

Bisfosfonaten ter voorkoming van botmetastasen

Naar aanleiding van een recente gerechtelijke uitspraak over het importeren en toedienen van loco-APD geeft de commissie BOM een oordeel over de waarde van intraveneus toegepaste bisfosfonaten bij botmetastasen van mammacarcinoom.

De laatste jaren is er een groot aantal vergelijkende studies verschenen waarin het effect van orale of intraveneus gegeven bisfosfonaten op de progressie van reeds aanwezige botmetastasen van het mammacarcinoom wordt bestudeerd (1, Uptodate). De resultaten van studies naar oraal toegepast bisfosfonaat zijn tegenstrijdig, waarschijnlijk ten gevolge van hun matige biologische beschikbaarheid. Bovendien gaat het gebruik van oraal bisfosfonaat nogal eens gepaard met gastro-intestinale bijwerkingen zoals maagklachten en misselijkheid, zeker in combinatie met NSAID-gebruik.

Er zijn drie vergelijkende studies waarin is aangetoond dat intraveneus gegeven APD effectief is in het uitstellen van complicaties van reeds aanwezige botmetastasen. In de eerste gerandomiseerde studie, gepubliceerd door Conte et al. [2] werden 195 patiënten, die voor het eerst werden behandeld met chemotherapie voor progressieve skeletmetastasen van het mammacarcinoom, gerandomiseerd tussen placebo of 45 mg APD eens per drie weken intraveneus. Patiënten en resultaten staan beschreven in tabel I. Het primaire eindpunt was het optreden van progressie met beeldvormende diagnostiek. Het secundaire eindpunt was de verbetering van pijnklachten, gebruik van analgetica en/of de WHO Performance

Score. Een progressie van botafwijkingen werd beoordeeld door een onafhankelijk reviewpanel. Daarbij bleek 79 procent van de patiënten evalueerbaar te zijn voor herbeoordeling van de beeldvormende diagnostiek en 62 respectievelijk 64 procent toonde progressie van de skeletafwijkingen na een periode van mediaan 249 versus 168 dagen ($p = 0,02$). Een aanzienlijke verbetering van pijnklachten werd gezien bij respectievelijk 44 versus 30 procent van de controlepatiënten. Het aantal *skeletal events* was gelijk in beide groepen (respectievelijk 22 en 15 procent), maar trad later op in de APD-groep (na respectievelijk 533 versus 490 dagen). Ook de tijd tot bestraling van bothaarden was langer (697 versus 571 dagen, verschil 126 dagen). Er was een verbetering van pijnklachten bij 65 versus 60 procent, met een verbetering van de performance score bij respectievelijk 42 versus 33 procent van de patiënten. In de tweede multicenterstudie, gepubliceerd door Hortobagyi et al. [3] werden 382 patiënten die primair chemotherapie kregen gelijktijdig behandeld met 90 mg APD eens per 3-4 weken intraveneus of placebo, gedurende een periode van minstens 12 cycli of tot progressie (tabel II). In de APD-groep werden vaker een respons of stabiele afwijkingen in het skelet gevonden. De mediane tijd tot progressie van botafwijkingen

Tabel I

Conte PF et al, *J Clin Oncol* 1996;14:2552-2559. APD 45 mg intraveneus eens per 3 weken tot röntgenologische progressie van skelethaarden. Alle patiënten hadden botmetastasen en kregen intraveneuze chemotherapie.

Patiënt karakteristieken (%)	APD	Controles	Vershil	Complicaties van botmetastasen	APD	Controles	Vershil
Aantal patiënten	143	152		Aantal infusies	9	-	
Mediane aantal infusies	9	9		Skeletal events (# pts)	31	25	6
Alleen botmetastasen	58	52		Tijd tot event (d)	533	490	43 d
Metastasen ook buiten skelet	42	48		Tijd tot bestraling (d)	697	571	126 d
Primaire chemotherapie	50	45		Hypercalciëmie (%)	8	13	
ER pos	31	29		Alle fracturen (%)	34	32	
ER neg	15	8		Lange botten (%)	4	12	
ER onbekend	54	63		Wervelfracturen (%)	30	20	
Eerdere skeletal events	22	20		Bestraling skelethaarden (%)	66	88	
Resultaten				QOL/ Symptomatische verbetering			
Aantal patiënten	143	152		Afname van pijn, schaal 1/6 (%)	21	30	
Extramurale Review EMR	116	108		2/6 (%)	44	30*	
Progressie bij EMR (#)	72	69		Afname analgetica, schaal 1/6 (%)	23	29	
Tijd tot progressie bot (d)	249	168	82*	2/6 (%)	13	8	
Repons evalueerbaar in (#)	109	102		Daling PS, schaal 1/3 (%)	28	24	
Sclerosering botmeta's (%)	53	44	11	2/3 (%)	14	9	
Respons buiten skelet (%)	19 (33)	19 (28)					
Overleden (#)	7	18					
Mediane overleving (d)	592	642	50 (ns)				
* $p < 0,05$				* $p < 0,05$			

Tabel II

Hortobagyi GN et al, *J Clin Oncol* 1998;16:2038-44 [3].

APD of placebo (q 3-4 weken) tijdens chemotherapie tot progressie.

Patiënten

Aantal patiënten	185	197
Performance status 0-1	65	66
Aantal cycli	16	ns
Performance status 2	35	34
Aantal cycli	7	ns

Resultaten

	APD (90 mg IV)	Placebo
Mediane follow-up (maanden)	13,0	10,2
Overleving (maanden)	14,8	14,0 (ns)
Respons van skelethaarden (%)	34	19*
Stabiele ziekte in skelet (%)	26	31*
Mediane TTP in skelet (maanden)	13,9	7,0*
Patiënten met skeletal events (95%CI)	50 (42-57)	90 (63-76)
Odds ratio skeletal events (95%CI)	2,3 (1,5-3,5)*	

* p<0.05

Complicaties van botmetastasen (skeletal events)

Aantal patiënten	185	197
Alle skeletal events	387	630
Skeletal events zonder hyperCa	374	591
Hypercalciëmie	13	39
Wervelfracturen	103	148
Andere fracturen	148	201
Bestraling bothaarden	104	207
Bestraling wegens pijn	88	168
Skeletchirurgie	14	28
RM compressie	4	7

Radiologische respons in skelet

Respons (%)	43	19
Onveranderd	26	31

Kwaliteit van leven

Optreden van pijn (%)	28	37
Toename van pijn (%)	41	55
Analgeticagebruik (%)	26	40

Biochemie

Hydroxyproline/creat	-20%	+5%
Calcium/creat	-27%	+19%
Alkalische fosfatase	-29%	+9%
Toename CEA	68%	67%

Bijwerkingen

Stijging creatinine (#)	1	-
Hypercalciëmie (#)	-	1
Hypocalciëmie (#)	-	1

Impact behandeling

Duur APD infusie 2 uur	
(Bij hypercalciëmie max 15 mg/uur IV)	
Duur Zoledronaat infusie 15 min	

Kosten

APD	90 mg IV	€ 254,-
Zoledronaat	4 mg IV	€ 277,-
Clodronaat per os	2x 800 mg:	€ 233,- per maand
	2 x 520 mg:	€ 149,- per maand

bedroeg 13,9 versus 7,0 maanden met aanzienlijk minder patiënten met *skeletal events* in de behandelde groep: 50 versus 90 (Odds ratio 2,3 (p<0,05)). In de APD-groep traden ook minder vaak *skeletal events* op, in totaal 387 versus 630, met minder wervelfracturen, andere fracturen en bestraling wegens progressie of pijnklachten. Er was ook een betere levenskwaliteit, doordat minder patiënten alsnog botpijn kregen (28 versus 37 procent), minder vaak toename van reeds aanwezige pijnklachten (bij 41 versus 55 procent) en minder gebruik van analgetica (26 versus 40 procent). Een verslechtering van de ECOG Performance Score was meer uitgesproken in de placebo-groep.

In de derde studie van dezelfde groep onderzoekers met een vergelijkbare studieopzet (Theriault et al. [4]) kregen 372 patiënten

Tabel III

Theriault et al. RL et al. *J Clin Oncol* 1999;17:846-854.

APD 90 mg IV versus placebo tot optreden van progressie bij patiënten die hormonale behandeling ontvingen.

Karakteristieken	IV APD	Placebo
Aantal patiënten	182	189
ER of PR positief (%)	77	72
Eén eerdere hormonale behandeling (%)	37	36
Twee of meer hormonale therapieën	59	55
Skelet pijn: geen	15	20
Skeletpijn: graad 1 of meer (0-3)	85	80

Resultaten

Mediane follow-up (maanden)	36,8	37,1
Mediane tijd van behandeling	17,4	14,6
Mediane overleving (maanden)	36,8	37,1 (ns)
Respons skelethaarden (%)	30	24*
Stabiele ziekte skelet (%)	26	31*
Pat. met nieuwe skeletcomplicaties (%)	56	67*
Mediane TTP skelet (maanden)	10,4	6,9*
Odds ratio skeletal events (95%CI)	1,6 (1,1-2,5)*	

* p<0.05

Complicaties van botmetastasen

Aantal patiënten	182	189
Alle skeletal events	475	648*
Hypercalciëmie (%)	7	21*
Fracturen (%)	45	55
Bestraling bothaarden (%)	41	53*
Bestraling wegens pijn (%)	34	46*
RM compressie (%)	4	3

* Tijd tot optreden van skeletal events p<0,05

Kwaliteit van leven

Verandering pijnscore (%)	+ 0,5	+ 1,5*
---------------------------	-------	--------

Biochemie

Hydroxyproline/creat	-18%	+13% *
Calcium/creat	-42%	+25% *
Alkalische fosfatase	-39%	+2% *

Bijwerkingen

Interstitiële pneumonitis (#)	1	-
Allergische oogklachten (#)	1	-
Cellulitis (#)	-	1

Literatuur

1. www.utdol.com/appliation/topic
2. Conte PF 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;14:2552-2559.
3. Hortobagyi GN et al. 'Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate'. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-44.
4. Theriault RL et al. 'Pamidronate reduces skeletal morbidity with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo controlled trial'. *J Clin Oncol* 1999;17:846-854.
5. Hultborn R et al. 'Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double blind, placebo-controlled multicenter study'. *Anticancer Research* 1999;19:3383.
6. Cochrane database systematic review 2002;(1):CD 3474.

die reeds werden behandeld met hormonale therapie voor botmetastasen van mammacarcinoom wederom eens per 4 weken 90 mg APD of placebo intraveneus, maar nu gedurende 24 maanden (tabel III). Ook hier bestond een duidelijk verschil ten voordele van de APD-groep: het aantal patiënten bij wie enigerlei botcomplicatie optrad, bedroeg 56 procent in de APD-groep versus 67 procent in de placebogroep. De tijd tot het optreden van botcomplicaties was langer respectievelijk 10,4 versus 6,9 maanden, de Odds ratio bedroeg 1,6 (95 procent confidence interval 1.1-2.5). Het aantal *skeletal events* was lager in de APD-groep: 475 versus 648, met minder vaak hypercalciëmie (7 versus 21 procent), fractures (45 versus 55 procent), bestraling wegens progressie van bothaarden (41 versus 53 procent) of wegens pijn (34 versus 46 procent). De patiënten met APD hadden een lagere gemiddelde pijnscore (0,5 versus 1,5) en toonden een evidente afname van de botmineraal-excretie: een daling van hydroxyproline/creat en calcium/creat ratio van respectievelijk 18 en 42 procent versus een toename van 13 en 25 procent in de controlegroep. De bijwerkingen van intraveneuze APD waren minimaal, er waren geen patiënten met een achteruitgang van de nierfunctie.

De optimale dosis van IV-bisfosfonaat is niet goed bekend; in een vier-

de (Zweedse) studie waarin 404 vrouwen met botmetastasen 60 mg APD intraveneus kregen of placebo, was er weliswaar sprake van een langere tijd tot toename van pijnklachten, optreden van hypercalciëmie en *skeletal events*, maar er werd geen afname van het totale aantal fractures gevonden of uitstel van bestraling of skeletchirurgie [5].

SAMENVATTING

Toepassing van intraveneuze APD in combinatie met hormonale of chemotherapie bij patiënten met botmetastasen geeft een verlenging van de symptoomvrije periode en een uitstel van skeletcomplicaties van enkele maanden met een betere levenskwaliteit en weinig bijwerkingen. Deze behandeling is echter nog niet effectief genoeg om progressie van skeletmetastasen of de complicaties daarvan geheel te voorkomen. Het is nog niet goed duidelijk of het gebruik van oraal bisfosfonaat in staat is om hetzelfde effect te bewerkstelligen.

CONCLUSIE

Behandeling met intraveneus toegediend bisfosfonaat lijkt aangewezen bij patiënten met röntgenologisch aantoonbare of symptomatische botmetastasen van mammacarcinoom.

Commissie BOM

Drs. A. van Bochove, internist/oncoloog, De Heel Medisch Centrum in Zaandam
 Dr. F.L.G. Erdkamp, Maastrand Ziekenhuis in Sittard
 Dr. R. Otter, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland in Groningen
 Dr. J.H. Schornagel, Nederlands Kanker Instituut/
 Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam
 Dr. W.M. Smit, Medisch Spectrum Twente in Enschede
 Dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, UMC St. Radboud in Nijmegen
 Prof. dr. J. Wagstaff, Academisch Ziekenhuis Maastricht
 Dr. P.H.B. Willemsse, Academisch Ziekenhuis Groningen (voorzitter)
 Dr. R. de Wit, AZR/Daniel den Hoed Kliniek in Rotterdam
 Dr. B.A. Zonnenberg, UMC Utrecht (secretaris)

Promoties februari t/m april 2003

- | | | | |
|--------------------|---|-----------------|--|
| 12 februari | <i>Immunotherapy of cancer through targeting of p53</i> van S. Zwaveling, Universiteit Leiden. | 12 maart | <i>The effect of pre-emptive and adoptive immunotherapy on chimerism and outcome of T-cell depleted allogeneic stem cell transplantation</i> van N.P.M. Schaap, Katholieke Universiteit Nijmegen |
| 12 februari | <i>Preclinical and clinical pharmacology of gemcitabine and combinations with paclitaxel and cisplatin</i> van J.R. Kroep, Vrije Universiteit in Amsterdam. | 19 maart | <i>Gene therapy for solid tumors</i> van M. van der Eb, Universiteit Leiden. |
| 19 februari | <i>Platinum based treatment and apoptosis in lung cancer</i> van E. Fokkema, Rijksuniversiteit Groningen. | 25 maart | <i>Pulmonary neuroendocrine carcinoma's</i> van R. Hage, Universiteit Utrecht |
| 20 februari | <i>Prognostic factors and genetic changes in squamous cell cancers of the lower genital tract</i> van D.G. Allen, Universiteit Utrecht. | 25 maart | <i>Clinical and fundamental analysis of the effect of immunotherapy in renal cell cancer patients</i> van N.C.V. Verra, Universiteit Utrecht. |
| 21 februari | <i>Endoscopische chirurgie van solide abdominale organen</i> van F.J. Berends, Erasmus Universiteit Rotterdam. | 27 maart | <i>Genetic Instability in HNPCC related tumors</i> van W.J.F. de Leeuw, Universiteit Leiden. |
| 27 februari | <i>Biochemical and biophysical aspects of apoptin, a tumor-specific apoptosis-inducing protein</i> van S.R. Leliveld, Universiteit Leiden. | 2 april | <i>Superficial bladder carcinoma. Studies of prognostic factors in follow-up</i> van J.W.A. Oosterhuis, Vrije Universiteit in Amsterdam. |
| 2 maart | <i>Photosensitizer-monoclonal antibody conjugates for selective photodynamic therapy of cancer</i> van M.B. Vrouwenraets, Vrije Universiteit in Amsterdam. | 2 april | <i>In vitro drug resistance in retinoblastoma and childhood central primitive neuro-ectodermal tumors</i> van A.Y.N. Schouten-van Meeteren, Vrije Universiteit in Amsterdam. |
| 5 maart | <i>Optimizing conventional chemotherapy approaches. Studies on feasibility and pharmacokinetics</i> van A.M.E. Bos, Rijksuniversiteit Groningen. | 9 april | <i>Preklinische studies met Apoptin</i> van A.M. Pietersen, Erasmus Universiteit Rotterdam. |
| 6 maart | <i>Introducing solid-phase synthesis in platinum coordination chemistry</i> van M.S. Robillard, Universiteit Leiden | | |