



Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 44

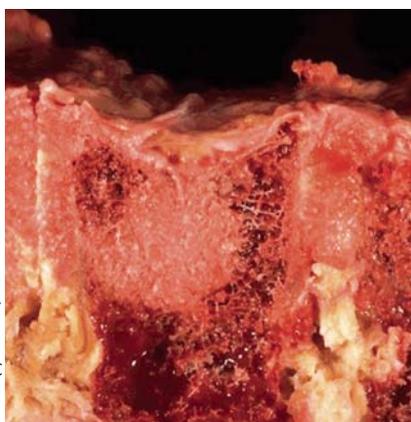
Bisphosphonate: Weniger Schmerzen, mehr Lebensqualität

INGO J. DIEL

Sind erst Skelettmetastasen aufgetreten, leiden fast alle Tumorpatienten unter Knochenschmerzen. Eine Therapie mit Bisphosphonaten erfahren viele erst, wenn die Schmerzen unerträglich geworden sind oder wenn unmittelbar skelettale Komplikationen drohen. Dabei ist die Studienlage zumindest für das ossär metastasierte Mammakarzinom eindeutig: Bisphosphonate senken den Knochenschmerz signifikant und nachhaltig. Auch die Lebensqualität beeinflussen sie positiv.

Bisphosphonate sind ein wichtiger Bestandteil der systemischen Therapie von Knochenmetastasen. Durch die Hemmung der osteoklastären Aktivität wird die Zerstörung des Skeletts gemindert oder gestoppt. Die klinische Wirksamkeit manifestiert sich in der Reduktion sogenannter skelettaler Komplikationen. Bisphosphonate können oral und parenteral verabreicht werden, wobei bei akuten Symptomen der Infusionstherapie der Vorzug gegeben werden sollte. Nach heutiger Erkenntnis sollten Bisphosphonate so früh wie möglich eingesetzt und auch bei ossärer Progression nicht abgesetzt werden (1).

Die Effektivität einer Bisphosphonattherapie wird in Zulassungsstudien durch die Reduktion sogenannter skelettaler Komplikationen abgebildet. Das sind die „harten“ Parameter, bzw. primären Endpunkte in den Studienkonzepten zur Zulassung der Substanzen. Dabei wird leider vergessen, dass Bisphosphonate ihre Hauptwirkung bei der Schmerzreduktion und der Verbesserung der Lebensqualität entfalten. Auch das „harte“ Kriterium: „Reduktion von Strahlentherapien“ ist nichts weiter als ein Surrogatmarker für die Unterdrückung des Knochenschmerzes. Denn bis heute gibt es für Radiotherapeuten zumeist nur zwei Indikationen für die Bestrahlung von Metastasen: Schmerzen und drohen-



Bilder (2): I. J. Diel, Mannheim

Mit Metastasen eines Mammakarzinoms durchsetztes Wirbelsäulenpräparat.

de Frakturen. Bedauerlicherweise gibt es immer noch keine Erkenntnisse zu der Frage, ob nicht die frühe (tumorizide) Bestrahlung von Patientinnen mit nur wenigen Metastasen zu einer Verbesserung des Überlebens führt (2, 3).

Fast alle sind betroffen

Fast alle Patientinnen mit Skelettmetastasen sind von Knochenschmerzen betroffen – zumeist in fortgeschrittenen Stadien, wenn die Substanz des Knochens schon deutliche Zeichen der Zerstörung aufweist. Manchmal ist es aber auch eine einzelne schmerzhafte Osteolyse, die die Progression der Erkrankung anzeigt. Schmerz wird sehr individuell empfunden,

und die Intensität muss nicht mit dem Ausmaß der Knochendestruktion korrelieren (4). Trotzdem weiß jeder Therapeut, dass der ossäre Schmerz den Alltag der Patientinnen beherrscht und die Lebensqualität extrem beeinträchtigt. Nur pathologische Frakturen mit all ihren Folgen (Immobilisierung, spinale Syndrome, operative Versorgung u.a.) sind eine noch größere Bedrohung.

Wegen der großen individuellen Schwankungen bei der Erfassung von Lebensqualität und Knochenschmerz wird diesen „weichen“ Parametern – sieht man von der Palliativmedizin ab – kaum die notwendige Beachtung geschenkt. Die Methoden, die eingesetzt werden um Lebensqualität und Schmerz zu erfassen, sind vielfältig. Das macht es sehr schwer, die Ergebnisse der einzelnen Studien miteinander zu vergleichen.

Die publizierten Daten zur Reduktion des Knochenschmerzes und zur Verbesserung der Lebensqualität durch Bisphosphonate beim ossär metastasierten Mammakarzinom sind in ihrer Kernaussage auch auf die Therapiereultate bei ossären Metastasen anderer Karzinome und des multiplen Myeloms übertragbar.

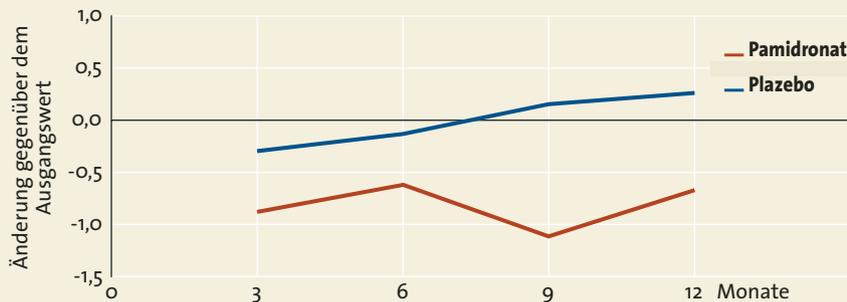
Clodronat (oral)

Clodronat ist das älteste Bisphosphonat, das in der Onkologie zur Behandlung von Knochenmetastasen eingesetzt wird. Die heute vorhandenen Ergebnisse beruhen auf kleinen Studien, oft mit unterschiedlichen Dosierungen der Substanz und unzureichenden Messinstrumenten. Da Clodronat nicht mehr dem Patentschutz unterliegt, ist sehr wahrscheinlich mit keinen neuen Daten mehr zu rechnen.

Frühe Berichte zur Reduktion von Knochenschmerzen bei Patientinnen mit Mammakarzinom durch Clodronat-Tabletten stammen aus den achtziger Jahren

Schmerzreduktion unter Pamidronat im Vergleich zu Placebo

Grafik 1



Quelle: Hortobagyi GN et al. N Engl J Med 1996; 335:1785–91

(5), konnten aber in der meistzitierten Studie von Paterson et al. (6) nicht bestätigt werden. In dieser Untersuchung von 1993 mit 85 behandelten (1.600 mg Clodronat täglich) und 88 Placebopatientinnen wurde zur Messung der Reduktion des Schmerzes ausschließlich die Notwendigkeit zur Radiotherapie bewertet (34 vs. 42, nicht signifikant).

Eine weitere Arbeit von Robertson et al. (7) untersuchte die Schmerzreduktion mittels VAS (visual analog scale) bei 55 Patienten (50% mit Mammakarzinom). In dieser sehr kleinen Studie konnte eine signifikante Reduktion des Knochenschmerzes durch 1.600 mg Clodronat/d nachgewiesen werden, allerdings ohne Reduktion des Analgetikaverbrauchs.

Eine dritte Arbeit an 100 Patientinnen mit Brustkrebs (Clodronat 800 mg/d, n = 49; Placebo, n = 51) untersuchte den Knochenschmerz durch Beurteilung des Arztes (1–4 Punkte), und kam zu einem negativen Ergebnis (8). Immerhin war es eine der ersten Studien zur Bisphosphonatbehandlung in der die Lebensqualität der Patientinnen mit suffizienten Methoden evaluiert wurde (EORTC QLQ-C 30 und HADS). Die durchweg negativen Resultate zu Lebensqualität und Schmerzreduktion sind allerdings durch die kleine Zahl der Patientinnen, die zu geringe Dosierung und die schlechte Compliance kompromittiert.

Pamidronat

Die Erfahrungen, die man in den frühen Clodronat-Studien gesammelt hatte, führten bei den Untersuchun-

gen mit Pamidronat zu mehr Klarheit bezüglich der Studienziele und deren Erfassung, der Patientenzahlen und der Dosierung.

In einer frühen Untersuchung von Thürlimann et al. (9) bei 80 Patienten (ca. 50% mit Brustkrebs) wurde eskalierend 30, 45, 60 und 90 mg Pamidronat i.v. in unterschiedlichen Intervallen geprüft. Mit einem kombinierten Palliativ-Score (WHO Kriterien für Schmerz und Analgetika und SAKK/ECOG für Performance) konnte klar ein Vorteil für die Patienten gesehen werden, die die höhere Dosierung (60 mg oder 90 mg) erhielten. Die erste Schmerzreduktion wurde bei der Dosisescalation von 30 auf 45 mg beobachtet.

Eine weitere Publikation aus dem Jahre 1996 (10) beschrieb die Resultate, die bei Patientinnen mit Mammakarzinom erzielt wurden, die entweder mit Chemotherapie und Pamidronat 45 mg/3w behandelt wurden (n = 143) oder mit Chemotherapie alleine (n = 152). Die Behandlung wurde bis zur skelettalen Progression durchgeführt. Die beiden primären Endpunkte waren die Zeit bis zur ossären Progression und die Schmerzreduktion (gemessen mit einer Skala zur Selbsteinschätzung der Patientin von null bis fünf Punkten). Zu den sekundären Endpunkten zählten die Änderung des Analgetikaverbrauchs und der WHO-Performance Status. Zur Reduktion des Schmerzes, zum verringerten Analgetikaverbrauch und zur Verbesserung des WHO-Status wurden deutlich bessere Werte für die Pamidronat-behandelten Patientinnen gefunden (für die

Schmerzbesserung ergab sich sogar eine signifikante Besserung $p = 0,025$). Auch wenn in dieser Studie die Medikation unterdosiert verabreicht wurde, waren die Resultate mit späteren Untersuchungen mit 90 mg/3w vergleichbar.

In der Zulassungsstudie für Pamidronat 90 mg/4w (über 12 Monate) wurden Schmerz und Analgetika-Verbrauch (Tong-Score), der Performance-Status (ECOG) und die Lebensqualität (Spitzer-Score) gemessen. Alle Patientinnen waren an einem ossär metastasierten Mammakarzinom erkrankt und wurden mit einer zytotoxischen Chemotherapie behandelt, 185 erhielten zusätzlich 90 mg Pamidronat intravenös, 197 erhielten Placeboinfusionen. Insbesondere die Schmerzreduktion konnte in der behandelten Gruppe eindrucksvoll nachgewiesen werden, wohingegen in der Placebogruppe zunehmende Schmerzintensitäten gemessen wurden (Grafik 1; 11). Vergleichbare, ebenfalls signifikante Verbesserungen wurden beim Analgetikaverbrauch und beim Performance-Status gesehen. Die Lebensqualität verschlechterte sich in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied.

In der um ein Jahr erweiterten Studie mit Pamidronatinfusionen über 24 Monate (12) zeigten die Ergebnisse zu Schmerzreduktion und Lebensqualität keine entscheidende Änderung. In beiden Gruppen stiegen die gemessenen Schmerzintensitäten an, in der Placebogruppe allerdings signifikant stärker als in der Pamidronatgruppe.

In einer zweiten konzeptionell ähnlichen Studie (die Patientinnen erhielten allerdings keine Chemo- sondern eine endokrine Therapie) wurden 182 Frauen mit Pamidronat (90 mg/4w x 24) behandelt und 189 erhielten Placeboinfusionen (13). Die Ergebnisse zur Verbesserung des Knochenschmerzes waren mit denen der Studie mit Chemotherapie vergleichbar. In der Bisphosphonatgruppe verringerte sich der Knochenschmerz signifikant ($p = 0,002$), hingegen nahm er in der Placebogruppe kontinuierlich zu. Nach 24 Monaten nahm in beiden Studienarmen die Schmerzintensität zu, in der Behandlungsgruppe signifikant weniger ($p = 0,007$). ECOG-Performance-Status und die Lebensqualität (Spitzer-Score) verschlechterten sich in beiden Kolle-



Knochenmetastasen sind meist schmerzhaft – Bisphosphonate können helfen.

tiven und unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Die Studien bei Patientinnen mit endokriner Therapie (protocol 19) und die korrespondierende, bei Patientinnen mit Chemotherapie (protocol 18) wurden nochmals in einer Folgeuntersuchung nach 24 monatiger Behandlungsdauer reevaluiert und publiziert (367 mit Pamidronat 90 mg und 387 mit Placebo; 14). Die Messmethoden sind bereits oben aufgeführt worden (Schmerz-Score, Tong-Score, Spitzer-Score, ECOG-Status). Auch die Ergebnisse dieser Langzeitstudie unterschieden sich nicht wesentlich von denen mit der kürzeren Untersuchungsdauer. Das heißt Schmerzintensität und Analgetikaverbrauch nahmen im Verlauf der Studien zu, allerdings signifikant weniger in der Pamidronatgruppe ($p < 0,001$). 80% aller eingeschlossenen Patientinnen hatten zu Studienbeginn Knochenschmerzen. 52% aus der Placebogruppe, aber nur 40% der mit Pamidronat therapierten erfuhr eine Zunahme des Schmerzes während der 2-jährigen Studiendauer ($p = 0,003$). Ebenso verschlechterten sich Spitzer-Score und ECOG-Status in beiden Kollektiven mit nicht-signifikanten Unterschieden zwischen Verum- und Placebogruppe.

Fast schon vergessen sind die Untersuchungen mit oralem Pamidronat. In randomisiert-kontrollierten Studien (ohne Placeboarm) bei Patientinnen mit Mammakarzinom und Tumorosteolysen wurden sowohl 600 mg, als auch

300 mg/d in Tablettenform getestet. Während 600 mg/d als effektiver bei der Reduktion von skelettalen Komplikationen bewertet wurden, konnte diese Dosierung wegen zu großer Drop-out-Raten (25% gastrointestinale Beschwerden) nicht beibehalten werden (15). Danach sank die Nebenwirkungsrate auf 8% ab, stieg aber im weiteren Verlauf der Untersuchungen erneut auf Werte über 20% an. Das war einer der Gründe, die orale Anwendung von Pamidronat nicht weiter zu untersuchen.

Eine separate Publikation (16) berichtete über die Auswirkungen von 300 mg/d oral auf die Lebensqualität bei 144 Patientinnen (Pamidronat $n = 76$, Kontrolle $n = 68$). Zur Bewertung der Lebensqualität wurde ein speziell für diese Studie erstellter Fragebogen entworfen, der die Hauptaspekte Mobilität, Knochenschmerz, GI-Toxizität und Fatigue mit Untergruppen, jeweils mit einem Score von 0–3 beinhaltete. Der Fragebogen wurde von den Patientinnen zunächst unter Anleitung, später allein ausgefüllt. Sowohl für den Knochenschmerz, als auch für die Mobilität konnte eine signifikante Verbesserung durch orales Pamidronat nachgewiesen werden ($p = 0,03$ und $p = 0,007$). Bezüglich Toxizität und Fatigue ergaben sich keine Unterschiede im Verlauf der Untersuchung. Abschließend sollte nochmals betont werden, dass in allen Untersuchungen, sowohl mit 300, als auch mit 600 mg eine signifikante Reduktion der Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Schmerzbehandlung errechnet werden konnte.

Ibandronat

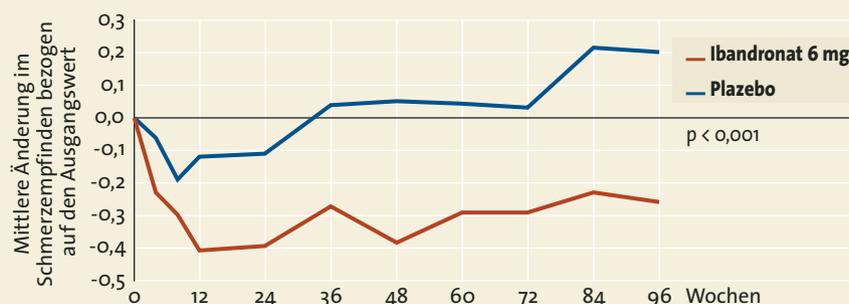
Ibandronat ist sowohl oral als auch intravenös verfügbar. In allen drei Zulassungsstudien wurden jeweils zwei Dosierungen gegen Placebo getestet.

In keiner anderen Untersuchung zuvor wurden Lebensqualität und Schmerzreduktion so aufwändig evaluiert, wie in der Phase-III-Studie Ibandronat 6 mg ($n = 154$) vs. 2 mg ($n = 154$) vs. Placebo ($n = 148$) über 96 Wochen (17). Zum Einsatz gelangten der EORTC-Fragebogen QLQ-C 30 zur Lebensqualität, eine vom Patienten anzukreuzende Schmerzskala von 0–4 (nach Coleman) und ein Fragebogen zum Schmerzmittelverbrauch (0–5). Die Schmerzkurve über 96 Wochen zeigte mit 6 mg i.v. einen signifikanten und dauerhaften Abfall der Schmerzintensität an. In der Placebogruppe ging die Intensität nach wenigen Wochen deutlich über das Ausgangsniveau hinaus (Grafik 2). In fast allen gemessenen Bereichen des EORTC-Fragebogens wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei den Patientinnen, die 6 mg erhalten hatten, nachgewiesen (Grafik 3). Allerdings war der Schmerzmittelverbrauch im Placeboarm nicht größer als im Bisphosphonatarm (18).

In einer sehr kleinen Studie mit nur 18 Patienten, davon 10 mit Mammakarzinom, und opiat-resistentem Schmerz wurde Ibandronat 4 mg an vier aufeinanderfolgenden Tagen infundiert ($\Sigma = 16$ mg) (19). Die Schmerzintensität wurde mit einer VAS-Skala (visual analog scale 0–10) gemessen. Die benötigte Morphindosis mit einem MEDD-In-

Langzeiteffekt von intravenösem Ibandronat auf den Knochenschmerz

Grafik 2



Quelle: Body JJ, Diel IJ, Lichinitser M et al. Ann Oncol 2003; 14: 1399

dex (morphine equivalent daily dose in Milligramm). Unter der Ibandronat-Hochdosis-Therapie kam es innerhalb von sieben Tagen zu einem signifikanten Abfall der Schmerzintensität ($p < 0,001$), der auch bis zum Ende der Studie nach 42 Tagen nachweisbar war; ohne dass im gleichen Zeitraum der Konsum an Opiaten gestiegen war. Die Lebensqualität verbesserte sich im gleichen Zeitraum (gemessen mit EFAT, ESAS und ECOG). Dieses Resultat hat aber bei der sehr kleinen Patientenzahl nur geringe Aussagekraft.

Ibandronat oral wurde in einer Dosierung von 20 mg vs. 50 mg vs. Placebo täglich über 96 Wochen in zwei Studien getestet (20, 21). Zugelassen zur Therapie von Knochenmetastasen beim Mammakarzinom wurde die 50 mg Tablette. Die Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität wurden in einer gemeinsamen Publikation mit den gepoolten Daten der Frauen, die 50 mg/d erhalten hatten ($n = 287$) oder Placebo ($n = 277$) dargestellt (22). Die Erhebung der Daten war identisch mit der Vorgehensweise in der Studie mit intravenösem Ibandronat (EORTC QLQ-C 30 u.a.). Auch die Ergebnisse waren mit der i.v.-Studie mit 6 mg vergleichbar. Eine signifikante Reduktion des Knochenschmerzes innerhalb von drei Monaten konnte im Patientinnen-Arm, der mit Ibandronat behandelt wurde, aufgezeigt werden ($p = 0,001$). Über den ganzen Zeitraum der Untersuchung (96 Wochen) blieb die Schmerzreduktion unter dem Ausgangsniveau, wohingegen

in der Placebogruppe die gemessene Schmerzintensität kontinuierlich anstieg (Grafik 4).

Der Schmerzmittelverbrauch nahm in beiden Gruppen zu, im Bisphosphonatkollektiv allerdings signifikant geringer ($p = 0,019$). Die Lebensqualität nahm in beiden Gruppen ab, erwartungsgemäß in der Ibandronat-behandelten Gruppe signifikant weniger als im Placeboarm (signifikant für: Allgemeines Befinden, Physische Funktion und Rollenfunktion; $p < 0,05$). Wie in zahlreichen anderen Studien zuvor wurde bei der Reduktion skelettaler Komplikationen als bestes Ergebnis die Einsparung von Radiotherapien errechnet.

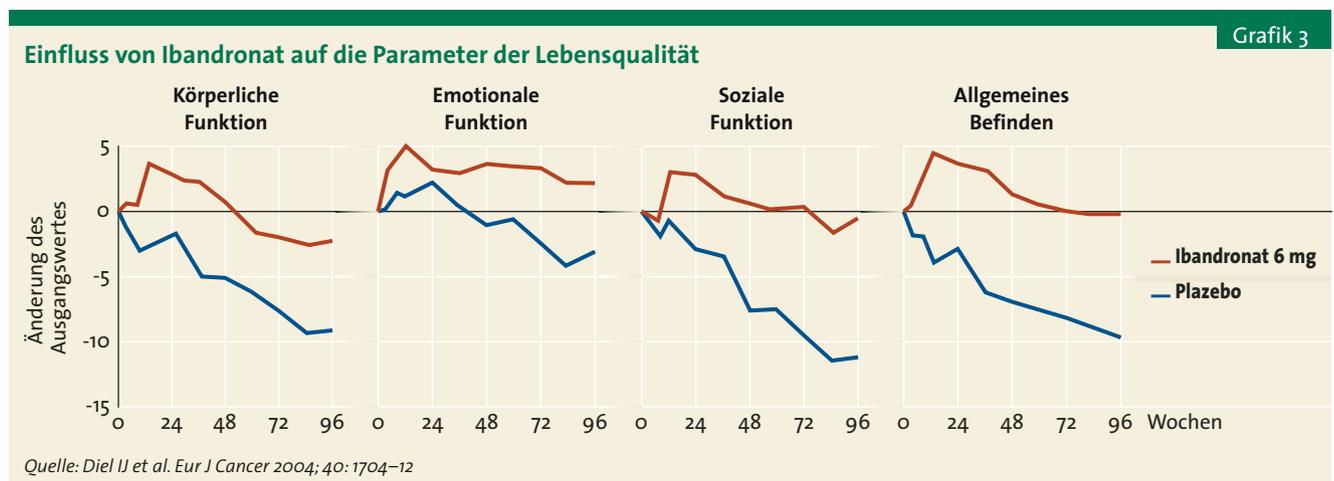
Zoledronat

Für die Zulassungsstudie für das Bisphosphonat Zoledronat beim Mammakarzinom wurde die bisher größte Zahl an Patientinnen rekrutiert ($n = 1.130$). Das Design der Untersuchung unterschied sich von allen anderen Zulassungsstudien, denn es war die erste Vergleichsstudie gegen ein Standardpräparat (Pamidronat 90 mg) und nicht gegen Placebo. Zunächst erhielten 378 Patientinnen 4 mg Zoledronat und 388 Pamidronat, weitere 364 Frauen erhielten Infusionen mit 8 mg Zoledronat; nach Schließung des Studienarms mit 8 mg wurden diese Patientinnen dem Kollektiv mit 4 mg zugerechnet. Die Infusionen wurden über 12 Monate alle 3–4 Wochen über 15 min verabreicht. Studienziel war zu zeigen, dass die Therapie mit Zoledronat der mit Pamidronat nicht unterlegen war (23).

Die Messinstrumente für die sekundären Studienziele waren der BPI-Score (brief pain inventory-Schmerzscore, 0–10 Punkte), ein nicht näher beschriebener Analgetikascore und der ECOG-Status. Die Ergebnisse zeigten, dass in beiden Gruppen (Pamidronat 90 mg und Zoledronat 4 mg) die Schmerzintensität dauerhaft abnahm, jedoch in gleichem Umfang für beide Präparate (Grafik 5). Die Scores zum Analgetikaverbrauch zeigten keine statistisch-signifikanten Änderungen. Der ECOG-Status verschlechterte sich in beiden Gruppen mit Brustkrebs ohne signifikante Unterschiede.

Spätere Publikationen, die über eine verlängerte Behandlungs- und Nachbeobachtungszeit bis zu 25 Monaten (24, 25) berichteten, verwiesen zwar auf eine Verbesserung des ECOG-Status zwischen den Monaten 15 und 25 (gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn), enthielten aber keine Daten mehr zur Schmerzreduktion. Interessanterweise zeigt aber die verlängerte Nachbeobachtung eine Überlegenheit von Zoledronat gegenüber Pamidronat im Hinblick auf die Reduktion der Notwendigkeit einer Radiotherapie und Operation; ein klarer Hinweis auf die bessere Schmerzreduktion mit Zoledronat.

Dies wird eindrucksvoll durch die Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Zoledronat aus Japan unterstrichen, die im Mai 2005 publiziert wurde (26). In dieser Untersuchung wurden 114 Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom mit 4 mg Zoledronat alle vier Wochen über 12 Monate behandelt, weitere 114





Frauen erhielten Placeboinfusionen. Der Schmerz wurde mit dem BPI-Score (brief pain inventory, siehe oben), der Analgetikaverbrauch mit einer Skala von 0 (keine Schmerzmittel) bis 4 (Opiate) gemessen. Der ECOG-Status bildete in

etwa das Allgemeinbefinden der Patientinnen ab. Die Schmerzreduktion mit 4 mg Zoledronat konnte eindrucksvoll und dauerhaft nachgewiesen werden, wohingegen die Schmerzintensität in der Placebogruppe im weiteren Verlauf signi-

fikant anstieg ($p < 0,05$) (Grafik 6). Wie schon in anderen Studien zuvor, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Analgetikaverbrauch beider Gruppen herausgefunden werden. Angaben zur Änderung des ECOG-Status waren der Publikation nicht zu entnehmen.

In einer ebenfalls erst im Sommer 2005 publizierten Arbeit aus Großbritannien mit einer relativ kleinen Zahl an Mammakarzinompatientinnen unter endokriner Therapie ($n = 101$) wurde der Einsatz von intravenösem Zoledronat zur Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität getestet (27). Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob die Verabreichung der Infusionen in der Klinik oder in der häuslichen Umgebung zu besseren Resultaten führte (Crossover-Studie). Der Schmerz wurde, wie in allen anderen Studien mit Zoledronat, mit dem BPI-Score bewertet, die Lebensqualität mit dem EORTC QLQ-C 30 und dem ECOG-Status.

Bei Studienende konnte im Hinblick auf die Reduktion stärkster Schmerzen und durchschnittlicher Schmerzen in den letzten sieben Tagen signifikante Werte erreicht werden ($p < 0,05$). Auch die Lebensqualität verbesserte sich deutlich im Vergleich zum Ausgangswert, für die physische, emotionale und soziale Funktion und das allgemeine Wohlbefinden sogar signifikant. Übrigens führte die Behandlung in der häuslichen Umgebung zu besseren Resultaten (vor und nach crossover)!

Schmerztherapie heißt Balance bewahren

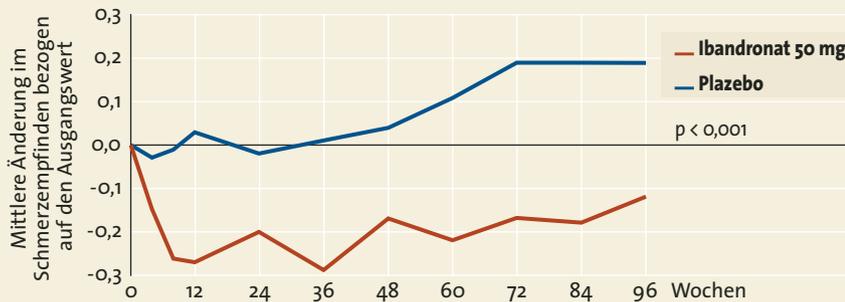
Bisphosphonate, ob intravenös im Intervall oder täglich oral verabreicht, senken bei ausreichender Dosierung signifikant und nachhaltig den Knochenschmerz. Das zeigen alle Studien mit ausreichenden Patientenzahlen, relativ unabhängig vom eingesetzten Messinstrument.

Der Analgetikaverbrauch war in den Behandlungsgruppen fast immer identisch mit dem in den Placebogruppen. Damit wird klar, dass Bisphosphonate eine klassische Schmerztherapie nicht ersetzen können, sondern nur einen adjuvanten, aber entscheidenden Effekt beisteuern.

Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität konnte nur in wenigen

Langzeiteffekt von Ibandronat oral auf den Knochenschmerz

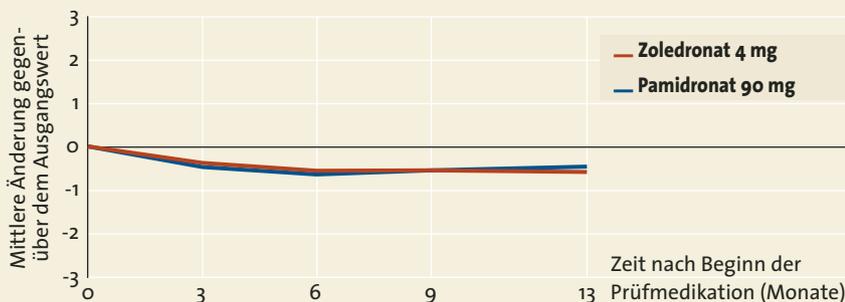
Grafik 4



Quelle: Body JJ, Diel IJ, Lichinitser M et al. Br J Cancer 2004; 90: 1133-7
Body JJ, Diel IJ et al.; Pain 2004; 111: 306-12

Zoledronat und Pamidronat verringern beide die Schmerzintensität – der Unterschied ist nicht signifikant

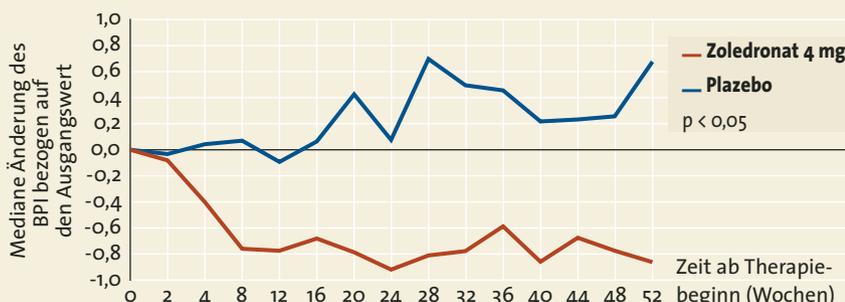
Grafik 5



Quelle: Rosen LS et al. Cancer J 2001; 7: 377-87

Mammakarzinom: Signifikante Schmerzreduktion unter Zoledronat vs. Placebo

Grafik 6



Quelle: Kohno N et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3314-21

Studien nachgewiesen werden. Sie ist immer erheblich durch die Schmerzreduktion beeinflusst. Zweifellos ist die alleinige Analyse von Änderungen des Allgemeinzustandes (global health status, ECOG u.a.) nicht ausreichend um die Veränderungen der Lebensqualität umfassend abzubilden. Untersuchungen, die den EORTC-Fragebogen nutzen, erreichen dieses Ziel, sind aber sehr aufwändig.

Die Kunst der Schmerztherapie bei Knochenmetastasen ist, die Balance zu wahren und jede der Möglichkeiten – einschließlich Radiotherapie und Radioisotopenbehandlung – zum richtigen Zeitpunkt zu nutzen, ohne dem Patienten damit zu schaden. Im Zentrum der therapeutischen Möglichkeiten muss bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom immer der Erhalt der Lebensqualität stehen. Das heißt skeletale Ereignisse zu verhindern, genauso wie Schmerzen zu reduzieren und Hyperkalzämien zu vermeiden.

Der Unterschied zwischen den einzelnen Bisphosphonaten ist nach Analyse der derzeit vorliegenden Publikationen nicht sehr groß, kann aber wegen der Abweichungen im Studienaufbau, bei den Messmethoden und bei den statistischen Analysen schwer objektiviert werden.

Zweifelsohne muss der Einsatz von Bisphosphonate bei Knochenmetastasen früh erfolgen und nicht erst wenn Schmerzen unerträglich sind und erste skeletale Komplikationen drohen.

Literatur

- Diel JJ, Solomayer EF, Bastert G. Treatment of metastatic bone disease in breast cancer: bisphosphonates. *Clin Breast Cancer* 2000; 1: 43–51.
- Diel JJ. Supportivtherapie des Mammakarzinoms. In: von Minckwitz G. für die AGO-Organisationskommission „Mamma“ (Hrsg.): Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. W. Zuckschwerdt Verlag, München, Wien, New York, 2005.
- Body JJ et al. Current use of bisphosphonates in oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3890–9.
- Solomayer EF et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59: 271–8.
- Siris ES, Hyman GA, Canfield RE. Effects of dichloromethylene diphosphonate in women with breast carcinoma metastatic to the skeleton. *Am J Med* 1983; 74: 401–6.
- Paterson AHG et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59–65.
- Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995; 9: 2427–30.
- Kristensen B et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *HIER FEHLT WAS!!!*
- Thürlimann B, Morant R, Jungi WF, Radziwill A. Pamidronate for pain control in patients with malignant osteolytic bone disease: a prospective dose-effect study. *Supp Care Cancer* 1994; 2: 61–5.
- Conte PF, Latreille L, Mauriac et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2352–9.
- 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.
- Hortobagyi GN et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038–44.
- Theriault RL et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in woman with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846–54.
- Lipton A et al. 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* 2000; 34: 2021–6.
- Van Holten-Verzantvoort ATM et al. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 491–8.
- Van Holten-Verzantvoort ATM et al. The effect of supportive treatment on aspects of quality of life of patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 544–9.
- Body JJ et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; 14: 1399–1405.
- Diel JJ 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.
- 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: 3587–92.
- Body JJ et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with with metastatic bone disease; results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90: 1133–7.
- 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: 743–50.
- 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.
- Rosen LS et al. 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* 2001; 7: 377–87.
- 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 cancer. *Cancer* 2003; 98: 1735–44.
- 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: 36–43.
- 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.
- 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: 1869–76.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Ingo J. Diel
 Institut für gynäkologische Onkologie
 P7, 16-18
 68161 Mannheim
 E-Mail: diel@cgg-mannheim.de

Für den Arbeitskreis
 Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) zum Behandlungsmanagement.
www.onkosupport.de

Termine zum Thema Supportivtherapie

29.09.–01.10.05 in Genf, Schweiz
6th Meeting of SIOG
www.cancerworld.org

30.10.–03.11.05 in Paris, Frankreich
ECCO 13 – The European Cancer Conference (ESTRO 24)
www.fecs.be