

Supplementum 53

Empfehlungen einer Schweizer Expertengruppe zum Einsatz von Biphosphonaten bei der Behandlung solider Tumoren

Christoph Rochlitz, Hans-Jörg Senn, Daniel Betticher, Daniel Helbling, Roger von Moos, Bernhard Pestalozzi, Beat Thürlimann, Daniel Uebelhart, Matti Aapro

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

Einleitung

2007 fasste ein internationales und interdisziplinäres Gremium die umfangreiche Evidenz zum Einsatz der Bisphosphonate (BP) bei soliden Tumoren zusammen. Die Schlussfolgerungen dieser Arbeit wurden im Frühjahr 2008 als Europäische Richtlinien publiziert [1]. Ein Schweizer Panel überarbeitete die Europäischen Richtlinien so, dass diese lokalen Gegebenheiten wie auch neueren Daten Rechnung tragen. Die enthaltenen Empfehlungen wenden sich an praktizierende Spezialisten und umfassen das metastasierte wie auch nicht-metastasierte Setting.

Die Rolle der BP in der Prävention relevanter skelettaler Ereignisse (SRE) und der Therapie von Knochenschmerzen

Zahlreiche solide Tumoren metastasieren bevorzugt in das Skelett und führen häufig zu osteolytischen Läsionen, selten zu osteoblastischen. Skelettale Komplikationen beinhalten unter anderem Hyperkalzämie und Frakturen, letztere wiederum sind verbunden mit einer erhöhten Mortalität [2]. Patienten mit Knochenmetastasen – unabhängig vom Primärtumortyp – sollte daher eine Therapie offeriert werden, die effizient die Knochenresorption hemmt.

Die Osteoklasten-vermittelte Resorption kann mittels BP effizient gehemmt werden. Die erhältlichen BP unterscheiden sich im Hinblick auf die chemische Struktur und damit verbunden die physiochemischen und biologischen Eigenschaften erheblich, einschliesslich der Wirksamkeit [3–4] (Abb. 1 ). Dieser Variabilität kommt eine entscheidende klinische Bedeutung zu [4]. Während die älteren nicht-stickstoffhaltigen BP (e.g. Clodronat) die Zellfunktion inhibieren [5], interagieren die stickstoffhaltigen BP (N-BP: e.g. Ibandronat, Pamidronat, Risedronat, Zoledronat) auf Ebene der Signaltransduktion (e.g. Ras, Rho) [6–7].

Durch den Einsatz von BP können Skelettkomplikationen (SRE) reduziert und verzögert [9] bzw. Knochenschmerzen besser kontrolliert werden [10–13]. Bei Patienten mit Knochenmetastasen kann dadurch ein entscheidender Beitrag zum Erhalt der Mobilität, der sozialen Integration und insgesamt der Lebensqualität (QoL) geleistet werden [13–15].

In pharmakoökonomischen Studien konnte die Wirtschaftlichkeit der BP unter Berücksichtigung der verhältnismässig geringen Therapiekosten, des QoL-Benefits sowie der Häufigkeit skelettaler Komplikationen

und der damit verbundenen Kosten klar belegt werden [16–18].

In der Schweiz verfügen die folgenden registrierten BP über die Indikation Knochenmetastasen bei Brustkrebs (Clodronat [CLO], Ibandronat [IBA], Pamidronat [PAM], Zoledronat [ZOL]). Von allen BP besitzen CLO und ZOL darüber hinaus eine breitere allgemeine Zulassung zur Behandlung von Knochenmetastasen solider Tumoren [19].

^a Prof. Dr. med., Leitender Arzt, Klinik für Onkologie, Universitätsspital 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

Abkürzungen

AI	Aromatase-Inhibitoren
BP	Bisphosphonat
CLO	Clodronat
CTX	Knochenabbauprodukte/Turnover-Marker (Serummarker, vgl. NTX)
DXA	Knochendichtemessung mittels <i>dual energy X-ray</i>
IBA	Ibandronat
iv	Intravenös
n/a	Nicht verfügbar
N-BP	Stickstoffhaltiges Bisphosphonat
NSAID	Nicht-steroidales Antirheumatikum
NTX	Knochenabbauprodukte/Turnover-Marker (gemessen im morgendlichen Urin, Zweiter)
NW	Nebenwirkung
ONJ	Osteonekrose des Kiefers
PAM	Pamidronat
QoL	Lebensqualität
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

Studienlage

Die verfügbaren BP sind mit Blick auf Frakturdaten zu Knochenmetastasen bei Brustkrebs alle ausreichend bis gut dokumentiert, wobei diesbezüglich die meisten Daten zu ZOL vorliegen (Tab. 1 ↻). Signifikante Frakturdaten zu Metastasen weiterer Tumoren liegen nur zu ZOL vor, und dieses verfügt auch bei Aromatase-Inhibitor-induzierter Osteoporose über das solideste Dossier. Im Zuge einer evidenzbasierten Therapie sollte diesem Punkt Rechnung getragen werden. Machen die Umstände jedoch ein Abweichen von dieser Praxis erforderlich, sind Bedenken aus medizinischer wie administrativer Sicht unbegründet.

Brustkrebs

Patientinnen mit Knochenmetastasen bei Brustkrebs sollten mit einem BP behandelt werden. Gemäss den kontrollierten Studien erleiden nahezu 70% aller unbehandelten Patientinnen mehr als einen SRE, und 50% sehen sich über einen Zeitraum >2 Jahren mit einer pathologischen Fraktur konfrontiert [34]. Das Mortalitätsrisiko erhöht sich bei Auftreten von pathologischen Frakturen um bis zu 32% [2].

Wichtige Punkte

- Insgesamt: 17% SRE-Risikoreduktion bei Patientinnen unter BP-Therapie [35].
- ZOL reduziert die Anzahl SRE gegenüber Placebo um 41% [11] und erbrachte wie PAM über multiple Endpunkte statistisch signifikanten Benefit [11, 23, 36–37].
- IBA iv und oral reduziert die skelettale Morbiditätsrate (Anzahl Quartale mit neuen SRE) um 40% bzw. 38% [38].
- IBA oral ist mit Blick auf die Knochen-Turnover-Marker gleich aktiv wie IBA iv [39] und ZOL [40].
- Global gesehen ist die Zeit bis zum Auftreten von SRE bzw. deren Häufigkeit unter PAM und ZOL vergleichbar. In der Subpopulation von Patientinnen mit mindestens einer osteolytischen Läsion ist ZOL im Vergleich zu PAM jedoch signifikant wirksamer hinsichtlich multipler SRE sowie der Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE [41].
- CLO, IBA (iv und oral), PAM und ZOL sind wirksam bei der Therapie von Knochenschmerzen [10].

Prostatakrebs

Patienten mit Prostatakrebs sollten ein BP erhalten, sobald Knochenmetastasen diagnostiziert sind (randomisierte Evidenz mit ZOL erbracht).

Wichtige Punkte

- ZOL reduziert die Häufigkeit von SRE um 36% und verzögert das Auftreten des ersten SRE um mehr als fünf Monate [29].
- Die Therapie hat den grössten Nutzen, wenn sie bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome begonnen wird, umgehend nach der Diagnose Knochenmetastasen [42–43].
- Knochenschmerzen wurden durch ZOL in einer randomisierten Studie langfristig signifikant reduziert [30]. Ein ähnliches Ergebnis resultierte aus einer kleineren Arbeit mit IBA iv [44].
- Mit CLO und PAM konnte bisher kein klinisch signifikanter Benefit gezeigt werden [25–26, 28].

Lungenkrebs

In einer doppelblinden, randomisierten und plazebo-kontrollierten Studie reduzierte ZOL die SRE-Rate bei Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren (kein Brust- oder Prostatakrebs) über 21 Monate hochsignifikant um 31%. Praktisch die Hälfte dieser Patienten hatte Lungenkrebs. Vor diesem Hintergrund empfiehlt das Panel, bei gut selektionierten Patienten (d.h. erhebliche Frakturgefahr, erwartetes Überleben >3 Monate) mit Knochenmetastasen bei Lungenkrebs den Einsatz von BP [31–32].

Nierenkrebs und andere solide Tumoren

Patienten mit Knochenmetastasen bei Nierenkrebs oder anderen soliden Tumoren sollten in der Regel unter Berücksichtigung von Prognose und palliativem Nutzen mit einem BP versorgt werden (randomisierte Evidenz mit ZOL erbracht).

Wichtige Punkte

- ZOL reduziert das Risiko bei metastasiertem Nierenkrebs, einen SRE zu erleiden, um 58%, die Inzidenz

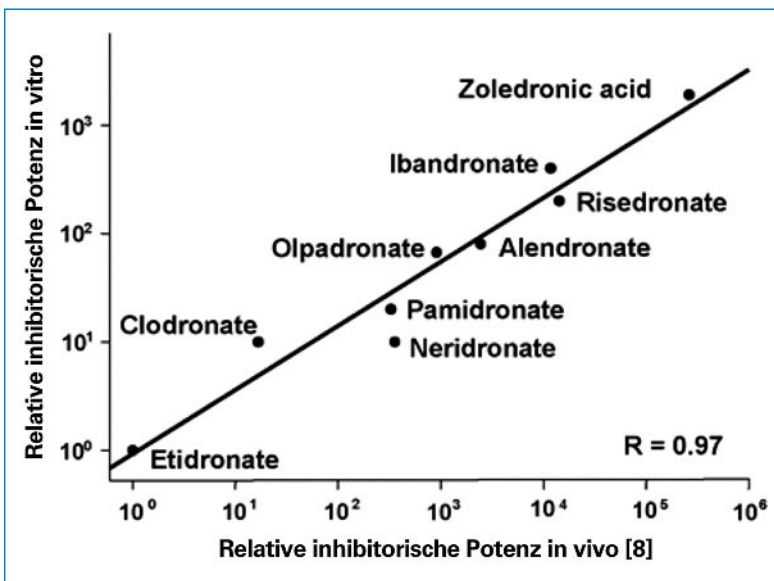


Abbildung 1

Tabelle 1. Randomisierte Studien zu verschiedenen BP in verschiedenen Indikationen.

Tumortyp der Metastasen	CLO po	CLO iv	IBA po	IBA iv	PAM iv	ZOL iv
Brustkrebs	+ [20]	n/a	+ [21–22]	+ [23]	+ [24]	+ [11]
Prostatakrebs	- [25–26]	- [27]	n/a	n/a	- [28]	+ [29–30]
Lungenkrebs	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	+ [31–32]
Nierenkrebs und andere	n/a*	n/a	n/a	n/a	n/a	+ [31–32]

a Einige Studien belegen einen reduzierten Analgetikabedarf [33].
 + Positive Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien.
 n/a Nicht untersucht in randomisierten Studien.
 - Negative Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien.

Tabelle 2. Dosierung und Anwendung [19].

	CLO po	CLO iv	IBA po	IBA iv	PAM iv	ZOL iv
Indikation	Osteolyse infolge Knochenmetastasen solider Tumoren		Knochenmetastasen bei Mammakarzinom		Knochenmetastasen bei Mammakarzinom	Knochenmetastasen solider Tumoren
Standarddosierung	Täglich: 4 Kapseln* (1600 mg) 6–8 Kapseln+ (2400–3200 mg)	300 mg; während den ersten 5 Tagen, dann Wechsel auf oral (max. 7 Tage)	Täglich: 1 Tablette (50 mg)	6 mg q4w / 6 mg q3w	90 mg q4w / 90 mg q3w	4 mg q4w / 4 mg q3w
Applikation (bei iv niemals kalziumhaltig; e.g. Ringer mit)	Dosen über 1600 mg sollten auf täglich 2 Einnahmen verteilt werden	Infusionszeit: >2 h 300 mg/5 ml + 500 ml 0,9% NaCl oder Glukose 5%	Nüchtern, unzerkaut mit 180–200 ml Leitungswasser; 1 Stunde aufrecht bleiben (sitzen oder stehen)	Infusionszeit: >15 min; 6 mg/6 ml +100 ml 0,9% NaCl oder r Glukose 5%	Eine Dosis kann auch aufgeteilt werden in 2–4 konsekutive Dosen; Infusionszeit: 2 h; max. Infusionsgeschwindigkeit: 1 mg/min; Konzentration: 90 mg/250 ml	Infusionszeit: >15 min 4 mg/5 ml + 100 ml 0,9% NaCl oder Glukose 5%
Niereninsuffizienz (CrCl 30–60 ml/min)	>50 Keine Dosisanpassung 30–50: 1200 mg	Dosisanpassung: 50–80: 25% 12–50: 25–50% <12: 50% (% bedeutet Prozentreduktion)	Keine Dosisanpassung	>50: 6 mg (100 ml) in >15 min 30–50: 6 mg (500 ml) in >60 min	Verlängerte Infusionszeit: (4 h)	Dosisanpassung: >60: 4,0 mg 50–60: 3,5 mg 40–49: 3,3 mg 30–39: 3,0 mg
Niereninsuffizienz (CrCl <30 ml/min)	<30: Dosisreduktion: 800 mg	<30: Dosisreduktion: 800 mg	ibandronat 2 mg über >60 min alle 3–4 Wochen iv	<30: 2 mg (500 ml) in >60 min	Kontraindikation	Keine Zulassung

* Ohne Hyperkalzämie.

+ Mit Hyperkalzämie: Anfangsdosierung 6–8 Kapseln, Erhaltungsdosierung 4 Kapseln.

um 41% und verzögert das Auftreten des ersten SRE um rund ein Jahr [31–32].

- ZOL reduziert und verzögert signifikant das Auftreten von SRE bei Patienten mit Blasenkrebs [45].

Bisphosphonate bei Knochenschmerzen

Die adäquate Schmerzkontrolle ist ein zentrales Element der Bestrebungen zum Erhalt der Lebensqualität bei Patienten mit Knochenmetastasen. Entsprechend den Empfehlungen der WHO sollte dabei die analgetische Therapie stufenweise eskaliert werden [46]. Analgetika und BP-Therapie tragen entscheidend zur Erhaltung der Lebensqualität von Patienten mit fortschreitender knochenmetastatischer Erkrankung bei [13–14, 47–54]. In kontrollierten klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die BP-Therapie ossäre Schmerzen lindert (einschliesslich opioidresistenter) und dieser Benefit im Vergleich zur Kontrollgruppe bei fortschreitender Erkrankung aufrechterhalten bleibt [10]. Die Verabreichung von nicht-steroidalen Antirheumatika unter CLO-Therapie ist nicht zu empfehlen (insbesondere Diclofenac) [19]. Bei skeletalem Fortschreiten und Knochenschmerzen trotz oraler BP-Therapie oder PAM kann die Schmerzkontrolle durch den Einsatz von IBA (oral, iv) oder ZOL verbessert werden [55–56]. Generell scheint ein Wechsel auf ein N-BP (Stickstoff enthaltendes BP) da Vorteile zu bringen, wo die Knochen-Turnover-Marker hoch geblieben sind (>50). Diverse Phase-II-Daten zeigen bezüglich Schmerzen auch für IBA-Loading-Dose einen Effekt (6 mg an drei aufeinander folgenden Tagen) [48].

Die Therapie mit BP bei Patienten mit Knochenmetastasen

Verabreichungsweg

Es existieren keine kontrollierten randomisierten Studien, die die Aktivität der beiden Verabreichungsrouten oral und intravenös direkt vergleichen. Es konnte gezeigt werden, dass sich mit oralem IBA die Knochen-Turnover-Marker bei insgesamt leicht weniger Nebenwirkungen vergleichbar absenken lassen wie mit intravenösem ZOL [40]. Ein ähnliches Resultat erbrachte der Vergleich IBA oral vs. intravenös [39]. Aus dem Blickwinkel der Aktivität können die beiden Darreichungsformen somit (gestützt auf einen Surrogatparameter) als vergleichbar bezeichnet werden, bei leicht besserer Verträglichkeit der oralen Form. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass dieses Resultat bei konsequenter täglicher Einnahme von oralem BP beschrieben wurde und letztere im Alltag bekanntlich eine Herausforderung darstellen kann [57–58] (siehe auch Abschnitt unten: «Nebenwirkungen»).


Intravenös

Die intravenöse Verabreichung erfolgt in der Regel in der Klinik oder Praxis. In Studien wurde auch die Verabreichung direkt beim Patienten zu Hause geprüft und für durchführbar befunden [15]. Der Zeitbedarf pro Infusion reicht je nach BP von 15 min (ZOL, IBA) bis zu 2 Stunden. 92% der Patienten bevorzugten in einer Studie ZOL gegenüber PAM, da der geringere Zeitbedarf auch einen geringeren Einschnitt in den Alltag darstellt [59].

Oral

Die orale Verabreichung von BP (CLO, IBA) sollte bei entsprechendem Patientenwunsch Anwendung finden oder dort, wo die regelmässige Konsultation nicht möglich oder notwendig ist (z.B. kombiniert mit einer oralen Chemo- oder endokrinen Therapie). Die Einnahme sollte nicht gleichzeitig mit kalziumhaltigen Getränken oder Lebensmitteln, wie zum Beispiel Milchprodukten, erfolgen. Die Wirkstoffe binden sonst an das Kalzium und sind dadurch nicht mehr wirksam. Deshalb sollten Patienten nach der morgendlichen Einnahme eines Bisphosphonats rund eine Stunde bis zum Frühstück warten.

Einstellung, Dosierung und Therapiedauer bei Metastasen

Mit einer Therapie sollte im Allgemeinen dann begonnen werden, wenn Metastasen diagnostiziert worden sind. Bei geringer Ausdehnung ist der Nutzen eines sofortigen Therapiestarts wenig belegt und sollte in Abhängigkeit der Prognose erfolgen. Die Dosierung und das Regime sollten sich generell nach den massgebenden klinischen Studien richten [1] (Tab. 2 .

Ältere Patienten und Nierenfunktion

Die Wirksamkeit der BP mit Blick auf die Reduktion von SRE, deren Verzögerung sowie den positiven Einfluss auf die Lebensqualität ist auch bei älteren Patienten belegt [60]. Flüssigkeitshaushalt und Kreatinin-Clearance (CrCl) sollten hier besonders beachtet werden, da ältere Patienten zur Dehydratation neigen [61].

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollten die Angaben des Herstellers berücksichtigt werden [19]. Klinische Studien zur Langzeittherapie mit IBA ergaben bisher keinen Hinweis auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion [62–63], und der Einsatz von IBA ist auch bei stark eingeschränkter Clearance möglich. Mit ZOL muss die Nierenfunktion regelmässig kontrolliert werden [64–66]. Liegt die CrCl zwischen 30 und 60 ml/min, muss die Dosis von ZOL reduziert bzw. die Infusionszeit von IBA iv verlängert werden. Beträgt dieselbe weniger als 30 ml/min, ist ZOL nicht indiziert. 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 [19]. Sollte sich die Nierenfunktion nicht erholen, so vertritt das Panel mehrheitlich die Auffassung, dass bei weiterhin gegebener Indikation zur BP-Therapie diese mit einer reduzierten Dosis oder mit längerer Infusionszeit unter engmaschiger Überwachung weitergeführt werden kann. Aufgrund der schwerwiegenden Konsequenzen der SRE sollte der Behandlungsabbruch nur bei Unverträglichkeit der BP-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Therapiedauer

Die Studien zu IBA und ZOL decken bis zu zwei Jahren ab und belegen den Benefit der monatlichen Therapie innerhalb dieses Zeitraums [29, 31, 37, 67]. Da das Risiko, einen SRE zu erleiden, jedoch weiterhin akut bleibt, vertritt das Panel die Auffassung, dass eine Therapie auch über zwei Jahre hinaus entsprechend der

individuellen Risiken sinnvoll sein kann. Insbesondere sollte die Therapie dann nicht abgebrochen werden, wenn bereits ein erster SRE aufgetreten ist, da die Risikoreduktion mit Blick auf Folge-SRE belegt ist [29, 68]. Bei Fortsetzen der Therapie über zwei Jahre hinaus kann, wiederum in Abhängigkeit des individuellen Risikos, eine Verlängerung der Intervalle bei gleichbleibender Dosierung in Betracht gezogen werden. Dabei kann das Dosisintervall mit Hilfe des im Urin gemessenen NTX (Knochenabbauprodukt) festgelegt werden [69].

Gleichzeitige Verabreichung von BP und Chemotherapie

Besondere Aufmerksamkeit sollte der gleichzeitigen Verabreichung nephrotoxischer Substanzen geschenkt werden, wie Platinsalze, einige Antikörper, einige Antibiotika und nicht-steroidale Antirheumatika. Die Neutralität von IBA hinsichtlich der Nierenfunktion kann diesbezüglich von Vorteil sein [62]. Um die renale Toxizität zu vermindern, empfiehlt das Panel, iv-BP und nephrotoxische Chemotherapie getrennt an verschiedenen Tagen zu verabreichen.

Nebenwirkungen

Bei metastasierenden Krebserkrankungen ist die BP-Therapie in der Regel gut verträglich, und schwere Nebenwirkungen (NW) sind selten [70]. Patienten sollten jedoch über die relevanten NW aufgeklärt werden, so dass sie in der Lage sind, diese zu erkennen und auch zu berichten. Im Rahmen jeder Konsultation sollte nach Auftreten und Schweregrad von NW gefragt bzw. die Kreatinin-Clearance berechnet werden.

Zu den für die BP typischen NW gehören Osteomalazie und Hypokalzämie (nicht-stickstoffhaltige BP). Unabhängig vom antiresorptiven Wirkungsprinzip sind folgende NW zu vermerken: die Akutphasenreaktion, gastrointestinale Probleme, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, seltene nephrotoxische Reaktionen und Uveitis.

Das Management der häufigeren NW bei der iv-Therapie ist in der Regel einfach. Die durch Fieber und Myalgien gekennzeichnete Akutphasenreaktion tritt in Studien bei 15–30% der Patienten auf [71]. Anhand des subjektiv klinischen Eindrucks liegt dieser Prozentsatz höher (ca. $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ aller Patienten). Die Akutphasenreaktion tritt in der Regel nach der ersten Infusion eines N-BP auf und nimmt in der Häufigkeit bei den folgenden Infusionen ab. Die maximale Ausprägung ist nach 24–48 Stunden erreicht, und der Effekt klingt nach rund drei Tagen ab [72]. Die Akutphasenreaktion ist kein Grund für einen Behandlungsabbruch und kann mit Paracetamolgabe vor und nach der ersten Infusion behandelt werden. Patienten sollten jedoch über das Risiko einer Akutphasenreaktion in Kenntnis gesetzt werden. Die orale Verabreichung von BP verursacht gelegentlich gastrointestinale Beschwerden. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von NSAID ist daher Vorsicht geboten [19]. Um gastrointestinale NW (Nausea/Erbrechen/Ösophagitis) zu minimieren, sollten die produktspezifischen Ratschläge befolgt werden. Insgesamt sind jedoch gastrointestinale Beschwerden unter oraler Therapie seltener als die typische Akutphasenreaktion der iv verabreichten BP [40].

In jüngerer Zeit 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 [73]. Präventive zahnmedizinische Massnahmen vor und während der Therapie können das Risiko deutlich verringern [74–75]. In einer Studie konnte die Inzidenz der Kiefer-Osteonekrose durch vorgängige minimalinvasive Dental-sanierung fast auf ein Drittel reduziert werden [75]. Es empfiehlt sich daher, den oralen Status im Vorfeld der Behandlung durch den Zahnarzt beurteilen und ggf. sanieren zu lassen. Absehbare oder laufende zahnärztliche Behandlungen sollten vor Beginn einer Therapie mit BP durchgeführt werden und – wenn möglich – mit der BP-Therapie erst nach vollständiger Heilung der Mukosa begonnen werden. Patienten sollten über die Wichtigkeit der oralen Hygiene während der Therapie informiert und zur regelmässigen visuellen Inspektion bzw. mindestens jährlichen Kontrolle beim Zahnarzt angehalten werden [76].

Falls die Gefahr einer Osteonekrose (Risikofaktoren) besteht, kann zudem eine Marker-basierte Therapie durchgeführt werden. Dabei wird im Urin ein Knochenabbauprodukt (NTX) gemessen und je nach Wert das BP-Dosierungsintervall festgelegt [69] (alternativ kann dazu das im Serum bestimmte CTX verwendet werden). Dieses Vorgehen wird zurzeit in einer randomisierten Studie überprüft (BISMARCK-Studie) und kann somit noch nicht breit empfohlen werden. Falls aber ein relevantes Nebenwirkungsrisiko wie die Osteonekrose des Kiefers besteht, ist gemäss dem Panel dieses Vorgehen basierend auf der aktuellen Datenlage sinnvoll.

Hypokalzämie wird typischerweise in Situationen mit hohem Knochen-Turnover beobachtet (z.B. bei gemischten oder sklerotischen Läsionen). Klinisch relevante Hypokalzämien (Zuckungen, Tetanie) sind selten und können präventiv mit Kalzium und Vitamin D zu Beginn der Therapie angegangen werden. Eine initiale Zunahme der Knochenschmerzen bei Patienten mit schmerzhaften stark resorptiven Knochenläsionen ist häufig. Diese Zunahme ist vorübergehend, in der Regel mild und kann präventiv oder therapeutisch mit Analgetika behandelt werden.

Der Einsatz von BP bei Tumorpatienten

Folgende Faktoren sollten zur Beurteilung des Frakturrisikos berücksichtigt werden: Alter, Geschlecht, Gewicht und Grösse, vorhergehende Frakturen (insbesondere Schenkelhals), Rauchen, Glukokortikoide, Rheumatoide Arthritis, Sekundäre Osteoporose, Alkoholismus, Knochendichte.

Patienten sollten anhand des individuellen Risikos behandelt werden. Um eine optimale Risikobeurteilung zu ermöglichen, empfiehlt das Panel, bei Risikopatienten vorgängig zur Chemotherapie die Knochendichte mittels DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) zu bestimmen.

Bei Patienten, welche die folgenden Kriterien erfüllen, wird eine BP-Therapie und Supplementierung von Vit. D₃ und Kalzium empfohlen:

- Zwei oder mehr der folgenden Risikofaktoren: Aromatase-Inhibitor, T-Score $\leq -1,5$, Alter >65 , Kortikosteroide über mehr als sechs Monate, Schenkelhalsfrakturen in der Familienanamnese oder bei anamnestischen Frakturen nach Bagateltrauma im Alter >50 [77].
- oder
- Basierend auf Knochendichtemessung: T-Score $\leq -2,0$ oder ein T-Score $\leq -1,5$ plus einen der oben erwähnten Risikofaktoren [77].
- Alternative: Basierend auf mehreren Metaanalysen hat die WHO ein altersspezifisches Modell entwickelt, welches erlaubt, das individuelle Zehnjahresrisiko, eine Fraktur zu erleiden, zu berechnen (www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm).

Die adjuvante Krebstherapie stellt ein signifikantes Risiko für Knochendichteverlust dar. Insbesondere die Aromatase-Inhibitoren (AI) und die Gonadotropin-releasing-hormone-Agonisten (GnRH), welche bei Patienten mit Brust- oder Prostatakrebs zum Einsatz kommen, führen im Vergleich zur altersspezifischen gesunden Population zu einem 2- bis 10fach ausgeprägteren jährlichen Knochensubstanzverlust [78–80]. Der akzelerierte Knochensubstanzverlust geht einher mit einem erhöhten Frakturrisiko, hat Langzeitauswirkungen auf die Lebensqualität, die Kosten und das Überleben [81–82]. In den Studien konnte der positive Einfluss der BP auf die Knochendichte belegt werden; signifikante Daten zu Frakturen fehlen aktuell.

Wichtige Punkte

- Bei der adjuvanten endokrinen Brustkrebstherapie können auch ein Therapiestart mit Tamoxifen und der spätere Wechsel nach 2–3 Jahren auf einen Aromatase-Inhibitor den signifikanten Anstieg von Frakturen nicht verhindern (trotz initial protektivem Effekt von Tamoxifen) [83]. In einer kürzlich vorgestellten Schweizer Arbeit kamen die Autoren zu einem ähnlichen Resultat [84].
- Mit ZOL konnten die Prävention bzw. Verlangsamung des Knochendichteverlusts und eine Zunahme der Knochendichte gezeigt werden [85–91].
- IBA oral verabreicht führt bei osteopenischen oder osteoporotischen Patienten unter Therapie mit Anastrozol zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte [92].
- Bei postmenopausalen Patientinnen mit Brustkrebs konnte unter adjuvanter Letrozol-Therapie mit ZOL gezeigt werden, dass N-BP am wirksamsten eingesetzt werden, wenn diese vor manifester Osteoporose oder Auftreten von Frakturen zur Anwendung kommen [89, 93].
- Die mit RIS in zwei Studien erbrachte Reduktion des Knochendichteverlustes bei postmenopausalen Patientinnen mit Brustkrebs ohne AI- oder Chemotherapie [94,95] konnte in einer jüngeren Arbeit bei Patientinnen unter Chemotherapie nicht bestätigt werden [96].
- Nach einem Jahr Androgendeprivation bei nicht-metastasierendem Prostatakrebs konnte mit ZOL vs.

Plazebo eine Zunahme der vertebrealen Knochendichte gezeigt werden [97].

- Mit CLO wurde im adjuvanten Setting sowohl kurz- wie langfristig (2–3 Jahre) eine Prävention des Knochendichteverlusts gezeigt [98–100].
- Mit PAM kann bei androgendeprivierten Patienten mit Prostatakrebs der Knochendichteverlust stabilisiert werden [80].

Mögliche antitumorale Wirkung der BP (Ausblick)

Frühzeitiges Erkennen, Therapie oder Prävention von Mikrometastasen bleiben die grössten Herausforderungen in der Therapie von Brustkrebs. Bereits 1998 konnte in einer Studie mit CLO die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens gezeigt werden [101]. Bestätigt wurde dieses erste Resultat in einer zweiten Arbeit [102], nicht mehr jedoch in einer weiteren Folge [103].

Pathologische Frakturen gehen einher mit einer Zunahme des relativen Mortalitätsrisikos [104]. Ebenso sind hohe Spiegel der Knochen-Turnover-Marker – wie bereits erwähnt – prädiktiv für Knochenkomplikationen [105]. Weiter wurde gezeigt, dass die Knochen-Turnover-Marker sinken und sich das klinische Resultat verbessert [106–108]. Zahlreiche Ergebnisse aus Präklinik wie zunehmend auch aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass BP über direkte und indirekte Mechanismen antitumorale Effekte ausüben können [109–112]. Diese in experimentellen Studien nachgewiesene antitumorale Wirkung scheint sich nun adjuvant auch klinisch zu bestätigen [113]. In der ABCSG-12-Studie konnte bei prämenopausalen Patientinnen unter ZOL eine signifikante Zunahme des krankheitsfreien Überlebens gezeigt werden. Interessanterweise fand sich der Effekt inner- wie ausserhalb des Knochens. 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 + AI erhalten hat. Ein Vergleich der Gruppen mit Tamoxifen vs. Aromatasehemmer hat in dieser Studie keinen Unterschied im krankheitsfreien Überleben gezeigt, und die Studie war nicht für Subgruppenanalyse konzipiert. Lediglich der Vergleich zwischen ZOL und kein ZOL hat ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Patienten mit ZOL im krankheitsfreien Überleben gezeigt. Insgesamt wurde die Therapie gut vertragen und stellt kein grosses Risiko für die Patienten dar. Trotzdem brauchen die ermutigenden Ergebnisse der ABCSG-12-Studie eine Überprüfung in breiter gefassten Studien, bevor ZOL als Standard in der adjuvanten Brustkrebsbehandlung generell empfohlen werden kann (St. Galler Consensus Conference 2009).

Diese ersten klinischen Resultate werden gestützt durch Interimsanalysen weiterer Studien im postmenopausalen Setting (Z/ZO-FAST) [88, 114]. ZOL wurde in diesen Studien entweder von Anfang an oder erst nach signifikantem Knochendichteverlust verabreicht. Die Ergebnisse nach 12, 24 und 36 Monaten zeigen, dass Rückfälle in der Gruppe, welche von Anfang an mit ZOL therapiert wurde, wesentlich seltener waren als in der

Vergleichsgruppe. Die letzten Resultate aus einer der beiden gepoolten Studien (ZO-FAST) zeigen, dass dieser Benefit auch nach 36 Monaten bestehen bleibt [115].

In einer anderen Studie (AZURE) wird aktuell untersucht, wie sich die Zugabe von ZOL auf die neo-/adjuvante Standardtherapie auswirkt. Erste Ergebnisse aus der relativ kleinen neoadjuvanten Subpopulation zeigen einen statistisch signifikanten, zusätzlichen Effekt zur Chemotherapie im Hinblick auf die Veränderung der Tumorgrösse und Verbesserung des kompletten pathologischen Ansprechens [116].

Diese Daten könnten zu einer Re-Klassifizierung der BP von rein supportiver zu zusätzlich antitumoraler Behandlung führen, was die Verwendung der Klasse erheblich verändern würde. Angesichts der aktuellen, Datenlage können Patientinnen mit Brustkrebs, die die Einschlusskriterien der ABCSG-12-Studie [113] erfüllen, als Kandidaten für eine präventive Therapie erachtet werden. Um eine breite Empfehlung auszusprechen, bedarf es allerdings weiterer Studien. Auch bei postmenopausalen Patientinnen mit Brustkrebs stellt die Behandlung eine Option dar, obwohl hier die Datenlage noch weniger überzeugend ist. Die laufenden Studien könnten die Evidenz allerdings schon bald weiter erhärten und gegebenenfalls 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]; stratifizierte Population mit Brustkrebs, CZOL446GUS83 [ZOL, IBA, CLO]; breitere Population mit Brustkrebs, Direktvergleich).

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit der Bisphosphonate ist für die häufigen der soliden Tumore in zahlreichen randomisierten Studien belegt worden. Die relevanten Endpunkte dieser Arbeiten waren Verhinderung bzw. Verzögerung skeletaler Ereignisse und Reduktion von Schmerzen bedingt durch Metastasen. Unter Berücksichtigung der spezifischen Besonderheiten des jeweiligen Medikaments hat sich der Einsatz dieser Klasse 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.

Schlussbemerkungen

Die Erarbeitung dieser Übersicht wurde durch die freundliche Unterstützung von Novartis Pharma Schweiz AG ermöglicht; die Autoren waren jedoch unabhängig in ihrer Meinungsbildung.

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 Hei YJ, et al. Fractures negatively affect survival in patients with bone metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94): p.Abstr 6036.
- 3 Green JR. Bisphosphonates: Preclinical Review. *Oncologist.* 2004; 9(suppl_4):3–13.
- 4 Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 2002;4(1):30–4.
- 5 Rogers MJ, et al. Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;224(3):863–9.
- 6 Luckman SP, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res.* 1998;13(4):581–9.
- 7 Goffinet M, et al. Zoledronic acid treatment impairs protein geranylgeranylation for biological effects in prostatic cells. *BMC Cancer.* 2006;6:60.
- 8 Green JR, Muller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res.* 1994;9(5):745–51.
- 9 Coleman RE. Bisphosphonates: Clinical Experience. *Oncologist.* 2004;9(suppl_4):14–27.
- 10 Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33(4): 462–72.
- 11 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(15):3314–21.
- 12 Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(2):p. CD002068.
- 13 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(3):306–12.
- 14 Weinfurt KP, et al. Health-related quality of life among patients with breast cancer receiving zoledronic acid or pamidronate disodium for metastatic bone lesions. *Med Care.* 2004;42(2):164–75.
- 15 Wardley A, et al. 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.* 2005;92(10):1869–76.
- 16 Botteman M, et al. Cost effectiveness of bisphosphonates in the management of breast cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2006;17(7):1072–82.
- 17 De Cock E, et al. Cost-effectiveness of oral ibandronate versus IV zoledronic acid or IV pamidronate for bone metastases in patients receiving oral hormonal therapy for breast cancer in the United Kingdom. *Clin Ther.* 2005;27(8):1295–310.
- 18 Souberbielle B, Williams R, McCloskey E. The cost-effectiveness of bisphosphonates in metastatic breast cancer: letter to the editor in response to Botteman et al. 2006. *Ann Oncol.* 2007; 18(2):393.
- 19 Documed, Produkt-Monographie. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz,* 2009.
- 20 Paterson AH, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11(1):59–65.
- 21 Body JJ, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer.* 2004;90(6):1133–7.
- 22 Tripathy D, et al. 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.* 2004;15(5):743–50.
- 23 Body JJ, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2003;14(9):1399–405.
- 24 Theriault RL, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):846–54.
- 25 Dearnaley DP, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1300–11.
- 26 Elomaa I, et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol.* 1992;24(2):159–66.
- 27 Ernst DS, et al. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(6):319–26.
- 28 Small EJ, et al. 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(23):4277–84.
- 29 Saad F, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):879–82.
- 30 Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer.* 2005;4(1):31–7.
- 31 Rosen LS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2004; 100(12):2613–21.
- 32 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(16):3150–7.
- 33 Piga A, et al. A double blind randomized study of oral clodronate in the treatment of bone metastases from tumors poorly responsive to chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 1998;17(2):213–7.
- 34 Hortobagyi GN, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(6): 2038–44.
- 35 Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
- 36 Lipton A, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000;88(5):1082–90.
- 37 Rosen LS, et al. 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 carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer.* 2003;98(8):1735–44.
- 38 Tripathy D, Body JJ, Bergstrom B. Review of ibandronate in the treatment of metastatic bone disease: experience from phase III trials. *Clin Ther.* 2004;26(12):1947–59.
- 39 Mystakidou K, et al. Oral versus intravenous ibandronic acid: a comparison of treatment options for metastatic bone disease. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134(12):1303–10.
- 40 Body JJ, et al. Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2007;18(7): 1165–71.
- 41 Rosen LS, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 2004;100(1):36–43.
- 42 Saad F. Bisphosphonates Can Prevent Skeletal Complications of Malignant Bone Disease from Prostate Cancer and Renal Cell Carcinoma. *European Urology Supplements.* 2007;6(11):683–8.
- 43 Saad F, et al. Zoledronic acid reduces skeletal morbidity regardless of previous skeletal events in men with prostate cancer and bone metastases [poster, Abstr 141]. 21st Annual Congress of the European Association of Urology, 2006.
- 44 Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(3):231–5.
- 45 Zaghoul MS, et al. A controlled prospective randomized placebo-controlled trial of Zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(May 20 suppl): p. abstr LBA4.
- 46 WHO, WHO's pain relief ladder. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
- 47 Saad F, Olsson C, Schulman CC. Skeletal morbidity in men with prostate cancer: quality-of-life considerations throughout the continuum of care. *Eur Urol.* 2004;46(6):731–9; discussion 739–40.
- 48 Heidenreich A, Ohlmann C, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone pain. *Semin Oncol.* 2004.31(5 Suppl 10):p. 67–72.
- 49 Weinfurt KP, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(4):579–84.
- 50 Body JJ. Bisphosphonates for metastatic bone pain. *Support Care Cancer.* 1999;7(1):1–3.
- 51 Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol.* 2001;165(1): 136–40.

- 52 Mancini I, Dumon JC, Body JJ. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3587-92.
- 53 Vassiliou V, et al. Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: clinical evaluation and radiologic assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(1):264-72.
- 54 Vassiliou V, et al. A novel study investigating the therapeutic outcome of patients with lytic, mixed and sclerotic bone metastases treated with combined radiotherapy and ibandronate. *Clin Exp Metastasis.* 2007;24(3):169-78.
- 55 Clemons M, et al. A Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line oral ibandronate in breast cancer patients with either a skeletal related event (SRE) or progressive bone metastases (BM) despite standard bisphosphonate (BP) therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;108(1):79-85.
- 56 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(30):4895-900.
- 57 Göl D. Poor persistency with oral bisphosphonates in cancer patients with bone metastasis. (Abstr 8221). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004.
- 58 Mangiapane S, Hoer A, Gothe H. Higher persistency with i.v. bisphosphonates in patients with bone metastasis. *ASCO Meeting Abstracts.* 2006;24:18623.
- 59 Chern B, et al. Bisphosphonate infusions: patient preference, safety and clinic use. *Support Care Cancer.* 2004;12(6):463-6.
- 60 Santini D, et al. Are bisphosphonates the suitable anticancer drugs for the elderly? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008.
- 61 Body JJ, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) clinical practice recommendations for the use of bisphosphonates in elderly patients. *Eur J Cancer.* 2007;43(5):852-8.
- 62 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(6):315-22.
- 63 von Moos R, et al. Renal safety profiles of ibandronate 6 mg infused over 15 and 60 min: a randomized, open-label study. *Ann Oncol.* 2008;19(7):1266-70.
- 64 Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med.* 2003;349(17):1676-9; discussion 1676-9.
- 65 von Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *Oncologist.* 2005;10(Suppl 1):19-24.
- 66 Diel IJ, et al. Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid: a retrospective medical records review. *Support Care Cancer.* 2009;17(6):719-25.
- 67 Body JJ, Mancini I. Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? *Support Care Cancer.* 2002;10(5):399-407.
- 68 Hirsh V, et al. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer.* 2004;6(3):170-4.
- 69 Coleman RE, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4925-35.
- 70 Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4(1):42-55.
- 71 Hewitt RE, et al. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol.* 2005;139(1):101-11.
- 72 Adami S, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int.* 1987;41(6):326-31.
- 73 Hoff AO, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):826-36.
- 74 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.
- 75 Dimopoulos MA, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2008.
- 76 Van den Wyngaert T, et al. Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. *Oncologist.* 2009;14(2):181-91.
- 77 Hadji P, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol.* 2008;19(8):p.1407-16.
- 78 Eastell R, et al. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res.* 2006;21(8):1215-23.
- 79 Kanis JA, McCloskey EV. Clodronate. *Cancer.* 1997;80(8 Suppl):1691-5.
- 80 Smith MR, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(13):948-55.
- 81 Cummings SR, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1998;339(11):733-8.
- 82 Hoff AO, Gagel RF. Osteoporosis in breast and prostate cancer survivors. *Oncology (Williston Park).* 2005;19(5):651-8.
- 83 Coleman RE, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2007;8(2):119-27.
- 84 Zaman K, et al. Modeling bone mineral density (BMD) evolution in postmenopausal patients treated by letrozole (L), tamoxifen (T), and sequences of T and L (SAKK 21/07). *J Clin Oncol. (Meeting Abstracts).* 2009;27(15S):545-.
- 85 Gnani M, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol.* 2008;9(9):840-9.
- 86 Powles T, McCroskey E, Paterson A. Oral bisphosphonates as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 2):6301s-6304s.
- 87 Gnani MFX, et al. 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.* 2007; 25(7):820-8.
- 88 Brufsky A, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist.* 2008;13(5):503-14.
- 89 Brufsky A, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(7):829-36.
- 90 Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008.
- 91 Bundred NJ, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer.* 2008;112(5):1001-10.
- 92 Lester JE, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(19):6336-42.
- 93 Brufsky A. Management of cancer-treatment-induced bone loss in postmenopausal women undergoing adjuvant breast cancer therapy: a Z-FAST update. *Semin Oncol.* 2006;33(2 Suppl 7):S13-7.
- 94 Delmas PD, et al. 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.* 1997;15(3):955-62.
- 95 Greenspan SL, et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2644-52.
- 96 Hines SL, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1047-53.
- 97 Smith MR, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003;169(6):2008-12.
- 98 Powles TJ, et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(9):704-8.
- 99 McCloskey E, Paterson A, TJ P. Oral clodronate maintains bone mass in women with primary breast cancer (Abstr 535). *J Clin Oncol.* 2005;23.
- 100 McCloskey E, Paterson A, TJ P. Effects of oral clodronate (BONE-FOS (R)) therapy on bone turnover and skeletal metastases in women with primary breast cancer (Abstr 43). *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94(Suppl 1):5.
- 101 Diel IJ, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med.* 1998;339(6):357-63.
- 102 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.
- 103 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.
- 104 Saad F, et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer.* 2007;110(8):1860-7.
- 105 Brown JE, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(1):59-69.
- 106 Lipton A, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer.* 2008;113(1):193-201.
- 107 Pectasides D, et al. Clinical value of bone remodelling markers in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Anti-cancer Res.* 2005;25(2B):1457-63.
- 108 Coleman RE, et al. Predictive Value of Bone Resorption and Formation Markers in Cancer Patients With Bone Metastases Receiving the Bisphosphonate Zoledronic Acid. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4925-35.
- 109 Boissier S, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res.* 2000;60(11):2949-54.
- 110 Croucher PI, et al. Zoledronic acid treatment of 5T2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival. *J Bone Miner Res.* 2003;18(3):482-92.
- 111 Fournier P, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002;62(22):6538-44.
- 112 Wood J, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(3):1055-61.
- 113 Gnani M, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(7):679-91.
- 114 Frassoldati A, Brufsky A, Bundred N. The effect of Zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer (EBC) receiving adjuvant letrozole: 24 months integrated follow-up of the Z-FAST/ZO-FAST trials. [ABSTRACT # 185PD]. 2008 ESMO Congress, Stockholm, 2008.
- 115 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.
- 116 Winter MC, et al. The addition of zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy may influence pathological response – exploratory evidence for direct anti-tumor activity in breast cancer [Poster]. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 10-14, 2008, San Antonio, Texas, USA, 2008.

IMPRESSUM

Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum
 EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
 Farnsbürgerstrasse 8, 4132 Muttenz
 Tel. +41 (0)61 467 85 55
 Fax +41 (0)61 467 85 56
smf@emh.ch, www.medicalforum.ch

Verlag
 EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
 Postfach, 4010 Basel, www.emh.ch

Publizistische Leitung
 Dr. Natalie Marty

Redaktionsassistentin
 Ruth Schindler

Lektorat
 Dr. Susanne Redle (Deutsch)
 Dr. Martin Sonderegger (Deutsch)
 Christiane Hoffmann (Französisch)

Herstellung
 Schwabe AG, Muttenz

Zu Gunsten einer besseren Lesbarkeit wird in unseren Artikeln nur die männliche Form verwendet. Die weibliche Form ist immer mitgemeint.

Inserate
 EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
 Ariane Furrer
 Assistentin Inserateregie
 Farnsbürgerstrasse 8
 CH-4132 Muttenz
 Tel. +41 (0)61 467 85 88
 Fax +41 (0)61 467 85 56
afurrer@emh.ch

Marketing EMH
 Thomas Gierl M.A.
 Leiter Marketing und Kommunikation
 Farnsbürgerstrasse 8
 CH-4132 Muttenz
 Tel. +41 (0)61 467 85 49
 Fax +41 (0)61 467 85 56
tgierl@emh.ch

ISSN: Printversion: 1424-3784
 Elektronische Ausgabe: 1424-4020

Erscheint jeden Mittwoch

Abonnemente FMH-Mitglieder
 FMH
 Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte
 Elfenstrasse 18
 3000 Bern 15
 Tel. +41 (0)31 359 11 11
 Fax +41 (0)31 359 11 12
fmh@hin.ch

Andere Abonnemente
 EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG,
 Abonnemente
 Farnsbürgerstrasse 8, 4132 Muttenz
 Tel. +41 (0)61 467 85 75
 Fax +41 (0)61 467 85 76
abo@emh.ch



Offizielles Fortbildungsorgan
 der Schweizerischen Gesellschaft
 für Innere Medizin

© EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG (EMH), 2010. Das Schweizerische Medizin-Forum ist eine Open-Access-Publikation von EMH. Entsprechend gewährt EMH allen Nutzern auf der Basis der Creative-Commons-Lizenz «Namensnennung – Keine kommerzielle Nutzung – Keine Bearbeitung 2.5 Schweiz» das zeitlich unbeschränkte Recht, das Werk zu vervielfältigen, zu verbreiten und öffentlich zugänglich zu machen unter den *Bedingungen*, dass (1) der Name des Autors genannt wird, (2) das Werk nicht für kommerzielle Zwecke verwendet wird und (3) das Werk in keiner Weise bearbeitet oder in anderer Weise verändert wird. Die kommerzielle Nutzung ist nur mit ausdrücklicher vorgängiger Erlaubnis von EMH und auf der Basis einer schriftlichen Vereinbarung zulässig.
 Creative-Commons-Lizenz: Kurzform: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/>; ausführlicher Lizenzvertrag von CC: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/legalcode.de>

Hinweis: Die Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen erfolgen ausserhalb der Verantwortung von Redaktion und Verlag. Derartige Angaben sind im Einzelfall auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

