasten in ihrer Aktivität gehemmt, wodurch die Calciumfreisetzung aus dem Knochen und der Knochenabbau gesenkt werden.

Eines der Haupteinsatzgebiete der Bisphosphonate ist die Osteoporose. Der Einsatz zur Behandlung der Osteoporose hat sich in den 1990-iger Jahren etabliert und sich zur Therapie der 1. Wahl entwickelt. Die Wirksamkeit der Bisphosphonate konnte in verschiedenen Studien bestätigt werden [30, 31]. Dies stellt auch für Brustkrebspatientinnen einen Vorteil dar, denn die oben beschriebenen Antitumorthérapien führen häufig zu einem Knochendichteverlust und einem erhöhten Knochenumbau, vergleichbar mit dem Krankheitsbild der Osteoporose. Dies sind z.B. typische Nebenwirkungen der Therapie mit Aromatasehemmern und führen zu einer erhöhten Gefahr von skelettbezogenen Komplikationen (SRE-skeletal related event) [32, 33]. Eine Bisphosphonattherapie bewirkt eine Zunahme der Knochendichte und eine Abnahme des Knochenumbaus und ist eine geeignete Therapie bei der tumorthérapieinduzierten Osteoporose, v.a. bei Patientinnen mit weiteren Risikofaktoren [34-37]. In einem Cochrane Review veröffentlicht 2012 konnte deutlich gezeigt werden, dass die verschiedenen Bisphosphonate (Clodronat, Zoledronat, Pamidronat und Ibandronat) das Risiko von Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen ein SRE zu erleiden senken [38]. Es konnte in einer Studie zum Einsatz von Bisphosphonaten bei Brustkrebspatientinnen gezeigt werden, dass die meist genannte Indikation die pathologische Osteoporose ist [39].

Beim metastasierten Brustkrebs sind die klinisch gefundenen Metastasen mit 20-60 % häufig im Knochengewebe angesiedelt [40]. Die Tumorzellen führen in den Knochen zu einer vermehrten Freisetzung verschiedener Faktoren wie Enzymen oder Interleukin und bewirken so eine erhöhte Osteoklastenaktivität und einen erhöhten Abbau der Knochenmatrix. Das natürliche Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau ist gestört. Zusätzlich können starke Knochenschmerzen auftreten [41]. Bei Knochenmetastasen und den dadurch bedingten Knochenschmerzen gehören die Bisphosphonate neben der Strahlentherapie zur Standardtherapie [34]. Auch für die Therapie der

tumorinduzierten Hyperkalzämie sind die Bisphosphonate indiziert [34]. Durch ihre hohe Affinität zum Knochengewebe akkumulieren die Bisphosphonate schnell in den Knochen und bilden dort ein Wirkstoffdepot [29]. Durch die oben beschriebenen Mechanismen können die Bisphosphonate die Osteoklastenaktivität hemmen und so die Knochenresorption senken [32]. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei einer Bisphosphonatgabe, in klinisch relevanter Dosis, die Anzahl osteolytischer Läsionen durch Hemmung der Resorption signifikant geringer war als in der Vergleichs-Gruppe, die nur das Vehicle bekam [6, 42]. Darauf basierend konnte in verschiedenen klinischen Studien die Wirksamkeit und eine Abnahme von SRE und eine deutliche Verlängerung des Zeitraums bis zum ersten Auftreten eines SRE gezeigt werden [41]. Zurzeit sind vier Bisphosphonate (Clodronat, Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat) zur Anwendung in der Krebstherapie zugelassen. Alle Vier sind für die tumorinduzierte Hyperkalzämie zugelassen. Für die Prävention von Skelettkomplikationen bei Knochenmetastasen des Mammakarzinoms sind Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat zugelassen [43-46]. Alle Bisphosphonate haben eine schlechte orale Bioverfügbarkeit von meist weniger als 5 %, für die *N*-haltigen gilt sogar eine orale Bioverfügbarkeit von 0,1–2 %. Daher werden die Bisphosphonate häufig *i.v.* appliziert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt zum Teil weniger als eine Stunde, aber die Halbwertszeit im Knochen kann Monate bis Jahre betragen [25]. Daher werden die Bisphosphonate, z.B. Zoledronat, *i.v.* bis zu alle sechs Monate gegeben [13]. Die Ergebnisse mehrerer Studien deuten darauf hin, dass Zoledronat das potenteste Bisphosphonat ist, das das Risiko eines SRE am stärksten senkt [38, 47, 48].

Tabelle 1: Indikation und Dosierung der für die Tumorthherapie zugelassenen Bisphosphonate

Bisphosphonat	Dosierung (Indikation: Knochenmetastasen)	Indikation
Clodronat		
<i>p.o.</i>	1600 mg ; täglich	Knochenmetastasen, tumorinduzierte Hypercalcämie, Knochenschmerzen
<i>i.v.</i>	1500 mg ; alle 3 bzw. alle 4 Wochen	
Pamidronat		
<i>i.v.</i>	90 mg ; alle 3 bzw. alle 4 Wochen	Knochenmetastasen, tumorinduzierte Hypercalcämie,
Ibandronat		
<i>p.o.</i>	50 mg ; täglich	Knochenmetastasen, tumorinduzierte Hypercalcämie mit oder ohne Metastasen
<i>i.v.</i>	6 mg ; alle 3 bzw. alle 4 Wochen	
Zoledronat		
<i>i.v.</i>	4 mg ; alle 4 Wochen	Knochenmetastasen, tumorinduzierte Hypercalcämie,
Quellen: Vgl. Diel, Nitz; AGO-Leitlinie [online PDF; März 2014, www.ago-online.de] ; Vgl. Fachinformation der Handelspräparate [www.rote-liste.de]		

Lange ging man davon aus, dass die Bisphosphonate ausschließlich auf die Osteoklasten wirken und dadurch die Knochenresorption hemmen. Jedoch sind die Produkte des Mevalonatwegs auch für andere Zellen, einschließlich Tumorzellen von großer Bedeutung [41]. Durch in-vitro Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Bisphosphonate in der Lage sind, die Zellproliferation zu reduzieren und die Apoptose von Tumorzellen auszulösen. Allerdings konnte dies nur für sehr hohe Konzentrationen an Bisphosphonaten gezeigt werden, die für den Menschen toxisch wären. Somit lassen diese Studien keine Aussage für die Anwendung in klinisch vergleichbaren Konzentrationen und dessen direkte Wirkung auf Tumorzellen im menschlichen Organismus zu [6, 41].

Allerdings deuten neue Ergebnisse aus klinischen Studien darauf hin, dass die neueren und potenteren *N*-haltigen Bisphosphonate eine direkte Wirkung auf Tumorzellen haben könnten. Es liegen verschiedene klinische Studien zum adjuvanten Einsatz von Nicht-*N*-haltigen und *N*-haltigen Bisphosphonaten beim nicht metastasierten Mammakarzinom vor. Die Ergebnisse dieser Studien legen den Schluss nahe, dass eine Therapie mit oral appliziertem Clodronat das relative Risiko, Knochenmetastasen zu entwickeln, bei Brustkrebspatientinnen im Frühstadium signifikant senkt [49, 50]. Allerdings zeigte eine in Finnland durchgeführte Studie [51] mit einer adjuvanten Clodronattherapie keinen Vorteil und die aktuellste NSABP-B34 Studie aus dem Jahr 2013 [52] konnte ausschließlich für die Patientinnen älter als 50 Jahre einen Vorteil im DFS zeigen. Daher wurde eine adjuvante Therapie mit Clodronat nicht empfohlen [53]. In zwei großen, europäischen Studien [7, 11] konnte ein positiver Effekt auf das krankheitsfreie Überleben unter einer Zoledronattherapie gezeigt werden. Die Ergebnisse der AZURE Studie [8] konnten allerdings keinen generellen Vorteil im krankheitsfreien Überleben zeigen. Ausschließlich die gesichert postmenopausalen Teilnehmerinnen zeigten einen Vorteil im DFS [8].

Jedoch müssen weitere Ergebnisse aus anderen Studien wie der SUCCESS-Studie [54], in der unter anderem die zweijährige Zoledronatgabe mit einer fünfjährigen Zoledronatgabe verglichen wird, oder der NATAN-Studie [55], in der Patientinnen, die keine pathologische Komplettremission nach der primär systemischen Therapie erreicht haben, über fünf Jahre mit Zoledronat behandelt oder nur beobachtet werden, abgewartet werden. Es gilt für die Zukunft des Einsatzes von Bisphosphonaten abzuwarten, welche Ergebnisse die laufenden Studien liefern.

Obwohl die direkte Antitumorwirkung noch nicht vollständig belegt ist und weitere Ergebnisse aus laufenden Studien abgewartet werden müssen, wird der adjuvante Einsatz der Bisphosphonate bereits seit Februar 2009 von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO e.V.) empfohlen [12]. In der im März 2013 erschienenen Leitlinie, wird der Einsatz von Zoledronat beim primären Mammakarzinom für postmenopausale Patientinnen und prämenopausale Patientinnen mit hormon-rezeptor positivem Tumor und alleiniger anti-endokriner Therapie erneut ausschließlich positiv bewertet [56]. In der

aktuellen Leitlinie aus dem März 2014 wird der Einsatz nur noch für postmenopausale Patientinnen ausschließlich positiv bewertet [13]. Jedoch sollte der Einsatz von Bisphosphonaten immer einer Nutzen-Risiko-Bewertung unterliegen, da die Bisphosphonattherapie auch Nebenwirkungen hat. Bei der oralen Applikation treten häufig Gastrointestinale Beschwerden auf. Bei der Einnahme muss die Patientin aufrecht sitzen und die Tablette auf nüchternen Magen nehmen. Außerdem darf die Patientin nach der Einnahme für eine halbe Stunde keine liegende Position einnehmen. Bei der intravenösen Gabe treten weitere Nebenwirkungen z.B. die Akut-Phase-Reaktion, die aber meist nur nach der ersten *i.v.* Gabe auftritt, renale Intoxikationen und Kiefernekrosen auf. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Verträglichkeit der Bisphosphonate meist sehr gut ist und die Nebenwirkungen durch Einhalten der geeigneten Dosis und Therapieintervalle häufig verhindert werden können [41]. Für Patientinnen mit Knochenmetastasen überwiegt in der Regel der Nutzen und eine Bisphosphonattherapie führt zu einer erhöhten Lebensqualität [41]. Im Vergleich zur Behandlung von Knochenmetastasen sind beim adjuvanten Einsatz die Dosis geringer und die Therapieintervalle meist länger. Dies führt zu weniger Nebenwirkungen, so ist z.B. die Kiefernekrose ein ernstzunehmendes, aber sehr seltenes Ereignis in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms [57, 58].

Derzeit werden die Bisphosphonate in der Brustkrebstherapie vor allem zur Behandlung von Knochenmetastasen und Knochenschmerzen eingesetzt. Der Einsatz in der Behandlung des primären Mammakarzinoms ohne Metastasen und Osteoporose Erkrankung ist noch nicht etabliert, aber verschiedene Studienergebnisse deuten auf einen Vorteil der Therapie hin.

3 Material und Methoden

3.1 Die EBisMa-Studie

3.1.1 Studiendesign

Die EBisMa-Studie ist eine Versorgungsforschungsstudie, in der der adjuvante Einsatz von Bisphosphonaten beim primären, nicht-metastasierten Mammakarzinom erhoben wird. Sie besteht aus zwei Studienteilen: Einer Querschnittsstudie (einmalige schriftliche Befragung von Patientinnen) sowie -in Bezug auf die zweite Fragestellung- einer Follow Up-Studie auf Basis von Registerdaten.

Für die Querschnittsbefragung der unten beschriebenen Brustkrebspatientinnen wurden die Daten mittels Fragebogen erhoben. Hierzu wurden Patientinnen aus den Brustzentren Lübeck, Pinneberg, Holstein und Flensburg im Rahmen der routinemäßigen Nachverfolgung der Patientinnen angeschrieben und um Studienteilnahme und Ausfüllen des beigefügten Fragebogens gebeten. Die Brustzentren Pinneberg, Holstein und Flensburg werden im Rahmen eines Onkologischen Versorgungsregister (OVR) vom Institut für Krebsepidemiologie e.V. betreut. Hier erfolgen die Patientinnen-Nachverfolgung, Haltung einer zentralen Datenbank und qualitätssichernde Auswertungen. Außerdem können die dort erfassten Routedaten zu Tumorausbreitung (TNM-Stadium), Tumorcharakteristika und Primärtherapie für die Studie genutzt werden. Die Daten für Lübeck wurden direkt durch das Brustzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck zur Verfügung gestellt.

3.1.2 Einwilligung zur Studienteilnahme und Ethikantrag

Vor Studienbeginn wurden die Brustzentren Lübeck, Pinneberg, Flensburg und das Holsteinische Brustzentrum um ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gebeten. Zu diesem Zweck wurden ihnen das Studienprotokoll sowie der vorläufige Fragebogen zugesandt. In dem Anschreiben wurden die Leiter der Brustzentren (Dr. Geist BZ, Pinneberg; Dr. Ostertag, BZ Flensburg; Dr. Fischer, BZ Lübeck) bzw. die Ansprechpartner (Herr Müller, Holsteinisches BZ) um ihre Zustimmung gebeten, dass die Routedaten der Brustzentren für die Studie verwendet und die Patientinnen im Rahmen der routinemäßigen Anschreiben

kontaktiert werden dürfen. Alle Brustzentren haben ihre Zustimmung vor der Aussendung gegeben und die entsprechenden Daten zur Verfügung gestellt.

Die Patientinnen, die im Rahmen der EBisMa-Studie kontaktiert wurden, hatten ihre Einwilligung zur Kontaktaufnahme durch die Brustzentren bereits bei Aufnahme in die Datenregister gegeben. Beim Versenden der Fragebögen im Rahmen des routinemäßigen Qualitäts-Follow Ups wurde ein Anschreiben für die ausgewählten Patientinnen beigelegt. Dies diente vor allem dazu, den Studienteilnehmerinnen einen kurzen Überblick über die Bisphosphonate sowie zum Hintergrund und den Zielen der Studie zu geben. In dem Anschreiben wurde deutlich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Befragung freiwillig ist. Außerdem wurde deutlich gemacht, dass die Auswertung der Daten auf anonymisierter Basis – ohne direkten Bezug zu ihren Namen – geschehen würde. Gemeinsam mit dem Aufklärungsschreiben über die Studie wurden die Einwilligungserklärung und der Fragebogen an das Patientenkollektiv versandt. Die Teilnahme an der Befragung erfolgte auf freiwilliger Basis und nur mit der schriftlichen Einwilligung der Patientinnen.

Die Einwilligungserklärung (versehen mit der Patientinnen-ID) wurde bei Rücklauf des Fragebogens abgetrennt, eingescannt und elektronisch gespeichert (passwort-geschützte Datenbank). Nach Beendigung des Fragebogenrücklaufs wird diese Datenbank für zehn Jahre im Datenarchiv aufbewahrt und dann unwiderruflich gelöscht (Kap. 3.2.2 für den Umgang mit den anonymisierten Patientendaten aus der Befragung).

Für die EBisMa-Studie wurde ein Antrag auf Begutachtung des Studienprotokolls an die Ethik-Kommission der Sektion Medizin der Universität zu Lübeck gestellt. Dieser wurde in der Sitzung der Ethik-Kommission am 8. März 2012 zustimmend bewertet (Aktenzeichen: 12-013).

3.1.3 Studienpopulation

Für die Studienpopulation der EBisMa-Studie wurden vor dem Aussenden der Fragebögen Ein- und Ausschlusskriterien definiert, nach denen die Teilnehmerinnen aus dem Gesamtkollektiv aller in den Registern der Brustzentren Pinneberg, Flensburg, Lübeck und Holstein gespeicherten Patientinnen mit Brustkrebs ausgewählt wurden.

Das Gesamtkollektiv setzt sich zusammen aus den OVR-Patientinnen der Brustzentren Pinneberg, Flensburg und dem Holsteinischen Brustzentrum sowie den Patientinnen aus dem Brustzentrum Lübeck, die Anfang April 2012 und Anfang Juli 2012 im Rahmen der routinemäßigen Nachbefragung der Zentren angeschrieben wurden.

Eingeschlossen in die Studie waren ausschließlich weibliche Brustkrebspatientinnen im Alter von 18 bis 75 Jahren. Eine weitere Voraussetzung war, dass die Erstdiagnose primäres Mammakarzinom, bei den Patientinnen der genannten Brustzentren Lübeck, Pinneberg und Flensburg, in den Zeiträumen 01.01 – 30.06.2009 bzw. 01.0. – 30.06.2011 gestellt wurde. Aus organisatorischen Gründen konnten die HBZ-Patientinnen des ersten Quartals (01.01.-30.03.2009 und 01.01. - 30.03.2011) nicht mit angeschrieben werden. Daher wurden zusätzlich zu den HBZ-Patientinnen des zweiten Quartals auch die HBZ-Patientinnen des dritten Quartals (01.07. - 30.09.2009 und 01.07. - 30.09.2011) mit angeschrieben. Für die Patientinnen des HBZ galt, aus den oben genannten Gründen, dass das Erstdiagnosedatum in den Zeiträumen 01.04.-30.09.2009 bzw. 01.04.-30.09.2011 liegen musste. Diese Änderung der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen wurde der Ethikkommission gemeldet (Amendment am 15.08.2012; Aktenzeichen 12-013).

Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patientinnen, die bei Erstdiagnose (Knochen-) Metastasen aufwiesen sowie Patientinnen bei denen in der Primärdiagnose die TNM-Klasse T_{is} bzw. T_0 angegeben wurde. Außerdem wurden Patientinnen, bei denen ein Bisphosphonat zur Behandlung einer Osteoporose (Fragebogenangabe durch Patientin, Frage 9) eingesetzt wurde, nicht mit in die Auswertung der Studie eingeschlossen.

3.2 Datenquellen und Datenfluss

3.2.1 Datenquellen

Für die EBisMa-Studie wurden zwei unterschiedliche Datenquellen genutzt (Abb. 2). Zum einen die Datenbank des Onkologischen Versorgungsregisters Brustkrebs am Institut für Krebsepidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck (IKE) und zum anderen der ODSeasy® Datensatz des Brustzentrums Lübeck. Weitere Daten für die EBisMa-Studie wurden durch eine Querschnittsbefragung mittels

eines eigens für die EBisMa-Studie entwickelten Fragebogens erhoben (siehe Kap. 3.3).

Am IKE läuft ein Projekt zur onkologischen Versorgung von Brustkrebspatientinnen: das „Onkologische Versorgungsregister Brustkrebs“ (OVR). Im Zuge dieses Projektes wurde ein onkologisches Versorgungsregister aufgebaut. An dem Projekt sind die Brustzentren Pinneberg, Flensburg und das Holsteinische Brustzentrum, bestehend aus dem Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster, Klinikum Itzehoe, imland Klinik Rendsburg, Westküstenklinikum Heide, beteiligt. Die Patientinnen der Brustzentren Pinneberg, Flensburg und Holstein werden mittels Fragebogen zu ihrer Primärbehandlung, dem aktuellen Gesundheitsstatus und ihrer aktuellen Lebensqualität befragt. Die Follow Up Daten werden über eine Nachbefragung nach eins, drei, fünf und sieben Jahren erhoben. Es gibt pro Jahr vier Befragungswellen (Januar, April, Juli und Oktober). Ziel des Projektes ist es, die Versorgungskette von der Diagnose bis zur Nachsorge zu dokumentieren und somit für eine Bewertung zugänglich zu machen. Die Follow Up Daten dienen primär der Zertifizierung und Re-Zertifizierung der Brustzentren [59]. Außerdem können durch die Analysen der Follow Up Daten mögliche Probleme in der Versorgung aufgedeckt werden und an die beteiligten Brustzentren gemeldet werden.

Die Frauenklinik Lübeck nutzt für die Speicherung und Auswertung der Daten der dort behandelten Brustkrebspatientinnen das ODSeasy®-System. ODSeasy® ist eine, von der Firma athenis® entwickelte Software für die Dokumentation des Mammakarzinoms. In der ODSeasy® Software werden Daten zur Anamnese und diagnostische Daten zur Tumorerkrankung erfasst [60]. Die Software kann für die Datenerfassung von der Therapieentscheidung bis zur Nachsorge genutzt werden. Das Brustzentrum Lübeck führt genau wie auch das OVR routinemäßige Nachbefragungen ihrer Patientinnen ein, drei, fünf und sieben Jahre nach Operation durch. Es werden unter anderem die Daten zum Rezidivstatus und dem Auftreten von Fernmetastasen erfasst. Die Follow Up Daten der Patientinnen dienen auch hier vor allem dem Qualitätsnachweis für das Brustzentrum, um eine Zertifizierung bzw. Re-Zertifizierung zu erhalten.

3.2.2 Datenfluss

Für die EBisMa-Studie wurden die klinischen Primärdaten sowie die Follow Up Daten der Jahre 2010 und 2012 aus den Datenbanken der beteiligten Zentren extrahiert. Die Personendaten sind dabei in den Brustzentren verblieben, es wurde lediglich eine Patientinnen-ID mit den klinischen Daten übermittelt. Die Fragebögen wurden mit der jeweiligen Patientinnen-ID versehen und dann vom Brustzentrum Lübeck und dem OVR des IKE gemeinsam mit den routinemäßigen Qualitäts-Follow Ups versandt. Die pseudonymisierten klinischen Primärdaten wurden gemeinsam mit der Patientinnen-ID in eine Auswertungsdatei überführt und mit den Fragebogendaten über die Patientinnen-ID zusammengeführt.

Die Speicherung der Befragungsdaten erfolgte pseudonym (keine personenbezogenen Daten auf dem Fragebogen, lediglich eine Patientinnen-ID). Die Fragebogendaten wurden manuell in eine Access-Datenbank übertragen und zur statistischen Analyse in SPSS überführt. Die Auswertung erfolgte auf dem anonymisierten Datensatz, ein Rückschluss auf die Teilnehmer war nicht möglich. Gemäß den Grundsätzen der guten epidemiologischen Praxis [61] werden die anonymisierten Auswertungsdaten für mindestens zehn Jahre gespeichert.

3.2.3 EBisMa Daten - Sonderfälle

Die klinischen Daten der einzelnen Brustzentren wurden zu einem Gesamtdatensatz der EBisMa-Studie zusammengefasst. Eine Besonderheit ergab sich für den Immunreaktiven Score. In der Mehrzahl der Brustzentren wurde der Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor Status bereits als positiv bzw. negativ eingeteilt. In Ausnahmen wurde stattdessen der Immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner angegeben. Laut S3-Leitlinie aus dem Jahr 2008 [62] ist bei mehr als 10 % positiven Tumorzellen der Tumor endokrin ansprechbar. Für die Auswertung dieser Arbeit wurde ein Schwellenwert von 10 % festgelegt, welches einem IRS von mindestens zwei entspricht. Ab diesen Werten (10 % bzw. zwei) wurde ein Tumor als Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor positiv eingestuft. Für die Patientinnen des Brustzentrums Pinneberg mit Diagnosedatum im 1. und 2. Quartal 2011 konnte aus technischen Gründen der Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor Status nicht getrennt ausgewertet werden. Aus diesem Grund musste bei den genannten Patientinnen eine Variable mit der Angabe Östrogenrezeptor oder Progesteronrezeptor positiv / negativ ausgewertet werden.

Eine weitere Besonderheit ergab sich für den Her2-Status. In zwei Brustzentren wurde der IHC-Score (Immunhistochemischer Score), anstelle der Angabe positiv bzw. negativ angegeben. Laut S3-Leitlinie aus dem Jahr 2008 [63] liegt ein positiver Her2-Status bei einem IHC-Score von 3+ vor. Dieser Schwellenwert wurde für die Auswertung übernommen und ein Tumor als Her2-positiv eingestuft. Die Angabe zur Brustkrebstherapie stammt im Falle der OVR-Patientinnen aus den Follow Up Angaben (ein Jahr nach Diagnose) der Patientinnen und im Falle der Patientinnen des Brustzentrums Lübeck aus technischen Gründen aus den Daten der Klinik.

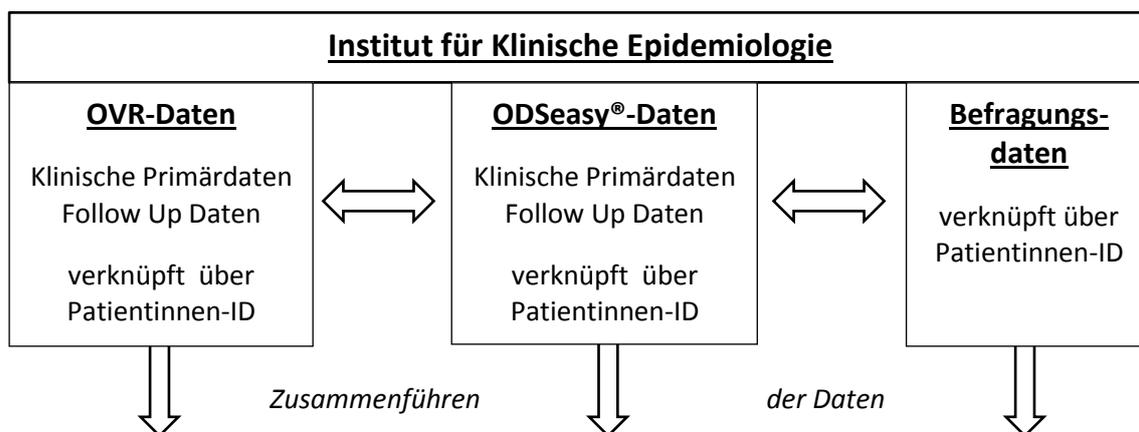
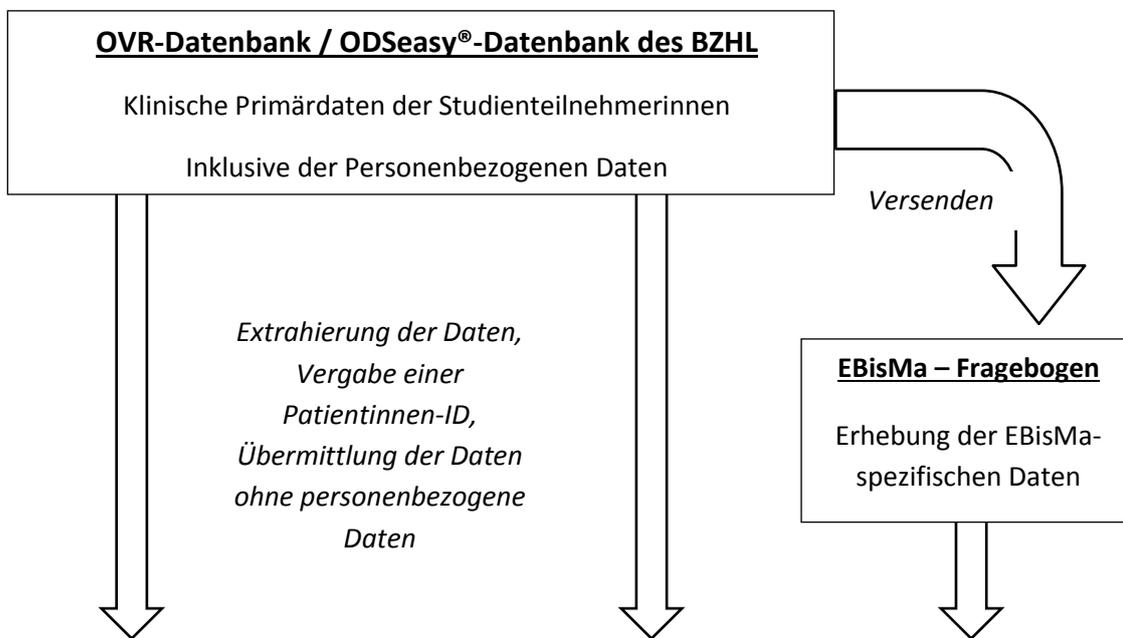
Der Menopausenstatus wurde nicht von allen Brustzentren übermittelt und daher aus den Angaben des EbisMa-Fragebogens entnommen. Die Teilnehmerinnen wurden als prämenopausal eingestuft, wenn sie Angaben machten, dass sie ihre Periode noch regelmäßig bekommen und dass die letzte Periode weniger als sechs Monate zurücklag. Als perimenopausal wurden die Patientinnen eingestuft, welche angaben, ihre Periode nicht mehr regelmäßig zubekommen und wenn ihre letzte Periode weniger als ein Jahr zurücklag. Als postmenopausal galten alle Patientinnen, die ihre Periode nicht mehr regelmäßig bzw. gar nicht mehr bekommen und deren letzte Periode ein bis fünf Jahre bzw. länger als fünf Jahre zurücklag [64].

3.2.4 Überlebensdaten der EBisMa-Teilnehmerinnen

Für die Auswertung der zweiten Fragestellung zum Gesamtüberleben der EBisMA-Teilnehmerinnen wurde im Oktober 2013 eine Abfrage bei den jeweiligen Einwohnermeldeämtern zum Vitalstatus der einzelnen Teilnehmerinnen durchgeführt.

Onkologisches Versorgungsregister des IKE e.V. /

Brustzentrum Lübeck



Pseudonymisierter Datensatz der EBisMa-Studie

<u>Patientinnen-ID</u>	<u>Klinische Primärdaten</u>	<u>Follow Up Daten</u>	<u>Befragungsdaten</u>
-------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

Abbildung 2: Datenflussdiagramm

3.3 Der Studienfragebogen

3.3.1 Erstellung des Fragebogens

Weder im Brustzentrum Lübeck noch im OVR waren Angaben zur Verschreibung oder Einnahme von Medikamenten, wie den Bisphosphonaten vorhanden. Außerdem lagen bislang kaum Versorgungsstudien zum adjuvanten Einsatz der Bisphosphonate in der Brustkrebstherapie vor. Auch ein validierter Fragebogen zur Erhebung der Bisphosphonat-Versorgung war nicht bekannt.

Aus diesem Grund musste zunächst ein geeigneter Fragebogen entwickelt werden. Ziel des Fragebogens war es, die fehlenden Angaben zu einer möglichen Bisphosphonattherapie und deren Indikation in Erfahrung zu bringen.

Die Fragen wurden anhand der zuvor festgelegten primären und sekundären Fragestellungen und unter Berücksichtigung der Patientenmerkmale, die zur Deskription des Patientenkollektivs festgelegt wurden, erstellt. Außerdem wurden Fragen zu Ausschlusskriterien in den Patientinnen-Fragebogen integriert.

Die Entwicklung des Fragebogens lässt sich in drei Stufen einteilen. Der erste Entwurf wurde anhand von empirisch begründeten Regeln aus der Fachliteratur [65] erstellt. Zur endgültigen Erstellung des Fragebogens wurden zwei aufeinanderfolgende Prätests zur Prüfung der Frageverständlichkeit durchgeführt.

3.3.2 Aufbau des Fragebogens

Die Endfassung des Fragebogens ist in drei Abschnitte unterteilt. Der erste Abschnitt beinhaltet Fragen zur individuellen Brustkrebstherapie der Patientinnen (14 Fragen) und im zweiten Abschnitt wurden die Teilnehmerinnen zu einer möglichen Osteoporosetherapie (vier Fragen) befragt. In dem dritten und letzten Teil wurden die soziodemographischen Daten der Teilnehmerinnen (acht Fragen) erfasst.

Der erste Abschnitt diente vor allem dazu, die für die Auswertung der Studie fehlenden Daten zur Brustkrebstherapie zu erfassen. Dabei wurde vor allem auf eine mögliche Bisphosphonattherapie eingegangen. Zunächst einmal wurde erfragt, ob eine Bisphosphonattherapie durchgeführt wurde. Falls dies zutraf, folgten weitere Fragen zu dem eingenommenen Bisphosphonat. Es wurde der Zeitpunkt des Beginns der Bisphosphonattherapie und die ungefähre Therapiedauer erfragt. Außerdem sollte das verordnete Bisphosphonat namentlich

genannt werden, sowie der Grund für den Einsatz bei der jeweiligen Patientin angegeben werden. Danach wurden noch Informationen zur Applikationsform und zum Therapieintervall des verabreichten Bisphosphonats erhoben. Dadurch sollten die häufig eingesetzten Bisphosphonate ermittelt werden und Daten zum adjuvanten Einsatz der Bisphosphonate erhoben werden. Ziel war es, mit den erhobenen Daten eine genaue Beschreibung der Versorgung von Brustkrebspatientinnen mit Bisphosphonaten zu gewährleisten.

Des Weiteren wurde der Menopausenstatus der Frauen durch Angaben zur Regelblutung erfragt. Dadurch sollte ein mögliches Patientencharakteristikum für den Einsatz der Bisphosphonate aufgedeckt werden.

Der zweite Fragebogenabschnitt sollte klären, ob eine manifeste Osteoporose oder möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Osteoporose bei der jeweiligen Patientin vorlag. Dadurch konnte ein erhöhtes Risiko für eine Osteoporose als möglicher Grund für die bevorzugte Anwendung von Bisphosphonaten aufgedeckt bzw. ausgeschlossen werden. Außerdem wurde erfragt, welches Medikament für die Osteoporosetherapie bzw. zur Vorbeugung einer Osteoporose bei der jeweiligen Patientin eingesetzt wurde. Auch hier wurden die Daten zum ungefähren Zeitraum der Osteoporosetherapie erhoben. Patientinnen, die ein Bisphosphonat zur Osteoporose Behandlung einnahmen, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Fragen zu den soziodemographischen Daten der Patientinnen beschränkten sich auf das Alter, den Familienstatus, Angaben zum Bildungsstand, den Berufsstand und zur bestehenden Krankenversicherung. Die in dem dritten Abschnitt erhobenen Daten wurden für die Beschreibung des Patientenkollektivs genutzt.

3.3.3 Prätest des Fragebogens

Zur endgültigen Erstellung des Fragebogens wurde der Fragebogen durch ein kognitives Interview auf die Verständlichkeit der einzelnen Fragen und des gesamten Fragebogens (z.B. bei der Weiterleitung auf spätere Fragen) geprüft. Dabei kamen die Standardmethoden *think aloud*-Technik, *probing* und *confidence rating* zum Einsatz.

Bei der *think-aloud-Technik* werden die Teilnehmerinnen aufgefordert, während (*concurrent think aloud*) beziehungsweise nach Beantwortung der Frage

(*retrospektive think aloud*), ihre Gedanken laut auszusprechen. Dies dient vor allem dazu, das Frageverständnis zu prüfen. Auch das *probing*, bei dem zu ausgewählten Fragen standardisierte Zusatzfragen gestellt werden, soll mögliche Verständnisprobleme aufzeigen. Dagegen dient das *confidence rating* vor allem dem Abschätzen der Verlässlichkeit der gegebenen Antwort. Dies erfolgt mit Hilfe einer vorgegebenen Skala („Was würden Sie sagen: Ist Ihre Angabe sehr genau, ziemlich genau, eher ungenau oder grob geschätzt?“) [65].

An den Prätests (kognitives Interview) nahmen zehn Brustkrebspatientinnen teil. Durch Frau PD Dr. D. Fischer, der Leiterin des Brustzentrums Lübeck, konnte ein Kontakt zu der Selbsthilfegruppe nach Krebs e.V. Gruppe Lübeck hergestellt werden. Aus dieser Gruppe meldeten sich fünf Freiwillige, mit denen Einzeltermine vereinbart und der erste Durchlauf des Prätests durchgeführt wurde. Vier der Frauen konnten für das kognitive Interview ins Institut für Klinische Epidemiologie (IfKE, jetzt ISE) kommen. Ein Interview wurde bei der Teilnehmerin Zuhause durchgeführt. Alle Teilnehmerinnen des 1. Prätests erhielten bereits ein Bisphosphonat.

Für den zweiten Durchlauf des Prätests, mit einem durch die Ergebnisse des 1. Prätests optimierten Fragebogens, konnten vier kognitive Interviews mit Patientinnen, der Brustkrebsstation der Frauenklinik Lübeck, auf der Station durchgeführt werden. Von den vier Frauen erhielt nur eine Teilnehmerin ein Bisphosphonat zum Befragungszeitpunkt. Damit auch die Fragen zu den Bisphosphonaten ausreichend geprüft werden, wurde erneut der Kontakt zur Selbsthilfegruppe nach Krebs e.V. aufgenommen und eine fünfte Teilnehmerin (mit Bisphosphonattherapie) rekrutiert. Dieses Interview fand im IfKE statt.

Die Teilnehmerinnen bekamen das Begleitschreiben und den aktuellen Fragebogen vorgelegt. Die Interviews erfolgten anhand eines vorher angefertigten Leitfadens. Für den zweiten Durchlauf wurde ein, an den überarbeiteten Fragebogen, angepasster Leitfaden erstellt und verwendet. Die Frauen wurden zu Beginn des Interviews darauf hingewiesen, dass das Interview jederzeit abgebrochen werden kann.

Zunächst sollten die Frauen das Begleitschreiben durchlesen und dann den Fragebogen ausfüllen. Sie wurden aufgefordert, währenddessen ihre Gedanken laut zu äußern und ihr Vorgehen zu kommentieren. Der Interviewer äußerte sich zunächst nicht zu den Kommentaren. Dadurch sollten die möglichen Probleme

beim Ausfüllen und vor allem die Reaktion der ausfüllenden Person auf das jeweilige Problem aufgedeckt werden. Nachdem die Teilnehmerin den Fragebogen ausgefüllt hatte, wurden zuvor entwickelte Zusatzfragen („Leitfadens kognitives Interview“) zu den jeweiligen Fragebogen Items gestellt. Damit konnte die Frageverständlichkeit noch einmal intensiver geprüft werden und einzelne Probleme beim Ausfüllen des Fragebogens besprochen werden.

Das Interview wurde mit einem Handy Recorder H2® aufgenommen und anhand der gespeicherten MP3-Datei schriftlich protokolliert. Die angefertigten Protokolle und die Mitschriften während des Interviews wurden ausgewertet. Anschließend konnte der Fragebogen anhand der Interview-Ergebnisse optimiert werden.

Zwei der fünf Interviews des 2. Prätests konnten aufgrund technischer Probleme nicht mit einem Handy Recorder H2® aufgenommen werden und mussten während des Interviews handschriftlich protokolliert werden.

Die durch den Prätest optimierte endgültige Version des Fragebogens (siehe Anhang - Fragebogen Endgültige Version) konnte dann an die potentiellen Teilnehmerinnen versandt (Aussendungsdaten: 02.04.2012, 22.05.12, 1.08.12, 13.08.12, 01.10.12) werden.

3.4 Statistische Analyse

Zu Beginn wird eine Responder/Non-Responder-Analyse durchgeführt, um mögliche Selektionseffekte der Teilnahme an der Befragung abschätzen zu können. Zur Beschreibung des Patientenkollektivs und der erhaltenen Therapie werden die quantitativen Daten mit Mittelwerten und Standardabweichungen, qualitative Daten mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.

Bei der Analyse, der aus dem EBisMa-Fragebogen erhobenen Daten werden ungültige Antworten als fehlende Angaben gewertet.

Des Weiteren wird das Gesamtkollektiv unterteilt in Frauen mit Bisphosphonat-Einnahme [BP+] und Frauen ohne Bisphosphonat-Einnahme [BP-]. In die Gruppen werden nur die Frauen eingeschlossen, die auf die Frage, ob sie bereits ein Bisphosphonat erhalten haben, eindeutig mit „Ja“ bzw. „Nein“ geantwortet haben. Die Frauen mit ungültiger, fehlender oder „Weiß nicht“-Antwort sind nicht in der BP- Gruppe enthalten und werden zum Vergleich als gesonderte Gruppe ausgewertet.

Es werden die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (mit Bisphosphonat-Einnahme BP+ und ohne Bisphosphonat-Einnahme BP-) mittels Chi-Quadrat-Test bzw. exaktem Test nach Fischer (Nominal-Skala) und Mann-Whitney-U-Test (Ordinalskala) auf Signifikanz geprüft. Die fehlenden Werte und die Angabe „Weiß nicht“ werden in die p-Wert-Berechnung nicht mit einbezogen. Für die bivariate Testung kommen T-Test (metrische Daten) bzw. Mann-Whitney-U-Test (ordinal skalierte Daten) zum Einsatz. Es werden die 95 % Konfidenzintervalle (CI) für die Gesamt-Prävalenz der Bisphosphonate im Studienkollektiv sowie für die Untergruppen (Alter = Jung, Mittel, Alt; T-Stadium = T₁, T₂₋₄, T_x; N-Stadium = N₀, N₁₋₃, N_x; Grading = G1, G2-G3, Fehlend) berechnet. Für die Berechnung der Prävalenzen wurden ausschließlich die Patientinnen mit gültiger Angabe zur Bisphosphonattherapie eingeschlossen. In den bivariaten und einer multivariaten binären logistischen Regression werden ausschließlich das Alter und die Daten, die einen signifikanten Einfluss in der bivariaten Analyse gezeigt haben, eingeschlossen. Des Weiteren wurden auch hier nur die Patientinnen mit gültiger Angabe zur Bisphosphonattherapie eingeschlossen. In den Regressionsanalysen wurden die Fälle mit der Angabe „Keine OP“ aufgrund der geringen Fallzahl (n = 4) ausgeschlossen. Das zweiseitige Signifikanzniveau wird auf p = 0,05 festgelegt.

Die Auswertung der Überlebensdaten erfolgt rein deskriptiv. Es wird eine Häufigkeitsanalyse durchgeführt und der Altersdurchschnitt bei Diagnose der Verstorbenen mit dem der Überlebenden verglichen. Es wurde die Sterberate der Studiengesamtpopulation mittels Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Zur Bestimmung der Follow Up Zeit wird das Datum des EBisMa-Fragebogeneingangs bzw. das Datum des Einwohnermeldeamt-Abgleichs im Jahr 2013 oder das Todesdatum als Abgrenzung genutzt. Die explorative Cox-Regression wird aufgrund von zu geringen Fallzahlen ausschließlich zur Orientierung durchgeführt. Die Ergebnisse werden aufgrund der geringen Fallzahl nicht im Ergebnisteil genannt. Das Auftreten von Fernmetastasen bzw. eines Rezidivs während des Nachbefragungszeitraumes der Brustzentren (Datenquelle: FU des OVR und des BZHL 2012) wurde als Ereignis für das krankheitsspezifische Überleben (DFS) definiert. Die Follow Up Befragung der Brustzentren fand je nach Diagnosedatum der Teilnehmerinnen am Ende des 1. Quartals, des 2. Quartals oder des 3. Quartals statt. Die Angaben zum DFS wurden wegen des Auftretens zu weniger Ereignisse ebenfalls rein deskriptiv ausgewertet (Häufigkeitsanalysen).

4 Ergebnisse

4.1 Prätest des EBisMA-Fragebogens

Im ersten Durchlauf des Prätests gab es bei den fünf Frauen aus der Selbsthilfegruppe insgesamt nur wenige Probleme beim Ausfüllen des Fragebogens. Der Fragebogen wurde von allen fünf Teilnehmerinnen als übersichtlich und gut lesbar beschrieben. Auch das Layout des Fragebogens wurde als angenehm und passend empfunden. Im zweiten Durchlauf des Prätests zeigte sich, dass die Änderungen der Fragen die Verständlichkeit und Übersichtlichkeit des Fragebogens weiter verbessert hatten. Außerdem gab es weniger Probleme durch fehlende Antwortoptionen (Änderungen siehe Tab. 2). Von den fünf Frauen des zweiten Durchlaufs bekamen nur zwei Patientinnen ein Bisphosphonat. Zwei der fünf Frauen bekamen noch gar keine Medikamente. Dadurch konnte der Fragebogen auch an Frauen getestet werden, die sich (möglicherweise) noch nicht so intensiv mit der Erkrankung beschäftigt hatten. Eine der Teilnehmerinnen war Ausländerin (Spanierin, mit geringen Deutschkenntnissen). In diesem Fall konnte geprüft werden, ob der Fragebogen auch sprachlich leicht verständlich war.

Bei den Fragen wurden nach dem ersten und zweiten Prätest Änderungen vorgenommen, von denen die wichtigsten in Tabelle 2 beschrieben sind.

Das Teilnehmerkollektiv des Prätests war vergleichbar mit dem Gesamtkollektiv der EBisMa-Studie. Das Alter der Prätest-Teilnehmerinnen lag zwischen 39 und 77 Jahren. Hinsichtlich der Dauer zwischen Diagnose und Prätest-Teilnahme gab es deutliche Unterschiede: Zum Teil hatten die Frauen die Diagnose Brustkrebs gerade erst erhalten und Andere lebten bereits seit bis zu 16 Jahren mit der Erkrankung. Von den zehn Teilnehmerinnen hatten sieben bereits ein Bisphosphonat bekommen bzw. erhielten zum Befragungszeitpunkt eine Bisphosphonattherapie.

Tabelle 2: Fragebogen Optimierung

EBisMa-Fragebogen Item	Änderung	Ziel
Prätest 1		
<i>Frage 7 - Warum haben Sie das Bisphosphonat bekommen?</i>	Antwortoption „Das Ende der Therapie steht noch nicht fest“ hinzugefügt	Bei einigen Testerinnen stand das Therapieende noch nicht fest, Möglichkeit miteingeschlossen
<i>Frage 9 - Wie oft bekommen Sie oder haben Sie das Bisphosphonat bekommen?</i>	Unterteilt in zwei Fragen	Die Möglichkeit, dass das Therapieintervall sich ändert, wurde berücksichtigt; Verbesserung der Verständlichkeit
<i>1. Abschnitt – Brustkrebstherapie</i>	2 neue Fragen zu möglichen Fernmetastasen und der Lokalisation hinzugefügt	Information fehlte im ersten Entwurf
<i>2. Abschnitt - Osteoporosetherapie</i>	1 neue Frage zum Grund für den Einsatz des Osteoporosemedikaments	Ausschluss einer möglichen Falsch-Antwort
	Änderung der Fragenreihenfolge	Verbesserung der Übersichtlichkeit und Verständlichkeit
Prätest 2		
<i>Frage 8 - Welches Bisphosphonat bekommen Sie oder haben Sie während Ihrer Brustkrebstherapie bekommen?</i>	Frage umformuliert	Möglichkeit, dass die Therapie bereits beendet ist, sollte berücksichtigt werden
<i>Gesamter Fragebogen</i>	Einfügen von kurzen Erläuterungen zu den Fachbegriffen	Verbesserung der Verständlichkeit
	Optimierung des Layouts u.a. optische Verstärkung der Weiterleitungspfeile	Verbesserung der Übersichtlichkeit

4.2 Ergebnisse der Querschnittsstudie EBisMa

Im Rahmen der EBisMa-Studie wurden von 1.015 Brustkrebspatientinnen der genannten Brustzentren 689 angeschrieben. Aufgrund fehlender klinischer Daten zu Beginn der Fragebogen-Aussendung konnten die Fälle des 1. Quartals BZPI und des 2. Quartals BZFL erst nach der Aussendung auf die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft werden. Nach der Überprüfung mussten weitere 26 der angeschriebenen Patientinnen auf Grund nicht zutreffender Einschluss- bzw. Zutreffen von Ausschlusskriterien von der Analyse ausgeschlossen werden (mittleres Alter der 26 ausgeschlossenen Patientinnen bei Diagnose: $65,1 \pm 12,3$ Jahre, Anteil $T_{is} = 53,8 \%$, $T_1 = 34,7 \%$, $T_2 = 7,7 \%$, $T_3 = 0,0 \%$, $T_4 = 3,8 \%$, Anteil mit positivem Lymphknotenbefall $15,0 \%$, Anteil $M_1 = 4 \%$). Es ergab sich eine Gesamtzahl von 663 potenziell eligibler Patientinnen (Abb. 3). Von denen 246 Patientinnen aus dem HBZ ($37,1 \%$), 137 Patientinnen aus dem BZPI ($20,7 \%$), 155 Patientinnen aus dem BZHL ($23,4 \%$) und 125 Patientinnen aus dem BZFL ($18,9 \%$) stammten.

Nach elektronischer Erfassung und Auswertung der Fragebögen mussten weitere 25 Patientinnen ausgeschlossen werden, da sie im Fragebogen angaben, dass ein Bisphosphonat zur Behandlung einer Osteoporose eingesetzt wurde (= Ausschlusskriterium). Diese Frauen hatten ein mittleres Alter bei Diagnose von $65,9 \pm 7,7$ Jahre, Anteil von $T_1 = 76,0 \%$, $T_2 = 20,0 \%$, $T_3 = 4,0 \%$ sowie einen Anteil von $34,8 \%$ mit positivem Lymphknotenbefall.

Daher ergibt sich für die EBisMa-Studie eine Gesamtzahl von 638 eligiblen Frauen ($689 - 26 - 25$). Alle ausgeschlossenen Patientinnen ($n = 51$) waren im Durchschnitt ca. 5 Jahre älter als die eingeschlossenen Patientinnen ($n = 638$).

4.2.1 Responder/Non-Responder-Analyse

Bezogen auf die eligiblen Fälle ($n = 638$) lag eine Response-Rate von $79,8 \%$ ($n = 509$) vor. Da einige Frauen ihren Fragebogen ohne Einwilligung und unausgefüllt zurückgesendet haben, ergab sich eine endgültige Studienpopulation von 474 Brustkrebspatientinnen (Teilnehmer-Rate $93,1 \%$ von 509). Das Holsteinische Brustzentrum hatte einen Anteil von $34,4 \%$, das Brustzentrum Lübeck $24,9 \%$, Pinneberg $21,7 \%$ und Flensburg $19,0 \%$ an der Studienpopulation (Abb. 3).

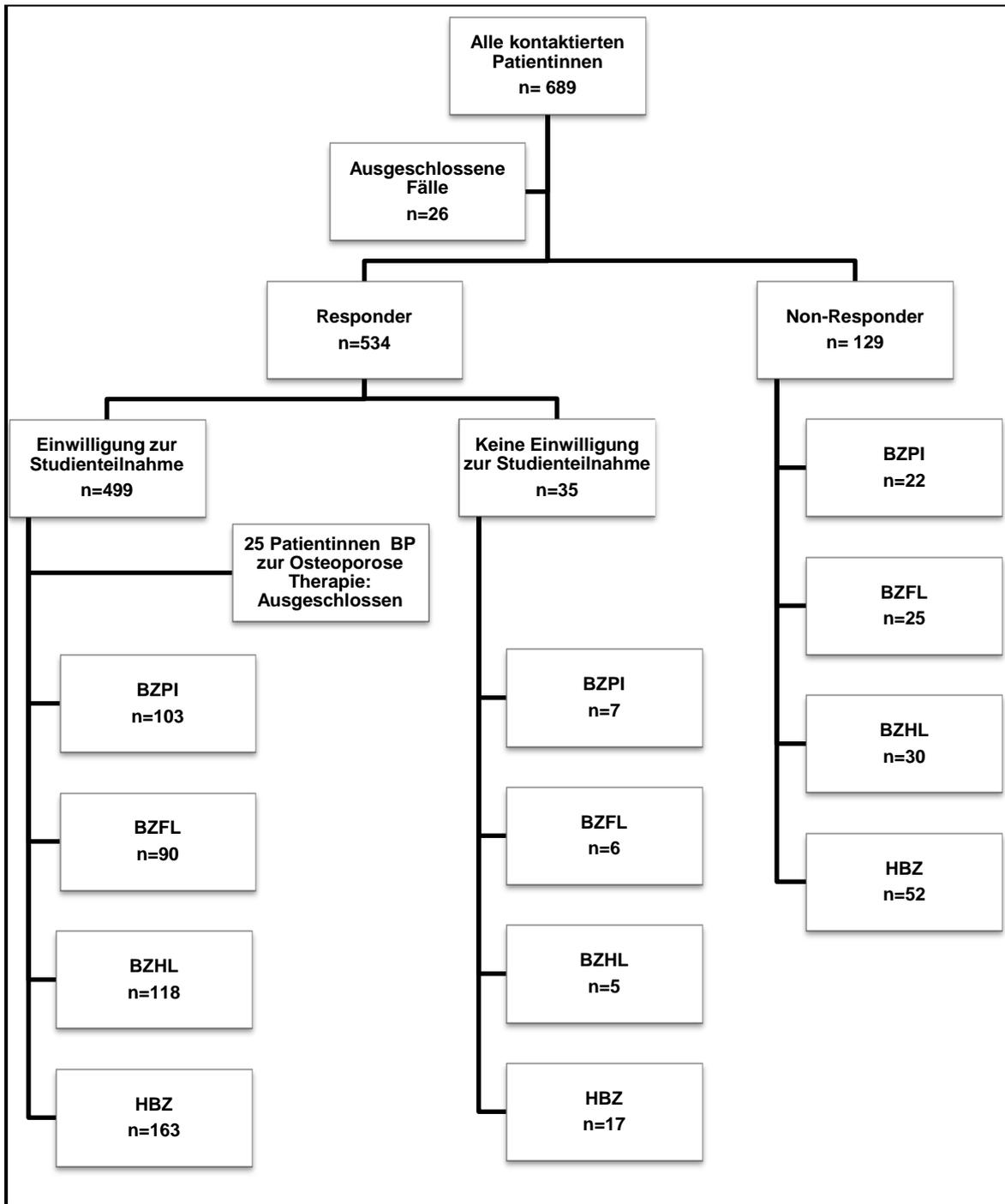


Abbildung 3: Auswahl des Studienkollektivs

BZPI = Brustzentrum Pinneberg; BZFL = Brustzentrum Flensburg; BZHL = Brustzentrum Lübeck; HBZ = Holsteinisches Brustzentrum

Der Altersdurchschnitt aller angeschriebenen Patientinnen mit Zutreffen der Einschlusskriterien vor Fragebogenaussendung (Ausgangspopulation $n = 689-26 = 663$) lag bei $59,9 \pm 10,2$ Jahren. Im Vergleich lag der Altersdurchschnitt der eingeschlossenen Responder minimal höher ($n = 474$; $60,4 \pm 9,9$ Jahre, Median = 63 Jahre), ebenso lag der Altersdurchschnitt der Responder ohne Einwilligung etwas höher ($63,4 \pm 8,2$ Jahre) und der Altersdurchschnitt der Non-Responder lag 1,6 Jahre darunter ($58,3 \pm 11,7$ Jahre).

Der Vergleich der Responder mit Einwilligung, mit den Non-Respondern zeigte, dass kaum statistische signifikante Unterschiede bestanden (Tab. 3). Lediglich das T- und N-Stadium, sowie die Anzahl der Patientinnen mit erfolgter Mastektomie waren in der Gruppe der Non-Responder leicht höher als in der Gruppe der Responder. Deutlich mehr Patientinnen mit dem Diagnosejahr 2011 als mit dem Diagnosejahr 2009 hatten den EBisMa-Fragebogen nicht zurückgesendet. Insgesamt erhielten von den 474 Patientinnen der Studienpopulation 263 Patientinnen die Diagnose primäres Mammakarzinom im Diagnosejahr 2009 (55,5 %) und 211 Patientinnen erhielten sie im Diagnosejahr 2011 (44,5 %).

Tabelle 3: Beschreibung Responder und Non-Responder (absolute und (relative) Häufigkeiten)

Merkmal (Durch die Klinik übermittelte Daten)	Gesamt [n = 638]	Responder [n = 474]	Non- Responder [n = 129]	Responder ohne Einwilligung [n = 35]	Vergleich Responder - Non Responder p-Wert
Alter bei Diagnose					
Mittelwert ± SD	59,67 ± 10,2	60,4 ± 9,9	58,3 ± 11,7	63,4 ± 8,2	0,164
Fehlend	0	0	0	0	
Diagnosejahr					
2009	330 (51,7)	263 (55,5)	51 (39,5)	16 (45,7)	0,001
2011	308 (48,3)	211 (44,5)	78 (60,5)	19 (54,3)	
Tumorgröße (TNM-T)					
T1	386 (60,5)	295 (62,2)	72 (55,8)	19 (54,3)	0,004
T2	193 (30,3)	144 (30,4)	35 (27,1)	14 (40,0)	
T3	30 (4,7)	16 (3,4)	13 (10,1)	1 (2,9)	
T4	13 (2,0)	7 (1,5)	5 (3,9)	1 (2,9)	
Tx	16 (2,5)	12 (2,5)	4 (3,1)	0	
lokaler Lymphknotenbefall (TNM-N)					
N0	429 (67,2)	329 (69,4)	78 (60,5)	22 (62,9)	< 0,001
N1	117 (18,3)	91 (19,2)	20 (15,5)	6 (17,1)	
N2	41 (6,4)	23 (4,9)	16 (12,4)	2 (5,7)	
N3	22 (3,4)	15 (3,2)	5 (3,9)	2 (5,7)	
N+	3 (0,5)			0	
Nx	26 (4,1)	16 (3,4)	7 (5,4)	3 (8,6)	
Grading					
G1	123 (19,3)	94 (19,8)	23 (17,8)	6 (17,1)	0,667
G2	334 (52,4)	248 (52,3)	64 (49,6)	22 (62,9)	
G3	167 (26,2)	123 (25,9)	38 (29,5)	6 (17,1)	
Fehlend	14 (2,2)	9 (1,9)	4 (3,1)	1 (2,9)	
ER-Status**	n = 623	n = 436	n = 104	n = 31	
Positiv	475 (81,9)	355 (81,4)	90 (80,4)	30 (96,8)	0,876
Negativ	74 (12,8)	59 (13,5)	14 (12,5)	1 (3,2)	
Fehlend	31 (5,3)	22 (5,0)	8 (7,1)	0	
PR-Status**	n = 676	n = 436	n = 104	n = 31	
Positiv	418 (72,1)	316 (72,5)	75 (67,0)	27 (87,1)	0,370
Negativ	129 (22,2)	96 (22,0)	29 (25,9)	4 (12,9)	
Fehlend	33 (5,7)	24 (5,5)	8 (7,1)	0	
ER/PR-Status***	n = 58	n = 38	n = 17	n = 4	
Positiv	54 (91,5)	36 (94,7)	15 (88,2)	3 (75,0)	0,230
Negativ	4 (6,8)	1 (2,6)	2 (11,8)	1 (25,0)	
Fehlend	0	1 (2,6)	0	0	

Merkmal (Durch die Klinik übermittelte Daten)	Gesamt	Responder	Non- Responder	Responder ohne Einwilligung	Vergleich Responder - Non Responder
	[n = 638]	[n = 474]	[n = 129]	[n = 35]	p-Wert
Her2-Rezeptorstatus					
Positiv	104 (16,3)	77 (16,2)	22 (17,1)	5 (14,3)	0,786
Negativ	470 (73,7)	352 (74,3)	93 (72,1)	25 (71,4)	
Fehlend	64 (10,0)	45 (9,5)	14 (10,9)	5 (14,3)	
Krebs in ... Brust ("Seite")					
Linke	308 (48,3)	230 (48,5)	62 (48,1)	16 (45,7)	0,890
Rechte	321 (50,3)	238 (50,2)	66 (51,2)	17 (48,6)	
Beidseitig	9 (1,4)	6 (1,3)	1 (0,8)	2 (5,7)	
Fehlend	0	0	0	0	
Operation					
Brusterhaltend	489 (76,6)	379 (80,0)	85 (65,9)	25 (71,4)	0,002
Nicht-Brusterhaltend	135 (21,2)	87 (18,4)	38 (29,5)	5 (14,3)	
Keine OP	8 (1,3)	4 (0,8)	4 (3,1)	0	
Fehlend	6 (0,9)	4 (0,8)	2 (1,6)	0	
*BZFL keine Unterscheidung zwischen N1-N3 = N+					
**Fälle ohne BZPI mit Diagnosejahr 2011					
*** ausschließlich BZPI Fälle mit Diagnosejahr 2011					
In die p-Wert Berechnung wurden die fehlenden Werte nicht einbezogen					
Die nach der Fragebogenauswertung ausgeschlossenen Fälle (n=51) wurde nicht gesondert berücksichtigt					

4.2.2 Charakteristika der EBisMa-Studienpopulation und Vergleich der Patientinnen mit und ohne Bisphosphonateinnahme

Soziodemographische Angaben liegen nur von den teilnehmenden Frauen vor (Tab. 4). Sie waren zumeist deutsche Muttersprachlerinnen und lebten meist mit einem festen Partner zusammen (70,0 %). Die Studienteilnehmerinnen, die bereits in Altersrente waren, hatten den größten Anteil an der Studienpopulation (44,7 %) und nur 11 % arbeiteten ganztags. Außerdem war die Mehrzahl des Gesamtkollektivs gesetzlich krankenversichert (88,7 %) (Tab. 4).

Insgesamt fehlte bei 69 Patientinnen eine Angabe zur Bisphosphonattherapie („Ich weiß nicht“ n = 55, „ungültige Antwort“ n = 1, „fehlende Angabe“ n = 13) der Altersdurchschnitt dieser Patientinnen liegt leicht über dem des Gesamtkollektivs (62,4 ± 9,8 Jahre). Hinsichtlich der Tumorcharakteristika entsprachen die Frauen

eher der Gruppe ohne Bisphosphonateinnahme ($T_1 = 56,6 \%$, $T_2 = 37,7 \%$, $N_0 = 66,7 \%$, $N_1 = 26,1 \%$, $N_2 = 4,3 \%$). Auch die Therapie entsprach dem BP- Profil (Chemotherapie = $53,6 \%$, Mastektomie = $18,8 \%$).

Von den 405 Studienteilnehmern mit gültigen Angaben zur Bisphosphonattherapie bekamen 39 Frauen ($9,6 \%$, 95% Konfidenzintervall: $6,8 - 12,5 \%$) ein Bisphosphonat. Hinsichtlich der in Tabelle 4 aufgeführten Charakteristika bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Frauen mit bzw. ohne Bisphosphonattherapie. Ausschließlich das Alter zeigte, dass die Patientinnen der BP+ Gruppe im Durchschnitt fast zwei Jahre jünger waren als die Studienteilnehmerinnen ohne Bisphosphonattherapie (siehe auch Abb. 4).

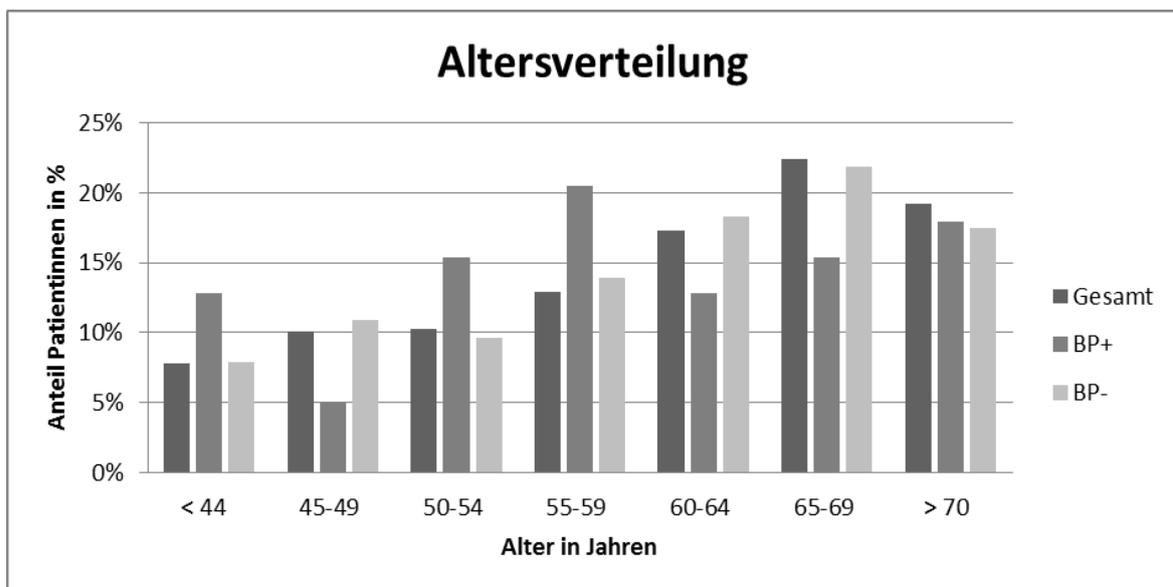


Abbildung 4: Altersverteilung Gesamtpopulation, der BP+ und BP- Gruppe

Tabelle 4: Soziodemographische Daten (absolute und (relative) Häufigkeiten)

Soziodemographische Daten (Fragebogenangaben)	Gesamt- kollektiv	Patienten BP+	Patienten BP-	Patienten ohne BP Angabe	Vergleich BP+ / BP-
	[n = 474]	[n = 39]	[n = 366]	[n = 69]	p-Wert
Alter bei Diagnose¹					
Mittelwert ± SD	60,4 ± 9,9	58,3 ± 10,5	60,1 ± 9,8	62,4 ± 9,8	0,217
Fehlend	0	0	0	0	
Muttersprache					
Deutsch	461 (97,3)	37(94,9)	358 (97,8)	66 (95,7)	0,176
Andere	11 (2,3)	2 (5,1)	6 (1,6)	3 (4,3)	
Fehlend	2 (0,4)	0	2 (0,5)	0	
Familienstand					
ledig	28 (5,9)	0	24 (6,6)	4 (5,8)	0,160
verheiratet bzw. eingetragene Lebenspartnerschaft	320 (67,5)	32 (82,1)	244 (66,7)	44 (63,8)	
geschieden oder getrennt lebend	51 (10,8)	4 (10,3)	40 (10,9)	7 (10,1)	
verwitwet	72 (15,2)	3 (7,7)	56 (15,3)	13 (18,8)	
Fehlend	3 (0,6)	0	2 (0,5)	1 (1,4)	
Lebenssituation					
Leben mit einem festen Partner	332 (70,0)	28 (71,8)	260 (71,0)	44 (63,8)	0,407
Allein lebend	117 (24,7)	6 (15,4)	90 (24,6)	21 (30,4)	
Fehlend	25 (5,3)	5(12,8)	16 (4,4)	4 (5,8)	
Schulabschluss					
Hauptschule	204 (43)	15 (38,5)	145 (39,6)	44 (63,8)	0,466
Realschule	171 (36,1)	13 (33,3)	139 (38,0)	19 (27,5)	
Abitur	59 (12,4)	7 (17,9)	48 (13,1)	4 (5,8)	
polytechnische Oberschule	4 (0,8)	0	4 (1,1)	0	
Fachhochschule	20 (4,2)	4 (10,3)	14 (3,8)	2 (2,9)	
Andere	7 (1,5)	0	7 (1,9)	0	
Keine	4 (0,8)	0	4 (1,1)	0	
Fehlend	5 (1,1)	0	5 (1,4)	0	
(Letzte) Berufliche Stellung					
Arbeiterin	57 (12,0)	5 (12,8)	37 (10,1)	15 (21,7)	0,600
Angestellte	269 (56,8)	20 (51,3)	220 (60,1)	29 (42,0)	
Beamtin	27 (5,7)	1 (2,6)	24 (6,6)	2 (2,9)	
Selbstständige	31 (6,5)	3 (7,7)	24 (6,6)	4 (5,8)	
Sonstiges	6 (1,3)	1 (2,6)	3 (0,8)	2 (2,9)	
Fehlend	84 (17,7)	9 (23,1)	58 (15,8)	17 (24,6)	

Soziodemographische Daten (Fragebogenangaben)	Gesamtkollektiv	Patienten BP+	Patienten BP-	Patienten ohne BP Angabe	Vergleich BP+ / BP-
	[n = 474]	[n = 39]	[n = 366]	[n = 69]	p-Wert
Berufs-/Erwerbstätig					
ganztags	52 (11)	6 (15,4)	44 (12,0)	2 (2,9)	
mind. halbtags	58 (12,2)	8 (20,5)	42 (11,5)	8 (11,6)	
weniger als halbtags	24 (5,1)	3 (7,7)	20 (5,5)	1 (1,4)	
Altersrente	212 (44,7)	15 (38,5)	161 (44,0)	36 (52,2)	
ausschließlich Hausfrau	56 (11,8)	3 (7,7)	45 (12,3)	8 (11,6)	0,526
Ausbildung	0	0	0	0	
arbeits-/erwerbslos	9 (1,9)	0	7 (1,9)	2 (2,9)	
Erwerbs-/Berufsunfähigkeitsrente	34 (7,2)	1 (2,6)	29 (7,9)	4 (5,8)	
Anderes	13 (2,7)	1 (2,6)	7 (1,9)	5 (7,2)	
Fehlend	16 (3,4)	2 (5,1)	11 (3,0)	3 (4,3)	
Krankenversicherung					
gesetzliche Krankenversicherung	419 (88,4)	33 (84,6)	321 (87,7)	65 (94,2)	
private Krankenversicherung	46 (9,7)	5 (12,8)	37 (10,1)	4 (5,8)	0,663
Anderer*	5 (1,1)	0	5 (1,4)	0	
Fehlend	4 (0,8)	1 (2,6)	3 (0,8)	0	
private Zusatzversicherung					
Ja	36 (7,6)	1 (2,6)	31 (8,5)	4 (5,8)	0,344
Nein	438 (92,4)	38 (97,6)	335 (91,5)	65 (94,2)	
* Beihilfe, Heilfürsorge etc.					

Entsprechend der zu Studienbeginn festgelegten Ein- bzw. Ausschlusskriterien hatten alle Patientinnen ein invasives, bei Erstdiagnose nicht metastasiertes Mammakarzinom. Am häufigsten kam ein T₁- und N₀-Status vor (T₁ = 62,2 %; N₀ = 69,4 %). Bei 16,2 % der Patientinnen lag eine Her2-Überexpression vor.

Die Frauen mit Bisphosphonattherapie wiesen ein statistisch signifikant ungünstigeres T- und N-Stadium auf als die Frauen ohne Bisphosphonattherapie. Bei der BP+ Gruppe trat mit 64,1 % häufiger ein T₂-Stadium auf als in der BP- Gruppe mit 25,4 %. Außerdem lag bei der BP+ Gruppe am häufigsten ein N₁- Stadium (38,5 %) vor, gefolgt von dem N₀-Stadium (35,9 %), welches in der BP- Gruppe mit 73,5 % am häufigsten diagnostiziert wurde. Auch das Grading war im Verhältnis signifikant schlechter in der BP+ Gruppe. Es treten mit 43,6 % mehr schlecht differenzierte Tumore auf als in der BP- Gruppe (G₃ = 24,0 %).

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Häufigkeit einer vorkommenden manifesten Osteoporose bzw. dem Auftreten eines erhöhten Risikos für eine Osteoporose (Abb. 5). Auch beim Zeitpunkt der Osteoporose-Diagnose zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Vor der Krebsdiagnose: BP+ = 11,1 %, BP- = 19,4 %; Nach der Krebsdiagnose: BP+ = 33,3 %, BP- = 45,8 %; $p = 0,387$).

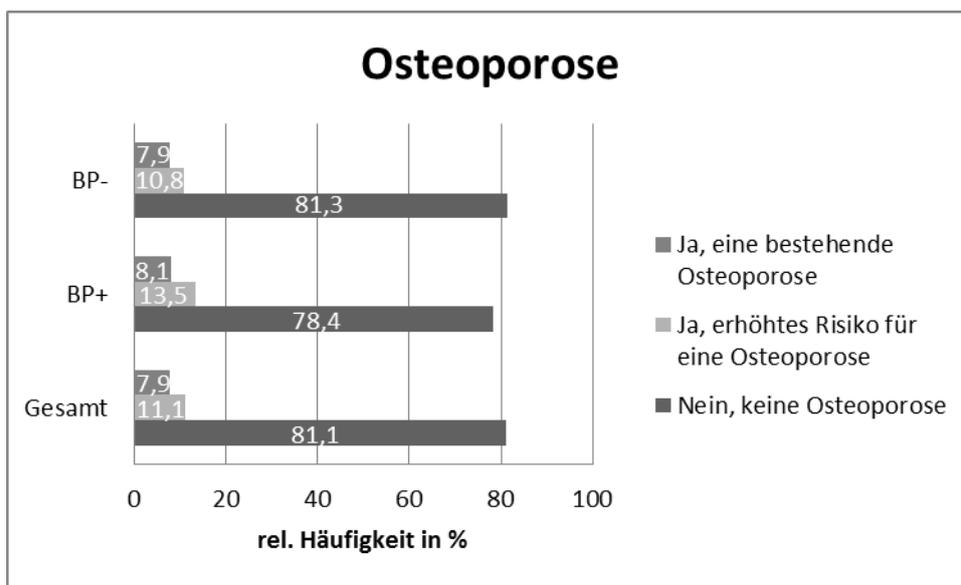


Abbildung 5: Patientenangaben zu einer möglichen Osteoporose Erkrankung

Bei 80,0 % der Frauen wurde eine brusterhaltende Operation (BET) durchgeführt (Tab. 6). Bei 89,2 % der Studienteilnehmerinnen wurde eine adjuvante Therapie durchgeführt. Es wurden 85,9 % mittels Bestrahlung therapiert und der hohen Anzahl an Östrogen- und Progesteronrezeptor positiven Tumoren entsprechend 77,6 % der Patientinnen mit einer Antihormontherapie behandelt. Als Wirkstoff wurde ein Aromatasehemmer von 53,3 % der Patientinnen mit Antihormontherapie genannt. Im Follow Up der Brustzentren traten bei 1,7 % der Patientinnen Fernmetastasen auf und ein Rezidiv wurde von 1,3 % der Patientinnen berichtet (Tab. 6).

Entsprechend der höheren T- und N-Stadien war die Therapie bei Frauen mit Bisphosphonattherapie aggressiver. So wurde bei 33,3 % der BP+ Gruppe eine Mastektomie durchgeführt, dagegen war dies in der BP- Gruppe bei 16,7 % der Fall ($p = 0,015$). Eine Chemotherapie wurde im Verhältnis in der BP+ Gruppe signifikant häufiger durchgeführt als in der BP- Gruppe (BP+ = 76,9 %; BP- =

39,3 %) (Tab. 6). In der BP+ Gruppe berichtete keine der Frauen ein Rezidiv im Follow Up, jedoch gaben zwei Patientinnen an, dass bei ihnen Fernmetastasen aufgetreten seien. In der BP- Gruppe gaben sechs Frauen Metastasen an.

Tabelle 5: Klinische Charakteristika (absolute und (relative) Häufigkeiten)

Merkmal	Gesamt	Patienten BP+	Patienten BP-	Patienten ohne BP Angabe	Vergleich BP+ / BP-
	[n = 474]	[n = 39]	[n = 366]	[n = 69]	p-Wert
Diagnosejahr¹					
2009	263 (55,5)	34 (87,2)	184 (50,3)	45 (65,2)	< 0,001
2011	211 (44,5)	5 (12,8)	182 (49,7)	24 (34,8)	
Fehlend			0	0	
TumorgroÙe (TNM-T)¹					
T1	295 (62,2)	10 (25,6)	246 (67,2)	39 (56,5)	< 0,001
T2	144 (30,4)	25 (64,1)	93 (25,4)	26 (37,7)	
T3	16 (3,4)	2 (5,1)	11 (3,0)	3 (4,3)	
T4	7 (1,5)	0	7 (1,9)	0	
Tx	12 (2,5)	2 (5,1)	9 (2,5)	1 (1,4)	
lokaler Lymphknotenbefall (TNM-N)¹					
N0	329 (69,4)	14 (35,9)	269 (73,5)	46 (66,7)	< 0,001
N1	91 (19,2)	15 (38,5)	58 (15,8)	18 (26,1)	
N2	23 (4,9)	6 (15,4)	14 (3,8)	3 (4,3)	
N3	15 (3,2)	2 (5,1)	12 (3,3)	1 (1,4)	
Nx	16 (3,4)	2 (5,1)	13 (3,6)	1 (1,4)	
Grading¹					
G1	94 (19,8)	2 (5,1)	79 (21,6)	13 (18,8)	0,002
G2	248 (52,3)	20 (51,3)	191 (52,2)	37 (53,6)	
G3	123 (25,9)	17 (43,6)	88 (24,0)	18 (26,1)	
Fehlend	9 (1,9)	0	8 (2,2)	1 (1,4)	
ER-Status^{1*}	n = 436	n = 38	n = 334	n = 64	
Positiv	355 (81,4)	29 (76,3)	274 (82,0)	52 (81,3)	0,609
Negativ	59 (13,5)	6 (15,8)	44 (13,2)	9 (14,1)	
Fehlend	22 (5,0)	3 (7,9)	16 (4,8)	2 (3,8)	
PR-Status^{1*}	n = 436	n = 38	n = 334	n = 64	
Positiv	316 (72,5)	26 (68,4)	239 (71,6)	51 (79,7)	> 0,999
Negativ	96 (22,0)	9 (23,7)	77 (23,1)	10 (15,6)	
Fehlend	24 (5,5)	3 (7,9)	18 (5,4)	3 (4,7)	
ER/PR-Status^{1**}	n = 38	n = 1	n = 32	n = 5	
Positiv	36 (94,7)	1 (100)	30 (93,8)	5 (100,0)	0,405
Negativ	1 (2,6)	0	1 (3,1)	0	
Fehlend	1 (2,6)	0	1 (3,1)	0	

Merkmal	Gesamt	Patienten BP+	Patienten BP-	Patienten ohne BP Angabe	Vergleich BP+ / BP-
	[n = 474]	[n = 39]	[n = 366]	[n = 69]	p-Wert
Her2-Rezeptorstatus¹					
Positiv	77 (16,2)	9 (23,1)	60 (16,4)	8 (11,6)	0,507
Negativ	352 (74,3)	28 (71,8)	267 (73,0)	57 (82,6)	
Fehlend	45 (9,5)	2 (5,1)	39 (10,7)	4 (5,8)	
Menopausenstatus²					
Prä-Menopausal	16 (3,4)	0	15 (4,1)	1 (1,4)	0,319
Peri-Menopausal	13 (2,7)	2 (5,1)	10 (2,7)	1 (1,4)	
Post-Menopausal	398 (84,0)	34 (87,2)	306 (83,6)	58 (84,1)	
Fehlend	47 (9,9)	3(7,7)	35 (9,6)	9 (13,0)	
Krebs in ... Brust ("Seite")¹					
linker	230 (48,5)	15 (38,5)	174 (47,5)	41 (59,4)	0,093
rechter	238 (50,2)	22 (56,4)	188 (51,4)	28 (40,6)	
beidseitig	6 (1,3)	2 (5,1)	4 (1,1)	0	
Fehlend	0	0	0	0	
¹ Klinikdaten					
² EBisMa-Fragebogen-Daten (EBisMa-FB)					
*Fälle ohne BZPI mit Diagnosejahr 2011					
**ausschließlich BZPI Fälle mit Diagnosejahr 2011					
In die p-Wert Berechnung wurden die fehlenden Werte nicht einbezogen					

Tabelle 6: Therapie- und Follow Up Daten (absolute und (relative) Häufigkeiten)

Therapie und Follow Up-Status	Gesamt [n = 474]	Patienten BP+ [n = 39]	Patienten BP- [n = 366]	Patienten ohne BP Angabe [n = 69]	Vergleich BP+ / BP- p-Wert
Therapiezeitpunkt¹					
Neoadjuvant	16 (3,4)	2 (5,1)	11 (3,0)	3 (4,3)	0,635
Adjuvant	423 (89,2)	37 (94,9)	323 (88,3)	63 (91,3)	
Fehlend	35 (7,4)	0	32 (8,7)	3 (4,3)	
Operation¹					
Brusterhaltend	379 (80,0)	25 (64,1)	299 (81,7)	55 (79,7)	0,015
Nicht-Brusterhaltend	87 (18,4)	13 (33,3)	61 (16,7)	13 (18,8)	
Keine OP	4 (0,8)	1 (2,6)	3 (0,8)	0	
Fehlend	4 (0,8)	0	3 (0,8)	1 (1,4)	
Chemotherapie^{2*}					
Ja	211 (44,5)	30 (76,9)	144 (39,3)	37 (53,6)	< 0,001
Nein	246 (51,9)	9 (23,1)	208 (56,8)	29 (42,0)	
Abbruch	6 (1,3)	0	4 (1,1)	2 (2,9)	
Fehlend	11 (2,3)	0	10 (2,7)	1 (1,4)	
Bestrahlung^{2*}					
Ja	407 (85,9)	32 (82,1)	315 (86,1)	60 (87,0)	0,375
Nein	58 (12,2)	7 (17,9)	43 (11,7)	8 (11,6)	
Abbruch	1 (0,2)	0	1 (0,3)	0	
Fehlend	8 (1,7)	0	7 (1,9)	1 (1,4)	
Antihormontherapie- FB³					
Ja	368 (77,6)	31 (79,5)	284 (77,6)	53 (76,8)	0,844
Nein	103 (21,7)	8 (20,5)	81 (22,1)	14 (20,3)	
Weiß nicht	1 (0,2)	0	0	1 (1,4)	
Fehlend	2 (0,4)	0	1 (0,3)	1 (1,4)	
Aromatasehemmer- FB^{3**}	n = 368	n = 31	n = 284	n = 53	
Ja	196 (53,3)	18 (58,1)	146 (51,4)	32 (60,4)	0,367
Nein	102 (27,7)	7 (22,6)	87 (30,6)	8 (15,1)	
Weiß nicht	3 (0,8)	0	1 (0,4)	2 (3,8)	
Fehlend	67 (18,2)	6 (19,4)	50 (17,6)	11 (20,8)	
GnRH-Analagon- FB^{3**}	n = 368	n = 31	n = 284	n = 53	
Ja	1 (0,3)	0	0	1 (1,9)	0,640
Nein	250 (67,9)	20 (64,5)	207 (72,9)	23 (43,4)	
Weiß nicht	27 (7,3)	2 (6,5)	14 (4,9)	11 (20,8)	
Fehlend	90 (24,5)	9 (29,0)	63 (22,2)	18 (34,0)	
Metastasen²					
Ja	8 (1,7)	2 (5,1)	6 (1,6)	0	0,177
Nein	463 (97,7)	37 (94,9)	357 (97,5)	69 (100,0)	
Fehlend	3 (0,6)	0	3 (0,8)	0	

Therapie und Follow Up-Status	Gesamt [n = 474]	Patienten BP+ [n = 39]	Patienten BP- [n = 366]	Patienten ohne BP Angabe [n = 69]	Vergleich BP+ / BP- p-Wert
Rezidiv²					
Ja	6 (1,3)	0	4 (1,1)	2 (2,9)	N.A.
Nein	465 (98,1)	39 (100)	359 (98,1)	67 (97,1)	
Fehlend	3 (0,6)	0	3 (0,8)	0	
¹ Klinikdaten ² Follow Up-Daten des OVR bzw. BZHL ³ EBisMa-Fragebogen-Daten (EBisMa-FB) * OVR 1.Jahr Follow Up-Angabe; BZHL: Klinikangabe ** Ausschließlich Fälle mit Antihormontherapie-Angabe im EbisMa-Fragebogen In die p-Wert Berechnung wurden die fehlenden Werte nicht einbezogen					

4.2.3 Bisphosphonattherapie und deren Einflussfaktoren

Von den Studienteilnehmerinnen mit Angabe zur Bisphosphonateinnahme (n = 405) bekamen 39 Frauen (9,6 %) ein Bisphosphonat. Es gaben 15 (38,5 %) der Frauen an, dass sie zum Befragungszeitpunkt ein Bisphosphonat bekommen hatten. Weitere 24 (61,5 %) der Frauen gaben an, dass sie schon mal ein Bisphosphonat bekommen hatten. Am häufigsten wurde ein Bisphosphonat von den Patientinnen des BZPI (15,9 %), gefolgt vom BZFL (15,1 %) angegeben. In der Gruppe der Frauen mit Bisphosphonateinnahme waren am seltensten Patientinnen aus dem BZHL (4,2 %) vertreten. Zoledronat wurde von 89,7 % der Frauen (n = 35) genannt. Als weiteres Bisphosphonat wurde von einer Befragten Ibandronat genannt.

Der am häufigsten erfasste Grund für die Einnahme war die Vorbeugung von Knochenmetastasen (n = 28, 89,7 %). Die Einnahme/Applikation des Bisphosphonats erfolgte in 69,2 % der Fälle nach der Entlassung aus dem Krankenhaus und wurde von 71,8 % der Frauen (n = 28) mit einem momentanen Therapieintervall von 6 Monaten angegeben. In 48,7 % der Fälle gab es im Laufe der Bisphosphonattherapie keine Änderung im Therapieintervall. Die Therapiedauer wurde von 23,1 % der Frauen mit 2 Jahren angegeben, bei 20,5 % ist das Therapieende noch offen (Tab. 7).

Tabelle 7: Bisphosphonattherapie (absolute und (relative) Häufigkeiten)

Bisphosphonattherapie (Fragebogenangaben)	BP+ [n=39]	Bisphosphonattherapie (Fragebogenangaben)	BP+ [n=39]
BP-Einnahme		BP-Therapieintervall, aktuell/zuletzt	
Einnahme momentan	15 (38,5)	Täglich	1 (2,6)
Einnahme bereits beendet	24 (61,5)	1mal pro Woche	1 (2,6)
Fehlend	0	alle 4 Wochen	2 (5,1)
BP-Therapiezeitpunkt		alle 6 Monate	28 (71,8)
Während der Krebsbehandlung	4 (10,3)	Anders	5 (12,8)
nach Klinikentlassung	27 (69,2)	Fehlend	2 (5,1)
Weiß nicht	1 (2,6)	BP-Therapieintervall, zu Beginn	
Fehlend	7 (17,9)	Keine Änderung	19 (48,7)
BP-Name		Täglich	0
Zoledronat	35 (89,7)	1mal pro Woche	0
Ibandronat	1 (2,6)	alle 4 Wochen	1 (2,6)
Weiß nicht	1 (2,6)	alle 6 Monate	1 (2,6)
Fehlend	2 (5,1)	Anders	2 (5,1)
BP-Grund für die Einnahme		Fehlend	16 (41,0)
Vorbeugend gegen Knochenmetastasen	28 (71,8)	Therapiedauer	
Behandlung von Knochenschmerzen	3 (7,7)	< 1 Jahr	3 (7,7)
Ein anderer Grund	2 (5,1)	1 Jahr	6 (15,4)
Weiß nicht	3 (7,7)	2 Jahre	9 (23,1)
Fehlend	3 (7,7)	Ende offen	8 (20,5)
BP-Darreichungsform		Fehlend	13 (33,3)
Tablette / Kapsel	3 (7,7)		
Infusion	33 (84,6)		
Fehlend	3 (7,7)		

BP = Bisphosphonat

Betrachtet man die Prävalenzen in den Untergruppen zeigt sich, dass die Bisphosphonate in den Gruppen T₂-T₄, N₊ sowie G₂-G₃ vermehrt eingesetzt werden (Tab. 8). Die multivariate Regressionsanalyse berücksichtigt 85,0 % aller befragten Patientinnen. Das Regressionsmodell erklärt rund 23 % der Varianz in der Variable Bisphosphonateinnahme und zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit ein Bisphosphonat zu bekommen für die Gruppe T₂-T₄ im Vergleich zur Gruppe T₁ signifikant höher ist. Das gleiche gilt für die Gruppe N₊ im Vergleich zur Gruppe N₀. Das Grading G₂-G₃, eine Mastektomie sowie eine Chemotherapie bleiben ausschließlich in der bivariaten Regressionsanalyse als signifikanter Einflussfaktor bestehen (Tab. 9).

Tabelle 8: Prävalenz der BP-Einnahme in Untergruppen

Merkmal		Anzahl BP+ Patienten pro Subgruppe	Prävalenz in % (95 % CI)
Gesamt		39 / 405	9,6 (6,8 - 12,5)
Alter	≤ 49 Jahre	7 / 76	9,2 (2,7 - 15,7)
	50 - 64 Jahre	19 / 172	11,0 (6,4 - 15,7)
	≥ 65 Jahre	13 / 157	8,3 (4,0 - 12,6)
T-Stadium	T1	10 / 256	3,9 (1,5 - 6,3)
	T2/T3/T4	27 / 138	19,6 (12,9 - 26,2)
	Tx	2 / 11	18,2 (-4,6 - 41,0)
N-Stadium	N0	14 / 283	4,9 (2,4 - 7,5)
	N+	23 / 107	21,5 (13,7 - 29,3)
	Nx	2 / 15	13,3 (-3,9 - 30,5)
Grading	G1	2 / 81	2,5 (-0,9 - 5,8)
	G2/G3	37 / 316	11,7 (8,2 - 15,3)
	Fehlend	0 / 8	0

Tabelle 9: Odds Ratios für die Einnahme eines Bisphosphonats aus der bivariaten und multivariaten binären logistischen Regression

Prädiktor	Bivariate Regressionsanalyse	Multivariate Regressionsanalyse
	Odds Ratio (95 % CI)	Odds Ratio (95 % CI)
Alter		
≤ 49 Jahre	1	1
50-64 Jahre	1,42 (0,54 - 3,71)	2,61 (0,90 - 7,60)
≥ 65 Jahre	1,03 (0,38 - 2,83)	1,59 (0,53 - 4,75)
T		
T1	1	1
T2/T3/T4	5,96 (2,79 - 12,74)	3,42 (1,44 - 8,12)
Tx	3,50 (0,39 - 31,23)	6,41 (0,49 - 83,56)
N		
N0	1	1
N+	5,16 (2,52 - 10,53)	2,51 (1,06 - 5,93)
Nx	3,20 (0,65 - 15,71)	3,33 (0,58 - 19,16)
Grading		
G1	1	1
G2/G3	5,13 (1,21 - 21,79)	2,57 (0,56 - 11,84)
Fehlend	0	0
Operation		
BET	1	1
Mastektomie	2,56 (1,24 - 5,26)	1,24 (0,54 - 2,81)
Fehlend	0	0
Chemotherapie		
Nein	1	1
Ja	4,62 (2,13 - 10,06)	1,62 (0,62 - 4,23)
Fehlend	0	0

4.3 Ergebnisse des registerbasierten Follow Ups

4.3.1 Gesamtüberleben

In der Nachbeobachtungsphase der EBisMa Kohorte ereigneten sich sieben Todesfälle (all-cause mortality, Abb. 6). Insgesamt sind fünf Patientinnen (1,6 % von 366 BP- Frauen) in der Gruppe ohne Bisphosphonateinnahme und keine der Frauen in der Gruppe mit Bisphosphonateinnahme verstorben. Bei zwei der sieben Todesfälle fehlte die Angabe zu einer möglichen Bisphosphonattherapie im EBisMa-Fragebogen. Die durchschnittliche Follow Up Zeit liegt bei 14,2 Monaten ($14,2 \pm 2,3$). Die kürzeste Follow Up Zeit sind 2 Monate und die längste 18 Monate.

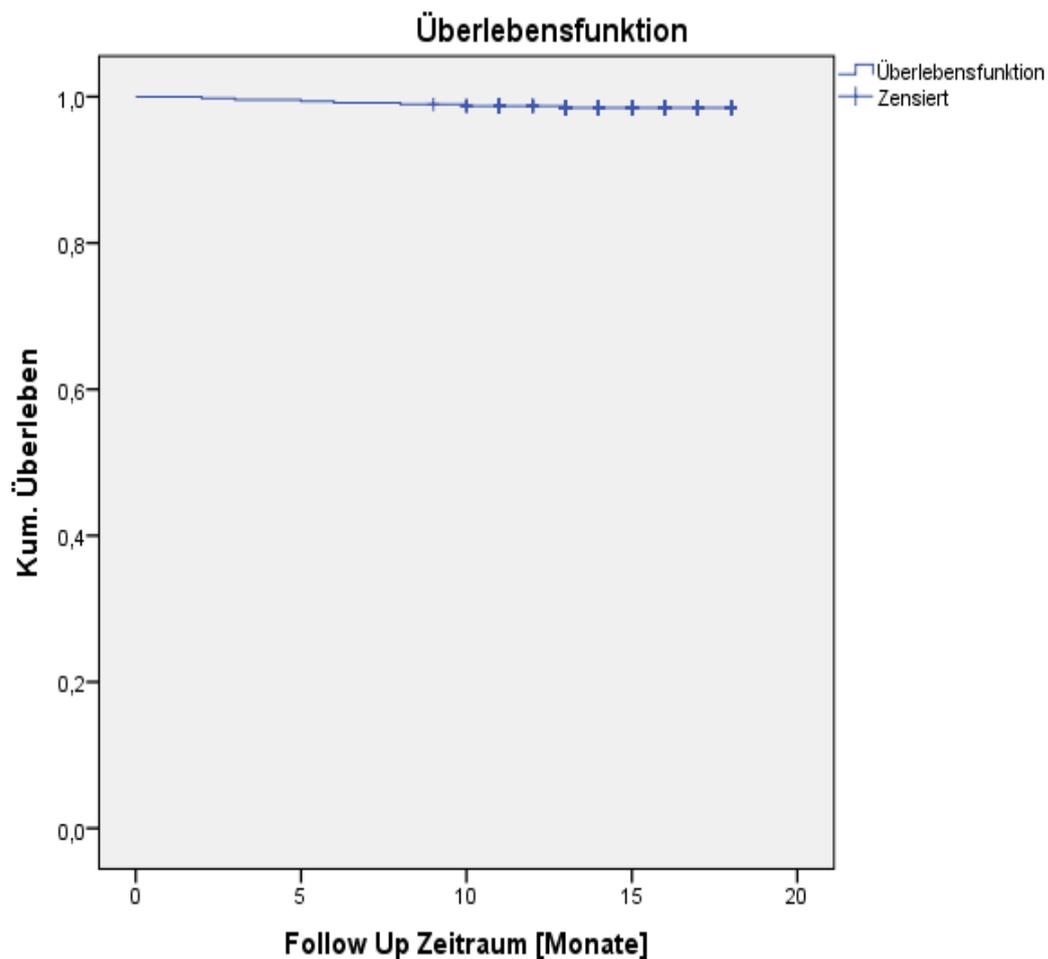


Abbildung 6: Überlebenskurve des Gesamtkollektivs

Die Kaplan-Meier Kurve ergibt, dass nach einem Jahr noch etwa 99,8 % am Leben waren. Der Altersdurchschnitt der zum Nachbeobachtungszeitpunkt noch lebenden EBisMa-Teilnehmerinnen liegt bei $60,6 \pm 9,8$ Jahren. Dahingegen liegt der Altersdurchschnitt der verstorbenen Teilnehmerinnen bei $64,6 \pm 5,4$ Jahre ($p = 0,506$).

4.3.2 Krankheitsfreies Überleben

Das DFS wurde auf Basis der Follow Up Angaben der Brustzentren ausgewertet. Die Follow Up Zeit betrug für die Teilnehmerinnen mit Diagnosedatum im Jahr 2009 ca. 3 Jahre und für die Frauen mit Diagnosejahr 2011 ca. 1 Jahr. Insgesamt traten nur 12 DFS-Ereignisse auf, die Analyse erfolgte daher nur deskriptiv. Es ist anhand der Tab. 10 zu erkennen, dass in der Gruppe BP+ häufiger Ereignisse auftraten [BP+ = 5,1 % und BP- = 2,8 % Tab. 10].

Tabelle 10: Kreuztabelle zum DFS (absolute und (relative) Häufigkeiten)

Bisphosphonateinnahme	DFS-Event (Metastasen oder Rezidiv bis 2012)	
	Nein	Ja
Nein	353 (97,2)	10 (2,8)
Ja	37 (94,9)	2 (5,1)

5 Diskussion

Das primäre Ziel der EBisMa-Studie war es, den adjuvanten Einsatz der Bisphosphonate beim primären Mammakarzinom zu untersuchen. Es sollten mögliche Unterschiede in den klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen sowie die Häufigkeit des Einsatzes der Bisphosphonate im Rahmen einer Querschnittsstudie erhoben und beschrieben werden. In einer zweiten Fragestellung wurde auf Basis einer registerbasierten Nachbeobachtung deskriptiv untersucht, ob die adjuvante Gabe von Bisphosphonaten einen Vorteil im Überleben (OS und DFS) zeigt.

5.1 Die EBisMa-Studienpopulation

Die Studie zeichnet sich durch eine insgesamt hohe Response-Rate aus (509/638 = 79,8 %). Die unterschiedlich hohe Response zwischen den Diagnosejahren 2009 und 2011 (2009 höher als 2011) lässt sich wie folgt erklären: Bei den Studienteilnehmerinnen mit Diagnosejahr 2011 handelt es sich um einen Erstkontakt durch das Brustzentrum Lübeck bzw. durch das OVR. Angeschrieben werden alle Patientinnen, die im Register erfasst sind. Bei den Patientinnen mit Diagnosejahr 2009 handelt es sich bereits um einen Zweitkontakt (3-Jahres Follow Up) durch die Brustzentren. Nach dem Erstkontakt wurden die Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt eine weitere Kontaktierung abgelehnt hatten, von den weiteren Kontaktaufnahmen ausgeschlossen und nur die Patientinnen mit zuvor erfolgter Teilnahme oder Einverständnis zur Kontaktaufnahme angeschrieben. Dies erklärt den höheren Anteil an Non-Respondern bei den Patientinnen mit Diagnosejahr 2011.

Wie bereits durch andere Versorgungsforschungsstudien gezeigt, haben eher Patientinnen mit lokal begrenzten Tumorstadien, eher etwas jüngere Patientinnen und solche mit höherer Schulbildung eine höhere Teilnahmebereitschaft [66-69]. Im Gegensatz hierzu liegt das mittlere Alter der EBisMa-Responder ca. zwei Jahre über dem der Non-Responder. Jedoch ist der Unterschied nicht statistisch signifikant – und bei den Respondern ohne Studienteilnahme liegt der Altersdurchschnitt ca. drei Jahre über dem der Responder. Es ist auffällig, dass alle der insgesamt sechs Frauen, die bei Diagnosestellung jünger als 32 Jahre

waren, nicht an der EBisMa-Studie teilgenommen haben. Den Ergebnissen aus anderen Versorgungsstudien [66, 69] entsprechend sind unter den EBisMa-Respondern vor allem T₁-Fälle vertreten. In den Gruppen der Non-Responder und Responder ohne Studienteilnahme kommen mehr Frauen mit den weiter fortgeschrittenen Tumorstadien T₄ und T₃-Stadien vor. Außerdem sind unter den Nichtteilnehmerinnen mehr Fälle mit einem N₂-Stadium vertreten. Da sich Non-Responder bzw. Responder ohne Studienteilnahme kaum in Bezug auf ihr Alter und ihre bekannten klinischen Charakteristika von den Respondern unterscheiden, wird die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse durch eine Teilnahmeverzerrung (Selection Bias) als gering eingeschätzt (Kap. 4.2.1)

Betrachtet man die Altersverteilung der in die EBisMa-Studie eingeschlossenen Teilnehmerinnen, so nimmt die Häufigkeit der unter 44-Jährigen bis zu der Altersgruppe der 65-69-Jährigen zu und ist danach wieder leicht abfallend (Kap. 4.2.2). Die Altersverteilung in der EBisMa-Stichprobe ist vergleichbar mit der Altersverteilung der brustkrebserkrankten Frauen in Deutschland (Kap. 2.1, Abb. 1), wenn auch das mittlere Erkrankungsalter im EBisMa-Kollektiv etwas unter dem in Deutschland liegt (Angabe als Median: 63 vs. 64 Jahre im Jahr 2009/2010) [1]. Für das EBisMa-Kollektiv ist aber zu bedenken, dass Patientinnen mit Fernmetastasen nicht eligibel waren. Dennoch entspricht die Verteilung der T-Stadien in der Studienpopulation in etwa der Verteilung in Gesamtdeutschland. Ausschließlich das T₄-Stadium ist in der EBisMa-Studienpopulation seltener vertreten, was evtl. durch den Ausschluss der fernmetastasierten Patientinnen bedingt ist [1]. Verglichen mit den Werten, die in der S3-Leitlinie genannt werden, ist auch die Häufigkeit der Her2-Neu positiven ($77/474 = 16,2\%$; Durchschnitt S3-Leitlinie = 15-25 %) und der Östrogen- und/oder Progesteron-positiven Tumore (ER+ = 81,4 %; PR+ = 72,5 %; Durchschnitt S3-Leitlinie = 70-80 %) in der befragten Stichprobe ähnlich hoch bzw. liegt nur leicht höher als es in einer repräsentativen deutschen Stichprobe zu erwarten wäre [18, 70, 71].

Die soziodemographischen Daten liegen ausschließlich für die Responder vor. Die Mehrzahl der Teilnehmerinnen befindet sich bereits in Altersrente ($212/474 = 44,7\%$) und auch mit anderen Versorgungsforschungsstudien vergleichbar [67, 70]. Auf Grund des etwas jüngeren Alters bei den Frauen unter Bisphosphonattherapie sind im Vergleich auch weniger Frauen unter

Bisphosphonattherapie in Altersrente [BP+ = 38,5 %; BP- = 44,0 %]. Dies entspricht den Ergebnissen einer Versorgungsforschungsstudie mit jüngeren Brustkrebspatientinnen [72]. Die meisten Teilnehmerinnen haben ein Hauptschulabschluss, gut vergleichbar mit Ergebnissen aus anderen Versorgungsforschungsstudien [67, 69]. Im Vergleich mit den Frauen ohne Bisphosphonattherapie haben ca. 5 % mehr Frauen unter Bisphosphonattherapie Abitur als Schulabschluss. Außerdem sind sie meist noch ganztags oder halbtags berufs-/erwerbstätig und keine der BP+ Frauen ist arbeitslos. Möglicherweise können diese Frauen sich eine Bisphosphonattherapie im off label Use finanziell eher leisten. Die Bisphosphonattherapien müssen bei nicht metastasierten Frauen ohne tumorinduzierte Osteoporose in der Regel privat bezahlt werden (Entscheidung der Krankenkasse). Das Originalprodukt zum Zoledronat der Firma Novartis® kostet auf Privat-Rezept pro Ampulle (4 mg/5 ml) ca. 368 €. Generika waren zum Zeitpunkt der Befragung für die Krebstherapie noch nicht zugelassen [73].

Die Angaben der Subgruppe, der Patientinnen die keine Angabe zu einer möglichen Bisphosphonattherapie machten (n = 69) wurden ebenfalls ermittelt. Dadurch kann ein Eindruck gewonnen werden, ob möglicherweise noch Patientinnen die nicht wissen, was ein Bisphosphonat ist, dieses aber bekommen in dieser Gruppe enthalten sind. Jedoch entsprechen die Charakteristika der Frauen ohne Angabe zur Bisphosphonattherapie eher denen ohne Bisphosphonateinnahme. Daher wird angenommen, dass die Anzahl der nicht angegebenen Bisphosphonattherapien gering ist.

Obwohl leichte Abweichungen vorliegen, kann das EBisMa-Studienkollektiv als eine repräsentative Stichprobe der in Deutschland erkrankten Brustkrebspatientinnen angesehen werden. Die Charakteristika der Responder und Non-Responder entsprechen den Ergebnissen aus anderen Versorgungsstudien [66-69] und auch der soziodemographische Hintergrund der teilnehmenden Frauen ist vergleichbar mit den Teilnehmerinnen anderer Versorgungsforschungsstudien [67, 69, 70].

5.2 Der adjuvante Einsatz der Bisphosphonate in der EBisMa-Studienpopulation

Die in der EBisMa-Studie erhobenen Daten zu einer möglichen Bisphosphonateinnahme erlauben es, einen Eindruck von der aktuellen Praxis des adjuvanten Einsatzes der Bisphosphonate beim primären Mammakarzinom in Schleswig-Holstein zu gewinnen. Unter einem „adjuvanten Einsatz“ wird in der EBisMa-Studie der Einsatz beim primären Mammakarzinom, ohne Knochenmetastasen, ohne tumortherapieinduzierte Hyperkalzämie und/oder ohne Osteoporose verstanden.

Insgesamt sind 474 Brustkrebspatientinnen in die EBisMa-Studie eingeschlossen, von denen mit gültiger Angabe zur Bisphosphonattherapie (n = 405) lediglich 9,6 % Patientinnen eine Bisphosphonattherapie berichten. Das Zoledronat (i.v. Applikation) wird am häufigsten angegeben (27/39 = 90 %). Die von den Teilnehmerinnen mit Abstand am häufigsten berichtete Indikation, ist die Vorbeugung von Knochenmetastasen (28/39 = 72 %).

Die momentan am meisten in der Diskussion stehenden Studienergebnisse sind die zum adjuvanten Einsatz des Zoledronats. Dieser wird in der ABCSG-12 Studie [7], sowie der ZO-FAST [11] und der AZURE Studie [8] untersucht. Es liegen ebenfalls verschiedene Ergebnisse aus klinischen Studien zum adjuvanten Einsatz von oralem Clodronat [50-52, 74] vor. Der adjuvante Einsatz von oralem Ibandronat wird in der GAIN-Studie [10] untersucht. Inzwischen wurden auch aus dieser Studie erste Ergebnisse des 3-Jahres Follow Ups publiziert [10]. Außerdem liegen Ergebnisse aus kleineren Studien zum adjuvanten Einsatz von Pamidronat beim primären Mammakarzinom vor [75, 76]). Die Ergebnisse aus weiteren Studien, z.B. der NATAN-Studie (Phase III Studie, post-neoadjuvante Therapie, Rekrutierungsende im Jahr 2009, > 600 Teilnehmerinnen [55]) oder der SUCCESS-A-Studie (Phase III Studie, adjuvante Therapie zwei versus fünf Jahre Zoledronat, Rekrutierungsende 2007, 3754 Teilnehmerinnen [54, 77]) werden noch erwartet.

5.2.1 Häufigster Wirkstoff: Das Bisphosphonat Zoledronat

In der EBisMa-Studie wird von den Patientinnen hauptsächlich das Zoledronat als Wirkstoff ihrer Bisphosphonattherapie genannt, wohingegen das Clodronat und

Pamidronat gar nicht erwähnt wurde. Das Ibandronat wird ausschließlich von einer Teilnehmerin berichtet.

Die Studien zum adjuvanten Einsatz von Clodronat fanden vor allem in den neunziger Jahren statt. Eine der ersten Studien, die Studie von Powles et al. [49, 74], begann 1989, als das Zoledronat noch keine Zulassung für den Einsatz zur Prävention von Skelettkomplikationen bei Knochenmetastasen des Mammakarzinoms hatte. Erst im Jahr 2001 bekam das Produkt Zometa® (Zoledronat) der Firma Novartis® die Zulassung für die oben genannte Indikation [78].

Die im Vergleich zu den anderen genannten Bisphosphonaten bessere Evidenzlage zum adjuvanten Einsatz von Zoledronat [7, 8, 11] könnte erklären, warum vor allem dieses Bisphosphonat von den Teilnehmerinnen angegeben wird. Die Ergebnisse aus den bisherigen Studien zeigen allerdings keinen eindeutigen Vorteil für den adjuvanten Einsatz von Zoledronat beim primären Mammakarzinom, aber es gibt erste Hinweise, dass möglicherweise ein Nutzen für bestimmte Patientengruppen besteht [79]. Dahingegen wird in der EBisMa-Studie ausschließlich von einer Teilnehmerin berichtet, dass sie Ibandronat oral zur Vorbeugung von Knochenmetastasen einnimmt. Dementsprechend deuten die Ergebnisse der EBisMa-Studie darauf hin, dass das Ibandronat in der heutigen Praxis fast gar nicht adjuvant eingesetzt wird. Leider konnte für diese Teilnehmerinnen nicht geprüft werden, ob sie an einer Studie zum adjuvanten Einsatz, wie z.B. die GAIN-Studie [10], teilgenommen hat. Auf Grund der geringen Studienzahl und somit der schlechten Evidenzgrundlage sind weitere Studien erforderlich um einen adjuvanten Einsatz von Ibandronat zu rechtfertigen. Auch die Evidenzgrundlage zum adjuvanten Einsatz von Clodronat [49-52] und Pamidronat [75, 76] und dessen positiven Nutzens beim primären Mammakarzinom ist als schlecht zu bezeichnen.

Ein weiterer wichtiger Grund für die vermehrte Angabe von Zoledronat in der EBisMa-Befragung ist darin zu sehen, dass es derzeit eines der potentesten Bisphosphonate auf dem Markt ist (Kap. 2.4) [48]. Ein zusätzlicher Vorteil von Zoledronat ist, dass es zum Teil alle sechs Monate *i.v.* appliziert wird und nicht wie das Clodronat täglich oral eingenommen werden muss. Dies erhöht die Compliance, da die tägliche Einnahme von Tabletten von vielen Patienten als

lästig empfunden wird. Außerdem ist die orale Einnahme von Bisphosphonaten häufig mit z.B. gastro-intestinalen Nebenwirkungen verbunden [38, 45]. In der NSABP-B34 Studie [52] wird berichtet, dass nach drei Jahren Medikationsphase nur noch 56 % der Clodronat-Gruppe (Placebo 60 %; $p = 0,004$) ihr Studienmedikament eingenommen haben. Vor allem in den ersten sechs Monaten haben im Vergleich mehr Studienteilnehmerinnen der Clodronat-Gruppe die Therapie abgebrochen. Dies wird von den Autoren mit einer erhöhten Anzahl von unerwünschten gastro-intestinalen Wirkungen (z.B. Magenbeschwerden, Diarrhoe) durch die gleichzeitig durchgeführte Chemotherapie begründet. Im weiteren Verlauf der Studie blieb dieser Unterschied in Höhe von 4 % bestehen [52]. Eine Studie zur Therapietreue bei Bisphosphonattherapie unter metastasierten Brustkrebspatientinnen zeigt, dass nach einer einjährigen Medikationsphase eine Bisphosphonattherapie häufig abgebrochen wird (45,6 % *p.o.* vs. 35,3 % *i.v.* $p = 0,002$) [80]. Insgesamt wurde nur von drei (3/39 = 7,7 %) EBisMa-Teilnehmerinnen eine orale Einnahme des Bisphosphonats berichtet. Dies lässt vermuten, dass die intravenöse Gabe von den Onkologen in Schleswig-Holstein bevorzugt wird. Des Weiteren ist das am häufigsten genannte Zoledronat ausschließlich als *i.v.* Applikation verfügbar.

Aus den genannten Gründen überrascht es nicht, dass bei dem in der EBisMa-Studie untersuchten Patientenkollektiv, mit dem Diagnosejahr 2009 und 2011, am häufigsten das neuere Zoledronat von den Patientinnen angegeben wurde.

5.2.2 Grund für die Bisphosphonateinnahme und Therapiedetails

Die Teilnehmerinnen unter Bisphosphonattherapie geben als häufigsten Grund für die Einnahme v.a. „Vorbeugung von Knochenmetastasen“, mit einer Nennung von 72 %, an. Dies ist durch die vorher festgelegten Ausschlusskriterien dieser Studie zu erklären, da Patientinnen mit Metastasen bei Erstdiagnose, sowie Frauen, die ein Bisphosphonat bereits zur Behandlung einer Osteoporose einnehmen, nicht in die Studie eingeschlossen worden sind. Durch die Ausschlusskriterien ist auch der geringe Anteil von 39 Patientinnen mit einer Bisphosphonateinnahme zu erklären. Es besteht keine Indikation für die Einnahme der Bisphosphonate beim primären Mammakarzinom außer für die Hyperkalzämie (off label Use). Somit wird die Therapie nur in seltenen Fällen von den Krankenkassen bezahlt. Ein weiterer Grund für die geringe Anwendung ist möglicherweise die Skepsis der

behandelnden Onkologen hinsichtlich der Wirksamkeit der Bisphosphonate in der nicht-metastasierten Situation, da die bisherigen Studienergebnisse keinen eindeutigen Vorteil für die adjuvante Therapie zeigen konnten. Im EBisMa-Fragebogen wird die Angabe zur Teilnahme an einer klinischen Studie nicht miterfasst. Im OVR sind diese Daten für das BZPI und HBZ erfasst. Insgesamt liegt von 24 der 39 Teilnehmerinnen unter Bisphosphonattherapie eine Angabe zur Studienteilnahme vor. Keine der 24 Teilnehmerinnen hat an einer klinischen Studie zum adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten teilgenommen (*Daten nicht dargestellt*). Dies zeigt, dass in dem EBisMa-Studienkollektiv die Mehrzahl der Bisphosphonattherapien individuell durch die behandelnden Onkologen veranlasst und durchgeführt wird.

Des Weiteren geben die EBisMa-Teilnehmerinnen häufig an, dass die Bisphosphonattherapie nach der Entlassung aus dem Krankenhaus begonnen wird. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass vor allem die niedergelassenen Onkologen/betreuenden Hausärzte und nicht die Klinikärzte eine Bisphosphonattherapie zur Vorbeugung von Knochenmetastasen einleiten. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Krebstherapie zum Teil auch ambulant im Krankenhaus, aber nach der Entlassung erfolgt.

Die Frauen geben fast ausschließlich ein Therapieintervall von sechs Monaten für die Bisphosphonatapplikation an. In den Studien zum adjuvanten Einsatz des Zoledronats wird in der ZO-FAST Studie [81] von Beginn an ein 6-monatiges Intervall gewählt und in der ABCSG-12 Studie [7] wird nach einer Initialdosis von 8 mg alle vier Wochen, ebenfalls alle sechs Monate 4 mg Zoledronat *i.v.* appliziert. Bei dem adjuvanten Einsatz ist vor allem eine Nutzen-Risiko-Abwägung für die Patientinnen wichtig. In der ABCSG-12 [7] und der ZO-FAST Studie [81] gibt es zwischen den Gruppen mit Zoledronat und der Gruppe ohne Zoledronat bzw. verspäteter Zoledronat-Einnahme keine Unterschiede in der Anzahl von unerwünschten Wirkungen. In der AZURE Studie [8] hingegen, in der das Zoledronat in verschiedenen Intervallen (drei bis vier Wochen für sechs Zyklen, alle drei Monate für sechs Zyklen, alle sechs Monate für fünf Zyklen) und für 14 Zyklen häufiger als alle sechs Monate gegeben wird, traten im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr unerwünschte dentale Wirkungen in der Zoledronat-Gruppe auf (Kiefernekrosen in ZOL-Gruppe $17/1686 = 1,1\%$; 95 % CI 0,6-1,7) [8, 38]. Allerdings zeigt eine Analyse zur Arzneimittelsicherheit der AZURE Studie [82],

dass das Zoledronat auch in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet werden kann, ohne dass vermehrt schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auftreten (Kontrolle 137/1675 = 8,2 % vs. ZOL 152/1665 = 9,1 %) [82]. Des Weiteren zeigt eine Toxizitäts-Analyse des Cochrane-Reviews, dass die meisten Studien zum frühen Brustkrebs gar keine bis zwei Fälle von Kiefernekrosen, eine der schweren unerwünschten Wirkungen der Bisphosphonate, berichten [38]. Auch die Metaanalyse von Valachis et al. zeigte, dass bei nur 25 von 4774 eingeschlossenen Patientinnen mit primären Mammakarzinom (0,52 %) Kiefernekrosen aufgetreten sind [58]. Ein 6-monatiges Intervall wird auch in der Leitlinie 2014 der AGO e.V. [13] empfohlen und stellt bei einem verringerten Risiko für unerwünschte Wirkungen eine gute Option für eine Therapie des primären Mammakarzinoms dar.

Das Therapieende ist zum Befragungszeitpunkt bei 20 % der EBisMa-Frauen unter Bisphosphonattherapie noch offen, d.h. die Therapie noch nicht beendet. Eine Therapiedauer von zwei Jahren geben 23 % der Frauen an. Aufgrund vieler fehlender Daten (13/39 = 33 %) ist die Aussagekraft der Angaben allerdings reduziert. Es ist anzunehmen, dass viele der Frauen den Zeitpunkt des Therapiebeginns nicht mehr erinnern und so keine Angabe zur Dauer der Therapie machen können. Vergleicht man die Angaben der EBisMa-Teilnehmerinnen mit den Studien zum adjuvanten Einsatz liegt die Dauer von zwei Jahren unter dem Medikationszeitraum der AZURE- (fünf Jahre) [8], ABCSG-12- (drei Jahre) [7] und ZO-FAST Studie (fünf Jahre) [81]. Dies erschwert einen Vergleich mit der Literatur vor allem in Bezug auf das OS der EBisMa-Teilnehmerinnen.

Die genannten Ergebnisse der EBisMa-Studie zeigen, dass auch in der Praxis die Bisphosphonate, vor allem Zoledronat, adjuvant zur Vorbeugung von Knochenmetastasen eingesetzt werden, obwohl keine Zulassung für diese Indikation besteht (off label Use). Die beschriebene unsichere Studienlage und auch die fehlenden Erkenntnisse zur optimalen Dosierung der Bisphosphonate, Länge des Therapieintervalls sowie zur Therapiedauer in der nicht-metastasierten Situation limitieren den Einsatz in der Praxis. Es wird deutlich, dass vor allem die Studien zum Zoledronat Beachtung in der Praxis finden und die Ergebnisse und Therapieschemata aus den Studien für den Einsatz am Patienten genutzt werden.

5.2.3 Bevorzugte Patientengruppen für den adjuvanten Einsatz

Im Vergleich der beiden Gruppen, BP+ und BP-, sind verschiedene statistisch signifikante Unterschiede erkennbar. Insgesamt fällt auf, dass das Tumorstadium der Frauen unter Bisphosphonattherapie fortgeschrittener ist als bei den Frauen ohne Bisphosphonattherapie. Das T-Stadium ist signifikant höher in der Bisphosphonat-Gruppe, es sind deutlich mehr Frauen mit einem T₂-Stadium vertreten (BP+ = 64,1 %; BP- = 25,4 %; p < 0,001). Der lokale Lymphknotenbefall und das Grading sind in der Bisphosphonat-Gruppe ebenfalls fortgeschrittener bzw. höher. Dementsprechend wurde in dieser Gruppe auch deutlich öfter eine Mastektomie durchgeführt (33,3 % vs. 16,7 %). Dies lässt vermuten, dass die Bisphosphonate in der Praxis vor allem Frauen mit schlechterer Prognose empfohlen werden. Ebenso zeigen die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionen, dass ein T₂-/T₃-/T₄- Stadium sowie ein positiver Lymphknotenbefall (N₊) als Prädiktoren bestehen bleiben. Der Einsatz bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium entspricht den Ergebnissen einer Subgruppenanalyse der Patientinnen mit Tumorstadium II/III die 2006 von Powles et al. [74] präsentiert wurden. Es zeigt sich, dass vor allem für diese Subgruppe bei Clodronateinnahme ein signifikanter Vorteil im Auftreten von Knochenmetastasen besteht (5-Jahres FU: HR = 0,592; 95 % CI = 0,398-0,882; p = 0,009) [74]. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass diese Frauen mit ungünstiger Prognose einer neuen, noch nicht gesicherten Therapie häufiger zustimmen als Frauen mit einer besseren Prognose.

Im Vergleich mit den drei großen Studien zum adjuvanten Einsatz von Zoledronat zeigt vor allem das Patientenkollektiv der AZURE Studie [8], in die hauptsächlich T₂ und N₁₋₃ Fälle miteingeschlossen waren, eine ähnliche Verteilung wie das EBisMa-Kollektiv. In den Patientenkollektiven der ZO-FAST Studie [81] und ABCSG-12 Studie [7] waren mehr T₀-T₁ und N₀-Fälle und damit prognostisch günstigere Fälle vertreten.

Die Ergebnisse verschiedener Studien deuten darauf hin, dass v.a. postmenopausale Frauen bzw. Frauen mit niedrigem Östrogenspiegel unter Bisphosphonattherapie einen Vorteil im Krankheitsfreien Überleben haben (Cochrane-Review AZURE+ABCSG-12 Daten: RR 0,75; 95 % CI 0,59-0,95; Yan et al. fünf eingeschlossene Studien: pooled RR = 0,763, 95 % CI 0,658 – 0,884, p

< 0,001) [38, 79, 83]. In die ZO-FAST Studie, die ebenfalls einen Vorteil im krankheitsfreien Überleben zeigte (sofortige Zoledronatgabe: HR = 0,66, 95 % CI = 0,44-0,97, log rank p = 0,0375), wurden ausschließlich postmenopausale Frauen eingeschlossen [11]. Die AZURE Studie [8], für die post- und prämenopausale Patientinnen rekrutiert worden waren, zeigte keinen Vorteil für eine Zoledronatgabe. Jedoch wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt bei der das DFS der Frauen, die mehr als fünf Jahren nach der Menopause waren mit dem invasive-DFS der restlichen Frauen verglichen wurde. Hier konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe der postmenopausalen Frauen ein signifikant höheres DFS vorlag (78,2 % Zoledronat-Gruppe, 71,0 % Kontrollgruppe, HR = 0,75; 95 % CI = 0,59-0,96; p = 0,02) [8]. Die Studienteilnehmerinnen der ABCSG-12 Studie [7] waren ausschließlich prämenopausal, jedoch wurden alle Patientinnen mit dem GnRH-Analogon Goserelin therapiert [7]. Das Goserelin führt zu einer Absenkung des Serumöstradiolspiegels und verhindert so das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren [84]. In der Bisphosphonat-Gruppe der EBisMa-Studie sind vor allem postmenopausale Frauen vertreten. Was auf die günstigen Erkenntnisse für diese Patientengruppe zurückzuführen sein könnte. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass das EBisMa-Kollektiv zu 84 % aus postmenopausalen Frauen besteht und ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der BP+ und der BP- Gruppe nicht zu erkennen ist. Eine Limitation im Vergleich der unterschiedlichen Studien liegt darin, dass keine einheitliche Definition von postmenopausal vorliegt. Es wurde in der ZO-FAST Studie [11] eine Einteilung in die „recently“ und „established“ menopausal vorgenommen. Als kürzlich in der Menopause („recently menopausal“) wurden dabei alle Patientinnen eingestuft, die erst nach der Brustkrebsdiagnose, aber vor der Randomisierung bei Studieneinschluss in die Menopause kamen [11]. In der AZURE Studie [8] wurden Frauen als postmenopausal eingestuft, wenn ihre Menopause mehr als fünf Jahre zurücklag. Auch in der EBisMa-Studie wurde eine eigene Definition gewählt, da Klinikangaben nicht zur Verfügung stehen. Wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben, wurden Frauen, deren Periode mehr als ein Jahr zurückliegt, als postmenopausal eingestuft. Durch die unterschiedlichen Einstufungen kann letztlich keine eindeutige Aussage über die Vorteile für „postmenopausale“ Frauen gemacht werden.

Ein weiterer Faktor für einen positiven Effekt ist möglicherweise das Alter der Patientinnen. In der ABCSG-12 Studie [7] konnte für das Auftreten eines DFS-Events ein statistisch signifikanter Vorteil nur für Patientinnen älter als 40 Jahre im Vergleich zu den jüngeren Frauen gezeigt werden (< 40 Jahre: HR = 0,94; 95 % CI = 0,57-1,56; >40 Jahre HR = 0,58; 95 % CI = 0,40-0,83). Auch die NSABP-B34 Studie [52] zeigte im knochenmetastasenfreien Intervall ausschließlich einen Vorteil für Patientinnen älter als 50 Jahre (HR = 0,62; 95 % CI = 0,40-0,95; p = 0,027). Die Ergebnisse der EBisMa-Befragung zeigen, dass mit 13,5 % der Anteil der Frauen mit einer Bisphosphonattherapie in der Gruppe der Frauen jünger als 44 Jahre am höchsten ist. Gefolgt von der Altersgruppe der 55-59 Jährigen von denen 13,2 % eine Bisphosphonattherapie angeben. Die häufige Angabe einer Bisphosphonattherapie in der Altersgruppe der Patientinnen die jünger als 44 Jahre sind steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der NSABP-B34 Studie [52]. Von den zehn EBisMa-Teilnehmerinnen, die jünger als 40 Jahre sind, nannten 18,2 % ein Bisphosphonat (*Daten nicht dargestellt*). Es wurde nicht erwartet, dass die Frauen der EBisMa BP+ Gruppe im Durchschnitt zwei Jahre jünger sind als die EBisMa-Teilnehmerinnen ohne Bisphosphonateinnahme (Kap. 4.2.2, Tab. 4), da die Ergebnisse der ABCSG-12 Studie [7] und der AZURE Studie [8] eher auf einen Vorteil für ältere und postmenopausale Patientinnen hinweisen. Es ist aufgrund der geringen Fallzahlen in der vorliegenden Studie allerdings schwierig eindeutige Schlüsse aus den Ergebnissen zu ziehen. Die multivariate Regressionsanalyse zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit der Bisphosphonateinnahme in der Gruppe der Patientinnen 50-64 Jahre gegenüber den Frauen jünger als 49 Jahre erhöht ist, jedoch nicht signifikant (OR = 2,61; 95 % CI 0,90 - 7,60).

Die BP+ Gruppe ist wie oben beschrieben in ihren klinischen Merkmalen vor allem mit dem Kollektiv der AZURE Studie [8] vergleichbar, welche insgesamt keinen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben zeigen konnte, jedoch Vorteile für die postmenopausalen Frauen aufzeigen konnte. Da auch in der BP+ Gruppe der EBisMa-Studie hauptsächlich postmenopausale Frauen vertreten sind, ist es denkbar, dass auch für diese Frauen ein Vorteil im knochenmetastasenfreien Überleben bestehen könnte.

5.2.4 Adjuvante Bisphosphonattherapie in Kombination mit Standardtherapien

In dieser Studie zeigt sich zwischen den beiden Gruppen, BP+ und BP-, ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Chemotherapie (CT). In der BP+ Gruppe wurde von deutlich mehr Patientinnen eine Chemotherapie berichtet (BP+ CT = 76,9 %; T₂ = 64,1 %; N₁ = 38,5 %; Alter 58,3 ± 10,5 Jahre vs. BP-CT = 39,3 %; T₁ = 67,2 %; N₀ = 73,5; Alter 60,1 ± 9,8 Jahre). Es ist zu beachten, dass eine durchgeführte Chemotherapie ausschließlich in der bivariaten und nicht in der multivariaten Regressionsanalyse als signifikanter Einflussfaktor bestehen bleibt. Verschiedene Studien an Brustkrebs-Zellkulturen untersuchten einen synergistischen Effekt bei der additiven Gabe eines Bisphosphonats zur Chemotherapie [85, 86]. Es konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige bzw. zeitlich versetzte Gabe eines N-haltigen Bisphosphonats (z.B. Zoledronat) eine Erhöhung der Apoptose-Rate verursacht. Dies konnte in der von Neville-Webbe et al. [86] veröffentlichten Studie an Östrogen-abhängigen und -unabhängigen Brustkrebs-Zellen gezeigt werden. Für das Clodronat hingegen – ein nicht-N-haltiges Bisphosphonat – konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden [86]. Eine weitere Phase-II-Studie mit 120 prä- und postmenopausalen Frauen untersuchte unter anderem den Effekt von Zoledronat in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie auf das DFS und OS [87]. Es konnte für die Gesamtpopulation kein Vorteil im DFS (p = 0,92) und OS (p = 0,92) gezeigt werden. Ausschließlich die Subgruppe der ER-negativen Patientinnen zeigte ein signifikanten Vorteil im Auftreten eines Rezidivs und Tod (DFS: HR = 0,361, 95 % CI = 0,148-0,880; OS: HR = 0,375, 95 % CI = 0,143-0,985) [87]. In einer retrospektiven Auswertung der Subgruppe von 205 Frauen aus der AZURE Studie [88], die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit oder ohne Zoledronat behandelt wurden (Chemotherapie + Zoledronat n = 94; CT n = 101) konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Tumorgroße zwischen den beiden Behandlungsgruppen gezeigt werden. In der Gruppe, die ausschließlich Chemotherapie erhielten, lag der RITS (residual invasive tumor size) -Mittelwert in multivariaten Analysen bei 27,4 mm und der Wert für die Gruppe, die Chemotherapie plus Zoledronat erhielten, bei 15,5 mm (95 % CI = 3,5-20,4 mm; p = 0,0059). Das Alter und der Menopausenstatus waren in beiden Gruppen ähnlich [88].

Außerdem könnte das Risiko für eine durch die Chemotherapie bedingte Abnahme der Knochendichte und somit für eine tumorthera­pieinduzierte Osteoporose gesenkt werden. Dies wurde unter anderem in einer Studie in der 101 Brustkrebspatientinnen über ein Jahr mit Zoledronat oder Placebo behandelt wurden gezeigt [89]. Hier nahm die Knochendichte in der Placebo-Gruppe signifikant ab (Lendenwirbelsäulen BMD 52 Wochen = -4,39) und blieb in der Zoledronat-Gruppe nahe zu konstant (Lendenwirbelsäulen BMD 52 Wochen = -0,6) [89]. Aus den Patientenangaben der EBisMa-Befragung ist nicht erkenntlich, ob die Bisphosphonattherapie gleichzeitig mit oder zeitlich versetzt zu der Chemotherapie durchgeführt wurde. Außerdem weisen die Patientinnen mit Bisphosphonattherapie ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf, sodass dies möglicherweise der Grund für die vermehrte Angabe einer Chemotherapie ist.

In dem EBisMa-Fragebogen wurde außerdem nach einer möglichen Antihormontherapie mit einem Aromatasehemmer und/oder einem GnRH-Analogen gefragt. Es sollte untersucht werden, ob möglicherweise Frauen mit einer Aromatasehemmertherapie häufiger ein Bisphosphonat bekommen. Die Einnahme eines Aromatasehemmers ist, ähnlich wie die Chemotherapie, häufig mit einem erhöhten Risiko für eine tumorthera­pieinduzierte Osteoporose sowie einer erhöhten Anzahl an Frakturen verbunden. Die Abnahme der Knochendichte und des T-Scores ist bei der Aromatasehemmereinnahme höher als bei einer Tamoxifen Anwendung (aromatase inhibitor-induced bone loss, AIBL) [33, 90]. Es könnte ein Vorteil für diese Patientinnen sein, ein Bisphosphonat bereits von Beginn an als begleitende Therapie einzunehmen. In der E-ZO-FAST [36] und der ZO-FAST Studie [37] wurde die Änderung des Lendenwirbel-BMD bei einer Einnahme von Letrozol mit einer sofortigen Zoledronatgabe gegenüber einer verspäteten Zoledronatgabe untersucht. Es konnte ein Vorteil im Knochendichteverlust der Wirbelsäule und der Hüfte für die sofortige Zoledronateinnahme nach 12 Monaten gezeigt werden (E-ZO-FAST: sofortige ZOL-Gabe LS BMD Änderung = +2,72; verspätete ZOL-Gabe LS BMD Änderung = -2,71 %; ZO-FAST: sofortige ZOL-Gabe LS BMD Änderung = +2,1 %; verspätete ZOL-Gabe LS BMD Änderung = -3,5 %) [36, 37]. Eine ABCSG Substudie zur Knochendichte bei prämenopausalen Patientinnen zeigte, dass bei einer begleitenden Zoledronatgabe die Knochendichte unabhängig von der jeweiligen endokrinen Therapie (Aromatasehemmer oder Tamoxifen) konstant

bleibt ($p < 0,0001$ verglichen mit alleiniger endokriner Therapie) [90]. Nach fünf Jahren kam es bei gleichzeitiger Zoledronateinnahme sogar zu einer Zunahme der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und im Trochanter (+4,0 %, $p = 0,022$; +3,9 %, $p = 0,073$) [35]. Die Gruppen ohne Zoledronatgabe zeigten eine deutliche Abnahme der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und im Trochanter, die auch nach fünf Jahren noch unter den Ausgangswerten lagen (-6,3 %, $p = 0,001$; -4,1 %, $p = 0,058$) [35].

Eine Klinische Phase II Studie, die FemZone-Studie [91], untersuchte das Ansprechen des Tumors von postmenopausalen Brustkrebspatientinnen ohne Metastasen auf eine alleinige neoadjuvante Hormontherapie mit dem AI Letrozol bzw. in Kombination mit Zoledronat [91]. Es konnte eine Tendenz gezeigt werden, dass die Tumorgöße in der Gruppe mit Zoledronatgabe stärker abgenommen hat (Ansprechrate in der Letrozol-Gruppe 54,5 % und in der Letrozol plus Zoledronat Gruppe 69,2 %, $p = 0,106$ [91]).

Nicht nur die oben beschriebene potentielle direkte Antitumorwirkung, sondern ein gleichzeitiges Verhindern des Knochendichteverlustes könnten Vorteile für Patientinnen mit einer endokrinen Therapie sein [90]. Vor allem das Risiko für eine tumortherapieinduzierte Osteoporose und das Langzeit-Risiko für Frakturen wird, wie aus den genannten Ergebnissen erkenntlich, gesenkt. Es gab jedoch zwischen der EBisMa BP+ Gruppe und der BP- Gruppe bei den Angaben zu einer möglichen Aromatasehemmertherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Auch in den Angaben zum Auftreten einer manifesten Osteoporose bzw. zu einem erhöhten Risiko für eine Osteoporose konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden (siehe Abb. 5). Das bei der manifesten Osteoporose kein signifikanter Unterschied vorliegt, ist auch dadurch bedingt, dass Frauen, welche ein Bisphosphonat zur Behandlung einer Osteoporose anwenden, von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (25 Patientinnen). Jedoch konnte gezeigt werden, dass den Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine Osteoporose nicht häufiger ein Bisphosphonat zu adjuvanten Therapie empfohlen wird. Obwohl auch hier ein Knochendichte erhöhender Effekt und eine mögliche direkte Antitumorwirkung ein Vorteil für die betroffenen Studienteilnehmerinnen sein könnte. Die E-ZO-FAST Studie [36] zeigte den positiven Effekt in der prozentualen Änderung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule bei einer gleichzeitigen Zoledronatgabe besonders bei den

perimenopausalen Frauen (perimenopausal: LS BMD = 6,78 %, $p < 0,0001$; gesichert postmenopausal LS BMD = 5,17 %, $p < 0,0001$) [36]. Das EBisMa-Kollektiv besteht hauptsächlich aus postmenopausalen Frauen, dies könnte eine mögliche Erklärung für die mangelnde Anwendung sein. Außerdem zeigte eine Metaanalyse von Valachis et al., in der Phase II und III Studien zum adjuvanten Einsatz von Zoledronat beim primären Mammakarzinom eingeschlossen waren, dass die Anzahl an Frakturen unter Zoledronatgabe signifikant sinkt (OR = 0,78, 95 % CI 0,63 – 0,96, $p = 0,02$) [58]. In der aktuellen Leitlinie der AGO e.V. aus dem März 2014 [13] wird unterschieden zwischen der adjuvanten Therapie mit Bisphosphonaten zur Verbesserung des Überlebens und der Prävention einer Osteoporose [13]. Es werden hier Therapieempfehlungen für Patientinnen ohne spezielle Risiken und/oder Frakturen gegeben. Es wurden Schwellenwerte der T-Werte (Ergebnis der Knochendichtemessung) für eine medikamentöse Behandlung in Abhängigkeit vom Geschlecht und dem Lebensalter festgelegt [13]. Jedoch wurde in den letzten Jahren vor allem eine mögliche direkte Antitumorwirkung der Bisphosphonate diskutiert und der zusätzliche Vorteil durch den Knochendichte erhöhenden Effekt weniger berücksichtigt. Die Ergebnisse zeigen auch, dass mit Zoledronat- bzw. Ibandronat-Einnahme es zu keiner Abnahme des Risikos für eine Osteoporose kommt (Kap. 4.2.2, kein Unterschied im Zeitpunkt der Diagnose; Vor der Krebserkrankung vs. nach der Krebserkrankung). Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass die Dauer der Bisphosphonattherapie im Studienkollektiv relativ kurz ist und dass nicht erfasst wurde, ob die Bisphosphonattherapie, vor oder nach der Diagnose für ein erhöhtes Risiko einer Osteoporose, begonnen wurde.

Außerdem sollte untersucht werden, ob eine aus der ABCSG-12 Studie [7] als vorteilhafte bekannte Kombination aus einem GnRH-Analogen (Goserelin) und einem Bisphosphonat [7] in die Praxis übernommen wurde. Limitiert wird diese Untersuchung durch zwei Faktoren. Erstens dadurch, dass ein GnRH-Analogen von nur einer Studienteilnehmerinnen berichtet wurde. Möglicherweise wird von den verschreibenden Onkologen kein Vorteil in dieser Kombination gesehen. Zweitens durch die Tatsache, dass von den EBisMa-Teilnehmerinnen insgesamt nur 3,4 % als prämenopausal und 2,7 % als perimenopausal eingestuft wurden. Die GnRH-Analoga hingegen werden in der endokrinen Therapie ausschließlich für prä- und perimenopausale Frauen empfohlen [27].

Für eine optimale Versorgung der Brustkrebspatientinnen ist auch der Effekt anderer Therapien auf die Wirkung der Bisphosphonate bzw. der Effekt der Bisphosphonate auf Standardtherapien von großer Bedeutung. Die Ergebnisse der EBisMa-Studie deuten darauf hin, dass der vermutete synergistische Effekt einer gleichzeitigen Chemotherapie in der Praxis bereits bekannt ist. Jedoch scheint es, dass der mögliche positive Effekt der begleitenden Bisphosphonateinnahme bei einer Antihormontherapie in der Praxis nicht als Vorteil für diese Patientengruppe gesehen wird. In dem Bereich der Effekte der unterschiedlichen Standardtherapien auf eine Bisphosphonattherapie bzw. umgekehrt sind weitere, kontrollierte Studien notwendig um eindeutige Vorteile oder auch Nachteile einer Therapiekombination für diese Patientengruppen zu bestätigen.

5.3 Overall Survival und Disease Free Survival in der EBisMa-Studienpopulation

Insgesamt sind sieben von 474 Teilnehmerinnen innerhalb der EBisMa Follow Up-Zeit verstorben. Aufgrund der geringen Fallzahl und der Tatsache, dass keine der Frauen unter Bisphosphonattherapie verstorben ist, konnte keine Überlebenszeitanalyse differenziert nach Bisphosphonattherapie durchgeführt werden.

In Deutschland liegt die relative 5-Jahres Überlebensrate von Frauen mit Brustkrebs aktuell bei 87 % [1]. Die Nachbeobachtungszeit der EBisMa-Studie liegt mit 14,2 Monaten deutlich unter 5 Jahren, da im Rahmen des Promotionsprojektes EBisMa eine längere Nachbeobachtungszeit nicht umgesetzt werden konnte. Dies erklärt u.a. die geringe Fallzahl an Todesfällen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus den Studien zum adjuvanten Einsatz der Bisphosphonate keinen Vorteil im Overall Survival [7, 8, 10, 11, 49, 51, 52, 75, 76]. Ausschließlich die Studie von Diel et al. zum Einsatz von Clodronat zeigt einen Vorteil im Overall Survival für die Clodronat-Gruppe (Todesfälle Clodronatgruppe 4 % vs. Kontrollgruppe 15 %; $p = 0,001$) [9]. Im Jahr 2013 wurden aktuelle Metaanalysen zum adjuvanten Einsatz von Zoledronat veröffentlicht. Eine Analyse in der fünf Studien (ABCSG-12 [7], E-ZO-FAST [36], Z-FAST [92], ZO-FAST [11],

AZURE [8]) eingeschlossen wurden konnte kein signifikanter Vorteil im OS für die adjuvante Therapie mit Zoledronat gezeigt werden (pooled RR = 0,900, 95 % CI 0,608 – 1,334, p = 0,601) [79]. Zwei weitere Metaanalyse in die sechs Studien bzw. insgesamt fünf Studien zum OS eingeschlossen waren, zeigten hingegen einen Vorteil im OS (Valachis et.al fünf Studien HR Daten zum OS: HR = 0,81, 95 % CI 0,70 – 0,94, p = 0,007 [58]; He et.al acht Studien OS: RR = 0,86, 95 % CI 0,75 – 0,99, p = 0.003 [93]).

Im Rahmen des Promotionsprojektes EBisMa konnte eine erneute Aussendung eines Fragebogens zum Fernmetastasen- und Rezidiv-Status nicht durchgeführt werden. Daher werden zur Analyse des krankheitsfreien Überlebens - DFS - der Patientinnen die Daten des Follow Ups der Brustzentren aus dem Jahr 2012 genutzt. Die Fallzahl in Bezug auf DFS-Events ist mit 12 Ereignissen gering, da auch hier ein Follow Up von einem Jahr bzw. drei Jahren sehr kurz ist. Auch in der ABCSG-12 Studie [7] traten aufgrund der guten Prognose der teilnehmenden Patientinnen nur wenige DFS-Ereignisse innerhalb von vier Jahren auf (60-Monats FU = 186 vs. 48-Monats FU = 137; 36 % mehr). Aus den deskriptiven Analysen zum DFS der EBisMa-Teilnehmerinnen (Tab. 10) ist zu erkennen, dass im Verhältnis zu den Patientinnen ohne BP-Einnahme mehr Patientinnen mit einer BP-Einnahme (zwei Fälle mit Zoledronat) ein Rezidiv oder Fernmetastasen entwickeln. Es wurde orientierend eine explorative Cox Regression durchgeführt in der ein nicht signifikantes, höheres Risiko für die BP+ Gruppe ermittelt wurde (*Daten nicht dargestellt, aufgrund der durch die Fallzahl bedingten geringen Aussagekraft*).

Die Ergebnisse aus den bereits erwähnten Klinischen Studien zum DFS und OS bei einer begleitenden, adjuvanten Bisphosphonattherapie zeigen hingegen z.T. einen Vorteil im DFS. In der ABCSG-12 Studie [7], eine randomisierte kontrollierte Studie, werden über drei Jahre hinweg 1803 prämenopausale Brustkrebs-Patientinnen mit dem GnRH-Analagon Goserelin in Kombination mit Tamoxifen (TAM) oder Anastrozol mit oder ohne Zoledronat behandelt. Alle Patientinnen hatten ein Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom im Stadium I-II. Die Ergebnisse der ABCSG-12 Studie [7] zeigen im Gegensatz zu den DFS-Ergebnissen der EBisMa-Studie, dass nach einem medianen Follow Up nach fast vier Jahren signifikant mehr Frauen mit Zoledronatgabe krankheitsfrei waren (DFS von 94,0 % in der Tamoxifen + Zoledronat oder Anastrozol + Zoledronat Gruppe;

DFS von 90,8 % in der Tamoxifen oder Anastrozol-Gruppe; $p = 0,01$) [7]. Im Juli 2011 wurden die Ergebnisse des medianen Follow Up nach ca. fünf Jahren veröffentlicht. In den neu veröffentlichten Follow Up-Daten traten 49 Ereignisse mehr auf als nach vier Jahren (s.o.). Auch nach fünf Jahren konnte eine statistisch signifikante Erhöhung des krankheitsfreien Überlebens in der Gruppe der Patientinnen, die Zoledronat erhielten, gezeigt werden (DFS von 92 % bei Tamoxifen + Zoledronat oder Anastrozol + Zoledronat Gruppe, 88 % in der Anastrozol- oder Tamoxifen-Gruppe; HR = 0,68; 95 % CI = 0,51 - 0,91) [7]. Eine weitere Studie zum Einsatz von Zoledronat ist die ZO-FAST Studie [81]. In dieser randomisierten kontrollierten Studie werden 1065 postmenopausale Frauen in einer adjuvanten Therapie mit dem Aromatasehemmer Letrozol und entweder von Beginn an oder bei Abnahme der Knochendichte mit Zoledronat über fünf Jahre behandelt. Die Patientinnen hatten ein Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom im Tumorstadium I-IIIa. Auch die Ergebnisse der ZO-Fast Studie konnten ein 34 prozentiges geringeres relatives Risiko für ein DFS-Event für die Gruppe mit sofortiger Zoledronatgabe im Vergleich zur Gruppe mit verzögerter Zoledronatgabe im 5-Jahres Follow Up nachweisen (HR = 0,66; 95 % CI = 0,44 - 0,97) [11]. Eine Ausnahme von den positiven Ergebnissen stellt wie bereits erwähnt die randomisierte kontrollierte AZURE Studie dar. Die Ergebnisse wurden 2011 veröffentlicht. Es erhielten 3360 Patientinnen mit einem Mammakarzinom Stadium II-III und mit axillärem Lymphknotenbefall eine (neo)adjuvante Standardtherapie (Chemotherapie und/oder Hormontherapie) mit oder ohne zusätzlicher Zoledronatgabe über fünf Jahre hinweg. Der Menopausenstatus und der Östrogenspiegel wurden bei diesem Patientenkollektiv nicht berücksichtigt. Hier wurde nach fünf Jahren je ein DFS von 77 % in der Gruppe mit und der Gruppe ohne Zoledronatgabe gezeigt (HR = 0,98; 95 % CI = 0,85 - 1,13; $p = 0,79$) [8]. Allerdings konnte für die Subgruppe der gesichert postmenopausalen Patientinnen ein Vorteil im DFS (78,2 % Zoledronat-Gruppe, 71,0 % Kontrollgruppe, HR = 0,75; 95 % CI = 0,59 - 0,96; $p = 0,02$) gezeigt werden (s. Kapitel 5.2.3) [8].

Die Mehrheit der Studien zur adjuvanten Therapie mit Clodronat [49, 51, 52] konnte keinen bestimmten Vorteil in der Anzahl bzw. in der Zeit bis zum Auftreten von Knochenmetastasen zeigen. Ausschließlich die in Heidelberg durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie von Diel et al. [9] zeigte einen signifikanten

Vorteil in der Inzidenz von Knochenmetastasen (12 (8 %) vs. 25 (17 %); $p = 0,003$) und dem knochenmetastasenfreien Überleben ($p < 0,001$) im Vergleich zum Standard Follow Up (Kontrollgruppe) für die Clodronat-Gruppe nach einer Follow Up Zeit von 36 Monaten. In den vier genannten Studien [9, 49, 52, 94] zum adjuvanten Einsatz von Clodronat wurde es in einer Dosierung von 1600 mg pro Tag über einen Zeitraum von zwei Jahren [9, 49] bzw. drei Jahren [52, 94] gegeben. Die Studie von Powles et al. [49] konnte einen Vorteil im Auftreten von Knochenmetastasen und im knochenmetastasenfreien Überleben nur für die 2-jährige Medikationsphase zeigen (HR = 0,44; 95 % CI = 0,22 - 0,86; $p = 0,016$). Zu der Studie von Powles et al. existieren zwei verschiedene Publikationen mit widersprüchlichen Ergebnissen des 5-Jahres Follow Ups. In den im Jahr 2002 veröffentlichten Ergebnissen konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Knochenmetastasen während der Follow Up Periode nachgewiesen werden (HR = 0,77; 95 % CI = 0,56 - 1,08; $p = 0,127$) [49]. Die Publikation aus dem Jahr 2006 [74] zeigt hingegen einen Vorteil im Auftreten von Knochenmetastasen nicht nur für die 2-jährige Medikationsphase (HR = 0,55; 95 % CI = 0,31 - 0,95; $p = 0,031$) sondern zusätzlich für die 5-Jahres Follow Up Periode (HR = 0,69; 95 % CI = 0,48 - 0,99; $p = 0,043$) [74]. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Angaben zum Auftreten von Knochenmetastasen in der Clodronat- und der Placebo Gruppe lässt sich in den Publikationen nicht finden. Die in Finnland durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie von Saarto et al. [51, 94] zeigt im 5-Jahres- und im 10-Jahres-DFS sogar einen Nachteil für die Clodronat-Gruppe (5-Jahres DFS: Clodronat 56 % vs. Kontrolle 71 %, $p = 0,007$; 10-Jahres DFS: Clodronat 45 % vs. Kontrolle 58 %, $p = 0,01$) [51, 94]. Im zehn Jahres Follow Up [51] konnte ausschließlich für die Subgruppe der ER-positiven, postmenopausalen Patientinnen kein negativer Effekt von Clodronat auf das DFS gezeigt werden (DFS = 56 % in beiden Gruppen) [51]. Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse vor allem für ER-negative Tumore ein signifikant schlechteres Ergebnis im DFS für die Clodronat-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Standardtherapie (25 % vs. 58 % $p = 0,004$) [51]. Eine der aktuellsten Studien, die NSABP-B34 Studie [52], eine randomisierte doppel-blinde kontrollierte Studie, zeigte nach einem median Follow Up von ca. 90 Monaten keinen Vorteil im krankheitsfreien Überleben für die 3-jährige orale Clodronat Therapie (HR = 0,91; 95 % CI = 0,78 - 1,07; $p = 0,27$) [52]. Hier konnte ein signifikanter Vorteil in dem knochenmetastasenfreien Intervall

ausschließlich für die Subgruppe der Frauen über 50 Jahre gezeigt werden (HR = 0,62, 95 % CI = 0,40 - 0,95, p = 0,027) [52]. In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2007 in der, die Studien von Diel et al. [9], Powles et al. (2006) [74] und Saarto et al. [94] eingeschlossen wurden konnte insgesamt kein Vorteil im OS (HR = 0,75; 95 % CI = 0,31-1,82) und in der Zeit bis zum Auftreten von Knochenmetastasen (HR = 0,68; 95 % CI = 0,38 - 1,23) gezeigt werden [53].

Das Pamidronat wird ebenfalls von keiner Teilnehmerin angegeben, obwohl auch für das Pamidronat Studienergebnisse zum adjuvanten Einsatz vorliegen. Eine randomisierte Studie zum adjuvanten Einsatz von oral appliziertem Pamidronat beim primären Mammakarzinom [75] konnte keinen Vorteil im Auftreten von Knochenmetastasen zeigen (HR = 1,03; 95 % CI = 0,75 - 1,40; p = 0,86). Eine weitere in Japan durchgeführte [76] kontrollierte, nicht randomisierte Studie zum adjuvanten Einsatz von intravenös verabreichtem Pamidronat bei Patientinnen mit einem hohem Risiko für Knochenmetastasen (≥ 4 positive Lymphknoten) zeigte einen Vorteil im knochenmetastasenfreien Überleben für die Pamidronat-Gruppe im Vergleich zur nicht-placebo-kontrollierten Kontrollgruppe (85,9 % vs. 64,0 %, p = 0,023) [76].

Die GAIN-Studie [10], eine randomisierte kontrollierte Studie, untersuchte unter anderem den adjuvanten Einsatz von Ibandronat beim primären Mammakarzinom. Die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe erhielten über zwei Jahre täglich 50mg oral Ibandronat. Die ersten Ergebnisse zeigen im Vergleich zu der Kontrollgruppe keinen Vorteil im DFS für die adjuvante Ibandronatgabe (DFS: HR = 0,945, 95 % CI 0,768 - 1,161, p = 0,581. Die Subgruppenanalysen (z.B. Menopause, Alter, Hormonrezeptor-Status) zeigten ebenfalls keinen signifikanten Vorteil für die einzelnen Patientengruppen. Ausschließlich für die Gruppen der Patientinnen jünger als 40 Jahre und die Patientinnen älter als 60 Jahre konnte eine (nicht signifikante) Tendenz für ein längeres DFS gezeigt werden (< 40 Jahre: HR = 0,70, 95 % CI = 0,44 - 1,13; ≥ 60 Jahre: HR = 0,75, 95 % CI = 0,49 - 1,14, p = 0,093) [10]. Eine weitere Studie zur Wirkung von Ibandronat auf disseminierte Tumorzellen im Knochenmark (Disseminated tumor cells - DTCs), bei Patientinnen mit primärem Brustkrebs wurde von Hoffmann et al. [95] veröffentlicht. Es wurden 18 Patientinnen zwei bis zehn Jahre nach der primären Diagnose auf Tumorzellen im Knochenmark untersucht und erhielten bei positivem Befund für sechs Monate

oral Ibandronat. Es konnten nach sechs Monaten Therapie nur noch bei drei von 18 Patientinnen disseminierte Tumorzellen im Knochenmark nachgewiesen werden. Diese drei Patientinnen wurden weitere sechs Monate mit Ibandronat behandelt und erneut untersucht. Nach 12 Monaten konnte für keine der teilnehmenden Patientinnen DTCs im Knochenmark nachgewiesen werden [95]. Diese widersprüchlichen Studienergebnisse zeigen, dass der adjuvante Einsatz von Ibandronat noch nicht ausreichend untersucht wurde, um einen Einsatz zu rechtfertigen.

Es wurde in verschiedenen Studien deutlich, dass sich die Anwesenheit von DTCs im Knochenmark sich negativ auf das krankheitsfreie Überleben und das Overall Survival auswirkt [96, 97]. Eine der ersten Studien zum Einsatz von Bisphosphonaten bei Mikrometastasen im Knochenmark ist die Studie von Diel et al. [9]. In dieser Studie erhalten Frauen mit DTCs über zwei Jahre oral Clodronat. Wie oben bereits erwähnt konnte hier im Vergleich zur nicht mit Clodronat behandelten Gruppe ein Vorteil im DFS für die Clodronat-Gruppe gezeigt werden [9]. Es wurde keine erneute Messung der DTCs im Knochenmark durchgeführt, daher kann hier der direkte Einfluss auf die DTCs nicht bestimmt werden. Eine kleinere Studie von Solomayer et al. [98] untersucht den Einfluss von Zoledronat auf DTCs. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Zoledronat den Rückgang der DTCs positiv beeinflusst [98]. Eine oben bereits erwähnte Studie mit prä- und postmenopausalen Patientinnen untersuchte den Einfluss von Zoledronat in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie auf DTCs [99]. Es konnte hier für die Gesamtstudienpopulation ein Vorteil für die Gruppe mit Zoledronatgabe nach drei Monaten Therapie gezeigt werden (17/56 vs. 25/53 mit DTCs, $p = 0,054$). In der Gruppe der Frauen die keine DTCs zu Beginn der Studie hatten konnte ein signifikanter Vorteil für die Frauen mit Zoledronattherapie gezeigt werden (27/31 vs. 15/25 immer noch ohne DTCs, $p = 0,030$) [99]. Möglicherweise liegt hier eine weitere Option für den adjuvanten Einsatz von Bisphosphonaten – die vernichtende Wirkung auf Tumorzellen im Knochenmark und eine mögliche direkte Antitumorwirkung für diese Patientengruppe. Jedoch können die DTCs im Knochenmark nur durch einen invasiven Eingriff nachgewiesen werden, der eine weitere Belastung für die Brustkrebspatientinnen darstellen würde [100].

Insgesamt bestätigen die beschriebenen Ergebnisse aus den Klinischen Studien zum DFS den in Kapitel 5.2 beschriebenen verhaltenen Einsatz der Bisphosphonate. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2012 (ohne NSABP-B34 [52] und ABCSG-12 62-Monats-FU [7]) zeigte in den Metaanalysen ebenfalls kein Vorteil im Auftreten von Knochenmetastasen [38]. Zwei weitere zu Beginn des Kapitels 5.3 bereits erwähnte Metaanalysen zum adjuvanten Einsatz von Zoledronat konnten ebenfalls keinen Vorteil im DFS zeigen (Valachis et al. HR = 0,86, 95 % CI 0,70 – 1,06, p = 0,15 [58]; Yan et al. pooled RR = 0,851, 95 % CI 0,651 – 1,113, p = 0,239 [79]).

Jedoch konnten einzelne Studien [7, 9, 81] einen Vorteil im DFS zeigen. Aufgrund der wenigen Ereignisse kann auf Basis der EBisMa-Daten nicht beurteilt werden, ob für die Patientinnen mit Bisphosphonateinnahme ein Vorteil im DFS besteht oder nicht.

5.4 Zulassungsantrag der Firma Novartis® und eine mögliche Indikation

Wie zu Beginn dieser Arbeit beschrieben, hatte die Firma Novartis® im Jahr 2010 einen, inzwischen wieder zurückgezogenen, Antrag auf Erweiterung der Zulassung von Zoledronat für die adjuvante Therapie des hormonrezeptorpositiven, primären Mammakarzinoms bei prämenopausalen Patientinnen unter einer Antihormontherapie gestellt. Untersucht man die Frauen mit einer Bisphosphonateinnahme vor dem Hintergrund des Erweiterungsantrages zeigt sich, dass keine der EBisMa-Teilnehmerinnen diesem Indikationsprofil (ER/PR-positiv, prämenopausal, AHT) entspricht.

Der Einsatz des Produkts Zometa® (Zoledronat), für die oben genannte Zulassung, wurde von der EMA als nicht zulässig bewertet. Zum damaligen Zeitpunkt war die ABCSG-12 Studie [7] die größte veröffentlichte Studie zum adjuvanten Einsatz von Zoledronat. In dem EMA „Withdrawal Assessment Report“ wird die negative Bewertung des Antrags mit verschiedenen Mängeln der ABCSG-12 Studie erläutert. Es wurde unter anderem bemängelt, dass verschiedene Störfaktoren, wie der Her2-Neu Status in den Analysen nicht berücksichtigt wurden. Des Weiteren wurde die Studie ursprünglich für einen anderen primären

Endpunkt designt und das DFS und OS entsprachen ursprünglich nur dem sekundären Endpunkt [101].

Die damalige potentielle Indikation für den adjuvanten Einsatz scheint inzwischen überholt. Allerdings ist es auch mit aktuellen Studienergebnissen, z.B. der AZURE Studie [8] nicht möglich eine genaue Aussage für eine mögliche Indikation der Bisphosphonate beim primären Mammakarzinom zu machen. Es zeigen sich Tendenzen, dass vor allem hormonrezeptorpositive und postmenopausale Frauen von einer Bisphosphonattherapie mit Zoledronat profitieren könnten. Jedoch unterscheiden sich die Studien in den Standardtherapien, sowie den klinischen Merkmalen der Patientinnen und zum Teil auch in der Therapiedauer [7, 8, 81], so dass eine abschließende Beurteilung (noch) nicht möglich ist. Die in der EBisMa-Studie erhobenen Daten zeigen, dass in der Praxis derzeit vor allem postmenopausale Frauen mit fortgeschrittenem Tumorstadium ein Bisphosphonat erhalten.

Die momentane Schwierigkeit besteht darin, die optimale Indikationsstellung für den Einsatz beim nichtmetastasierten Brustkrebs zu finden. Welche Frauen haben einen Vorteil durch die adjuvante Gabe eines Bisphosphonats? Es scheint, als spielten der Menopausenstatus, der Hormonrezeptorstatus sowie das Alter eine Rolle. Außerdem könnten eine gleichzeitige Antihormontherapie und der Nachweis von disseminierten Tumorzellen (DTCs) im Knochenmark eine mögliche Eingrenzung für die Indikationsstellung geben. Es muss unterschieden werden zwischen der Vorbeugung von Knochenmetastasen und einer möglichen direkten Antitumorwirkung. Möglicherweise können Versorgungsforschungsstudien hier einen Anhalt geben. In der EBisMa-Studie wurde bei der Frage nach dem Grund für die Einnahme eines Bisphosphonats „Vorbeugung von Knochenmetastasen“ als Antwortmöglichkeit zur Detektion des adjuvanten Einsatzes verwendet. Eine Frage, ob das Bisphosphonat, wegen einer möglichen direkten Antitumorwirkung eingesetzt wurde, schien für eine Patientenbefragung ungeeignet. Eine direkte Antitumorwirkung konnte jedoch noch nicht ausreichend belegt werden. Deshalb könnte der Einsatz beim primären Mammakarzinom mit einem erhöhten Risiko für einen Knochendichteverlust (z.B. durch eine gleichzeitige AHT) und/oder einem erhöhten Risiko für Knochenmetastasen eine Nische für eine mögliche Indikationsstellung sein. Dadurch könnte auch die mögliche Wirkung auf den Tumor für diese Patientengruppe ein Vorteil sein. Daher sollten weitere

randomisierte kontrollierte Studien zum Einsatz bei dieser Patientengruppe durchgeführt werden.

5.5 Stärken und Limitationen

Die EBisMa-Studie ist eine der ersten Versorgungsforschungsstudien zum adjuvanten Einsatz der Bisphosphonate beim primären Mammakarzinom außerhalb von kontrollierten klinischen Interventionsstudien. In dieser Studie wird der Einsatz der Bisphosphonate unter realen Bedingungen untersucht. Sie stellt somit eine wichtige Ergänzung zu den kontrollierten Studien dar. Die Studie zeichnet sich durch eine hohe Response-Rate der kontaktierten Brustkrebspatientinnen aus. Eine weitere Stärke unserer Studie ist die regional übergreifende Zusammenarbeit mit den vier verschiedenen Brustzentren in ganz Schleswig-Holstein. Dadurch liegt eine räumlich heterogene und weitgehend repräsentative Stichprobe von brustkrebserkrankten Frauen vor. Eine weitere Stärke liegt darin, dass die Studie von einer unabhängigen Stelle durchgeführt und ohne den Einfluss von Interessensgruppen – wie beispielsweise den Brustzentrumsleitern oder niedergelassenen Onkologen – ausgewertet wurde.

Limitiert wird die Studie vor allem durch die kurze Follow Up Zeit bei einem hohen OS der Brustkrebspatientinnen. In der kurzen Nachbeobachtungszeit traten nur wenige DFS-Ereignisse und Todesfälle auf, wodurch eine tiefgreifende statistische Auswertung zum DFS und OS nicht möglich war. Des Weiteren beruhen die Daten zu den Bisphosphonaten auf Patientenangaben. Allerdings konnte in verschiedenen Versorgungsstudien gezeigt werden, dass Patienten valide [102] und reliable [103-105] Angaben zu ihrer Therapie machen können. Dennoch ist vor allem die Angabe zu einem erhöhten Risiko für eine Osteoporose kritisch zu betrachten. In dem Fragebogen Item war zwar gefordert, dass ein Arzt das erhöhte Risiko festgestellt hat, aber möglicherweise haben viele Frauen über 50 Jahre ein erhöhtes Risiko auch ohne Abklärung durch den Arzt angegeben. Außerdem konnte eine mögliche Teilnahme an einer Studie zum adjuvanten Einsatz ausschließlich für die Brustzentren aus Pinneberg und das Holsteinische Brustzentrum geprüft werden. In dem EBisMa-Fragebogen wurde die Angabe zur Studienteilnahme nicht berücksichtigt. Da allerdings keine der Teilnehmerinnen mit Bisphosphonateinnahme aus dem BZPI und dem HBZ (24 von 39) an einer

Studie zum adjuvanten Einsatz teilgenommen hat, ist dieser Aspekt von geringer Bedeutung für den Einsatz der Bisphosphonate im Studienkollektiv. Ein weiteres Problem stellt der Menopausenstatus der Teilnehmerinnen dar. Es wurde nicht von allen Brustzentren eine Angabe zum Menopausenstatus der Patientinnen übermittelt. Daher musste diese Angabe im Fragebogen berücksichtigt werden und es wurde eine eigene Definition gewählt. Es kann nicht genau bestimmt werden, ob die Menopause durch die Therapie bedingt ist oder bereits bei Diagnose bestand. Die Definitionen zur Menopause der Studien zum adjuvanten Einsatz unterscheiden sich ebenfalls und so ist in Bezug auf den Menopausenstatus keine einheitliche Aussage auf Basis unserer und der Vergleichsstudien möglich (siehe Kap. 5.3).

Insgesamt gesehen stellt die EBisMa-Studie jedoch einen wichtigen Beitrag zur Beschreibung der Versorgung von Brustkrebspatientinnen in Schleswig-Holstein dar. Trotz der fehlenden Ergebnisse zum Overall Survival konnten neue Erkenntnisse über die Charakteristika der Frauen mit adjuvanter Bisphosphonattherapie und Details zur adjuvanten Bisphosphonattherapie außerhalb von klinischen Studien gewonnen werden.

6 Zusammenfassung / Fazit

Der Einsatz der Bisphosphonate beim primären Mammakarzinom ist ein aktuelles, kontrovers diskutiertes und wichtiges Thema für die Optimierung und Weiterentwicklung der Brustkrebstherapie. Der Einsatz zur Vorbeugung von Knochenmetastasen und eine potentielle direkte Antitumorwirkung der Bisphosphonate, vor allem des Zoledronats, könnten einen weiteren Fortschritt in der Therapie des Brustkrebses bedeuten. Beim metastasierten Brustkrebs sind die klinisch gefundenen Metastasen mit 20-60 % häufig im Knochengewebe angesiedelt [40]. Durch tertiärpräventiven Einsatz der Bisphosphonate bereits vor Auftreten der Knochenmetastasen könnte das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Brustkrebspatientinnen möglicherweise verbessert werden. Jedoch ist dieser erhoffte Nutzen bislang noch nicht ausreichend belegt, daher ist der adjuvante Einsatz der Bisphosphonate weiterhin als unsicher zu bewerten. Der Einsatz im off label Use sollte einer Nutzen-Risiko Abwägung unterliegen und die Patientinnen über diese gut aufgeklärt werden. Anhand der Ergebnisse der vorgestellten klinischen Studien sollte genau geprüft werden, ob die potentielle Patientin solche Charakteristika (Tumorstadium, Standardtherapie, Alter etc.) wie die der Patientinnen aus den Studien mit positiven Ergebnissen aufweist.

Die EBisMa-Studie macht deutlich, dass der adjuvante Einsatz der Bisphosphonate beim primären Mammakarzinom außerhalb von klinischen Studien in der Praxis nur selten (9,6 %) vorkommt. Dies war zu erwarten, da es sich um eine Anwendung außerhalb der Indikation handelt (off label Use). Es ist schwer ein eindeutiges Muster in den Patienten- oder Tumorcharakteristika zu erkennen. Ausschließlich ein fortgeschrittenes Tumorstadium blieb auch in der multivariaten Regressionsanalyse als positiver Vorhersagefaktor für eine Bisphosphonattherapie bestehen. Interessanterweise deuten die Ergebnisse aus den klinischen Studien in ihren Subgruppenanalysen auf einen Vorteil vor allem für ältere Frauen (> 50 Jahre) hin. Dennoch ist die Gruppe der EBisMa-Teilnehmerinnen mit Bisphosphonattherapie jünger als die Gruppe ohne entsprechende Therapie. Dies macht deutlich, dass es trotz zahlreicher Studien noch keine einheitliche Meinung bezüglich der Patientengruppen mit dem größten Nutzen einer adjuvanten Bisphosphonattherapie beim primären Mammakarzinom gibt [56]. Die Prüfung der EBisMa-Ergebnisse in Bezug auf den von der Firma

Novartis® gestellten Antrag auf Erweiterung der Zulassung für ihr Produkt Zometa® ergab, dass die von der Firma Novartis® gewählte neue Indikation (Therapie des hormonrezeptor-positiven, primären Mammakarzinoms bei prämenopausalen Patientinnen unter einer Antihormontherapie) nicht mehr den neuesten Erkenntnissen entspricht. Die Ergebnisse aus der EBisMa-Studie zeigen ebenfalls deutlich, dass Brustkrebspatientinnen mit diesem Indikationsprofil auch in der Praxis keine adjuvante Bisphosphonattherapie erhalten. Es ist somit wichtig, für die Zukunft weitere Forschungsarbeit zu einem möglichen Nutzen in Form von weiteren klinischen Studien und/oder Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen zu betreiben. Ebenso wichtig ist die Aufklärung und Weiterbildung von niedergelassenen Onkologen und Klinikärzten.

Allerdings ist deutlich zu erkennen, dass vor allem die Studienergebnisse zum Zoledronat überzeugt haben und in der Praxis angekommen zu sein scheinen, da bis auf eine Ausnahme alle Teilnehmerinnen das Zoledronat zur Therapie erhalten haben.

Die EBisMa-Ergebnisse zum Therapieintervall und zur Dauer der Bisphosphonattherapie zeigen zwar eine gewisse Einheitlichkeit in den Therapieintervallen, welche den Empfehlungen aus den früheren Leitlinien der AGO e.V. entsprechen, aber für die Zukunft ist es wichtig zu erforschen, welche Therapieintervalle sinnvoll sind und wie lange die Therapie andauern sollte. Die AGO e.V. macht erst in der aktuellen Leitlinie Empfehlungen zur Dosierung für den adjuvanten Einsatz zur Verbesserung des Überlebens [13]. Im Jahr 2013 wurden in der Leitlinie [56] z.B. für die Therapie bei postmenopausalen Patientinnen keine Angaben zum Dosierungsschema gemacht. Es fehlt somit für den vermehrten Einsatz der Bisphosphonate beim primären Mammakarzinom nicht nur ein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis, sondern auch eine Konkretisierung und Evidenzgrundlage für die Dosis, das Therapieintervall und die Therapiedauer, um ein für den adjuvanten Einsatz sinnvolles und wirksames Therapieschema zu entwickeln. Die Versorgungsforschung kann dabei wichtige Hinweise für zukünftige kontrollierte Studien geben.

Die EBisMa-Studie ist zunächst eine Querschnittsstudie, die um ein kurzes, registerbasiertes Follow Up ergänzt wurde. Das Studiendesign weist nur ein begrenztes Evidenzniveau auf. Die Ergebnisse sind daher eher deskriptiv,

explorativ und Hypothesen generierend zu werten. Allerdings liefert diese Studie wichtige Erkenntnisse in einem bislang wenig erforschten Bereich.

In der Zukunft sollten weitere Versorgungsforschungsstudien zum adjuvanten Einsatz mit einer größeren Studienpopulation und einem längeren Follow Up durchgeführt werden. Dass dies mit begrenzten Mitteln, basierend auf Daten von Brustzentren und Patientinnen zügig und belastbar zu realisieren ist, hat die EBisMa-Studie gezeigt. Dadurch kann auch eine Überprüfung eines möglichen Nutzens außerhalb einer kontrollierten Umgebung, also in der realen Versorgung stattfinden.

7 Literaturverzeichnis

1. Kaatsch, P., C. Spix, S. Hentschel, A. Katalinic, S. Luttmann und C. Stegmaier, *Krebs in Deutschland 2009 / 2010*. Vol. 9. Ausgabe. 2013, Berlin: Robert Koch-Institut.
2. *Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends*. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe ed. 2002, Saarbrücken: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland.
3. Russell, R.G., *Bisphosphonates: the first 40 years*. Bone, 2011. **49**(1): S. 2-19.
4. Polascik, T.J., *Bisphosphonates in oncology: evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases*. Drug Des Devel Ther, 2009. **3**: S. 27-40.
5. Boissier, S., M. Ferreras, O. Peyruchaud, S. Magnetto, F.H. Ebetino, M. Colombel, P. Delmas, J.M. Delaisse und P. Clezardin, *Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases*. Cancer Res, 2000. **60**(11): S. 2949-54.
6. Clezardin, P., F.H. Ebetino und P.G. Fournier, *Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity*. Cancer Res, 2005. **65**(12): S. 4971-4.
7. Gnant, M., B. Mlineritsch und H. Stoeger, *Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial*. Lancet Oncology, 2011. **12**: S. 631-641.
8. Coleman, R.E., H. Marshall, D. Cameron und e. al, *Breast-Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid*. The New England Journal of Medicine, 2011. **365** no. **15**.
9. Diel, I.J., E.F. Solomayer, S.D. Costa, C. Gollan, R. Goerner, D. Wallwiener, M. Kaufmann und G. Bastert, *Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment*. N Engl J Med, 1998. **339**(6): S. 357-63.
10. von Minckwitz, G., V. Mobus, A. Schneeweiss, J. Huober, C. Thomssen, M. Untch, C. Jackisch, I.J. Diel, D. Elling, B. Conrad, R. Kreienberg, V. Muller, H.J. Luck, I. Bauerfeind, M. Clemens, M. Schmidt, S. Noeding, H. Forstbauer, J. Barinoff, A. Belau, V. Nekljudova, N. Harbeck und S. Loibl, *German Adjuvant Intergroup Node-Positive Study: A Phase III Trial to Compare Oral Ibandronate Versus Observation in Patients With High-Risk Early Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2013: S. 31(28):3531-9.
11. Coleman, R., R. de Boer, H. Eidtmann, A. Llombart, N. Davidson, P. Neven, G. von Minckwitz, H.P. Sleeboom, J. Forbes, C. Barrios, A. Frassoldati, I. Campbell, O. Paija, N. Martin, A. Modi und N. Bundred, *Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results*. Ann Oncol, 2013. **24**(2): S. 398-405.
12. Diel, Jackisch, Schaller, Scharl, Schütz und Solomayer. *Leitlinien-Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome - Bisphosphonate*. [PDF] 2009 [zitiert 2011]; Verfügbar auf: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/februar2009/g_mamma_09_1_0_d_26_bisphosphonates.pdf.
13. Diel und Nitz. *Osteoonkologie und Knochengesundheit*. [PDF] 2014 [zitiert 2014 28.02.2014]; Verfügbar auf: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_21_Osteoonkologie_und_Knochengesundheit.pdf.
14. European Medicines Agency. *Novartis Europharm Ltd. withdraws its application for an extension of indication for Zometa (zoledronic acid)*. [PDF - Dokument] 2010 [zitiert 2011 25.10.2011]; Verfügbar auf: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099856.pdf.
15. European Medicine Agency. *Withdrawal of Zometa-Letter*. [PDF-Dokument] 2010 [zitiert 2011 25.10.2011]; Verfügbar auf:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/01/WC500101331.pdf.
16. Böcker, W., H. Denk, P.U. Heitz und H. Moch, *Pathologie*. Vol. 4. 2008, München: ELSEVIER Urban & Fischer. S. 1003.
 17. Beckmann, I.A. *Die Blauen Ratgeber- Brustkrebs*. [PDF] 2010 [zitiert 2012 09.05.2012]; Verfügbar auf: <http://www.krebshilfe.de/material-fuer-betroffene.html>.
 18. Lebeau, A., N. Harbeck, W. Janni, W. Schlake und C. Thomssen. *Anhang Pathomorphologische Untersuchungen-Invasive Mammakarzinome. In Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Kreienberg, R. Albert, U. Follmann, M. Kopp, I. Kühn, T. Wöckel, A. Zemmler, T.* [PDF] 2012 [zitiert 2012 22.11.2012]; Verfügbar auf: <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>.
 19. Wittekind, C., H.J. Meyer und F. Bootz, *UICC - TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Vol. 6. 2002, Berlin: Springer Verlag. S. 14, 169.
 20. Kühn, T., U. Bick, F. Degenhardt, R. Kreienberg, H. Kreipe, A. Lebeau, H. Madjar und I. Schreer. *Prätherapeutische Diagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma. In Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Kreienberg, R. Albert, U. Follmann, M. Kopp, I. Kühn, T. Wöckel, A. Zemmler, T.* [PDF] 2012 [zitiert 2012 22.11.2012]; Verfügbar auf: <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>.
 21. Gøtzsche, P.C. und M. Nielsen. *Screening for breast cancer with mammography (Review)*. [PDF] 2011 [zitiert 2012 24.05.2012]; Verfügbar auf: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001877.pub4/pdf>.
 22. Blohmer, J., M. Angele, W. Budach, M. Dietel, J. Engel, R. Kreienberg, A. Lebeau, M. Marx, A. Scharl, R. Souchon und U. Wagner. *Operative Therapie des invasiven Karzinoms. In Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Kreienberg, R. Albert, U. Follmann, M. Kopp, I. Kühn, T. Wöckel, A. Zemmler, T.* [PDF] 2012 [zitiert 2012 22.11.2012]; Verfügbar auf: <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>.
 23. Gerber, B., N. Marschner und M. Untch. *Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST). In Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Kreienberg, R. Albert, U. Follmann, M. Kopp, I. Kühn, T. Wöckel, A. Zemmler, T.* [PDF] 2012 [zitiert 2012 22.11.2012]; Verfügbar auf: <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>.
 24. Kreipe, H., I.A. Beckmann, U. Albert, N. Harbeck, T. Kühn, M. Marx, W. Schlake, I. Schreer und R. Souchon. *Präinvasive Neoplasien. In Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Kreienberg, R. Albert, U. Follmann, M. Kopp, I. Kühn, T. Wöckel, A. Zemmler, T.* [PDF] 2012 [zitiert 2012 22.11.2012]; Verfügbar auf: <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>.
 25. Mutschler, E., G. Geisslinger, H. Kroemer und M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Kapitel 2.4*. 2001, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH S. 391, 873.
 26. Harbeck, N., W. Janni und K. Possinger. *Chemotherapie. In Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Kreienberg, R. Albert, U. Follmann, M. Kopp, I. Kühn, T. Wöckel, A. Zemmler, T.* [PDF] 2012 [zitiert 2012 22.11.2012]; Verfügbar auf: <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>.

27. Possinger, K., G. Emons und A. Scharl. *Endokrine Therapie*. In *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Kreienberg, R. Albert, U. Follmann, M. Kopp, I. Kühn, T. Wöckel, A. Zemmler, T. [PDF] 2012 [zitiert 2012 22.11.2012]; Verfügbar auf: <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>.
28. Thomssen, C. und C. Jackisch. *Antikörpertherapie*. In *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Kreienberg, R. Albert, U. Follmann, M. Kopp, I. Kühn, T. Wöckel, A. Zemmler, T. [PDF] 2012 [zitiert 2012 22.11.2012]; Verfügbar auf: <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>.
29. Russell, R.G., *Bisphosphonates: mode of action and pharmacology*. Pediatrics, 2007. **119 Suppl 2**: S. S150-62.
30. Serrano, A.J., L. Begona, E. Anitua, R. Cobos und G. Orive, *Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis*. Gynecol Endocrinol, 2013. **29**(12): S. 1005-14.
31. Boonen, S., R. Kay, C. Cooper, P. Haentjens, D. Vanderschueren, F. Callewaert, K. Milisen und S. Ferrari, *Osteoporosis management: a perspective based on bisphosphonate data from randomised clinical trials and observational databases*. Int J Clin Pract, 2009. **63**(12): S. 1792-804.
32. Coleman, R.E. und E.V. McCloskey, *Bisphosphonates in oncology*. Bone-ELSEVIER Inc., 2011. **49**(1): S. 71-76.
33. Regan, M.M., K.N. Price, A. Giobbie-Hurder, B. Thurlimann und R.D. Gelber, *Interpreting Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer*. Breast Cancer Res, 2011. **13**(3): S. 209.
34. Marschner, N., M. Angele, J. Dunst, N. Harbeck, K. Possinger und C. Thomssen. *Fernmetastasen*. In *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Kreienberg, R. Albert, U. Follmann, M. Kopp, I. Kühn, T. Wöckel, A. Zemmler, T. [PDF] 2012 [zitiert 2012 22.11.2012]; Verfügbar auf: <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>.
35. Gnant, M., B. Mlineritsch, G. Luschin-Ebengreuth, F. Kainberger, H. Kassmann, J.C. Piswanger-Solkner, M. Seifert, F. Ploner, C. Menzel, P. Dubsy, F. Fitzal, V. Bjelic-Radisic, G. Steger, R. Greil, C. Marth, E. Kubista, H. Samonigg, P. Wohlmuth, M. Mittlbock, R. Jakesz, B. Austrian und G. Colorectal Cancer Study, *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*. Lancet Oncol, 2008. **9**(9): S. 840-9.
36. Llombart, A., A. Frassoldati, O. Pajja, H.P. Sleeboom, G. Jerusalem, J. Mebis, I. Deleu, J. Miller, N. Schenk und P. Neven, *Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial*. Clin Breast Cancer, 2012. **12**(1): S. 40-8.
37. Bundred, N.J., I.D. Campbell, N. Davidson, R.H. DeBoer, H. Eidtmann, A. Monnier, P. Neven, G. von Minckwitz, J.C. Miller, N.L. Schenk und R.E. Coleman, *Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results*. Cancer, 2008. **112**(5): S. 1001-10.
38. Wong, M., M. Stockler und N. Pavlakis. *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer (Review)*. [PDF] 2012 [zitiert 2012; Verfügbar auf: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003474.pub3/abstract>.

39. Fick, E.-M., T. Anzeneder, A. Katalinic und A. Waldmann, *Bisphosphonates and their Role in Therapy for Breast Cancer - Results from the PATH Biobank*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2013. **73**: S. 412-421.
40. Gerber, B., M. Freund und T. Reimer, *Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(6): S. 85-91.
41. Holen, I. und R.E. Coleman, *Bisphosphonates as treatment of bone metastases*. Curr Pharm Des, 2010. **16**(11): S. 1262-71.
42. Daubine, F., C. Le Gall, J. Gasser, J. Green und P. Clezardin, *Antitumor effects of clinical dosing regimens of bisphosphonates in experimental breast cancer bone metastasis*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(4): S. 322-30.
43. Novartis Pharma® GmbH. *Fachinfo Aredia*. 2011 [zitiert 2011 03.11.2011]; Verfügbar auf: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
44. Roche Pharma AG. *Fachinfo Bondronat*. 2011 [zitiert 2011 03.11.2011]; Verfügbar auf: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
45. Roche Pharma AG. *Fachinfo Ostac 520 mg*. 2011 [zitiert 2011 03.11.2011]; Verfügbar auf: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
46. Novartis Pharma® GmbH. *Fachinfo Zometa 4mg/5ml*. 2011 03.11.2011]; Verfügbar auf: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
47. Rosen, L.S., D. Gordon, M. Kaminski, A. Howell, A. Belch, J. Mackey, J. Apffelstaedt, M.A. Hussein, R.E. Coleman, D.J. Reitsma, B.L. Chen und J.J. Seaman, *Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial*. Cancer, 2003. **98**(8): S. 1735-44.
48. Widler, L., K.A. Jaeggi, M. Glatt, K. Muller, R. Bachmann, M. Bisping, A.R. Born, R. Cortesi, G. Guiglia, H. Jeker, R. Klein, U. Ramseier, J. Schmid, G. Schreiber, Y. Seltenmeyer und J.R. Green, *Highly potent geminal bisphosphonates. From pamidronate disodium (Aredia) to zoledronic acid (Zometa)*. J Med Chem, 2002. **45**(17): S. 3721-38.
49. Powles, T., S. Paterson, J.A. Kanis, E. McCloskey, S. Ashley, A. Tidy, K. Rosenqvist, I. Smith, L. Ottestad, S. Legault, M. Pajunen, A. Nevantaus, E. Mannisto, A. Suovuori, S. Atula, J. Nevalainen und L. Pylkkanen, *Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer*. J Clin Oncol, 2002. **20**(15): S. 3219-24.
50. Diel, I.J., A. Jaschke, E.F. Solomayer, C. Gollan, G. Bastert, C. Sohn und F. Schuetz, *Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up*. Ann Oncol, 2008. **19**(12): S. 2007-11.
51. Saarto, T., L. Vehmanen, P. Virkkunen und C. Blomqvist, *Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients*. Acta Oncol, 2004. **43**(7): S. 650-6.
52. Paterson, A.H., S.J. Anderson, B.C. Lembersky, L. Fehrenbacher, C.I. Falkson, K.M. King, L.M. Weir, A.M. Brufsky, S. Dakhil, T. Lad, L. Baez-Diaz, J.R. Gralow, A. Robidoux, E.A. Perez, P. Zheng, C.E. Geyer, Jr., S.M. Swain, J.P. Costantino, E.P. Mamounas und N. Wolmark, *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*. Lancet Oncol, 2012. **13**(7): S. 734-42.
53. Ha, T.C. und H. Li, *Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival*. Br J Cancer, 2007. **96**(12): S. 1796-801.
54. SUCCESS-Studienzentrale. *SUCCESS-A Studie Kurzprotokoll*. 2006 [zitiert 2011 22.10.2011]; Verfügbar auf: http://www.success-studie.de/a/downloads/study/Kita2006-V1_2.pdf
55. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. *NATAN-Studienbeschreibung*. [PDF] [zitiert 2013; Verfügbar auf: <http://www.studien.de/PDF/398.pdf>.

56. Diel, Huober, Janni und Scharl. *Osteoonkologie und Knochengesundheit*. [PDF] 2013 [zitiert 2013 18.12.13]; Verfügbar auf: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%201_Osteoonkologie%20und%20Knochengesundheit.pdf.
57. Mauri, D., A. Valachis, I.P. Polyzos, N.P. Polyzos, K. Kamposioras und L.L. Pesce, *Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis*. *Breast Cancer Res Treat*, 2009. **116**(3): S. 433-9.
58. Valachis, A., N.P. Polyzos, R.E. Coleman, M. Gnant, H. Eidtmann, A.M. Brufsky, R. Aft, A.J. Tevaarwerk, K. Swenson, P. Lind und D. Mauri, *Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Oncologist*, 2013. **18**(4): S. 353-61.
59. Institut für Krebsepidemiologie e.v. *Projekte- Onkologisches Versorgungsregister Brustkrebs*. 2012 20.02.2012]; Verfügbar auf: www.krebsregister-sh.de.
60. Asthenis. *ODSeasy-Überblick* 20.02.2012]; Verfügbar auf: http://www.asthenis.de/astjoomla/index.php?option=com_content&view=article&id=19&Itemid=27.
61. Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, B.u.E.-g.G. In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, „, Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (DR-IBS), *Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) - Langversion*. *Elektronische Ressource: http://www.dgepi.de/pdf/infoboard/stellungnahme/GEP%20mit%20Erqaenzung%20GPS%20Stand%2024.02.2009.pdf*, Zugriff am: 5.12.2011, 2009.
62. Kreienberg, R., I. Kopp und U. ALbert. *Anhang Hormonrezeptorstatus*. In *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. [PDF] 2008 [zitiert 2011 12.10.2011]; Verfügbar auf: http://www.senologie.org/download/pdf/s3_II_mammaca_11_02_2008.pdf.
63. Kreienberg, R., I. Kopp und U. ALbert. *Anhang HER-2/neu-Bestimmung*. In *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. [PDF] 2008 [zitiert 2011 12.10.2011]; Verfügbar auf: http://www.senologie.org/download/pdf/s3_II_mammaca_11_02_2008.pdf.
64. Walter, de, Gruyter und Verlag, *Psychrembel - Klinisches Wörterbuch*. Vol. 256. 1989: Walter de Gruyter Verlag.
65. Faulbaum, F., P. Prüfer und M. Rexroth, *Was ist eine gute Frage?- Die systematische Evaluation der Fragenqualität*. 1 ed. 2009, Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften.
66. Pritzkeleit, R., A. Waldmann, H. Raspe und A. Katalinic, *The population-based oncological health care study OVIS - recruitment of the patients and analysis of the non-participants*. *BMC Cancer*, 2008. **8**: S. 311.
67. Waldmann, A., R. Pritzkeleit, H. Raspe und A. Katalinic, *The OVIS study: health related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30 and -BR23 in German female patients with breast cancer from Schleswig-Holstein*. *Qual Life Res*, 2007. **16**(5): S. 767-76.
68. Arndt, V., H. Merx, C. Stegmaier, H. Ziegler und H. Brenner, *Persistence of restrictions in quality of life from the first to the third year after diagnosis in women with breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(22): S. 4945-53.
69. Arndt, V., C. Stegmaier, H. Ziegler und H. Brenner, *A population-based study of the impact of specific symptoms on quality of life in women with breast cancer 1 year after diagnosis*. *Cancer*, 2006. **107**(10): S. 2496-503.
70. Banz-Jansen, C., A. Heinrichs, M. Hedderich, A. Waldmann, C. Dittmer, B. Wedel, I. Mebes, K. Diedrich und D. Fischer, *Characteristics and therapy of premenopausal patients with early-onset breast cancer in Germany*. *Arch Gynecol Obstet*, 2012. **286**(2): S. 489-93.

71. Nagel, G., B. Rohrig, H. Hoyer, J. Fuller und D. Katenkamp, [A population-based study on variations in the use of adjuvant radiotherapy in breast cancer patients]. *Strahlenther Onkol*, 2002. **178**(11): S. 589-96.
72. Banz-Jansen, C., A. Heinrichs, M. Hedderich, A. Waldmann, B. Wedel, I. Mebes, K. Diedrich, A. Rody und D. Fischer, *Are there changes in characteristics and therapy of young patients with early-onset breast cancer in Germany over the last decade?* *Arch Gynecol Obstet*, 2013. **288**(2): S. 379-83.
73. European Medicines Agency. *European Medicines Agency*. 2014 [zitiert 2014 10.02.2014]; Verfügbar auf:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLetter=Z&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics.
74. Powles, T., A. Paterson, E. McCloskey, P. Schein, B. Scheffler, A. Tidy, S. Ashley, I. Smith, L. Ottestad und J. Kanis, *Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [ISRCTN83688026]*. *Breast Cancer Res*, 2006. **8**(2): S. R13.
75. Kristensen, B., B. Ejlersen, H.T. Mouridsen, M.B. Jensen, J. Andersen, B. Bjerregaard, S. Cold, P. Edlund, M. Ewertz, C. Kamby, H. Lindman, B. Nordenskjold und J. Bergh, *Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer*. *Acta Oncol*, 2008. **47**(4): S. 740-6.
76. Kokufu, I., N. Kohno, M. Yamamoto und S. Takao, *Adjuvant pamidronate therapy prevents the development of bone metastases in breast cancer patients with four or more positive nodes*. *Oncol Lett*, 2010. **1**(2): S. 247-252.
77. SUCCESS-Studienzentrale. *Success-A-Studie News*. [zitiert 2013; Verfügbar auf: <http://www.success-studie.de/a/index.htm>].
78. European Medicine Agency. *European public assessment reports*. [zitiert 2012 25.10.2011]; Verfügbar auf:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=zoledronic acid&category=human&isNewQuery=true.
79. Yan, T., W. Yin, Q. Zhou, L. Zhou, Y. Jiang, Y. Du, Z. Shao und J. Lu, *The efficacy of zoledronic acid in breast cancer adjuvant therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *Eur J Cancer*, 2012. **48**(2): S. 187-95.
80. Hadji, P., V. Ziller, J. Kyvernitakis, N. Schmidt und K. Kostev, *Persistence with bisphosphonates in patients with metastatic breast cancer: a retrospective database analysis*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013. **139**(7): S. 1149-55.
81. Eidtmann, H., R. Boer de, N. Bundred, A. Llombart-Cussac, N. Davidson, P. Neven, G. Minckwitz von, J. Miller, N. Schenk und R.E. Coleman, *Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study*. *Annals of Oncology*, 2010. **21**: S. 2188–2194.
82. Coleman, R., E. Woodward, J. Brown, D. Cameron, R. Bell, D. Dodwell, M. Keane, M. Gil, C. Davies, R. Burkinshaw, S.J. Houston, R.J. Grieve, P.J. Barrett-Lee und H. Thorpe, *Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer*. *Breast Cancer Res Treat*, 2011. **127**(2): S. 429-38.
83. Gnant, M., *Adjuvant bisphosphonates: a new standard of care?* *Curr Opin Oncol*, 2012. **24**(6): S. 635-42.

84. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation Zoladex 3,6 mg*. [PDF] 2012 [zitiert 2013 08.08.2013]; Verfügbar auf: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/23/002382.pdf>.
85. Ibrahim, T., C. Liverani, L. Mercatali, E. Sacanna, M. Zanoni, F. Fabbri, W. Zoli und D. Amadori, *Cisplatin in combination with zoledronic acid: a synergistic effect in triple-negative breast cancer cell lines*. *Int J Oncol*, 2013. **42**(4): S. 1263-70.
86. Neville-Webbe, H.L., A. Rostami-Hodjegan, C.A. Evans, R.E. Coleman und I. Holen, *Sequence- and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells*. *Int J Cancer*, 2005. **113**(3): S. 364-71.
87. Aft, R.L., M. Naughton, K. Trinkaus und K. Weilbaecher, *Effect of (Neo)adjuvant zoledronic acid on disease-free and overall survival in clinical stage II/III breast cancer*. *Br J Cancer*, 2012. **107**(1): S. 7-11.
88. Coleman, R.E., M.C. Winter, D. Cameron, R. Bell, D. Dodwell, M.M. Keane, M. Gil, D. Ritchie, J.L. Passos-Coelho, D. Wheatley, R. Burkinshaw, S.J. Marshall und H. Thorpe, *The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer*. *Br J Cancer*, 2010. **102**(7): S. 1099-105.
89. Hershman, D.L., D.J. McMahon, K.D. Crew, S. Cremers, D. Irani, G. Cucchiara, L. Brafman und E. Shane, *Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(29): S. 4739-45.
90. Gnant, M.F., B. Mlineritsch, G. Luschin-Ebengreuth, S. Grampp, H. Kaessmann, M. Schmid, C. Menzel, J.C. Piswanger-Soelkner, A. Galid, M. Mittlboeck, H. Hausmaninger, R. Jakesz, B. Austrian und G. Colorectal Cancer Study, *Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(7): S. 820-8.
91. Fasching, P.A., S.M. Jud, M. Hauschild, S. Kummel, M. Schutte, M. Warm, V. Hanf, D. Grab, J. Krockner, E. Stickeler, R. Kreienberg, T. Muller, T. Kuhn, C. Wolf, S. Kahlert, S. Paepke, M. Berghorn, M. Muth, M. Baier, B. Wackwitz, R. Schulz-Wendtland, M.W. Beckmann und M.P. Lux, *FemZone trial: a randomized phase II trial comparing neoadjuvant letrozole and zoledronic acid with letrozole in primary breast cancer patients*. *BMC Cancer*, 2014. **14**(1): S. 66.
92. Brufsky, A.M., W.G. Harker, J.T. Beck, L. Bosserman, C. Vogel, C. Seidler, L. Jin, G. Warsi, E. Argonza-Aviles, J. Hohneker, S.G. Ericson und E.A. Perez, *Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole*. *Cancer*, 2012. **118**(5): S. 1192-201.
93. He, M., W. Fan und X. Zhang, *Adjuvant zoledronic acid therapy for patients with early stage breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis*. *J Hematol Oncol*, 2013. **6**(1): S. 80.
94. Saarto, T., C. Blomqvist, P. Virkkunen und I. Elomaa, *Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(1): S. 10-7.
95. Hoffmann, O., B. Aktas, C. Goldnau, M. Heubner, C. Oberhoff, R. Kimmig und S. Kasimir-Bauer, *Effect of ibandronate on disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with primary breast cancer: a pilot study*. *Anticancer Res*, 2011. **31**(10): S. 3623-8.
96. Braun, S., F.D. Vogl, B. Naume, W. Janni, M.P. Osborne, R.C. Coombes, G. Schlimok, I.J. Diel, B. Gerber, G. Gebauer, J.Y. Pierga, C. Marth, D. Oruzio, G. Wiedswang, E.F. Solomayer, G. Kundt, B. Strobl, T. Fehm, G.Y. Wong, J. Bliss, A. Vincent-Salomon und K. Pantel, *A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(8): S. 793-802.

97. Janni, W., B. Rack, C. Schindlbeck, B. Strobl, D. Rjosk, S. Braun, H. Sommer, K. Pantel, B. Gerber und K. Friese, *The persistence of isolated tumor cells in bone marrow from patients with breast carcinoma predicts an increased risk for recurrence*. *Cancer*, 2005. **103**(5): S. 884-91.
98. Solomayer, E.F., G. Gebauer, P. Hirnle, W. Janni, H.J. Luck, S. Becker, J. Huober, B. Kramer, B. Wackwitz, D. Wallwiener und T. Fehm, *Influence of zoledronic acid on disseminated tumor cells in primary breast cancer patients*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(9): S. 2271-7.
99. Aft, R., M. Naughton, K. Trinkaus, M. Watson, L. Ylagan, M. Chavez-MacGregor, J. Zhai, S. Kuo, W. Shannon, K. Diemer, V. Herrmann, J. Dietz, A. Ali, M. Ellis, P. Weiss, T. Eberlein, C. Ma, P.M. Fracasso, I. Zoberi, M. Taylor, W. Gillanders, T. Pluard, J. Mortimer und K. Weilbaecher, *Effect of zoledronic acid on disseminated tumour cells in women with locally advanced breast cancer: an open label, randomised, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(5): S. 421-8.
100. Krawczyk, N., M. Banys, A. Hartkopf, C. Hagenbeck, C. Melcher und T. Fehm, *Circulating tumour cells in breast cancer*. *Ecancermedicalscience*, 2013. **7**: S. 352.
101. European Medicines Agency. *Withdrawal Assessment Report For Zometa*. 2011 [zitiert 2011 25.10.2011]; Verfügbar auf: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500102910.pdf.
102. Ritterhoff, N., *Wie gut kennen Patienten ihre Krankheit und Behandlung? Ein Vergleich von Patientenangaben, Arztangaben und Registerdaten in der onkologischen Versorgung.*, 2010, Medizinische Fakultät Institut für Krebs epidemiologie e.V. Universität zu Lübeck.
103. Waldmann, A., J. Dreckschmidt, R. Pritzkeleit und A. Katalinic, *Test-Retest Reliabilität des OVIS-Fragebogens - Ein Instrument zur Evaluation der onkologischen Versorgung aus Patientensicht*. *Gesundheitswesen*, 2010. **72**(10): S. 707-13.
104. Slinger, T., E. Mutschelknauss, S. Kropp, W. Braendle, D. Flesch-Janys und J. Chang-Claude, *Test-retest reliability of self-reported reproductive and lifestyle data in the context of a German case-control study on breast cancer and postmenopausal hormone therapy*. *Ann Epidemiol*, 2007. **17**(12): S. 993-8.
105. Adelstein, B.A., L. Irwig, P. Macaskill, P.H. Katelaris, D.B. Jones und L. Bokey, *A self administered reliable questionnaire to assess lower bowel symptoms*. *BMC Gastroenterol*, 2008. **8**: S. 8.

Anhang

TNM-Klassifikation nach UICC:

Kurzbezeichnung	Erläuterung
T (Tumor)	Größe und Ausdehnung des Primärtumors
T_{is}	Nicht invasives Karzinom (Carcinoma in situ)
T₀	Kein Anhalt für Primärtumor
T₁	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T₂	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T₃	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T₄	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
T_x	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
N (Nodes, Lymphknoten)	Ausmaß einer regionären Lymphknotenmetastasierung
N₀	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N₁	Befall von beweglichen ipsilateralen axilliären Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, seit 2010 Befall von beweglichen ipsilateralen axilliären Lymphknoten der Level I und II
N₂	Metastasen in ipsilateralen axilliären Lymphknoten der Level I und II fixiert oder in ipsilateralen Lymphknoten entlang A. mammaria interna (klinisch erkennbar); seit 2010 Metastasen in ipsilateralen axilliären Lymphknoten fixiert oder in ipsilateralen Lymphknoten entlang A. mammaria interna (klinisch erkennbar)
N₃	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten; Metastasen axilliär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar; seit 2010 Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III);

N_x	Metastasen axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar Beurteilung nicht möglich
M (Metastasen)	Angabe, ob hämatogene Fernmetastasen oder juxtaregionale Lymphknotenmetastasen bekannt sind
M₀	Keine Fernmetastasen
M₁	Fernmetastasen
M_x	Beurteilung nicht möglich; seit 2010 wird die Kategorie M _x als unzureichend angesehen und ist nicht mehr Teil der Klassifikation
Stadiengruppierung	
Stadium 0	T _{is} -N ₀ -M ₀
Stadium I	T ₁ -N ₀ -M ₀ ; IIB:
I B	T ₀ , T ₁ -N ₁ mi-M ₀ (Stadium IB seit 2010 neu)
Stadium II	
II A	T ₀ , T ₁ -N ₁ -M ₀ ; T ₂ -N ₀ -M ₀ ;
II B	T ₂ -N ₁ -M ₀ ; T ₃ -N ₀ -M ₀
Stadium III	
III A	T ₀ , T ₁ , T ₂ -N ₂ -M ₀ ; T ₃ -N ₁ , N ₂ -M ₀
III B	T ₄ -N ₀ , N ₁ , N ₂ -M ₀
III C	Jedes T-N ₃ -M ₀
Stadium IV	Jedes T-Jedes N-M ₁
Grading nach Eston & Ellis	Malignitätsgrad
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
Quelle: Vgl. Wittekind Ch., Meyer H.J., Bootz F. UICC-TNM Klassifikation malignen Tumoren; Springer Verlag; 2002	



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau
Eva-Maria Fick
Institut für Epidemiologie

im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. Katalinic, Direktor des Institutes für Epidemiologie

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026
janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 12-013
Datum: 14. März 2012

Sitzung der Ethik-Kommission am 08. März 2012

Antragsteller: Frau Fick / Herr Prof. Katalinic

Titel: Der Einsatz von Bisphosphonaten in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms, Ebis-MA

Sehr geehrte Frau Fick,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat keine Bedenken.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muss die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluss des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich
Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder:

Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)
 Prof. Dr. Schweiger
(Psychiatrie)
Prof. Dr. Handels
(Medizinische Informatik)
 Frau Prof. E. Stubbe
(Theologin)
Prof. Dr. Borck
(Medizin- und Wissenschaftsgeschichte)

Frau H. Müller
(Pflege)
Dr. Kaiser
(Kinderchirurgie)
 Herr Dr. Fieber
(Richter am Amtsgericht Ahrensburg)
Prof. Schwinger
(Humangenetik)
 Dr. R. Vonthein
(Zentrum für Klin. Studien)

Herr Prof. Dr. Giesler
(Med. Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
 Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
Herr PD Lauten
(Kinder- und Jugendmedizin)
Frau A. Farries
(Richterin am Amtsgericht Lübeck)
 Herr Prof. Dr. Schwaninger
(Pharmakologie)



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Frau
Eva-Maria Fick
Institut für Klinische Epidemiologie
im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Stellv. Vorsitzender
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 500 3026
janine.erdmann@medizin.uni-
luebeck.de

Aktenzeichen: 12-013
Datum: 16. August 2012

**Der Einsatz von Bisphosphonaten in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms,
Ebis-MA
Hier: Amendment – Ihr Schreiben vom 15. August 2012**

Sehr geehrte Frau Fick,

das Amendment zur Aussendung der Fragebögen vom 15. August 2012 habe ich zustimmend zur Kenntnis genommen.

Es bedarf keiner weiteren Begutachtung durch die Kommission.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und besten Wünschen
für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

Patientinnen-Kennnummer:

Fragebogen zur Brustkrebs- und Osteoporosetherapie

Bitte gehen Sie die Fragen der Reihe nach durch. Beantworten Sie die Fragen, indem Sie ein Kreuz in das entsprechende Kästchen ☒ setzen oder die Antwort auf die Linie ✍ _____ schreiben.

Streichen Sie ein versehentlich gesetztes Kreuz bitte deutlich durch und setzen Sie das Kreuz erneut an der richtigen Stelle.

Falls hinter dem von Ihnen angekreuzten Kästchen ☒ bzw. der von Ihnen gewählten Antwort → *bitte weiter mit Frage ...* steht, fahren Sie bitte direkt mit der genannten Frage fort.

Einwilligung zur Befragung

Ich möchte an dieser Befragung teilnehmen
und fülle diesen Fragebogen aus.

Ich möchte an dieser Befragung nicht teilnehmen
und sende den Fragebogen unausgefüllt zurück.

Fragen zu Ihrer Brustkrebstherapie

Die folgenden Fragen beziehen sich ausschließlich auf die Behandlung
Ihrer Brustkrebserkrankung!

1

Wird bei Ihnen momentan eine Hormontherapie (Tamoxifen, Aromatasehemmer) durchgeführt?

Ja.....

Ich weiß es nicht.....

Nein..... → *bitte weiter mit Frage 4*

2

Nehmen Sie als Hormontherapie zum jetzigen Zeitpunkt einen Aromatasehemmer ein? (z.B. Arimidex®, Anastrozol CT® = Anastrozol; Femara® = Letrozol; Aromasin®, Exemestan AL® = Exemestan)

Ja..... Ich weiß es nicht.....

Nein.....

3

Bekommen Sie als Hormontherapie momentan ein GnRH-Analogon? (z.B. Zoladex® GYN = Goserelin; Enantone® GYN = Leuprorelin)

Ja..... Ich weiß es nicht.....

Nein.....

4 Haben oder hatten Sie Fernmetastasen (Fernabsiedlungen des Tumors außerhalb der Brust)?

- Ja.....
- Ich weiß es nicht..... → *bitte weiter mit Frage 6*
- Nein..... → *bitte weiter mit Frage 6*

5 In welchem Organ haben oder hatten Sie die Fernmetastasen (Fernabsiedlungen des Tumors)?

- Knochen.....
- Lunge.....
- Leber.....
- Anderes Organ.....

6 Bekommen Sie oder haben Sie während Ihrer Brustkrebstherapie ein Bisphosphonat (*siehe Anschreiben*) bekommen?
 (z.B. Zometa® = Zoledronat;
 Ostac® Bonafos® oder Clodron 1 A Pharma = Clodronat;
 Bondronat® oder Bonviva® = Ibandronat; Aredia® = Pamidronat)

- Nein..... → *bitte weiter mit Frage 13*
- Ich weiß es nicht..... → *bitte weiter mit Frage 13*
- Ja,...
- ich bekomme momentan ein Bisphosphonat.....
- ich habe schon einmal ein Bisphosphonat bekommen.....

7 Falls Sie Frage 6 mit JA beantwortet haben: Wann haben Sie das Bisphosphonat zum ersten Mal bekommen?

- Vor meiner Krebserkrankung.....
- Während der Krebsbehandlung im Krankenhaus.....
- Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus
- Ich weiß es nicht.....

Falls möglich, geben Sie bitte den ungefähren Zeitraum an: (Gegebenenfalls nur Jahr angeben!)

Beginn: →  __ / ____ (MM / JJJJ)

Ende: →  __ / ____ (MM / JJJJ)

Das Ende der Therapie steht noch nicht fest.....

8 Welches Bisphosphonat bekommen Sie oder haben Sie während Ihrer Brustkrebstherapie bekommen?
(Sie können hier mehrere Kreuze machen!)

- Zometa®, Aclasta® (= Zoledronat).....
- Ostac®, Bonfos®, Clodron 1A Pharma® (= Clodronat).....
- Bondronat®, Bonviva® (= Ibandronat).....
- Aredia® (= Pamidronat).....
- Ich weiß es nicht.....
- Ein anderes Medikament.....

→ Bitte benennen Sie dieses Medikament:  _____

9	Warum haben Sie das Bisphosphonat bekommen?
----------	--

- Vorbeugend gegen Knochenmetastasen.....
- Behandlung von Knochenmetastasen.....
- Behandlung von Knochenschmerzen.....
- Behandlung von tumorbedingten zu hohen Kalziumwerten im Blut.....
- Behandlung einer Osteoporose.....
- Ich weiß es nicht.....
- Ein anderer Grund.....

→ Bitte benennen Sie den Grund: _____

10	In welcher Darreichungsform bekommen oder haben Sie das Bisphosphonat bekommen? <i>(Sie können hier mehrere Kreuze machen! Bitte schreiben Sie bei mehreren Kreuzen den Namen des Bisphosphonats dazu!)</i>
-----------	---

- Als Tablette / Kapsel.....
- Name des Bisphosphonats: _____
- Im Krankenhaus / Arztpraxis durch Infusion.....
- (z.B. über einen „Tropf“ / Port direkt ins Blut)

→ Name des Bisphosphonats: _____

11 **Wie oft bekommen Sie momentan bzw. haben Sie zuletzt das Bisphosphonat bekommen?**

- Täglich..... Alle 3 Monate.....
- Einmal pro Woche..... Alle 6 Monate.....
- Alle 4 Wochen.....
- Anders als die genannten Häufigkeiten.....

→ Wie oft?  _____

12 **Falls sich die Abstände, in denen Sie das Bisphosphonat bekommen haben, verändert haben:
Wie oft haben Sie es zu Beginn bekommen?**

- Es gab keine Änderung..... Alle 4 Wochen.....
- Täglich..... Alle 3 Monate
- Einmal pro Woche Alle 6 Monate
- Anders als die genannten Häufigkeiten.....

→ Wie oft?  _____

13 **Haben Sie Ihre Regelblutung (Periode, Monatsblutung) noch regelmäßig?**

- Ja, noch regelmäßig.....
(im Abstand von 25-35 Tagen)
- Nein, nicht mehr regelmäßig.....
(öfter als im Abstand von 25 Tagen oder seltener als im Abstand von 35 Tagen)
- Gar nicht mehr.....

14 Wann hatten Sie Ihre letzte Regelblutung (Periode, Monatsblutung)?

Vom jetzigen Zeitpunkt aus, vor...

- weniger als 6 Monaten..... 1 Jahr bis zu 5 Jahren.....
 6 Monaten bis zu 1 Jahr..... mehr als 5 Jahren.....

Fragen zur Osteoporosetherapie

15 Hat ein Arzt jemals ein erhöhtes Risiko für eine Osteoporose (= Knochenschwund) bzw. eine bestehende Osteoporose bei Ihnen festgestellt?

- Nein..... → **bitte weiter mit Frage 17**
 Ich weiß es nicht..... → **bitte weiter mit Frage 17**
 Ja...
 bei mir wurde ein erhöhtes Risiko für eine Osteoporose festgestellt...
 bei mir wurde eine bestehende Osteoporose festgestellt.....

16 Wurde die Osteoporose vor oder nach Ihrer Brustkrebserkrankung behandelt bzw. die vorbeugenden Maßnahmen begonnen?

- Bevor meine Brustkrebserkrankung festgestellt wurde.....
 Nachdem meine Brustkrebserkrankung festgestellt wurde.....
 Ich weiß es nicht mehr.....

Falls möglich geben Sie bitte den ungefähren Zeitraum an: (Gegebenenfalls nur Jahr angeben!)

Beginn: →  __ / ____ (MM / JJJJ)

Ende: →  __ / ____ (MM / JJJJ)

Das Ende der Therapie steht noch nicht fest.....

Bekommen Sie eines dieser Medikamente?*(Sie können hier mehrere Kreuze machen!)*

Ein Kombinationspräparat mit Calcium und Vitamin D.....

(z.B. CalciCare D3®, Calcium-Sandoz® D Osteo, Calcimagon® D3 etc.)

Ein Einzelpräparat mit Calcium.....

(z.B. Calcium Sandoz® etc.)

Ein Einzelpräparat mit Vitamin D.....

(z.B. Vigantoletten®, Vitamin D 3 Hevert® etc.)

Bisphosphonate.....

(z.B. Alendron beta®, Fosamax®, Fosavance® etc. = Alendronat,
Bondronat®, Bonviva® = Ibandronat;
Risedronat STADA®, Actonel® etc. = Risedronat)

Raloxifen (= Evista®, Optruma®).....

Östrogen-Präparat.....

(z.B. Presomen®, Climopax® etc.)

Ein anderes Medikament.....

→ Bitte benennen Sie dieses Medikament:  _____

Ich nehme keines dieser Medikamente ein.....

→ **bitte weiter mit Frage 19**

18 **Wieso bekommen Sie das in Frage 17 genannte Medikament?**

Zur Behandlung von...

 _____

Ich weiß es nicht.....

Fragen zu Ihrer Person

19 **Wann sind Sie geboren?**

Im Jahr  _____

20 **Ihre Muttersprache ist...**

Deutsch.....

Andere..... und zwar  _____

21 **Wie ist Ihr Familienstand?**

Ich bin...

ledig..... geschieden / getrennt lebend...

verheiratet /

eingetragene Lebenspartnerschaft.. verwitwet.....

22 **Leben Sie mit einem festen Partner zusammen?**

Ja..... Nein.....

23 **Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?**

Hauptschule (Volksschule).....	<input type="checkbox"/>	Polytechnische Oberschule.....	<input type="checkbox"/>
Realschule (Mittlere Reife).....	<input type="checkbox"/>	Fachhochschulreife.....	<input type="checkbox"/>
Abitur / Allgemeine Hochschulreife..	<input type="checkbox"/>	Anderen Schulabschluss.....	<input type="checkbox"/>
Keinen Schulabschluss.....	<input type="checkbox"/>		

24	In welcher beruflichen Stellung sind Sie derzeit beschäftigt bzw. waren Sie zuletzt beschäftigt?
-----------	---

Arbeiterin.....	<input type="checkbox"/>	Beamtin.....	<input type="checkbox"/>
Angestellte.....	<input type="checkbox"/>	Selbstständige.....	<input type="checkbox"/>
Sonstiges... _____			

25	Sind Sie zurzeit berufs- / erwerbstätig?
-----------	---

Ja, ganztags.....	<input type="checkbox"/>	Nein, ausschließlich Hausfrau...	<input type="checkbox"/>
Ja, mindestens halbtags.....	<input type="checkbox"/>	Nein, in Ausbildung.....	<input type="checkbox"/>
Ja, weniger als halbtags.....	<input type="checkbox"/>	Nein, arbeitslos / erwerbslos.....	<input type="checkbox"/>
Nein, Altersrente.....	<input type="checkbox"/>	Nein, anderes.....	<input type="checkbox"/>
Nein, Erwerbs-, Berufsunfähigkeitsrente.....			<input type="checkbox"/>

26	Wie sind Sie derzeit krankenversichert? <i>(Sie können hier mehrere Kreuze machen!)</i>
-----------	---

Gesetzliche Krankenversicherung..... (z.B. AOK, Barmer GEK, BKK, TK, DAK u.a.)	<input type="checkbox"/>
Private Krankenversicherung	<input type="checkbox"/>
Anderes..... (Beihilfe, Heilfürsorge, u.a.)	<input type="checkbox"/>
Private Zusatzversicherung.....	<input type="checkbox"/>

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Bitte überprüfen Sie noch einmal, ob Sie alle Fragen beantwortet haben. Bitte senden Sie den Fragebogen gemeinsam mit den anderen Fragebögen in dem beigelegten Briefumschlag zurück.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin Frau Dr. A. Waldmann und meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. A. Katalinic für die sehr gute Betreuung und die hervorragende Zusammenarbeit bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. D. Fischer bedanken, die mich in der Themafindung unterstützt hat und mit deren Zusammenarbeit die initiale Idee für die EBisMa Studie entstanden ist.

Ich möchte mich auch bei den Mitarbeitern des Onkologischen Versorgungsregisters, v.a. bei Herrn Dr. V. Babaev und Frau N. Hansen, sowie Frau D. Eckerlein aus dem Brustzentrum Lübeck für die Hilfe und gute Zusammenarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt den Leitern der Brustzentren (BZPI, BZFL und HBZ) und v.a. den Patientinnen die an der EBisMa Studie teilgenommen haben und so mein Promotionsprojekt überhaupt ermöglicht haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Schwester Lena Fick bedanken, die mich auf die Idee brachte am Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie in Lübeck zu promovieren und mich während meiner Dissertation unterstützt hat.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Eva – Maria Charlotte Fick
Geburtsort	Hamburg
Alter	27 Jahre
Staatsangehörigkeit	deutsch



Beruf

Seit 03/2014	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Sektion für Forschung und Lehre in der Pflege am Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, UKSH Campus Lübeck
11/2013-02/2014	Angestellte Apothekerin in der Rosen-Apotheke Rodewald, Herr Dr. F.-G. Fick, Teilzeitbeschäftigung
10/2012-10/2013	Angestellte Apothekerin in der Gorch-Fock Apotheke Hamburg-Altona, Frau H. Siedler, Teilzeitbeschäftigung
09/2011-09/2012	Angestellte Apothekerin in der Post-Apotheke Lübeck, Frau Dr. R. Borchert-Bremer, Teilzeitbeschäftigung

Ausbildung

WS 2011/2012 – WS 2013/2014	Promotionsstudium Universität Lübeck, Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Doktorvater Prof. Dr. A. Katalinic Thema: Einsatz von Bisphosphonaten beim primären Mammakarzinom- EBisMa
08/2011	Prüfung über den 3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
01/2011-06/2011	Esmarch- Apotheke Kiel, Herr S. Delfs 2.Hälfte Praktisches Jahr
07/2010-12/2010	University of Florida, Gainesville FL USA 1.Hälfte Praktisches Jahr
04/2006-05/2010	Christian-Albrechts Universität Kiel Studium der Pharmazie
10/2005-03/2006	Christian-Albrechts Universität Kiel Studium der Chemie

Publikation

Mai 2013	E.-M. Fick, T. Anzeneder, A. Katalinic, A. Waldmann Bisphosphonate und ihre Rolle in der Therapie des Mammakarzinoms – Ergebnisse aus der Biobank PATH. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2013; 73(5): 412- 421 Georg Thieme Verlag
Dezember 2013	Zweitveröffentlichung: Senologie

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die Dissertation ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen oder Hilfsmittel benutzt habe.

Lübeck, den 25.03.2014

Eva-Maria Charlotte Fick