

Aanbeveling LKI Cel Supportieve Zorg **Bisfosfonaten (BP) v1.0***

Bisfosfonaten zijn krachtige inhibitoren van de osteoclastische botresorptie en worden gebruikt in de behandeling zowel van osteoporose als van botmetastasering bij verschillende types van kanker (borst, prostaat, multipel myeloom, long, andere).

Aanbeveling voor gebruik van bisfosfonaten

Als voornaamste bron werden recente richtlijnen voor het gebruik van bisfosfonaten in solide tumoren:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.ResultsPanel.Pubmed.DefaultReportPanel.Pubmed.RVDocSum>

en in multipel myeloom gebruikt:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515569?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.ResultsPanel.Pubmed.DefaultReportPanel.Pubmed.RVDocSum>

Doel van therapie met bisfosfonaten

- Behandeling van hypercalcemie ten gevolge van maligniteit (HCM)
- Voorkomen, verminderen en vertragen van (“*skeetaal-gerelateerde*”) verwickelingen* door botmetastasen (SREs)
- Behandeling van botpijn door botmetastasen
- [Preventieve behandeling van osteopenie of osteoporose ten gevolge van een chemotherapie of een hormoononderdrukkende therapie (CTIBL, *cancer treatment induced bone loss*): geen terugbetaling in België]
- [Behandeling van ziekte van Paget]
- [Behandeling van postmenopauzale osteoporose]
- [Behandeling en preventie van osteoporose geïnduceerd door glucocorticosteroiden]

*: skeetaal-gerelateerde verwickelingen of SREs zijn: botfracturen, radiotherapie of chirurgie op bot, HCM, ruggenmergcompressie.

Algemene aanbevelingen

- Botmarkers worden nog niet routinematig aangewend bij het opstarten, aanpassen of stopzetten van een behandeling met BP
- Timing van opstarten met een BP behandeling bij een gemetastaseerde kanker: zo snel mogelijk na ontdekken van botmetastasen, zelfs indien asymptomatisch
- Er zijn geen specifieke beperkingen wat betreft het gebruik van BP bij oudere patiënten
- BP zijn gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap
- Het voordeel van een BP behandeling (zoledronaat, ibandronaat) werd aangetoond voor een behandeling van twee jaar. Het verder zetten van de BP behandeling na twee jaar dient op individuele basis bekeken te worden, rekening houdend met risico's van verder zetten (toenemend risico op kaakosteonecrose) of stopzetten (toename skeletal related events)
- Een BP behandeling dient niet te worden onderbroken als er SREs ontstaan. Het risico op nieuwe (bijkomende) SREs is verlaagd wanneer BP wordt gecontinueerd
- BP worden niet gebruikt voor de preventie van botmetastasen bij niet botgemetastaseerde kankerpatiënten
- De nierfunctie dient steeds gecontroleerd te worden omdat BP zelden nefropathie kunnen veroorzaken (cf. infra)
- Vooraleer te starten met BP therapie is een tandheelkundig nazicht aangewezen (cf. infra)

* cel supportieve zorg m.m.v. K. Nackaerts, H. Wildiers

Specifieke aanbevelingen (de in het vet vermelde bisfosfonaten staan op het UZ Leuven formularium, editie mei 2009; wijzigingen in het formularium vallen buiten de verantwoordelijkheid van de cel van het LKI)

- Borstkanker
 - Oraal clodronaat; oraal of *i.v. ibandronaat*; *i.v. pamidronaat*; *i.v. zoledronaat*
 - Voor borstkankerpatiënten met botmetastasen
 - Voorkeur voor I.V. toediening van BP. Voordelen: geen absorptieproblemen; gemakkelijk toe te dienen; compliantie
 - Orale BP worden best overwogen bij patiënten die niet frequent naar het ziekenhuis (kunnen) komen of IV toediening niet verkiezen (bv wanneer er nevenwerkingen zijn met IV toediening)
 - **Zoledronaat, ibandronaat en pamidronaat** worden aanbevolen en zijn terugbetaald
- Prostaatkanker
 - **Zoledronaat** is keuze BP voor botgemetastaseerde prostaatkanker
 - Vroegtijdig opstarten (voor het optreden van botpijn) is aan te bevelen
- Longkanker
 - Opstarten met BP behandeling na diagnose van botmetastasen (NSCLC en SCLC)
 - BP behandeling verder zetten zolang mogelijk, indien goed verdragen en in functie van evolutie PS status
 - **Zoledronaat** is keuze BP
- Renaalcelcarcinoom en andere solide tumoren
 - Studies naar SREs enkel met zoledronaat
 - **Zoledronaat** is keuze BP
 - Therapie met BP enkel zo verwachte overleving het toelaat
- Multipel myeloom
 - Bij aanwezigheid van osteolytische botdestructie, pathologische wervelindeuking(en) en osteopenie
 - Bij afwezigheid van meetbare botaantasting maar noodzaak tot opstarten van antitumorale therapie in eerste lijn
 - bij hypercalcemie
 - Geen BP bij patiënten met MGUS, solitair plasmocytoom, “smoldering (asymptomatisch)” myeloma
 - Aanbevolen worden: **pamidronaat i.v., zoledronaat i.v.**, clodronaat po of i.v.
 - Duur BP behandeling maximum twee jaar; nadien enkel verder volgens het oordeel van de behandelende arts
- Preventie van CTIBL
 - Patiënten met osteopenie ten gevolge van chemotherapie of een hormoononderdrukkende therapie (aromatase inhibitoren) komen eventueel in aanmerking voor een preventieve behandeling met BP, maar momenteel is er geen terugbetaling in België
 - Patiënten met osteoporose ten gevolge van chemotherapie of een hormoononderdrukkende therapie (aromatase inhibitoren) komen in aanmerking voor een behandeling met een oraal BP. Intraveneuze BP momenteel niet terugbetaald, tenzij Aclasta jaarlijks bij intolerantie perorale BP

Voorzorgsmaatregelen en nevenwerkingen

- Infuusduur:
 - 15 min voor **zoledronaat; ibandronaat**
 - 120 min voor **pamidronaat**
- Orale inname:
 - Nuchter \geq 1-2 uur voor BP inname, en \geq 1 uur na BP inname
 - Zittende positie (gedurende 1 uur na inname van ibandronaat)
 - Cave compliantie: patiënten educatie

- Tijdelijke acute reacties:
 - Koorts, pijn aan insteekplaats, bot- en spierpijn
 - Bij 15%-30% van de patiënten, meest uitgesproken na het eerste infuus
 - Geen reden om de BP behandeling stop te zetten
- Nierfunctie:
 - Voldoende hydratatie van patiënt gewenst
 - Nazicht van serum creatinine (maandelijks), voor het infuus wordt gestart
 - Aanpassen van infuusduur (*pamidronaat*, *ibandronaat*) en dosis (*zoledronaat*, *clodronaat*) van BP – volgens de bijsluiter – bij matige (CrCl 30-60 ml/min) nierinsufficiëntie
 - Bij nierfunctie deterioratie tijdens BP behandeling: stop i.v. BP en herstart pas zodra nierfunctie is gerecupereerd tot binnen 10% van de baseline waarde
 - *Zoledronaat* en ook *pamidronaat* zijn tegenaangewezen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl <30 ml/min), *clodronaat* is tegenaangewezen bij CrCl < 10 ml/min
 - Om het risico op nierfunctievermindering te reduceren worden BP best niet op dezelfde dag toegediend als potentieel nefrotoxische medicaties zoals cisplatine, NSAIDs, aminoglycosiden.
- Maagdarm nevenwerkingen:
 - Maagirritatie, diarree, (zelden) maagulcera
 - Meest bij orale BP
- Osteonecrose van de kaak (zie ook http://wiki/download/attachments/32834867/Kaakbeenecrose_Richtlijnen_UZ.pdf?version=1&modificationDate=1263561792590):
 - Frequentie:

0.83% (review studie over n=4000 BP patiënten, MD Anderson Cancer Center, USA)
Meest na inname van (krachtige) N-BP (*zoledronaat* > *pamidronaat*).
Meest bij borstkanker en multipel myeloom patiënten.
Belangrijkste risicofactor is tandextractie tijdens BP therapie. Andere risicofactoren: chemotherapie, radiotherapie, glucocorticosteroiden, thalidomide, lange duur van BP toediening, diabetes/periodontitis.
Bij patiënten behandeld met BP voor osteoporose is het risico op ONJ veel lager tot afwezig (0,01-0,001%).
 - Preventie:

Voor de start van een N-BP behandeling is een tandheelkundig onderzoek, en, zo nodig, een aangepaste behandeling vereist.
Een goede mondhygiëne is noodzakelijk.
Tijdens langdurige BP behandeling: 6-maandelijks tanden nazicht; tandheelkundige proberingen te vermijden.
Goed individueel afwegen of verder zetten na 2 jaar BP therapie nog nodig is.
 - Behandeling: conservatief, lage kans op genezing
- Hypocalcemie:
 - Geven van calcium (500-1000 mg/d) en vitamine D3 (400 IU/d) supplement bij de start van de BP behandeling (tenzij hypercalcemie risico).
 - Na lange termijn optreden van subtrochanterische femur fracturen: zeer laag risico bij osteoporose, zelfs bij zeer lang gebruik.

Beschikbare bisfosfonaten

1. Oncologische aandoeningen (op UZ Formularium)

- a. *Zoledronaat* (*Zometa*[®])
 - IV om de 3 à 4 weken 4mg
- b. *Ibandronaat* (*Bondronat*)
 - IV 6mg
- c. *Pamidronaat* (*Pamidronaat* generiek)
 - IV 15mg, 30mg, 90mg

2. Niet-oncologische aandoeningen (**op UZ Formularium**)
 - a. Zoledronaat (Aclasta[®])
 - IV om de 12 maanden 5mg (enkel voor osteoporose terugbetaald)
 - b. Risedronaat (Actonel)
 - PO 5mg en 30mg compr.(M. Paget)
 - PO 35mg compr. wekelijks
 - c. Alendronaat (Fosamax)
 - PO 10mg en 70mg (osteoporose)
 - d. Pamidronaat (Pamidronaat generiek)
 - IV 15mg, 30mg, 90mg (osteoporose)

3. Overige bisfosfonaten (NIET op UZ Leuven Formularium)
 - a. Ibandronaat (Bonviva)
 - PO 150mg (enkel voor osteoporose)
 - IV 3mg
 - b. Clodronaat (Bonefos)
 - PO 800mg
 - IV 300mg
 - c. Etidronaat (Osteodidronel)
 - PO 400mg
 - d. Ibandronaat (Bondronat)
 - PO 50mg
 - IV 2mg
 - e. Tiludronaat (Skelid)
 - PO 200mg
 - f. Alendronaat- colecalciferol (Fosavance)
 - PO 70mg + 2800IE/5600IE

Literatuur:

Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman R, Colomer R, Costa L et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19(3):420-432.

Black D, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; March 24.

Boonen S, Schoenaers J, Bouillon R, Vanderschueren D, Luyten F, Wildiers H et al. Richtlijnen ivm bisfosfonaat-geassocieerde kaakbeen necrose. Intranet UZ Leuven, Patiënt Procedures & Protocollen, Centrum Metabole Botziekten, update 2008.

Coleman RE. Minireview. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer* 2008;98:1736-1740.

De Marinis F, Eberhardt W, Harper P, Masutti Sureda B, Nackaerts K, Soerensen JB, Syrigos K. Bisphosphonate use in lung cancer patients with bone metastases: recommendations of a European expert panel. *J Thor Oncol* 2009;4:1280-1288.

Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-691.

Kohno N. Treatment of breast cancer with bone metastasis: bisphosphonate treatment – current and future. *Int J Clin Oncol* 2008;13:18-23.

Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25:2464-2472.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 1):2-12.

Santini D, Fratto ME, Galluzzo S, Vincenzi B, Tonini G. Are bisphosphonates the suitable drugs for the elderly? *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009;69:83-94.

Wilkinson AN, Viola R, Brundage MD. Managing skeletal related events resulting from bone metastases. *BMJ* 2008;337:1101-1105.

Synthesetabel: Bisfosfonaten (BP)

- BP worden gebruikt bij hypercalcemie ten gevolge van maligniteit
- BP worden gebruikt bij verschillende tumoren met botmetastasen doch niet ter preventie van botmetastasen bij niet botgemetastaseerde tumoren
- De specifieke aanbevelingen voor het gebruik van bepaalde BP bij de verschillende tumoren staan samengevat
- Osteonecrose van de kaak (ONJ) is een gekende doch weinig frequent voorkomende complicatie tijdens het gebruik van (krachtige) BP. Een tandheelkundig nazicht is aangewezen vooraleer te starten met een langdurige BP therapie
- De nierfunctie dient te worden opgevolgd tijdens een BP therapie
- Calcium- en vitamine D3 supplementen zijn meestal nodig tijdens BP therapie