

Der Einsatz von Bisphosphonaten bei der Behandlung solider Tumoren

Empfehlungen einer Schweizer Expertengruppe

Christoph Rochlitz^a, Hans-Jörg Senn^b, Daniel Betticher^c, Daniel Helbling^d, Roger von Moos^e, Bernhard Pestalozzi^f, Beat Thürlimann^g, Daniel Uebelhart^h, Matti Aaproⁱ

Quintessenz

- Der Einsatz von Bisphosphonaten (BP) bei der Therapie solider Tumoren ist gut belegt und etabliert.
- Im Falle von Knochenmetastasen bei Brust- wie Prostatakrebs sollte bei Diagnose derselben eine Therapie mit BP erwogen werden. Bei Knochenmetastasen bei Lungenkrebs und allen weiteren soliden Tumoren sollten beim Therapieentscheid das Frakturrisiko und das erwartete Überleben mitberücksichtigt werden.
- Die adjuvante Antihormonbehandlung beim Mammakarzinom stellt ein signifikantes Risiko für Knochendichteverlust dar. Der positive Einfluss der BP-Therapie auf die Knochendichte bei nachgewiesenem Knochendichteverlust ist in dieser Situation belegt.
- Die Kieferosteonekrose ist eine seltene, aber anerkannte Komplikation der BP-Therapie. Ihr Auftreten ist abhängig von der Dauer und Intensität der BP-Therapie. Die präventive Zahnsanierung wird generell empfohlen.
- Erste Daten klinischer Studien weisen darauf hin, dass die präklinisch nachgewiesenen antitumoralen Eigenschaften der BP auch klinisch von Bedeutung sein könnten.

Einleitung und Hintergrund

Ein Schweizer Panel überarbeitete kürzlich publizierte europäische Richtlinien [1] zum Thema so, dass diese lokalen Gegebenheiten wie auch neueren Daten Rechnung tragen. Die resultierenden Empfehlungen richten sich in erster Linie an praktizierende Onkologen. Zahlreiche solide Tumoren metastasieren bevorzugt in das Skelett. Die Komplikationen beinhalten unter anderem Hyperkalzämie und Frakturen, letztere wiederum sind verbunden mit einer erhöhten Mortalität. Durch den Einsatz von Bisphosphonaten (BP) können Skelettkomplikationen (SRE) reduziert und verzögert bzw. Knochenschmerzen besser kontrolliert werden. Bei Patienten mit Knochenmetastasen kann dadurch ein entscheidender Beitrag zum Erhalt der Mobilität, der sozialen Integration und insgesamt der Lebensqualität (QoL) geleistet werden.

BP-Therapie bei Knochenmetastasen

Tumortypen

Generell wird der Einsatz von BP bei Patienten mit Knochenmetastasen aller soliden Tumoren empfohlen. Bei

Patientinnen und Patienten mit Brust- oder Prostatakrebs sollte der Einsatz in der Regel direkt bei Diagnose der Knochenmetastasen erwogen werden. Im Falle von Knochenmetastasen bei Lungenkrebs sollte der Therapieentscheid zusätzlich das Frakturrisiko sowie das erwartete Überleben mitberücksichtigen. Gleiches gilt bei Patienten mit Knochenmetastasen bei Nierenkrebs oder anderen soliden Tumoren.

Knochenschmerzen

Analgetika und BP-Therapie können entscheidend zur Erhaltung der Lebensqualität von Patienten mit fortschreitender knochenmetastatischer Erkrankung beitragen.

Abkürzungen

AI	Aromatase-Inhibitoren
BP	Bisphosphonat
CLO	Clodronat
CTX	C-Telopeptid (Knochenabbauprodukte/Turn-Over-Marker [Serummarker, vgl. NTX])
DXA	Knochendichtemessung mittels dual energy X-ray
IBA	Ibandronat
iv	intravenös
n/a	nicht verfügbar
N-BP	stickstoffhaltiges Bisphosphonat
NSAID	nichtsteroidales Antirheumatikum
NTX	N-Telopeptid (Knochenabbauprodukte/Turn-Over-Marker [gemessen im morgendlichen Urin, Zweiter])
NW	Nebenwirkung
ONJ	Osteonekrose des Kiefers
PAM	Pamidronat
QoL	Lebensqualität
RIS	Risedronat
SRE	Skelettkomplikationen
T-score	Mass der Knochendichte (Anzahl Standardabweichungen zwischen aktuell gemessenem Dichtewert und dem Referenzwert eines jüngeren Patienten gleichen Geschlechts zum Zeitpunkt der Peak Bone Mass am identischen Ort, z.B. Wirbelsäule)
WHO	World Health Organization
ZOL	Zoledronat

^a Prof. Dr. med., Leitender Arzt, Klinik für Onkologie, Universitäts-spital Basel

^b Prof. Dr. med., Wiss. Leiter, Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, St. Gallen

^c Prof. Dr. med., Chefarzt Onkologie, Medizinische Klinik, Kantonsspital Freiburg

^d Dr. med., Facharzt FMH für Medizinische Onkologie, OnkoZentrum im Park, Zürich

^e Dr. med., Leitender Arzt Onkologie, Kantonsspital Graubünden

^f Prof. Dr. med., Leitender Arzt, Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

^g Prof. Dr. med., Chefarzt, Brustzentrum, Kantonsspital St. Gallen

^h PD Dr. med., Leitender Arzt, Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, UniversitätsSpital Zürich

ⁱ Dr. med., Facharzt FMH Onkologie Hämatologie, Doyen, Institut Multidisciplinaire d'Oncologie, Clinique de Genolier

Der vorliegende Artikel ist eine Kurzfassung. Der vollständige Text der Empfehlungen wird mit Heft 36 als Supplementum dieser Zeitschrift publiziert.

gen. In kontrollierten klinischen Studien wurde gezeigt, dass die BP-Therapie ossäre Schmerzen (einschliesslich Opioid-resistenter) zu lindern vermag respektive die Zunahme von ossär bedingten Schmerzen verlangsamt.

BP-Therapie ohne nachgewiesene Knochenmetastasen

Bei Patienten, welche die folgenden Kriterien erfüllen, wird unabhängig vom Vorliegen von Metastasen eine BP-Therapie sowie die Supplementierung von Vitamin D₃ und Kalzium empfohlen:

- Zwei oder mehr der folgenden Risikofaktoren: Therapie mit Aromatase-Inhibitor, T-score $\leq -1,5$, Alter >65 , Kortikosteroide über mehr als sechs Monate, Schenkelhalsfrakturen in der Familienanamnese oder bei anamnestischen Frakturen nach Bagatelltrauma im Alter >50 [2]

oder

- basierend auf Knochendichtemessung: T-score $\leq -2,0$ oder ein T-score $\leq -1,5$ plus einer der oben erwähnten Risikofaktoren [2].
- Alternative: Basierend auf mehreren Metaanalysen hat die WHO ein altersspezifisches Modell entwickelt, welches erlaubt, das individuelle Zehnjahresrisiko, eine Fraktur zu erleiden, zu berechnen (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>).

Die adjuvante Krebstherapie stellt ein signifikantes Risiko für Knochendichteverlust dar. Insbesondere die Aromatase-Inhibitoren (AI) und die Gonadotropin-releasing-hormone-Agonisten (GnRH-Agonisten) führen im Vergleich zur altersspezifischen gesunden Population zu einem 2- bis 10fach ausgeprägteren jährlichen Knochenstoffverlust. Der rasche Abbau geht einher mit einem erhöhten Frakturrisiko, hat Langzeitauswirkungen auf die Lebensqualität, die Therapiekosten und das Überleben. Im Kontext von adjuvanten Krebstherapien ist der positive Einfluss der BP auf die Knochendichte belegt; aber signifikante Daten zu Frakturen fehlen noch.

Der Einsatz von BP

Die meisten Daten aus Studien liegen mit Zoledronat vor. Signifikante Daten zur Reduktion skelettaler Ereignisse bei verschiedenen soliden Tumoren liegen nur für Zoledronat vor, und dieses verfügt auch bei Aromatase-Inhibitor-induzierter Osteoporose über die meisten Daten. Im Zuge einer evidenzbasierten Therapie sollte diesem Punkt Rechnung getragen werden. Machen die Umstände (z.B. Organtoxizität) jedoch ein Abweichen von dieser Praxis erforderlich, sind Bedenken aus medizinischer wie administrativer Sicht unbegründet.

Mit einer BP-Therapie sollte dann begonnen werden, wenn multifokale Metastasen diagnostiziert worden sind. Bei geringer Ausdehnung der Knochenmetastasierung ist der Nutzen eines sofortigen Therapiestarts wenig belegt. Die Dosierung und das Regime sollten sich generell nach den massgebenden klinischen Studien richten [1].

Ältere Patienten und Nierenfunktion

Die Wirksamkeit und der positive Einfluss auf die Lebensqualität der BP sind auch bei älteren Patienten be-

legt. Flüssigkeitshaushalt und Kreatinin-Clearance (CrCl) sollten hier besonders beachtet werden, da ältere Patienten zur Dehydratation neigen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollten die Angaben des Herstellers berücksichtigt werden [3]. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min ist ZOL kontraindiziert. IBA iv kann in einer reduzierten Dosis von 2 mg eingesetzt werden. Bei Patienten, deren Nierenfunktion unter Therapie abnimmt, sollte die iv-BP-Therapie gestoppt und erst wieder aufgenommen werden, wenn das Serumkreatinin maximal 10% von der Baseline abweicht [3]. Generell soll die Indikation zur Behandlung streng nach Risiko-Benefit-Ratio gestellt werden. Eine orale Therapie mit IBA sollte erwogen werden.

Dauer der Therapie

Die Studien zu IBA und ZOL decken bis zu zwei Jahren Therapiedauer ab und belegen den Benefit der monatlichen Therapie innerhalb dieses Zeitraums. Da das Risiko, eine SRE zu erleiden, jedoch weiterhin bestehen bleibt, kann eine Fortsetzung der Therapie auch über zwei Jahre hinaus sinnvoll sein. Bei Weiterführung der Therapie nach zwei Jahren kann eine Verlängerung der Intervalle bei gleichbleibender Dosierung in Betracht gezogen werden [4].

Gleichzeitige Verabreichung von BP und Chemotherapie

Besondere Aufmerksamkeit sollte der gleichzeitigen Verabreichung nephrotoxischer Substanzen wie z.B. Platin-Salze, einiger Antikörper, einiger Antibiotika und nicht-steroidaler Antirheumatika zukommen. Die hinsichtlich der Nierenfunktion bessere Verträglichkeit von IBA im Vergleich zu anderen BP kann diesbezüglich von Vorteil sein. Um die renale Toxizität zu vermindern, empfiehlt das Panel, iv-BP und nephrotoxische Chemotherapie getrennt an verschiedenen Tagen zu verabreichen.

Nebenwirkungen

Die BP-Therapie ist in der Regel gut verträglich, und schwere Nebenwirkungen (NW) sind selten. Unabhängig vom antiresorptiven Wirkungsprinzip sind folgende NW zu vermerken: die Akutphasenreaktion, gastrointestinale Probleme, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, seltener Nephrotoxizität und Uveitis.

Das Management der häufigeren NW bei der iv-Therapie ist in der Regel einfach. Die durch Fieber und Myalgien gekennzeichnete Akutphasenreaktion manifestiert sich in Studien bei 15–30% der Patienten und tritt in der Regel nach der ersten Infusion auf. Die Häufigkeit nimmt bei den folgenden Infusionen ab. Die maximale Ausprägung ist nach 24–48 Stunden erreicht, und diese Nebenwirkung klingt nach rund drei Tagen ab. Die Akutphasenreaktion ist meist kein Grund für einen Behandlungsabbruch und kann mit Paracetamolgabe vor und nach der ersten Infusion erfolgreich behandelt werden.

Eine initiale Zunahme der Knochenschmerzen ist bei Patienten mit schmerzhaften, stark resorptiven Knochenläsionen häufig. Diese Zunahme ist vorübergehend, in der Regel mild und kann präventiv oder therapeutisch mit Analgetika behandelt werden. Die orale

Verabreichung von BP verursacht gelegentlich gastrointestinale Beschwerden. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von NSAID ist daher Vorsicht geboten. Um gastrointestinale NW (Nausea/Erbrechen/Ösophagitis) zu minimieren, sollten die produktspezifischen Ratschläge befolgt werden.

In den letzten Jahren wurde über Fälle von Osteonekrosen des Kiefers unter BP-Therapie berichtet. Dabei können Ober- und Unterkiefer betroffen sein. Signifikante Risikofaktoren sind: Dauer und kumulative Dosis der BP-Behandlung, Chemotherapie, Steroidtherapie, maligne Grunderkrankung, Radiotherapie bei HNO-Tumoren, dentaler Status und Zahnextraktionen. Präventive zahnmedizinische Massnahmen vor der Therapie können das Risiko deutlich verringern [5]. Auf invasive Zahn- und Kiefereingriffe sollte wenn möglich unter der Therapie mit BP verzichtet werden. Es empfiehlt sich daher, den Zahnstatus im Vorfeld der Behandlung zu beurteilen und ggf. sanieren zu lassen. Mit der BP-Therapie sollte erst nach vollständiger Abheilung von Mukosadefekten begonnen werden.

Mögliche antitumorale Wirkung der BP

Bereits 1998 wurde in einer Studie mit CLO die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens nachgewiesen [6]. Bestätigt wurde dies in einer zweiten Arbeit [7], blieb aber in der Folge widersprüchlich [8]. Zahlreiche Ergebnisse aus präklinischen und zunehmend auch aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass BP über direkte und indirekte Mechanismen antitumorale Effekte ausüben können. In der ABCSG-12-Studie konnte bei prämenopausalen Patientinnen mit Brustkrebs unter adjuvanter Hormontherapie und ZOL eine signifikante Zunahme des krankheitsfreien Überlebens gezeigt werden [9]. Es fanden sich auch ossär und extraossär in der ZOL-Gruppe weniger Patientinnen mit Metastasen. Allerdings waren in dieser Niedrigrisikopopulation insgesamt nur wenige Rückfälle beobachtet worden. Es scheint, dass der antitumorale Effekt vor allem in der Gruppe der Frauen auftritt, die GnRH-Agonisten + AI erhalten hat. Ein Vergleich der Gruppen mit Tamoxifen versus Aromatase-Hemmer hat in dieser Studie keinen Unterschied im krankheitsfreien Überleben gezeigt. Diese ersten klinischen Resultate werden gestützt durch Interimsanalysen weiterer Studien mit BP im postmenopausalen Setting (Z/ZO-FAST) [10].

Zum jetzigen Zeitpunkt stellt die Anwendung von BP vor dem Hintergrund dieses potentiellen Benefits noch keinen klinischen Standard dar. Anhand der vorliegenden Daten können Patientinnen mit Brustkrebs, die die Einschlusskriterien der ABCSG-12-Studie erfüllen, allenfalls als Kandidatinnen für eine präventive Therapie mit ZOL erachtet werden. Auch bei postmenopausalen Patientinnen kann diese Option unter Umständen erwogen werden, die diesbezügliche Datenlage ist allerdings noch limitierter. Sollte künftig jedoch die knappe Evidenz mittels laufender Studien erhärtet werden, könnte sich eine breitere Empfehlung rechtfertigen (AZURE CZOL44G2408 [ZOL]: breitere Population mit Brustkrebs, ZEUS CZOL446GDE08/2406 [ZOL]: Patienten mit Prostatakrebs; CZOL446G2419 [ZOL]: Patienten mit Lungenkrebs, SWOG-NSABP-B-34 [CLO]: Population mit Brustkrebs, CZOL446GUS83 [ZOL, IBA, CLO]: breitere Population mit Brustkrebs, Direktvergleich).

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit der Bisphosphonate bei Skelettmetastasen ist für die häufigen der soliden Tumore in zahlreichen randomisierten Studien belegt worden. Die relevanten Endpunkte dieser Arbeiten waren Verzögerung und Reduktion skelettaler Ereignisse, ebenso die Abnahme und die Verzögerung der Zunahme von Schmerzen, bedingt durch Metastasen. Unter Berücksichtigung der spezifischen Besonderheiten des jeweiligen Medikaments hat sich der Einsatz der BP im klinischen Alltag bewährt. Trotz erster positiver Signale ist aktuell noch nicht abschätzbar, inwiefern ergänzende Studien mit antitumoralen Endpunkten zur Erschliessung von neuen Anwendungsgebieten führen werden.

Korrespondenz:

Prof. Christoph Rochlitz
Klinik für Onkologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
crochlitz@uhbs.ch

Literatur

- 1 Aapro M, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol.* 2008;19(3):420–32.
- 2 Hadji P, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1407–16.
- 3 Documed, Produkt-Monographie. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*, 2009.
- 4 Hatoum HT, et al. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database. *Cancer.* 2008;113(6):1438–45.
- 5 Ripamonti CI, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 2008.
- 6 Diel IJ, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med.* 1998;339(6):357–63.
- 7 Powles T, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [ISRCTN83688026]. *Breast Cancer Res.* 2006;8(2):R13.
- 8 Saarto T, et al. 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):10–7.
- 9 Gnani M, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(7):679–91.
- 10 Eidtmann H, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving letrozole: 36 months follow-up of ZO-FAST [Oral Communication]. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 10–14, 2008, San Antonio, Texas, USA, 2008.

Die Erarbeitung dieser Übersicht wurde durch die freundliche Unterstützung von Novartis Pharma Schweiz AG ermöglicht; die Autoren waren jedoch unabhängig in ihrer Meinungsbildung. Die Autoren deklarieren folgende Beratungstätigkeiten: Aapro M. (Amgen, Bayer-Schering, Novartis, Roche); Betticher D. (Amgen, Novartis); Helbling D. (Amgen, Novartis); von Moos R. (Amgen, Novartis, Roche); Pestalozzi B. (Amgen, Novartis, Roche); Rochlitz C. (Amgen, Novartis, Roche); Senn H.-J. (Amgen, Novartis, Roche); Thürlimann B. (Novartis, Roche); Uebelhart D. (Amgen, Novartis, Roche).