

Eva Milloth

Dr. med.

Therapieoptimierungsversuch zum Vergleich der Wirksamkeit von Clodronat oral, Clodronat i.v. und Pamidronat i.v. in der Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Schütz

Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom entwickeln im Krankheitsverlauf sehr häufig Knochenmetastasen. Die damit einhergehenden typischen Komplikationen sind u.a. durch osteodestruktive Prozesse auftretende pathologische Frakturen, Knochendeformitäten, Hyperkalzämien, Schmerzen oder Nervenkompressionssyndrome. Bisphosphonate besitzen eine antiosteolytische Wirkung und werden u.a. supportiv in der systemischen Behandlung dieser Patientinnen erfolgreich eingesetzt. Durch die effektive und gut verträgliche Behandlung mit Bisphosphonaten, die sowohl oral als auch intravenös appliziert werden können, werden skeletale Komplikationen reduziert und somit die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen verbessert. Für Diskussionen sorgen nach wie vor die Vor- und Nachteile der einzelnen Bisphosphonate sowie deren Applikationsform.

In dieser Studie werden die Bisphosphonate Clodronat (oral und intravenös) und Pamidronat (intravenös) hinsichtlich ihrer Verträglichkeit, gemessen am Auftreten von Nebenwirkungen und der Compliance der Patientinnen, sowie im Hinblick auf ihre Effektivität, gemessen am Rückgang tumorbedingter Hyperkalzämien, der Verminderung der Inzidenz von Frakturen sowie der Schmerzreduktion, miteinander verglichen. Es handelt sich um eine prospektive klinische Studie mit einer Datenerhebung zwischen 1995 und 1999. Die Gruppenzuteilung erfolgte randomisiert. Insgesamt wurden die Ergebnisse von 321 Patientinnen mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen, die an der Studie teilnahmen, ausgewertet. Waren die Einschlusskriterien erfüllt, erfolgte die Zuordnung zu einem der drei Behandlungsarme zufällig. Die Patientinnen erhielten entweder 2400 mg Clodronat p.o./d, 900 mg Clodronat i.v./3Wochen oder 60 mg Pamidronat i.v./3 Wochen. Es erfolgten eine Eingangsuntersuchung, sowie regelmäßige Zwischenkontroll- und eine Abschlussuntersuchung nach definiertem Dokumentationsschema.

Der mediane Datenerfassungszeitraum betrug knapp 15 Monate. Sowohl Hyperkalzämien, andere Serumelektrolytveränderungen, dermatologische Nebenwirkungen, als auch Immunsystemreaktionen und urogenitale Nebenwirkungen traten nur vereinzelt auf und zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit zwischen den drei Behandlungsarmen. Gastroenterologische Nebenwirkungen waren mit 49 Mal die häufigsten. Sie traten v.a. zu Therapiebeginn auf und zeigten sich vor allem in der oralen Clodronatbehandlungsgruppe.

Insgesamt kam es 50 Mal zu einer Non-Compliance bezüglich der Therapie ohne signifikante Unterschiede zwischen den drei Behandlungsarmen. In allen drei Armen kam es im Therapieverlauf zu einem leichten Anstieg der Schmerzintensität. Hinsichtlich der Differenz zwischen Schmerzzunahme und -abnahme ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei 42 Patientinnen trat unter der Bisphosphonatbehandlung eine Spontanfraktur auf, wobei es auch hier keinen signifikanten Häufigkeitsunterschied zwischen den drei Behandlungsarmen gab. Auch bezüglich der Performance, d.h. dem physischem Zustand der Patientinnen, kam es insgesamt zu einer Verschlechterung während der Studienlaufzeit mit ähnlichen Häufigkeiten in allen drei Vergleichsgruppen.

Die vorliegende Studie ist die erste und einzige weltweit abgeschlossene Vergleichsstudie bezüglich der Effektivität und Verträglichkeit einer intravenösen versus oralen Bisphosphonattherapie mit Clodronat bzw. Pamidronat und ist trotz länger zurückliegender Datenlage immer noch von aktueller Bedeutung.

Die drei Bisphosphonate wurden insgesamt gut vertragen und zeigten ihren therapeutischen Nutzen. Es kam unter der Therapie zu wenigen Nebenwirkungen und pathologischen Frakturen, tumorbedingte Hyperkalzämien konnten reduziert und Schmerzzunahmen begrenzt werden. Auch zeigten die Patientinnen bezüglich der Therapie eine gute Compliance. Es kam jedoch trotz Therapie zu einem leichten Anstieg der Schmerzintensität und Frakturinzidenz, wobei sich die meisten Patientinnen, die davon betroffen waren, in der oralen Clodronatbehandlungsgruppe befanden. Ebenfalls wurden unter den Patientinnen, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen auftraten, die meisten mit oralem Clodronat behandelt. Zum Einen war es applikationsbedingt durch die direkte Magen-Darm-Passage zu erwarten. Zum Anderen würde man nach heutigem Kenntnisstand orales Clodronat etwas geringer dosieren (1600mg/d vs. 2400mg/d), was den therapeutischen Effekt nicht beeinflusst, vermutlich aber zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen geführt hätte.

Durch die ohnehin schon enorme Einschränkung der Lebensqualität aufgrund der onkologischen Grunderkrankung sollte bei jeder Therapieoption zusätzlich zum Nutzen auch immer die Alltagstauglichkeit bedacht werden. Wenn die oralen Bisphosphonate gut vertragen werden, erscheint die Beeinträchtigung im Alltag durch diese Therapieform am geringsten.