

Bisfosfonater og prostatacancer

Gennemgang af et Cochrane-review

Overlæge Morten Jønler & overlæge Michael Borre

Regionshospitalet Viborg, Organkirurgisk Afdeling,
Urologisk afsnit, og
Århus Universitetshospital, Skejby, Urinvejskirurgisk Afdeling K

På trods af et tiår karakteriseret ved en stadig stigning af antallet af kurativt intenderede behandlinger for klinisk lokaliseret prostatacancer (PC), dør der fortsat flere danske mænd af sygdommen [1]. Sygdommen bliver med tiden hormonrefraktær, og de sidste leveår er typisk præget af metastasesymptomer. Specielt skelettet rammes med smerter, frakturer og medulær kompression til følge. Behandlingen indskrænker sig til medicinsk, radiologisk og kirurgisk palliation.

Bisfosfonaternes (BP) hæmmende virkning på osteoklasternes knoglenedbrydende funktion har gennem årtier været anvendt ved blandt andet hyperkalcæmi i forbindelse med maligne sygdomme. BP anvendes herhjemme i stigende grad til at palliere PC-patienter med knoglemetastaser, samtidig med at stadig flere patienter uden knoglemetastaser efterspørger BP i håb om at forhale eller helt undgå udviklingen af metastaser til skelettet. Behandlingen kræver ud over hyppige blodprøvetagninger også typisk hospitalsindlæggelse med få ugers intervaller på grund af intravenøs administration.

Cochrane-metaanalyse

I Cochrane Library er der i efteråret 2006 blevet publiceret en metaanalyse af effekten og eventuelle bivirkninger af BP-behandling hos PC-patienter med knoglemetastaser [2]. Formålet med Cochrane-analysen var at give en systematisk gennemgang af den eksisterende evidens fra randomiserede, kontrollerede undersøgelser af behandlingseffekt på metastasesymptomer, bivirkninger og procedurens effekt på livskvalitet.

Publicerede, randomiserede og kontrollerede undersøgelser omhandlende BP-behandling af PC-patienter med knoglemetastaser versus ingen BP-behandling indgik i metaanalysen. I alt 23 artikler blev bedømt som værende potentielt relevante, og de blev herefter alle gennemgået med et *review* af enten et abstrakt eller den komplette tekst. Blandt disse udvalgte de ti undersøgelser (med i alt 1.955 patienter), som endeligt opfyldte inklusionskriterierne med vægt på følgende nøglekriterier: 1) studiedesign: randomisering, blinding, kvalitetsscore, antal behandlingsarme, primære og sekundære slutpunkter, smertebedømmelse og definitioner på smerterespons, 2) deltagere: in- og eksklusionskriterier, antal patienter

og antallet af udgåede patienter, 3) behandling: type, dosering, administrationsvej og varighed og eventuelle sideløbende behandlinger og 4) udkomme: smerterespons, forbrug af analgetika, skeletrelaterede hændelser, PC-død, sygdomsprogression, radiologisk og prostata-specifikt antigenrespons, bivirkninger, performancestatus, livskvalitet, forskelle i behandlingsrespons afhængigt af BP-type (clodronat i syv studier og zoledronsyre, pamidronat og etidronat i et studie hver), dosering og administrationsvej.

Antallet af patienter med smerterespons blev i dette *review* valgt som primære mål.

Resultater

Patientkarakteristik

Medianalderen i den aktivt behandlede gruppe (72 år) var lig medianalderen i kontrolgruppen (71 år).

Andelen af patienter med smerterespons

Data fra fem studier (416 patienter) kunne pooles. Med en *overall* odds-ratio (OR) = 1,54, $p = 0,07$ påvist en trend til fordel for BP frem for placebo i forbindelse med smertelindring.

Andelen af patienter med reduceret forbrug af analgetika

Blandt samme 416 patienter fandtes der ingen statistik signifikant forskel ($p = 0,28$) mellem BP og placebo i andelen med reduceret forbrug af analgetika.

Skeletrelaterede hændelser

I tre studier rapporterede man om skeletrelaterede hændelser i forbindelse med BP-behandling. Skønt der var mindre definitionsforskelle, kunne der foretages kombineret metaanalyse på i alt 1.332 patienter. Med en *overall* OR = 0,79; $p = 0,05$ fandtes en marginal statistisk signifikant forskel til fordel for BP-behandling i forhold til placebo. Dette kunne derimod ikke genfindes ved detailundersøgelse af de enkelte former for skeletrelaterede hændelser: patologisk fraktur ($p = 1,06$), medulær kompression ($p = 0,54$), behov for palliativ strålebehandling af knogler ($p = 0,21$) eller behov for kirurgisk behandling herfor ($p = 0,57$).

Overlevelse, sygdomsprogression og radiologisk respons

I fem studier med i alt 991 patienter kunne overlevelsen sammenlignes. Der fandtes ingen sammenhæng mellem denne og behandling med BP vs. placebo ($p = 0,21$). Tilsvarende resultater fandtes ved undersøgelse af sygdomsprogression (to

Abstract

Bisphosphonates for advanced prostate cancer

Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD

Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Status: New)

Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration.

Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD006250 This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006

Date of Most Recent Substantive Amendment: 15 August 2006

This record should be cited as: Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD006250. DOI: 10.1002/14651858.CD006250.*

Background

Prostate cancer is the most common cancer in men in many Western countries. It is characterized by its propensity for bone metastases which occur in more than 80% of patients with advanced disease. Patients are at risk of complications including pain, hypercalcaemia, bone fracture and spinal cord compression. Hormonal treatment is the mainstay of treatment for these patients but most of them will then become hormone refractory. Bisphosphonates act by inhibiting osteoclast activities and are a potential therapeutic option for metastatic prostate cancer. In addition, they have been shown to reduce pain in patients with bone metastases as a consequence of multiple myeloma. Early uncontrolled studies of bisphosphonates in metastatic prostate cancer patients have shown encouraging results.

Objectives

The objective of this review was to determine the effectiveness of bisphosphonates in relieving pain in patients with bone metastases from prostate cancer.

Search strategy

Studies were identified by electronic search of bibliographic databases including MEDLINE, EMBASE, CancerLit and the Cochrane Controlled Trials Register. Handsearching included Proceedings of American Society of Clinical Oncology and reference lists of all eligible trials identified.

Selection criteria

Randomised controlled studies comparing the effectiveness of bisphosphonates with placebo or open control for pain relief in patients with bone metastases from prostate cancer.

Data collection and analysis

Data were extracted from eligible studies and included study

design, participants, interventions and outcomes. Comparable data were pooled together for meta-analysis with intention-to-treat principle. Outcomes included pain response, analgesic consumption, skeletal events (including pathological fractures, spinal cord compression, bone radiotherapy, bone surgery), prostate cancer death, disease progression, radiological response, prostate specific antigen (PSA) response, adverse events, performance status, quality of life and comparisons between different routes, doses and types of bisphosphonates.

Main results

One thousand nine hundred and fifty-five patients from ten studies were included in this review. The pain response rates were 27.9% and 21.1% for the treatment group and the control group, respectively, with an absolute risk difference of 6.8%. The OR for pain response was 1.54 (95% CI 0.97 to 2.44, $P = 0.07$), showing a trend of improved pain relief in the bisphosphonate group, although this was not statistically significant. The rates for skeletal events were 37.8% and 43.0% for the treatment group and the control group, respectively, with an absolute risk difference of 5.2%. The OR for skeletal events was 0.79 (95% CI 0.62 to 1.00, $P = 0.05$). A significant increase in nausea was observed in patients who received bisphosphonates compared to placebo. No increase in other adverse events was observed. There was no statistically significant difference between the bisphosphonate group and the control group in terms of prostate cancer death, disease progression, radiological response and PSA response. There are insufficient data to guide the choice of bisphosphonates or the dose and the route of administration.

Authors' conclusions

Bisphosphonates should be considered for patients with metastatic prostate cancer for the treatment of refractory bone pain and prevention of skeletal events. More research is needed to guide the choice of bisphosphonates, optimal treatment schedule as well as cost-benefit comparisons. Combining results from different studies is difficult because different tools were used to assess pain, and also, bisphosphonates vary considerably in potency. This review highlights the need for standardisation and co-ordination among researchers in cancer pain studies.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

studier med 538 patienter ($p = 0,21$) og radiologisk respons (to studier med i alt 700 patienter ($p = 0,22$)).

Performancestatus og livskvalitet

Ved hjælp af fire studier med i alt 368 patienter kunne en påviselig effekt af performancestatus ved behandling med BP udelukkes ($p = 19$), mens data vedrørende BP-behandlings betydning for livskvaliteten var for mangelfulde til bedømmelse.

Bivirkninger

I otte studier med ca. 1.000 patienter fandtes kvalme som eneste bivirkning statistisk signifikant hyppigere hos patienter behandlet med BP end i placebogruppen ($p = 0,03$). De øvrige registrerede bivirkninger var fordelt ligeligt i de to grupper: opkastning ($p = 0,22$), anæmi ($p = 0,83$) og renal toksicitet ($p = 0,17$).

Sammenligning af forskelle mellem administrationsveje, dosering og typer af bisfosfonater

Ikke i nogen af studierne foretog man sammenligning af forskellige typer BP. *Saad* fandt ved sammenligning af 4 mg vs. 8 mg zoledronsyre vs. placebo efter 15 måneder en statistisk signifikant forskel på aktiv behandling vs. placebo. Der blev aldrig foretaget en sammenligning af de to doseringer med hensyn til smerterespons og analgetikabehov [3].

Cochrane-analysens konklusion

På grund af blandt andet de ti studiers meget heterogene studiedesign og deraf følgende relativt få sammenlignelige observationer resulterede den samlede analyse i den alt andet end entydige konklusion, at resultaterne tyder på, at behandling med BP måske har en plads i behandling af smerter og skeletrelaterede komplikationer hos patienter med hormonrefraktær metastaserende PC. Samtidig påvist en signifikant øget forekomst af kvalme hos patienter, der blev behandlet med BP.

Helt forventeligt efterlyser forfatterne, at der i forbindelse med fremtidige studier udarbejdes standardmetoder til blandt andet kvantificering og rapportering af smerter. Herudover efterlyses yderligere forskning til evaluering af valg af BP og behandlingsprogram samt bedømmelse af livskvalitet og cost-benefit-forhold ved behandling med BP.

Diskussion

I Cochrane-analysen fandt man blot ti relevante randomiserede undersøgelser, som opfyldte kvalitetskravene. Metaanalysens konklusioner bærer desværre alt for tydeligt præg af de indgåede studiers forskelligartede design, metoder, definitioner, måleinstrumenter, rapportering mv. Flere af delanalyserne kunne således typisk kun med rimelighed udføres på få udvalgte studier medinddragende blot 25-50% af de oprindelige i alt 1.955 patienter.

Herudover skal det pointeres, at man i ingen af studierne

har beskæftiget sig med BP-behandlingens betydning for livskvalitet eller økonomi. Denne utilstrækkelige evidens berettiger således ikke, på trods af ringe risiko for bivirkninger, et systematisk tilbud om behandling med BP ved symptomatisk metastatisk prostatacancer. Som konsekvens heraf kan, men ikke bør disse patienter tilbydes palliativ behandling med BP.

Yderligere har man i Cochrane-analysen ikke undersøgt den relativt sjældne, men alvorlige komplikation i forbindelse med BP-behandling – osteonekrose af kæben. Det er stadig uklart, hvad der er genesen til denne komplikation, og hvor hyppigt den forekommer, men som følge heraf bør alle patienter, der sættes i BP-behandling, screenes før opstart af BP-behandling og også følges prospektivt [4].

Timing af behandling af BP er heller ikke undersøgt i Cochrane-analysen og det kan således ikke ud fra analysen afgøres, hvornår det synes at være klinisk relevant at starte BP, og hvor længe behandlingen skal vare. Skal BP startes, når knoglemetastaser påvises, eller når patienten evt. får symptomer fra disse? Disse betragtninger har ikke bare stor klinisk betydning, men også store samfundsøkonomiske konsekvenser og synes derfor at være yderst relevante. British Association of Urological Surgeons (BAUS) [5] anbefaler på baggrund af et studie, at også asymptomatiske patienter med knoglemetastaser fra PC sættes i behandling med BP [5, 6]. Hvorvidt vi skal adaptere dette synspunkt til danske patienter skal være usagt, men Cochrane-analysen giver ikke noget svar på det.

I flere af de analyserede studier benyttes endemålet skeletrelateret *event* (SRE). Denne brede term dækker mange af de komplikationer, der ses som følge af en metastaserende prostatacancer, men synes at være relativt unuanceret, når man skal opgøre en »beskyttende« behandling som den anførte med BP. Cochrane-analysen må nødvendigvis benytte denne term også i sin analyse af studierne, men det ændrer ikke ved den opfattelse, at SRE som begreb virker konstrueret, meget bredt og unuanceret.

Konklusion

Cochrane-analysen blev foretaget på baggrund af få studier, hvoraf kun et fåtal kunne bidrage til den samlede analyse. Der er således stadig mange uafklarede spørgsmål vedrørende BP-behandling af metastaserende PC, og denne utilstrækkelige evidens berettiger således ikke et systematisk tilbud om palliativ behandling ved symptomatisk metastatisk PC. Som konsekvens heraf kan, men ikke bør disse patienter tilbydes palliativ behandling med BP. Der efterlyses således yderligere evidens på området i form af større standardiserede studier, og man må opfordre til, at flere studier initieres, og flere patienter indgår i disse undersøgelser.

Korrespondance: *Morten Jønler*, Urologisk Afsnit, Organkirurgisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, DK-8800 Viborg. E-mail: jonler@dadlnet.dk

Antaget: 26. marts 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2005; 9. www.sst.dk/informatik og sundhedsdata/ feb 2007.
2. Yuen KK, Shelley M, Sze WM et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD006250. DOI: 10.1002/14651858.CD006205.
3. Saad F, Gleason DM, Murray RA. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68.
4. Ruggiero S, Graulow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncol Prac 2006;2:7-14.
5. Systemic management of metastatic bone disease. Guidelines on treatment. BAUS guideline. www.doctoronline.nhs.uk /feb 2007.
6. Brown JE, Cook RJ, Major P et al. Bone tumour markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumours. J Natl Cancer Inst 2005;97:59-69.

Kronisk iskæmisk hjerteinsufficiens

Revaskularisering bedrer overlevelsen blandt patienter med hibernating myocardium

Kursusreservelæge Paw Chr. Holdgaard, overlæge Søren Steen Nielsen, 1. reservelæge Henrik Wiggers, overlæge Hans Erik Bøtker, professor Torsten Toftgård Nielsen & overlæge Michael Rehling

Århus Universitetshospital, Skejby, Afdelingen for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin og Kardiologisk Afdeling

Resume

Introduktion: Patienter, der lider af iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens, og som har kronisk dysfunktionel iskæmisk myokardium (*hibernating myocardium*, HIB), kan have gavn af revaskulariserende behandling. HIB kan identificeres med nuklearmedicinske metoder. Formålet er at beskrive de nuklearmedicinske fund hos patienter, der var henvist til vurdering af HIB og sammenholde fundene med langtidsoverlevelsen i relation til den valgte behandlingsstrategi.

Materialer og metoder: I løbet af en toårsperiode blev 51 patienter henvist til undersøgelse for HIB. Hjertets gennemblødning og glukoseoptagelse blev vurderet med ^{99m}Tc -sestamibi *single photon emission computed tomography* (SPECT) og ^{18}F -fluorodeoxyglukose (^{18}F -FDG) gammakamera-positronemissionstomografi (PET). Områder med HIB blev defineret ved at have nedsat gennemblødning, men bevaret FDG-optagelse. Journaler, dødsattester og Det Centrale Personregister blev gennemgået retrospektivt.

Resultater: Der indgik 50 patienter i undersøgelsen. Blandt patienter med HIB var overlevelsen signifikant bedre hos de revaskulariserede end hos de medicinsk behandlede patienter (etårsmortalitet: 6% vs. 33%, $p = 0,004$). Patienter, der havde HIB og ikke blev revaskulariserede, havde en øget risiko for pludselig død (fem ud af 15 patienter vs. ingen ud af 35 patienter $p = 0,003$).

Konklusion: Trods anvendelse af en simplificeret metode fandt vi samme overdødelighed hos medicinsk behandlede patienter, der havde HIB, som i tidligere studier. Denne og alle tidligere undersøgelser er retrospektive med risiko for selektionsbias. Prospektive studier er på vej. Kombineret Sestamibi SPECT og FDG PET kan

anvendes i vurderingen af hjertesvigtspatienter mhp. revaskularisering.

Mellem 50.000 og 100.000 danskere lider af hjerteinsufficiens. Hos ca. 60% er ætiologien iskæmisk hjertesygdom [1]. Hjerteinsufficiens er kendetegnet ved nedsat funktionsniveau, forringet livskvalitet og betydelig reduceret restlevetid. Det er veldokumenteret, at prognosen afhænger af graden af reduktion i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (EF) [2, 3]. EF er dog ikke altid irreversibelt nedsat, idet hjertemuskel kan bedre pumpefunktionen efter et revaskulariserende indgreb. Det skyldes, at dysfunktionel områder i hjertet hos nogle patienter er reversibelt dysfunktionel, dvs. at den kontraktile funktion forbedres, når gennemblødningen normaliseres efter perkutan koronar intervention (PCI) eller koronar bypasskirurgi (CABG) [4]. Disse områder benævnes *hibernating myocardium* (HIB) (myokardium i dvale) [5] og er karakteriseret ved nedsat blodforsyning og ændret metabolisme i form af overvejende forbrænding af glukose mod frie fede syrer i normalt myokardium [6].

HIB er således karakteriseret ved, at der er nedsat perfusion og relativt øget glukoseoptagelse. Dette kan visualiseres med nuklearmedicinske teknikker [7, 8]. Øget optag af glukose undersøges ved positronemissionstomografi (PET) med ^{18}F -fluorodeoxyglukose (^{18}F -FDG); perfusionen kan undersøges med såvel PET som *single photon emission computed tomography* (SPECT) (Figur 1).

Formålet med dette arbejde var at foretage klinisk opfølgning af patienter, der var blevet undersøgt for HIB i en toårig periode. Vores primære hypotese var, at patienter med HIB har mere gavn af revaskularisering end af medicinsk behandling.

Materiale og metoder

I perioden fra den 1. september 2001 til den 1. september 2003