

BRUGEN AF BISFOSFONATER VED  
BEHANDLING AF KVINDER MED  
BRYSTKRÆFT  
- kommentering af et systematisk Cochrane Review

2006

Brugen af bisfosfonater ved behandling af kvinder med brystkræft  
- kommentering af et systematisk Cochrane Review

Brugen af bisfosfonater ved behandling af kvinder med brystkræft  
– kommentering af et systematisk Cochrane Review

© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Udarbejdet for CEMTV af Overlæge, Ph.d., Anders Bonde Jensen, Onkologisk afdeling, Århus Sygehus. Redigeret af cand.scient.san. Claus Løvschall, MTV-enheden ved Aarhus Universitetshospital

Emneord: bisfosfonat, brystkræft, metastatisk sygdom

Sprog: Dansk

URL: <http://www.sst.dk>

Version: 1.0

Versionsdato: 22. februar 2006

ISBN (elektronisk): 87-7676-274-2

Format: pdf

Design: 1508 A/S og Sundhedsstyrelsen  
Opsætning: P.J. Schmidt Grafisk produktion

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering,  
februar 2006

Kategori: Rådgivning

Denne rapport citeres således:

Brugen af bisfosfonater ved behandling af kvinder med brystkræft – kommentering af et systematisk Cochrane Review  
København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2006

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til

Sundhedsstyrelsen  
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
Tlf. +45 72 22 74 00  
E-mail: [cemtv/sst.dk](mailto:cemtv/sst.dk)  
Hjemmeside: [www.cemtv.dk](http://www.cemtv.dk)

Rapporten kan downloades fra [www.sst.dk](http://www.sst.dk) eller fra [www.cemtv.dk](http://www.cemtv.dk) under publikationer

I serien KUMTV (Kommenterede Udenlandske MTV'er) kommenteres udenlandske MTV-rapporter, systematiske litteraturgennemgange og sundhedsøkonomiske evalueringer. Formålet med serien er at nyttiggøre udenlandsk evidensbaseret information om medicinske teknologier i en dansk kontekst.

## Forord

Denne kommentering af et opdateret Cochrane Review fra juli 2005, er resultatet af en anmodning fra Kræftstyregruppen om at få belyst dokumentationen for brugen af bisfosfonater ved behandling af kvinder med brystkræft.

Det kommenterede Cochrane Review udgør den mest opdaterede litteraturgen- nemgang og metaanalyse af dokumentationsgrundlaget for brugen af bisfosfona- ter ved brystkræft, og i stedet for at igangsætte en egentlig MTV, har CEMTV i samarbejde med MTV-enheden ved Århus Universitetshospital anmodet en dansk ekspert om at kommentere Cochrane Review'et.

Cochrane Review'et og kommentaren konkluderer, at der generelt er tale om velgennemførte studier af høj kvalitet. Således anses 17 af de i alt 21 inkluderede studier at have enten lav eller lav til moderat risiko for bias. Der er derfor i vidt omfang solid videnskabelig dokumentation for de konklusioner, som drages i såvel Cochrane Review som i den danske kommentar.

Hovedkonklusionen er, at der er evidens for effekt på knoglebrud ved behandling med bisfosfonater hos kvinder med brystkræft og *med* erkendte knoglemetastaser. Der er nogen dokumentation for effekt i form af smertereduktion og forbedret livskvalitet. Der er ikke dokumenteret effekt i form af forøget overlevelse.

Der er ikke god dokumentation for effekt hos kvinder med dissemineret bryst- kræft *uden* knoglemetastaser, ligesom der ikke er nogen sikker effekt af bisfosfo- nater i den adjuverende behandling af kvinder med tidlig brystkræft.

Der er tale om en kommentering af et Cochrane Review, og ikke en MTV- rapport. Kommentaren indeholder ikke en særskilt vurdering af de sundhedsøko- nomiske og organisatoriske konsekvenser ved behandling af brystkræft med bis- fosfonater. Til belysning af økonomien foreligger der i en henvendelse fra DBCG til Sundhedsstyrelsen fra 2004 et estimat, som ikke er valideret i denne rapport. Det fremgår, at de direkte årlige merudgifter til medicin ved anvendelsen af bisfosfonater ved ovenstående indikation beløber sig til ca. kr. 14 mio. Det vurde- res endvidere i nærværende kommentering, at det organisatorisk er muligt for de fleste afdelinger at tage behandlingen i brug ved tilførsel eller omlægning af begrænsede personaleressourcer.

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Februar 2006*

*Finn Børlum Kristensen  
Centerchef*

# Indhold

Resumé	6
1 Sammenfatning og kommentarer til Cochrane-reviewet	7
1.1 Baggrund	7
1.2 Formål	8
1.3 Metode	8
2 Resultater	8
2.1 Inklusion	8
2.2 Evidensgrundlag	8
2.3 Bisfosfonaters effekt på nye skeletrelaterede hændelser	9
2.4 Bisfosfonaters effekt på raten af skeletrelaterede hændelser	10
2.5 Bisfosfonaters effekt på smerter	10
2.6 Bisfosfonaters effekt på livskvalitet	10
2.7 Tidsstudier – tid til næste skeletrelaterede hændelse	11
2.8 Bisfosfonaters effekt på overlevelse	11
3 Bivirkninger	11
4 Konklusion	12
5 Diskussion	12
Referencer	13

## Resumé

- Bisfosfonatbehandling medfører en signifikant nedsættelse af risikoen for nye knoglerelaterede hændelser hos kvinder med erkendte knoglemetastaser.
- Bisfosfonatbehandling ændrer ikke risikoen for udvikling af knoglerelaterede hændelser hos patienter med dissemineret sygdom uden knoglemetastaser.
- Bisfosfonatbehandling medfører en signifikant reduktion af antallet af nye knoglerelaterede hændelser per tidsenhed.
- Bisfosfonatbehandling synes at kunne reducere smerterne fra knoglemetastaser.
- Flere studier peger på en forbedring af livskvaliteten ved behandling med orale bisfosfonater.
- Behandling med bisfosfonater medfører ikke en forlænget overlevelse hos patienter med klinisk erkendbare knoglemetastaser.
- Blandt kvinder med primær brystkræft er der en ikke signifikant trend mod en bedre overlevelse ved behandling med bisfosfonater.

I Danmark er brystkræft den hyppigste kræftform hos kvinder. Cirka 1400 kvinder får årligt påvist recidiv af brystkræft, og mere end halvdelen af disse kvinder med recidiv af brystkræft vil udvikle knoglemetastaser. Knoglemetastaser er en væsentlig klinisk problemstilling, idet de udgør en af de væsentligste årsager til lidelse og hospitalisering hos patienter med fremskreden brystkræft. Medicinsk behandling med bisfosfonater er en af behandlingsformerne til denne patientgruppe.

I et opdateret Cochrane-review fra juli 2005 gennemgår Pavlakis, Schmidt og Stockler den foreliggende litteratur omkring brugen af bisfosfonater i behandlingen af kvinder med brystkræft (1).

Formålet med reviewet er at belyse effekten af bisfosfonatbehandling på forekomsten af knoglemetastaser, skeletrelaterede hændelser, knoglesmerter, livskvalitet og overlevelse blandt kvinder med brystkræft.

Litteraturen gennemgås både med hensyn til behandlingseffekten hos patienter med fremskreden sygdom med og uden klinisk erkendte knoglemetastaser, og hos patienter med primær brystkræft, hvor behandlingen gives adjuverende.

Forfatterne konkluderer, at der generelt er tale om en gruppe studier af høj kvalitet.

Der er således en signifikant effekt af bisfosfonatbehandling på antallet af skeletrelaterede hændelser og raten af skeletrelaterede hændelser hos kvinder *med* klinisk erkendte knoglemetastaser fra brystkræft. Den samlede konklusion er derfor, at systematisk brug af bisfosfonater i behandlingen af denne patientgruppe er velbegrundet og indiceret.

# 1 Sammenfatning og kommentarer til Cochrane-reviewet

## 1.1 Baggrund

I Danmark diagnosticeres årligt cirka 4000 nye tilfælde af brystkræft, hvilket gør brystkræft til den hyppigste kræftform hos kvinder (2). Recidivraten er i dag reduceret til ca. 35-40% i de første 10 år efter diagnosen (3). Det betyder, at der årligt er ca. 1400 kvinder der får påvist recidiv af deres sygdom. Ved tilbagefald af sygdommen er knoglesystemet en af de hyppigste lokalisationer. Således vil mere end halvdelen af alle kvinder med tilbagefald af brystkræft udvikle knoglemetastaser (4, 5).

Knoglemetastaser ses ofte ved tilbagefald af brystkræft og medfører en række betydelige problemer for patienterne, først og fremmest smerter. Derudover kan knoglemetastaser medføre yderligere komplikationer for patienten i form af hyperkalcæmi, patologiske frakturer primært i vertebrae, femur og humerus samt medullært tværsnitssyndrom (6, 7). Disse komplikationer vil ofte medføre yderligere hospitalisering med behov for operative indgreb eller palliativ strålebehandling.

Under alle omstændigheder vil tilstedeværelsen af knoglemetastaser og de afledte komplikationer medføre et nedsat funktionsniveau og en reduceret livskvalitet for patienterne (8).

Ud over de direkte kliniske konsekvenser for den enkelte patient har knoglemetastaserende sygdom betydelige sundhedsøkonomiske konsekvenser.

Ved specifikke problemer fra knoglemetastaserne kan der gives smertelindrende strålebehandling, som vil medføre en smertelindrende effekt hos 60-80% af patienterne (9, 10) eller patienten kan opereres ved truende eller manifest fraktur i et patologisk fokus. Disse muligheder er imidlertid langt fra tilstrækkelige til en effektiv lindring af patienternes gener. Behandlinger, der kunne nedsætte antallet af komplikationer eller udsætte det tidspunkt hvor de indtræder, vil være værdifulde for denne gruppe patienter.

Bisfosfonater, hvis medicinske profil er kendt fra behandling af andre sygdomme, hvor de har været brugt i mere end 10 år til behandling af for eksempel osteoporose og morbus Paget, kan hæmme nedbrydningen af knoglevæv, hvormed der i stedet kan ske en øget dannelse af knoglevæv, idet osteoblastaktiviteten vil overstige osteoklastaktiviteten (11). Derved skulle denne type medicin kunne reducere risikoen for nye komplikationer forårsaget af knoglemetastaserne eller mindske symptomer fra allerede tilstedeværende knoglemetastaser.

## 1.2 Formål

Formålet med Cochrane-reviewet er at belyse, hvorvidt behandling med bisfosfonater effektivt kan reducere antallet af skeletrelaterede komplikationer og/eller udsætte tiden, til nye problemer opstår hos patienter med brystkræft, samt hvorvidt en sådan behandling kan medføre en overlevelsesgevinst.

Mens behandlingen af malign hyperkalcæmi med bisfosfonater må anses for at være veldokumenteret (12), har der været mere usikkerhed om bisfosfonaters øvrige effekter. Dermed er Cochrane-reviewet et væsentligt element i de løbende bestræbelser på at forbedre behandlingen af brystkræftpatienter.

## 1.3 Metode

I analysen er medtaget de randomiserede kliniske studier, som forfatterne har kunnet identificere gennem den systematiske litteratursøgning, og som opfyldte en række veldefinerede krav til kvaliteten. Alle studier er gennemgået i forhold til 13 items og en global vurdering af det enkelte studies påvirkelighed af bias.

Studierne skulle enten sammenligne en standardbehandling med tillæg af bisfosfonat overfor den samme standardbehandling uden bisfosfonater eller to forskellige former for bisfosfonatbehandling. Der skulle være tale om randomiserede studier. Søgningen er afsluttet maj 2005.

# 2 Resultater

## 2.1 Inklusion

Der blev i alt identificeret 21 studier der opfyldte kvalitetskravene. Heraf inkluderedes 15 studier med i alt 5187 kvinder, hvor effekten af bisfosfonatbehandling på antallet af skeletrelaterede komplikationer hos kvinder med kliniske tegn på knoglemetastaser blev undersøgt. I tre studier med i alt 320 kvinder undersøgte effekten af bisfosfonater hos kvinder med dissemineret sygdom, men uden tegn på knoglemetastaser på inklusionstidspunktet. Endelig indgik tre studier med i alt 1670 kvinder med fokus på effekten af peroral bisfosfonatbehandling på risikoen for udvikling af knoglemetastaser hos kvinder med tidlig brystkræft.

## 2.2 Evidensgrundlag

De 21 studier blev derefter yderligere kvalitetsvurderet og inddelt i fire grupper, hvor A eller den bedste gruppe omfatter studier med en lav risiko for bias, B1



omfatter studier med lav til moderat risiko for bias, B2 studier med moderat til høj risiko for bias og C gruppen med studier der har en høj risiko for bias.

Blandt de 21 studier faldt syv studier, med i alt 4380 kvinder i gruppe A, 10 studier med i alt 1728 inkluderede patienter i gruppe B1, mens de to laveste grupper omfattede tre studier med i alt 428 patienter. Det skal bemærkes at reviewets kvalitetsvurdering kun omfattede 20 af de 21 inkluderede studier. Årsagen til den manglende omtale af det sidste studie er ikke beskrevet. Der er således generelt tale om en gruppe kliniske studier af høj kvalitet, og langt hovedparten af patienterne er indgået i de studier, der vurderes til at være af højeste kvalitet.

Af de 21 studier indgik der i de 19 studier en sammenligning af bisfosfonater plus standardbehandling versus standardbehandling med en åben kontrol eller placebobehandling, mens der i 2 studier blev sammenlignet to eller flere former for bisfosfonatbehandling.

### 2.3 Bisfosfonaters effekt på nye skeletrelaterede hændelser

Bisfosfonaters effekt på hyperkalcæmi er tidligere fastslået. Cochrane-reviewet søgte derfor at vurdere effekten af bisfosfonatbehandling efter at effekten på hyperkalcæmi var ekskluderet. Her fandtes en reduktion i risikoen for udvikling af andre skeletrelaterede hændelser på 15% (RR 0,85 (0,79-0,91);  $p < 0,001$ ). Da bisfosfonater kan gives både som intravenøs og som peroral behandling, blev de to administrationsformer analyseret hver for sig. Hos patienter med fremskreden brystkræft og klinisk erkendbare knoglemetastaser fandt man en reduktion i antallet af skeletrelaterede hændelser med intravenøs bisfosfonatbehandling på 17% (RR 0,83 (0,78-0,89);  $p < 0,001$ ). I denne analyse indgår tilmed to studier, hvor der blev anvendt pamidronat i doser på henholdsvis 60 mg og 45 mg, doser der i dag må anses som værende utilstrækkelige. I ingen af de to studier var man således i stand til at påvise en effekt af pamidronatbehandlingen. I de studier, hvor der blev anvendt en sufficient dosis af pamidronat, fandtes en risikoreduktion på 23% (RR 0,77 (0,69-0,95);  $p < 0,001$ ).

I fem studier af peroral bisfosfonatbehandling, ligeledes hos patienter med fremskreden brystkræft og klinisk erkendte knoglemetastaser, fandtes en signifikant reduktion i antallet af skeletrelaterede hændelser på 16% (RR 0,84 (0,76-0,93);  $p < 0,001$ ). Da kun to af stofferne, ibandronat og clodronat, er kommercielt tilgængelige, er resultatet reanalyseret, hvor kun disse to stoffer er medtaget. Denne beregning medførte en signifikant risikoreduktion på 15% (RR 0,85 (0,76-0,95);  $p < 0,006$ ).

I det ene af to studier, der sammenlignede forskellige former for bisfosfonatbehandling, fandtes ingen forskel på antallet af nye skeletrelaterede hændelser. Der var ingen forskel i effekten af zoledronsyre 4 mg intravenøst, zoledronsyre 8 mg intravenøst og pamidronat 90 mg intravenøst (13). I det andet studie, som endnu kun foreligger som abstrakt, synes der at være en bedre effekt af oral clodronat 2400mg sammenlignet med clodronat 900 mg intravenøst og pamidronat 60 mg intravenøst (14)

Tre studier inkluderede kvinder med dissemineret sygdom, men uden knogleinvolvering. I disse studier kunne man ikke påvise en signifikant effekt af bisfosfonatbehandling på antallet af skeletrelaterede hændelser (RR 0,99 (0,67-1,47)  $p < 0,97$ ).

## 2.4 Bisfosfonaters effekt på raten af skeletrelaterede hændelser

I Cochrane-reviewet blev antallet af nye skeletrelaterede hændelser pr. tidsenhed analyseret. Det har i denne sammenhæng ikke været muligt at opstille et samlet estimat for de analyserede studier, da metoden til opgørelse af raten af nye hændelser varierede mellem de forskellige studier.

Blandt kvinder med dissemineret sygdom og erkendte knoglemetastaser var hændelsesraten medtaget i 12 af 13 studier. I alt indgik 3199 kvinder i denne analyse. I alle 12 studier var hændelsesraten lavere i gruppen af patienter behandlet med bisfosfonater. Den mediane reduktion var 29% (range 14-48%). Forskellen var statistisk signifikant i 10 af 12 studier. I et komparativt studie af Rosen (14), fandt man en lavere event rate ved brug af zoledronsyre sammenlignet med pamidronat (RR 0,80 (0,66-0,97);  $p = 0,025$ ). Dette tyder på at zoledronsyre er mere effektivt end pamidronat selvom begge stoffer viste sig effektive.

## 2.5 Bisfosfonaters effekt på smerter

Hvad angår effekten af bisfosfonatbehandling på knoglesmerter, er denne rapporteret i 11 studier. I 6 studier fandtes en signifikant reduktion af smerterne vurderet ved standardiserede smerteskalaer, hvoraf tre af studierne anvendte både standardiserede og validerede skalaer, hvilket styrker studierne konklusion. Der kunne ikke påvises nogen forskel i effekten på smerter ved sammenligning af forskellige bisfosfonater. På grund af betydelige forskelle i de anvendte instrumenter til at vurdere smerter, er det ikke muligt at lave en metaanalyse. Selv om resultaterne tyder på en effekt af bisfosfonater på smerter betinget af knoglemetastaser, er dette fortsat usikkert.

## 2.6 Bisfosfonaters effekt på livskvalitet

Livskvalitet som effektmål var rapporteret i 8 studier. Heraf havde 6 studier gjort brug af standardiserede og internationalt anerkendte redskaber til evaluering af livskvalitet. I ét studie fandtes en trend mod bedre livskvalitet med bisfosfonatbehandling, og i to studier, der undersøgte effekten af ibandronatbehandling, fandtes en signifikant bedre livskvalitet i den gruppe af kvinder, der fik bisfosfonatbehandling. Begge studier havde her anvendt European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) livskvalitetsspørgeskema. I de 5 øvrige studier, hvor der blev anvendt clodronat, pamidronat eller zoledronsyre, fandtes ikke nogen effekt på patienternes livskvalitet med bisfosfonatbehandling. Et komparativt studie kunne ikke påvise forskel afhængig af typen af bisfosfonatbehandling.

## 2.7 Tidsstudier – tid til næste skeletrelaterede hændelse

I fire studier af intravenøs pamidronatbehandling fandtes en signifikant længere tidsperiode til nye hændelser i den bisfosfonatbehandlede gruppe udtrykt ved ratioen mellem den mediane tid til næste hændelse i den behandlede gruppe versus tiden til næste hændelse i kontrolgruppen. Ratioen var således mellem 1,4 og 1,8. Ligeledes så man en forlænget tid til næste hændelse i de studier hvor der var anvendt peroral clodronat, og i et studie der undersøgte brugen af intravenøs ibandronatbehandling. Der er derimod ingen effekt af bisfosfonatbehandling ved brug af peroral pamidronat. Der fandtes ej heller nogen effekt i de 3 studier, der inkluderede patienter med dissemineret sygdom uden erkendbare knoglemetastaser på inklusionstidspunktet.

## 2.8 Bisfosfonaters effekt på overlevelse

Bisfosfonatbehandlingens indflydelse på overlevelsen blandt kvinder med dissemineret sygdom blev her analyseret, og 12 studier, hvor overlevelsesdata var rapporteret, blev inkluderet. Der fandtes ingen effekt af bisfosfonatbehandling på overlevelsen (RR 0,98 (0,92-1,03)).

Betydningen af bisfosfonatbehandling i den adjuverende situation, det vil sige hos kvinder med tidlig brystkræft, blev ligeledes undersøgt. Her forelå tre publicerede studier med peroral clodronatbehandling til belysning af dette spørgsmål. Der indgik 1653 kvinder med i alt 162 tilfælde af knoglemetastaser i disse studier. En samlet analyse af de tre studier viste ingen signifikant effekt af behandlingen (RR 0,82 (0,66-1,01);  $p=0,07$ ). De tre studier har meget forskellige resultater, og ved en analyse for heterogenitet fandtes denne signifikant, hvilket betyder at den samlede analyse er meget usikker. Imidlertid har den amerikanske brystkræft-gruppe National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) netop afsluttet inklusionen i et studie af 2400 kvinder med tidlig brystkræft. Resultaterne fra dette studie vil sandsynligvis endeligt afklare spørgsmålet om, hvorvidt bisfosfonater har en plads i den adjuverende behandling af tidlig brystkræft.

# 3 Bivirkninger

Ved gennemgang af de publicerede studier fandtes toksicitetsdata i 19 af 21 studier. Imidlertid var data ofte sparsomme. Generelt er der kun rapporteret beskedne bivirkninger, med feber og asymptomatisk hypokalcæmi som de hyppigste fund ved intravenøs pamidronatbehandling, og lette gastrointestinale gener ved peroral clodronatbehandling. Ved behandling med zoledronsyre uden tillæg af calcium og D-vitamin fandtes ligeledes en øget forekomst af mild hypokalcæmi sammenlignet med placebo-behandlede patienter (39% versus 7%), mens der i de studier, hvor der blev givet et tillæg af calcium og D-vitamin, ikke fandtes tegn

på hypokalcæmi. Det blev desuden observeret at højere doser af zoledronsyre og kortere infusionstid medførte en større risiko for påvirkning af nyrefunktionen, mens denne risiko var beskeden når zoledronsyre blev anvendt i doser på 4 mg givet over 15 minutter. Ved brug af intravenøs ibandronat fandtes ingen påvirkning af nyrefunktionen, hvorimod der ved peroral ibandronat blev fundet en let øget forekomst af gastrointestinale gener sammenlignet med placebo. Endelig nævner forfatterne de nylige rapporter om forekomsten af osteonekrose i kæberne i relation til bisfosfonatbehandling (15-17), som en mulig bivirkning, hvis omfang det endnu ikke er muligt at bedømme.

## 4 Konklusion

Forfatternes konklusion er, at der foreligger evidens for, at behandling med bisfosfonater effektivt reducerer antallet af skeletrelaterede komplikationer og forlænger tiden til at næste komplikation opstår hos kvinder med brystkræft og erkendte knoglemetastaser. Derimod er der ikke holdepunkter for, at behandlingen har nogen effekt hos kvinder med dissemineret brystkræft uden knoglemetastaser. Ligeledes er der ikke nogen sikker effekt af bisfosfonatbehandling som adjuverende behandling hos kvinder med tidlig brystkræft. Denne konklusion bygger på randomiserede kliniske studier af høj kvalitet og synes derfor berettiget.

På baggrund af dette review må brugen af bisfosfonater i behandlingen af kvinder med knoglemetastaser fra brystkræft således anses for at være velbegrundet og indiceret.

## 5 Diskussion

Der står imidlertid en række spørgsmål tilbage i forbindelse med brugen af bisfosfonater. Forfatterne fremhæver, at det forsat er et åbent spørgsmål, om der er indikation for en adjuverende brug af bisfosfonater. Derudover er der manglende viden om, hvornår behandlingen optimalt startes, hvor længe man skal forsætte behandlingen og hvorvidt man skal forsætte bisfosfonatbehandling selv om kræftsygdommen progredierer i knoglerne. Endvidere hvorvidt bisfosfonater skal anvendes sammen med arometasehæmmere og/eller i forbindelse med behandling med monoklonale antistoffer i behandling af tidlig brystkræft.

Det kan tilføjes, at der også mangler viden om eventuelle bivirkninger ved langtidsbehandling med bisfosfonater, og det er uafklaret, i hvilket omfang patienterne også skal påbegynde behandling med kalktilskud og D-vitamin.

Skal disse spørgsmål belyses, er det forfatterens konklusion, at der er brug for en mere systematisk og ensartet rapportering af effekten af bisfosfonatbehandlingen i kommende kliniske studier. Denne problematik fremgår i det aktuelle review, ved de betydelige forskelle hvorpå effekten af behandlingen er opgjort i de foreliggende studier.

I forhold til en egentlig Medicinsk Teknologivurdering (18), foretages der i et Cochrane-review udelukkende en gennemgang af kliniske data med henblik på at belyse effekten af en given behandling – i dette tilfælde på forekomsten af skeletrelaterede komplikationer. Derimod indgår der ikke nogen vurdering af de økonomiske konsekvenser af at indføre en behandling med bisfosfonater. Behandlingen er, som anført i reviewet, ikke forbundet med betydende bivirkninger og selve administrationen af medicinen er uproblematisk. Behandlingen med bisfosfonater bruges allerede på mange onkologiske og hæmatologiske afdelinger i Danmark, blandt andet til behandling af malign hyperkalcæmi. Da behandlingstiden ved brug af intravenøs behandling er kort, vil man på de fleste afdelinger kunne tage behandlingen i brug med tilførsel af mindre personaleressourcer.

## Referencer

1

Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. The Cochrane Database of systematic reviews 2005, Issue 3. Ar.No.: CD003474.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub2.

2

Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from major cancers in the European Union, including acceding countries, in 2004. *Cancer* 2004 Dec 15; 101(12):2843-2850.

3

Storm HH, Engholm G. Relativ overlevelse for danske kræftpatienter 1981 til 1997 og fulgt til år 2001 – en status. *Ugeskr Læger* 2002; 164:2855-2864.

4

Kamby C, Sengelov L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. *Breast Cancer Res Treat.* 1997 Sep; 45(2):181-192.

5

Porter GJ, Evans AJ, Pinder SE, James JJ, Cornford EC, Burrell HC, Chan SY, Cheung KL, Robertson JF. Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade. *Clin Radiol* 2004 Dec; 59(12):1094-1098.

6

Domchek SM, Younger J, Finkelstein DM, Seiden MV. Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000 Jul 15; 89(2):363-368.

7

Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997 Oct 15; 80(8 Suppl):1588-1594.

8

Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997 Jan; 69(1-2):1-18.

9

Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of Metastatic Bone Pain: Single Fraction versus Multifraction Radiotherapy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD004721. DOI: 10.1002/14651858.CD004721.

10

Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42(5-6):620-633.

11

Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol* 2004 May-Jun; 2(3):205-13; discussion 213-214, 216-217, 219-220.

12

Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005 Jan 27; 352(4):373-379.

13

Rosen L, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelsaedt J, Hussain M, Coleman R, Reitsma D, Chen B-L, Seaman J. 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 carcinoma. *Cancer* 2003; 98(8):1735-1744.

14

Diel IJ, Marschner N, Kindler M, Lange O, Untach M, Hurtz H-J, Breitbach G-P, Richter B. Continual oral versus intravenous interval therapy with bisphosphonates in patients with breast cancer and bone metastases. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999, abstract 488.

15

Carter G, Goss AN, Doecker C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005 Apr 18; 182(8):413-415.

16

Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005 Feb; 34(2):120-123.

17

Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005 Jul 1; 104(1):83-93.

18

Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering. Medicinsk Teknologivurdering. Hvorfor? Hvad? Hvornår? Hvordan?