

07 Anwendung von Bisphosphonaten bei Patienten mit Knochenmetastasen oder Multiplem Myelom

07.1 Einleitung

Knochenmetastasen bei soliden Tumoren, wie Mamma-, Prostata- oder Bronchialkarzinom, und Knochenzerstörungen durch ein Multiples Myelom sind häufig. Die Invasion des Skeletts durch Tumorzellen geht mit typischen Komplikationen einher, die den Allgemeinzustand und die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Im Vordergrund steht der Knochenschmerz, gefolgt von pathologischen Frakturen, hyperkalzämischen Episoden, spinalen Kompressionssyndromen und der Verdrängungsmyleopathie. Die Therapie von Knochenmetastasen ist komplex und erfordert von den Therapeuten ein Höchstmaß an interdisziplinärer Kooperation. Allgemein gesagt unterscheiden wir lokale von systemischen Therapiemaßnahmen. Zur ersten Gruppe zählt die Strahlen- und die operative Therapie. Zu den systemischen Maßnahmen zählen neben Chemo-, endokriner und Antikörpertherapie die Behandlung mit Radionukliden und die antiosteolytische Therapie mit Bisphosphonaten.

07.2 Bisphosphonate

Bisphosphonate (BP) sind Polyphosphate mit einer P-C-P-Bindung im Zentrum und unterschiedlichen Seitenketten. BP haben eine hohe Affinität zum Hydroxyapatit des Knochens, an den sie nach oraler oder intravenöser Gabe binden. Osteoklasten nehmen bei ihrer Tätigkeit BP mit Mikrosequestern des Knochens auf. Die BP wiederum führen im Klasten durch Unterbrechung des Mevalonatstoffwechsels zur Apoptose-Induktion und damit zum Untergang der Riesenzellen.

07.3 Klinische Wirksamkeit

Bisphosphonate werden in aller Regel in der Supportiv- und Palliativmedizin eingesetzt. Die klinische Wirksamkeit zeigt sich in der Reduktion skelettaler Ereignisse (siehe oben) und der Reduktion des Knochenschmerzes [1, 2, 3]. Des Weiteren verbessern sie die Lebensqualität der Patienten mit Knochenmetastasen und Multiplem Myelom [31]. Bisphosphonate verringern die Gefahr einer Tumortherapie-induzierten Osteoporose und damit auch pathologischer Frakturen durch Knochenschwund. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass BP die Zahl neuer Knochenmetastasen reduzieren. Die beiden zuletzt genannten Indikationen spielen insbesondere in der adjuvanten Situation eine wichtige Rolle.

Im Einzelnen zeigen Bisphosphonate folgende Effektivität

I. Bisphosphonate normalisieren und verhindern eine Hyperkalzämie

(1a/A) [4, 5, 6, 7]

II. Bisphosphonate reduzieren bei Patienten mit Knochenmetastasen die Frakturhäufigkeit

(1a/A) [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 26, 27, 28, 29]

III. Bisphosphonate reduzieren bei Patienten mit Knochenmetastasen den Knochenschmerz

(1a/A) [12, 14, 21, 22, 25, 29, 30, 31]

IV. Bisphosphonate reduzieren bei Patienten mit Knochenmetastasen Interventionen wie Strahlentherapie und operative Therapie

(1a/A) [1, 2, 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 26, 27, 28, 29]

V. Bisphosphonate verbessern bei Patienten mit Knochenmetastasen die Lebensqualität

(2a/A) [19, 21, 22, 25, 30, 31]

VI. Bisphosphonate verringern die Gefahr einer Tumortherapie-induzierten Osteoporose

(2a/B) [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]

VII. Bisphosphonate verhindern neue Knochenmetastasen

(2b/C) [40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]

Nebenwirkungen von Bisphosphonaten

Insgesamt sind Bisphosphonate gut verträglich. Neben sehr seltenen Nebenwirkungen, die hier unerwähnt bleiben, gibt es vier Hauptnebenwirkungen:

- Gastrointestinale Toxizität bei oralen Bisphosphonaten
- Akute Phase-Reaktion (nur Aminobisphosphonate)
- Nephrotoxizität (unterschiedlich häufig, je nach Präparat)
- Kieferosteonekrosen (nur Aminobisphosphonate, unterschiedlich häufig, je nach Präparat)

In Tabelle 1 sind die häufigsten Nebenwirkungen noch einmal zusammengestellt. Da Bisphosphonate zumeist bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eingesetzt werden, sollte die Entscheidung für ein Präparat insbesondere von seinem Toxizitätsspektrum abhängig gemacht werden.

Tabelle 1. Die häufigsten Nebenwirkungen von Bisphosphonaten im Überblick.

Präparat		Akute Phase	Nephrotoxizität	Oberbauch	Durchfälle	Kiefernekrose
Nicht-Amino	Bonefos i.v.	0	+	0	0	0
	Bonefos 800 (x 2)	0	0	+	++	0
	Ostac 520 (x 2)	0	0	+	++	0
Aminobisphosphonate	Bondronat 6 mg i.v.	++	0	0	0	+
	Bondronat 50 mg	0	0	+	0	0
	Zometa 4 mg i.v.	++	++	0	0	++
	Aredia 90 mg i.v.	++	++	0	0	++
	Fosamax	0	0	++	+	+
	Actonel	0	0	+	+	(+)
NA	Didronel u. a. ¹	0	0	(+)	(+)	0

¹ Etidronat verursacht in höherer Dosierung Osteomalazie

Literatur

- 1 Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al (2003) Systematic Review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 327: 469–474; Langfassung in: *Health Technol Assess* 2004; 8(4)
- 2 Pavlakis N, Stockler M (2005) Bisphosphonates in breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003474
- 3 Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al (2003) American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 4042–4057
- 4 O'Rourke NP, McCloskey EV, Vasikaran S et al (1993) Effective treatment of malignant hypercalcaemia with a single intravenous infusion of clodronate. *Br J Cancer* 67: 560–563
- 5 Body JJ, Dumon JC (1994) Treatment of tumor-induced hypercalcaemia with the bisphosphonate pamidronate: dose-response relationship and influence of the tumour type. *Ann Oncol* 5: 359–363
- 6 Ralston SH, Thiébaud D, Herrmann Z et al (1997) Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Br J Cancer* 75: 295–300
- 7 Major P, Lortholary A, Hon J et al (2001) Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 19: 558–567
- 8 Siris ES, Hyman GA, Canfield RE (1983) Effects of dichloromethylene diphosphonate in women with breast carcinoma metastatic to the skeleton. *Am J Med* 74: 401–406
- 9 Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA et al (1993) Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 11: 59–65
- 10 Robertson AG, Reed NS, Ralston SH (1995) Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 9: 2427–2430
- 11 Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M et al (1999) Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 246: 67–74
- 12 Thürlimann B, Morant R, Jungi WF, Radziwill A (1994) Pamidronate for pain control in patients with malignant osteolytic bone disease: a prospective dose-effect study. *Supp Care Cancer* 2: 61–65
- 13 Conte PF, Latreille L, Mauriac et al (1996) Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 14: 2352–2359
- 14 Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L et al (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 335: 1785–1791
- 15 Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A et al (1998) Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 16: 2038–2044
- 16 Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN et al (1999) Pamidronate reduces skeletal morbidity in woman with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 17: 846–854
- 17 Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN et al (2000) Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in woman with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 34: 2021–2026
- 18 Van Holten-Verzantvoort ATM, Kroon HM, Bijvoet OLM et al (1993) Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 11: 491–498
- 19 Van Holten-Verzantvoort ATM, Zwiderman AH, Aaronson NK et al (1991) The effect of supportive treatment on aspects of quality of life of patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 27: 544–549
- 20 Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al (2003) Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14: 1399–1405
- 21 Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR et al (2004) 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* 40: 1704–1712
- 22 Mancini I, Dumon JC, Body JJ (2004) Efficacy and safety of Ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol* 22: 3587–3592

- 23 Body JJ, Diel IJ, Lichinitser M et al (2004) Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease; results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 90: 1133–1137
- 24 Tripathy D, Lichinitser M, Lazarev A et al (2004) Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Oncol* 15: 743–750
- 25 Body JJ, Diel IJ, Bell R et al (2004) Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 111: 306–312
- 26 Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al (2001) Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind comparative trial. *Cancer J* 7: 377–387
- 27 Rosen LS, Gordon DH, Kaminski M et al (2003) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer. *Cancer* 98: 1735–1744
- 28 Rosen LS, Gordon DH, Dugan W et al (2004) Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 100: 36–43
- 29 Kohno N, Aogi K, Minami H et al (2005) 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* 23: 3314–3321
- 30 Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P et al (2005) Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised crossover study of community vs. hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 92: 1869–1876
- 31 Diel IJ (2007) Effectiveness of bisphosphonates on bone pain and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: a review. *Supp Care Cancer* 15: 1243–1249
- 32 Pfeilschifter J, Diel IJ (2000) Osteoporosis due to cancer treatment; pathophysiology and management. *J Clin Oncol* 18: 1570–1593
- 33 Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M et al (1997) Clodronate improves bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant antioestrogens. *Br J Cancer* 75: 602–605
- 34 Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M et al (1997) Chemical castration induced by adjuvant CMF chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal patients. *J Clin Oncol* 15: 1341–1347
- 35 Powles TJ, McCloskey E, Paterson AH et al (1998) Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90: 704–708
- 36 Delmas PD, Balena R, Confravreux E et al (1997) Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 15: 955–962
- 37 Gnant MFX, Mlineritsch B, Luschin-Ebenbreuth G et al (2007) Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: A report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 25: 820–828
- 38 Brufsky A, Harker WG, Beck JT et al (2007) Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 829–836
- 39 Kanis JA, Powles TJ, Paterson AHG et al (1996) Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 19: 663–667
- 40 Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD et al (1998) Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 339: 357–363
- 41 Diel IJ (2001) Bisphosphonates in the prevention of bone metastases: current evidence. *Semin Oncol* 28(11): 75–80
- 42 Diel IJ, Schuetz F, Jaschke A et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow – a long term follow-up. submitted
- 43 Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I (2001) Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases

- ses in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 19: 10–17
- 44 Saarto T, Vehmanen L, Virkkunen P, Blomqvist C (2004) Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronat treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol* 43: 650–656
- 45 Powles TJ, Paterson AHG, Kanis JA et al (2002) Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 3219–3224
- 46 Powles T, Paterson A, McCloskey E et al (2006) Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer. *Breast Cancer Res* 8 (R13): 1–7

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO).

Autoren: Ingo Diel, Mannheim

Leitlinienkoordinator: Petra Feyer, Berlin

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DDG, DEGRO, DGHO, DGCh, DGGG, DGOOC, DGP (Palliativ), DGP (Pathologie), DGU, DGVC, DGVS, GPOH
- ADO, AGO, AIO, AOP, ARO, ASORS, CAO, KOK, NOA, PSO