

## **Bisphosphonate in der adjuvanten Therapie? Ja- aber gezielt!**

**Viele Brustkrebspatientinnen und ihre Ärzte haben auf den Nutzen einer vorbeugenden Therapie mit Bisphosphonaten, die eigentlich ihren festen Platz in der Therapie von Knochenmetastasen haben, mit dem Ziel einer Verhinderung von Krankheitsrückfällen gebaut. Beim weltweit größten Brustkrebskongress in San Antonio (Texas) wurden Ende letzten Jahres nun ernüchternde Daten vorgestellt.**

Eine Zwischen-Auswertung der AZURE-Studie\* hat zumindest für junge Frauen mit Brustkrebs –also vor den Wechseljahren- ergeben, dass sie von der zusätzlichen Gabe des hoch wirksamen Bisphosphonats Zoledronsäure ( im Handelsnamen Zometa®) nicht länger krankheitsfrei überlebt haben als die , die das Bisphosphonat nicht erhalten hatten.

Insgesamt wurden 3.360 Patientinnen –vor und nach den Wechseljahren- in die internationale Studie aufgenommen. 1665 Frauen erhielten nach ihrer Erstbehandlung zusätzlich zur antihormonellen Therapie regelmäßig alle sechs Monate eine Infusion mit Zoledronsäure über mehrere Jahre .Die Vergleichsgruppe erhielt nur die antihormonelle Behandlung und anstelle des Bisphosphonats ein Placebo. In beiden Gruppen kam es etwa bei jeder fünften Frau zu einem Krankheitsrückfall innerhalb der Beobachtungszeit von knapp fünf Jahren. Somit wurde das Studienziel, nämlich eine rückfallfreie Lebensverlängerung in der Bisphosphonate-Gruppe, nicht erreicht.

### **Frauen nach den Wechseljahren profitierten**

Allerdings zeigte sich, dass eine bestimmte Gruppe unter den Frauen in der Studie, nämlich diejenigen, die schon länger als fünf Jahre in den Wechseljahren und über 60 Jahre alt waren, sehr wohl von der zusätzlichen Gabe des knochenschützenden Medikaments profitiert. In dieser Gruppe war das krankheitsfreie Überleben fast 30 Prozent besser als in der Vergleichsgruppe ohne die Bisphosphonate. Die Patientinnen in dieser Gruppe –immerhin ein Drittel der Gesamtzahl- überlebten außerdem generell länger. Studienleiter Robert Coleman, Onkologe an der Universität von Sheffield in England folgerte auf dem Kongress , dass Patientinnen, die einen niedrigen Östrogenspiegel haben, von der zusätzlichen Therapie offensichtlich doch profitieren. Diese Beobachtung müsse allerdings in weiteren Studien überprüft werden. Aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse der AZURE-Studie hat die Herstellerfirma Novartis den Zulassungsantrag für die zusätzliche Gabe von Zometa ® bei frühem Brustkrebs zurückgezogen. Das heißt: Für die vorbeugende ergänzende Gabe bei frühem Brustkrebs ist das Medikament weiterhin nicht zugelassen. Es hat somit eine Zulassung alleine für die Behandlung von Knochenmetastasen.

### **Frühere Daten waren vielversprechend**

Nach der aufsehenerregenden ABCSG-12 Studie\*, die 2009 in der renommierten Fachzeitschrift New England Journal of Medicine veröffentlicht worden ist, hatten führende Onkologen in der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) die zusätzliche Gabe von Zoledronsäure bei Frauen mit frühem Brustkrebs außerhalb der Zulassung bereits

empfohlen. In der Studie hatten Frauen mit Brustkrebs, die noch nicht in den Wechseljahren waren und zusätzlich zur antihormonellen Therapie halbjährlich eine Infusion mit Zoledronsäure erhalten hatten, hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens einen Vorteil von über 30 Prozent. An der Studie wurde jedoch kritisiert, dass der Nutzen der Zolendronattherapie auf das krankheitsfreie Überleben nur als Nebeneffekt festgestellt worden war und die Fragestellung in der Studie eine ganz andere war.

Dennoch war sie Grundlage für die Empfehlung von führenden Onkologen, die Bisphosphonate-Therapie schon bei Frauen mit frühem Brustkrebs nach der Erstbehandlung vorbeugend einzusetzen.

-ibw-

### **Das Experten-Interview:**

**Die neuen Studienergebnisse haben zu einer Verunsicherung bei Brustkrebspatientinnen und auch bei ihren Ärzten über den Stellenwert der Bisphosphonate in der vorbeugenden Behandlung geführt. Inge Bördlein-Wahl fragte dazu den ausgewiesenen Experten Prof. Dr. Ingo Diel von der Schwerpunktpraxis für Gynäkologische Onkologie in Mannheim.**

**mamazone:** Die Brustkrebspatientinnen sind nach den neuen Studienergebnissen extrem verunsichert. Machen Bisphosphonate zur Vorbeugung von Metastasen in und nach der Erstbehandlung nun noch Sinn?

**Diel:** Es ist nicht ungewöhnlich, dass in der Onkologie neben positiven Ergebnissen zu einer Fragestellung auch negative Studienergebnisse generiert werden. Zur Behandlung mit dem Bisphosphonat Clodronat in Tablettenform gibt es auch zwei positive und eine negative Studie. Ganz ähnlich ist es mit der Zoledronsäure. Natürlich ist die vorgestellte Studie von ihren primären Zielen her gesehen negativ ausgefallen. Aber zum ersten Mal hat man auch in einer Studie eine Verbesserung des Überlebens zeigen können, wenn auch nur in einer Untergruppe für die Patientinnen, die jenseits der Wechseljahre waren.

**mamazone:** Wenn Brustkrebspatientinnen mit niedrigen Östrogenspiegeln und nach den Wechseljahren auch nach dieser Studie von den Bisphosphonaten profitieren, kann man dies nicht auf die sehr große Gruppe von hormonrezeptorpositiven Frauen übertragen, die durch die Antihormontherapie in die Wechseljahre geschickt werden und somit auch niedrige Östrogenspiegel aufweisen?

**Diel:** Ich bin der Ansicht, dass diese Patientengruppe tatsächlich auch von einer Bisphosphonattherapie profitiert. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) hat auch für diese Patientinnen eine positive Bewertung ausgesprochen. Meiner Meinung nach hat die AZURE-Studie gezeigt, dass Frauen mit einem aktivierten Knochenstoffwechsel (das ist ja gleichbedeutend mit Östrogenmangel) tatsächlich einen Nutzen haben. Das entspricht auch unseren Ergebnissen in Tiermodellen, die wir vor 25 Jahren schon publiziert haben.

**mamazone:** Reichen fünf Jahre Beobachtungszeit -wie in der Studie- überhaupt aus, um schon Aussagen zum Nutzen einer adjuvanten Therapie bei Brustkrebs treffen zu können?

**Diel:** Die Auswertung ist tatsächlich etwas früh durchgeführt worden und das hat natürlich damit zu tun, dass die Herstellerfirma an einem frühen Ergebnis interessiert war, da für Zoledronsäure in eineinhalb Jahren die Patentrechte auslaufen. Ich kann mir vorstellen, dass nach einer längeren Beobachtungszeit die Ergebnisse positiver ausfallen würden.

**mamazone:** Welchen Frauen raten Sie nun zur adjuvanten Bisphosphonate-Therapie?

**Diel:** In dieser Hinsicht würde ich mich strikt an die Empfehlungen der AGO halten, die für bestimmte Patientinnenuntergruppen auch jetzt noch die adjuvante Bisphosphonattherapie empfehlen. So vor allem für Patientinnen nach den Wechseljahren und für hormonrezeptorpositive Patientinnen vor den Wechseljahren, wenn sie ausschließlich eine antihormonelle Therapie bekommen.

**mamazone:** Wie sieht es mit der Verordnung und der Erstattung aus?

**Diel:** Der adjuvante Einsatz von Bisphosphonaten ist weiterhin off label, also ohne jegliche Zulassung. Ich empfehle, wenn der behandelnde Arzt es nicht als Kassenleistung verschreibt, entweder einen Antrag bei der Krankenkasse einzureichen oder die Kosten für die Therapie selbst zu tragen.

**mamazone:** Laufen noch weitere Studien zum vorbeugenden Einsatz von Bisphosphonaten bei Brustkrebs?

**Diel:** Dies ist der Fall. Mit Ergebnissen ist noch in diesem bzw. kommenden Jahr zu rechnen.

ABCSCG = **A**ustrian **B**reast and **C**olorectal **S**tudy **G**roup

AZURE= Does **A**djuvant Zoledronic acid reduce **R**ecurrence in patients with high-risk localised breast cancer?