

8 Bisfosfonater og behandlingsinduceret tab af knoglemasse

8.1 Resume af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre, at alle patienter i adjuverende medicinsk behandling gå grund af brystkræft modtager optimal understøttende behandling af deres knoglesystem.

Metode

Retningslinjerne er udarbejdet på baggrund af en gennemgang af den foreliggende litteratur og ved inddragelse af udenlandske retningslinjer.

Rekommandationer

- Patienter, der starter adjuverende behandling med aromatasehæmmere, bør have foretaget en DEXA skanning i forbindelse med starten af behandlingen.
- For at nedsætte risikoen for tab af knoglemasse, bør aromatasehæmmerbehandlingen suppleres med daglig indtagelse af kalk og D-vitamin.
- Profylaktisk behandling med bisfosfonater med henblik på at forebygge tab af knoglemasse kan ikke rutinemæssigt anbefales til patienter, der starter adjuverende behandling med AI.
- Patienter, der starter adjuverende medicinsk behandling, kan ikke anbefales profylaktisk behandling med bisfosfonater med henblik på at forebygge knoglemetastaser.

8.2 Ansvarlig

Dette afsnit er udarbejdet af DBCG's medicinske udvalg.

8.3 Baggrund

Anvendelse af medicinsk adjuverende behandling i form af aromatasehæmmer (AI) og cytostatika, hvor der bruges binyrebarkhormon som led i den understøttende behandling, kan medføre et accelereret tab af knoglemasse (1).

Med indførelsen af 5 års adjuverende AI behandling til patienter med ER-positiv tumorer som standard til alle patienter, der på operationstidspunktet er postmenopausale, har der været en øget opmærksomhed på problemstillingen.

Det er således i flere store randomiserede undersøgelser af AI behandling versus behandling med tamoxifen fundet et accelereret tab af knoglemasse under behandling med AI. Dette gælder alle de anvendte AI præparater (2,3). Der er imidlertid data der peger på, at en betydelig del af tabet indhentes, når behandlingen med AI ophører. Således fandt Geisler et al i et placebo-kontrolleret studie, at de ændringer, som behandling med exemestan medførte, var delvist reverseret et år efter afsluttet behandling (4). Man skal dog være opmærksom på, at behandlingslængden med AI i dette studie kun var 2 år.

Ligeledes tyder data på, at kun patienter, der på starttidspunktet for den adjuverende behandling allerede har osteopeni (dvs. T-score for knogletæthed (BMD) -1 - $-2,5$), er i risiko for at udvikle egentlig osteoporose (dvs. T-score for BMD $< -2,5$). I ATAC studiet fandt man udelukkende AI inducerede tilfælde af osteoporose blandt de patienter, der ved indgang i studiet havde en BMD værdi i osteopeni området (5).

- Patienter, der starter adjuverende behandling med aromatasehæmmere, bør have foretaget en DEXA skanning i forbindelse med starten af behandlingen.

Med henblik på at kunne iværksætte relevante præventive behandlingstiltag, bør patienten have foretaget en vurdering af knogletætheden i form af en DEXA skanning i forbindelse med starten på den adjuverende behandling (6).

På baggrund af den initiale skanning bestemmes frekvensen af de fremtidige undersøgelser og eventuelle behandlingstiltag iværksættes.

- For at nedsætte risikoen for tab af knoglemasse, bør aromatasehæmmerbehandlingen suppleres med daglig indtagelse af kalk og D-vitamin.

For at reducere risikoen for tab af knoglemasse under behandlingen, anbefales alle patienter, der starter AI behandling, at supplere denne behandling med et dagligt tilskud af kalk og D-vitamin, i form af minimum 800 mg kalk og 20 mikrogram D-vitamin dagligt (7).

- Profylaktisk behandling med bisfosfonater med henblik på at forebygge tab af knoglemasse kan ikke rutinemæssigt anbefales til patienter, der starter adjuverende behandling med AI.

Der har været gennemført flere studier af effekten af profylaktisk behandling med bisfosfonater med henblik på at forhindre tabet af knoglemasse. Således er der nu publiceret data, der tyder på, at profylaktisk behandling med bisfosfonater kan mindske tabet af knoglemasse og derved nedsætte antallet af knoglerelaterede komplikationer til behandling med aromatasehæmmer, således fandt man i SABRE studiet en effekt af risendronate 35 mg/uge på BMD i en placebo kontrolleret undersøgelse af anastrozole + risendronate vs. anastrozole + placebo (9). I to andre studier har man undersøgt effekten af zolendronsyre givet fra start af den adjuverende behandling vs. zolendronsyre behandling ved tegn på fald i BMD. I begge studier var der en signifikant bedre effekt på BMD ved behandling med zolendronsyre fra starten af AI-behandlingen (9,10).

I et nyligt publiceret review af R. Coleman konkluderes det imidlertid, at der endnu ikke er tilstrækkelig evidens til at anbefale en rutinemæssige brug af bisfosfonater (11).

- Patienter, der starter adjuverende medicinsk behandling, kan ikke anbefales profylaktisk behandling med bisfosfonater med henblik på at forebygge knoglemetastaser.

I et studie fra den østrigske brystkræftgruppe, hvori indgik 1.803 præmenopausale patienter opereret for brystkræft, har man undersøgt betydningen af at tillægge et bisfosfonat i form af zoledronsyre til den adjuverende endokrine behandling. Man fandt, at tillæg af zoledronsyre medførte en absolut forbedring af DFS på 3,2 %. Der var imidlertid ikke en samtidig forbedring af OS (12). Der pågår aktuelt flere studier der søger at reproducere dette fund, og i disse studier er også postmenopausale patienter inkluderet. Resultaterne af disse studier forventes offentliggjort i 2011.

Referencer:

1. Reid DA, Doughty J, Eastell R, et al. "Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: A consensus position statement from a UK Expert Group". *Cancer Treat Rev* 2008;34:3-18
2. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI et al. "Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: A companion study to NCIC CTG MA17". *J Clin Oncol* 2006;24:3629-3635
3. Hadji P, Ziller M, Kieback DG et al. "Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter (TEAM) trial: results of a German, 12 month, prospective, randomised substudy". *Ann Oncol* 2009;20:1203-1206
4. Geisler J, Lønning PE, Krag LE. "Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: A randomised, placebo-controlled study". *Eur J Cancer* 2006;42:2968-2975
5. Eastell R, Adams JE, Coleman R et al. "Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230". *J Clin Oncol* 2008;26:1051-1058
6. Gibson K and O`Bryant CL. "Screening and management of osteoporosis in breast cancer patients on aromatase inhibitors". *J Pharm Prac* 2008;14:139-145
7. www.dkms.dk/vejledning
8. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR et al. "Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using Risedronate: the SABRE trial". *J Clin Oncol* 2010;28:967-975
9. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR et al. "Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results". *Clin Breast Cancer* 2009;9:77-85
10. Eidtmann R, de Boer R, Bundred N et al. "Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST study". *Ann Oncol (e-pub)*
11. Coleman RE. "Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: Are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy?". *Eur J Cancer* 2009;45:1909-1915
12. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. "Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer". *NEJM* 2009;360:679-691