

Bisphosphonate bei Knochenschmerzen

Aktuelle Strategien bei Knochenschmerzen

Der Knochen stellt bei vielen Tumoren eine häufige Lokalisation für Metastasen dar. Die häufigsten Komplikationen sind Schmerzen und Frakturen mit der Notwendigkeit für Radiotherapie oder einen operativen Eingriff sowie die Hyperkalzämie. Die Schmerzeinstellung mit konventionellen Analgetika ist häufig ungenügend. Durch die tumorspezifische Behandlung der ossären Metastasen mit Bisphosphonaten, kann häufig auch eine signifikante Schmerzreduktion erreicht werden.

ROGER VON MOOS

Knochenmetastasen sind bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen häufig und meist schmerzhaft. Die Inzidenz variiert mit dem primären Tumortyp und kann bei gewissen Tumoren bis zu 95% der Patienten betreffen (siehe *Tabelle 1 und 2*).

Aufgrund der Schmerzen sind häufigere Arztbesuche wie auch Hospitalisationen mit entsprechenden Kosten verbunden. Die optimale Behandlung bietet eine rasche Kontrolle des Akutschmerzes wie auch eine längerfristige Schmerzkontrolle. Aktuelle Studien zeigen, dass > 20% der Patienten auf die gängigen Schmerztherapien ungenügend ansprechen (1).

Auch nach Abschluss des Knochenwachstums bleibt der Knochen einem ständigen Umbau unterworfen (jährlicher Knochen turnover 5–10%) (2). Dieser Umbau bedarf der Koordination zwischen Osteoblasten und Osteoklasten. Metastasen greifen in diesen «ausgeklügelten» Mechanismus ein. Es werden Substanzen wie Endothelin-1 und Parathormon-like-Protein parakrin sezerniert (3). So kommt es in der Folge bei übermässiger Knochenresorption zu osteolytischen, bei übermässiger Aktivierung der Osteoblasten zu osteosklerotischen Läsionen. Übermässig stimulierte Osteoblasten aktivieren ihrerseits wieder Osteoklasten, somit kommt es auch bei osteosklerotischen Läsionen zu qualitativ schlechterem Knochen mit vermehrter Frakturgefahr.

Im Rahmen der zerstörten Knochenmatrix werden wiederum Substanzen freigesetzt, die die Tumorpheriferation aktivieren – der «Teufelskreis» ist geschlossen.

Diagnostik und Verlaufskontrolle

Verschiedene Techniken zur Darstellung von Knochenmetastasen sind heute verfügbar: konventionelles Röntgen, Skelettszintigrafie, Computertomografie (CT), Magnetresonanzaufnahme (MRI) und die Positronenemissionstomografie (PET) sowie die heute kaum mehr bedeutsame Single-Photon-Emissions-CT (SPECT).

Die Szintigrafie, meist mit Technetium, stellt die Standarduntersuchung für das Knochenscreening bei Verdacht auf ossäre Metastasen dar. Daneben kann auch das Ausmass der Metastasierung bei einem Vollbild des Skeletts gut abgeschätzt werden. Die Szintigrafie eignet sich für die meisten soliden Tumoren, nicht aber für das Nierenzellkarzinom und das

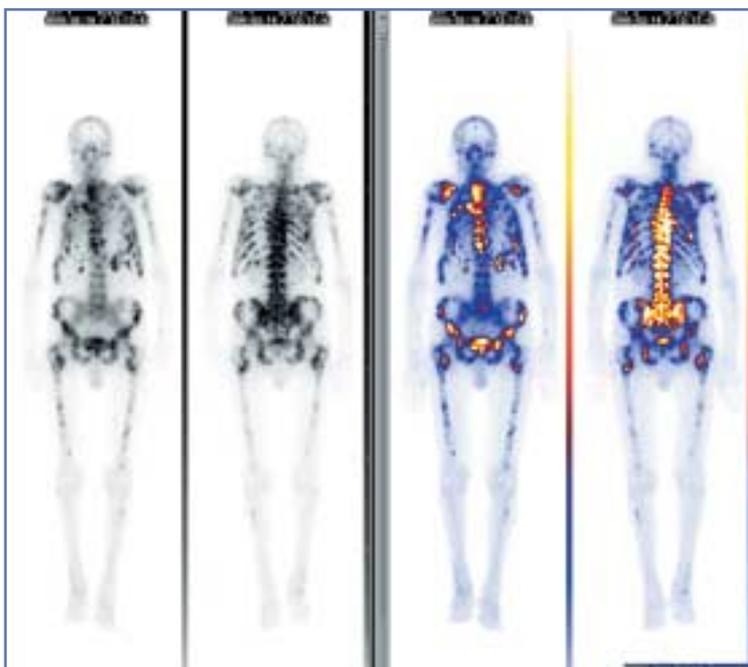


Abbildung: Multiple ossäre Metastasen in der Skelettszintigrafie

Tabelle 1:
Inzidenz von «skeletal-related events» (SRE) bei verschiedenen Tumoren

Primärtumoren	Inzidenz (%)
multiples Myelom	70–95
Mammakarzinom	65–75
Prostatakarzinom	65–75
Lungenkarzinom	30–40

Tabelle 2:
Häufigkeit typischer Komplikationen bei Knochenmetastasen

Komplikation	Häufigkeit (%)
Knochenschmerz	50–90
pathologische Frakturen	10–40
Hyperkalzämie	10–20

multiple Myelom. Bei einem positiven Befund in der Szintigrafie wird in der Regel zur Bestätigung des Befundes eine konventionelle Aufnahme angefertigt. Darüber hinaus kann so auch gleich das Frakturrisiko zuverlässig abgeschätzt werden (4). Bei Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass ein Ganzkörper-MRI sensitiver für die Entdeckung von Knochenmetastasen ist als eine Szintigrafie (5). Das MRI ist mit höheren Kosten verbunden und zudem nicht überall durchführbar. Bei klinisch hochgradigem Verdacht auf Knochenmetastasen und negativer Szintigrafie kann in Einzelfällen die gezielte MRI-Untersuchung zielführend sein. Die Verlaufskontrolle von Knochenmetastasen gestaltet sich schwierig. So kann bei zu früher Wiederholung der Szintigrafie ein vermehrter Uptake stattfinden und eine Progression vorspiegeln, die keine ist («flare-up» unter Therapie). Eine Szintigrafie sollte deshalb frühestens nach drei, besser nach sechs Monaten wiederholt werden. Ebenso ist zu beachten, dass tumorspezifische Therapien genauso wie eine Radiotherapie oder der Einsatz von Bisphosphonaten im konventionellen Röntgenbild zu einer zunehmenden Sklerosierung führen. Dies ist als Erfolg der Therapie und nicht etwa als Therapieversagen zu werten.

Als Zeichen des erhöhten Knochenumbaus können diverse Biomarker im Serum und Urin gemessen werden (6). Zwei Subgruppen werden hierbei definiert: Substanzen, die durch Osteoblasten und Osteoklasten freigesetzt werden und Marker, die durch den Auf- respektive Abbau von Kollagen entstehen. Die am meisten verwendeten Tests bestimmen die knochenspezifische alkalische Phosphatase, das Osteokalzin und Prokollagenpeptid. Diese Proteine werden durch die Osteoblasten produziert und ins Blut abgegeben. Resorptionsmarker sind Substanzen, die aus dem Abbau von Kollagen entstehen, hier seien Pyridinolin, Desoxypyridinolin, N-Telopeptide (NTX) und C-Telopeptide (CTX) genannt. Die Messung von Knochenturnover-Marker geben eine zusätzliche Information über das Ausmass der Knochenmetastasierung (6).

Die Rolle der Bisphosphonate

In der Folge wird speziell auf die Bedeutung der Bisphosphonate bei der Behandlung von Knochenmetastasen eingegangen. Selbstverständlich müssen auch alle anderen therapeutischen Massnahmen (Radiotherapie, Radionukleide, Operationen, tumorspezifische Behandlungen sowie systemische und lokale Verwendung von Analgetika) je nach Bedarf eingesetzt werden.

Bisphosphonate inhibieren die Osteoklastenaktivität und verringern so die metastasenbedingten Komplikationen. Bisphosphonate stellen die Behandlungsmethode der Wahl bei Knochenmetastasen dar. Die aktuellen Empfehlungen gehen dahin, dass diese Substanzen beim ersten Auftreten von Knochenmetastasen eingesetzt werden sollten. Die aktuell erhältlichen Daten zeigen, dass in den ersten beiden Jahren der Effekt bewiesen ist. Ob dies danach auch noch gegeben ist, wurde bis dato in randomisierten Phase-III-Studien nicht gezeigt. Dennoch scheint ein Abbruch der Therapie nach zwei Jahren nicht sinnvoll. Es fragt sich aber, ob eine Verlängerung des Dosierungsintervalls nicht besser wäre. Auch hierzu gibt es allerdings keine gesicherten Daten. Gerade unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen wie Kiefernekrose und Niereninsuffizienz muss hier eine klare Risiko-Nutzen-Abwä-

gung gemacht werden: Die Mayo-Klinik empfiehlt Patienten mit multiplem Myelom, welche über zwei Jahre eine Bisphosphonatbehandlung erhielten, die Therapie zu sistieren, falls sie in kompletter Remission sind. Bei Patienten in partieller Remission kann das Dosisintervall auf drei Monate verlängert werden (7). Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten zur Verringerung von SRE (= skeletal related events) wurde in verschiedenen Phase-III-Studien bewiesen (8–11). Bisphosphonate können auch die Knochenschmerzen reduzieren und somit die Lebensqualität verbessern (12). In der Regel vergehen bei konventioneller Dosierung vier bis zwölf Wochen bis zur maximalen Schmerzreduktion. Knochenturnover-Marker werden zunehmend zur Beurteilung der Aktivität von Bisphosphonaten herangezogen. Alle Aminobisphosphonate (Ibandronat, Pamidronat, Zoledronsäure) konnten eine effektive Senkung der Knochenmarker zeigen. Hierbei korrelierte die Senkung der Knochenturnover-Marker mit der Reduktion der SRE.

Bisphosphonatstudien zur Schmerzbehandlung

In fast allen Studien wurde die Schmerzreduktion unter Bisphosphonaten als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass Aminobisphosphonate die Schmerzen effektiver reduzieren als Nicht-Aminobisphosphonate (Clodronate). *Tabelle 3* gibt hierzu eine Übersicht.

Prostatakarzinom

In einer gepoolten Analyse von zwei Studien, welche den Effekt der Schmerzreduktion beim metastasierenden Prostatakarzinom untersuchten, konnte Pamidronat gegenüber Placebo keinen Vorteil aufweisen (13). Demgegenüber vermochte Zoledronsäure in einer grösseren (14) und zwei kleineren Studien (15, 16) eine Wirksamkeit gegenüber Placebo zeigen. Der Schmerzlevel verringerte sich zwar nicht, stieg aber gegenüber Placebo mit fortschreitender Erkrankung langsamer an (14).

Brustkrebs

Auch wenn eine Studie einen positiven Effekt auf die Schmerzsymptomatik der

Tabelle 3:

Studien zur Evaluation der ossären Schmerzreduktion bei Knochenmetastasen mit empfohlenen Bisphosphonatdosen

(Patienten mit Prostata-, Mammakarzinom bzw. multiplem Myelom)

Primärtumor/ Patientenzahl	Studiendesign	Substanz/Dosis	Resultate	Literatur
<i>Prostatakarzinom</i>				
378 Patienten	doppelblind, plazebokontrolliert	Pamidronat 90 mg i.v. alle 3 Wochen für 27 Wochen	keine Schmerzreduktion unter Pamidronat	Small et al., 2003
643 Patienten	doppelblind, plazebokontrolliert	Zoledronsäure 4 mg i.v. alle 3 Wochen für 15 Monate	Knochenschmerz und Analgetikaverbrauch erhöht	Saad et al., 2002
20 Patienten	offen	Zoledronsäure 4 mg i.v. alle 3 Wochen für 6 Monate	Knochenschmerz signifikant reduziert nach 1 ($p = 0,007$) und 3 Monaten ($p = 0,011$)	Weinfurt et al., 2006
<i>Mammakarzinom</i>				
144 Patienten	doppelblind, plazebokontrolliert	Clodronat 1600 mg/d oral für 1 Jahr	verringertes Schmerz und Analgetikaverbrauch vs. Placebo ($p = 0,01$ und $0,02$)	Tubiana-Hulin et al., 2001
754 Patienten	doppelblind, plazebokontrolliert	Pamidronat 90 mg i.v. alle 3–4 Wochen für bis zu 2 Jahre	finale Knochenschmerzscores erhöht nach 2 Jahren, aber weniger als unter Placebo ($p = 0,007$); Analgetika- verbrauch erhöht	Lipton et al., 2000
382 Patienten	doppelblind, plazebokontrolliert	Pamidronat 90 mg i.v. alle 3–4 Wochen für bis zu 2 Jahre	geringerer Anstieg des Knochen- schmerzes unter Pamidronat vs. Placebo ($p = 0,046$)	Hortobagyi et al., 1996
372 Patienten	doppelblind, plazebokontrolliert	Pamidronat 90 mg i.v. alle 3–4 Wochen für bis zu 2 Jahre	nach 2 Jahren Knochenschmerz- ($p = 0,007$) und Analgetikascor- ($p < 0,001$) signifikant unter Placebo erhöht als unter Pamidronat verschlechtert	Theriault et al., 1999
51 Patienten	kontrolliert vs. Clodronat oral	Pamidronat 90 mg i.v. monatlich für 4 Monate	verbesserte Schmerzscores vs. Clodronat nach 3 und 4 Monaten	Jagdev et al., 2001
227 Patienten	randomisiert, plazebokontrolliert	Zoledronsäure 4 mg i.v. alle 4 Wochen für 12 Monate	verringerte Knochenschmerzscores ($p = 0,0004$), Analgetika- scores gleich	Kohno et al., 2005
31 Patienten	Phase II	Zoledronsäure 4 mg i.v. alle 4 Wochen für 3 Monate (second line nach Pamidronat o. Clodronat)	in Woche 8 signifikant verbesserte Schmerzkontrolle ($p < 0,001$)	Clemons et al., 2006
466 Patienten	multizentrisch, doppelblind, plazebokontrolliert	Ibandronat 6 mg i.v. alle 3 Wochen für 2 Jahre	verringertes Knochenschmerz unter Ausgangswert für 2 Jahre ($p < 0,001$ vs. Placebo)	Body et al., 2004
564 Patienten s	multizentrisch, doppelblind, plazebokontrolliert	Ibandronat 50 mg/d oral für 2 Jahre	verringertes Knochenschmerz unter Ausgangswert für 2 Jahre ($p = 0,001$ vs. Placebo), Analgetikaverbrauch signifikant reduziert ($p = 0,019$)	Diel et al., 2004
30 Patienten	Phase II	Ibandronat 50 mg/d oral (second line nach Pamidronat o. Clodronat)	signifikant verringerter Knochenschmerz nach 12 Wochen ($p = 0,028$)	Clemons et al., 2007
<i>Myelom</i>				
392 Patienten	doppelblind, plazebokontrolliert	Pamidronat 90 mg i.v. alle 4 Wochen für 9 Monate	sinkende Schmerzscores vs. Ausgangswert signifikant nach 7 Monaten ($p \leq 0,05$)	Berenson et al., 1996

Knochenmetastasen unter oralem Clodronat bei primärem Brustkrebs zeigte, konnten andere Studien dieses Resultat nicht bestätigen. Dies ist möglicherweise darin begründet, weil die untersuchten Populationen sich stark bezüglich Vorbehandlung und Basisschmerzlevel unterschieden.

In einer Phase-III-Studie (Pamidronat vs. Plazebo) konnte der Schmerzanstieg unter Pamidronat deutlich besser kontrolliert werden ($p > 0,05$) (17). Dieses Resultat wurde durch eine weitere Studie bestätigt. Eine kleine Vergleichstudie konnte nachweisen, dass mit Pamidronat eine bessere Schmerzreduktion erreicht wird als mit oralem Clodronat nach dreimonatiger Behandlung (18). In einer plazebokontrollierten Registrierungsstudie zeigte Zoledronat eine Schmerzverringering über die ganze Studiendauer, von Woche 4 bis zum Studienende in Woche 52 (19). Diese Daten werden unterstützt durch die Tatsache, dass nach einem Wechsel von Pamidronat oder oralem Clodronat auf Zoledronat ein relevanter palliativer Effekt im Sinne einer Schmerzreduktion erreicht werden konnte. Insbesondere bei Patienten, die einen starken Abfall des Knochenmarkers uNTX erfahren, konnte die grösste Verbesserung erreicht werden (20). In zwei Phase-III-Studien vermochte Ibandronat gegenüber Plazebo, sowohl i.v. als auch in oraler Form eine signifikante Schmerzreduktion zu erreichen. Im Gegensatz dazu verzeichneten die Patienten auf dem Plazeboarm einen Schmerzanstieg (21, 22). In einer Phase-II-Studie zeigte orales Ibandronat eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik auch bei Patienten, welche mit Pamidronat oder oralem Clodronat vorbehandelt waren.

Myelom und andere Tumorarten

Eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik beim multiplen Myelom konnte mit Clodronat, Pamidronat und Zoledronat gezeigt werden (Tabelle 3). Mit Ibandronat, in der nicht üblichen Dosierung von 2 mg i.v., konnte ebenfalls eine Schmerzreduktion erreicht werden. Des Weiteren hat Zoledronat eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik bei diversen weiteren Tumorentitäten gezeigt (23).

Nebenwirkungen

Neben den Vorteilen der Behandlung sollten immer auch die potenziellen Gefahren der Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden.

Eine renale Toxizität wurde unter Zoledronat und Pamidronat bei der Verabreichung hoher Dosierungen in kurzer Infusionszeit beschrieben. In einer Phase-III-Studie erlitten 10,7% der Patienten eine Nierenfunktionsverschlechterung. Einzelfälle, welche dialysepflichtig wurden, und welche an einer terminalen Niereninsuffizienz verstarben, sind bekannt (24). Es scheint so, als ob Ibandronat einen anderen Mechanismus der Nierentoxizität aufweist, welcher möglicherweise geringer ist. So war die Nierentoxizität in Phase-III-Studien von Ibandronat derjenigen unter Plazebo gleich, bei einem Beobachtungszeitraum von bis zu vier Jahren (25).

Die Osteonekrose des Kiefers (ONJ) stellt eine andere bedeutende Nebenwirkung dar. Vor Beginn einer Bisphosphonattherapie sollte der Zahn- und Kieferstatus erhoben werden. Regelmässige enorale Kontrollen sind angezeigt. Bei Auftreten von oralen Ulzerationen, Infekten oder Schmerzen kann es sich um Nebenwirkungen der Bisphosphonatbehandlung handeln. Deshalb sollten Zahneingriffe während der Behandlung auf ein Minimum reduziert werden.

Aufgrund dieser Nebenwirkungen empfiehlt die Mayo-Klinik beim multiplen Myelom Pamidronat statt Zoledronat zu nutzen (26). Die Pathogenese der ONJ ist nicht vollständig geklärt. Es scheint aber so, als ob die Senkung des Knochenumbaus und die antiangiogene Wirkung an einem mechanisch stark belasteten Ort, der zudem oft mit Infektionserregern in Kontakt kommt, den Ausschlag gibt. Weitere Studien sind notwendig, um dieses Problem und die Assoziation mit den verschiedenen Bisphosphonattherapien besser zu verstehen.

Loading-dose-Therapie

Mit dem Ziel einer besseren Schmerzkontrolle wurden diverse Studien mit hoch dosierten Bisphosphonaten durchgeführt. So konnte mit hoch dosiertem Clodronat beim Prostatakarzinom bereits nach vier Tagen ein analgetischer Effekt bei 64 von 85 Patienten erreicht

werden (27). Aufgrund der schlechten Verträglichkeit wurde dieses Regime wieder verlassen.

Daneben existieren nur wenige Daten über intensive oder hoch dosierte perorale oder i.v.-Bisphosphonatbehandlungen, vor allem wegen der geringen Bioverfügbarkeit der oralen Formen und der renalen Toxizität der i.v.-Therapeutika.

In den letzten Jahren konnte vor allem mit einer i.v.-Ibandronat-Loading-dose-Therapie in verschiedenen Phase-II-Studien eine gute und rasch einsetzende Analgesie bei Patienten mit urogenitalen Tumoren gezeigt werden.

Bei einer Dosierung von 6 mg über 60 Minuten i.v. über drei Tage wurde innert Tagen eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik erreicht (im Gegensatz zu 4 bis 12 Wochen unter einer Standarddosierung!) (28, 29). Durch eine normal dosierte Erhaltungstherapie konnte dieses Resultat vielfach über Wochen erhalten werden. Die Daten zeigten keine wesentliche Nierentoxizität oder klinisch relevante Hypokalzämie.

Konklusion

Intensive Knochenschmerzen bei fortgeschrittenen Karzinomen sind häufig therapeutisch schwierig zu behandeln und erfordern einen interdisziplinären Ansatz verschiedener Spezialisten in enger Zusammenarbeit mit dem Grundversorger. Welche Therapie initial gewählt wird, hängt von der Lokalisation, der Tumorentität, der Stabilität des Knochens und dem Beschwerdebild des Patienten ab. Bisphosphonate, welche nicht nur eine symptomatische Behandlung der Knochenmetastasen darstellen, sondern die Knochenmatrix im befallenen Areal wieder stärken und somit Komplikationen mindern helfen, stellen einen Grundbaustein jeglicher Behandlung dar. Weniger bekannt ist die direkte analgetische Wirkung, die bei normaler Dosierung nach vier bis zwölf Wochen einsetzt. Diverse Phase-II-Studien mit Loading-dose-Ibandronat zeigten einen Effekt schon nach wenigen Tagen, dies vor allem bei opiatresistenten Schmerzen. Grosse Phase-III-Studien zu dieser Applikationsart fehlen noch, sodass solche Anwendungen möglichst innerhalb von Studien oder spezialisierten Zentren vorbehalten

sein sollten. Weitere Forschungsanstrengungen in diese Richtung sind dringend notwendig. ▲



Dr. med. Roger von Moos
Leitender Arzt
Medizinische Onkologie
Kantonsspital Graubünden
Loëstrasse 170
7000 Chur
E-Mail:
roger.vonmoos@onkologie.li

Quellen:

1. Yau V, et al.: Pain management in cancer patients with bone metastases remains a challenge [letter to the editor]. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 1–3.
2. Fernandez-Tresguerres-Hernandez-Gil I, et al.: Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E151–7.
3. Kozlow W, Guise TA.: Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10: 169–80.
4. Hamaoka T, et al.: Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2942–53.
5. Lecouvet FE, et al.: Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3281–7.
6. Palma MA, Body JJ.: Usefulness of bone formation markers in breast cancer. *Int J Biol Markers* 2005; 20: 146–55.
7. Lacy MQ, et al.: Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1047–53.
8. Body J.: Bisphosphonates in the treatment of metastatic breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6: 477–85.
9. Van Poznak CH.: The use of bisphosphonates in patients with breast cancer. *Cancer Control* 2002; 9: 480–9.
10. Lipton A.: Bisphosphonates and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97(3 suppl): 848–53.
11. Coleman RE.: Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 2004; 9(suppl. 4): 14–27.
12. Body J.: Bisphosphonates for metastatic bone pain. *Support Care Cancer* 1999; 7: 1–3.
13. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO.: Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4277–84.
14. Saad F, et al.: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–68.
15. Fulfaro F, et al.: The use of zoledronic acid in patients with bone metastases from prostate carcinoma: effect on analgesic response and bone metabolism biomarkers. *J Chemother* 2005; 17: 555–9.
16. Weinfurt KP, et al.: Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 986–9.
17. Hortobagyi GN, et al.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785–91.
18. Jagdev SP, Purohit OP, Heatley S, Herling C, Coleman RE.: Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 2001; 12: 1433–8.
19. Kohno N, et al.: Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314–21.
20. Clemons MJ, et al.: Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4895–900.
21. Body JJ, et al.: Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004; 111: 306–12.
22. Diel IJ, et al.: Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1704–12.
23. Rosen LS, et al.: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial – the zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3150–7.
24. Chang JT, et al.: Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003; 349: 1676–9.
25. Pecherstorfer M, et al.: Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 315–22.
26. Lacy MQ, et al.: Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1047–53.
27. Heidenreich A, et al.: The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001; 165: 136–40.
28. Heidenreich A et al.: Relief from severe metastatic bone pain with intensive ibandronate dosing. *Support Care Cancer* 2004; 12: 407(A–127).
29. von Moos R, Cathomas R, Egli F, Inauen R.: Loading-dose Ibandronate rapidly reduces metastatic bone pain; *Ann Oncol*. 2006; 17 (supplement 9): ix 269–273 (Abstract No 928P).