

# Bisphosphonate bei metastasierendem Brustkrebs

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Obwohl sich die Bisphosphonate rasch einen Platz in der Standardtherapie von Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen erobern konnten, sind noch etliche Punkte unklar geblieben.

Trotz adjuvanter Therapien gelangen zwischen 24 und 60 Prozent der Frauen mit Mammakarzinom schliesslich ins Stadium der Fernmetastasen. Häufigster Metastasierungsart sind die Knochen. Von den Patientinnen mit Knochenmetastasen erleiden zwei Drittel im Verlauf skelettale Ereignisse. In den einschlägigen Behandlungsstudien zählen dazu pathologische Wirbel- und andere Frakturen, Rückenmarkskompression, Komplikationen, die ein chirurgisches oder radiotherapeutisches Eingreifen nötig machen, sowie Hyperkalzämie. Für die Betroffenen ebenso wichtig sind jedoch Schmerzen, Immobilität, Analgetikabedarf sowie Notwendigkeit von Physiotherapie.

Bisphosphonate als Inhibitoren der durch Osteoklasten vermittelten Knochenresorption sind ein etablierter Standard für die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Knochenmetastasen. Einerseits haben sie eine gewisse analgetische Wirkung, andererseits können sie den Beginn skelettaler Ereignisse hinauszögern. Diese

Arbeit aus dem «British Medical Journal» versucht einen Überblick zu geben über die Grenzen der derzeit vorliegenden Bisphosphonat-Studien und über die offenen Fragen mit ihren Implikationen für die Patientinnen und für die direkten Krankheitskosten.

## Was bekannt ist

Mary C. Gainford und Mitautoren suchten in PubMed nach entsprechenden Daten. Sie fanden je sechs Studien, in denen intravenös (Ibandronsäure [Bondronat®] und Pamidronsäure [Aredia®]) respektive peroral verabreichte (Ibandronsäure, Clodronsäure [Bonefos®, Ostac®] und Pamidronsäure) Bisphosphonate jeweils mit Placebo oder keiner Therapie verglichen wurden.

Die randomisierten Studien galten der Sekundärprophylaxe bei Brustkrebspatientinnen mit etablierten Knochenmetastasen und konnten belegen, dass Bisphosphonate zusätzlich zu Chemo- oder Hormontherapie skelettale Ereignisse signifikant zu reduzieren vermögen.

Auch ein systematischer Review bestätigte die vorteilhafte Wirkung dieser Substanzgruppe mit signifikanter Senkung des Risikos für nichtvertebrale Frakturen, kombinierte Frakturen, Notwendigkeit für Radiotherapie oder orthopädische Eingriffe sowie für Hyperkalzämie. Keine Schutzwirkung liess sich statistisch für Rückenmarkskompression und Wirbelfrakturen eruieren.

Ein anderer systematischer Review sah 90 mg Pamidronsäure intravenös im Vergleich zu 45 mg Pamidronsäure oder zu oralen Bisphosphonaten als wirksamstes Agens zur Verhinderung von skelettalen Ereignissen.

Eine Vergleichsstudie zwischen 90 mg

## Merkmale

- Bisphosphonate sind etablierter Behandlungsstandard bei Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen.
- Randomisierte kontrollierte Studien bestätigen für Bisphosphonate signifikante Reduktionen bei Knochenereignissen.
- Die Bisphosphonat-Effekte sind zeitabhängig, d.h. der Behandlungsnutzen zeigt sich erst nach sechs Monaten.
- Bisphosphonate wirken am besten bei Patientinnen, die ausschliesslich Knochenmetastasen haben, da sie ausreichend lang überleben.
- Bisherige Studien umfassten hochselektionierte Patientengruppen mit besonders grosser Wahrscheinlichkeit für einen Therapienutzen.
- Der Nutzen der Bisphosphonate bei Patientinnen mit schlechter Prognose, die optimale Behandlungsdauer und das optimale Bisphosphonat bleiben unbekannt.

Pamidronsäure und 4 oder 8 mg Zolendronsäure (Zometa®) zeigte eine äquivalente Wirksamkeit bei allen Patientinnen mit Knochenmetastasen, in der Untergruppe mit lytischen Knochenmetastasen war Zolendronsäure der Pamidronsäure jedoch in mehreren sekundären Endpunkten signifikant überlegen (Verlängerung

## Bisphosphonate bei metastasierendem Brustkrebs

der Zeit bis zum ersten Knochenereignis von 174 auf 310 Tage, halbierte jährliche Inzidenz von skelettalen Ereignissen).

### Analgetische Eigenschaften

Hinsichtlich der analgetischen Eigenschaften der Bisphosphonate besteht weniger Klarheit. Diese Ungewissheit spiegelt sich in den widersprüchlichen Ergebnissen von Behandlungsstudien bei Patienten und Patientinnen mit Knochenmetastasen. Daher konnte eine systematische Übersicht zur Schmerzbehandlung bei Knochenmetastasen nicht ausreichende Evidenz finden, um Bisphosphonate als Firstline-Therapie zu empfehlen, und sie konnte auch zwischen verschiedenen Bisphosphonaten bei unterschiedlichen Arten von Primärtumoren keine wirklichen Differenzen herausarbeiten.

Widersprüchliche oder in sich wenig konsistente Resultate ergaben Studien zur Schmerzlinderung mit intravenöser Pamidronsäure oder oraler Clodronäure. Ibandronsäure vermochte jedoch in oraler und intravenöser Form Knochenschmerz-scores günstig zu beeinflussen.

Die Rolle der Bisphosphonate in der Primärprävention von Knochenmetastasen bei Frauen mit Mammakarzinom ist schon intensiv erforscht worden und könnte in Zukunft zum bemerkenswertesten Einsatzgebiet dieser Wirkstoffgruppe werden.

### Wer profitiert am meisten von Bisphosphonaten?

Die positiven Wirkungen der Bisphosphonate sind zeitabhängig, und ein signifikanter Behandlungsnutzen zeigt sich erst nach sechs Monaten.

Dies hat auch einen Einfluss auf die beobachteten Auswirkungen der Therapie. In einer grösseren retrospektiven Analyse bei Brustkrebspatientinnen hatten diejenigen mit auf das Skelett beschränkten Metastasen die höchste Wahrscheinlichkeit für eine pathologische Fraktur. Die Zeit bis zur

Fraktur eines Röhrenknochens war in allen Gruppen gleich. Am wenigsten Frakturen wurden jedoch bei Patientinnen mit Knochen- und Lebermetastasen beobachtet – ganz einfach, weil sie am wenigsten lang überlebten (5,5 Monate vs. 2,2 Jahre). Daraus lässt sich auch schliessen, dass Brustkrebspatientinnen, die ausschliesslich Knochenmetastasen haben, die grösste Wahrscheinlichkeit für skelettale Ereignisse haben. Und ebenso liegt der Schluss nahe, dass es solche Patientinnen sind, die am meisten von einer Behandlung mit Bisphosphonaten profitieren.

Schätzungen gehen davon aus, dass in der alltäglichen klinischen Praxis (also ausserhalb von Behandlungsstudien) weniger als ein Drittel der Patientinnen eine auf das Skelett beschränkte Metastasierung zeigen. In den kontrollierten Studien mit Bisphosphonaten waren in bis zu zwei Dritteln Patientinnen mit auf den Knochen beschränkten Fernmetastasen untersucht worden. Deren Resultate dürften sich daher nicht ohne Weiteres auf die Gesamtpopulation der Betroffenen extrapolieren lassen, und die Rate skelettaler Ereignisse sowie die absolute Risikoreduktion dürften in der Praxis tiefer ausfallen.

### Wie weiter?

Wichtig zu wissen wäre, welchen Behandlungsnutzen durch Bisphosphonate Brustkrebspatientinnen mit ausgedehnten Metastasen und schlechterer Gesamtprognose als in den randomisierten Studien erfahren. Bis solche Daten vorliegen, könnte es vertretbar sein, bei asymptomatischem Knochenbefall den Therapiebeginn hinauszuzögern oder auf eine Bisphosphonat-Therapie bei Patientinnen mit einer Überlebensprognose von weniger als sechs Monaten ganz zu verzichten, schreiben Mary C. Gainford und Mitautoren.

Obwohl eine Fortführung der Bisphosphonat-Behandlung bei Patientinnen mit wiederholten skelettalen Ereignissen und Fortschreiten der Knochenmetastasierung kaum einen Sinn ergeben dürfte, erhalten

viele Patientinnen – in einer kanadischen Studie waren es 90 Prozent – das Bisphosphonat bis zum Tod weiter. Dabei wäre es möglicherweise sinnvoller, das Medikament abzusetzen oder auf ein potenteres Bisphosphonat zu wechseln. Bei dieser unter anderem auch aus pharmakoökonomischen Gründen wichtigen Untergruppe von Brustkrebspatientinnen wären Studien, vorzugsweise unter Einbezug der Lebensqualität, dringend nötig.

Für die nach wie vor nicht richtig geklärten Fragen nach dem optimalen Behandlungsbeginn beziehungsweise -abbruch wären dringend gute Entscheidungsmarker erforderlich. Hier ist das N-Telopeptid (NTx) im Zentrum des Interesses, das eine bessere Beurteilung des Knochenmetabolismus zu erlauben scheint als die knochenspezifische alkalische Phosphatase. In einer Studie an 121 Patienten mit Knochenmetastasierung hatten diejenigen mit einer NTx-Konzentration über 100 nmol/mmol Kreatinin eine 20-mal grössere Wahrscheinlichkeit, innerhalb der folgenden drei Monate skelettale Komplikationen zu erleiden als diejenigen mit normalen NTx-Ausgangswerten. Eine laufende Studie (BISMARCK: BISphosphonate therapy directed by bone resorption MARKers) soll den Einfluss von Knochenmarkern auf das Timing der Bisphosphonat-Therapie klären helfen.

Mary C. Gainford et al. (Division of Clinical Oncology, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto/CAN): *Recent developments in bisphosphonates for patients with metastatic breast cancer. Brit. med. J. 2005; 330: 769–773.*

Halid Bas

Interessenlage: Zwei Koautoren haben zuvor Forschungsgelder der Firmen Novartis und Roche erhalten, die Bisphosphonate herstellen.