

Aufgaben und Dynamik unseres Skeletts

Das Skelett hält uns aufrecht und schützt das Mark

Der Knochen ist der Kalziumspeicher Nummer 1



Der Knochen muss sich durch Umbau anpassen

Mikrofrakturen müssen repariert werden

Wie wird die Knochenmasse reguliert?

An erster und oberster Stelle der Hierarchie steht:

Verfügbarkeit von Kalzium

kalziumarme Diät, Malabsorption, Nierenerkrankungen führen zu PTH-Erhöhung

An zweitwichtigster Position finden wir:

Sexualhormone (Testosteron > Oestrogen)

Kastration und postmenopausale Reduktion der Steroidhormone

Der dritte wichtige Regulator ist:

Mechanische Belastung und Gewicht

Schwerelosigkeit und Immobilisation haben eine Verringerung der Knochendichte

Bone Remodelling

activation

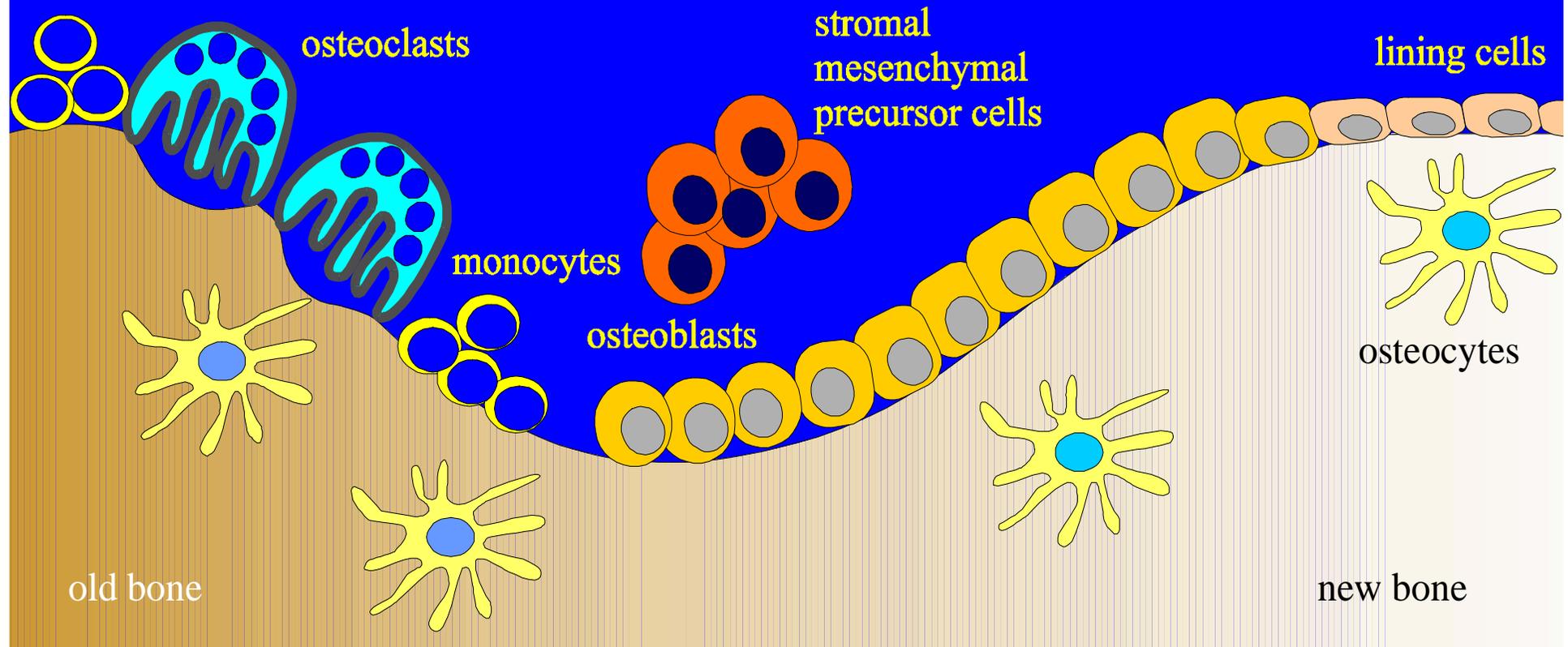
resorption

reversal

renewal

mineralisation

resting phase

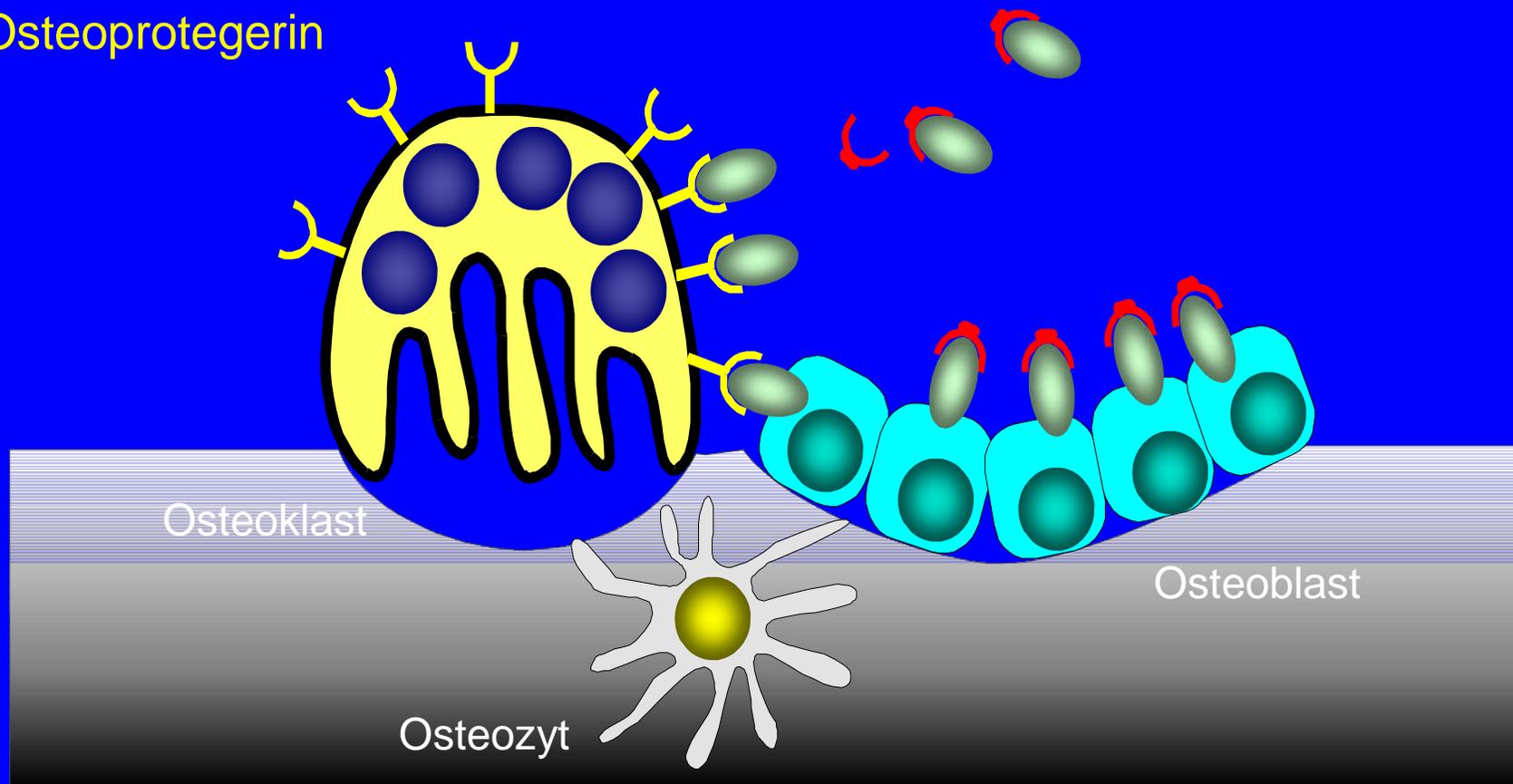


Das RANK/RANKL/OPG System

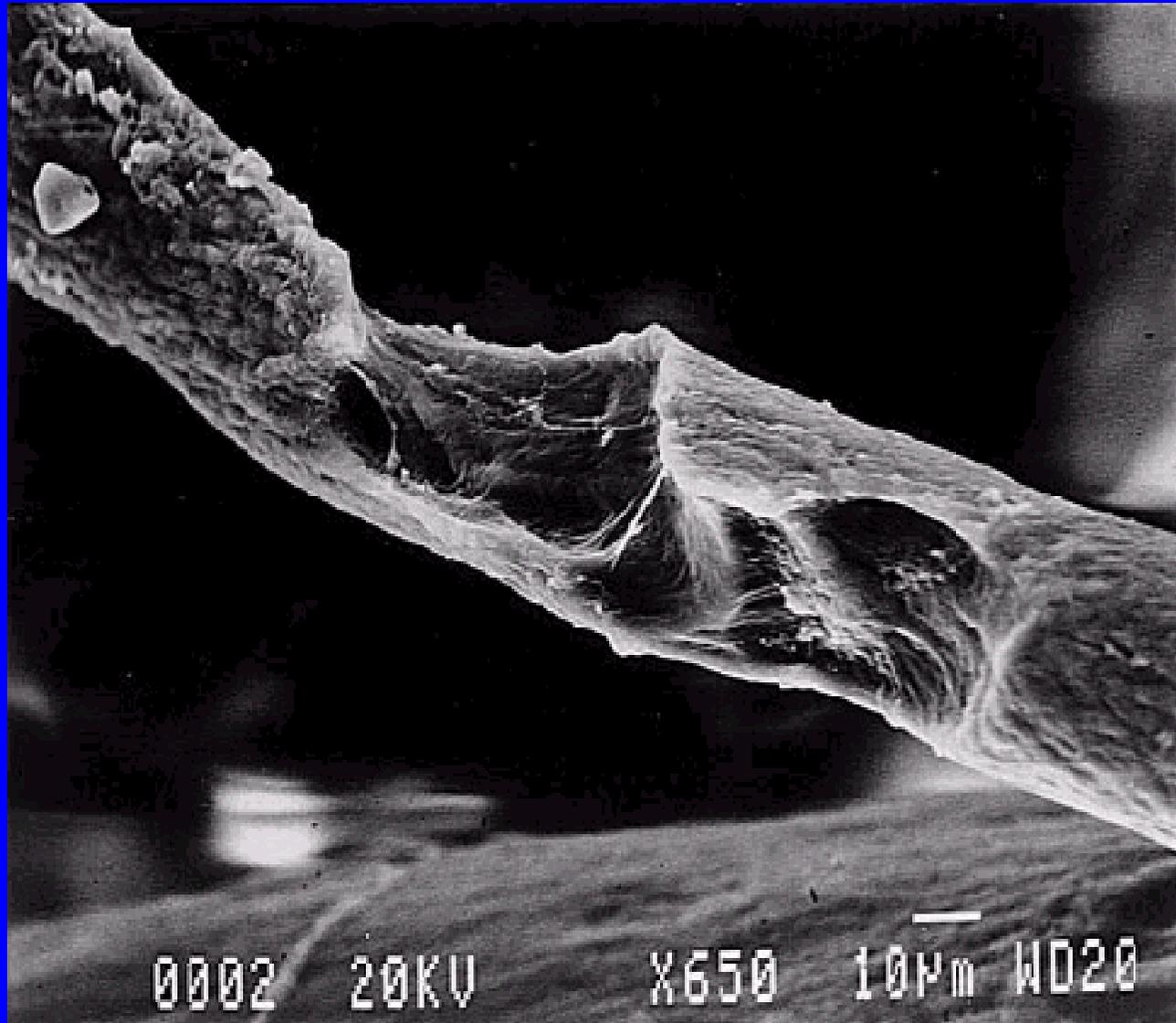
 Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B

 RANK-Ligand

 Osteoprotegerin



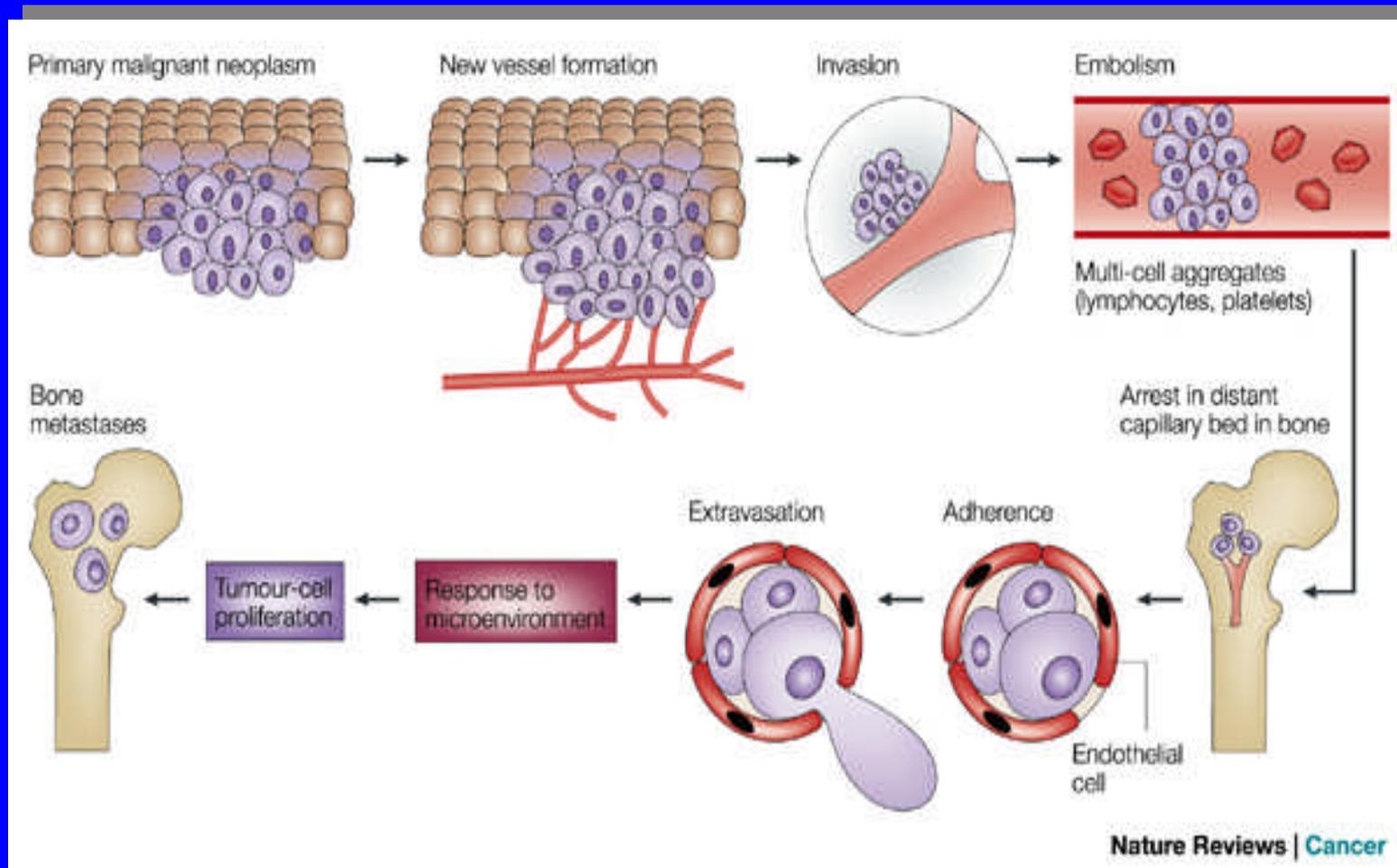
Ultrastructure of Osteoclastic Bone Destruction

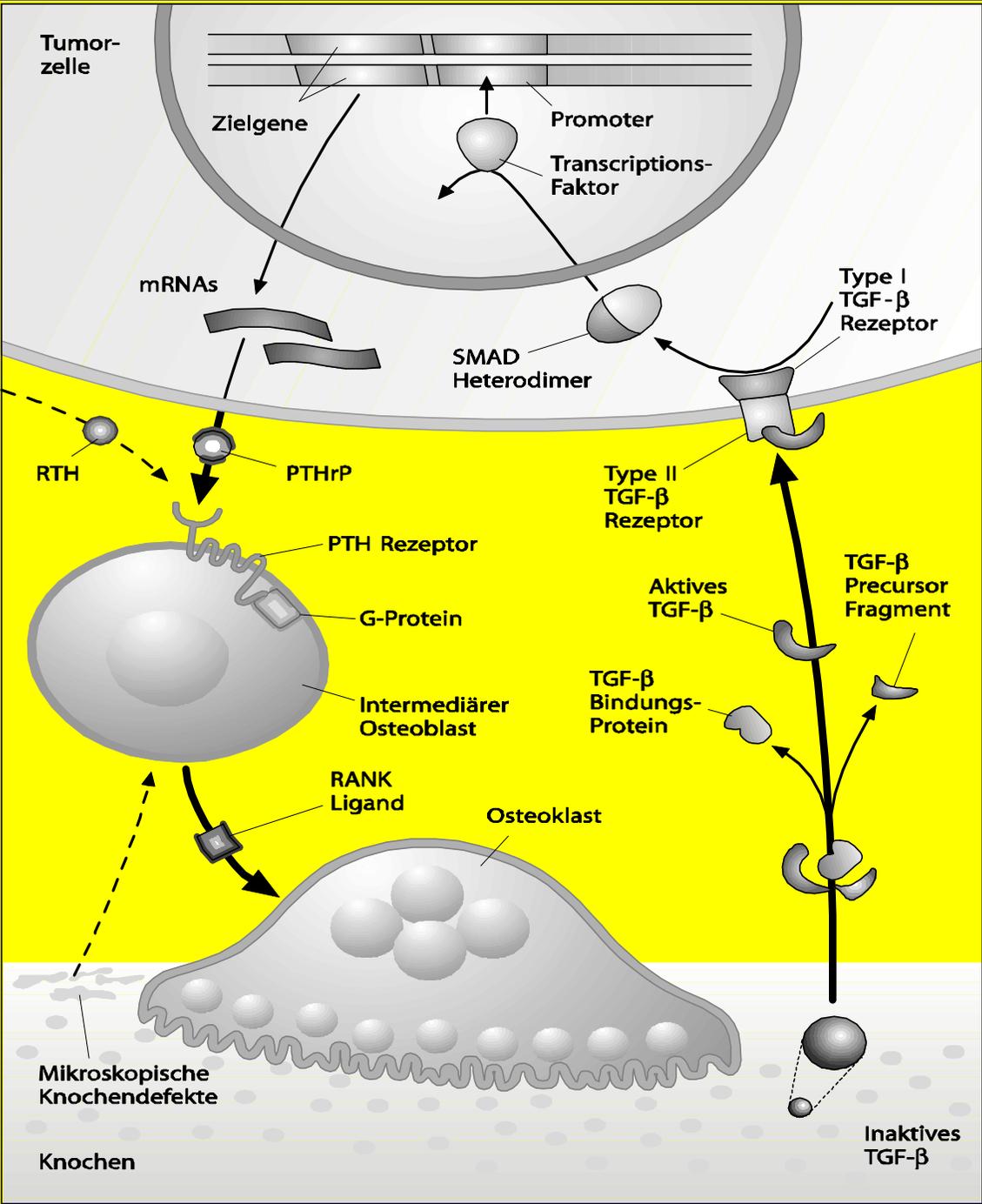


Häufigkeit von Knochenmetastasen bei unterschiedlichen Tumoren

	Inzidenz:
● Mamma	75%
● Prostata	75%
● Schilddrüse	60%
● Lunge	40%
● Niere	25%

Mechanismen der Knochenmetastasierung

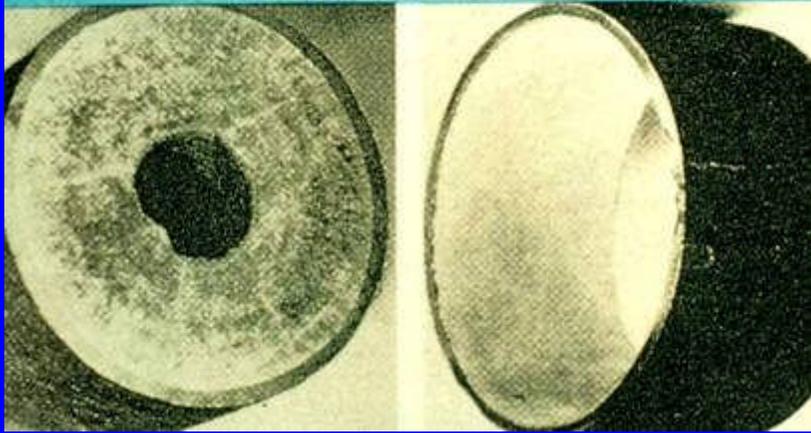




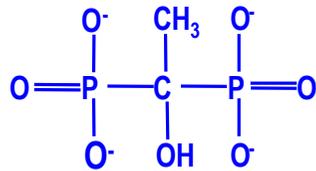
Was ist die optimale Behandlung von Knochenmetastasen?

- Oberstes Behandlungsprinzip ist Kenntnis und Einsatz aller therapeutischer Möglichkeiten (multimodality)
- NSARs bei geringen Schmerzen (Entzündung?)
- Opioide und Opiate bei starken Schmerzen
- Radionuklide (Sr-89, Sm-153, Rh)
- Radiotherapie als Standard auch bei asymptomatischen Läsionen (tumortoxisch, Rekalzifizierung)
- Operationen bei lokaler Begrenzung und Frakturgefahr
- Antiosteolytische Therapie mit Bisphosphonaten

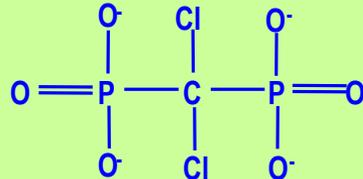
Polyphosphates as antiscaling agents



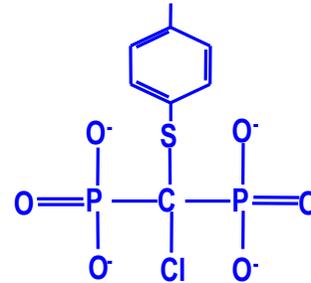
Chemische Struktur der Bisphosphonate



etidronat

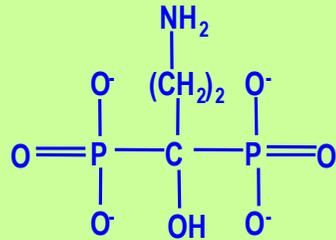


clodronat

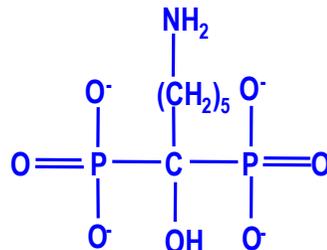


tiludronat

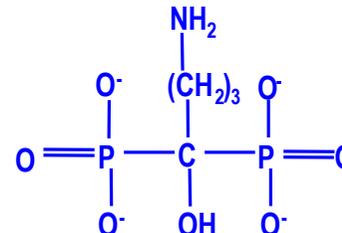
Anwendung in der Onkologie



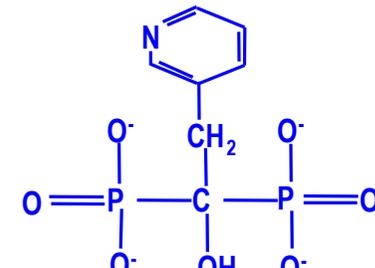
pamidronat



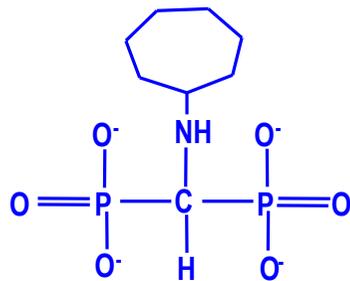
neridronat



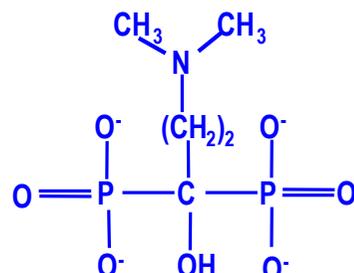
alendronat



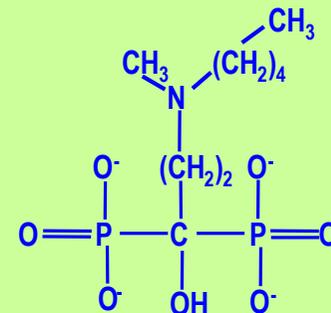
risedronat



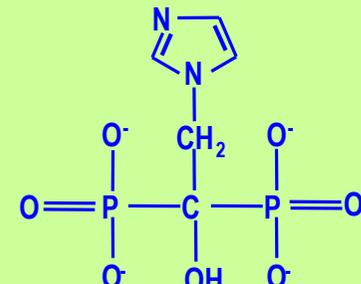
incadronat



olpadronat



ibandronat

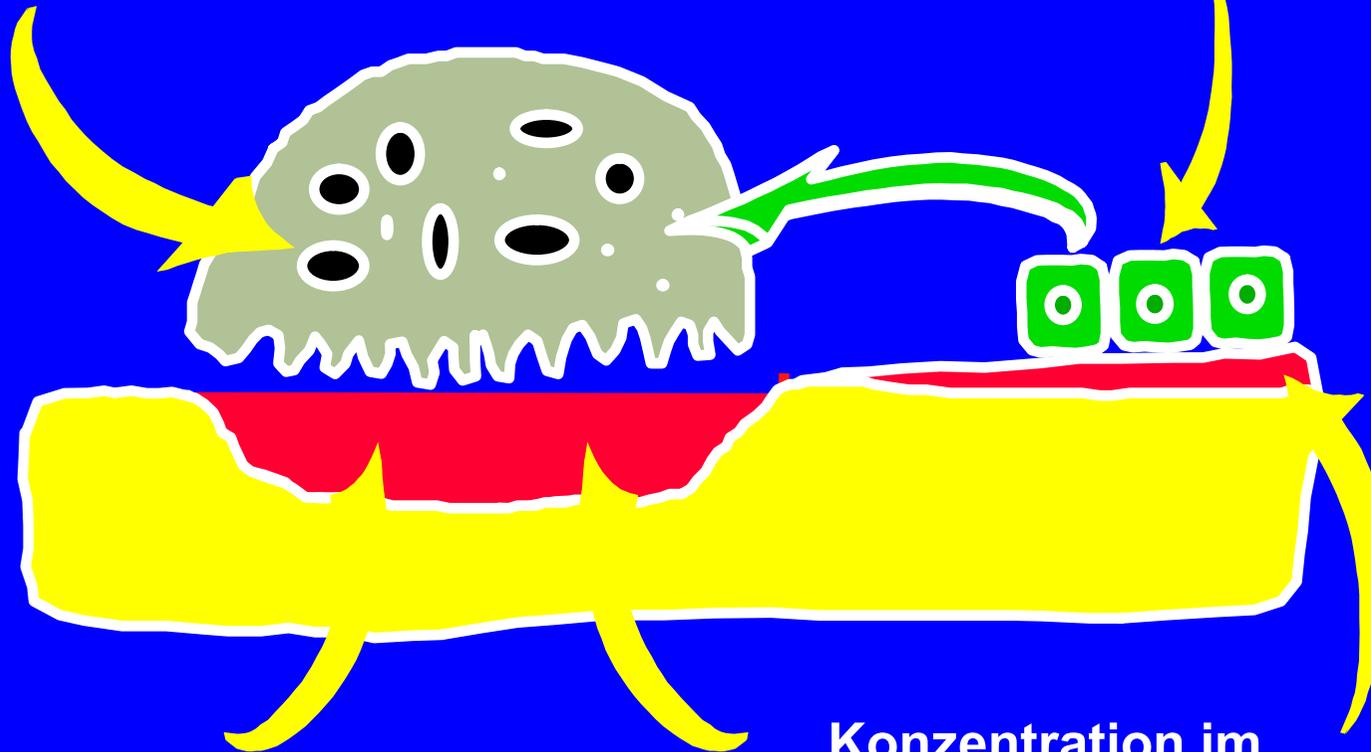


zoledronat

Wirkweise der Bisphosphonate

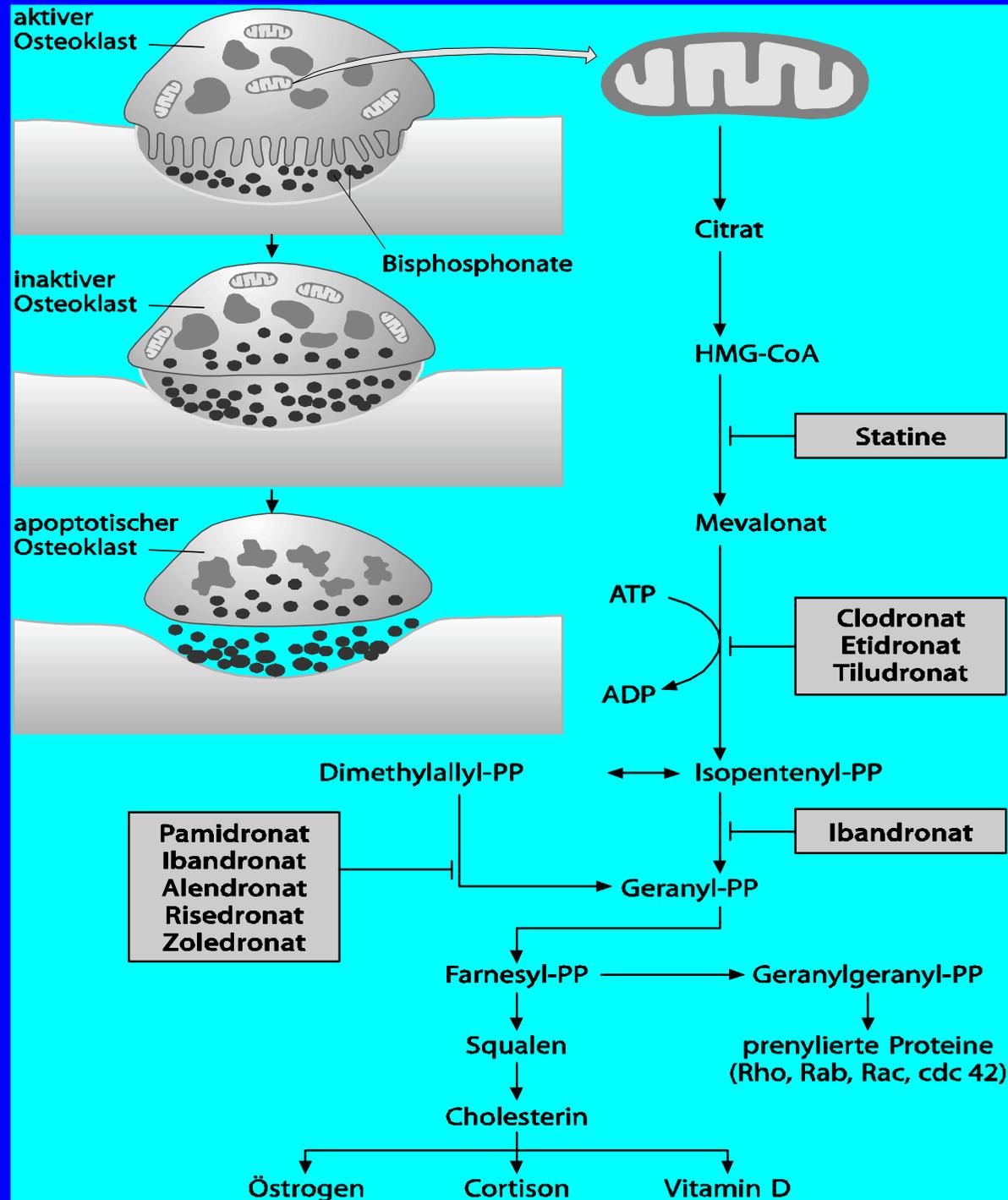
Hemmung der Vorläuferzellen von Osteoklasten
Hemmung der Migration.
Apoptoseinduktion

Änderung der Signaltransduktion zwischen Osteoklasten und Osteoblasten.



Lokale Freisetzung während der Resorption

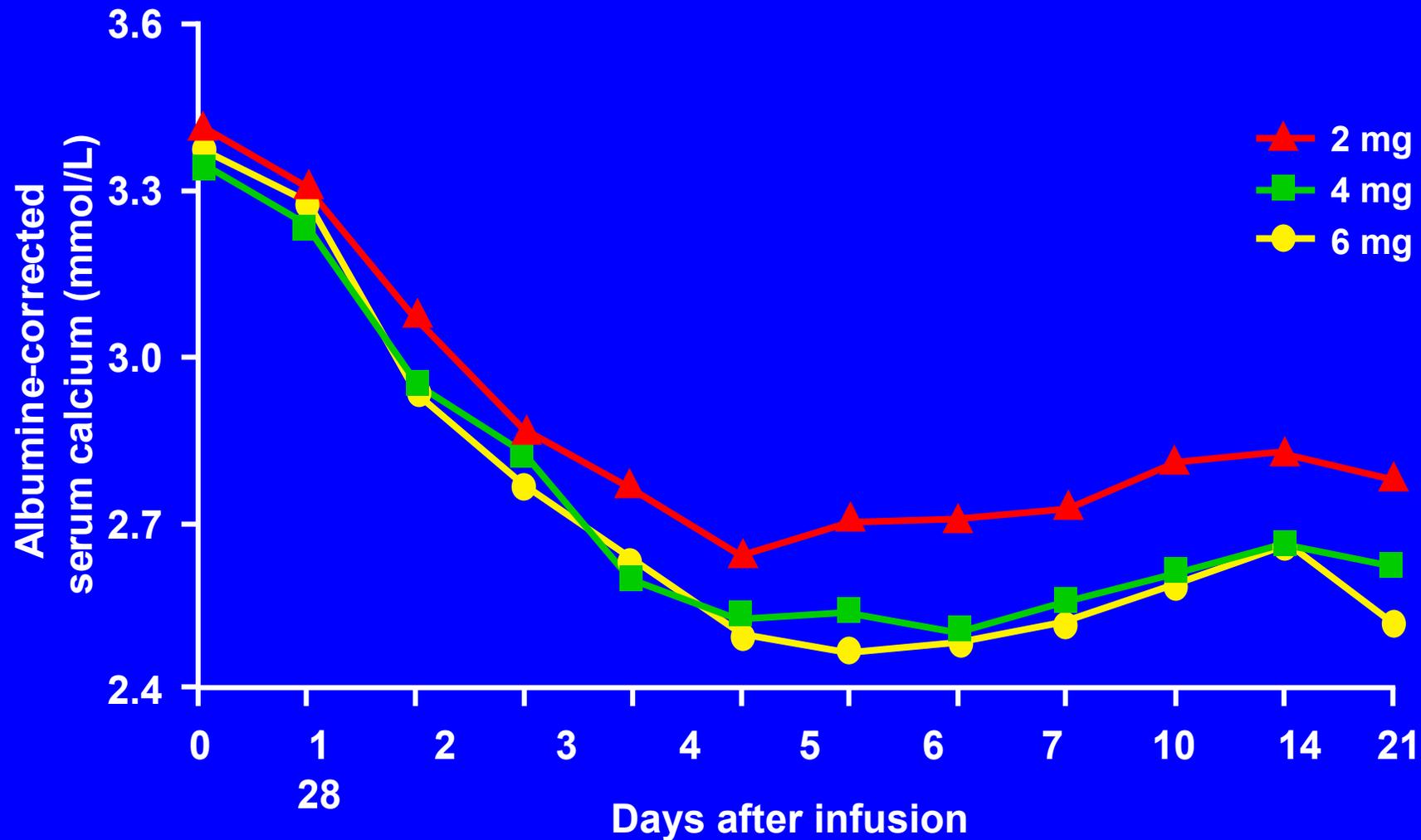
Konzentration im Osteoid und unter dem Osteoklast



Typische skeletale Komplikationen beim ossär metastasierten Mammakarzinom

	UFK HD	Literatur
Knochenschmerzen	80 %	50-90%
Pathologische Frakturen	25 %	10-40%
Hypercalcaemie	9 %	10-20%
Spinale Kompressionen	8 %	<10%
Knochenmarksupression	7 %	< 10%

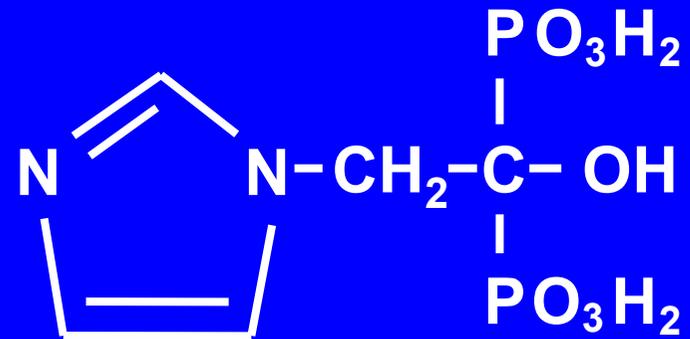
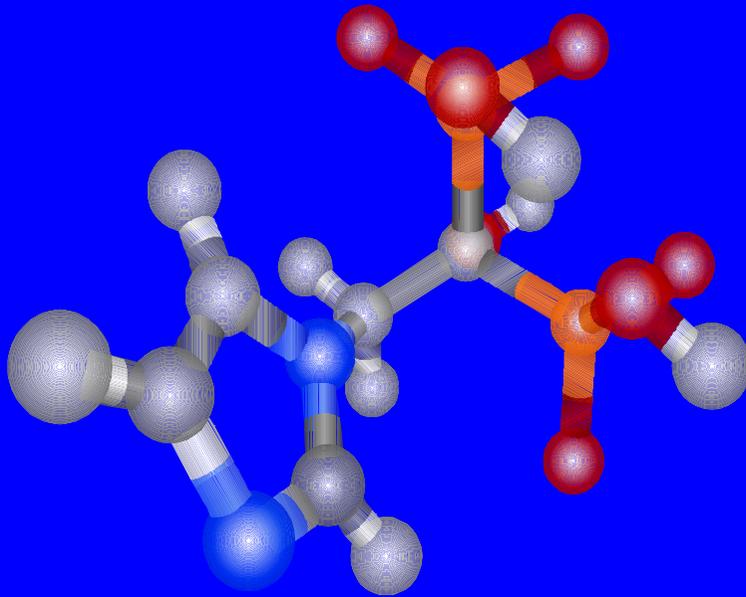
Normalisierung der Kalziumwerte durch Ibandronat



Ralston, S. H. et al JCO 1997, 75:295-300

ZOMETA

(Zoledronat)



Heterozyklische Imidazol-
Struktur mit 2 N-Atomen

- Bisphosphonat mit der höchsten Affinität zur Knochenmatrix

Studiendesign

n= 1.640
MM Stadium III
+ Mamma-Ca
mind. 1 Osteolyse

R

Randomisiert
placebokontrolliert
doppelblind
double dummy

8/4 mg Zometa
alle 3/4 Wochen

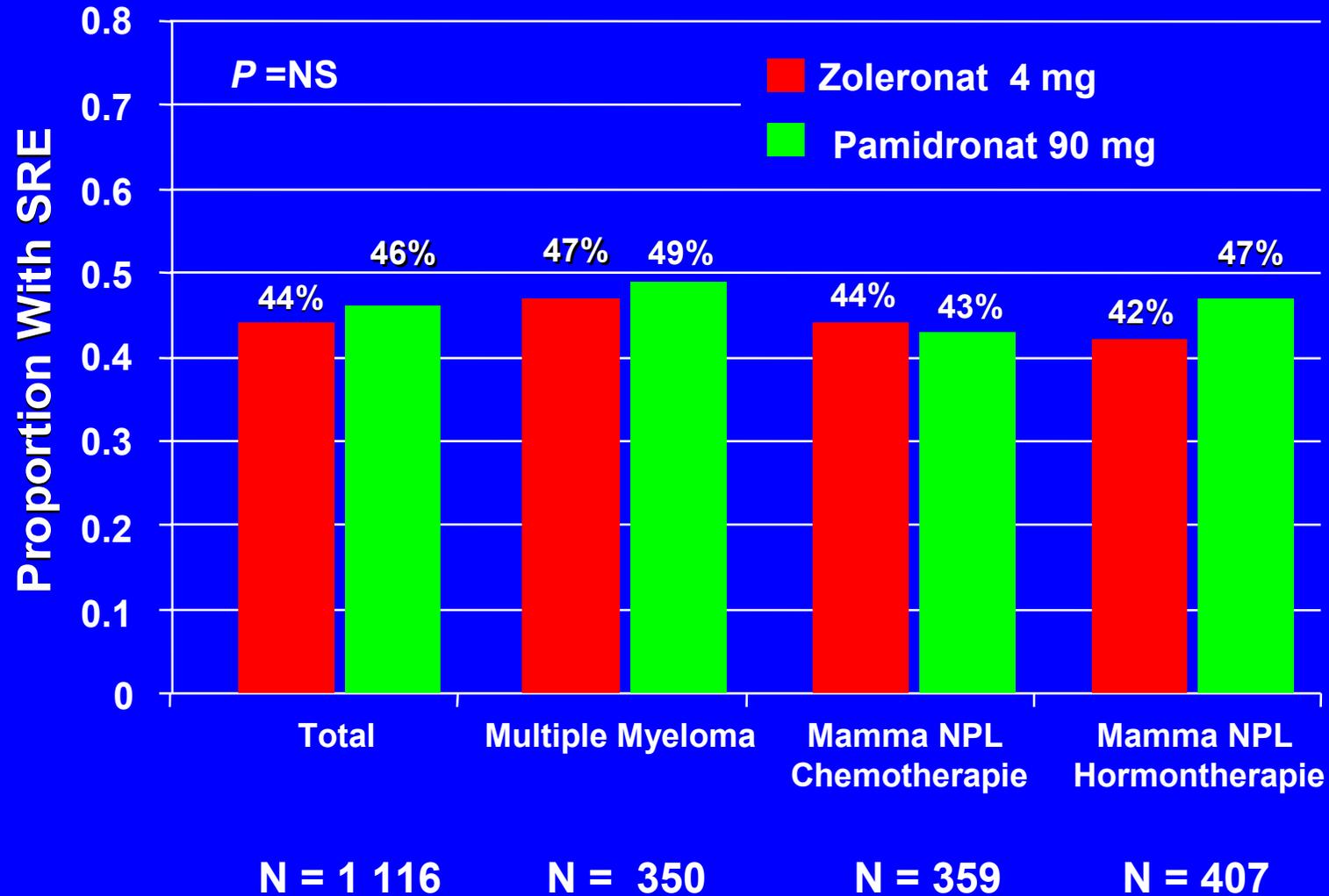
4 mg Zometa
alle 3/4 Wochen

90 mg Aredia
alle 3/4 Wochen

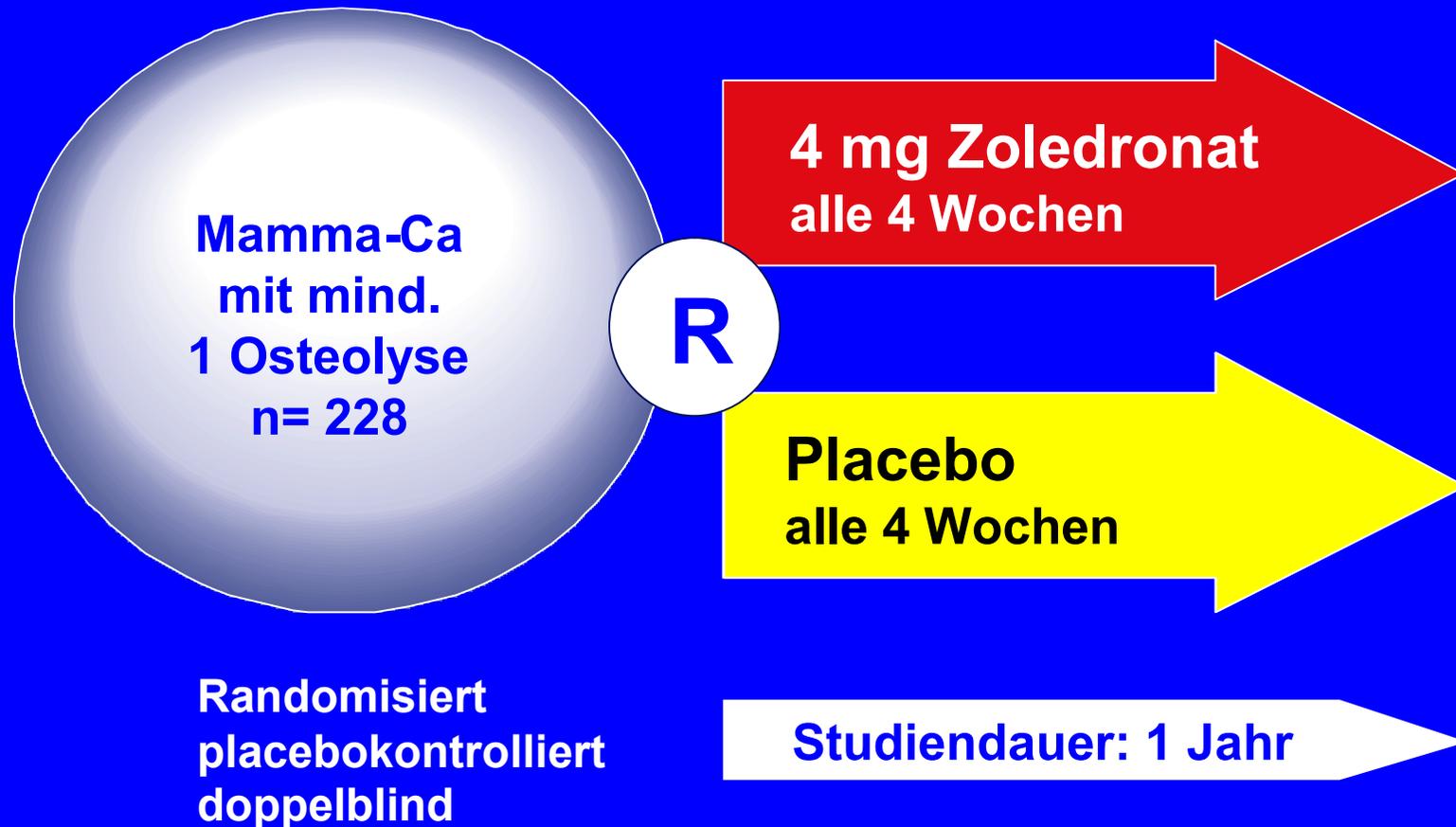
12 Monate

13 Monate Follow-Up

Patientinnen mit Skelettkomplikationen (SREs)



Japanische Zulassungsstudie: Zoledronat vs. Plazebo¹

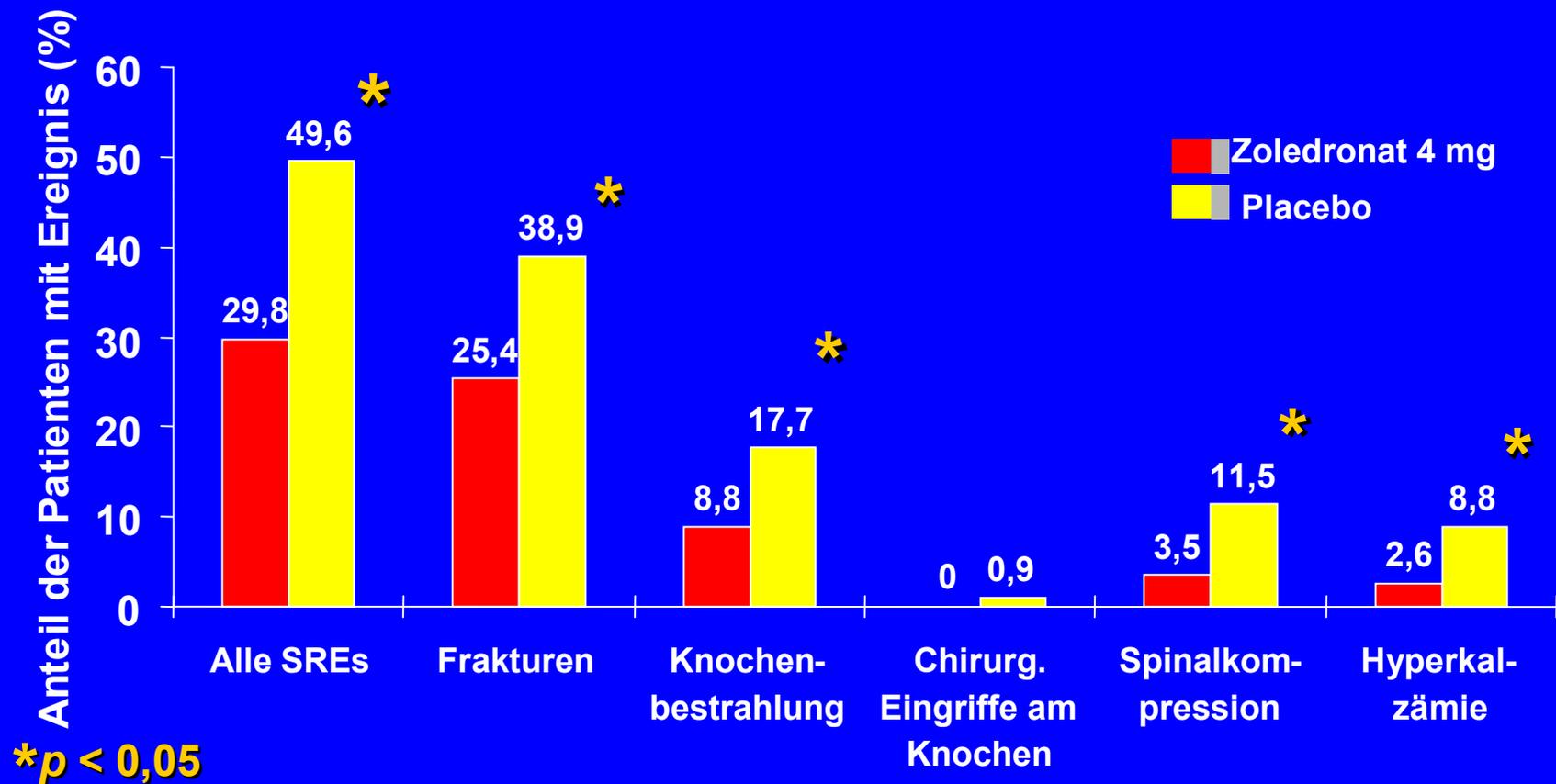


Prim. Endpunkt: SRE- Rate pro Patientin

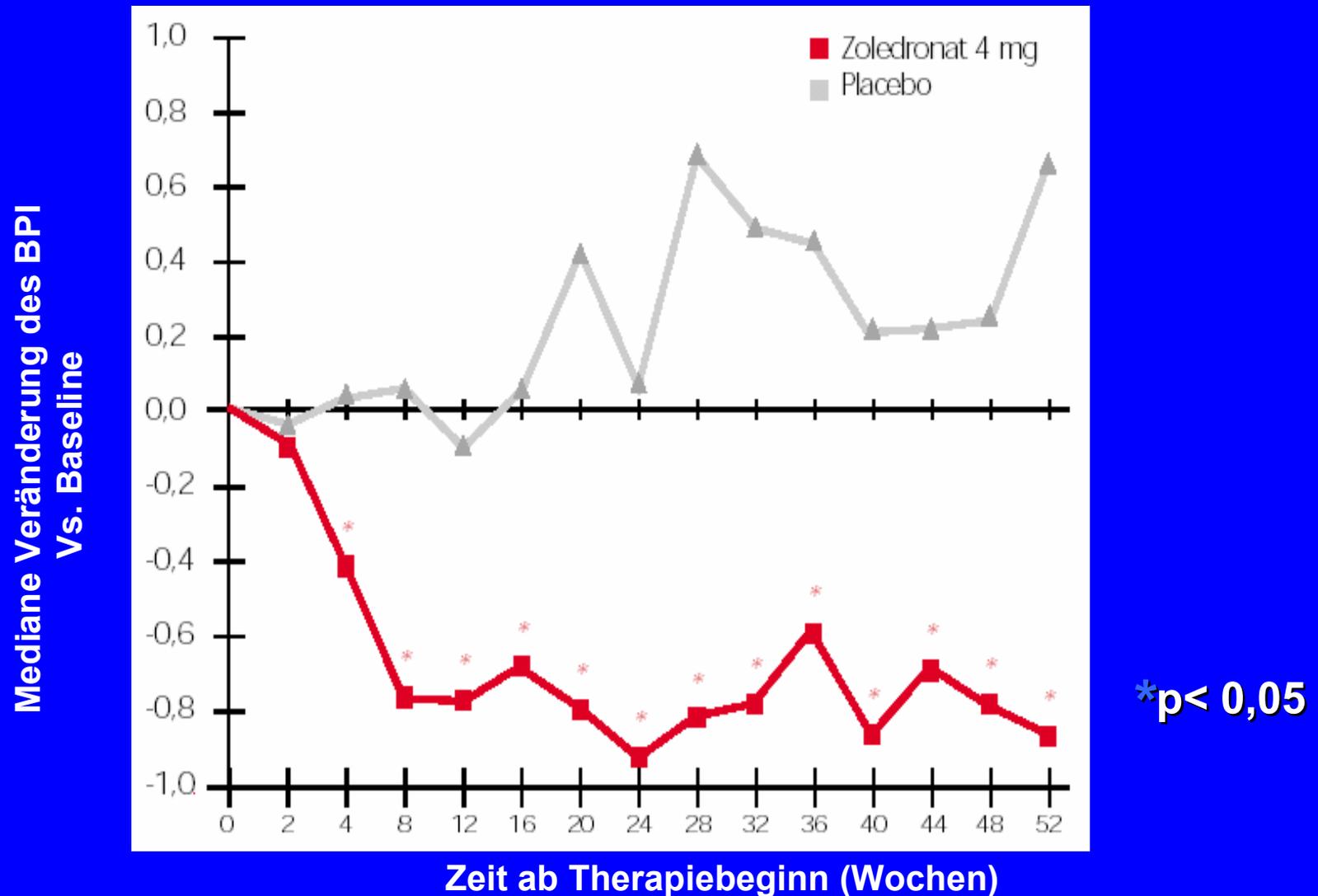
1. Kohno N. et al.: Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: A randomized, placebo-controlled trial. JCO 23: 3314-3321 (2005)

Mammakarzinom: Reduktion aller Arten von Skelettkomplikationen unter Zoledronat

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

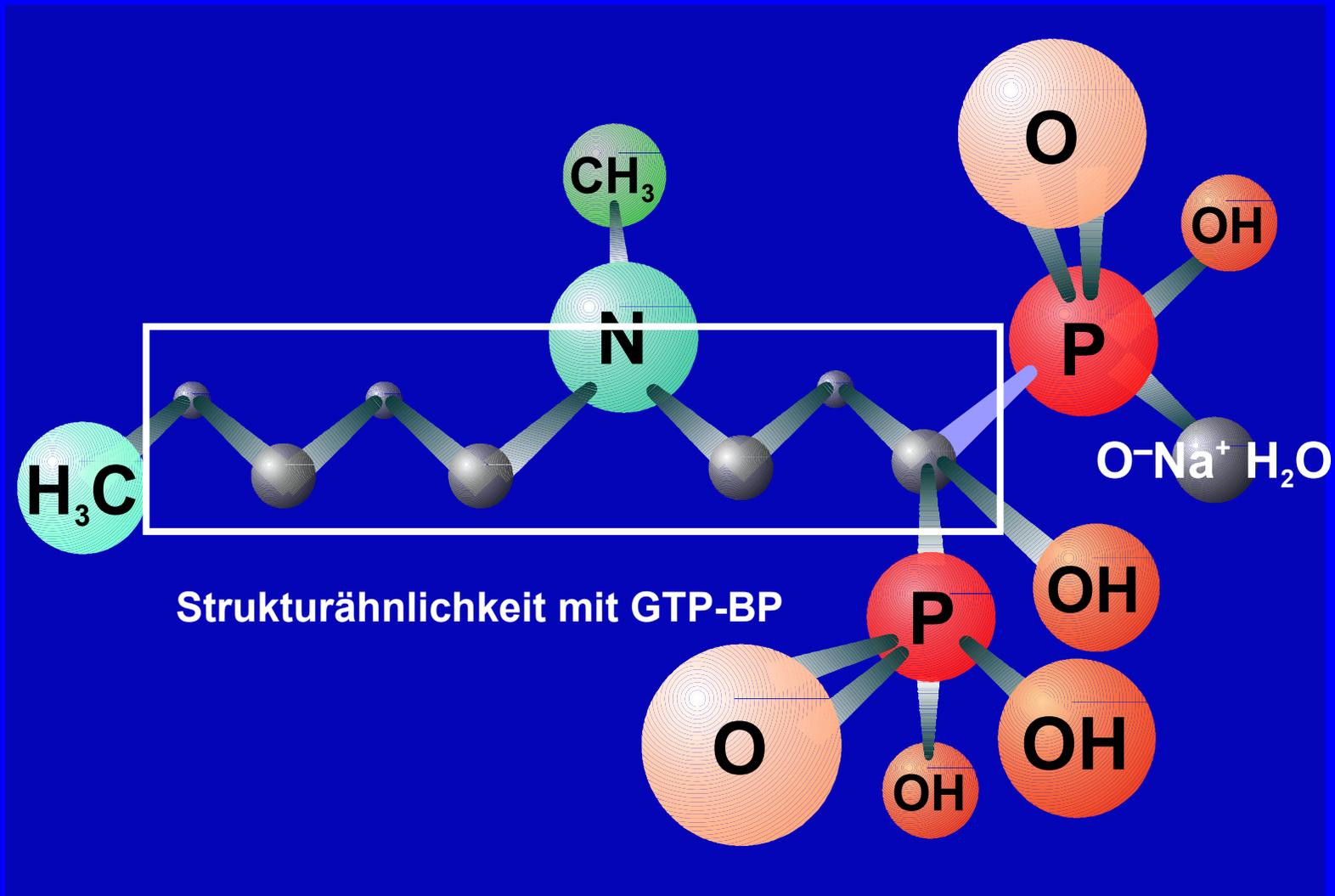


Mammakarzinom: Signifikante Schmerzreduktion unter Zoledronat vs. Placebo¹

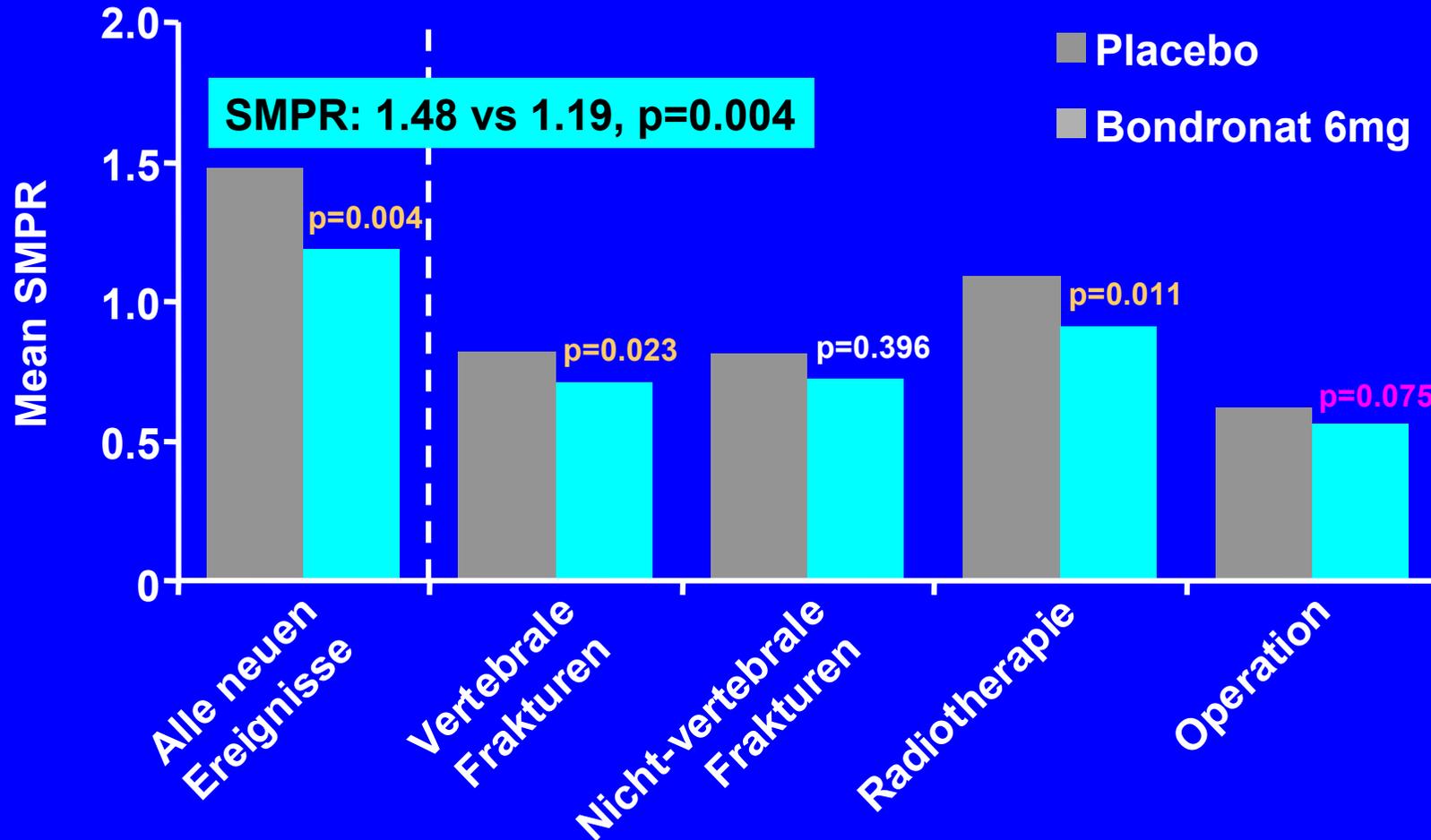


1. Kohno N. et al.: Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: A randomized, placebo-controlled trial. JCO 23: 3314-3321 (2005)

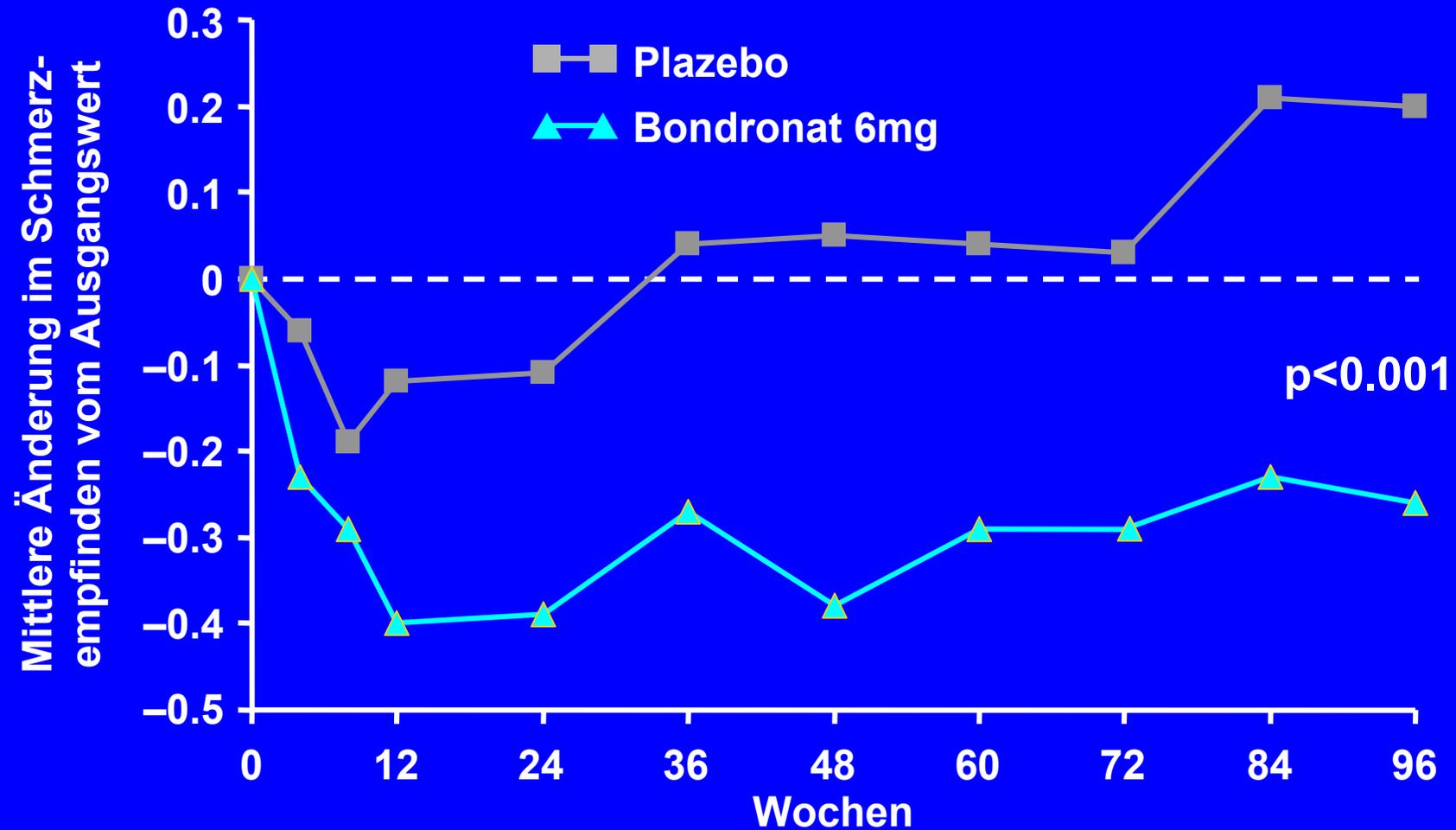
Bondronat Strukturformel



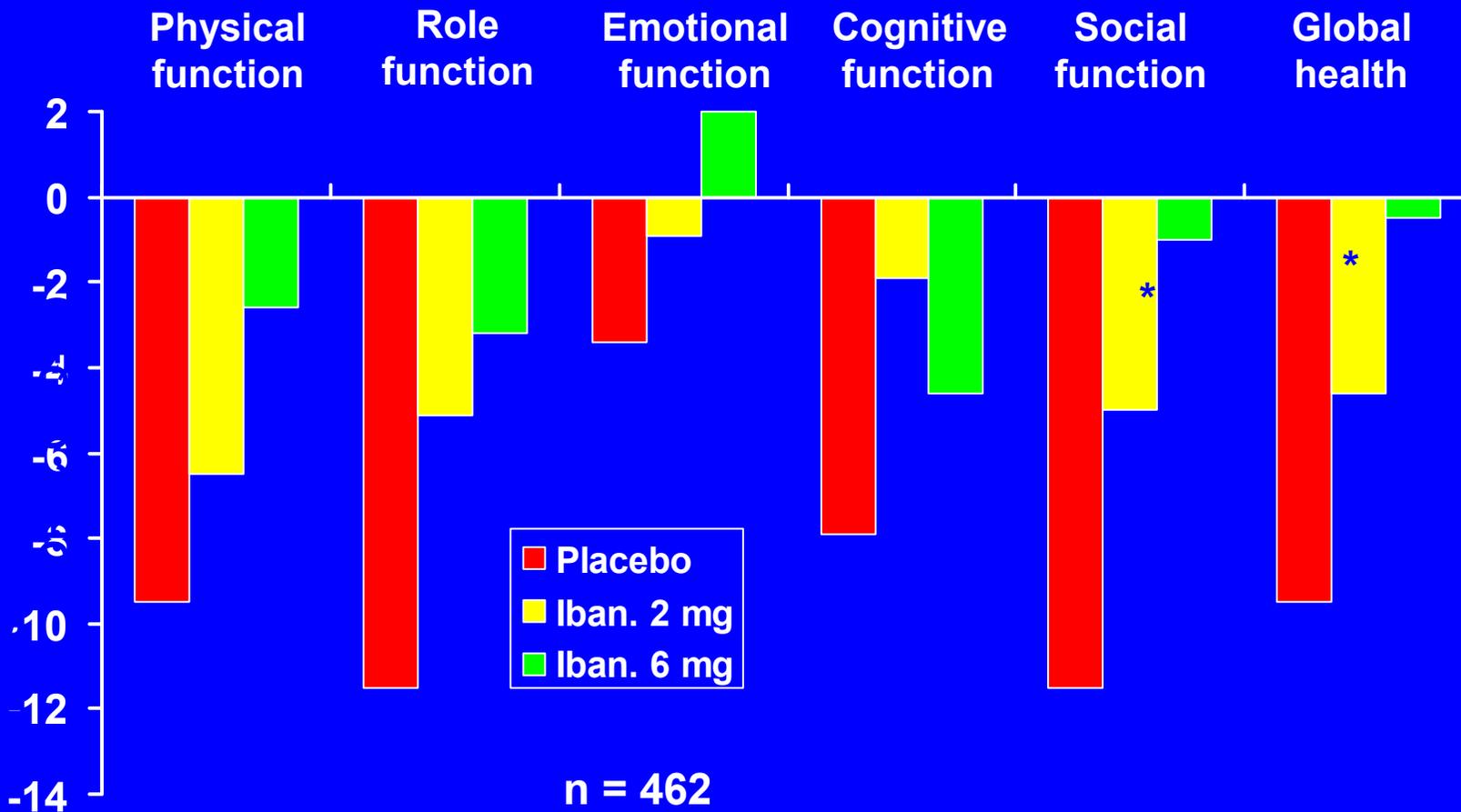
Bondronat i.v. vermindert signifikant die skelettale Morbität



Langzeiteffekt von Bondronat auf den Knochenschmerz



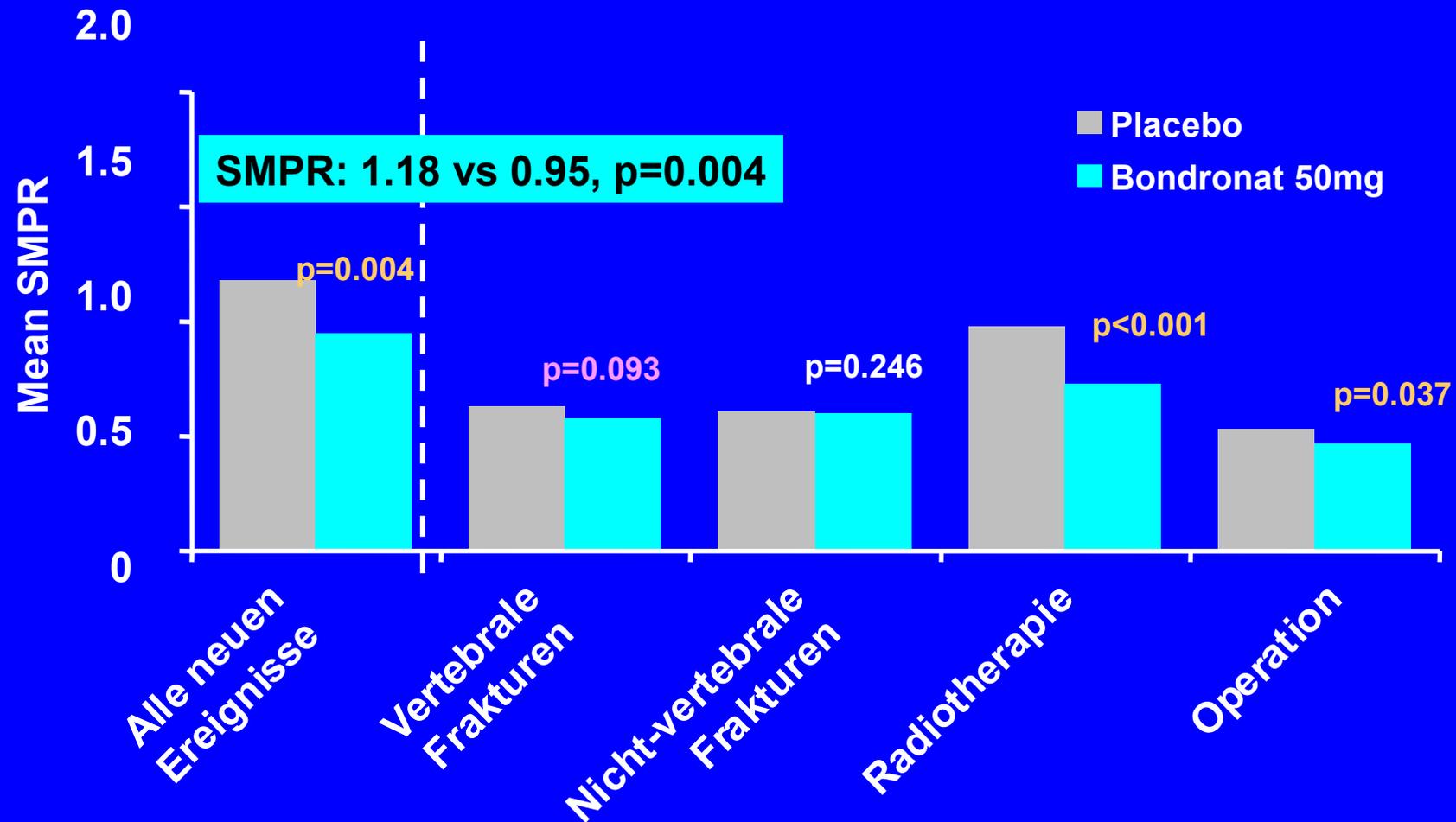
Bondronat und Lebensqualität



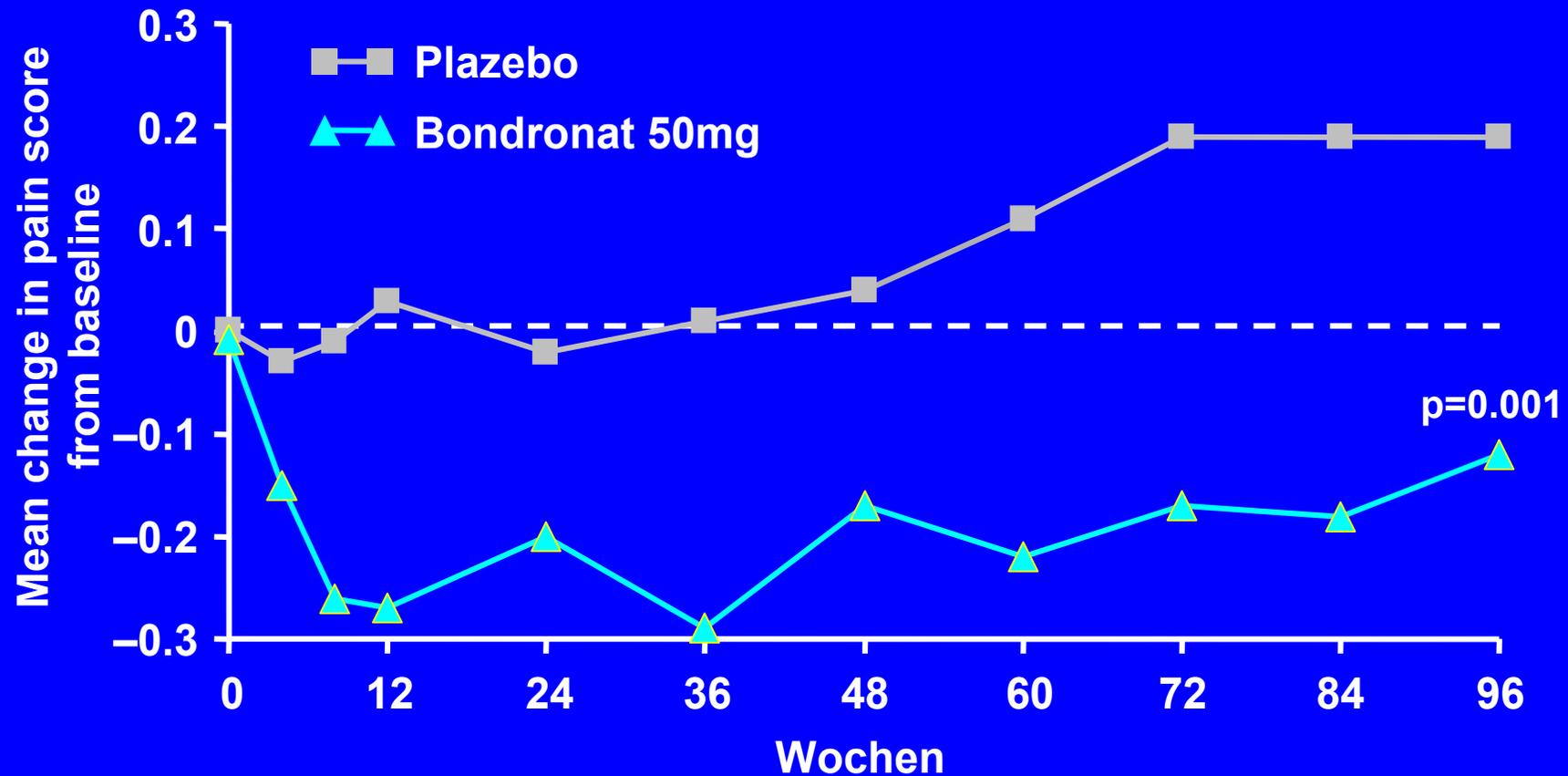
Wilcoxon test $p < 0.05$

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

Bondronat oral vermindert signifikant die skelettale Morbität



Langzeiteffekt auf den Knochenschmerz durch Bondronat oral



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

Bisphosphonates in Breast Cancer

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Hypercalcemia	1a	A	++
➤ Reduction skeletal events (complications)	1a	A	++
➤ Tumor-therapy-induced osteopenia	1b	B	++
➤ Prevention of bone metastases			
➤ Primary breast cancer	1b	B	+*
➤ Advanced breast cancer	2b	C	+/-
➤ Prevention of bone loss in patients with increased risk of osteoporosis	2b	C	+
➤ Treatment beyond progression of bone met's	5	D	++

* Study participation recommended

Therapie von Metastasen

**Zukünftige Indikationen
in der Onkologie**

Erhalt der Knochendichte

Metastasenprävention

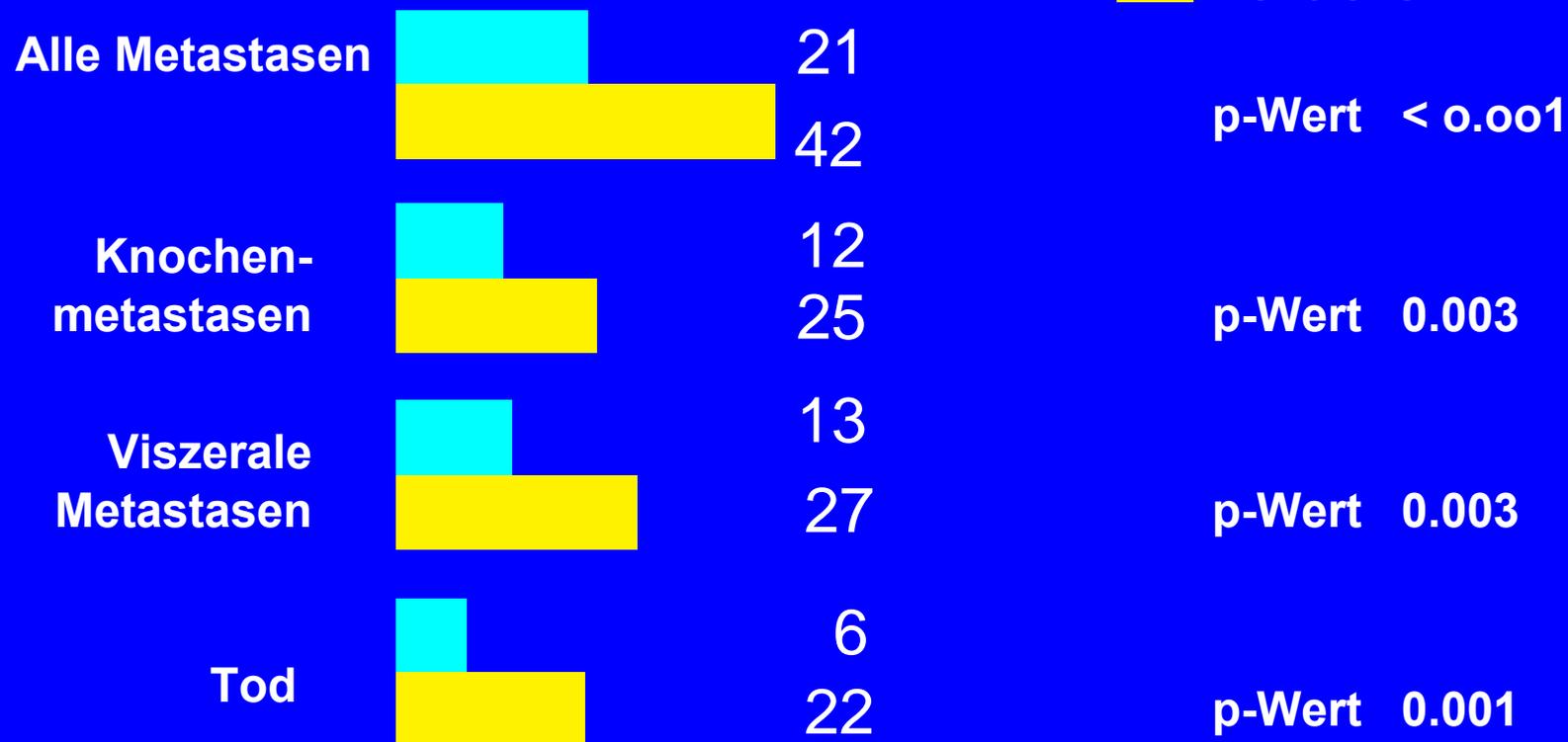
Bisphosphonate adjuvant reduzieren das Auftreten von Metastasen und verbessern das Überleben

Resultate

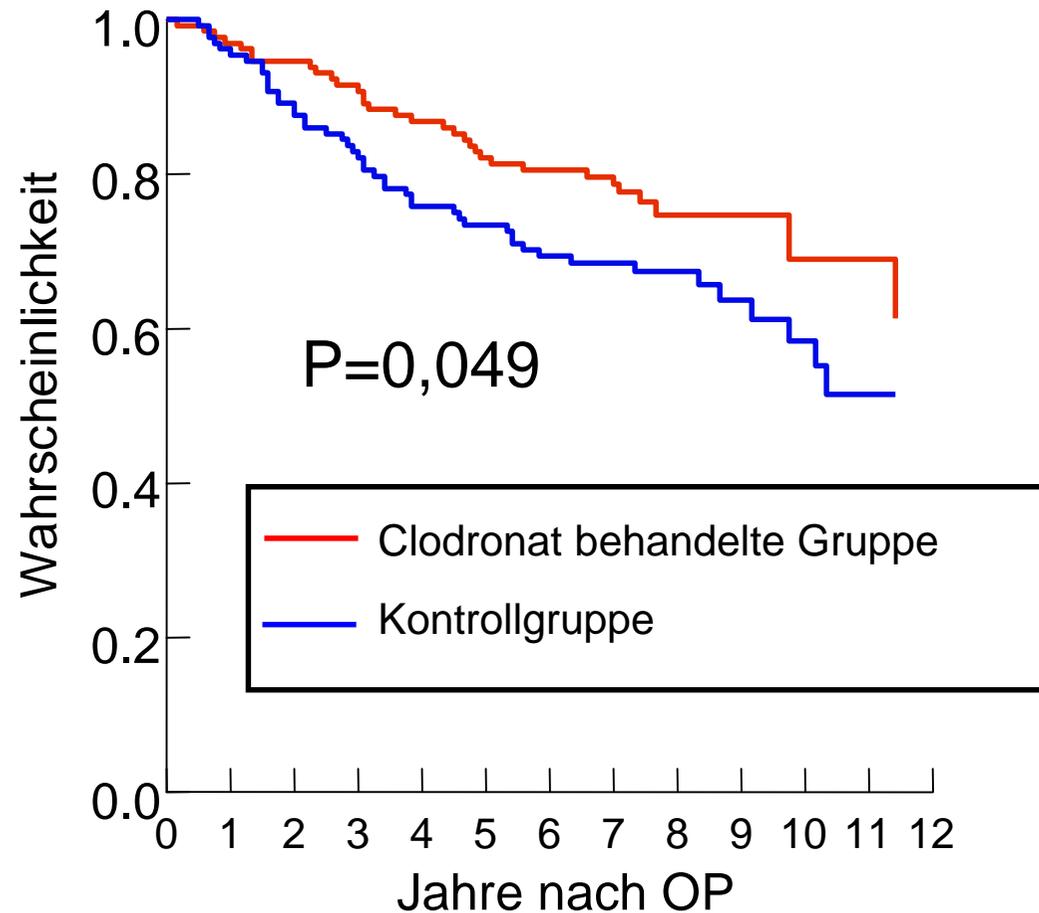
Zahl der Ereignisse

Clodronat

Kontrollen

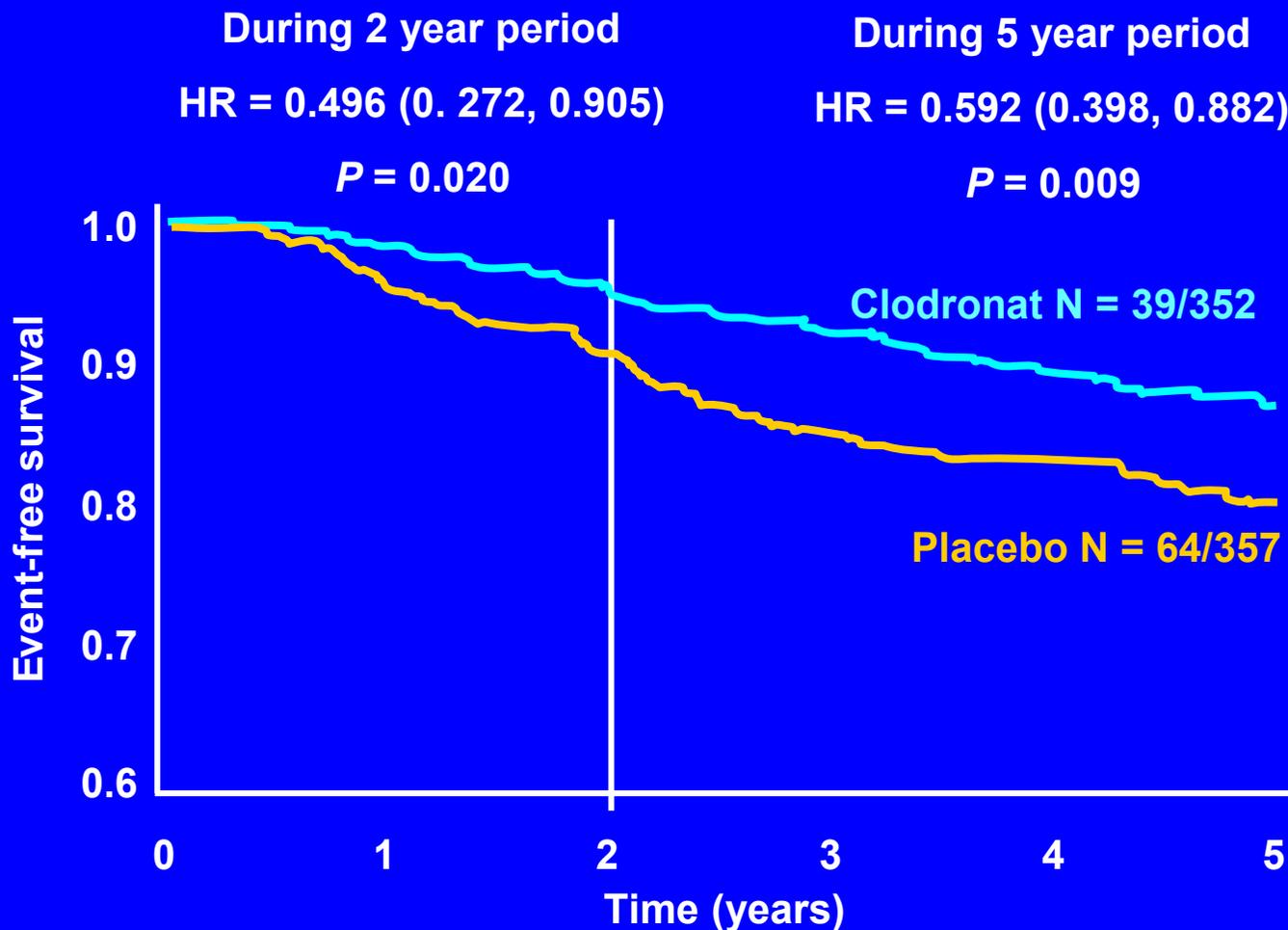


Langfristige Verbesserung des Gesamtüberlebens durch BPs (m = 97 Monate)



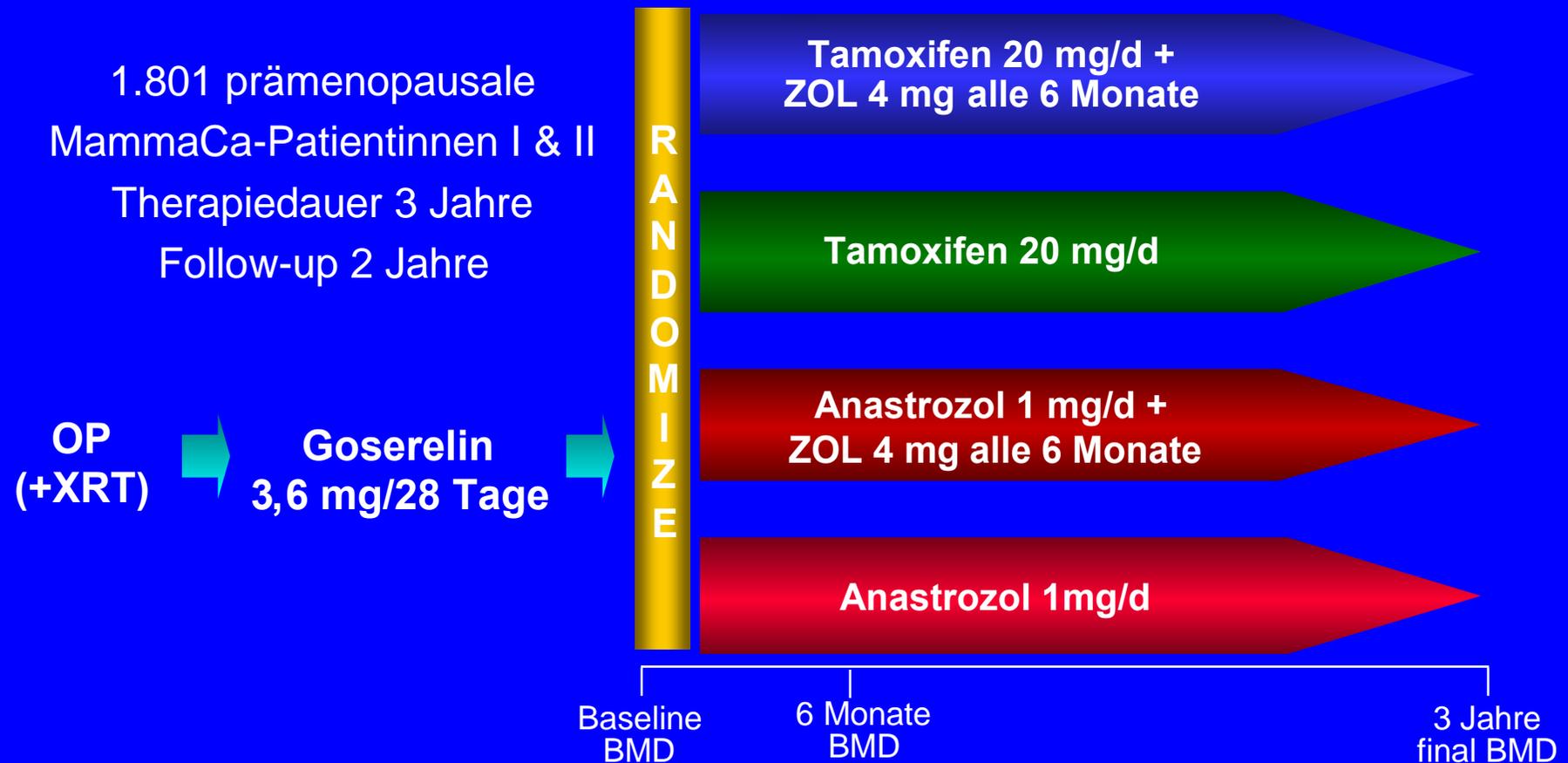
Diel et al. Ann Oncol Dezember 2008

Orales Clodronat reduziert die Häufigkeit von ossären Metastasen bei Patientinnen im Stadium II und III



ABCESG-12-Studie: Studiendesign

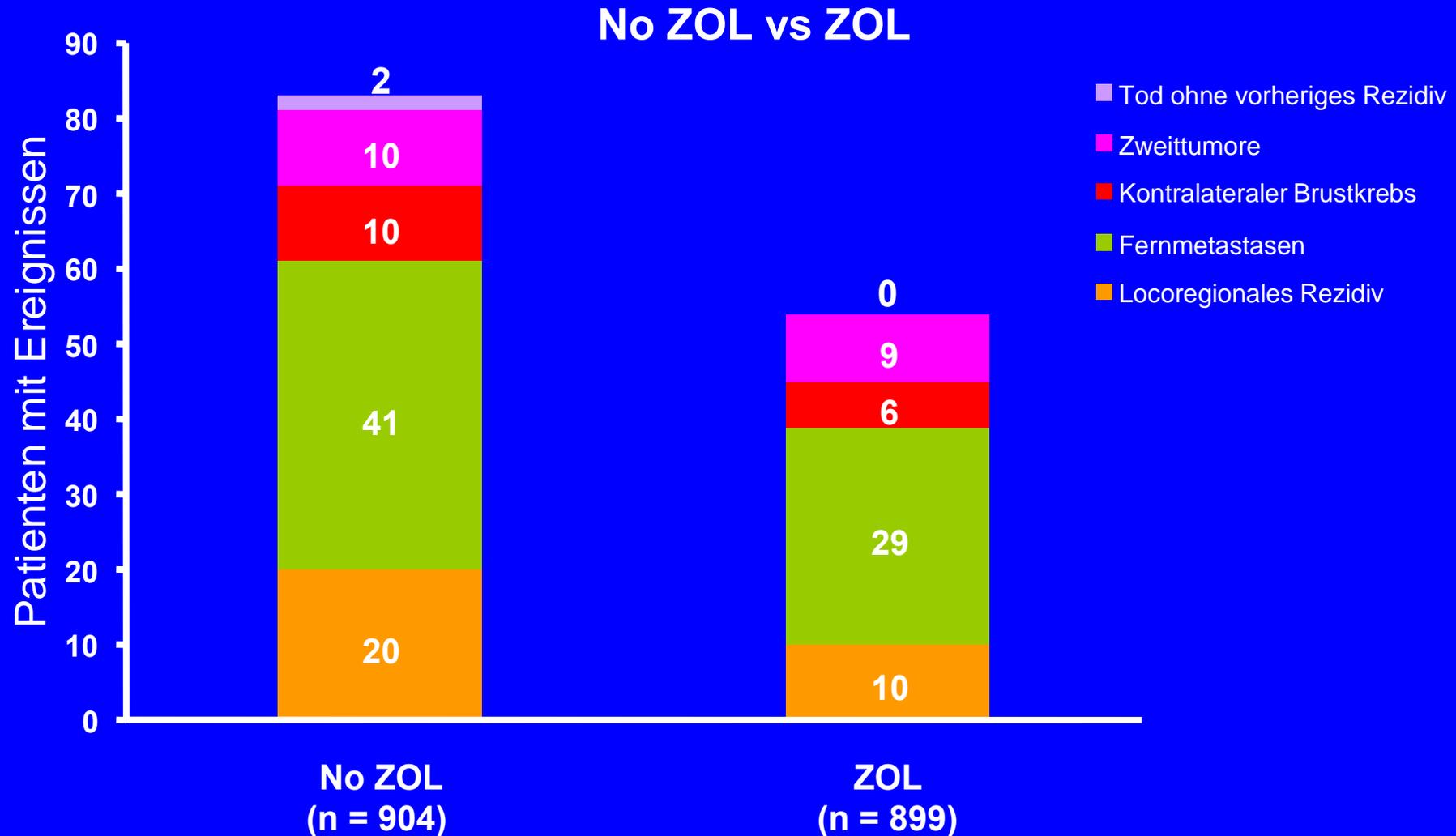
Multizentrische Phase III-Studie



ABCESG-12 = *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*

Gnant MF, et al. *J Clin Oncol.* 2007;25:820-828. Gnant MF, et al. Presented at SABCS 2007, Abstract #26

Zometa i.v.(4mg alle 6 Monate) reduziert Metastasen und verbessert das Überleben



DFS = Krankheitsfreies Überleben; ITT = Intent-to-treat; ZOL = Zoledronat.
Gnant M, et al. Presented at: ASCO 2008. Chicago, IL. Abstract LBA4.

Derzeit laufen noch sehr viele adjuvante Bisphosphonatstudien

- **NSABP B34/CTSU**
 - Clodronat 1,600mg täglich/ 3 Jahre versus Placebo (n=3,200)
- **AZURE: adjuvant zoledronic acid in breast cancer**
 - Chemo und/oder endokrine Therapie ± Zoledronat
- **ZoFast**
 - Femara + Zometa
 - Femara (+ Zometa bei Knochenmasseverlust)
- **S0307/Intergroup**
 - Zoledronat 4mg iv x 3 Jahre
 - Ibandronat oral 50mg x 3 Jahre
 - Clodronat 1,600mg po x 3 Jahre



**Ibandronate
with or without
Capecitabine in
Elderly Patients with
Early Breast Cancer**

★ **Ärzte - Info** ★
Stand: Juli 2004



Eine Studie der:



★ **Ärzte - Info** ★
Stand: Juni 2004

Leiter der klinischen Prüfung:
Prof. Dr. Volker Möbus
Städtische Kliniken Frankfurt a.M. - Höchst
Gotenstr. 6-8
65929 Frankfurt
Phone: 069 / 3106-2355, Fax: -2555
Mail: vmoebus@skfh.de

Sponsor:
GBG Forschungs GmbH
PD Dr. Gunter von Minckwitz
Schleussner Str. 42
63263 Neu-Isenburg, Frankfurt
Phone: 06102 / 79874-0, Fax: -40

**Projektmanagement / Registrierung /
Monitoring / SAE-Meldungen:**
GBG Forschungs GmbH
Dr. Patricia Segura-Eicke
Schleussnerstraße 42
63263 Neu-Isenburg
Phone: 06102 / 79874-13, Fax: -40
Mail: GAIN@GermanBreastGroup.de

Data-Management / Biometrie:
SKM Clinical Research Solutions GmbH
Wilhelmstraße 64
65183 Wiesbaden
Phone: 0611 / 97456-11; Fax: -66
Mail: GAIN@skm-cro.com

Bisphosphonate zur Prophylaxe von Knochenmetastasen

Es gibt derzeit keine Zulassung für ein Bisphosphonat für die Indikation Prophylaxe!!!

Aber es gibt positive Studienergebnisse für:

Clodronat oral (Ostac, Bonefos und Generika). ONJ-Risiko nicht nachweisbar

Zoledronat (Zometa 2x i.v. p.a.). ONJ-Risiko bei dieser Dosierung gering bis sehr gering

Adjuvant Bisphosphonate Treatment in Primary Breast Cancer

	Oxford / AGO LoE / GR
➤ Improvement of DFS in individual studies also for OS	1b C +
➤ Clodronate PO 1600 mg daily for 2y	1b B +
➤ Zoledronate IV 4 mg every 6 months for 3y	
➤ Postmenopausal patients	3b* C +
➤ Premenopausal patients*	2b* C +

*In the underlying trials, adjuvant therapy did not correspond to current standards.



ALLE 30 SEKUNDEN
ERLEIDET JEMAND IN
DER EU EINEN
KNOCHENBRUCH
DURCH OSTEOPOROSE

VLADISLAVA
SIMICKIENE,
*1938, Litauen

„Mit 57 ging ich wegen starker
Schmerzen vorzeitig in Rente,
dann erst diagnostizierte man die
Krankheit. Seither bin ich sieben
Zentimeter kleiner geworden, habe
einen Buckel bekommen, und
die gestauchten Organe drücken
meinen Bauch nach vorne.“

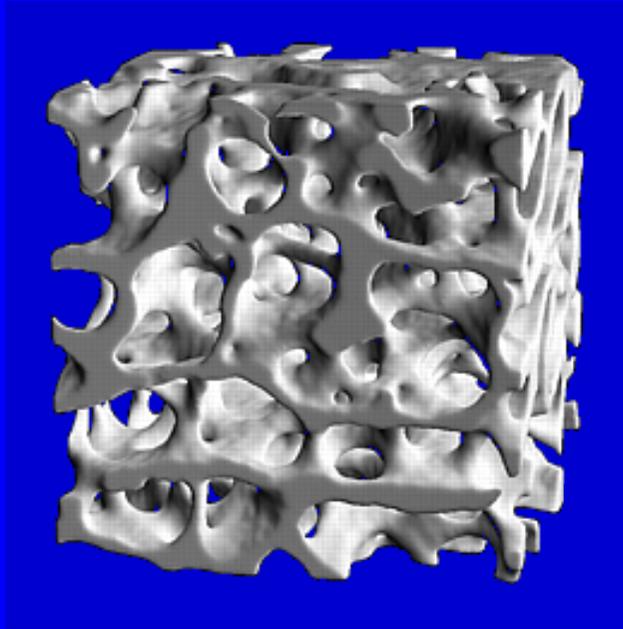


FRAUEN ÜBER 45
VERBRINGEN WEGEN
OSTEOPOROSE MEHR
TAGE IM KRANKEN-
HAUS ALS WEGEN DIA-
BETES, HERZINFARKT
ODER BRUSTKREBS

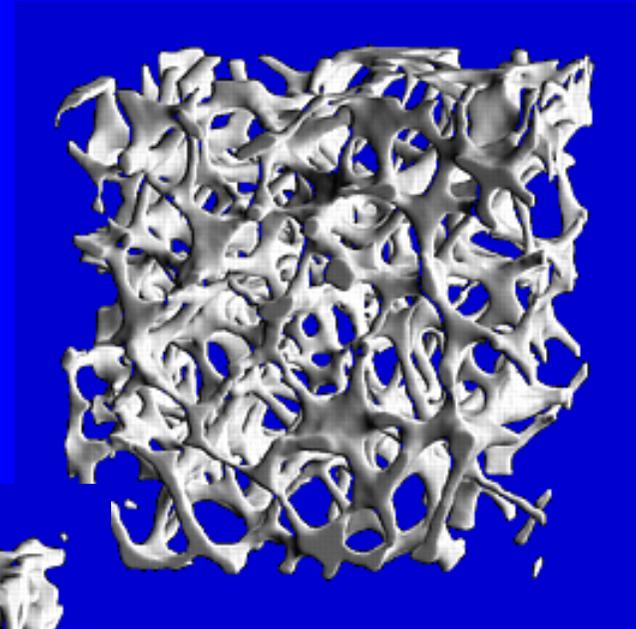
VICTORIA IRIS SWAIN,
*1924, Großbritannien

„Nach einem Bruch im Handgelenk
würde bei mir mit 64 Jahren
Osteoporose festgestellt – und
mehrerer Wirbelschüsse, die keiner
bemerkte hatte. Ich pflegte damals
trotzdem Mütter, die noch unter
Knochenschwund litt. Man hätte
also ahnen können, dass es mich
auch treffen kann. Meine Figur ist
deformiert, meine Mobilität sehr
eingeschränkt. Aber ich versuche
mich fit zu halten mit Taijiquan.“

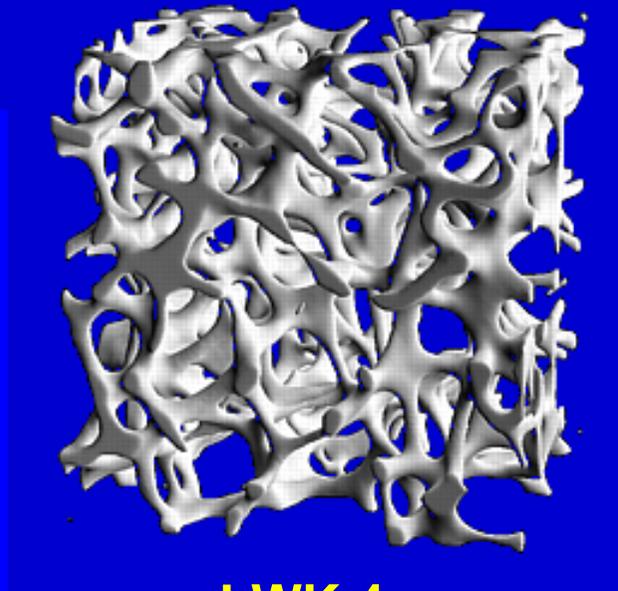
Trabekelstruktur bei einer 37 jährigen Frau



Becken

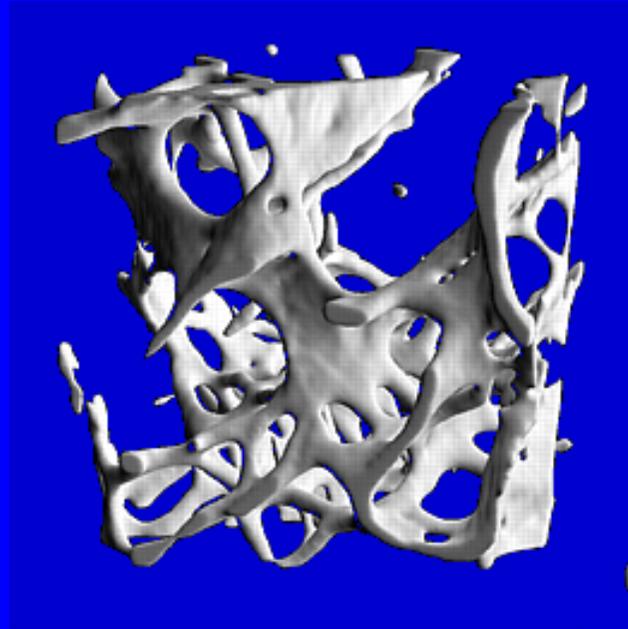


LWK 2

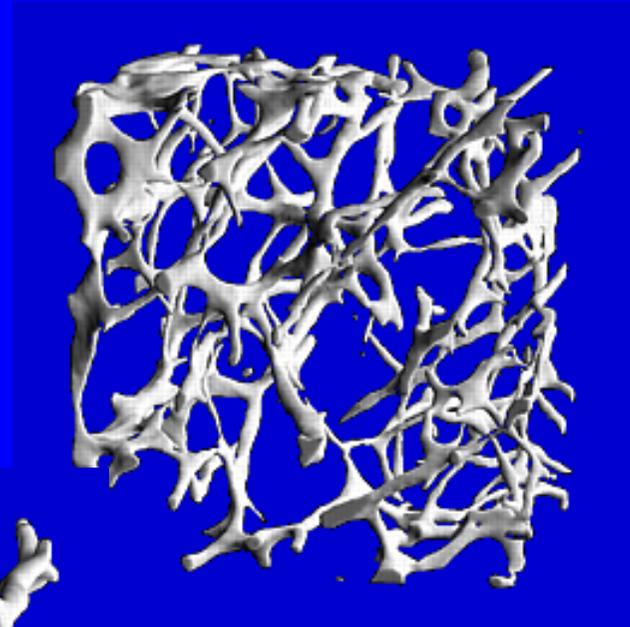


LWK 4

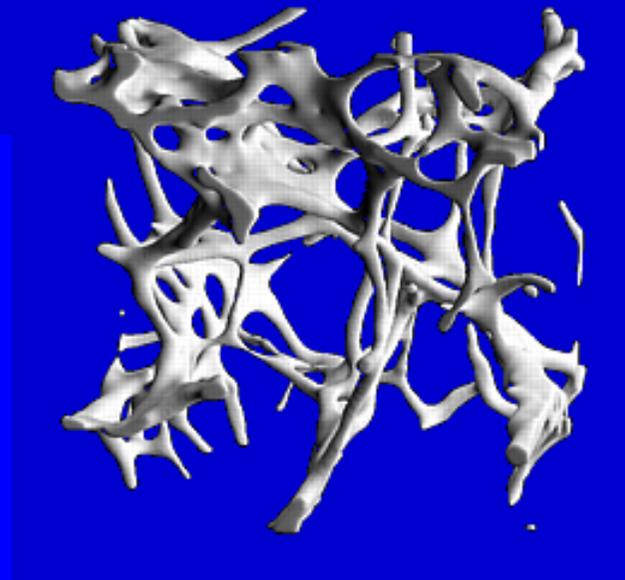
Trabekelstruktur bei einem 84 jährigen Mann



Becken

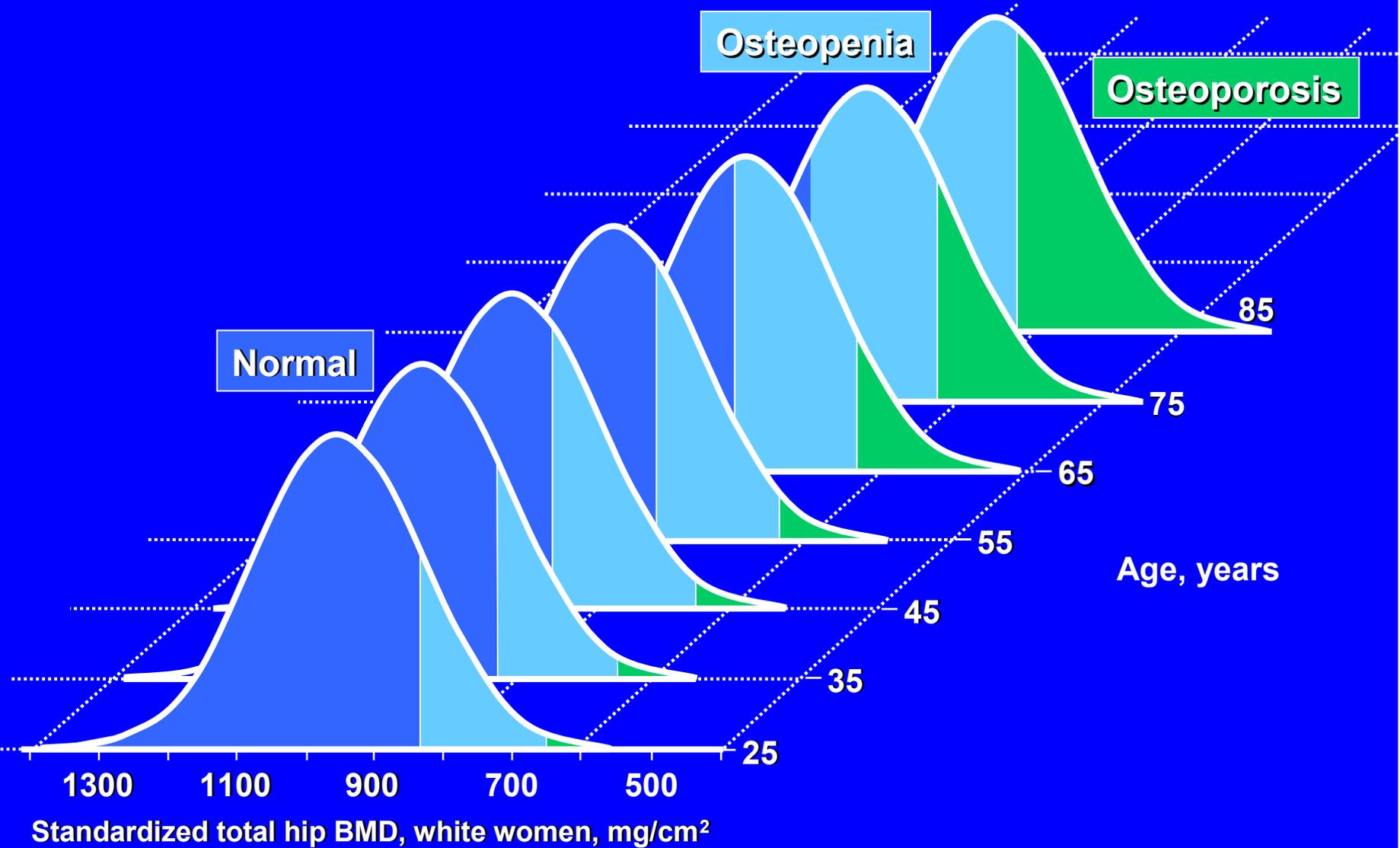


LWK 2



LWK 4

Wichtigster Risikofaktor: Das Alter



Physiologie des Knochenstoffwechsels

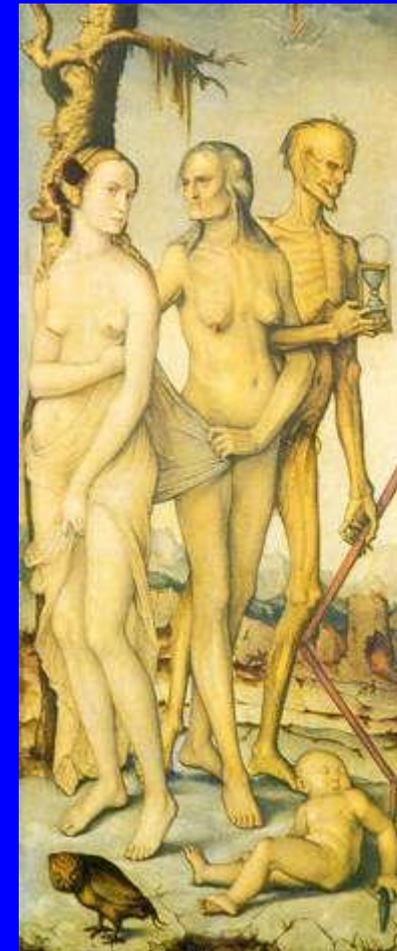
Die Benachteiligung des weiblichen Geschlechts:

Knochengerüst ist zierlicher

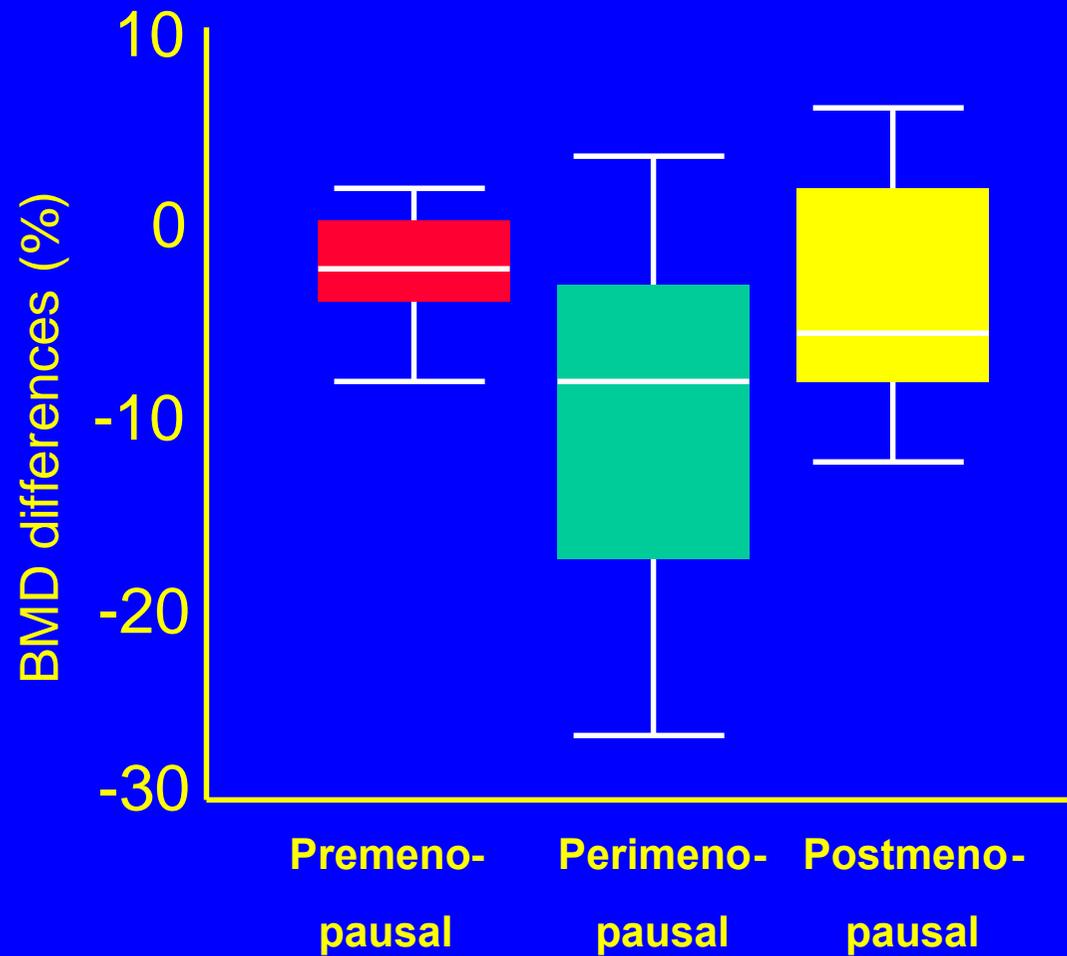
Östrogen weniger potent am Knochen als Testosteron

Perimenopausal für etwa 10 Jahre erhöhter Knochenabbau

„High Turnover“ vermutlich verursacht durch eine Vermehrung osteoklasten-aktivierender Zytokine aus Makrophagen



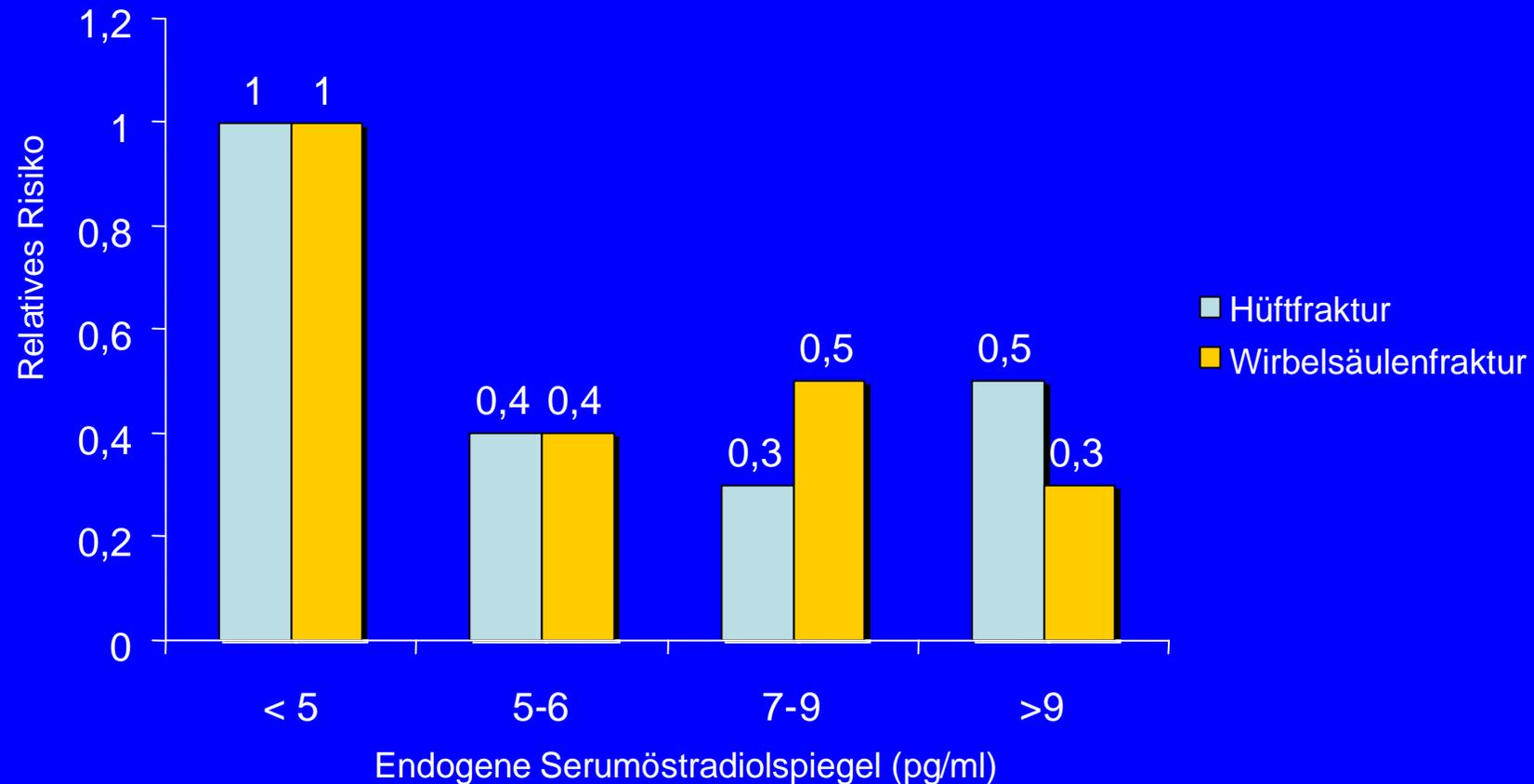
Verlust der Knochenmasse



Rosenbrock et al. Clin Chem Lab Med 2002; 143.

Niedrige Östrogenspiegel erhöhen das relative Frakturrisiko

Östrogenspiegel unter 5 pg/ml gehen mit einem ca. 33% erhöhten Risiko einer Hüft- oder Wirbelsäulenfraktur einher



Einteilung der Osteoporosen

Primäre Osteoporosen:

Senile Osteoporose

Postmenopausale Osteoporose

Sekundäre Osteoporosen:

Immobilisation

Medikamente (Kortison, CHT, Antihormone u.a.)

Fehlernährung und Malabsorption

Entzündliche und Tumorerkrankungen

Hyperparathyreoidismus u.v.a. mehr

Tumorthherapie-induzierte Osteoporose

Therapiebedingter Hypogonadismus:

bei Frauen

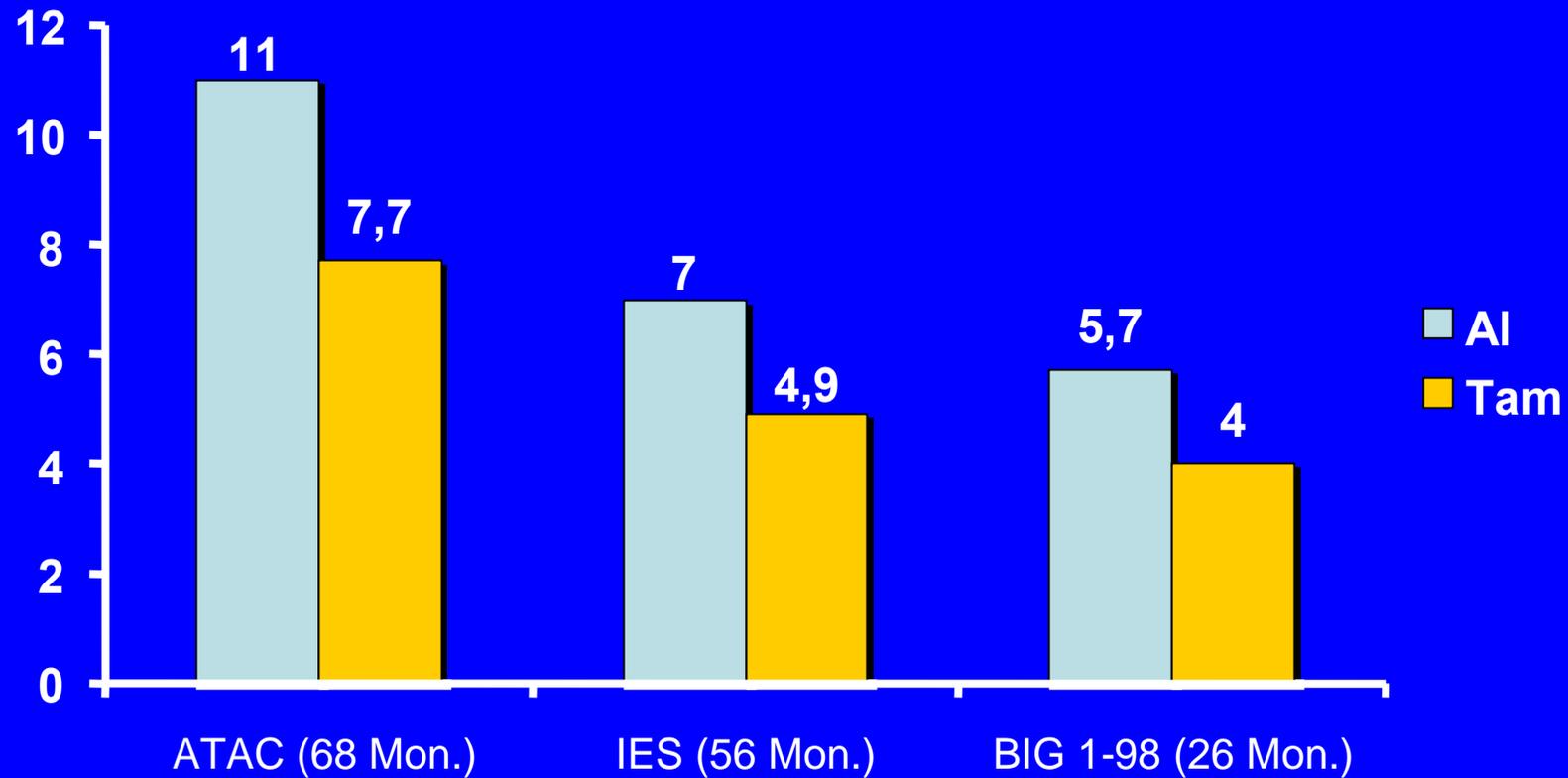
- bilateral Adnexektomie
- Chemotherapie
- GnRH-Analoga
- Aromatase-Hemmstoffe

Bei Männern

- Kastration
- Chemotherapie
- GnRH-Analoga
- antiandrogene Hormone

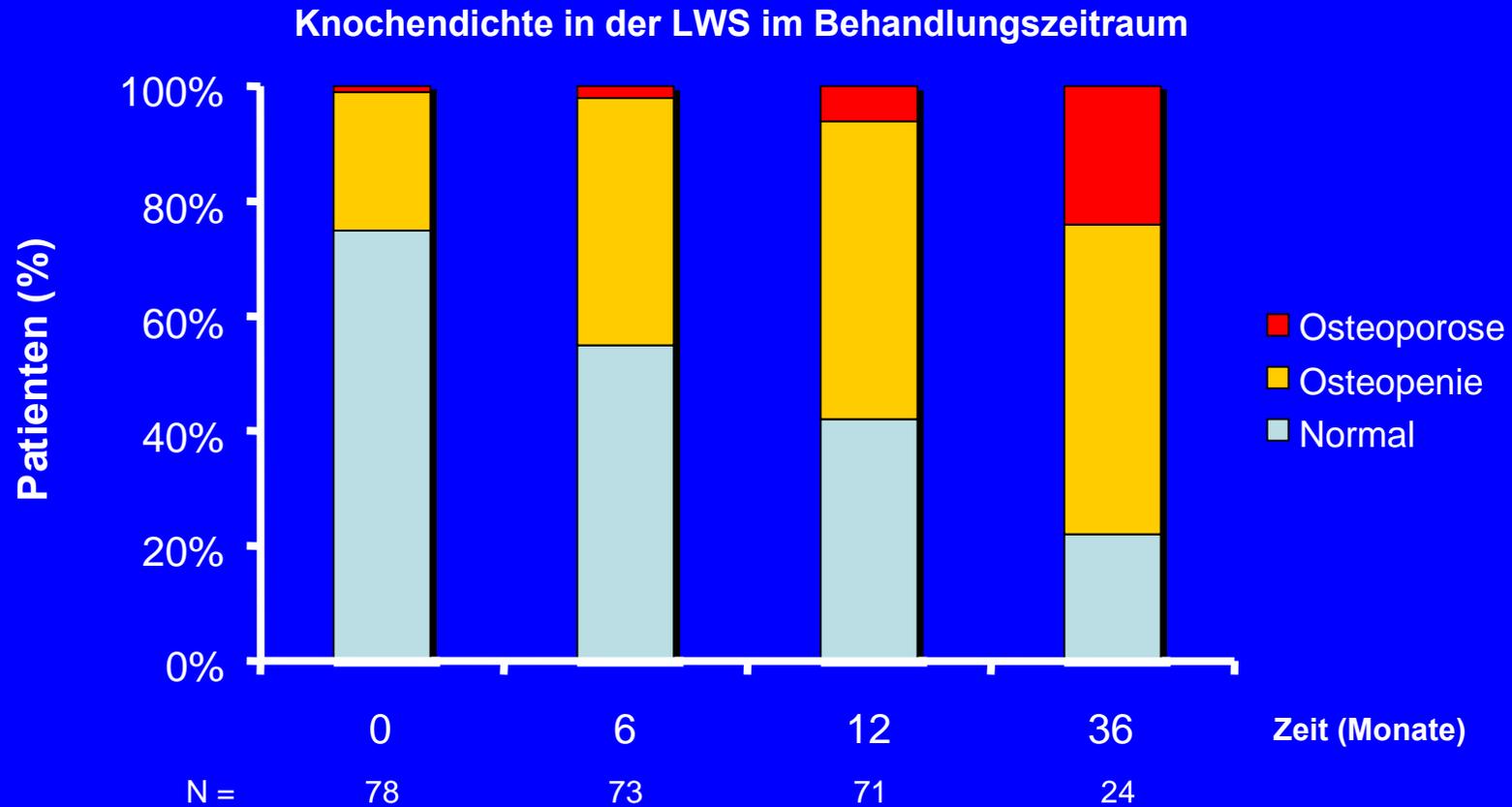
Patienten haben ein Risiko für Knochenbrüche, unabhängig von der therapeutischen Option

Frakturnraten in Studien; Vergleich Aromatasehemmer adjuvant vs. Tamoxifen



ATAC Trialist's Group Lancet 2005, Thuerlimann et al N Engl J Med 2005, Coombes et al N Engl J Med 2004, Coombes et Bliss ASCO 2005

Osteoporose und Osteopenie bei prämenopausalen Patientinnen unter totaler Östrogenblockade



Therapie der Osteoporose

Gesunde Lebensweise (Bewegung, Ernährung)

Physiotherapie

Vermeidung von Untergewicht

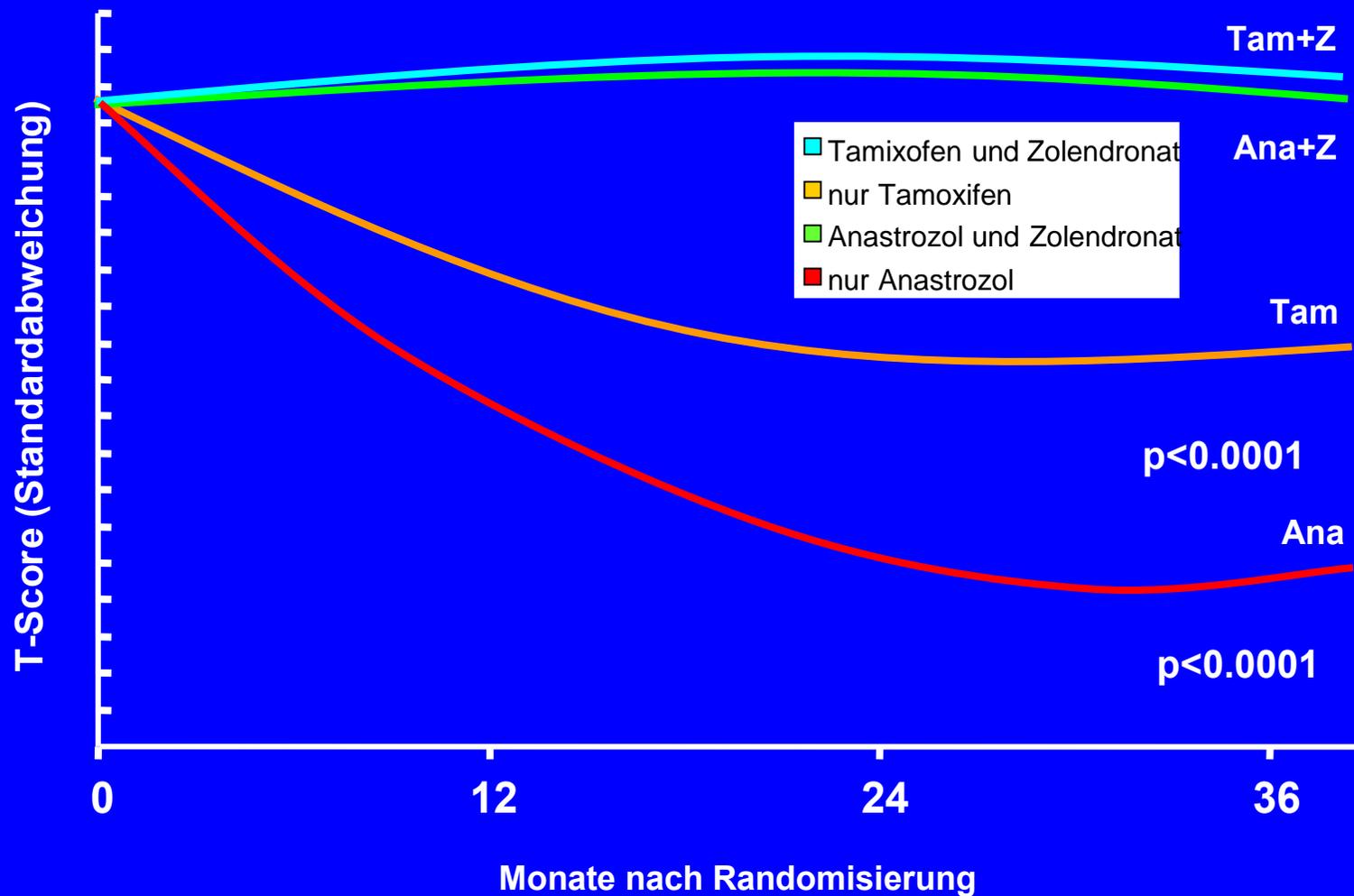
Kalzium und Vitamin D

Hormone (Oestrogene, Testosteron, Calcitonin)

Antiresorptiva (Raloxifen, Bisphosphonate)

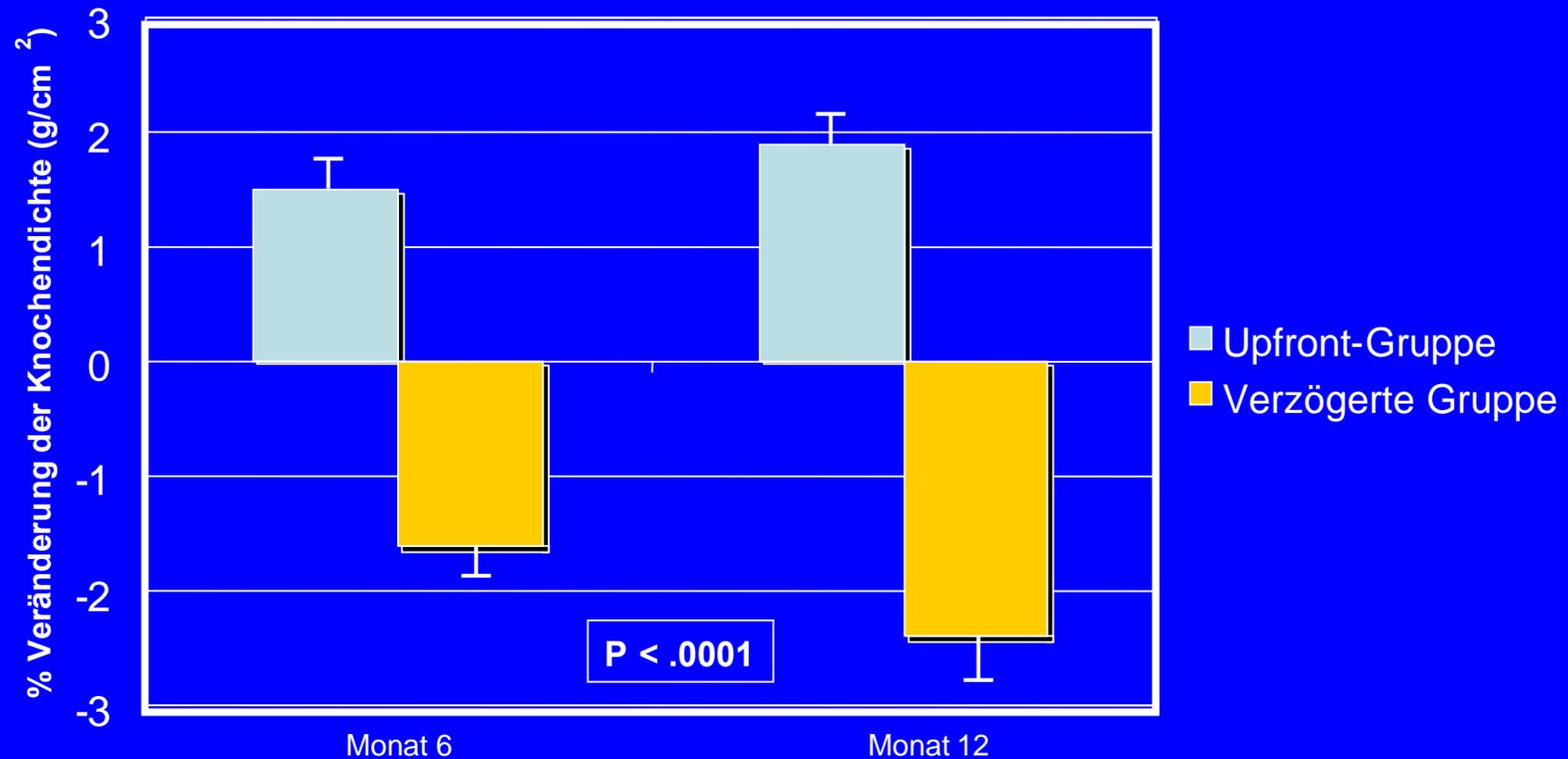
Osteoanabolika (Fluoride, Anabolika, Statine)

Knochendichte von Patientinnen unter totaler Östrogenblockade und Osteoprotektion mit Zoledronsäure

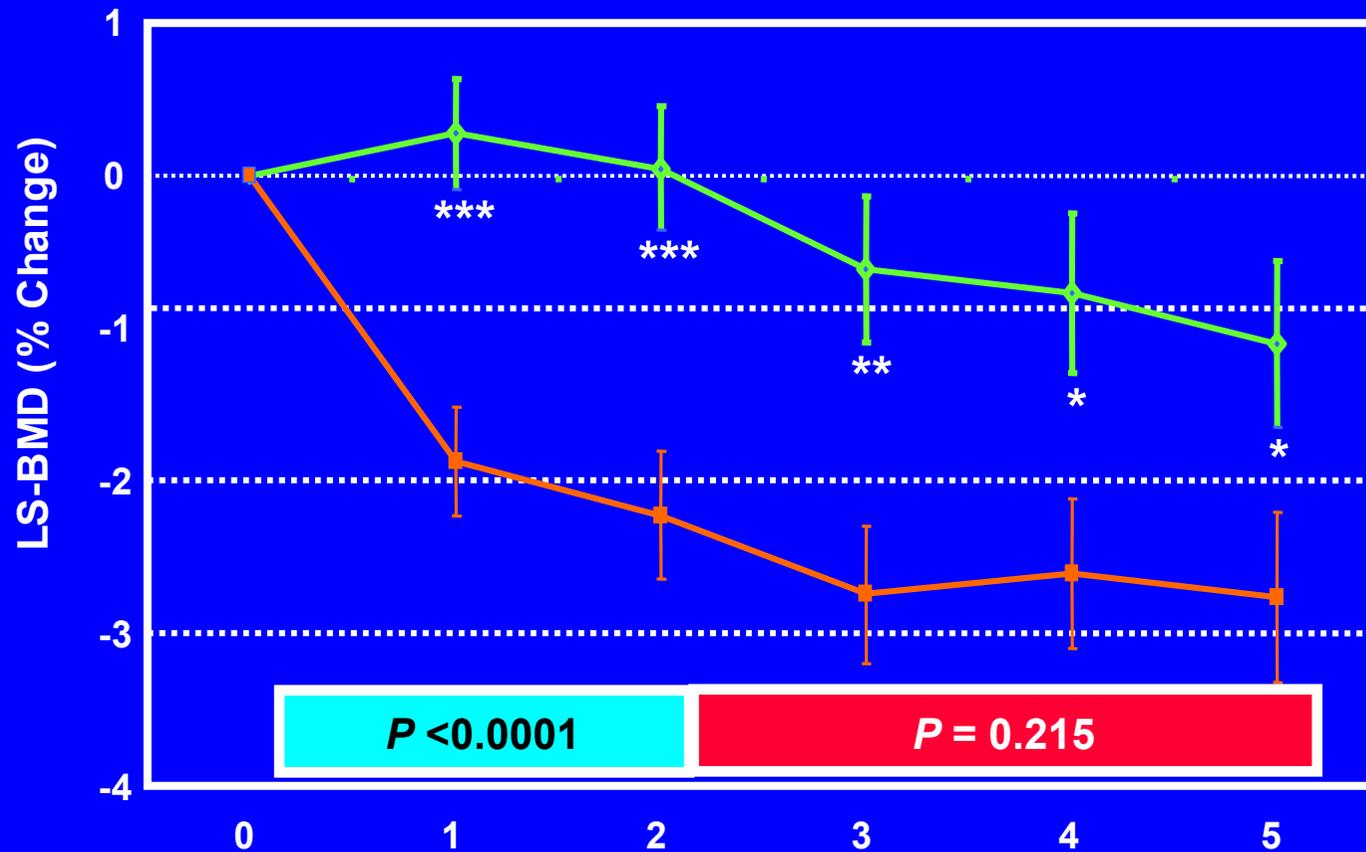


Osteoprotektion mit Zoledronsäure bei Patientinnen mit Mammakarzinom (LWS)

Änderung der Knochendichte in der LWS



Effekt von Clodronat auf die Tumortherapie-induzierte Osteoporose



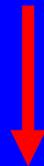
Konsensus – Empfehlungen 2008

Patientin mit Aromatasehemmertherapie

T-Score > -2.0
Keine Risikofaktoren



**Kalzium und
Vitamin D**



**Risikostatus und
Knochendichte
alle 2 Jahre**

**Jeweils 2 der folgenden
Risikofaktoren:**

T-Score < -1.5
Alter > 65 Jahre
Niedriger BMI (<20kg/m²)
Fraktur nach 50 Jahren (low impact)
Schenkelhalsfraktur
Kortikoide länger 6 Monate
Raucherin



T-Score < -2.0



**Bisphosphonate und
Kalzium/Vitamin D**



**Knochendichte
alle 2 Jahre**

AGO Leitlinie 2009 (www.ago-online.de)

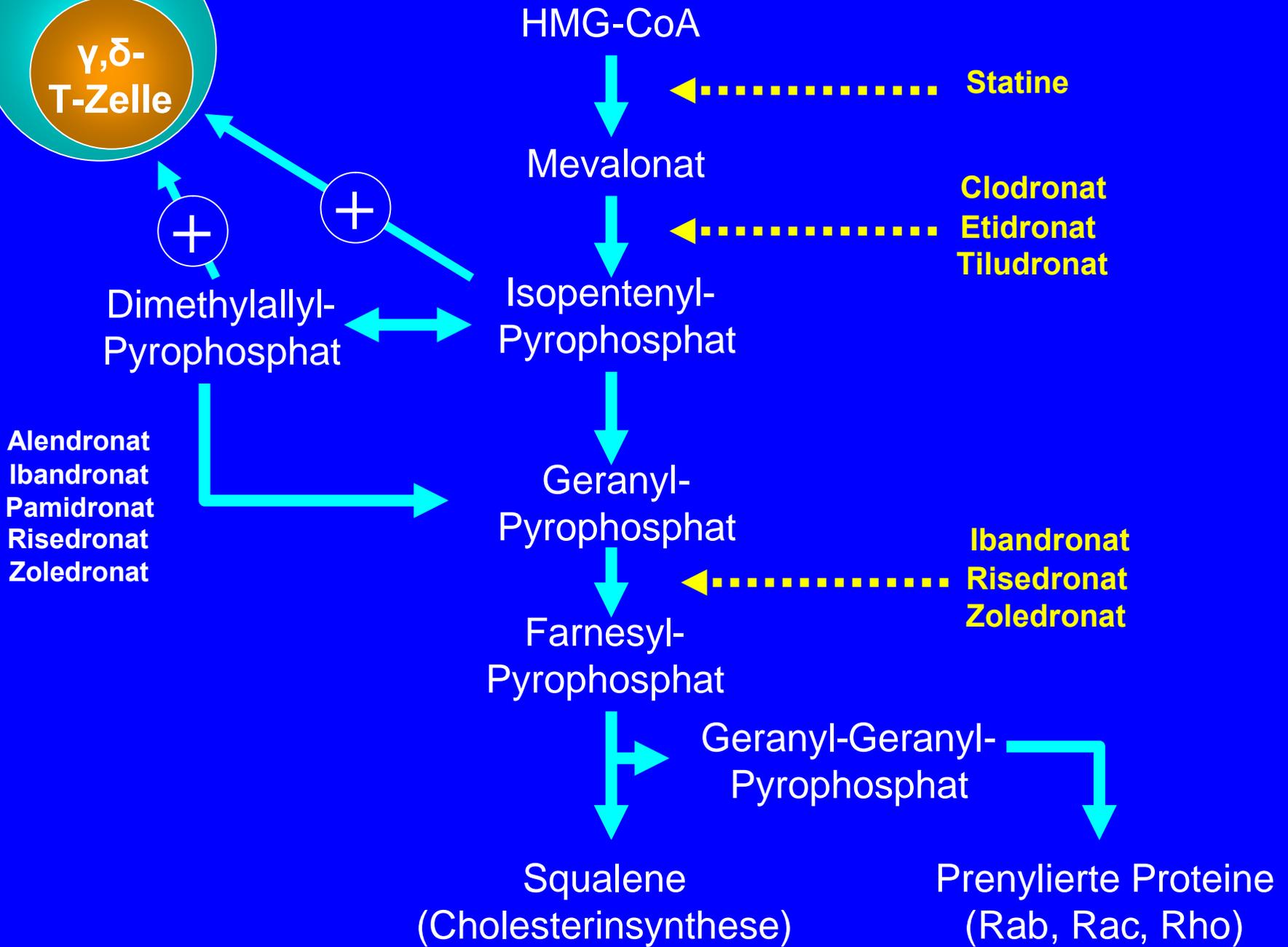
		Oxford / AGO LoE / GR			
  <p>© AGO e. V. in der DGGG e. V. sowie in der DKG e. V. Guidelines Breast Version 2009.1.0</p> <p>Further information</p> <p>References</p> <p>FORSCHEN LEHREN HEILEN</p>	Prevention and Therapy of Tumor Therapy-Induced Bone Loss				
	>	Regular BMD-measurement recommended	2b	B	+
	>	Bisphosphonates	1b	B	+
	>	RANK-ligand antibody	2b	B	+
	>	HRT (independent from ER-status of BC)	5	D	-
	Some data derived from steroid induced bone loss*:				
	>	Physical activity	4	C	++
	>	Calcium and vitamine D suppl.	4	C	++
	>	Avoiding BMI < 18	3b	C	++
	*Fischer M. Leitlinie für die Radionuklidtherapie bei schmerzhaften Knochenmetastasen. Nuklearmedizin 1999;38:270-272.				

Nebenwirkungen von Bisphosphonaten

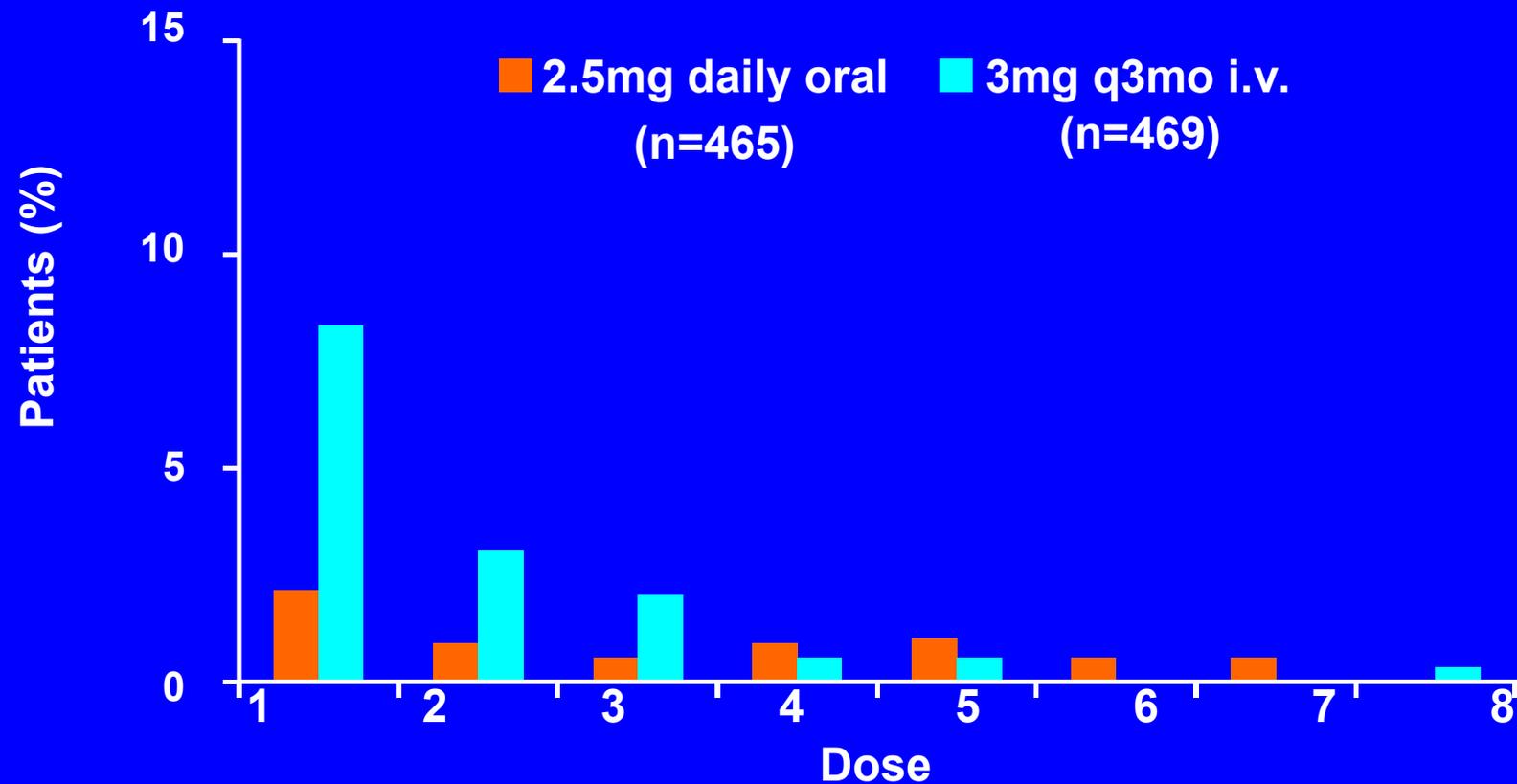
- Da Bisphosphonate insbesondere in der palliativen Situation genutzt werden, steht die optimale Verträglichkeit im Vordergrund
- Das Toxizitätsspektrum der einzelnen Bisphosphonate ist unterschiedlich
- **Häufige Nebenwirkungen:**
 - Akute-Phase-Reaktion (bei i.v.)
 - Nierentoxizität (i.v.)
 - Gastro-intestinale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

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



Die akute Phase Reaktion tritt meistens bei der ersten Infusion auf (Beispiel Bondronat)



Patients (%) reporting flu-like symptoms within 3 days of dosing and with a duration of <7 days

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

Das meiste Wissen zur GI-Toxizität kommt aus den Untersuchungen von Bisphosphonaten in der Therapie der Osteoporose

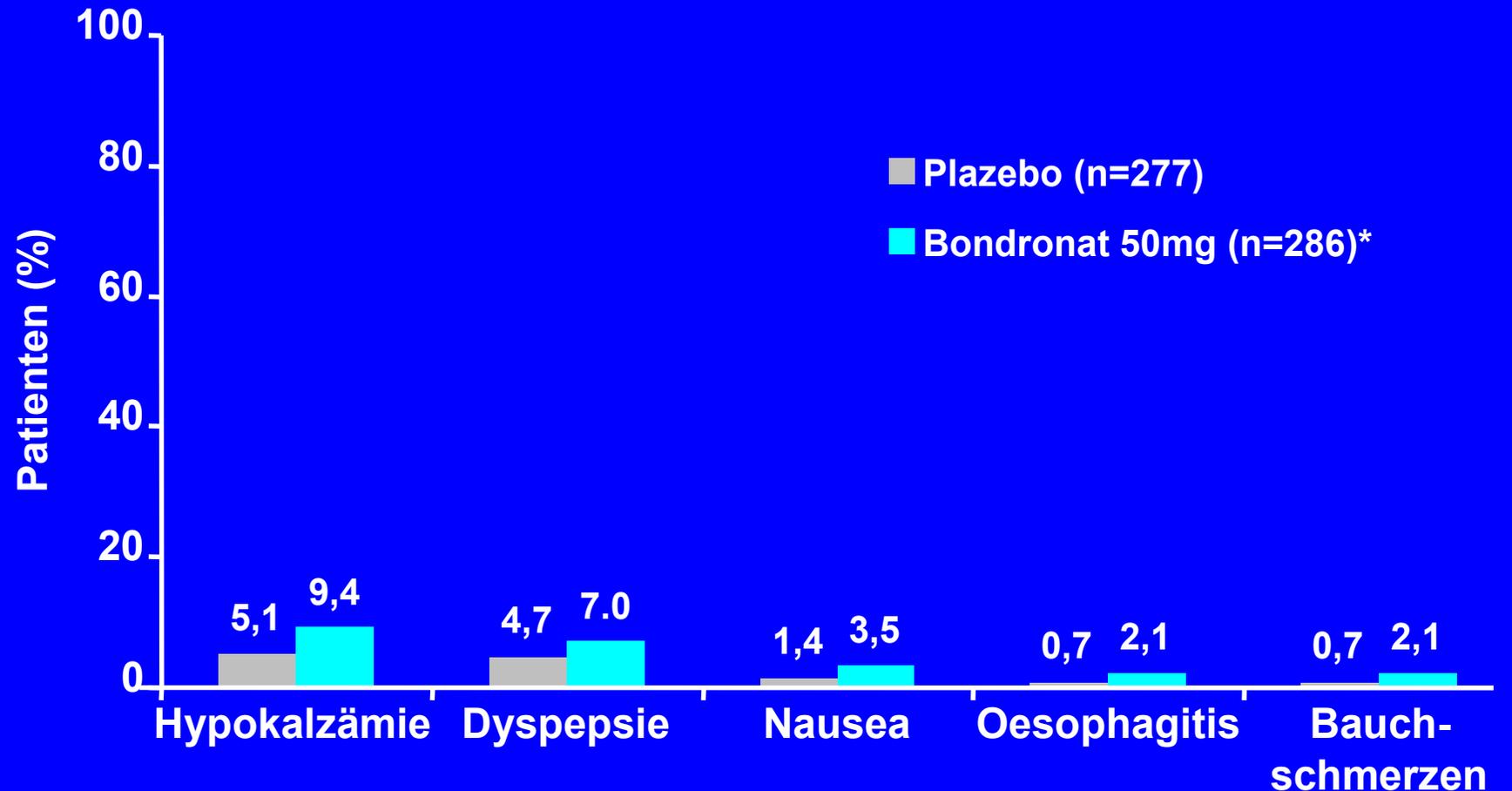
Die Toxizität wird vermutlich durch apoptotische Vorgänge an der Mucosa verursacht

Letztendlich ist der schädigende molekulare Mechanismus unbekannt!

Sicherheit und Nebenwirkungen von oralem Clodronat

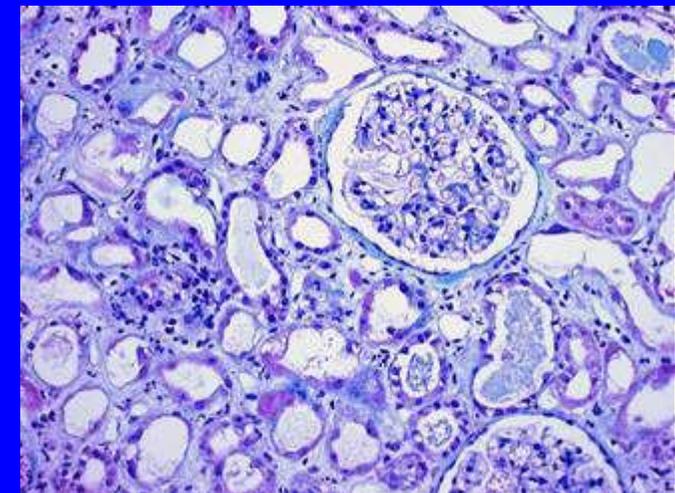
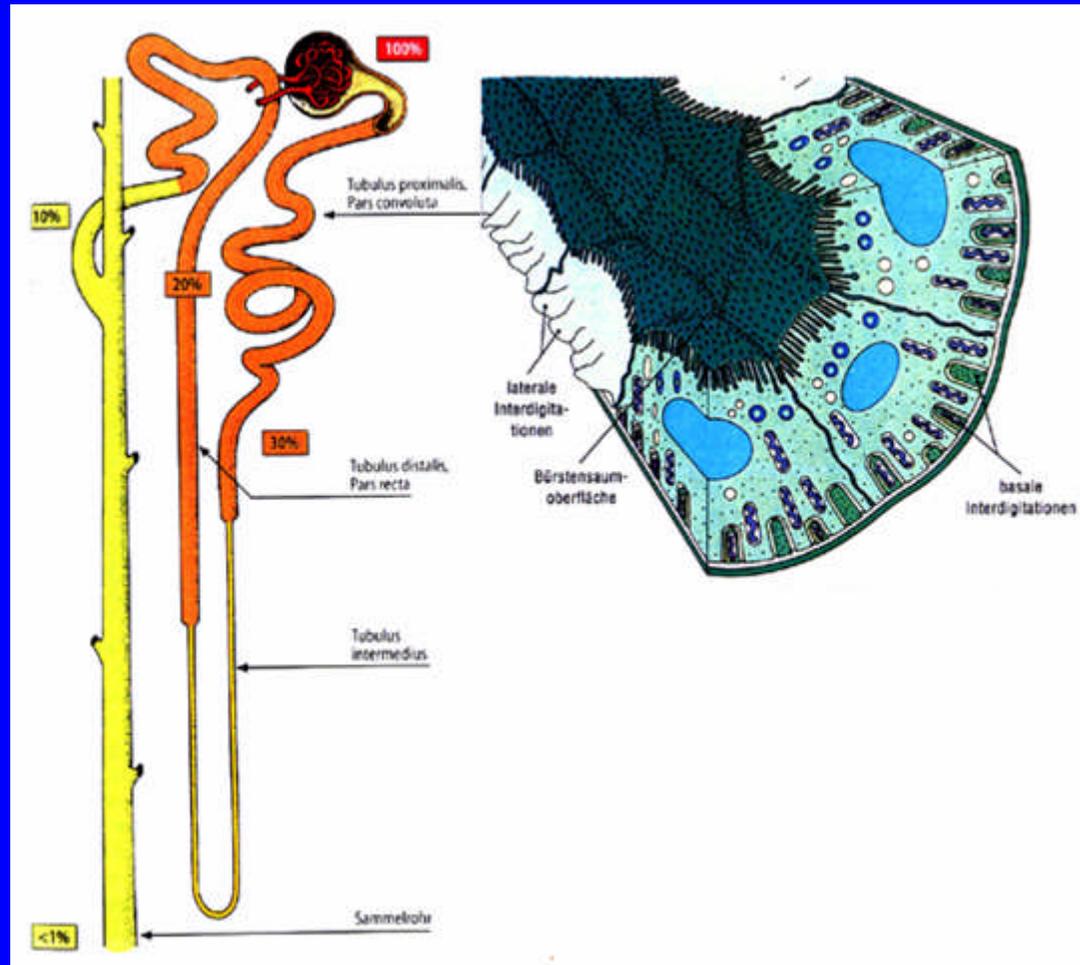
	Clodronat	Placebo	P
Hautrötungen	76 (14.3)	111 (20.6)	<0.001
Gastritis/Ösoph.	118 (22.3%)	104 (19.3%)	n.s.
Leberwertveränd.	37 (7.0%)	41 (7.6%)	
Kreatininanstieg	28 (5.3%)	31 (5.8%)	n.s.
Diarrhöen	88 (16.6%)	40 (7.4%)	<0.001

Die häufigsten medikamentenbedingten Nebenwirkungen von Bondronat oral



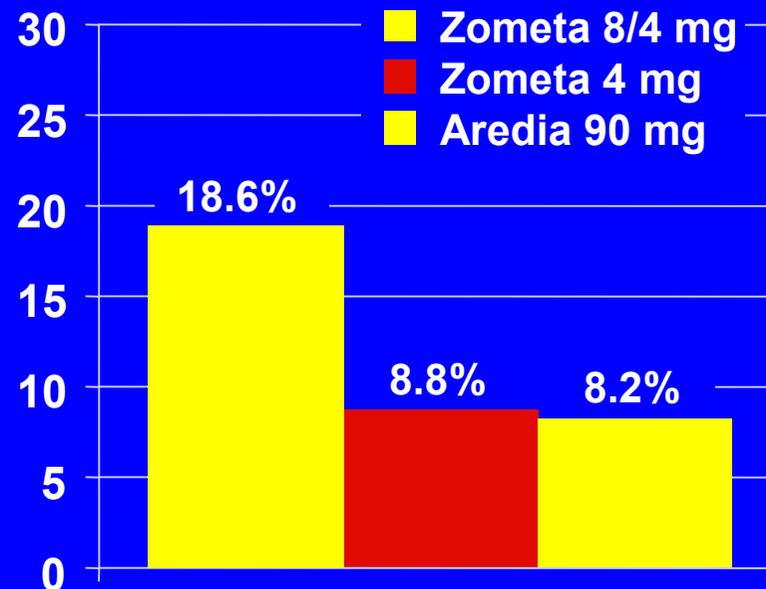
Body JJ, Diel IJ, Lichinitser M et al. Br J Cancer 2004;90:1133-37
Diel I et al. Eur J Cancer 2003;1(Suppl. 5):S134

Ziel der renalen Toxizität: Die proximale Tubuluszelle



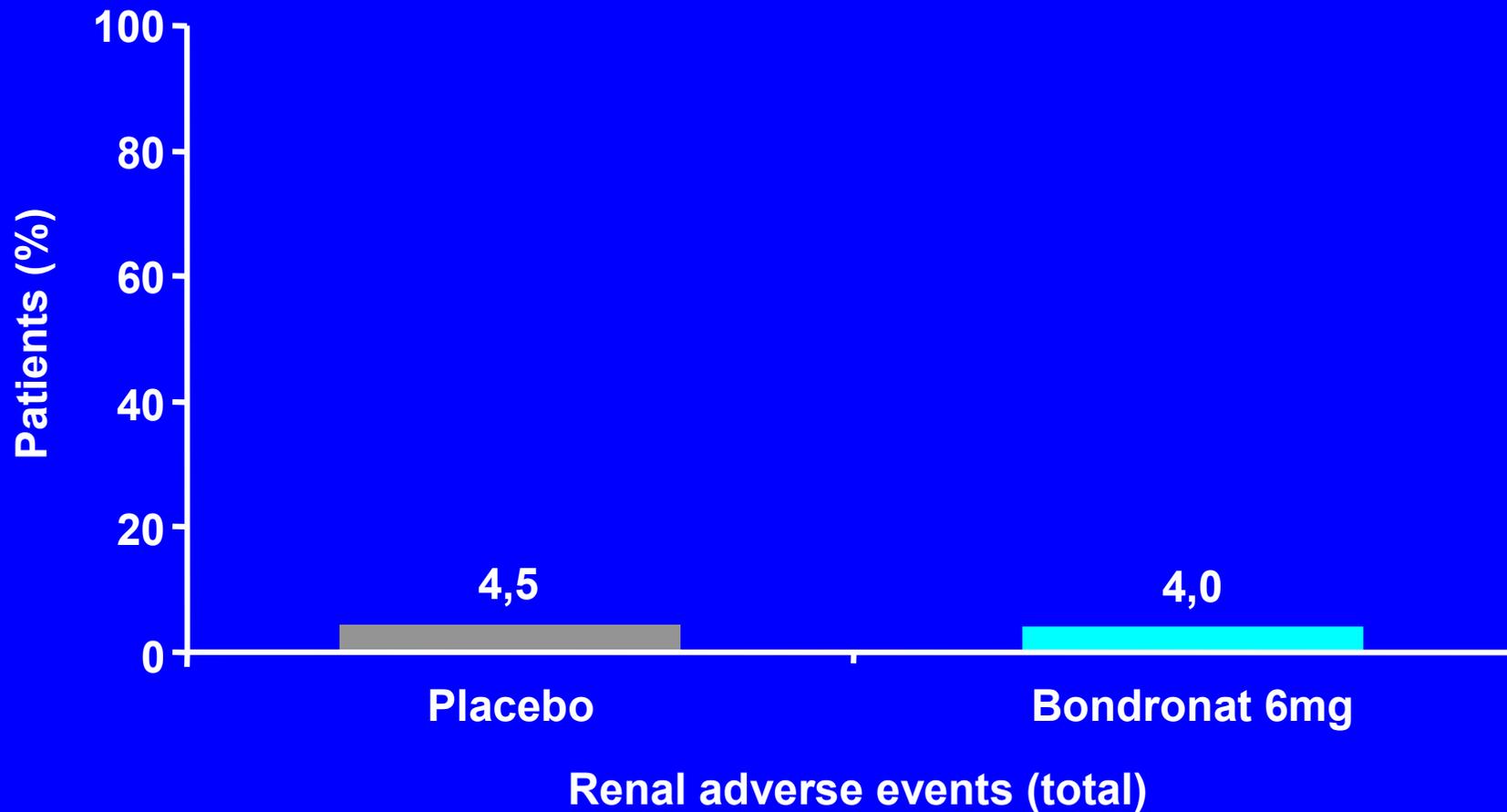
Nierenfunktion: Alle Patienten

Patienten mit Serumkreatinin-Anstieg in %



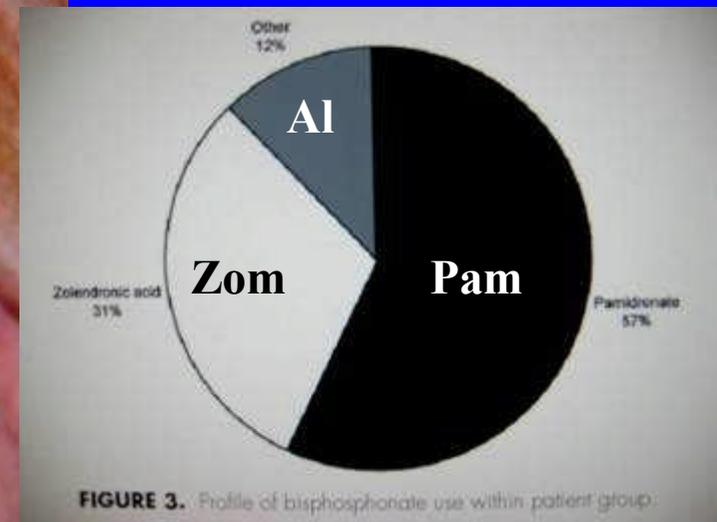
→ **ZOMETA (4 mg) i.v. über 15-Minuten zeigt ein vergleichbares Sicherheitsprofil zu Pamidronat**

Häufigkeit renaler Nebenwirkungen mit Bondronat i.v. vergleichbar mit Plazebo

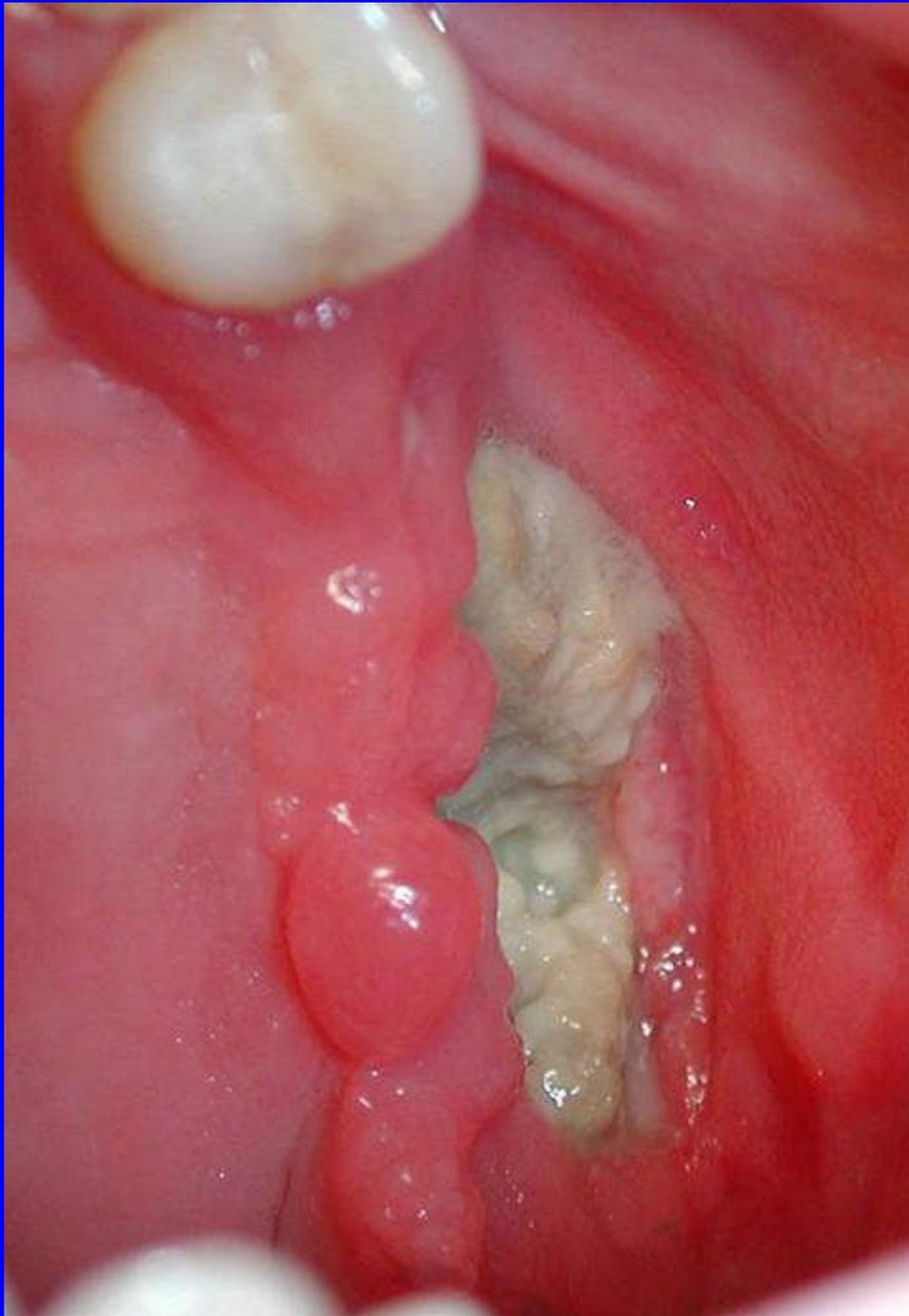


Body JJ et al. Ann Oncol 2003;14:1399–405
Diel I et al. Support Care Cancer 2003;11:415

Kieferosteonekrosen nach Langzeittherapie mit Aminobisphosphonaten



Marx RE. J Oral Maxillofac Surg 2003
Ruggiero SL et al. J Oral Maxillofac Surg 2004



**Typischer klinischer
Aspekt freiliegenden
Kieferknochens im linken
Oberkieferseitenz-
ahnggebiet. Anamnestisch
Zustand nach
Spontanverlust stark
gelockerter Zähne
(chronische Parodontitis
marginalis profunda).**

Risikofaktoren für Kieferosteonekrosen

1. Erkrankungen der Zähne und des Zahnfleischs
2. Manipulationen an Zähnen und Kieferknochen
3. Orale versus parenterale Applikation
4. Dosis und Intervall
5. Das Molekül

Daten des Zentralregisters für Kiefernekrosen in Deutschland

(www.charite.de/zmk, Stand Sommer 2006)

Über 300 gemeldete Fälle von denen 189 vollständig dokumentiert sind

41% Patientinnen mit Mammakarzinom

29% Patienten mit Multiplem Myelom

10% Patienten mit Prostatakarzinom

Eingesetzte Bisphosphonate bei den 189 Fällen

109 Zoledronat

39 Zoledronat und Pamidronat

5 Zoledronat und andere

23 Pamidronat

2 Pamidronat und Ibandronat

4 Ibandronat

7 Andere (z.B. Alendronat /3, Clodronat /1, etc.)

Kopfschmerzen, Uveitis, Skleritis Bauchschmerzen, Dyspepsie
Verstopfung, Durchfall, Blähungen, ösophageales Ulkus, Dys-
phagie, aufgetriebenes Abdomen, saures Aufstoßen, Übelkeit,
Erbrechen, Gastritis, Magenulcus, Ösophagitis, ösophageale
Erosionen, Melaena, Ösophagusstriktur, oropharyngeale
Ulzerationen, Perforationen, Ulcera, Blutungen des oberen
Gastrointestinaltrakt, bei denen ein Zusammenhang nicht
ausgeschlossen werden konnte, Steven-Johnson-Syndrom,
toxische epidermale Nekrolyse, muskuloskelettaler Schmerz
(Knochen, Muskel oder Gelenke) Muskelkrämpfe Osteonekrose
Exanthem, Pruritus, Erythem, Überempfindlichkeitsreaktionen
einschließlich Urtikaria u. Angioödem, vorübergehende
Symptome einer Akut-Phase-Reaktion (Myalgie, Unwohlsein,
Fieber) Ausschlag mit Photosensivität Hypocalcämie Abnahme
des Serum-Calciums und Phosphats Osteonekrose des Kiefers

**Gibt es Alternativen zu
den Bisphosphonaten ?**

Noch nicht, aber bald !

Neue Medikamente gegen Osteoporose und Tumorosteolyse

C-Src Hemmer (präklinische Entwicklung)

Kathepsin K Hemmer (z.B. Odanacatib) Phase I und II

BSP- Antikörper (präklinische Entwicklung)

RANK-Ligand AK (Denusomab): Prüfung in Zulassungsstudien

Inhibition des Teufelskreises der Tumor-induzierten Knochendestruktion

