

## Knochenmetastasen bei Patientinnen mit Brustkrebs





## Impressum

Herausgeber:  
 Roche Pharma AG  
 Emil-Barell-Str. 1  
 79639 Grenzach-Wyhlen  
 www.roche.de  
 Tel. 0 76 24/14-0  
 Fax 0 76 24/14-21 17

Verantwortlich: Dr. Erna Batke-Grimm

Wissenschaftliche und konzeptionelle Beratung:  
 Dr. Peter Schmid,  
 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt  
 Onkologie und Hämatologie,  
 Charité Campus Mitte, Berlin

## Inhalt

<b>Brustkrebs</b>	<b>6</b>
Erkrankung und Metastasen	7
Metastasierungsorte und die Behandlung der Metastasen	8
<b>Knochenmetastasen</b>	<b>10</b>
Häufigkeit	10
Entstehung	10
Formen der Knochenmetastasierung	12
Symptome	12
Knochenschmerzen	13
Weitere Auswirkungen von Knochenmetastasen	13
Diagnostik von Knochenmetastasen	15
<b>Behandlung von Knochenmetastasen mit Bisphosphonaten</b>	<b>16</b>
<b>Häufig gestellte Fragen zur Therapie mit Bisphosphonaten</b>	<b>18</b>
Was sind Bisphosphonate?	18
Wie wirken Bisphosphonate?	19
Wogegen werden Bisphosphonate eingesetzt?	19
Wann sollten Bisphosphonate eingesetzt werden?	21
Wie werden Bisphosphonate verabreicht?	21
Tablette oder Infusion?	22
Welche Nebenwirkung kann eine Behandlung mit Bisphosphonaten hervorrufen?	23
Können Bisphosphonate mit anderen Therapien kombiniert werden?	24
Wann dürfen Bisphosphonate nicht eingesetzt werden?	24
<b>Wichtige Adressen</b>	<b>26</b>
<b>Erklärung von Fachbegriffen</b>	<b>28</b>

## *Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser,*

trotz verbesserter Früherkennungsmethoden und neuer Therapie-  
strategien kommt es leider nach wie vor bei einem Teil der Frauen  
mit Brustkrebs zu einem Wiederauftreten der Erkrankung. Häufig  
finden sich dabei Absiedelungen in den Knochen. Diese soge-  
nannten Knochenmetastasen wachsen zwar im Verhältnis zu  
anderen Metastasen relativ langsam, sie können aber Knochen-  
schmerzen auslösen und zu einer Verminderung der Stabilität  
der Knochen führen und dadurch über einen langen Zeitraum  
die Mobilität und die Lebensqualität der betroffenen Frauen  
beeinträchtigen.

Seit einiger Zeit gibt es mit den Bisphosphonaten eine neue Klasse  
von Medikamenten, mit denen gezielt die Umbauprozesse im  
Knochen beeinflusst werden können. Diese Medikamente haben  
die Behandlung von Knochenmetastasen grundlegend verändert  
und sind inzwischen aus dem Behandlungskonzept nicht mehr  
wegzudenken. Durch den Einsatz von Bisphosphonaten kann  
u. a. die Häufigkeit von tumorbedingten Beschwerden im Knochen  
deutlich verringert und eine Verbesserung oder ein Erhalt der  
Lebensqualität erreicht werden.

Mit dieser Broschüre möchten wir Patientinnen und Angehörigen  
die Möglichkeit bieten, weitergehende Informationen zum Thema  
Knochenmetastasen und deren Behandlung zu bekommen. Gleich-  
zeitig versuchen wir häufig gestellte Fragen zu beantworten.

Ich hoffe, dass Ihnen dieser Ratgeber eine kleine Hilfe sein kann,  
und wünsche Ihnen persönlich alles Gute auf Ihrem weiteren Weg.

Ihr

Dr. med. Peter Schmid  
Universitätsklinikum Charité Berlin

## *Liebe Patientin,*

als Brustkrebspatientin sind Sie nun mit der Tatsache konfrontiert,  
dass die Erkrankung weiter fortgeschritten ist und Knochenme-  
tastasen gebildet hat.

Diese erneute Diagnose will in ihrer Tragweite und in ihren Konse-  
quenzen bewältigt werden.

Einen wichtigen Schritt in diese Richtung haben Sie bereits getan.  
Sie halten eine Broschüre in der Hand, die Ihnen alles Wissens-  
werte über Knochenmetastasen vermittelt.

Sie informiert Sie über Ursachen, Zusammenhänge und Behand-  
lungsmöglichkeiten. Alles wird in der Broschüre verständlich  
erläutert. Sie können nachvollziehen, was in und mit Ihnen ge-  
schieht. Sie wissen, was notwendig ist und auf was Sie sich einlassen.  
Sie können als kompetente Patientin mit Ihrem Arzt beraten,  
welcher Weg für Sie der richtige ist. Sie können die Fortschritte in  
der Medizin für sich nutzen und es mit Dante halten: „Der eine  
wartet, dass die Zeit sich wandelt, der andere packt sie an – und  
handelt.“

Packen Sie es an! Nehmen Sie den Kampf gegen die Ausbreitung  
der bösartigen Zellen auf! Sie sind nicht allein, Sie haben viele  
Verbündete!

Mit den besten Wünschen

Ihre

Hilde Schulte  
Bundesvorsitzende der Frauensebsthilfe nach Krebs



## Brustkrebs

**Brustkrebs (Mammakarzinom) ist in den westlichen Industriestaaten die häufigste bösartige Erkrankung bei Frauen, etwa jede 9. bis 10. Frau ist betroffen. In Deutschland wird jährlich bei 48.000 Frauen ein Mammakarzinom neu entdeckt. Heute kann ein Großteil der Brustkrebspatientinnen geheilt werden. Dies ist auf die in den letzten 20 Jahren stark verbesserten, modernen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten zurückzuführen.**

### Erkrankung und Metastasen

Zum Zeitpunkt der Diagnose beschränkt sich der Tumor bei der Mehrzahl der Frauen auf die Brust und die umgebenden *Lymphknoten*. Dementsprechend kann die Erkrankung durch eine Operation, gegebenenfalls ergänzt durch Chemo- und/oder Strahlentherapie so entfernt werden, dass keine Reste mehr zu sehen sind. Trotzdem kann es bei einem Teil der Patientinnen zu einem *Rückfall* der Erkrankung (*Rezidiv*) oder zur Absiedelung in entfernten Organen kommen.

Eine der wesentlichen Eigenschaften von bösartigen Tumoren ist ihr zerstörerisches Wachstum in umliegende Gewebe sowie in Lymph- oder Blutgefäße. Dadurch können sich Brustkrebszellen, nachdem sie Anschluss an das Blutgefäß- oder Lymphsystem gewonnen haben, in entfernte Organe absetzen und dort Absiedelungen bilden. Dies bedeutet, dass der diagnostisch sichtbare Krebs zwar entfernt wurde, dass aber in Ihrem Körper möglicherweise Krebszellen schlummern können, die auch nach vielen Jahren an anderen Körperstellen, beispielsweise in der Leber, in der Lunge oder, besonders häufig, in den Knochen neue Tumore bilden können. Diese Streuherde werden *Metastasen* genannt. In diesem Stadium ist Brustkrebs eine so genannte *systemische Erkrankung*, das heißt sie betrifft den ganzen Körper, und wird auch entsprechend behandelt.

*Absiedelungen von Brustkrebszellen in entfernte Organe nennt man Metastasen.*

Um einer Metastasierung vorzubeugen, erhalten viele Patientinnen, je nach der individuellen Situation, direkt nach der Operation eine Hormonbehandlung oder eine Chemotherapie und gegebenenfalls zusätzlich eine Bestrahlung. Damit kann der weitere Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst werden, d. h., die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einem Wiederauftreten der Brustkrebs-erkrankung kommt, wird verringert.

Bei Brustkrebs treten Metastasen besonders häufig in den Knochen auf.

### Metastasierungsorte und die Behandlung der Metastasen

Brustkrebs kann seine Absiedelungen in der Haut, in inneren Organen (**viszerale Metastasen**) und besonders häufig in den Knochen (**ossäre Metastasen**) bilden. Die Wahl der geeigneten Therapie in diesem Erkrankungsstadium richtet sich vor allem nach den Beschwerden der Patientin, der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Krankheit, speziellen Tumoreigenschaften und der exakten Lage und Größe sowie der Anzahl der Metastasen. Dies wird Ihr Arzt gemeinsam mit Ihnen für Ihre persönliche Situation entscheiden.

Wenn es zu einem Wiederauftreten der Erkrankung in anderen Organen gekommen ist, kann durch eine **lokale Behandlung**, d.h. durch eine Operation oder Strahlentherapie, in der Regel keine lang anhaltende Tumorfreiheit erreicht werden. Da aufgrund des eingeschränkten Auflösungsvermögens der verfügbaren bildgebenden Verfahren unter Umständen nur ein Teil der Streuherde sichtbar ist, stehen in dieser Situation **systemische Therapien** mit Medikamenten im Vordergrund, die die Krebszellen im ganzen Körper angreifen können.

#### Häufigkeit von Knochenmetastasen bei verschiedenen Krebsarten

<b>Brustkrebs</b>	<b>50–85 %</b>
<b>Prostatakrebs</b>	<b>50–75 %</b>
<b>Lungenkrebs</b>	<b>30–50 %</b>
<b>Nierenkrebs</b>	<b>30–50 %</b>
<b>Schilddrüsenkrebs</b>	<b>39 %</b>
<b>Bauchspeicheldrüsenkrebs</b>	<b>5–10 %</b>
<b>Darmkrebs</b>	<b>5–10 %</b>
<b>Magenkrebs</b>	<b>5–10 %</b>
<b>Leberkrebs</b>	<b>8 %</b>
<b>Eierstockkrebs</b>	<b>2–6 %</b>

Hat der Brustkrebs einmal das metastasierte Stadium erreicht, kann er in der Regel nicht mehr vollständig geheilt werden. Ziele der Behandlung in der metastasierten Situation sind daher vor allem, ein möglichst langes, beschwerdearmes Leben trotz der Erkrankung zu erreichen, ohne dass das Allgemeinbefinden und das tägliche Leben eingeschränkt werden.

Zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs wird je nach individueller Situation eine **Chemotherapie** oder eine **Hormontherapie** empfohlen. Zudem kann auch eine Therapie mit neuen molekularen Medikamenten, z. B. mit **Antikörpern** (Trastuzumab), sinnvoll sein. Zur Unterstützung dieser ausschließlich gegen die Tumorzellen gerichteten Therapien gibt es eine ganze Reihe von Medikamenten, die auftretende Beschwerden lindern und Komplikationen verhindern oder mindern können. Im Falle von Knochenmetastasen sind dies die so genannten **Bisphosphonate**.





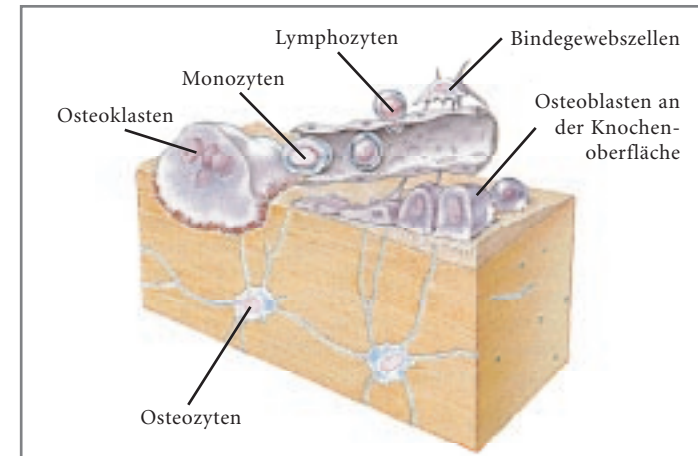
## Knochenmetastasen

### Häufigkeit

Das Skelettsystem ist eine der Stellen, an denen Brustkrebszellen am häufigsten Absiedelungen bilden. Bei etwa zwei Dritteln aller Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom entwickeln sich im Verlauf ihrer Erkrankung nachweisbare Knochenmetastasen. Betroffen sind vor allem das Achsenskelett, d.h. die Wirbelsäule, das Becken, die Oberschenkelknochen und die Rippen, aber auch die Schädelknochen.

### Entstehung

Die Knochen sind kein starres Röhrensystem, sondern unterliegen während des ganzen Lebens einem ständigem Umbau. Dadurch wird eine stabile Knochenstruktur sichergestellt, die Druck- und Zugbelastungen standhält und sich länger dauernden Belastungen anpassen kann. Der Knochenumbau erfolgt einerseits durch Kno-



**Knochenspezifische und knochenassoziierte Zellen**

chenfresszellen, die so genannten **Osteoklasten**, die Knochen substanz abbauen können. Auf der anderen Seite wird der Knochen durch **Osteoblasten** aufgebaut.

Normalerweise halten sich Knochenaufbau und -abbau die Waage. In einigen Erkrankungssituationen findet aber auch eine Verschiebung dieses Gleichgewichts statt. Die bekannteste ist wahrscheinlich die **Osteoporose**, bei der der Knochenabbau den Knochenaufbau deutlich übersteigt. Die Osteoporose tritt bei Frauen typischerweise nach Eintritt der Wechseljahre auf und wirkt sich diffus auf das gesamte Knöchensystem aus. Durch den vermehrten Knochenabbau wird der Gehalt an Kalziumsalzen im Knochen und somit auch die Stabilität der Knochen reduziert. Die Folge können Knochenbrüche, Wirbelkörperzusammenbrüche und Knöchenschmerzen sein.

Auch bei Krebserkrankungen und vor allem bei Brustkrebs kann es zu Knochenveränderungen kommen. Diese gehen normalerweise von Brustkrebszellen aus, die sich an bestimmten Stellen

*Brustkrebszellen können sich an bestimmten Stellen im Knochenmark ansiedeln.*

im Knochenmark ansiedeln. Die Folge kann eine örtlich begrenzte Störung des Gleichgewichts von Knochenauf- und -abbau sein. Die Auswirkungen der Krebszellen werden dabei über die Osteoklasten und die Osteoblasten vermittelt. Den Osteoklasten kommt vor allem in der Frühphase der Knochenmetastasierung eine entscheidende Rolle zu, während bei fortgeschrittener Metastasierung auch Tumorzellen selbst an der Knochenzerstörung beteiligt sein können.

### Formen der Knochenmetastasierung

In Abhängigkeit von dem Ausmaß der knochenabbauenden oder knochenbildenden Aktivität entstehen so genannte **osteolytische, osteoplastische** oder gemischte Metastasen. Unter **osteolytischen Metastasen** versteht man Streuherde, bei denen der Knochenabbau überwiegt, so dass es zu der beschriebenen Auflösung der Knochensubstanz kommt. Dadurch können locharartige Defekte in den betroffenen Knochen entstehen.

Bei **osteoplastischen Metastasen** überwiegt hingegen der Knochenaufbau. Dementsprechend entstehen Knochenveränderungen, die durch eine höhere Knochendichte gekennzeichnet sind. Da in diesen Streuherden jedoch die normale Struktur des Knochens aufgehoben ist, können auch osteoplastische Metastasen mit einer verminderten Stabilität einhergehen. **Gemischte Knochenmetastasen** weisen sowohl osteolytische als auch osteoplastische Anteile auf. Generell werden aber alle Knochenmetastasen mit **Bisphosphonaten** therapiert.

Bei Brustkrebspatientinnen können alle drei Formen der Knochenmetastasierung auftreten. Am häufigsten sind osteolytische und gemischte Metastasen, während osteoplastische Metastasen nur bei etwa 10 % der Patientinnen mit Knochenmetastasen gefunden werden.

### Symptome

Knochenmetastasen bleiben **häufig lange unbemerkt**, da sie in der Regel erst Beschwerden machen, wenn der Knochen unter dem Einfluss der im Knochenmark wachsenden Tumorzellen in stärkerem Ausmaß umgebaut wird. Im Vergleich zu Metastasen

in anderen Organen wie z. B. der Leber oder dem Gehirn gehen Knochenmetastasen mit einer deutlich besseren **Prognose** einher. Allerdings können die damit verbundenen Schmerzen über lange Zeit den Erkrankungsverlauf und die Lebensqualität prägen.

### Knochenschmerzen

Der erste Hinweis auf das Vorliegen von Knochenmetastasen sind häufig Schmerzen in den befallenen Knochenbereichen. Über die Hälfte der betroffenen Patientinnen hat zum Zeitpunkt der Entdeckung der Knochenmetastasen schon länger Schmerzen. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass Sie neu auftretende und anhaltende Schmerzen in einem bestimmten Abschnitt des Skelettsystems ernst nehmen und Ihren behandelnden Arzt aufsuchen. Dieser wird dann die notwendigen Untersuchungen vornehmen, um festzustellen, ob Ihre Beschwerden etwas mit der Brustkrebs-erkrankung zu tun haben. Denn nicht alle Knochenbeschwerden müssen in einem Zusammenhang mit dem Brustkrebs stehen. Häufig liegen z. B. lediglich Abnützungsercheinungen, sogenannte degenerative Veränderungen, vor.

*Erste Anzeichen für Knochenmetastasen sind Schmerzen in den befallenen Knochenbereichen.*

### Weitere Auswirkungen von Knochenmetastasen

Zusätzlich zum Auftreten von Schmerzen können Knochenmetastasen zu verschiedenen Komplikationen führen. Die häufigsten Komplikationen sind **Wirbelkörpereinbrüche oder Knochenbrüche**, die auf die verminderte Stabilität der Knochen an den Stellen der Metastasen zurückzuführen sind. Diesen Knochenbrüchen müssen keine übermäßigen Belastungen z. B. durch einen Unfall oder einen Sturz zu Grunde liegen, sondern es reicht häufig eine vergleichsweise geringe Belastung bei alltäglichen Handlungen aus, um den stabilitätsgeminderten Knochen zum Brechen zu bringen. Aus diesem Grund werden diese Knochenbrüche auch als **pathologische Frakturen** bezeichnet.

In seltenen Fällen kann es durch den Zusammenbruch eines Wirbelkörpers oder durch eine Metastase direkt zu einer Einengung des Rückenmarks oder einer Druckausübung auf Nerven kommen. Dies kann zu neurologischen Ausfällen z. B. im Sinne von Empfindungsstörungen oder Lähmungen führen. In diesen

*Man unterscheidet zwischen osteolytischen und osteoplastischen Knochenmetastasen.*

*Knochenmetastasen können verschiedene Probleme verursachen. Es kann z. B. zu Knocheneinbrüchen kommen.*

Fällen muss eine rasche Entlastung erreicht werden, was in der Regel durch einen operativen Eingriff erfolgt.

Die Mehrzahl der Knochenmetastasen sind jedoch ausreichend stabil, so dass diese Ereignisse relativ selten eintreten. Durch bildgebende Untersuchungen wie Röntgen, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) kann zudem versucht werden, die Stabilität der Knochen regelmäßig zu messen. Auch wenn diese Verfahren nur bedingte Aussagekraft besitzen, so tragen sie doch dazu bei, besonders gefährdete Stellen früher zu erkennen, so dass vorbeugende stabilisierende Maßnahmen ergriffen werden können. Dazu steht vor allem eine gezielte Bestrahlung oder eine Operation zur Verfügung.

Bei einem Teil der Patientinnen mit Knochenmetastasen kann es zu einer **Erhöhung des Kalziumgehalts** im Blut kommen. Diese so genannte tumorbedingte **Hyperkalzämie** kann zu Kalkablagerungen in verschiedenen Organen (z. B. Nieren, Augen) führen und eine schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens hervorrufen. Die Symptome reichen von Verdauungsstörungen, vermehrtem Durstgefühl, vermehrter Urinproduktion, Übelkeit und Herzrhythmusstörungen bis hin zu psychischen Veränderungen oder Bewusstlosigkeit. Durch die regelmäßige Behandlung mit Medikamenten, den so genannten **Bisphosphonaten**, ist jedoch die Hyperkalzämie in den letzten Jahren relativ selten geworden.

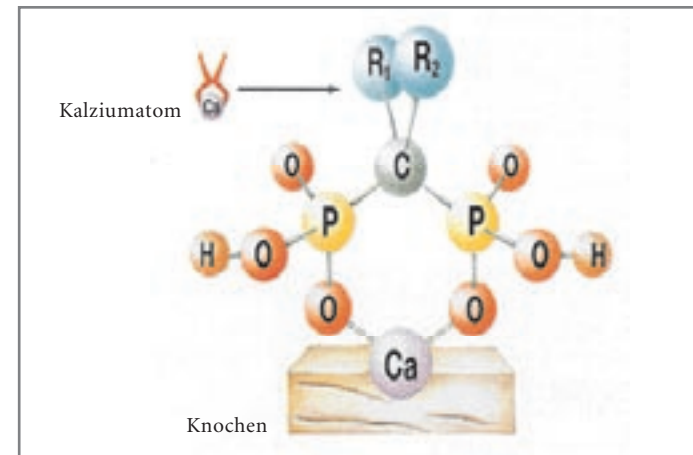
### Diagnostik von Knochenmetastasen

Die wichtigsten Untersuchungen bei der Abklärung von Knochenbeschwerden sind die **Skelettszintigraphie** und das **Röntgen**. Bei der Skelettszintigraphie wird ein schwach radioaktives Mittel intravenös gespritzt, das sich im Knochen an Stellen, wo ein verstärkter Umbau der Knochenstruktur stattfindet, anreichert. Diese Mehranreicherung ist aber nicht spezifisch für Knochenmetastasen, sondern kann z. B. auch nach einem Knochenbruch, bei Abnützungerscheinungen oder bei entzündlichen Prozessen auftreten. Aus der Lokalisation und dem Verteilungsmuster kann der erfahrene Arzt jedoch eine Verdachtsdiagnose ableiten, die dann durch andere Untersuchungen überprüft werden muss. Die Skelettszintigraphie eignet sich somit vor allem als Suchmethode für Veränderungen am Knochen.

Zur weiteren Abklärung sind Röntgenuntersuchungen oder **MRT-Aufnahmen** notwendig. Diese geben zum einen weitere Klarheit darüber, ob es sich bei den in der Skelettszintigraphie auffälligen Bereichen um Knochenmetastasen oder um andere Veränderungen handelt. Zum anderen liefern sie Hinweise, ob die Stabilität der betroffenen Knochen beeinträchtigt ist und Komplikationen drohen. Auch im Blut oder im Urin können durch den Nachweis von Knochenabbauprodukten indirekte Hinweise auf Knochenmetastasen gefunden werden. Diese Parameter sind jedoch relativ unspezifisch, so dass sich daraus keine unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen ergeben. Deshalb werden diese Untersuchungen nicht routinemäßig durchgeführt.

Der Nachweis einzelner Tumorzellen im Knochenmark, der häufig bei nicht metastasiertem Brustkrebs gelingt, bedeutet nicht ein Vorhandensein von Knochenmetastasen, sondern lediglich ein höheres Risiko für die spätere Entwicklung von Knochenmetastasen.

*Bei Verdacht auf Knochenmetastasen wird das Skelett durch bildgebende Verfahren untersucht.*



**Bisphosphonat-Molekül: starke Bindung am Knochen aufgrund der hohen Affinität zum Kalziumphosphat**

## Behandlung von Knochenmetastasen mit Bisphosphonaten

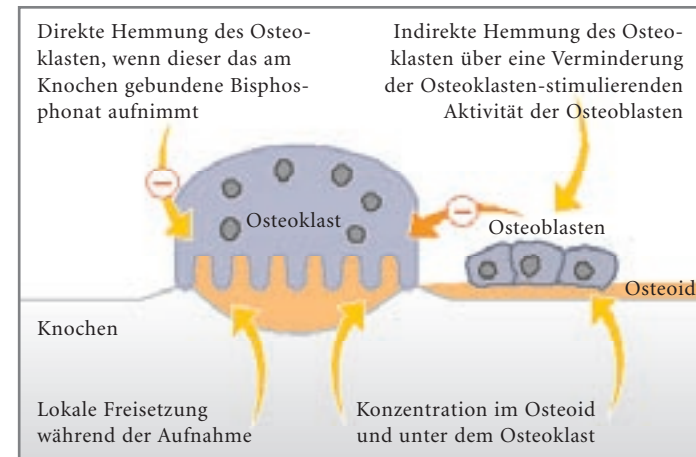
Grundlage der Behandlung von Knochenmetastasen ist in der Regel eine **systemische Therapie**, die die Krebszellen **im ganzen Körper** vernichten soll. Als Möglichkeiten kommen derzeit eine Hormon-, Chemo- oder spezifische Immuntherapie in Frage. Zusätzlich gibt es für die Behandlung von Knochenmetastasen mit den **Bisphosphonaten** eine Gruppe von Medikamenten, die zwar nicht direkt auf die Tumorzellen wirken, sich aber am Knochen, vor allem an Stellen, an denen ein erhöhter Umbau stattfindet, anlagern. Dort können sie spezifisch die Knochenfresszellen, die Osteoklasten, hemmen und somit die durch die Tumorzellen ausgelösten zerstörerischen Umbauprozesse unterdrücken. Eine langfristige ergänzende Therapie mit Bisphosphonaten ist somit ein wesentlicher Pfeiler der Behandlungsstrategie bei Knochenmetastasen.

Lokale Behandlungsmaßnahmen, d.h. operative Eingriffe oder eine gezielte Bestrahlung, werden überwiegend dann eingesetzt, wenn örtliche Komplikationen drohen oder bereits aufgetreten sind. Sie kommen auch bei isolierten Knochenmetastasen als Ergänzung zu den systemischen Therapiemaßnahmen in Betracht. Durch eine Bestrahlung können medikamentös nicht beherrschbare, lokalisierte Knochenschmerzen verringert werden. Da dabei jedoch auch das blutbildende Knochenmark in dem betroffenen Gebiet zerstört werden kann, wird die Strahlentherapie in der Regel relativ zurückhaltend eingesetzt. Operative Verfahren kommen vor allem zur Stabilisierung von bruchgefährdeten Knochenabschnitten oder zur Entlastung von zusammengedrückten Nerven zum Einsatz.

*Bisphosphonate lagern sich am Knochen besonders an den Stellen an, an denen eine starke Umbauaktivität vorhanden ist. So können sie die Knochenfresszellen hemmen.*



**Wirkungsweise der Bisphosphonate**



## Häufig gestellte Fragen zur Therapie mit Bisphosphonaten

### Was sind Bisphosphonate?

Alle Bisphosphonate ähneln dem körpereigenen Stoff Pyrophosphat. Die chemische Struktur der synthetisch hergestellten Bisphosphonate ist jedoch leicht verändert, damit sie weniger rasch im Körper abgebaut werden und somit therapeutisch besser wirksam werden können. Alle Bisphosphonate haben zwei Phosphatgruppen, durch die sie an die Mineralsubstanz des Knochens binden können. Die einzelnen Bisphosphonate unterscheiden sich durch zwei Seitenketten, die ihre Fähigkeit, an den Knochen zu binden, bestimmen. Neuere Bisphosphonate weisen z. B. eine Stickstoffgruppe in der Seitenkette auf, wodurch die Wirksamkeit gegenüber älteren Substanzen erhöht wird.

### Wie wirken Bisphosphonate?

Bisphosphonate binden an die Mineralien Kalzium und Phosphat auf der Knochenoberfläche. Durch die Aufnahme der Bisphosphonate von der Knochenoberfläche werden die Osteoklasten in den Zelltod getrieben und der Knochen wird nicht weiter geschädigt. So verhindern die Bisphosphonate den übermäßigen Knochenabbau und bewirken sogar den vermehrten Aufbau von neuer, stabiler Knochensubstanz.

### Wogegen werden Bisphosphonate eingesetzt?

#### Osteoporose

Bei Frauen mit Osteoporose kommt dem Einsatz der Bisphosphonate eine große Bedeutung zu. Sie führen zu einer **Zunahme der Knochendichte** und damit zu einer **Senkung der Häufigkeit von osteoporotischen Knochen- und Wirbelkörperbrüchen**. Auf diese Weise lässt sich die **Lebensqualität** der betroffenen Frauen nachhaltig **verbessern**.

*Bisphosphonate werden bei Osteoporose und bei Knochenmetastasen eingesetzt.*

*Bisphosphonate vermindern Knochenschmerzen und verhindern Komplikationen im Skelettsystem. Zudem kann die Metastasierung verlangsamt werden.*

#### *Knochenmetastasen*

Durch die Behandlung mit Bisphosphonaten werden bei Knochenmetastasen die **Knochenschmerzen rasch verringert**. Dadurch sinkt auch der Bedarf an Schmerzmitteln deutlich. Zudem trägt die Besserung der Knochenschmerzen zu einer Zunahme der körperlichen Aktivität bei. Schon nach wenigen Tagen macht sich der Wirkungseintritt durch eine deutliche Verringerung der Schmerzen bemerkbar. Bei Einnahme des Bisphosphonats in Tablettenform setzt die Schmerzlinderung etwas später ein als bei Infusionsbehandlung. Bei akutem Knochenschmerz empfiehlt es sich daher, mindestens einmal ein Bisphosphonat als Infusion zu erhalten.

Ein weiterer Nutzen der Behandlung mit Bisphosphonaten ist die **Verhinderung von Komplikationen im Skelettsystem**. Durch eine regelmäßige Bisphosphonatgabe kann die Stabilität des Knochens erhöht werden, so dass das Auftreten von Wirbelkörperbrüchen oder Knochenbrüchen deutlich verringert werden kann. Dadurch werden operative Eingriffe oder Bestrahlungen zur Vorbeugung der Komplikationen deutlich seltener notwendig.

Der Einsatz von Bisphosphonaten kann zudem zu einem **langsameren Fortschreiten der Metastasierung im Knochen** führen. All diese Effekte tragen letztendlich dazu bei, dass durch die Behandlung mit Bisphosphonaten Ihre Lebensqualität erhalten und sogar deutlich verbessert werden kann.

#### *Vorbeugung gegen Knochenmetastasen*

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass die vorbeugende Gabe von Bisphosphonaten bei einem Teil der Brustkrebspatientinnen die Entstehung der Knochenmetastasen verhindern kann. Derzeit wird aber eine allgemeine Anwendung hier noch nicht empfohlen.

#### **Wann sollten Bisphosphonate eingesetzt werden?**

Bisphosphonate sollten bei allen Frauen mit Knochenmetastasen infolge von Brustkrebs regelmäßig eingesetzt werden, da sie zu einer klaren Senkung der Rate an Komplikationen im Skelettsystem, zu einer Reduktion der Schmerzen und zu einer Besserung der Lebensqualität führen. Die Therapie sollte **frühzeitig**, d. h. beim ersten Nachweis von Knochenmetastasen beginnen und so lange fortgeführt werden, wie die Knochenveränderungen nachweisbar sind. Auch bei einem Fortschreiten des Tumorwachstums unter der Bisphosphonat-Behandlung sollte diese fortgesetzt werden, da die Bisphosphonate nicht unmittelbar auf die Tumorzellen wirken, sondern die tumorbedingte Zerstörung des Knochens hemmen.

*Alle Brustkrebs-Patientinnen mit Knochenmetastasen sollten regelmäßig mit Bisphosphonaten behandelt werden.*

Der Nutzen einer Bisphosphonat-Behandlung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs ohne nachgewiesene Knochenmetastasen ist nicht gesichert, so dass in dieser Situation eine Behandlung nicht allgemein empfohlen werden kann.

#### **Wie werden Bisphosphonate verabreicht?**

Bisphosphonate können **als Infusion oder oral als Tabletten** verabreicht werden. Bei intravenöser Therapie sollte die Infusion alle drei bis vier Wochen durchgeführt werden.

Bei der **Einnahme in Tablettenform** wird nur ein geringer Teil der jeweiligen Medikamentenmenge über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Dennoch können auch mit diesen vergleichsweise geringen Mengen gute Therapieergebnisse erzielt werden. Es ist dabei notwendig, die Bisphosphonate **täglich** einzunehmen. Außerdem ist es sehr wichtig, dass **Bisphosphonate nicht gleichzeitig mit Nahrungsmitteln eingenommen** werden, denn die Aufnahme des Wirkstoffs über den Magen-Darm-Trakt wird dadurch stark eingeschränkt. Das gilt besonders für Nahrungsmittel und Getränke, die in hohem Maße Kalzium (Milchprodukte oder stark kalziumhaltige Mineralwässer!), Aluminium, Magnesium oder Eisen enthalten. Der Grund hierfür ist, dass die Bisphosphonate mit Kalzium, aber auch mit anderen Nahrungsbestandteilen, so genannte Komplexe bilden und dann vom

Knochen nicht mehr aufgenommen werden können. Deshalb müssen **Bisphosphonate immer vor der Nahrungsaufnahme** eingenommen werden. Ibandronat wird beispielsweise morgens 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen, um eine mindestens sechsstündige Essenspause in der Nacht vor der Tabletteneinnahme zu gewährleisten. Nach der Tabletteneinnahme sollten Sie immer mindestens 30 Minuten bis zur nächsten Nahrungsaufnahme warten und sich die nächste Stunde nicht hinlegen.

#### **Tablette oder Infusion?**

Prinzipiell können Bisphosphonate sowohl als Tablette eingenommen als auch als Infusion verabreicht werden. Die Einnahme als Tablette hat den Vorteil, dass Sie das Medikament selbständig einnehmen können, ohne dafür einen Arzt oder eine Klinik aufsuchen zu müssen. Die Infusion muss natürlich in einer Praxis oder im Krankenhaus durchgeführt werden. Beide Darreichungsformen wirken vergleichbar gut. Welche Darreichungsform angebracht ist, wird Ihr behandelnder Arzt zusammen mit Ihnen gemeinsam entscheiden.

Da der Wirkungseintritt bei intravenöser Verabreichung etwas schneller erfolgt, ist diese vor allem bei ausgeprägten Beschwerden, einem raschen Fortschreiten der Knochenmetastasierung oder bei einer Erhöhung des Kalziumgehalts im Blut sinnvoll. Bei einer Stabilisierung der Knochenmetastasierung oder nur geringen Beschwerden bieten sich beide Darreichungsformen gleichermaßen an.

#### **Welche Nebenwirkungen kann eine Behandlung mit Bisphosphonaten hervorrufen?**

Bisphosphonate sind **im Allgemeinen sehr gut verträglich**. Nebenwirkungen treten relativ selten auf und sind dann in der Regel nur gering ausgeprägt. Je nach Art der Verabreichung – ob als Infusion oder bei Einnahme als Tablette – können unterschiedliche Nebenwirkungen auftreten.

Bei der Einnahme in Tablettenform kann es gelegentlich zu **leichten Magen-Darm-Beschwerden** wie Druck- oder Völlegefühl, gehäuften Aufstoßen, leichter Übelkeit oder Durchfall kommen.

Nach Infusionen mit Bisphosphonaten kommt es bei etwa 10–20% der Patientinnen zu einem vorübergehenden Anstieg der Körpertemperatur um 1–2 °C, der von **grippeähnlichen Beschwerden** wie Kopf-, Glieder-, Knochen- oder Gelenkschmerzen begleitet sein kann. Diese Beschwerden treten etwa 12–24 Stunden nach der Bisphosphonat-Infusion auf und bilden sich innerhalb von drei Tagen spontan zurück. Die Behandlung kann trotzdem fortgesetzt werden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser grippeähnlichen Beschwerden ist bei der ersten Verabreichung am größten. Danach kommt es nur selten zu Beschwerden, selbst wenn diese bei der ersten oder zweiten Infusion aufgetreten waren. Bei Bedarf kann Ihr Arzt die grippeähnlichen Beschwerden mit fiebersenkenden und schmerzhemmenden Mitteln, sogenannten **nichtsteroidalen Antiphlogistika** (z.B. Acetylsalicylsäure [ASS], Ibuprofen, Paracetamol) behandeln. Auch der Wechsel auf ein anderes, individuell besser verträgliches Bisphosphonat kann hilfreich sein.

Bei einer zu schnellen intravenösen Verabreichung der Bisphosphonate kann es in einzelnen Fällen zu einer vorübergehenden Störung der Nierenfunktion kommen. Deshalb ist es wichtig, dass das Medikament in der vorgeschriebenen Verdünnung über eine festgelegte Zeit verabreicht wird. Diese kann sich bei den einzelnen Präparaten deutlich unterscheiden und reicht von einer Kurzinfusion über 15 Minuten bis zu einer Infusionsdauer von ein bis vier Stunden.

*Die Verträglichkeit von Bisphosphonaten ist insgesamt sehr gut. Nebenwirkungen treten relativ selten auf.*

Gelegentlich wird unter der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Senkung des Kalziumgehalts im Blut beobachtet. Dies ist in der Regel harmlos und verursacht keine Beschwerden und kann, wenn nötig, durch die Einnahme von Kalzium ausgeglichen werden.

**Können Bisphosphonate mit anderen Therapien kombiniert werden?**

Da die Bisphosphonate ausgesprochen nebenwirkungsarm sind, können sie ohne Bedenken mit systemischen Therapien, also einer Chemo-, Hormon- oder Immuntherapie, kombiniert werden. Dies ist insofern wichtig, als die Bisphosphonate zwar die Knochenzerstörung durch die Tumorzellen reduzieren können, die Tumorzellen selbst aber nicht angreifen.

Auch bei Durchführung einer lokalen Therapie, d.h. einer Operation oder einer Bestrahlung, kann die Behandlung mit Bisphosphonaten fortgesetzt werden.

**Wann dürfen Bisphosphonate nicht eingesetzt werden?**

Patientinnen mit bekannten **Allergien oder Überempfindlichkeit** gegen Bisphosphonate oder die den Medikamenten zugesetzten Hilfsstoffe dürfen keine Bisphosphonate bekommen.

Auch während der **Schwangerschaft** dürfen Bisphosphonate nicht angewendet werden. Zur Anwendung während der **Stillzeit** liegen nur sehr wenige Studienergebnisse vor, so dass auch während der Stillzeit auf den Einsatz von Bisphosphonaten verzichtet werden sollte.

Die gleichzeitige Einnahme von **Aminoglykosiden**, einer Gruppe von Antibiotika, und Bisphosphonaten sollte unterbleiben, da beide Substanzen den Kalziumspiegel im Blut über einen längeren Zeitraum stark absenken.



**Bisphosphonate sollten bei allen Frauen mit Knochenmetastasen infolge von Brustkrebs regelmäßig eingesetzt werden, da sie zu einer klaren Senkung der Rate der Komplikationen im Skelettsystem, zu einer Reduktion der Schmerzen und zu einer Besserung der Lebensqualität führen.**



links:  
Knochen beim  
Mammakarzinom

rechts:  
Knochen beim  
Mammakarzinom  
mit Bisphosphonat-  
Therapie

## Wichtige Adressen

### **Krebsinformationsdienst KID Deutsches Krebsforschungszentrum**

Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
Tel.: 06221/41 01 21  
Fax: 06221/40 18 06  
E-Mail: krebsinformation@dkfz.de  
www.krebsinformation.de

### **Deutsche Krebsgesellschaft e. V.**

Steinlestraße 6  
60596 Frankfurt am Main  
Tel.: 069/63 00 96-0  
Fax: 069/63 00 96-66  
E-Mail: service@krebsgesellschaft.de  
www.krebsgesellschaft.de

### **Deutsche Krebshilfe e. V.**

Thomas-Mann-Straße 40  
53111 Bonn  
oder:  
Postfach 14 67  
53004 Bonn  
Tel.: 0228/72 99 0-0  
Fax: 0228/72 99 0-11  
E-Mail: deutsche@krebshilfe.de  
www.krebshilfe.de

### **Frauenselbsthilfe nach Krebs Bundesverband e. V.**

Thomas-Mann-Str. 40  
53111 Bonn  
Tel.: 0228/33 88 9-400  
Telefon-Beratungsdienst: Montags 20:30–22:30 Uhr  
Fax: 0228/33 88 9-401  
E-Mail: kontakt@frauenselbsthilfe.de  
www.frauenselbsthilfe.de

### **Deutsche Schmerzhilfe e. V.**

Sietwende 20  
21720 Grünendeich  
Tel.: 04142/81 04 34,  
Mo–Fr 9:00–12:00 Uhr, Di–Do 14:30–16:30 Uhr  
Fax: 04142/81 04 35  
E-Mail: geschaeftsstelle@schmerzhilfe.org  
www.schmerzhilfe.de

### **Deutsche Schmerzliga e. V.**

Adenauerallee 18  
61440 Oberursel  
Tel.: 0700/375 375 375, werktags von 9:00–12:00 Uhr  
Fax: 0700/375 375 38  
E-Mail: info@schmerzliga.de  
www.schmerzliga.de

## Erklärung von Fachbegriffen

### **Antiphlogistika, nichtsteroidale**

Mittel mit entzündungshemmender und schmerzstillender Wirkung.

### **Bisphosphonate**

Substanzen, die sich an die Mineralsubstanz des Knochens anlagern und dadurch die knochenabbauenden Zellen hemmen, die für die Knochenauflösung bei Knochenmetastasen verantwortlich sind.

### **Hyperkalzämie**

Erhöhter Kalziumspiegel im Blut.

Symptome: Wasserverlust, Appetitverlust, Übelkeit, Durst, Müdigkeit, Muskelschwäche, Ruhelosigkeit, Verwirrung.

Unbehandelt: Gefahr einer Niereninsuffizienz, Koma oder Herzstillstand.

### **Hypokalzämie**

Abgesenkter Kalziumspiegel im Blut.

### **Intravenös**

Verabreichung eines Medikaments in die Vene.

### **Lokalrezidiv**

Wiederauftreten eines Tumors am ursprünglichen Ort.

### **Lymphknoten**

Teil des Immunsystems des Körpers. Die kleinen Organe, etwa von Form und Größe einer Bohne, die im ganzen Körper entlang der Lymphbahnen aufgereiht sind, enthalten Zellen des körpereigenen Abwehrsystems und dienen als Filter für das Gewebswasser (Lymphe) einer Körperregion.

### **Lymphsystem**

Netzwerk zwischen den einzelnen Lymphknoten

### **Metastasen**

Tochtergeschwulst eines Tumors im Körper, entstanden durch Absiedelung von Tumorzellen aus einem Tumor über Blut- oder Lymphwege.

### **MRT**

Magnetresonanztomographie; bildgebendes diagnostisches Verfahren unter Nutzung eines Magnetfelds hoher Feldstärke.

### **Ossär**

Auf den Knochen bezogen.

### **Osteo-**

Wortteil mit der Bedeutung „Knochen“.

### **Osteoblasten**

Körpereigene Zellen, die Knochengewebe aufbauen.

### **Osteoklasten**

Körpereigene Zellen, die Knochengewebe abbauen.

### **Osteolytisch**

Den Knochen auflösend.

**Osteoporose**

Verminderung der Knochendichte.

**Pathologisch**

krankhaft.

**Prognose**

Wahrscheinliche zukünftige Entwicklung einer Erkrankung.

**Rezidiv**

Krankheitsrückfall, Wiederauftreten nach zunächst erfolgreicher Behandlung.

**Systemisch**

Den ganzen Körper betreffend.

**Viszeral**

Die Eingeweide betreffend.