

Kieferosteonekrose unter Bevacizumab-Therapie – neue Sicherheitsinformationen von Roche Pharma AG

Osteonekrosen des Kiefers wurden initial durch gehäufte Fallmitteilungen zunehmend beachtet. Nach heutigem Kenntnisstand treten sie in 1 bis 18 % bei Patienten mit ossär metastasierten Tumoren unter Bisphosphonattherapie auf und seltener bei Patienten unter Bisphosphonattherapie aufgrund einer Osteoporose [8, 9]. Obgleich eine Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers nicht sehr häufig auftritt, stellt sie für Patienten wie auch für ärztliche und zahnärztliche Behandler ein signifikantes klinisches Problem dar. Anerkannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteonekrose sind eine Bisphosphonattherapie, eine Krebserkrankung und deren Therapien (möglicherweise einschließlich Angiogeneseinhibierender Therapien) und zahnärztlich-chirurgische Eingriffe [1, 5]. Die Ätiologie ist gegenwärtig ungeklärt.

Die Kieferosteonekrosen treten gehäuft bei onkologischen Patienten auf, die mit stickstoffhaltigen Bisphosphonaten therapiert werden [1]; viele der Hypothesen zur Entstehung einer Osteonekrose stehen in Zusammenhang mit der Wirkung der Bisphosphonate. Wesentlicher Effekt einer Bisphosphonattherapie ist eine osteoklastäre Hemmung und Suppression des Knochenstoffwechsels [1]. Aufgrund neuerer Daten bestehen Hinweise, dass die Bisphosphonate zusätzliche Effekte wie Hemmung der Zellmigration, Zellinvasion und -adhäsion sowie Angiogenese-Inhibition durch Erniedrigung zirkulierender VEGF-Spiegel induzieren [12]. Die Angiogenese-inhibierenden Effekte der Bisphosphonate sind bezüglich der Kieferosteonekrose von besonderem Interesse aufgrund der Bedeutung einer Neo-Angiogenese im Rahmen der Wundheilung. Ein Zusammenhang zwischen Angiogenese und Kieferosteone-

nekrose wurde aufgrund einiger Fallberichte gesehen bei Patienten, die aufgrund ihrer Tumorerkrankung mit VEGF-inhibierenden Substanzen, wie u. a. Bevacizumab (Avastin) behandelt werden. Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper gegen VEGF, der im Rahmen der Therapie fortgeschrittener und metastasierter Mammakarzinome eingesetzt wird. Zu den bekannten Nebenwirkungen zählen Hypertension, Proteinurie, Blutungen, Wundheilungsstörungen, Thromboembolien, gastrointestinale Perforationen. Bereits im Mai 2010 berichtete Roche Pharma AG in einer sicherheitsrelevanten Information über Überempfindlichkeits- sowie Infusionsreaktionen in Zusammenhang mit einer Bevacizumab-Therapie. Erste Berichte über Kieferosteonekrosen in Zusammenhang mit einer Bevacizumab-Therapie wurden in den letzten Jahren publiziert [3, 6, 10, 11]. Auf diese weitere relevante Nebenwirkung hat nun Roche Pharma AG in einer weiteren sicherheitsrelevanten Information am 30.11.2010 hingewiesen (siehe Arzneimittelinformation von der Fa. Roche auf Seite 96) und bezüglich des Risikos für Kieferosteonekrosen eine Ergänzung der Fachinformation von Avastin angekündigt.

Guarneri berichtete nach Analyse von 3.650 Patienten unter Bevacizumab-Therapie aufgrund lokal rezidivierender bzw. metastasierter Mammakarzinome über eine Inzidenz der Kieferosteonekrose von 0,3 bis 0,4 % [7]. Bei Patienten, die sowohl Bevacizumab als auch intravenös applizierte Bisphosphonate erhielten, lag die Inzidenz der Kieferosteonekrose zwischen 0,9 bis 2,4 %. Die Daten sind damit deutlich geringer als die Inzidenz von 16 % der Kieferosteonekrose in einer retrospektiven Studie [2].

Auch nach Erstbeschreibung der Kieferosteonekrose im Jahre 2003 ist diese ungewöhnliche bisweilen auch schwerwiegende Komplikation nicht bis ins letzte Detail verstanden. Die Behandlung mit Avastin könnte einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Kieferosteonekrose darstellen. Dieses potenzielle Risiko sollte vor allem dann berücksichtigt werden, wenn Avastin und Bisphosphonate gemeinsam oder sequenziell angewendet werden. Vor einer Behandlung mit Avastin sollte daher eine zahnärztliche Kontrolle und eine entsprechende präventive zahnärztliche Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die zuvor oder simultan intravenös Bisphosphonate erhalten, sollten invasive zahnärztliche Eingriffe (Zahnextraktion, Osteotomien, Wurzelspitzenresektionen) nach Möglichkeit vermieden werden.

Erwähnenswert im Rahmen der notwendigen Risikoabwägung ist sicher die Ankündigung der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA vom 16.12.2010 [4]. Demzufolge will die FDA dem Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin) die Zulassung zur Behandlung von Brustkrebs vollständig entziehen. Am 16.12.2010 bestätigte die EMA die bestehende Zulassung für die Kombination von Avastin mit Paclitacel beim metastasierten Brustkrebs. D77

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. André Eckardt, MBA
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
E-Mail: eckardt.andre@mh-hannover.de

Literatur

1. Almazroo SA, Woo SB: Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc* 140, 864–867 (2009)
2. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G et al.: Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 76, 209–211 (2009)
3. Estilo CL, Fornier M, Farooki A et al.: Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 26, 4037–4038 (2008)
4. FDA begins process to remove breast cancer indication from Avastin label. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm237172.htm> (20.12.2010)
5. Gliklich R, Wilson J: Epidemiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: the utility of a national registry. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (Suppl) 71–74 (2009)
6. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B: Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol* 19, 2091–2092 (2008)
7. Guarneri V, Miles D, Robert N et al.: Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* doi:10.1007/s10549-010-0866-3
8. Khosla S, Burr D, Cauley J et al.: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 1479–1491 (2007)
9. Reid IR: Osteonecrosis of the jaw – who gets it, and why? *Bone* 44, 4–10 (2009)
10. Serra E, Paolantonio M, Spoto G, Mastrangelo F, Tetè S, Dolci M: Bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Immunopathol Pharmacol* 22, 1121–1123 (2009)
11. van Poznak C: Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy. *Breast Cancer Res Treat* 122, 189–191 (2010)
12. Winter MC, Hoen I, Coleman RE: Exploring the antitumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 34, 453–475 (2008)

Grenzach-Wyhlen, 30. November 2010

Avastin (Bevacizumab)

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Fachkreise

Auftreten von Kiefernekrosen bei Krebspatienten im Zusammenhang mit Avastin (Bevacizumab) und gleichzeitiger oder früherer Anwendung von Bisphosphonaten

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor, die Roche Pharma AG (Roche) möchte Ihnen hiermit in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wichtige neue Sicherheitsinformationen zur Anwendung von AVASTIN (Bevacizumab) zur Verfügung stellen.

Zusammenfassung

Bei Krebspatienten sind unter Behandlung mit Avastin Fälle von Kiefernekrosen berichtet worden. Die Mehrzahl dieser Patienten wurde vorher oder gleichzeitig intravenös mit Bisphosphonaten behandelt.

Es ist möglich, dass die Behandlung mit Avastin einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung von Kiefernekrosen darstellt. Dies sollte insbesondere bei einer gleichzeitigen oder aufeinander folgenden Anwendung von Avastin und Bisphosphonaten berücksichtigt werden.

Vor einer Behandlung mit Avastin sollten deshalb eine zahnärztliche Untersuchung und geeignete zahnmedizinische Vorsorgemaßnahmen erwogen werden. Bei Patienten, die intravenös Bisphosphonate erhalten oder erhalten haben, sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nach Möglichkeit vermieden werden.

Weitere Informationen zur Sicherheit

Bisher wurden schätzungsweise mehr als 800.000 Krebspatienten mit Avastin behandelt.

In der Roche-Sicherheitsdatenbank ADVENT, die die Sicherheitsdaten aus klinischen Studien und die Nebenwirkungsberichte aus der Spontanberichterstattung enthält, wurden für Avastin 55 Fälle von Kiefernekrosen erfasst. Die Meldehäufigkeit ist mit weniger als 1 Fall von 10.000 Behandelten gering.

In den meisten Fällen wurde eine Kausalitätsbeurteilung durch eine gleichzeitige Chemotherapie und eine gleichzeitige oder frühere Behandlung mit Bisphosphonaten erschwert. Viele

Patienten hatten außerdem weitere Behandlungen erhalten, die bekannte Risikofaktoren für das Auftreten von Osteonekrosen bzw. Kiefernekrosen darstellen (z. B. Strahlentherapie, Glukokortikoide).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Kiefernekrosen und einer Bisphosphonat-Behandlung. Bisphosphonate weisen sehr lange Halbwertszeiten auf und können noch viele Monate nach Therapieende im Knochengewebe wirksam bleiben.

Avastin ist anti-angiogen wirksam; ein möglicher Einfluss dieses Wirkmechanismus auf den klinischen Verlauf von Kiefernekrosen wird gegenwärtig untersucht.

Die Fachinformation für Avastin wird derzeit aktualisiert, um folgenden Wortlaut zu den neuen Sicherheitsinformationen über Kiefernekrosen aufzunehmen:

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Krebspatienten unter Avastin-Behandlung sind Fälle von Kiefernekrosen berichtet worden. Die Mehrzahl dieser Patienten wurde vorher oder gleichzeitig intravenös mit Bisphosphonaten behandelt, was ein bekanntes Risiko für die Entstehung von Kiefernekrosen darstellt. Bei gleichzeitiger oder aufeinander folgender Anwendung von Avastin und i.v. Bisphosphonaten ist daher besondere Vorsicht geboten.

Invasive zahnärztliche Eingriffe stellen ebenfalls einen Risikofaktor dar. Vor Beginn einer Behandlung mit Avastin sollten eine zahnärztliche Untersuchung und geeignete zahnmedizinische Vorsorgemaßnahmen erwogen werden. Bei Patienten, die intravenös Bisphosphonate erhalten oder erhalten haben, sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nach Möglichkeit vermieden werden.

4.8 Nebenwirkungen / Nach der Markteinführung

Fälle von Kiefernekrosen wurden bei Patienten unter Behandlung mit Avastin

berichtet. Die meisten dieser Fälle traten bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für die Entstehung einer Kiefernekrose auf, insbesondere bei intravenöser Anwendung von Bisphosphonaten und/oder Zahnerkrankungen in der Anamnese, die invasive zahnärztliche Eingriffe erforderten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Bitte denken Sie daran, unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäß ärztlicher Berufsordnung zu melden. Bitte senden Sie Ihre Meldungen zu Nebenwirkungen an:

Roche Pharma AG
Abt. Arzneimittelsicherheit
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Fax: 07624/ 14 3183
E-Mail: grenzach.drug_safety@roche.com

Sollten Sie hierzu Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Avastin benötigen, wenden Sie sich bitte an die Abteilung Medical Information der Roche Pharma AG in Grenzach-Wyhlen mit der Telefonnummer 07624/14 2075 oder besuchen Sie die offizielle Roche Web-Adresse: <http://www.roche.de/pharma/products/avastin>.

Den vollständigen Text der Fachinformation finden Sie auf der Webseite www.fachinfo.de. 

Mit freundlichen Grüßen
Roche Pharma AG ppa.



Dr. Maria-Theresia Rose
ppa.



Dr. Karl Matussek