

Knochenmetastasen

skelettale Ereignisse/Komplikationen

- Neue skelettale Ereignisse treten durchschnittlich alle 3-4 Monate auf

Hyperkalzaemie

Strahlentherapie

Knochenschmerz

Spinale
Kompression

Operationen

Frakturen

Behandlungsmöglichkeiten beim ossär metastasierten Mammakarzinom

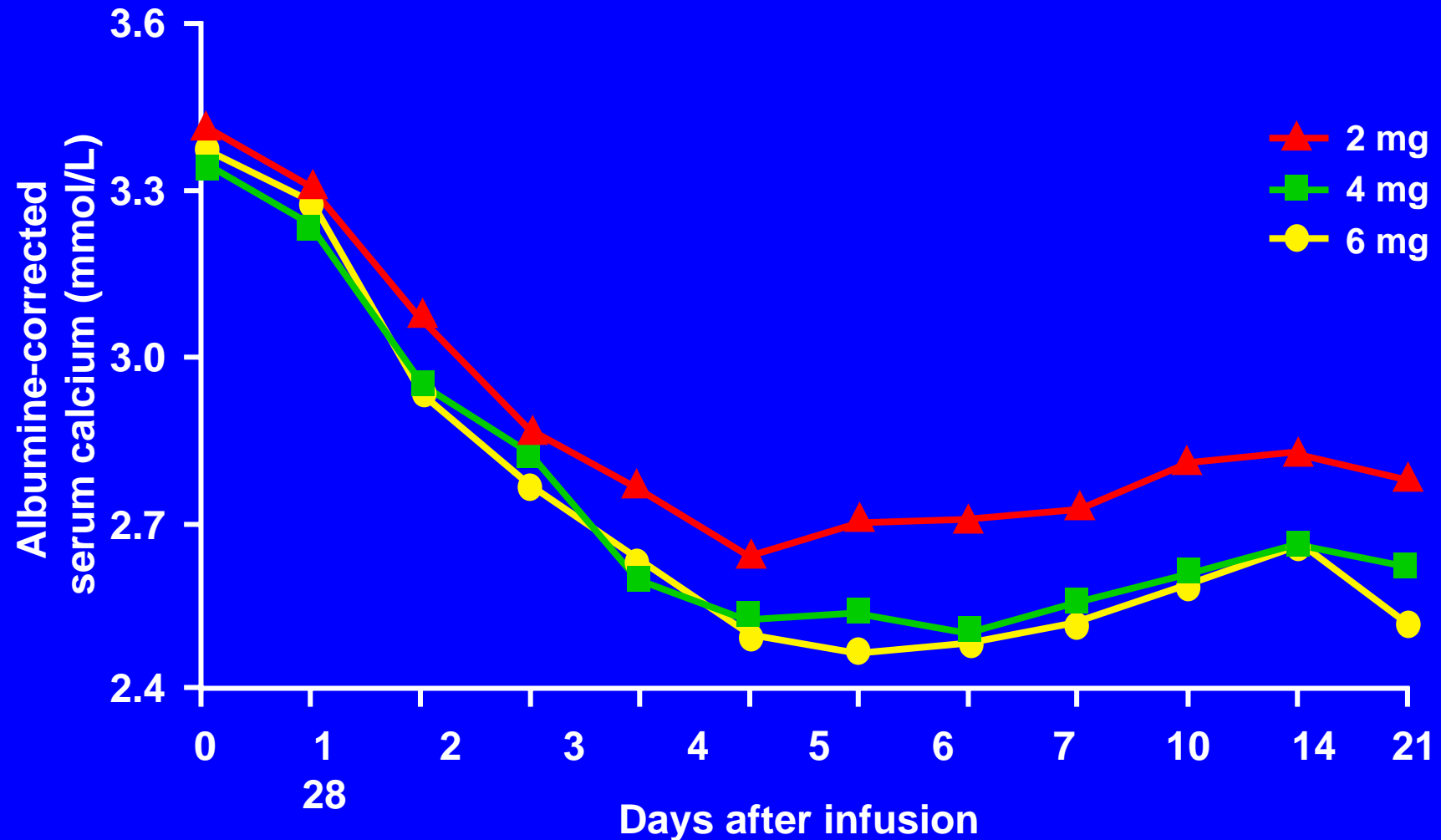
- **Lokale Optionen:**

- Strahlentherapie
- Operative Massnahmen

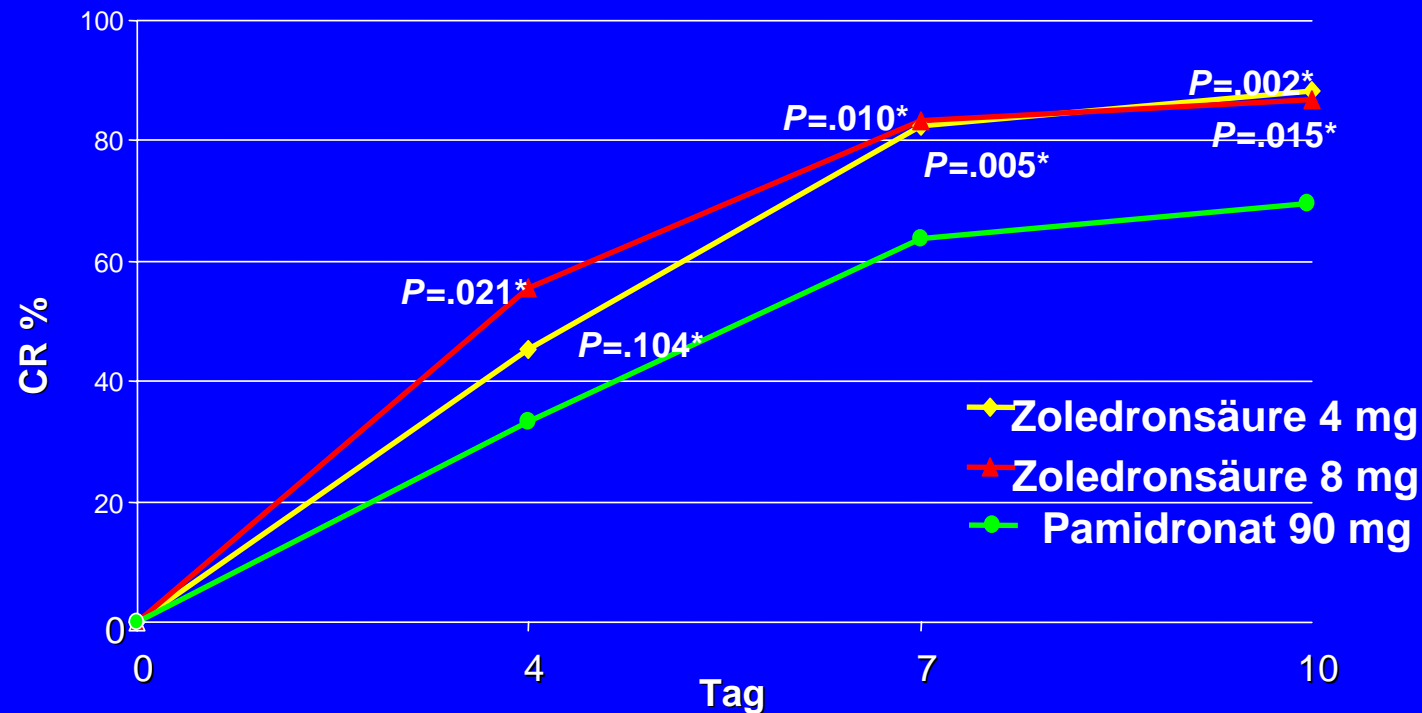
- **Systemische Optionen:**

- Chemotherapie
- Endokrine Therapie
- Antikörper
- **Bisphosphonate**

Normalisierung der Kalziumwerte durch Ibandronat

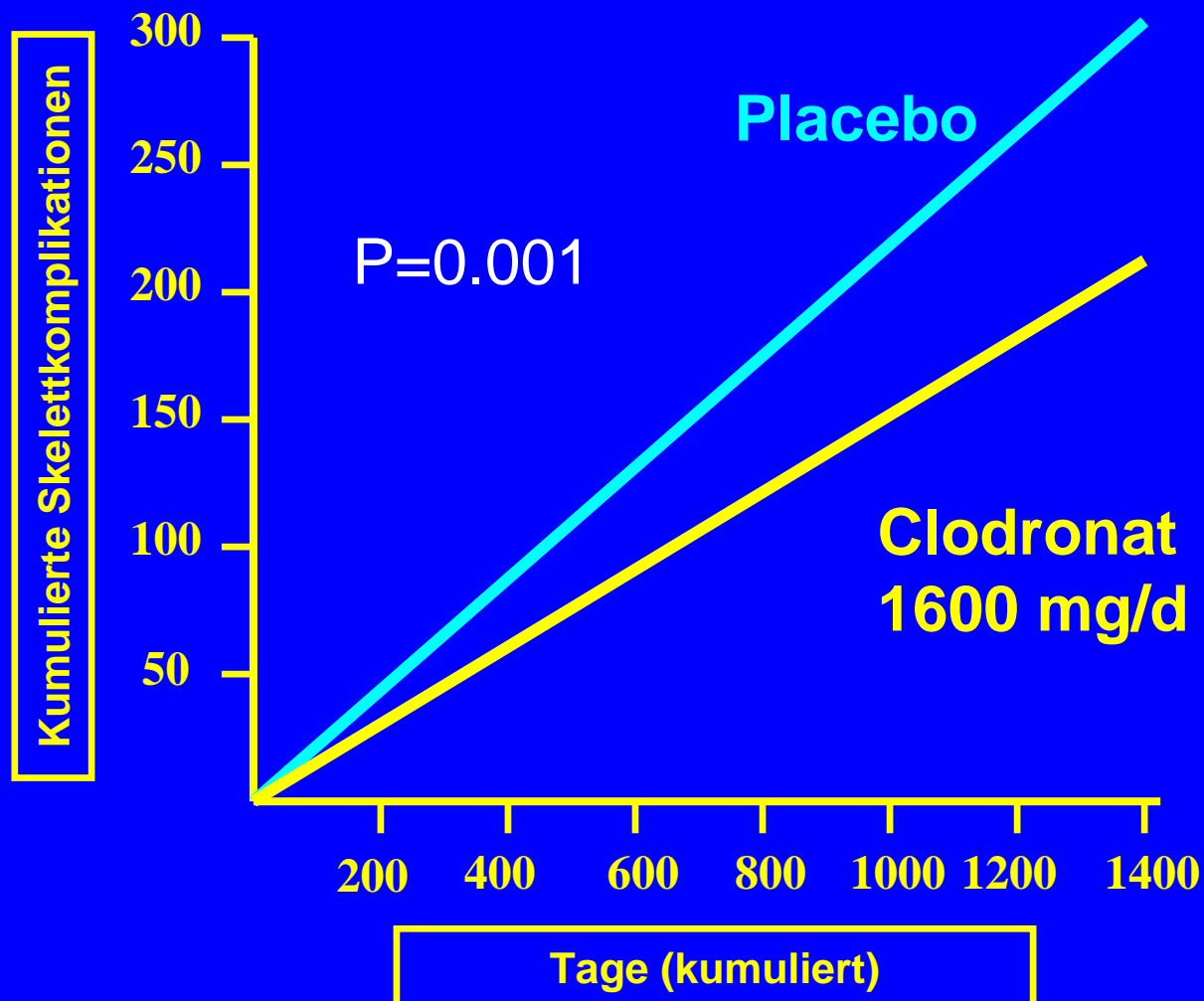


Zoledronat bei der tumor-induzierten Hyperkalzämie (TIH): (Ansprechrate = CR in %)

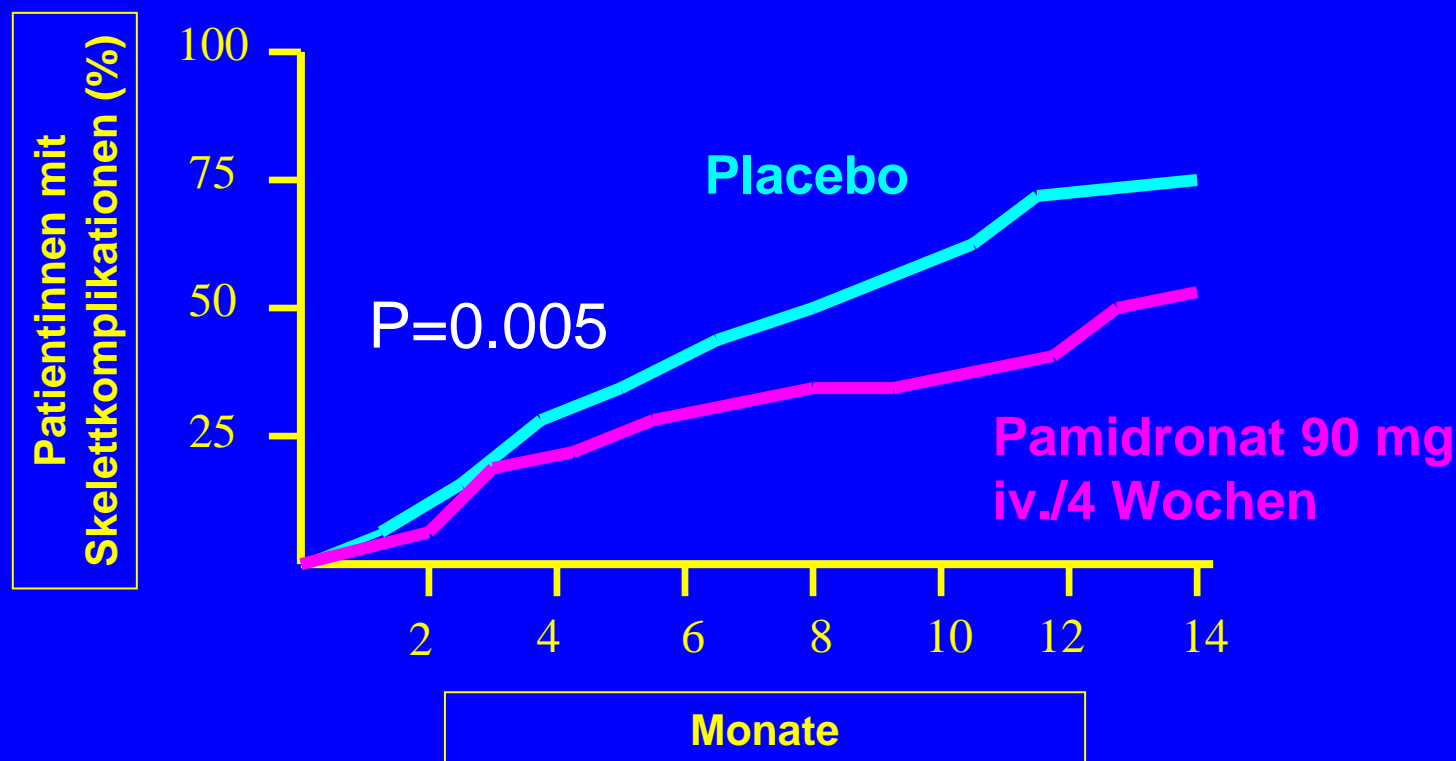


* statistisch signifikant vs Pamidronat.

Clodronat und die Reduktion skelettaler Komplikationen

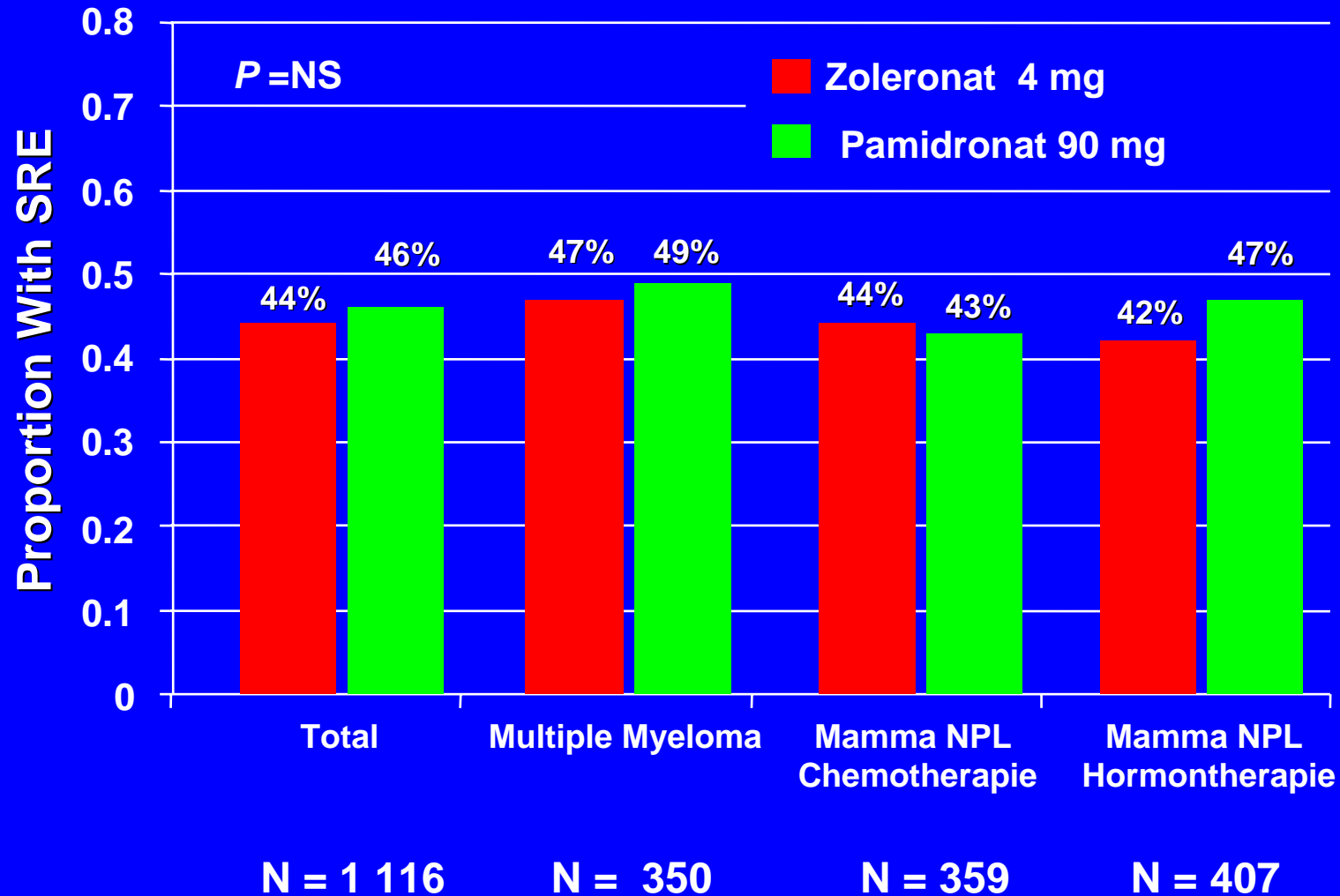


Pamidronat und die Reduktion skelettaler Komplikationen



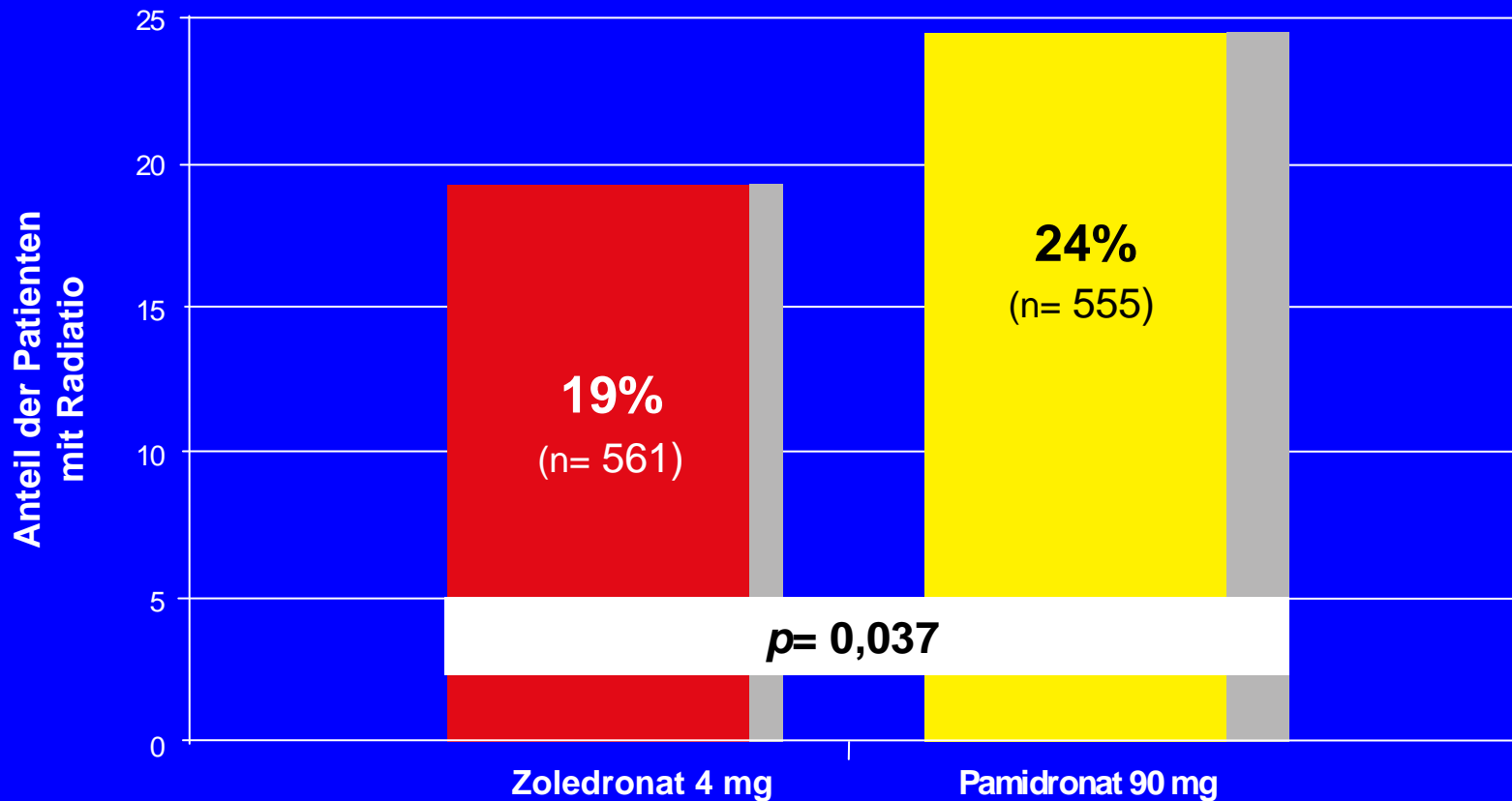
Hortobagyi et al. NEJM 1996

Patientinnen mit Skelettkomplikationen (SREs)



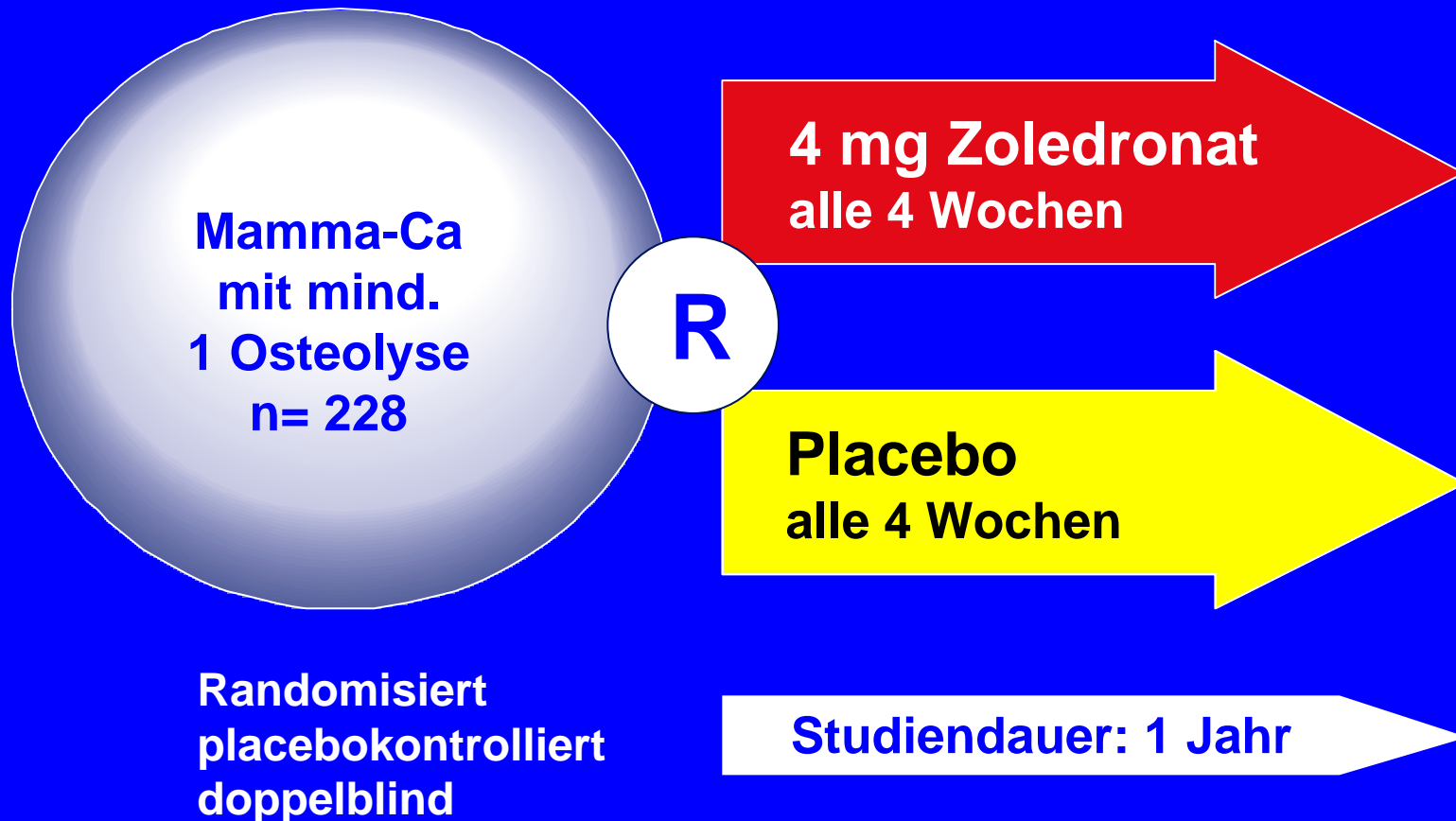
Signifikant seltenerer Notwendigkeit einer Knochenbestrahlung unter Zoledronat¹

- Die seltenerer Notwendigkeit einer Radiatio ist als objektiver Marker einer sehr guten Schmerzreduktion anerkannt



Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. *Cancer*;15: 1735-44 (2003)

Japanische Zulassungsstudie: Zoledronat vs. Plazebo¹

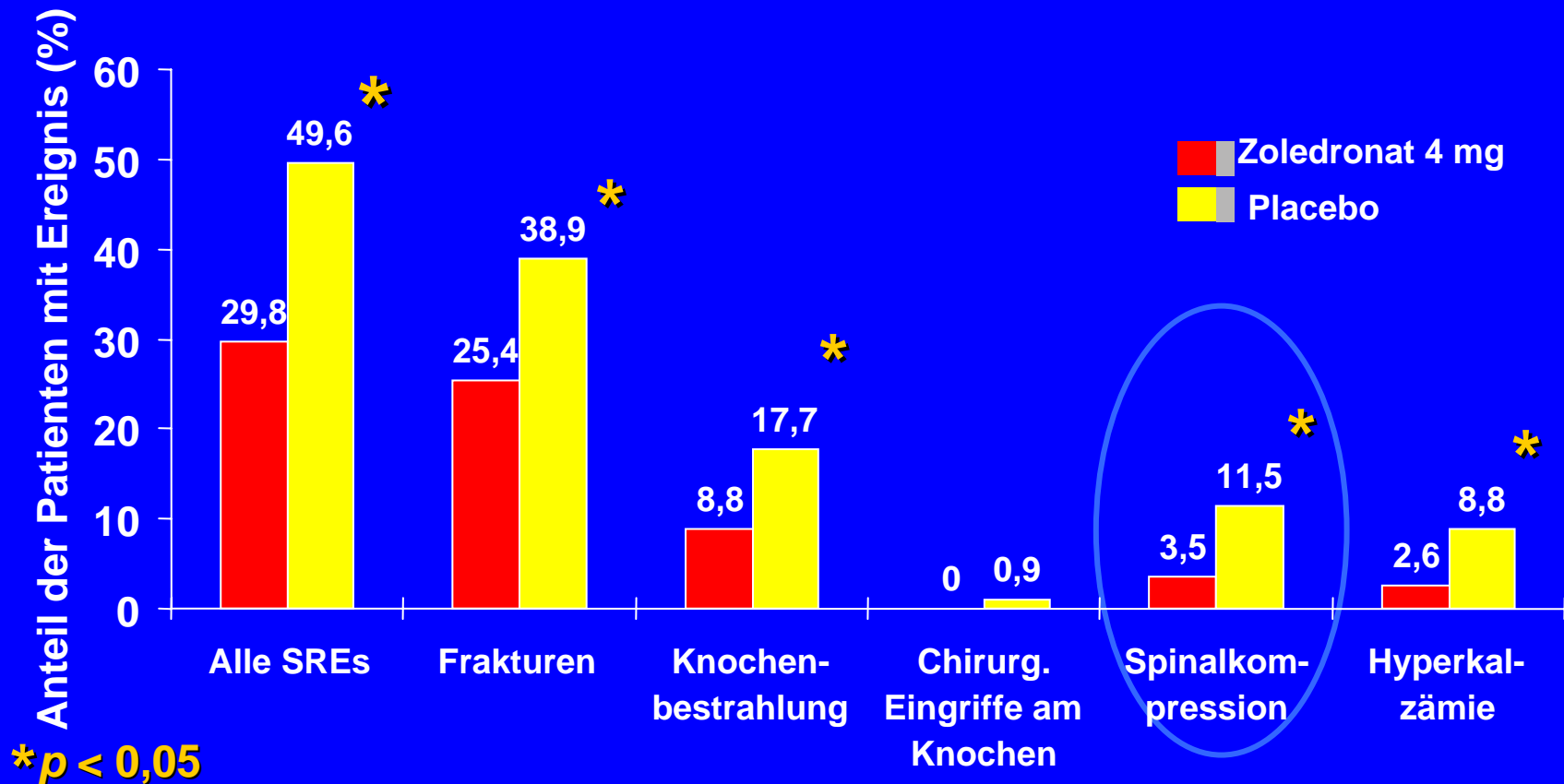


Prim. Endpunkt: SRE- Rate pro Patientin

1. Kohno N. et al.: Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: A randomized, placebo-controlled trial. JCO 23: 3314-3321 (2005)

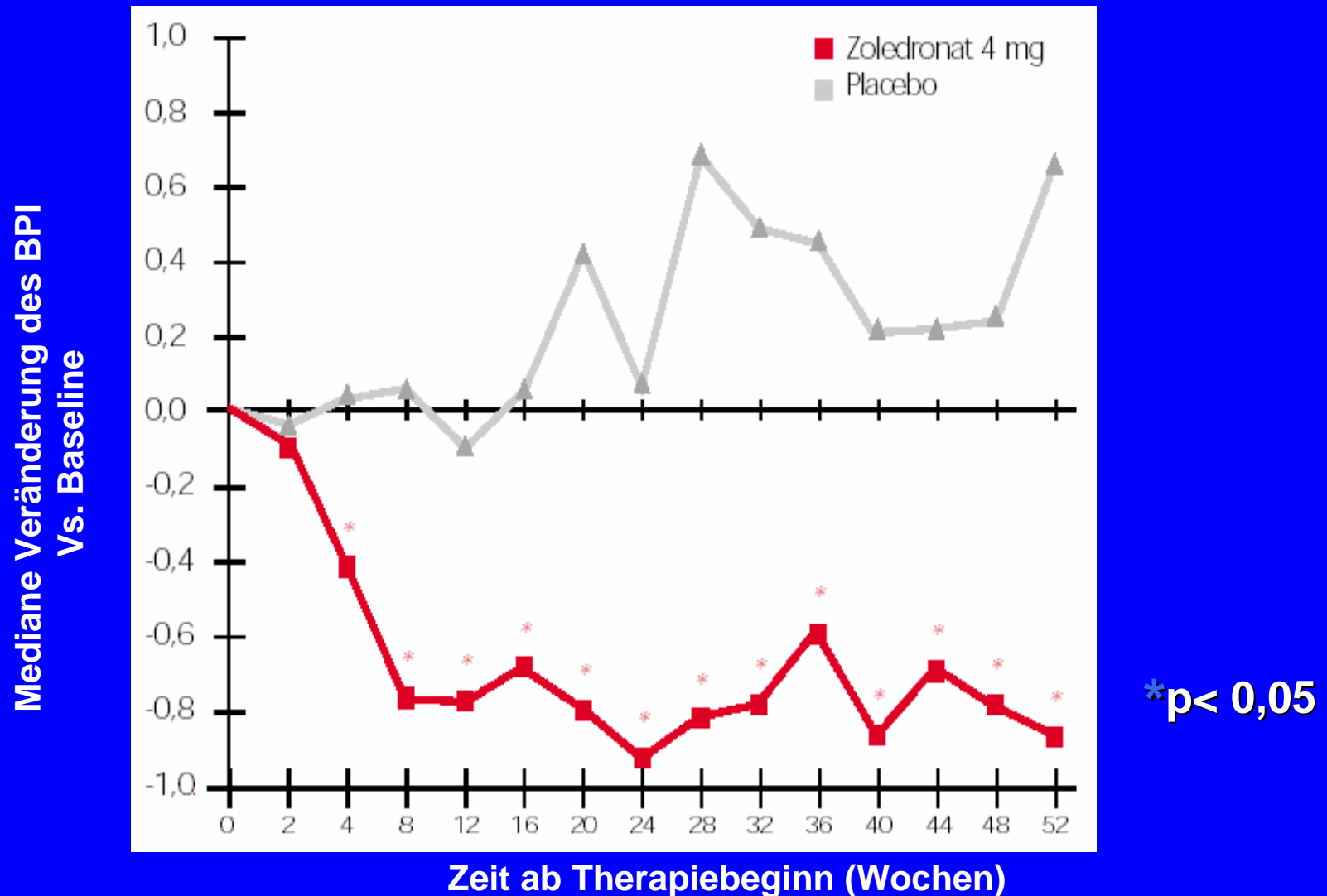
Mammakarzinom: Reduktion aller Arten von Skelettkomplikationen unter Zoledronat¹

- Der Anteil der Patienten mit Knochenkomplikaion (alle SREs) wurde signifikant ($p = 0,001$) um 40% gegenüber Placebo reduziert



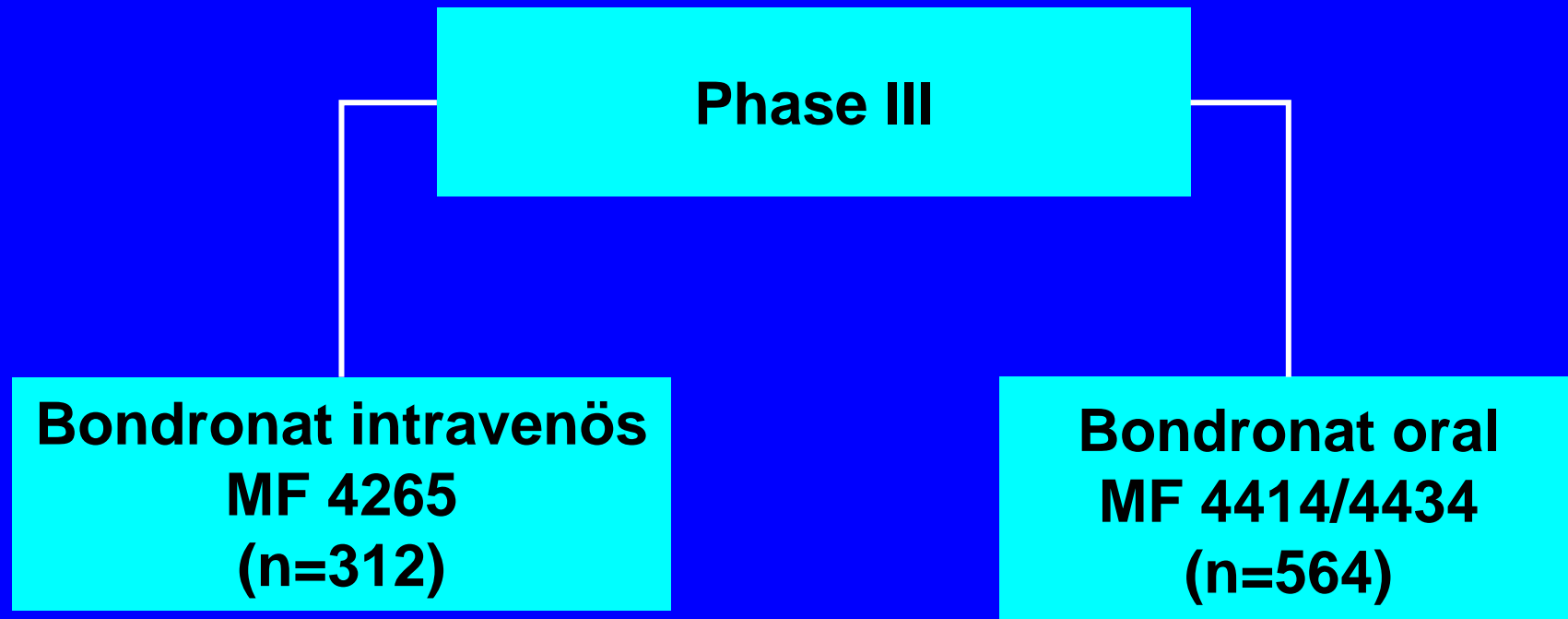
1. Kohno N. et al.: Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: A randomized, placebo-controlled trial. JCO 23: 3314-3321 (2005)

Mammakarzinom: Signifikante Schmerzreduktion unter Zoledronat vs. Placebo¹

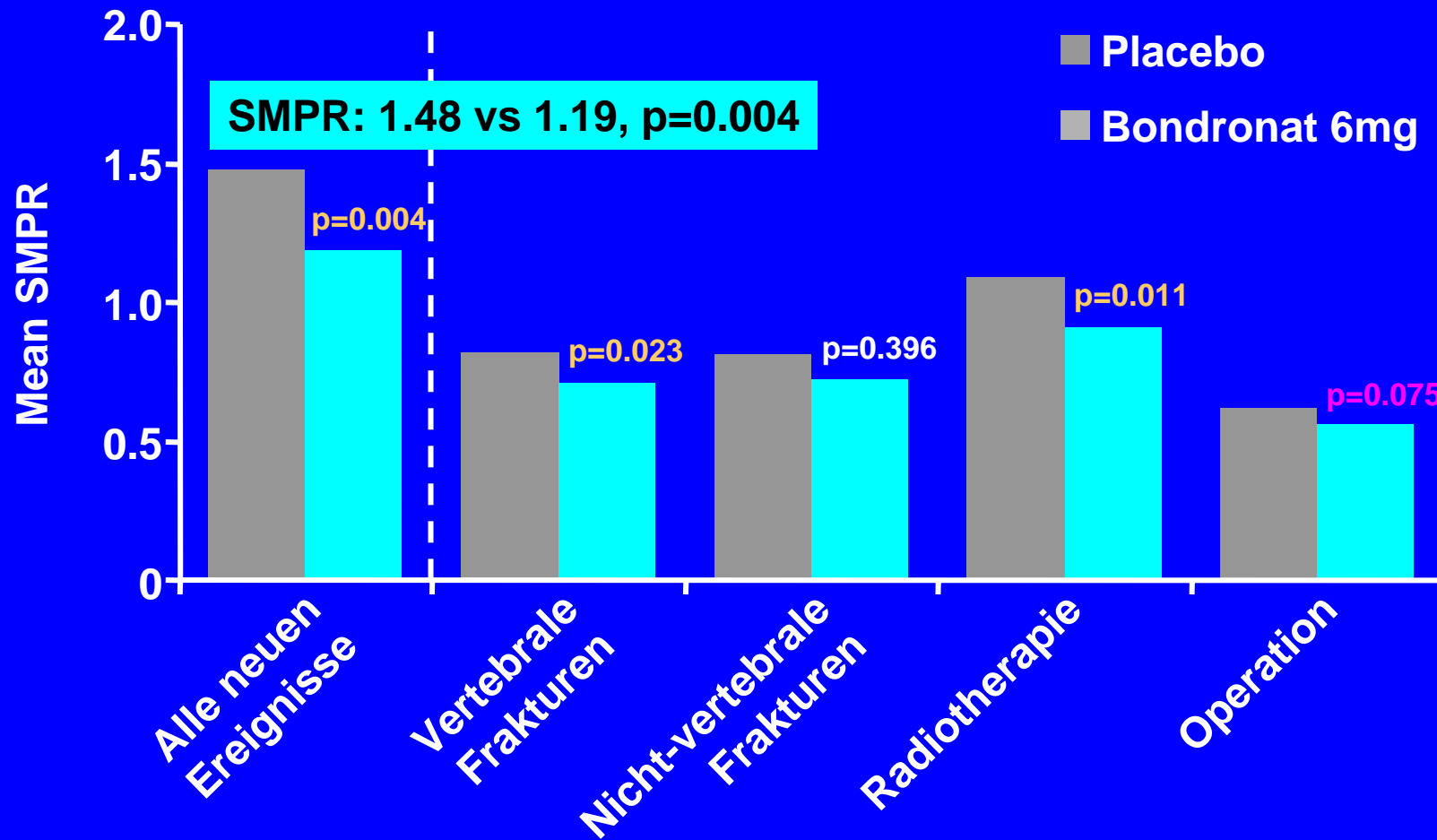


1. Kohno N. et al.: Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: A randomized, placebo-controlled trial. JCO 23: 3314-3321 (2005)

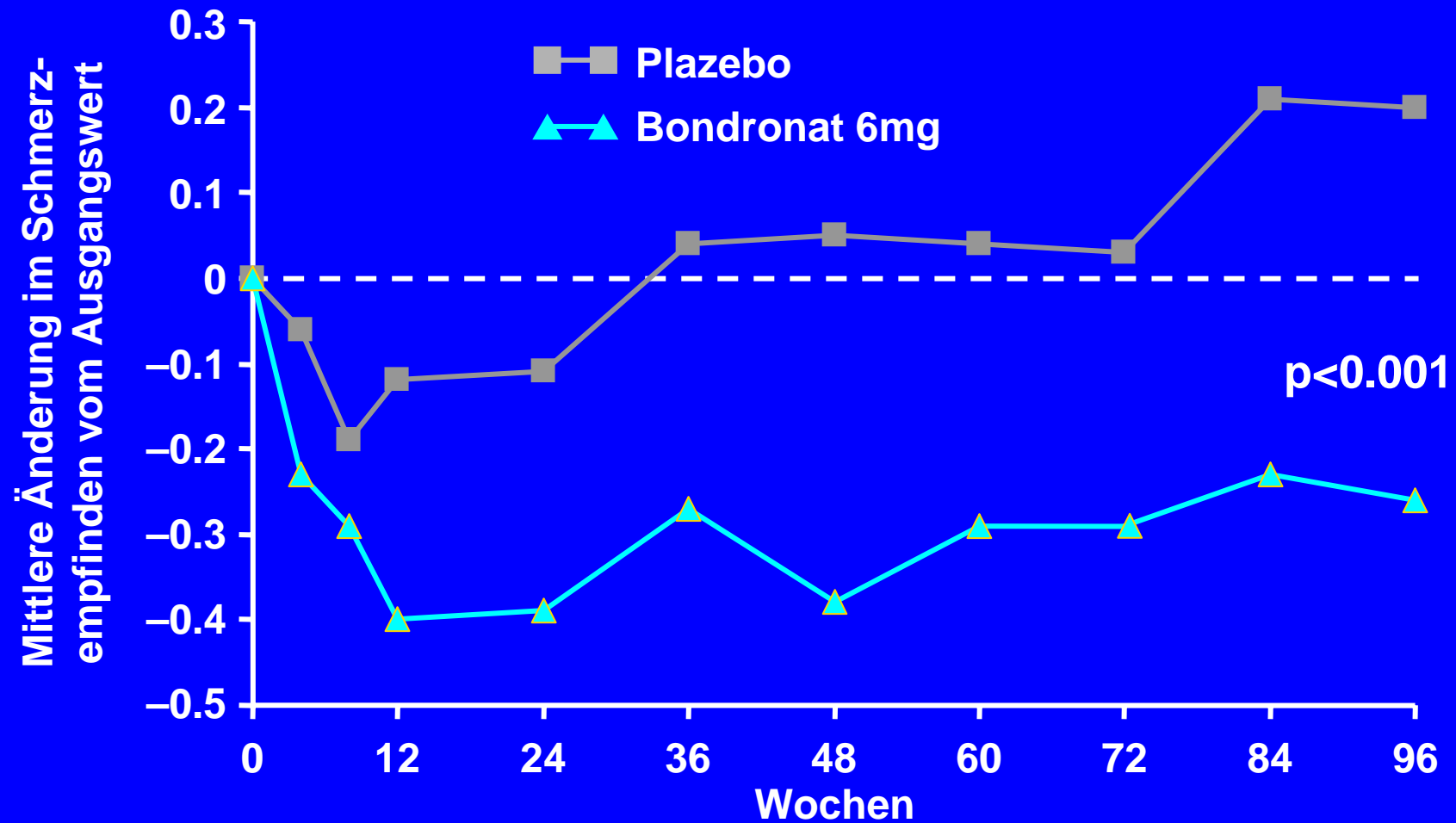
Bondronat beim ossär metastasierten Mammakarzinom: Die Zulassungsstudien



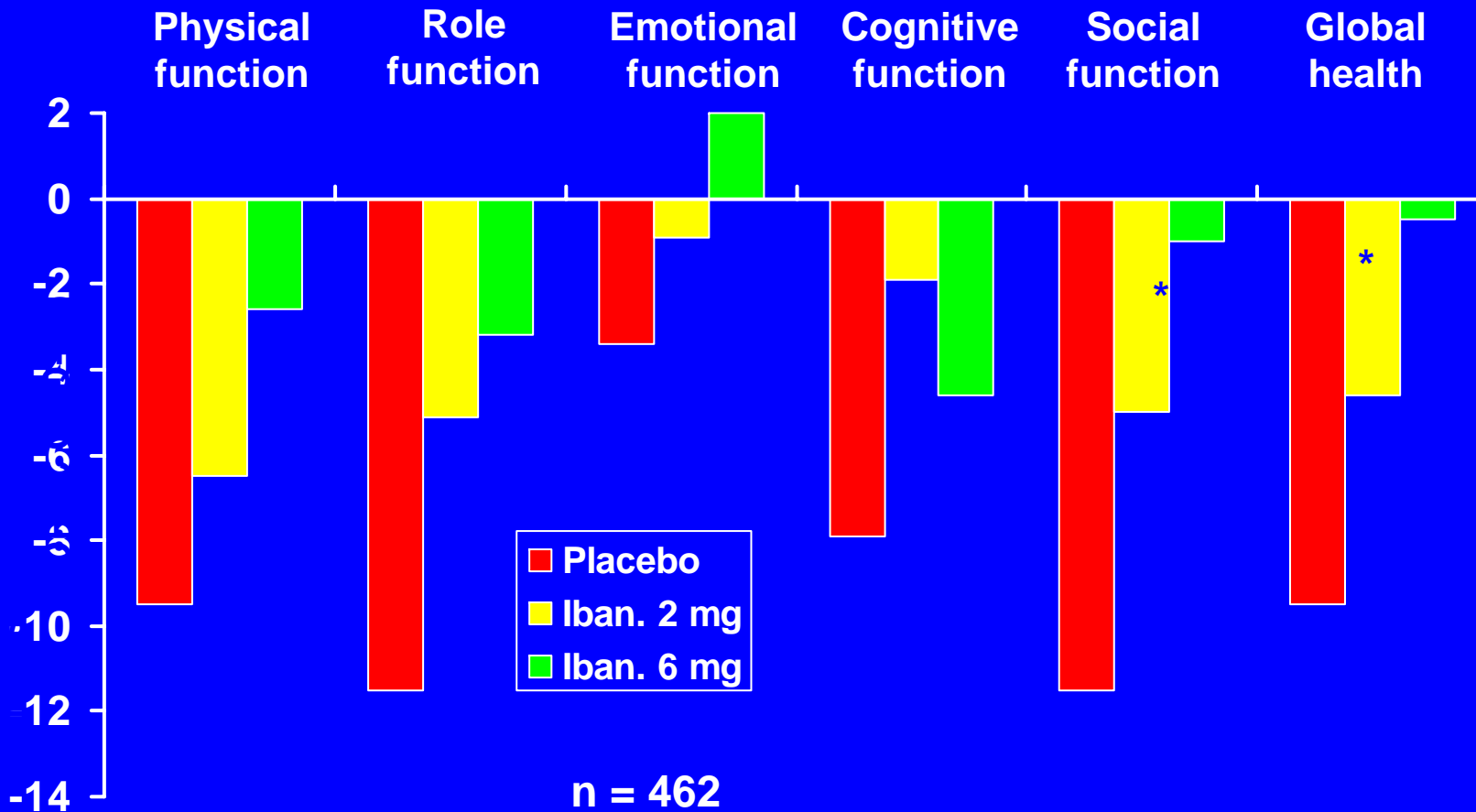
Bondronat i.v. vermindert signifikant die skelettale Morbität



Langzeiteffekt von Bondronat auf den Knochenschmerz



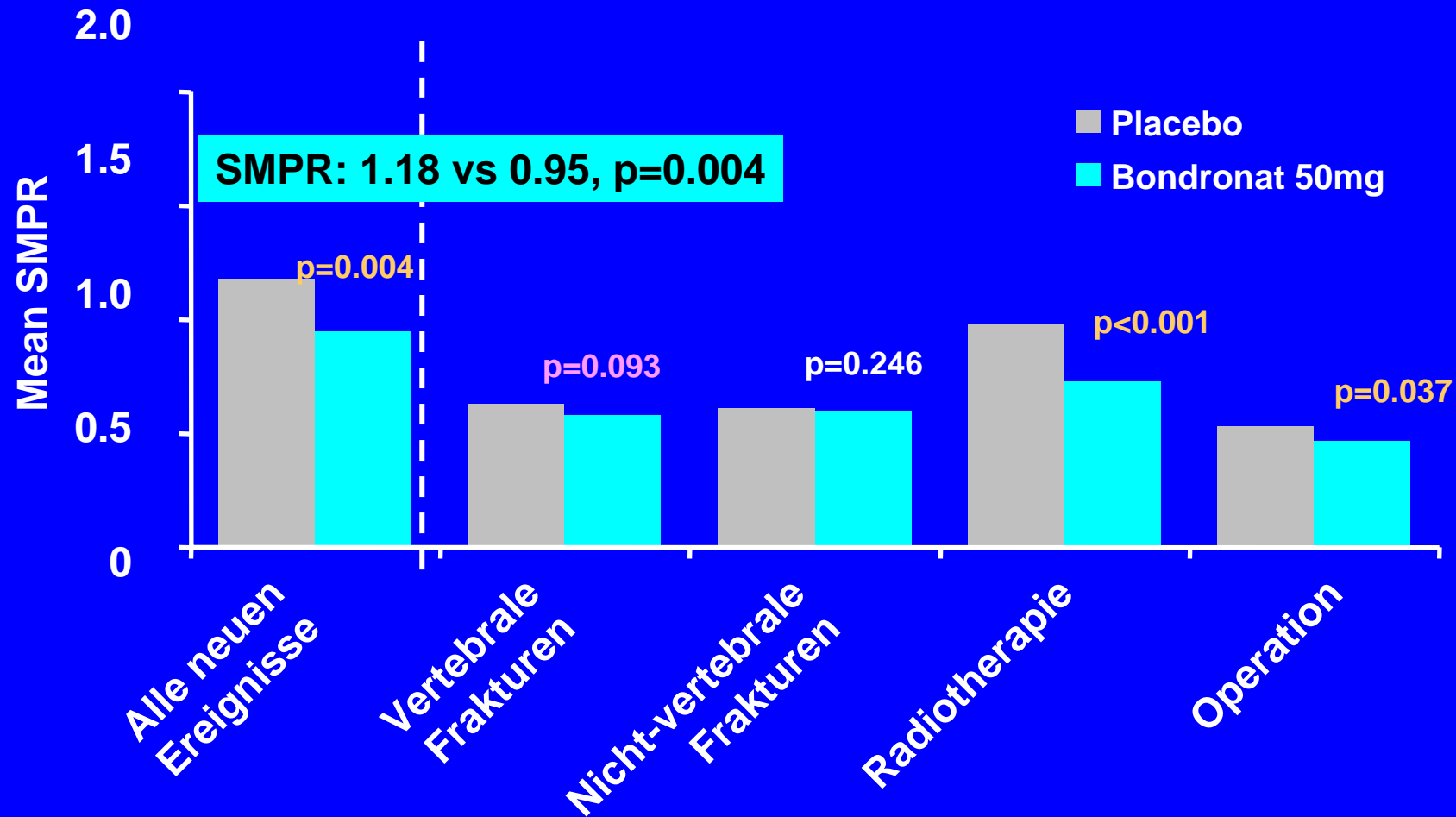
Bondronat und Lebensqualität



Wilcoxon test $p < 0.05$

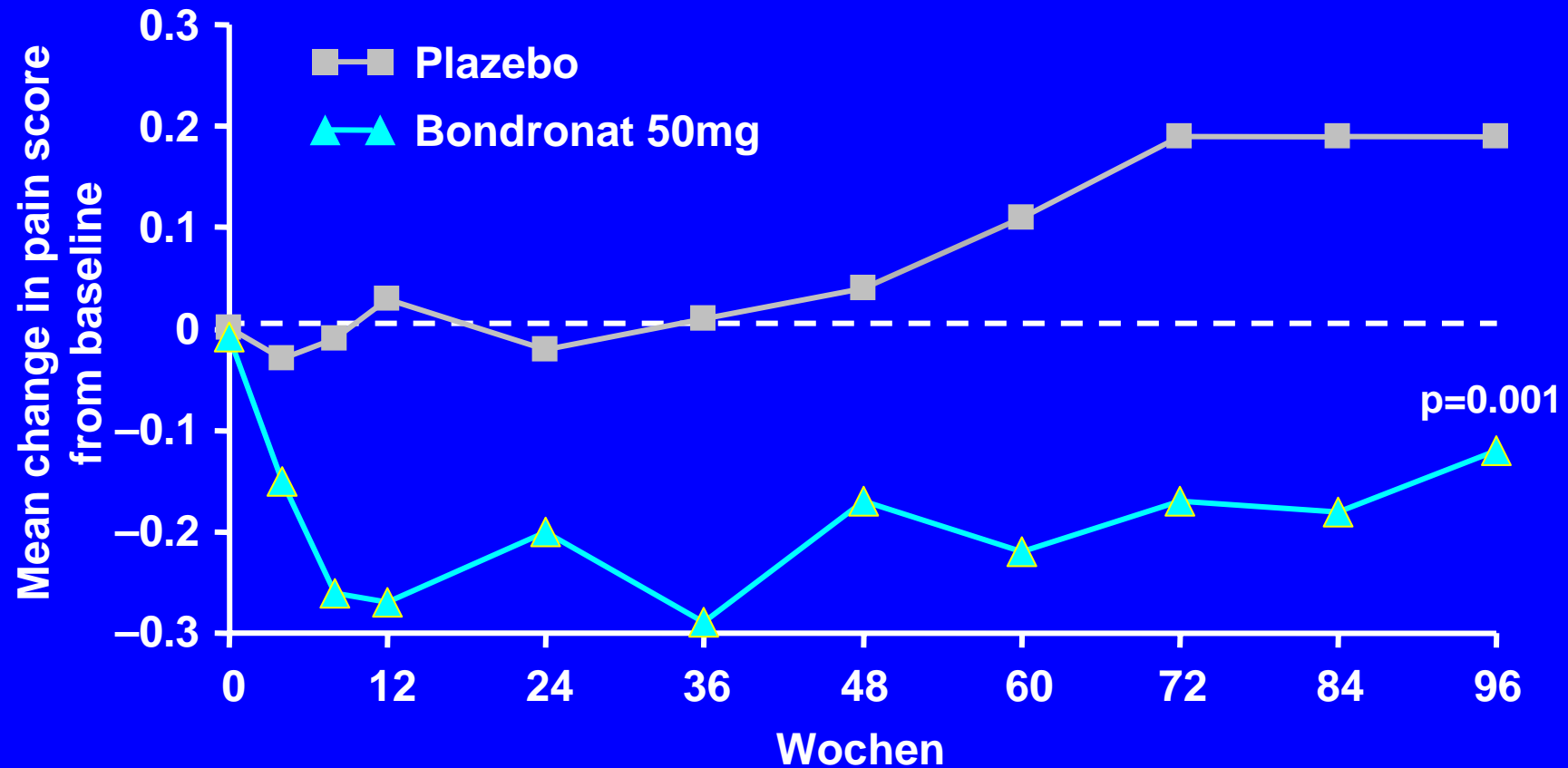
Diel IJ et al. Eur J Cancer 2004;40:1704-12

Bondronat oral vermindert signifikant die skelettale Morbität



Body JJ, Diel IJ, Lichinitser M et al. Br J Cancer 2004;90:1133-37

Langzeiteffekt auf den Knochenschmerz durch Bondronat oral



Body JJ, Diel IJ, Lichinitser M et al. Br J Cancer 2004;90:1133-37

Verbesserung der Lebensqualität durch Bondronat oral

	Plazebo	Bondronat 50mg
Knochenschmerz	0.20	-0.10 p=0.001
Analgetika	0.85	0.66 p=0.019
Lebensqualität	- 26.8	-8.3 p=0.032
WHO Performance Status	0.54	0.33 p=0.008

Nebenwirkungen von Bisphosphonaten

- Da Bisphosphonate insbesondere in der palliativen Situation genutzt werden, steht die optimale Verträglichkeit im Vordergrund
- Das Toxizitätsspektrum der einzelnen Bisphosphonate ist unterschiedlich
- **Häufige Nebenwirkungen:**
 - Akute-Phase-Reaktion (bei i.v.)
 - Nierentoxizität (i.v.)
 - Gastro-intestinale Nebenwirkungen (oral)
 - Osteonekrosen im Kieferknochen (i.v./oral)

Nebenwirkungen von Bisphosphonaten

Seltene Nebenwirkungen von Bisphosphonaten:

- Hypokalzaemie (symptomatisch)
- Oculäre Komplikationen (Retinitis, Uveitis, Scleritis)
- Asthma Anfälle (Aspirin-sensitiv)
- Hautrötungen
- Phlebitis
- Geschmacksänderungen
- Zentralnervöse Nebenwirkungen

Akute-Phase-Reaktionen bei Aminobisphosphonaten

- Akute-Phase Reaktionen
 - IL-vermittelte Pyrexie mit Knochen- u/o Gelenkschmerzen, Leukozytose u.a.
- Flu-like Symptome (grippeartig)
 - beginnen 10 Stunden nach der Infusion und bleiben 1–2 Tage (typ. Abgeschlagenheit)
 - Treten typischerweise bei der ersten Infusion auf, selten auch bei späteren Anwendungen

Orale Bisphosphonate: Mythen

Orale BPs sind toxisch

Orale BPs werden nicht resorbiert

Orale BPs sind nicht wirksam

Fehlende Compliance bei oralen BPs

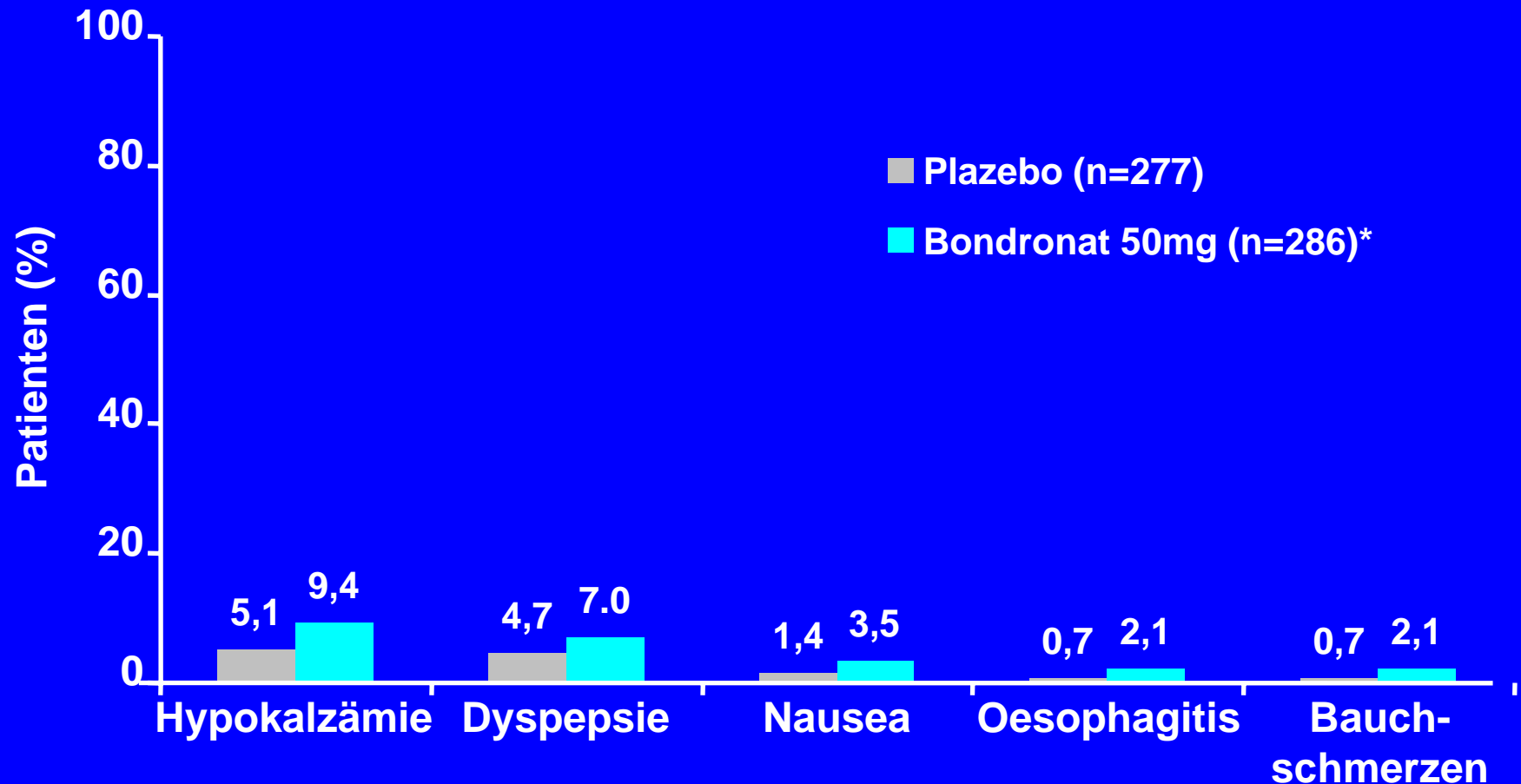
Orale BPs können schlecht eingenommen wrden

Gibt es Indikationen für intravenöse BPs ?

Sicherheit und Nebenwirkungen von oralem Clodronat

	Clodronat	Placebo	P
Hautrötungen	76 (14.3)	111 (20.6)	<0.001
Gastritis/Ösoph.	118 (22.3%)	104 (19.3%)	n.s.
Leberwertveränd.	37 (7.0%)	41 (7.6%)	
Kreatininanstieg	28 (5.3%)	31 (5.8%)	n.s.
Diarrhöen	88 (16.6%)	40 (7.4%)	<0.001

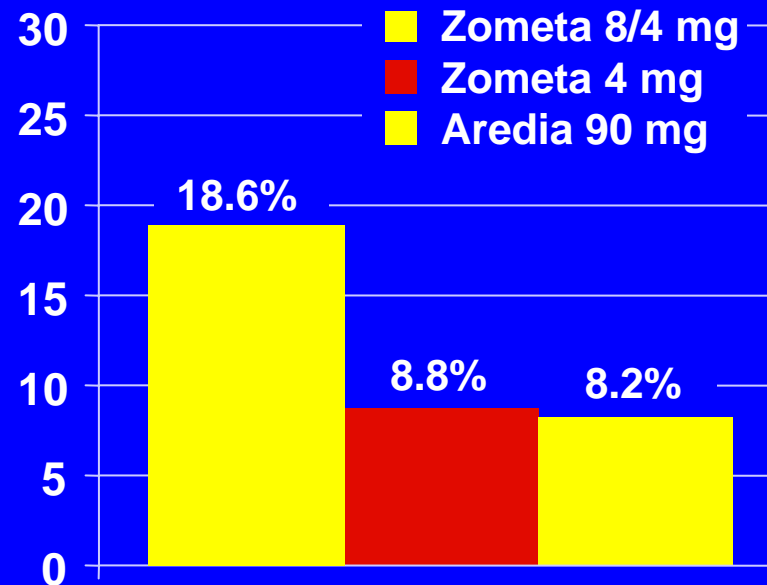
Die häufigsten medikamentenbedingten Nebenwirkungen von Bondronat oral



Body JJ, Diel IJ, Lichinitser M et al. Br J Cancer 2004;90:1133-37
Diel I et al. Eur J Cancer 2003;1(Suppl. 5):S134

Nierenfunktion: Alle Patienten

Patienten mit Serumkreatinin-Anstieg in %



→ **ZOMETA (4 mg) i.v. über 15-Minuten zeigt ein vergleichbares Sicherheitsprofil zu Pamidronat**

Renale Sicherheit von Bondronat

Renale Komplikation	Plazebo (N=157)	Bondronat 6mg (N=152)
Nierenversagen	2 (1.3%)	1 (0.7%)
Kreatininanstieg	2 (1.3%)	4 (2.6%)

Body JJ, Diel IJ et al. Ann Oncol 2003; 14:1399-1405

Pharmakokinetik und Niere

- **BP`s gelangen in die Tubuluszelle**

- passiv
- abhängig von der Plasmakonzentration (Dosierung und Infusionszeit) und der Protein-bindung (unterschiedlich für einzelne BP`s)

Ausscheidung aus dem Tubulus in das Lumen

- ist ein aktiver Prozess
- begrenzte Kapazität, energie-verbrauchend
- **Ist dieser Mechanismus überladen akkumulieren Bisphosphonate und können die Zelle zerstören**

Proteinbindung und Eliminations- Halbwertszeit

	Dosis/Infusions zeit	Proteinbindung (%)	T _{1/2} (Stunden)	C _{max} (ng/mL)
Ibandronat	4mg/15 min	85	12.0-16.0	284
Zoledronat	4mg/15 min	56	1.4-1.9	468
Pamidronat	60mg/1 h	54	0.8-2.5	2,790
Clodronat	300mg/2 h	36	2.0-2.3	12,000

Unterschiedliche renale Toxizität von Bisphosphonaten (präklinische Daten)

	Ibandronat	Zoledronat
Effekt einer Einzeldosis i.v.	Begrenzt auf den renalen Cortex	Renaler Cortex und äußeres Mark
Faktor zwischen renaler LOEL* und Geringster letaler Dosis	25	3.3
Renale Halbwertszeit	24 Tage	150–200 Tage
Renale Toxizität	Keine akkumulierte Tox. mit 3 Wochen Dosierungsabstand	Akkumulierte Tox. mit 3 Wochen Dosierungsabstand

*Lowest observed effect level

Pfister T, et al. Toxicology 2003;191:159–67
Bauss F, et al. Calcif Tissue Int 2002;70:289–90
Pfister T, et al. ESMO 2004

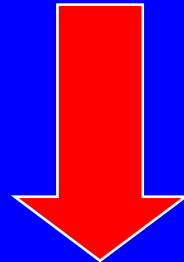
Die häufigsten Nebenwirkungen von Bisphosphonaten im Überblick

	Präparat	Akute Phase	Nephro Toxiz.	Oberbauch	Durchfälle	Kiefernekrose
Nicht-Amino	Bonefos i.v.	0	+	0	0	0
	Bonefos 800 (x2)	0	0	+	++	0
	Ostac 520 (x2)	0	0	+	++	0
Aminobisphosphonate	Bondronat 6mg i.v.	++	0	0	0	(+)
	Bondronat 50mg	0	0	+	0	0
	Zometa 4mg i.v.	++	++	0	0	++
	Aredia 90mg i.v.	++	++	0	0	++
	Fosamax	0	0	++	+	+
	Actonel	0	0	+	+	(+)
	Didronel u.a.*	0	0	(+)	(+)	0

*(Etidronat verursacht in höherer Dosierung Osteomalazie)

Osteoporose

**Schätzungsweise 400.000 Menschen in
Deutschland erleiden jährlich eine
osteoporotische Fraktur**



Schenkelhals 100 000

Wirbelsäule 250 000

Radiusfraktur 120 000

Osteoporose

Primäre Osteoporosen:

Senile Osteoporose

Postmenopausale Osteoporose

Sekundäre Osteoporosen:

Immobilisation

Medikamente (Kortison, CHT und Hormontherapie u.a.)

Fehlernährung und Malabsorption

Entzündliche und Tumorerkrankungen

Hyperparathyreoidismus u.v.a. mehr

Tumorthherapie-induzierte Osteoporose

Therapiebedingter Hypogonadismus:

bei Frauen

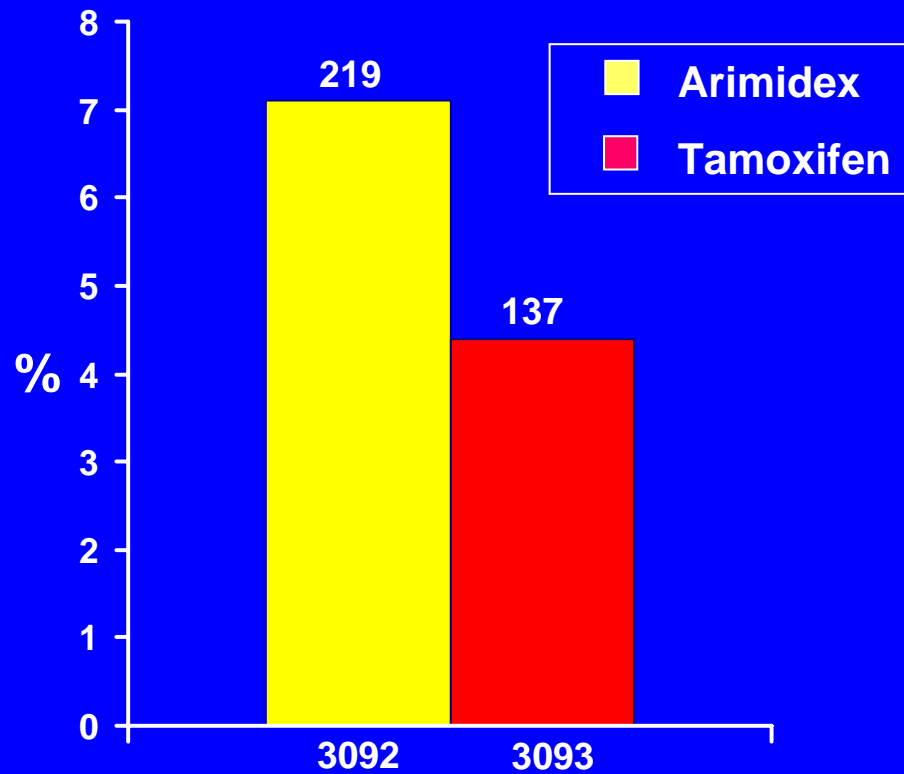
- bilateral Adnexektomie
- Chemotherapie
- GnRH-Analoga
- Aromatase-Hemmstoffe

Bei Männern

- Kastration
- Chemotherapie
- GnRH-Analoga
- antiandrogene Hormone

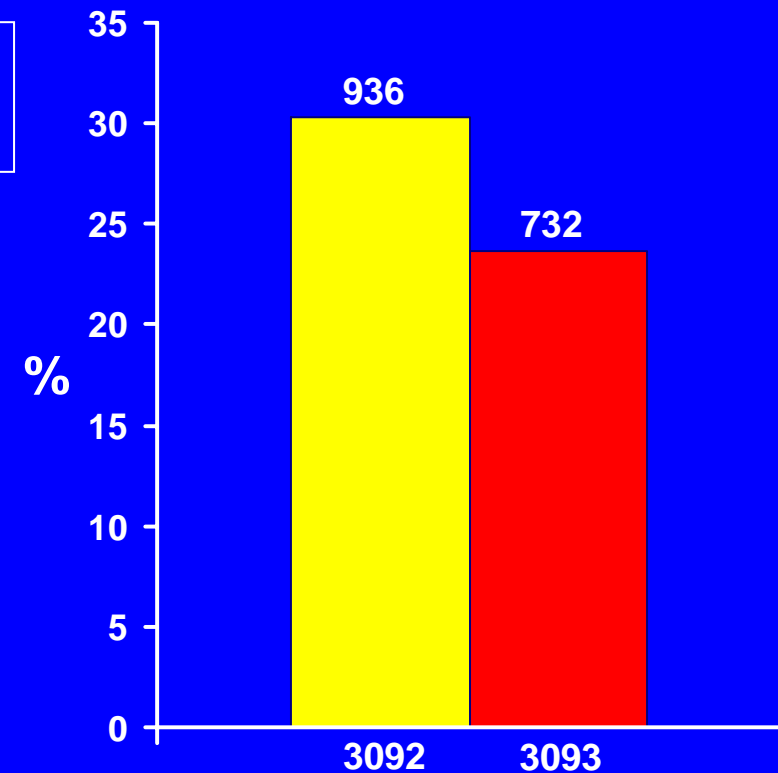
Update: Verträglichkeit Knochen-Gelenk Effekte

Frakturen



+60%

Muskel-Skelett-Probleme

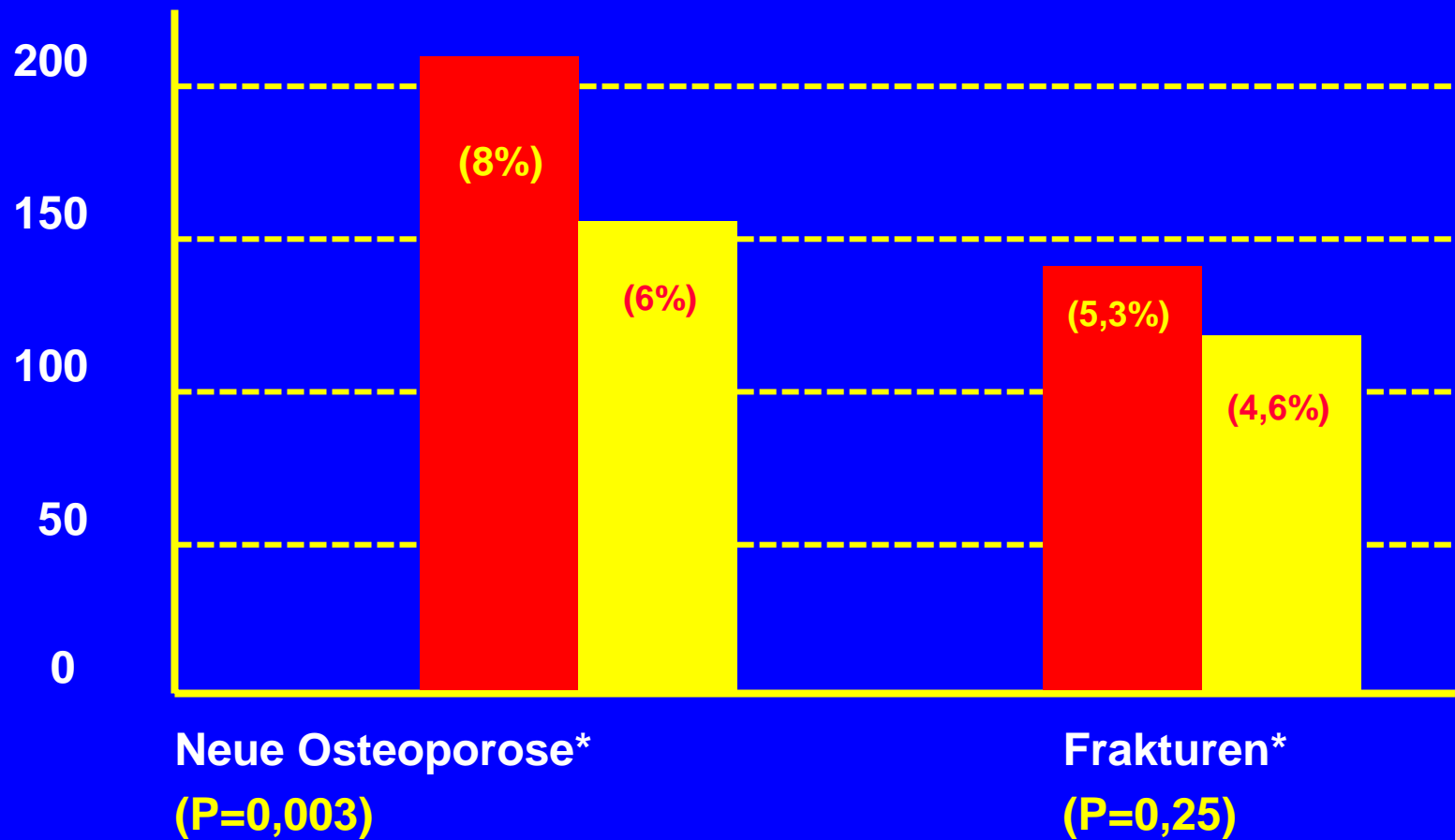


+28%

Relatives Risiko

MA. 17

Osteoporose und Frakturen



* Dokumentierte Patienten

■ Letrozole

■ Placebo

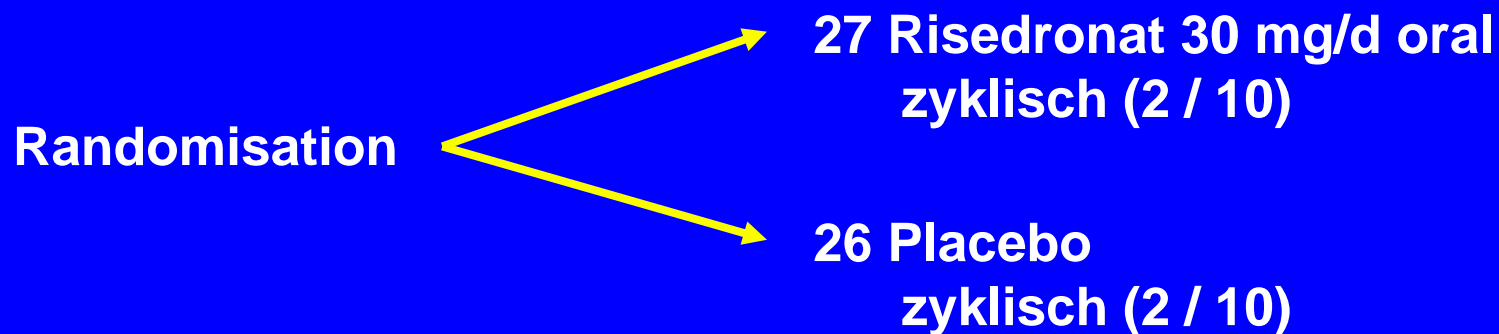
IES: Frakturen nach 58 Monaten Follow-Up

Ereignis	EXE	TAM	P-Value
Osteoporose	9.2	7.2	0.01
Arthritis	17.5	14.6	0.008
Muskelereign.	25.7	20.3	<0.001
Arthralgie	20.8	15.1	<0.001
Carpaltunnel	2.8	0.4	<0.001
Steifigkeit	2.0	1.1	0.01
Krämpfe	2.5	4.4	<0.001
G.I. Ulzera	1.2	0.3	0.001

Reduktion des Knochenmasseverlusts mit Risedronat

Risedronat bei Patientinnen mit Brustkrebs und Chemotherapie-induzierter Osteoporose

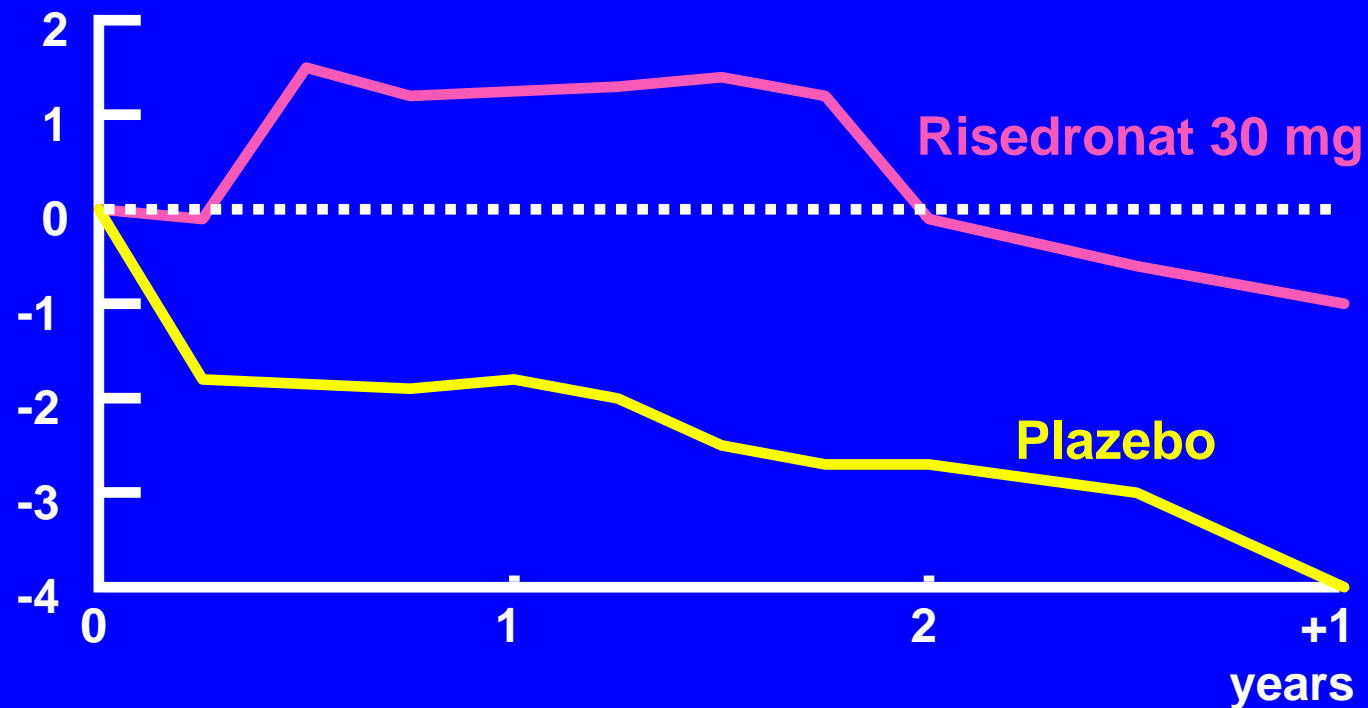
53 Patientinnen (36 - 55 Jahre)



Zielkriterium: Knochendichte in der Wirbelsäule nach 2 Jahren

Bisphosphonate bei tumortherapie-induzierter Osteoporose

Knochendichte in der Wirbelsäule (%)



ABCESG-12: Zoledronat beim Mammakarzinom Schutz vor therapieinduzierter Osteoporose

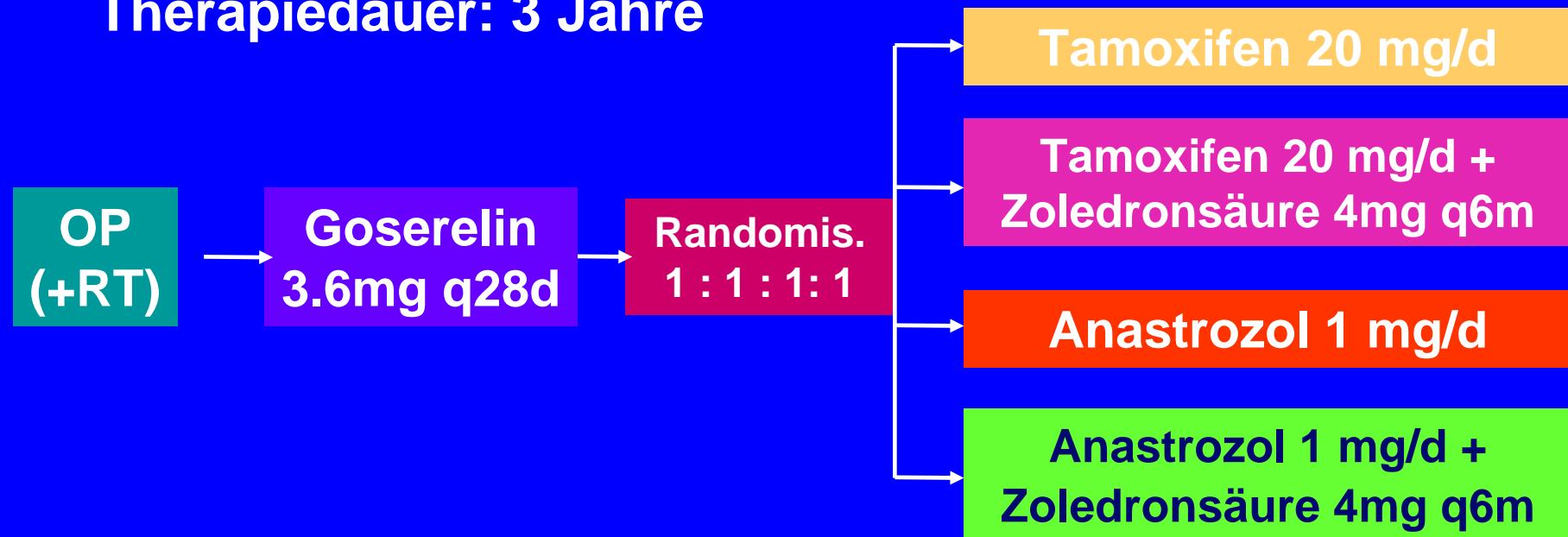
Studie 1999-2004

N=1250 prämenopausale Pat.

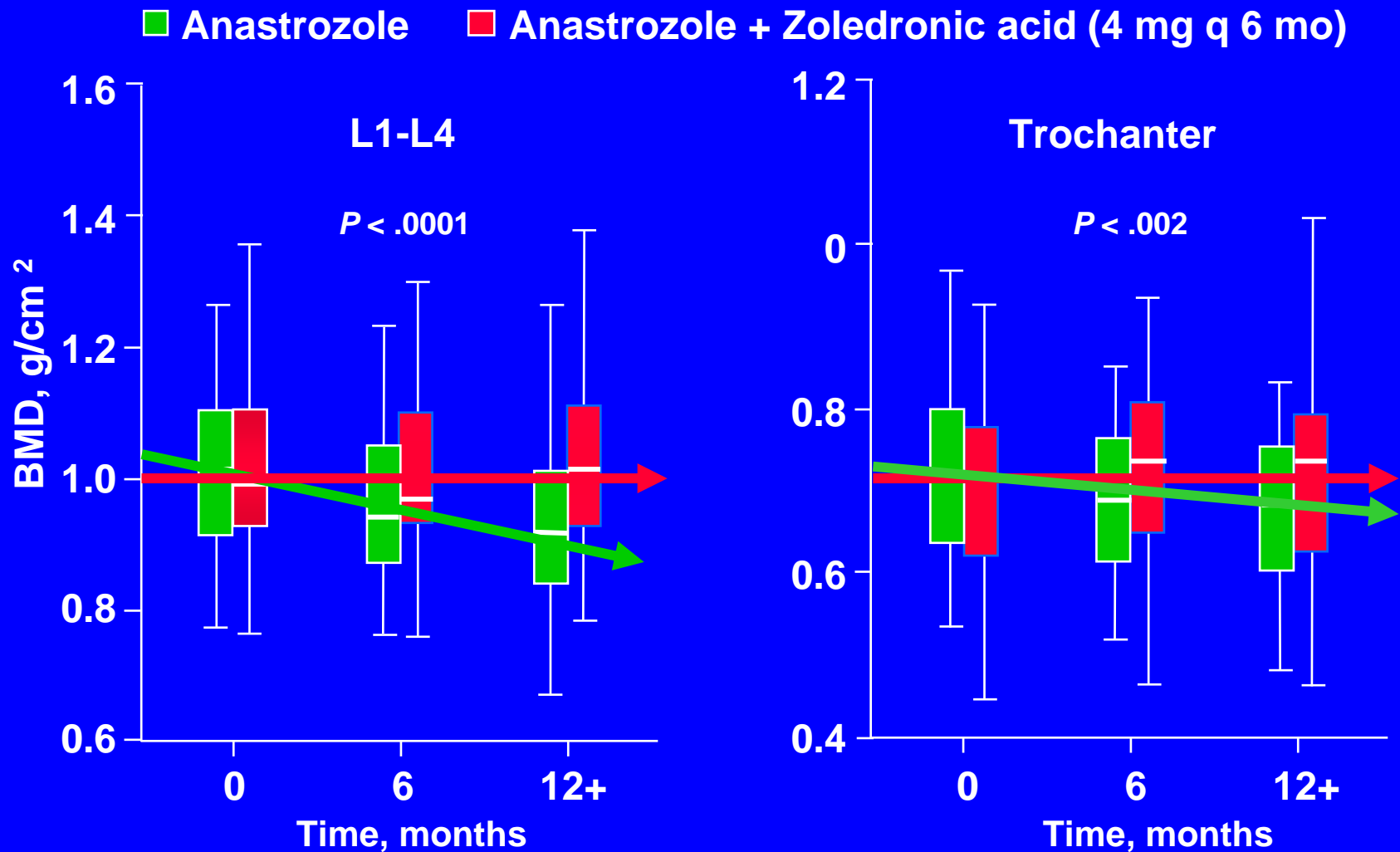
Ma-Ca Stadium I&II, LK <10

ER+ / PgR+

Therapiedauer: 3 Jahre



ABC SG-12: Zoledronat beim Mammakarzinom Schutz vor therapieinduzierter Osteoporose



Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten

1. **Calcium (1000-1500mg)**
2. **Vitamin D (400-800 IU)**
3. Etidronat (200 IU/d)
4. Alendronat (10 mg/d)
5. Alendronat (70mg/w)
6. Risedronat (5 mg/d)
7. Risedronat (35 mg/w)
6. Clodronat (800 mg/d zyklisch)
7. Ibandonat (2.5 mg/d)
8. Ibandronat (150 mg p.o./m)
9. Ibandronat (3mg i.v./ 3m)
10. Zoledronat (5mg i.v./ 1x p.a.)

Osteoporose als Folge der Tumorbehandlung

**Die tumortherapie-induzierte
Osteoporose (TTIO) ist eine
gravierende Langzeit-
Nebenwirkung in der
Behandlung des
Mammakarzinoms.**

Osteoporose als Folge der Tumorbehandlung

**Die Vermeidung einer
Osteoporose ist weitaus
sinnvoller und effektiver als
eine Behandlung der
Erkrankung**