

## Bisphosphonate in der Metaanalyse

**Bisphosphonate gehören heute zum Standard in der Therapie von Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen. Aber: Wann sollte man beginnen, wann aufhören? Wie lassen sich Subgruppen mit besonders hohem Risiko für Knochenmetastasen besser definieren? Welchen Patientinnen würde die Therapie am meisten nützen? Vieles spricht dafür, dass Knochenmarker für diesen Zweck gut geeignet sind und in Zukunft eine wichtige Rolle spielen könnten.**

Trotz der adjuvanten Hormon- oder Chemotherapie werden bis zu 60 Prozent der Patientinnen mit Brustkrebs in das Stadium der Fernmetastasierung gelangen. Die wichtigste Lokalisation von Metastasen ist der Knochen. Er ist bei 65 bis 75 Prozent der Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom betroffen. Zwei Drittel dieser Frauen werden skelettale Ereignisse erleiden, also pathologische vertebrale und non-vertebrale Frakturen, Rückenmarkskompression, chirurgische Eingriffe oder Bestrahlung wegen Knochenkomplikationen sowie Hyperkalzämie. Der Einsatz von Bisphosphonaten, einer Substanzgruppe, welche die Knochenresorption durch Osteoklasten hemmt, dient in erster Linie dazu, solchen Ereignissen vorzubeugen. Ein signifikanter Effekt ist bei Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen durch eine Reihe von klinischen Studien belegt.

### Frakturen um ein Viertel verringert

Einen Überblick über die Datenlage verschafften sich die kanadischen Autoren mit einer Recherche in der PubMed-Datenbank. Gemäss der Analyse von fünf randomisierten klinischen Studien (1–5) haben Bisphosphonate – zusätzlich zur Hormon- oder Chemotherapie gegeben – das Risiko für non-vertebrale Frakturen im Vergleich zu Placebo oder gar keiner Therapie signifikant um 20 Prozent vermindert. Das Risiko für alle Frakturen war unter der Bisphosphonat-Gabe um 25 Prozent geringer. Radiotherapien mussten zu 35 Prozent und orthopädische Eingriffe zu 41 Prozent

seltener erfolgen. Hyperkalzämien traten zu 57 Prozent seltener auf. Nicht signifikant verminderten die Bisphosphonate jedoch das Risiko für Rückenmarkskompression oder vertebrale Frakturen.

Besonders gefährdet, skelettale Komplikationen zu erleiden und eine Radiotherapie zu benötigen, sind der Analyse entsprechend Patientinnen, die nur Knochenmetastasen aufweisen. Weniger gefährdet sind Patientinnen, die auch Lebermetastasen haben. Patientinnen mit ausschliesslicher Knochenmetastasierung scheinen mehr von Bisphosphonaten zu profitieren. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich auf die ungünstigere Überlebensprognose der Patientinnen mit simultanen Knochen- und Lebermetastasen zurückzuführen. Denn der Effekt von Bisphosphonaten wird nicht vor Ablauf von sechs Monaten signifikant. Patientinnen mit ausschliesslichen Knochenmetastasen bleibt deshalb eine längere Zeitspanne, um von der Bisphosphonat-Wirkung zu profitieren.

### Unterschiede: Substanz, Dosis, Applikationsform

Intravenöses Pamidronat in einer Dosis von 90 mg hat sich in einem aktuellen systematischen Review (6) mit einer Risikoreduktion für skelettale Ereignisse um 23 Prozent am effektivsten erwiesen, und zwar im Vergleich zur 45-mg- oder 60-mg-Pamidronat-Dosierung oder auch zu oralen Bisphosphonaten.

In einer direkten Vergleichsstudie (7) zwischen 90 mg Pamidronat und 4 bezie-

hungsweise 8 mg Zolendronat, jeweils intravenös, schnitten beide Therapien gleich gut ab, was den Anteil von Patientinnen mit skelettalen Ereignissen betraf. Zolendronat erwies sich allerdings in der Subgruppe der Patientinnen mit osteolytischen Metastasen bei einigen sekundären Endpunkten als signifikant überlegen: Die Zeitspanne bis zum ersten skelettalen Ereignis war länger und die jährliche Inzidenz skelettaler Ereignisse niedriger.

### Analgetischer Effekt

Über ihre antiresorptiven Eigenschaften hinaus haben Bisphosphonate einen analgetischen Effekt, der jedoch nicht sehr gut dokumentiert ist. Die Evidenz für eine analgetische Wirkung ist nicht stark genug, um den Einsatz von Bisphosphonaten als Medikamente der ersten Wahl in dieser Indikation zu begründen. Auch können aufgrund der Datenlage besonders effektive Substanzen nicht identifiziert und verschiedene Effektstärken bei unterschiedlichen Primärtumoren nicht definiert werden.

Einzelne Studien kamen zu sehr heterogenen Ergebnissen. In zwei Studien mit Pamidronat verstärkten sich die Schmerzen nur bei 40 Prozent der Patientinnen, die das Bisphosphonat erhielten, aber bei 52 Prozent der Patientinnen in der Placebogruppe. Auch der mittlere Schmerzscore nahm unter Pamidronat signifikant weniger zu. Eine Radiotherapie zur Behandlung von Knochenschmerzen brauchten 25 Prozent versus 37 Prozent und damit signifikant weniger in der Pamidronat-Gruppe. Andere Studien mit Pamidronat konnten diese positiven Ergebnisse nicht bestätigen. Ebenso widersprüchliche Daten liegen für Clodronat vor. Für Ibandronat in intravenöser Form ist eine knochen-schmerz-lindernde Wirkung nachgewiesen. Dabei zeigte sich die 6-mg-Dosis der 2-mg-Dosis überlegen. Auch 20 mg Ibandronat oral linderte Knochenschmerzen signifikant.

## Repräsentative Studien- klientel ausstehend

Unklar bleibt, wie gross der Nutzen der Bisphosphonate in der täglichen Praxis ist. Die Studienkollektive hatten eine günstigere Prognose, als dies in der Praxis meist der Fall ist. So hatten zum Beispiel zwei Drittel nur Skelettmetastasen, was im Allgemeinen auf weniger als ein Drittel zutrifft. Man muss deshalb erwarten, dass skelettale Ereignisse in der Praxis seltener auftreten als in analysierten Studien. Die absolute Risikoreduktion durch Bisphosphonate dürfte folglich geringer ausfallen.

Um den Bisphosphonat-Nutzen bei Patientinnen mit ausgedehnter Metastasierung und schlechter Gesamtprognose zu klären, sind weitere Studien erforderlich. Bis diese vorliegen, erscheint es den Autoren sinnvoll, die Bisphosphonat-Gabe bei asymptomatischen Knochenmetastasen hinauszuschieben beziehungsweise sie zu unterlassen, wenn die

Lebenserwartung weniger als sechs Monate beträgt.

## Entscheidungsmarker gesucht

Ein anderes Problem besteht darin, dass die Definition skelettaler Ereignisse viele Beschwerden nicht einschliesst, welche für die Patientinnen hohen Stellenwert haben: Dies betrifft vor allem Schmerz, Immobilität, Kosten für Physiotherapie. Auch der optimale Zeitpunkt, wann man die Therapie beginnen und beenden sollte, bleibt unbekannt. Die meisten Patientinnen bekommen Bisphosphonate bis zum Lebensende, auch wenn eine erhebliche Progression stattfindet und wiederholt Ereignisse auftreten. Nutzen und Kosten dieses Vorgehens wurden bisher nicht evaluiert.

Die ASCO schlägt vor, die radiologische Evidenz von Knochendestruktion als Marker heranzuziehen und dann das Bisphosphonat so lange zu geben, bis sich der Allgemeinzustand des Patientinnen rapide verschlechtert.

Für die Zukunft könnte die Bestimmung von Kochenumbau markern zu einem geeigneten Instrument werden, erstens, um Patientinnen zu identifizieren, die wahrscheinlich gut auf Bisphosphonate ansprechen, und zweitens für die Therapieerfolgskontrolle.

In einer ganz neuen Studie an Patientinnen mit Knochenmetastasen (8), die Bisphosphonate bekamen, zeigte sich, dass Patientinnen mit einer Ausgangskonzentration von N-Telopeptid (NTx) über 100 nmol/rnmol Kreatinin in den

nächsten drei Monaten 20-mal häufiger skelettale Komplikationen entwickelten als Patientinnen mit normalen Ausgangswerten.

Eine Phase-III-Studie mit Zolendronat bei Patientinnen mit Knochenmetastasen verschiedener solider Tumoren (9) bestätigte die Rolle einer hohen Konzentration von NTx als starkem prognostischem Marker für skelettale Ereignisse, Progression und Mortalität in der Placebogruppe. Die Analyse der Zolendronat-Gruppe ist noch nicht abgeschlossen. ■

Angelika Bischoff

Quelle:

Gainfort, M.C. et al.: Recent developments in bisphosphonates for patients with metastatic breast cancer; *BMJ* 2005, 330: 769–773.

Zitiert:

1. Body J.J. et al.: *Br J. Cancer* 2004, 90: 1133–1137.
2. Tubiana M. et al.: *Bull. Cancer* 2001; 88: 701–707.
3. Kristensen B. et al.: *J. Intern Med.* 1999, 246: 67–74.
4. Paterson A.H.G. et al.: *J. Clin. Oncol.* 1993, 11: 59–65.
5. Van Holten-Verzantvoort A.T.M. et al.: *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 491–498.
6. Pavlakis N. et al.: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004, 4.
7. Rosen L.S., et al.: *Cancer* 2004; 100: 36–3.
8. Brown J.E. et al.: *Br J. Cancer* 2003, 89: 2031–2037.
9. Brown J. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 59–69.

## merksätze

- Bisphosphonate vermindern das Risiko für skelettale Ereignisse bei Brustkrebs-Patientinnen mit Knochenmetastasen.
- Die Wirkung wird erst nach sechs Monaten evident.
- Patientinnen mit ausschliesslichen Knochenmetastasen profitieren am meisten von den Bisphosphonaten, weil sie länger leben.
- Unklar sind: Nutzen bei Patientinnen mit schlechter Prognose, optimale Therapiedauer und optimales Medikament.