

POLITIKERSPØRGSMAÅL

Spørgsmål nr.: 153-16

Dato: 6. oktober 2016

Stillet af: Annie Hagel (Ø)

Besvarelse udsendt den: 26. oktober 2016

Spørgsmål:

Jeg har fået en henvendelse fra en borger, som henviser til rekommandationer på www.dbcg.dk, hvor det blandt andet hedder

"Bisfosfonat bør tilbydes postmenopausale patienter der ikke indgår i lavrisikogruppen"

"Bisfosfonat bør når den er indiceret starte samtidig med den adjuverende behandling."

Kap. 6.5, side 1 og 2.

http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap%206%20Medicinsk%20behandling%20-%20januar_2016.pdf

Hun spørger, hvornår ovenstående implementeres på hovedstadsregionens hospitaler.

1. Skal hospitalerne følge DBCGs anbefalinger?
2. Hvis, hvornår skal denne behandling være implementeret efter anbefalingen DBCG (i dette tilfælde 29.02.16) er fastsat?

Svar:

Administrationen har været i dialog med de hospitaler i Region Hovedstaden, som tilbyder adjuverende behandling efter operation for brystkræft; henholdsvis Nordsjællands Hospital, Herlev og Gentofte Hospital, Rigshospitalet og Bornholms Hospital.

Nordsjællands Hospital og Herlev & Gentofte Hospital har implementeret DBCG's anbefaling, og tilbyder de nævnte patientgrupper adjuverende bisfosfonat-behandling. På Rigshospitalet og Bornholms Hospital er hospitalerne i gang med implementeringen.

Hospitalerne er ikke direkte forpligtede til at følge de Danske Multidisciplinære Cancer Grupper, som fx DBCGs' anbefalinger, hvorfor der ikke er noget krav om implementeringen. Dog følger hospitalerne almindeligvis selskabernes anbefalinger. Klinikere fra regionens hospitaler har ofte været med til at udarbejde anbefalingerne, hvilket ligeledes gælder den anførte DBCG anbefaling.

6.5 Bisfosfonat

6.5.1 Resume af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre patienter med brystkræft tilbud om en optimal systemisk behandling.

Metode

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

Rekommandationer

- Bisfosfonat bør tilbydes til præmenopausale patienter, der starter ovariel suppression.
- Bisfosfonat bør tilbydes postmenopausale patienter der ikke indgår i lavrisikogruppen.
- Det anbefalede bisfosfonat regime er 4 mg zoledronsyre iv. hver 6 måned.
- Bisfosfonat bør når den er indiceret starte samtidig med den adjuverende behandling.
- Bisfosfonat bør gives i ca. 4 år medmindre frakturrisikoen indicerer en længere varighed.

6.5.2 Ansvarlig

Dette afsnit er udarbejdet af DBCG's medicinske udvalg.

6.5.3 Baggrund

Bisfosfonater har i en årerække været registeret og anvendt til behandling og forebyggelse af osteoporose og til forebyggelse af skelet relaterede hændelser i forbindelse med knoglemetastaser hos patienter med ossøse metastaser og myelomatose (1). Effekten af bisfosfonater på risikoen for behandlingsinduceret knogletab, knoglefrakturer, sygdomsfri overlevelse, knoglemetastasefri overlevelse og total overlevelse er også hos patienter med operabel brystkræft undersøgt i randomiserede fase 3 forsøg (2).

Hos patienter med brystkræft kan behandlingen influere på knoglemassen. Der ikke vist en direkte toksisk effekt af kemoterapi på knoglerne, men en indirekte effekt kan formentlig ses som følge af ovariel insufficiens hos præmenopausale kvinder og meget høje doser af steroider (3, 4). Tamoxifen inducerer et tab i knoglemassen hos præmenopausale kvinder, men den kliniske betydning er uafklaret (5). Hos postmenopausale kvinder forebygger tamoxifen tab af knoglemassen og reducerer risikoen for knoglefrakturer (6, 7) og aromatase inhibitorer øger sammenlignet med tamoxifen frakturraten med 40% (9). Ved sammenligning med placebo så øger aromatasehæmmere dog ikke frakturraten (9).

- **Bisfosfonat bør tilbydes til præmenopausale patienter, der starter ovariel suppression.**
- **Bisfosfonat bør tilbydes postmenopausale patienter der ikke indgår i lavrisikogruppen.**

EBCTCG har i 2015 publiceret en individuel patient data meta-analyse omfattende 18.776 kvinder der har deltaget i 26 randomiserede forsøg med adjuverende bisfosfonat (10).

Hovedparten af patienterne deltog i forsøg der evaluerede enten oral clodronat 1600 mg dagligt eller intravenøs zoledronsyre 4 mg hver 6. måned eller hyppigere. Overordnet reducerede behandling med bisfosfonat risikoen for første recidiv i knogler (17% proportional reduktion; $2p=0,004$), men havde kun minimal indflydelse på recidivraten (6% proportional reduktion; $2p=0,08$) og risikoen for død af brystkræft (9% proportional reduktion; $2p=0,04$). Hos postmenopausale kvinder var effekten betydelig mere udtalt ikke kun på risikoen for 1. recidiv i knogler (28% proportional reduktion; $2p<0,001$), men også på recidivraten (14% proportional reduktion; $2p=0,002$) og risikoen for død af brystkræft (18% proportional reduktion; $2p=0,002$).

Hos postmenopausale kvinder var effekten af bisfosfonat ikke væsentlig forskellig som følge af østrogen receptor status, lymfeknudestatus, tumorens malignitetsgrad eller om patienten modtog kemoterapi. Med undtagelse af kvinder der som led i behandlingen fik ovariel suppression kun der ikke blandt præmenopausale kvinder ikke udpeges subgrupper der havde en mere udtalt effekt af bisfosfonat. Der blev i DBCG 89D ikke påvist en gavnlig effekt af oral pamindronat og data fra de patienter der deltog i DBCG 89D indgår i EBCTCG meta-analysen (11).

- **Det anbefalede bisfosfonat regime er 4 mg zoledronsyre iv. hver 6 måned.**

Den rutinemæssige brug af bisfosfonat bør afspejle at hovedparten af patienterne der er medtaget i EBCTCG meta-analysen har deltaget i forsøg der evaluerede intravenøs zoledronsyre 4 mg hver 6. måned eller hyppigere. I meta-analysen var effekten af daglig behandling clodronat kapsler ikke ringere end for zoledronsyre og clodronat kan derfor overvejes hvis intravenøs behandling ikke er gennemførlig. Der er ikke en tilstrækkelig evidens for brug af pamidronat, ibandronat, alendronat, risendronat eller etidronat.

- **Bisfosfonat bør når den er indiceret starte samtidig med den adjuverende behandling.**

Behandling med bisfosfonat er i de gennemførte forsøg givet samtidigt med anden adjuverende systemisk behandling og der er ikke noget der tyder på at effekten forbedres såfremt starten af behandlingen udskydes.

- **Bisfosfonat bør gives i ca. 4 år medmindre frakturrisikoen indikerer en længere varighed.**

Effekten af bisfosfonat synes at indsætte tidligt, men der er kun tilstrækkelige data for randomiserede forsøg med en behandlingsvarighed på 3 til 5 år. Den anbefalede varighed af behandlingen er derfor ca. 4 år.

Generelt anbefales postmenopausale kvinder daglig indtagelse af 1000 mg kalk og 1000-2000 IU vitamin D. Forsigtighed bør udvises ved administration af zoledronsyre hos patienter med reduceret nyrefunktion og forhøjet ioniseret kalcium. Ved behandling med bisfosfonat bør denne også tage hensyn til behandling af en evt. samtidig osteoporose.

Referencer

1. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii124-iii137.
2. Hadji P, Coleman RE, Wilson C et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: Consensus guidance for clinical practice from a European Panel. Ann Oncol 2015-online.

3. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, Sarna S, Elomaa I. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1341-1347.
4. Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I, Makela P, Valimaki M, Blomqvist C. Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. *Eur J Cancer* 2001;37(18):2373-2378.
5. Sverrisdottir A, Fornander T, Jacobsson H, von SE, Rutqvist LE. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3694-3699.
6. Kristensen B, Ejlertsen B, Dalgaard P et al. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol* 1994;12(5):992-997.
7. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652-1662.
8. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):766-776.
9. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383(9922):1041-1048.
10. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015.
11. Kristensen B, Ejlertsen B, Mouridsen HT et al. Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47(4):740-746.