

Behandlungsmöglichkeiten bei ossär metastasierten Karzinomen

- **Lokale Optionen:**

- Strahlentherapie
- Operative Massnahmen

- **Systemische Optionen:**

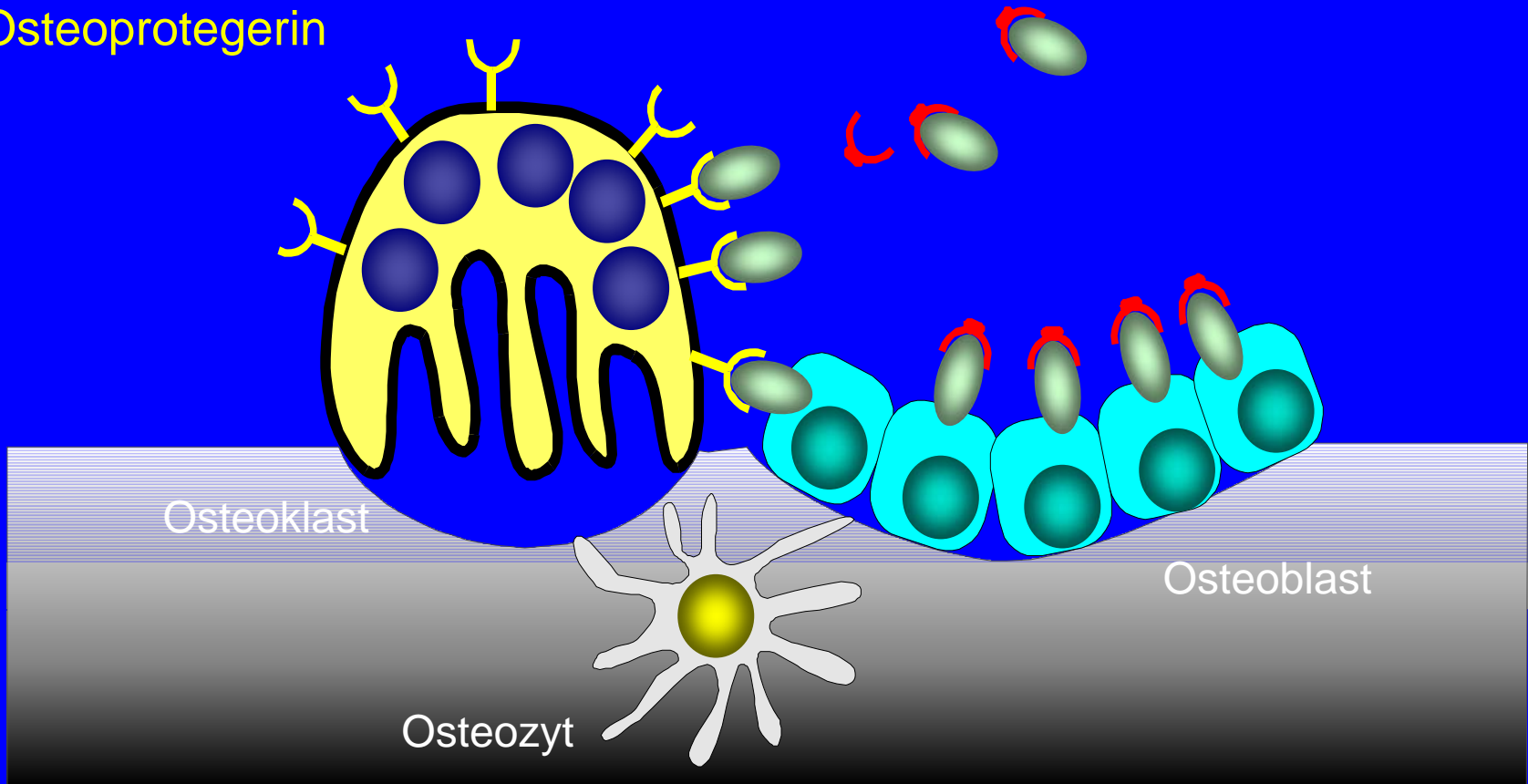
- Chemotherapie
- Endokrine Therapie
- Antikörper
- **Bisphosphonate**

Das RANK/RANKL/OPG System

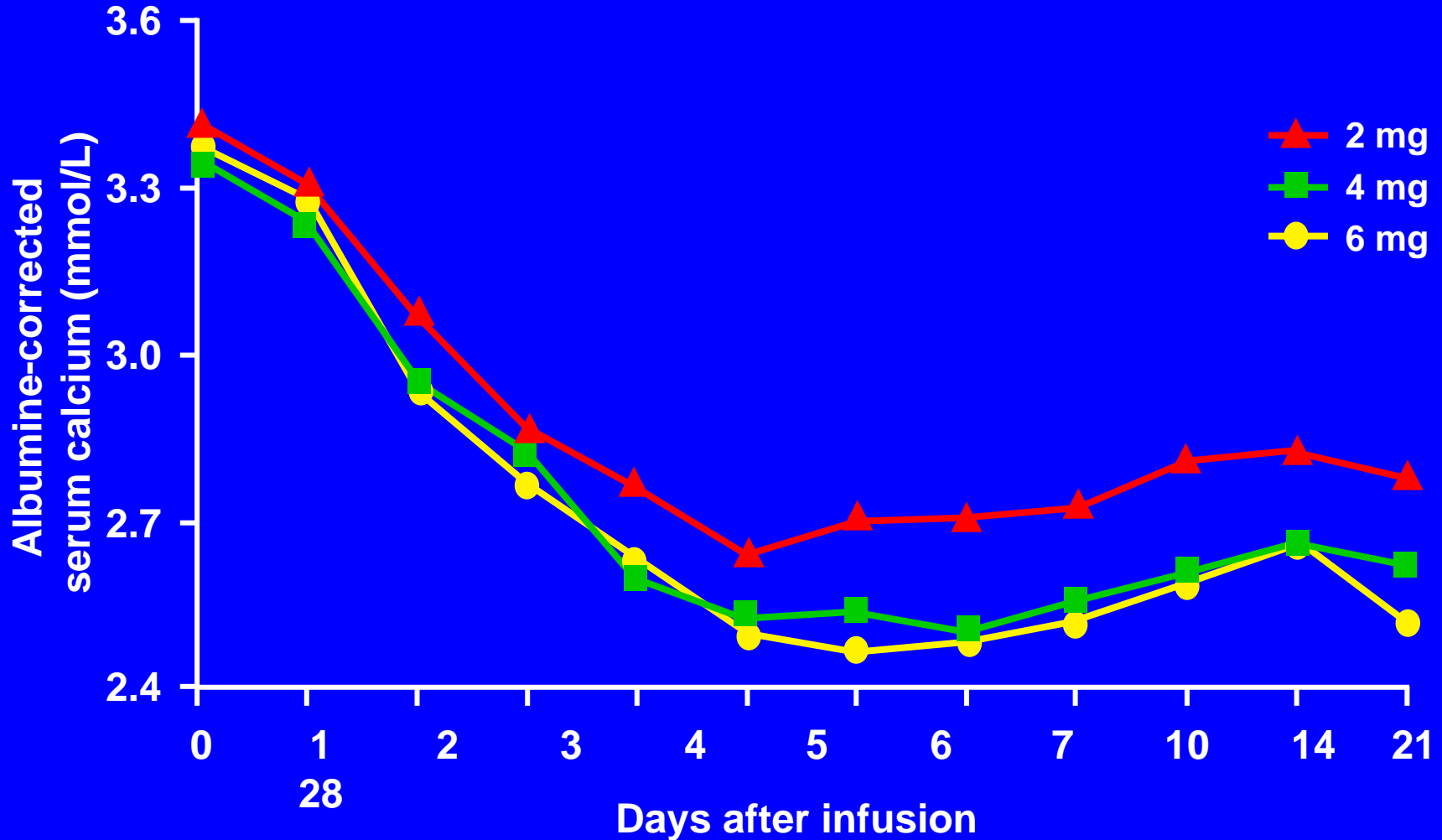
 Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B

 RANK-Ligand

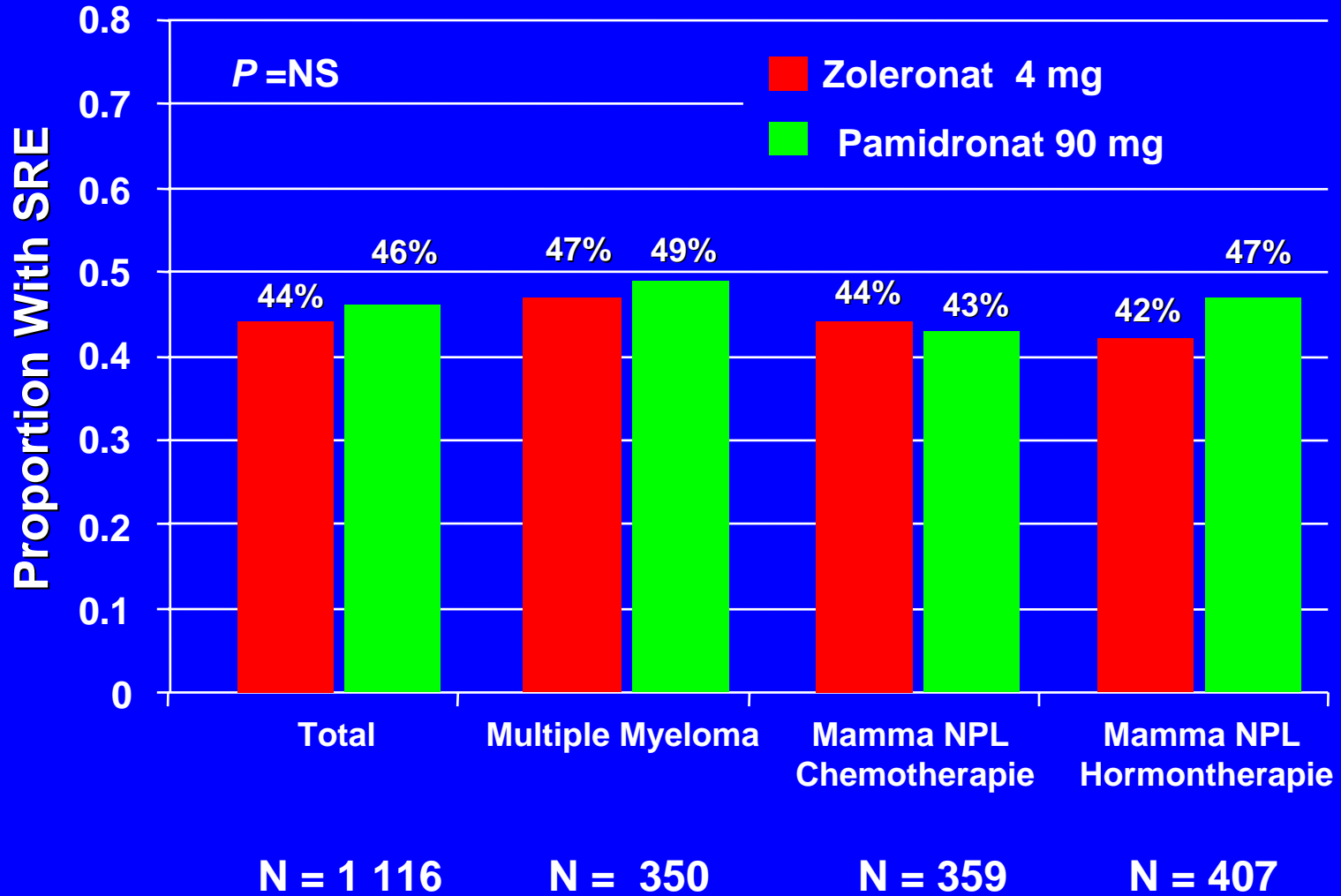
 Osteoprotegerin



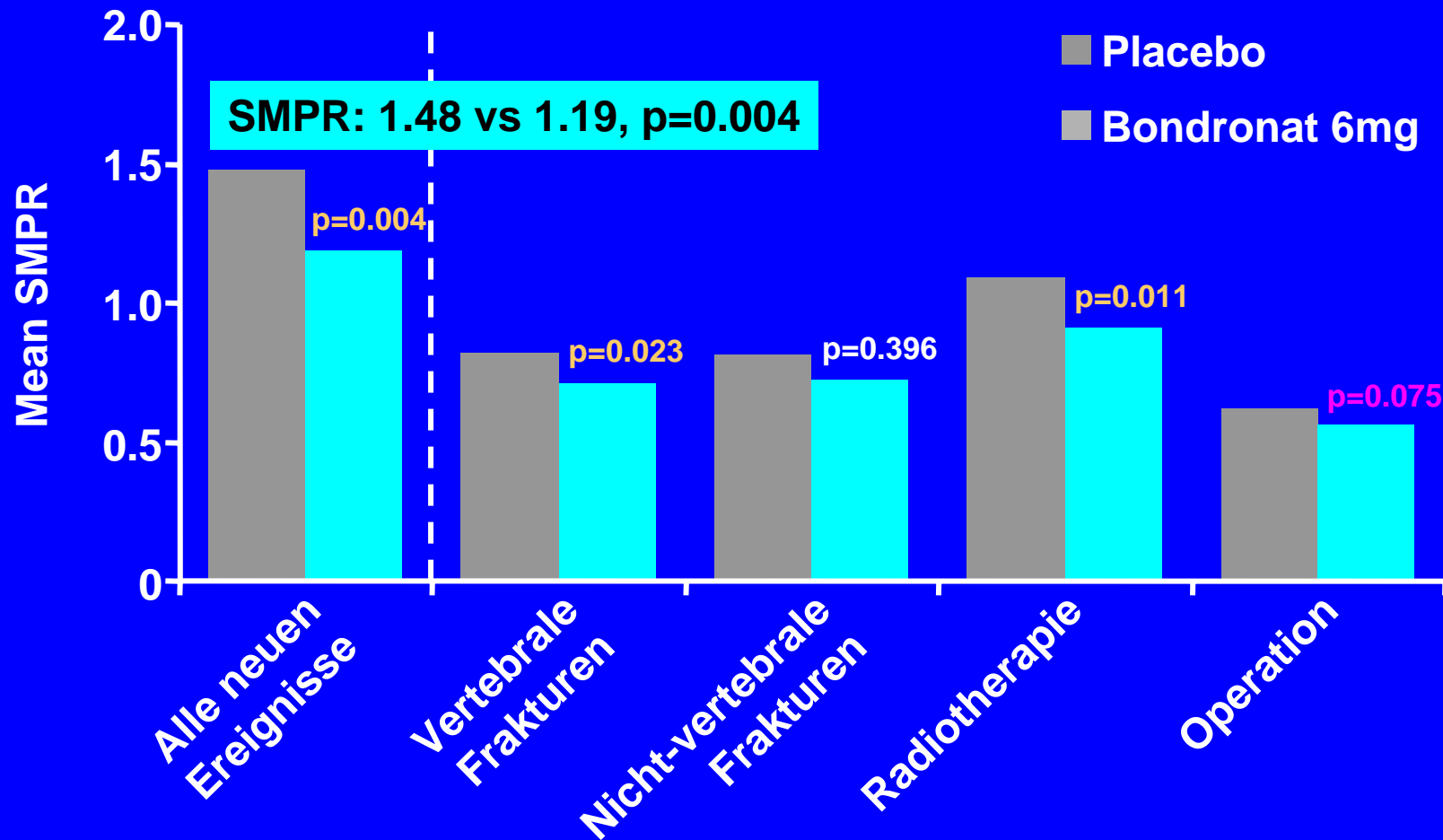
Normalisierung der Kalziumwerte durch Ibandronat



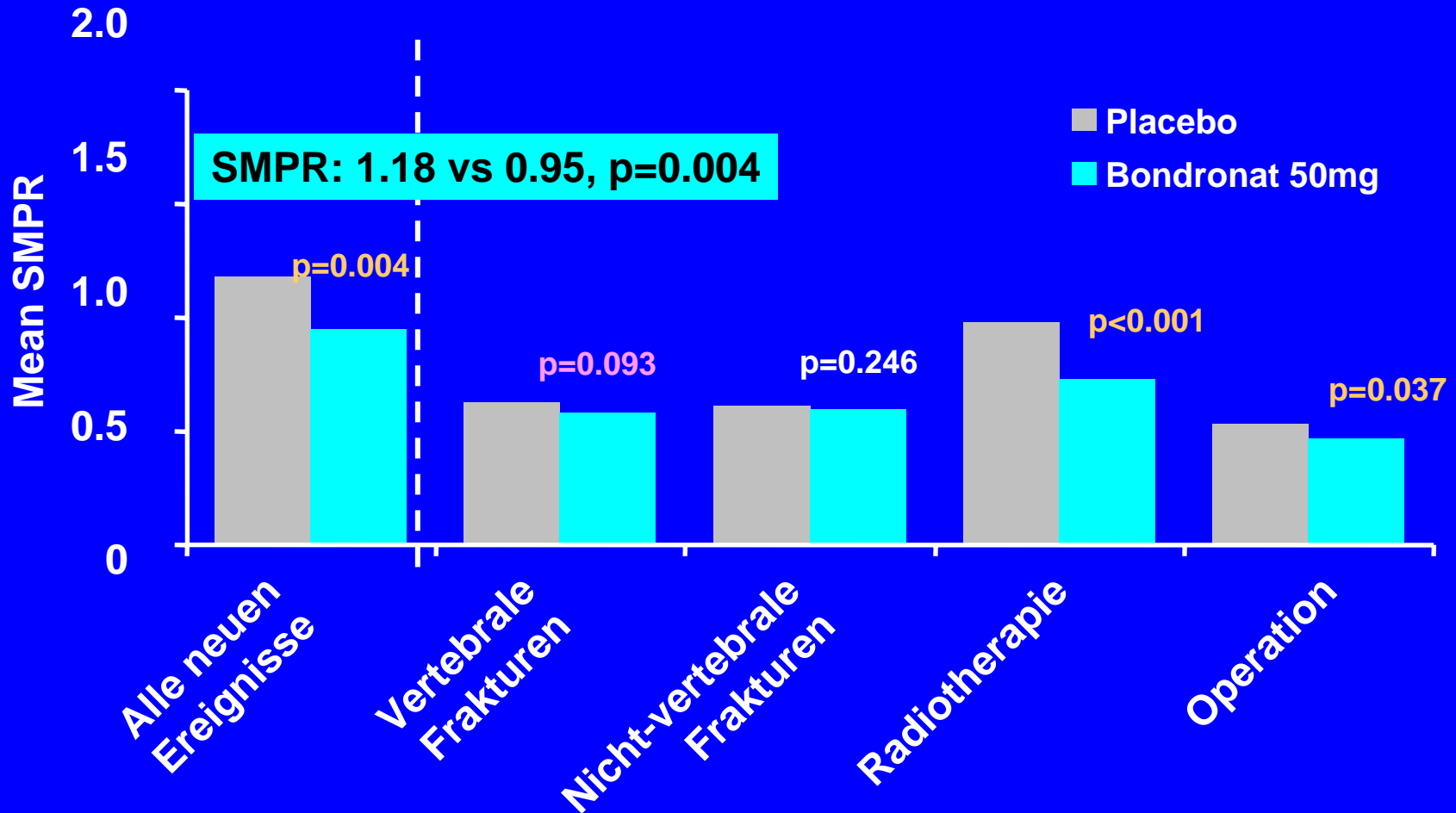
Patientinnen mit Skelettkomplikationen (SREs)



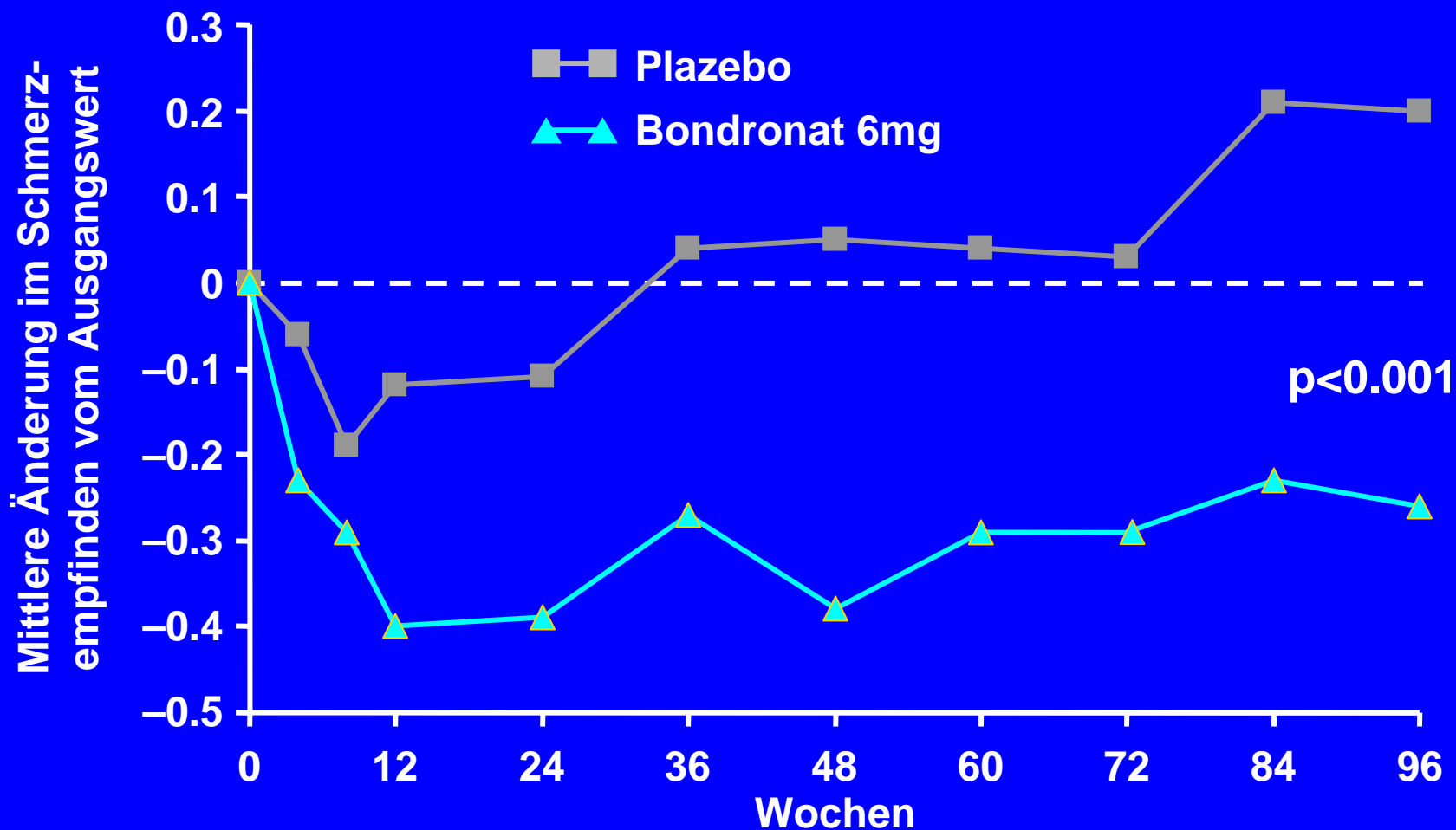
Bondronat i.v. vermindert signifikant die skelettale Morbität



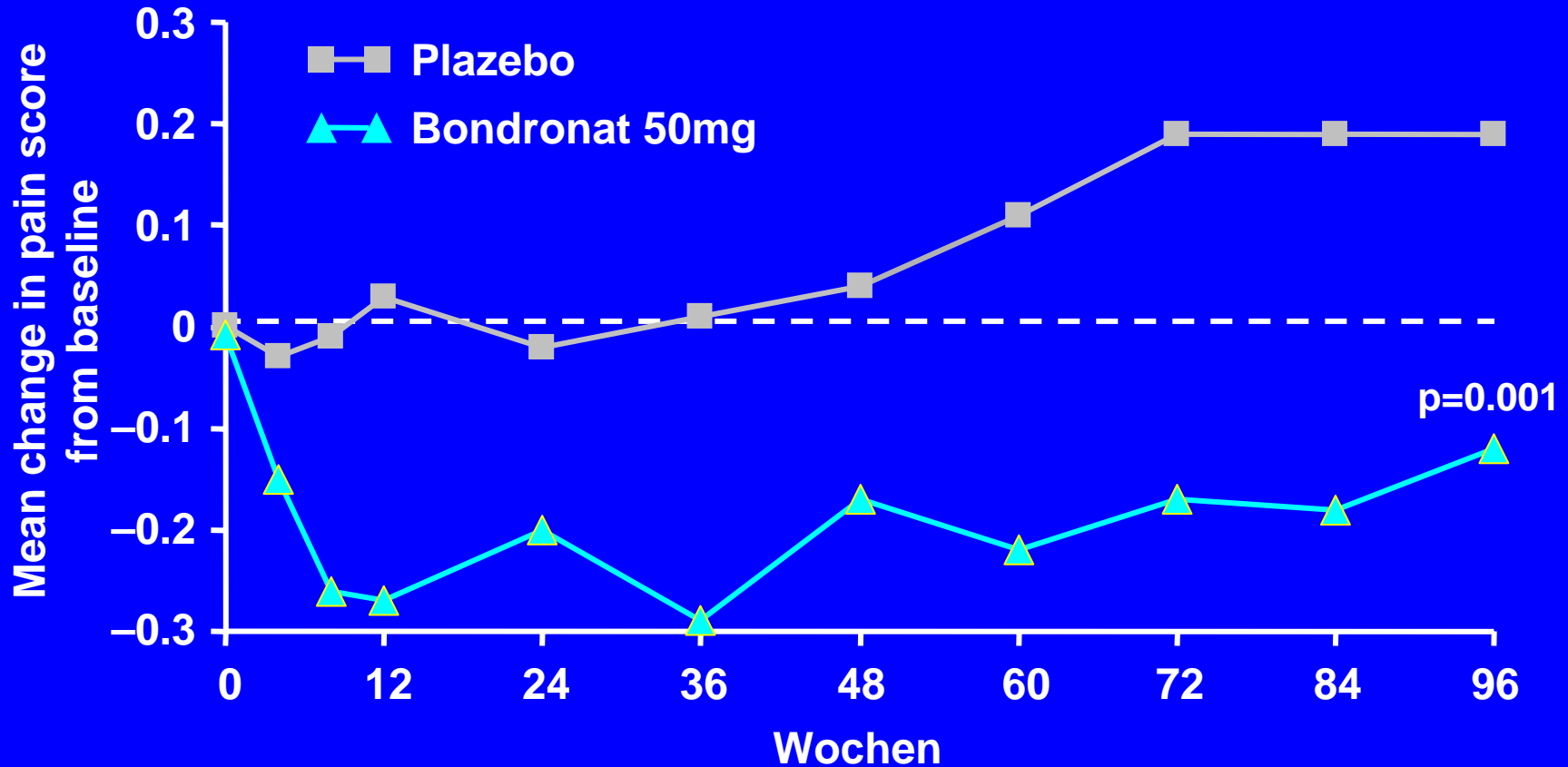
Bondronat oral vermindert signifikant die skelettale Morbität



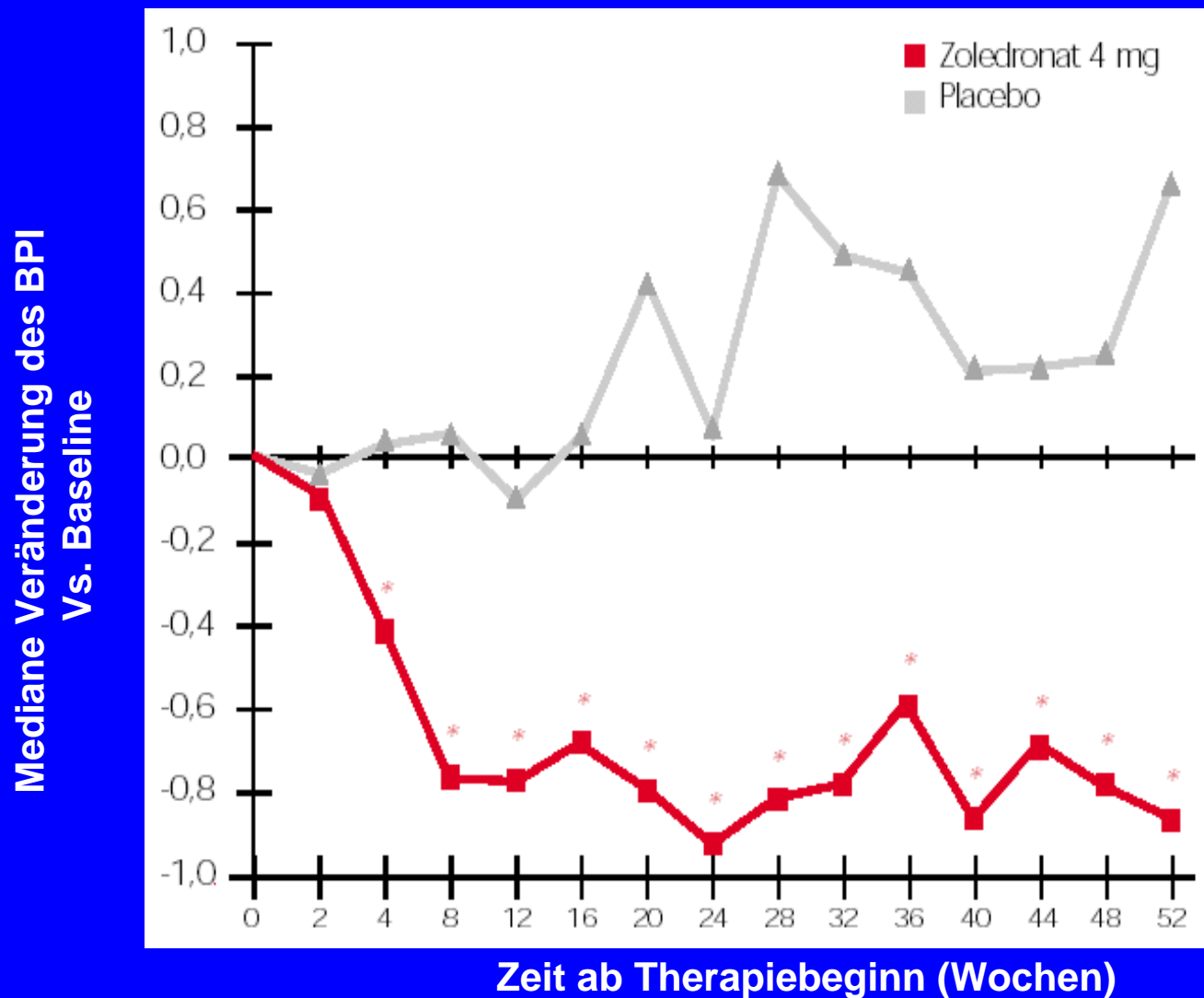
Langzeiteffekt von Bondronat auf den Knochenschmerz



Langzeiteffekt auf den Knochenschmerz durch Bondronat oral



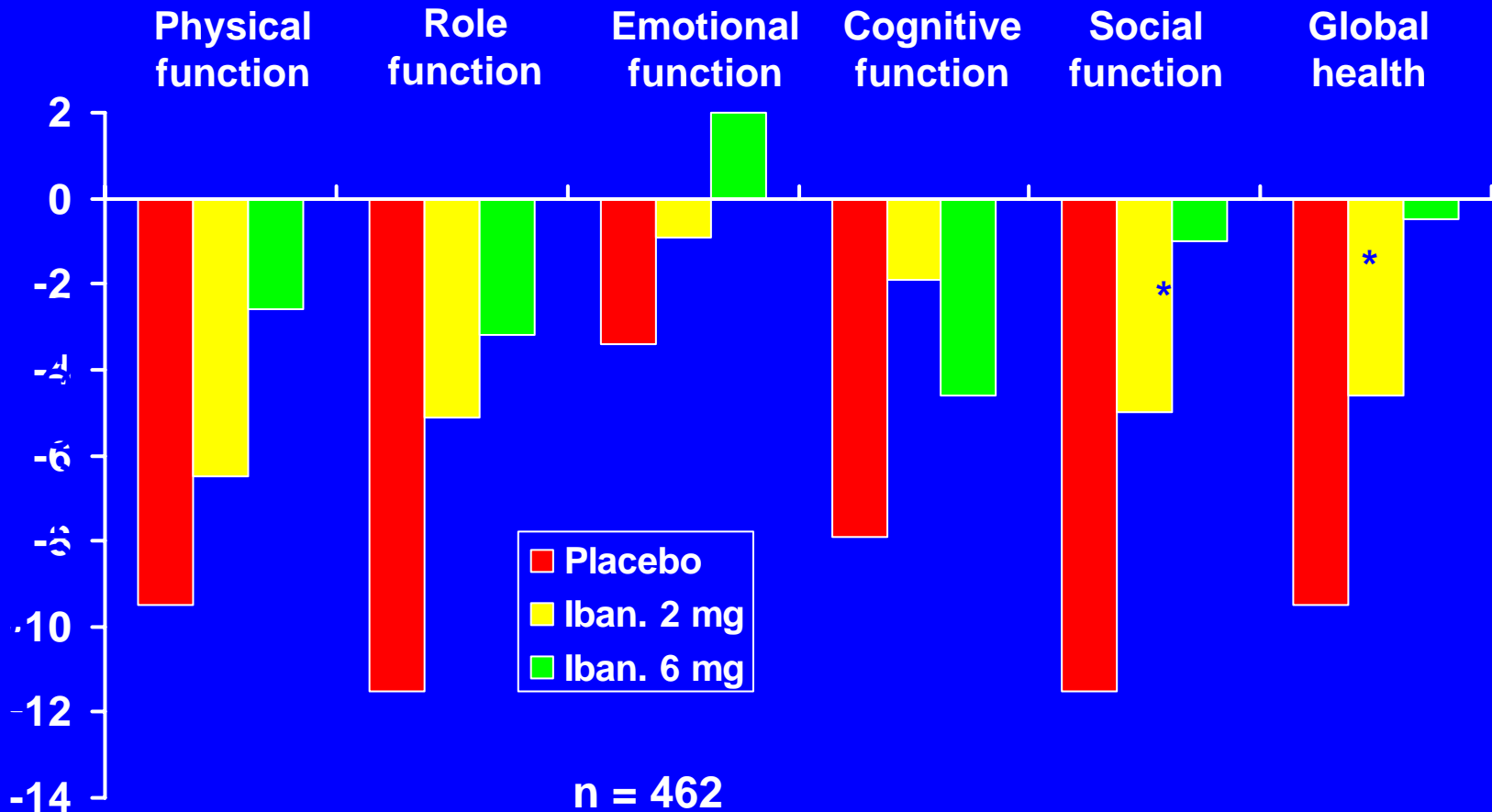
Mammakarzinom: Signifikante Schmerzreduktion unter Zoledronat vs. Placebo¹



*p < 0,05

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 und Lebensqualität



Wilcoxon test $p < 0.05$

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

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

Body JJ, Diel IJ et al. Pain 2004;111:306-312

Tripathy D. Breast Cancer Res Treat 2003;82(Suppl. 1):S133

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)

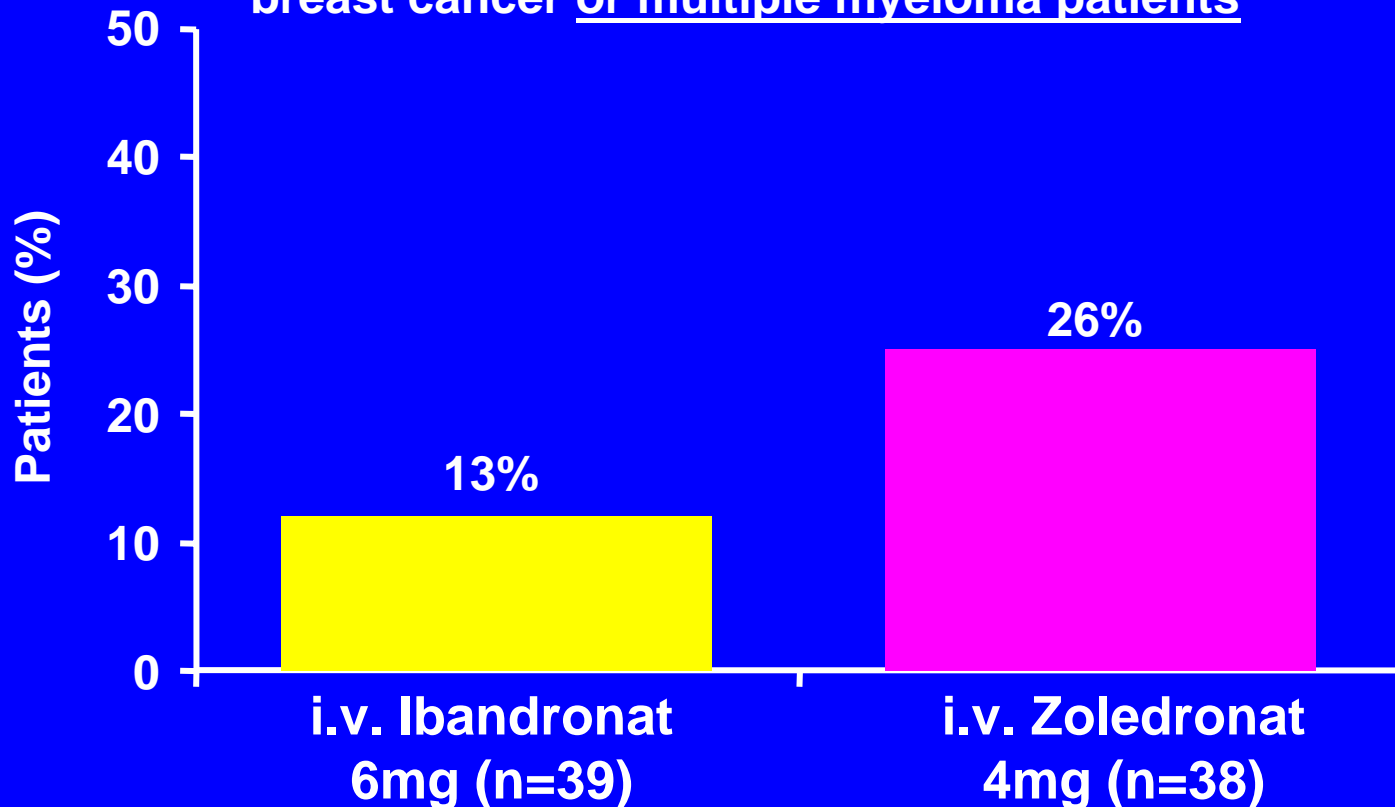
Nebenwirkungen von Bisphosphonaten

Seltene Nebenwirkungen von Bisphosphonaten:

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

Akute-Phase-Reaktion bei Ibandronat und Zoledronat

Multicenter, open-label, bone marker study, 12-week trial in breast cancer or multiple myeloma patients

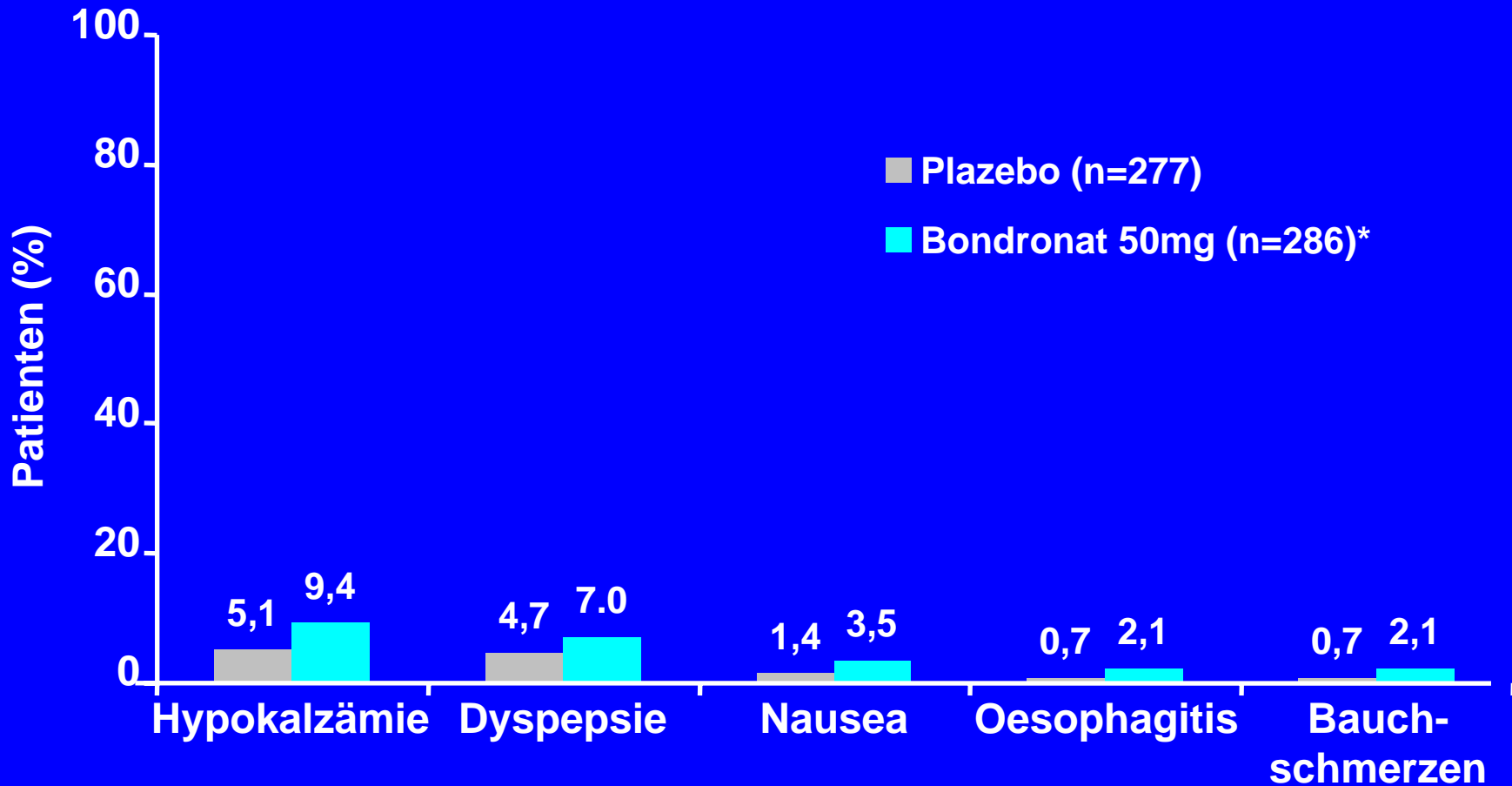


*Possibly or probably related to treatment

Sicherheit und Nebenwirkungen von oralem Clodronat

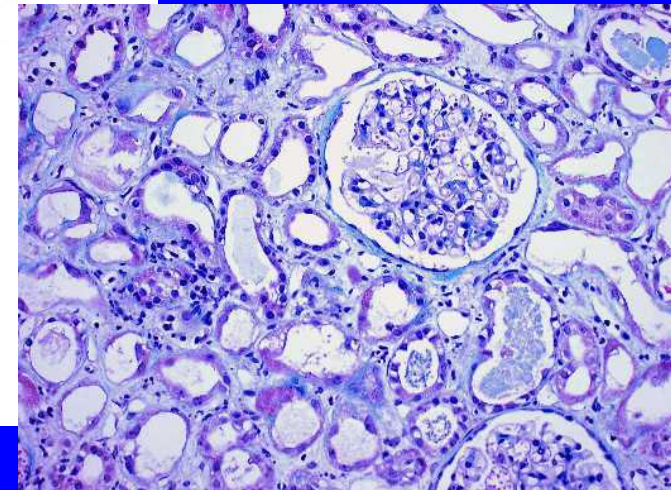
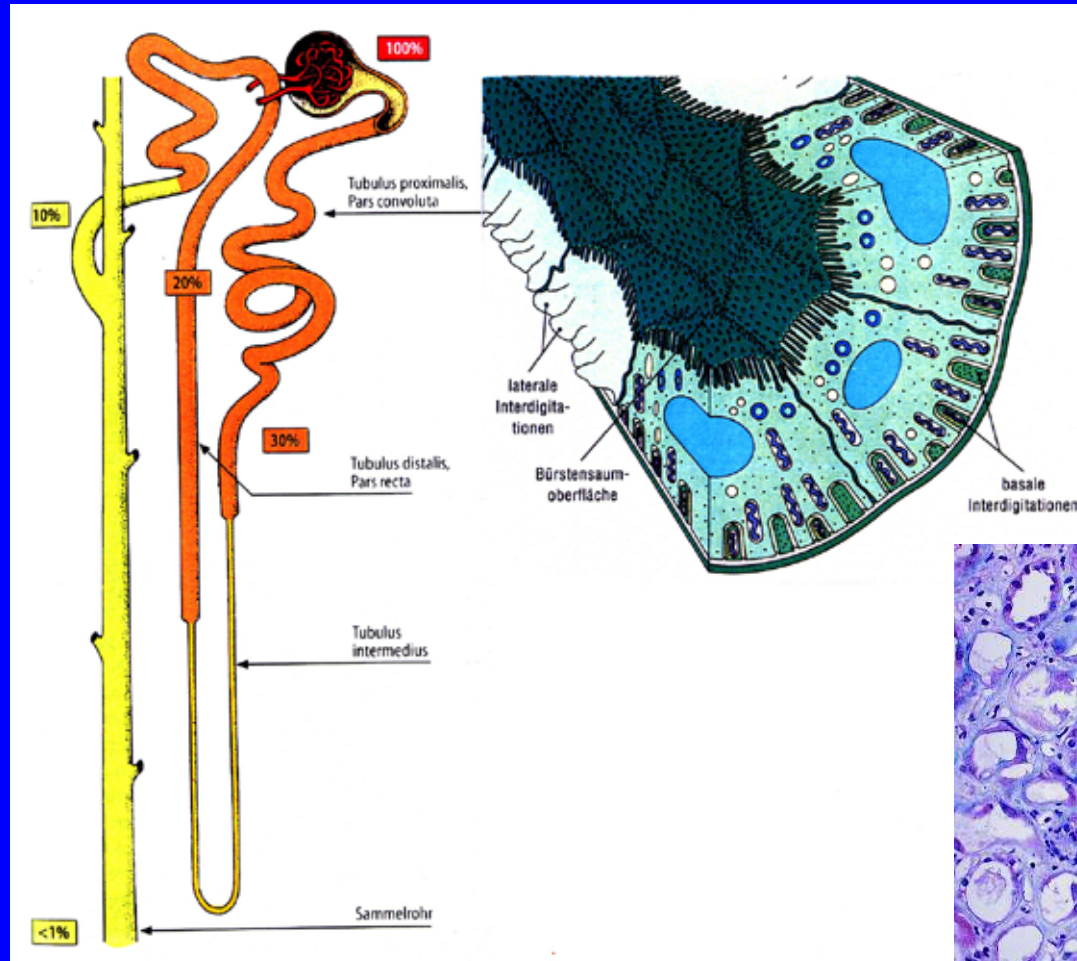
	Clodronat	Placebo	P
Hautrötungen	76 (14.3)	111 (20.6)	<0.001
Gastritis/Ösoph.	118 (22.3%)	104 (19.3%)	n.s.
Leberwertveränd.	37 (7.0%)	41 (7.6%)	
Kreatininanstieg	28 (5.3%)	31 (5.8%)	n.s.
Diarrhöen	88 (16.6%)	40 (7.4%)	<0.001

Die häufigsten medikamentenbedingten Nebenwirkungen von Bondronat oral



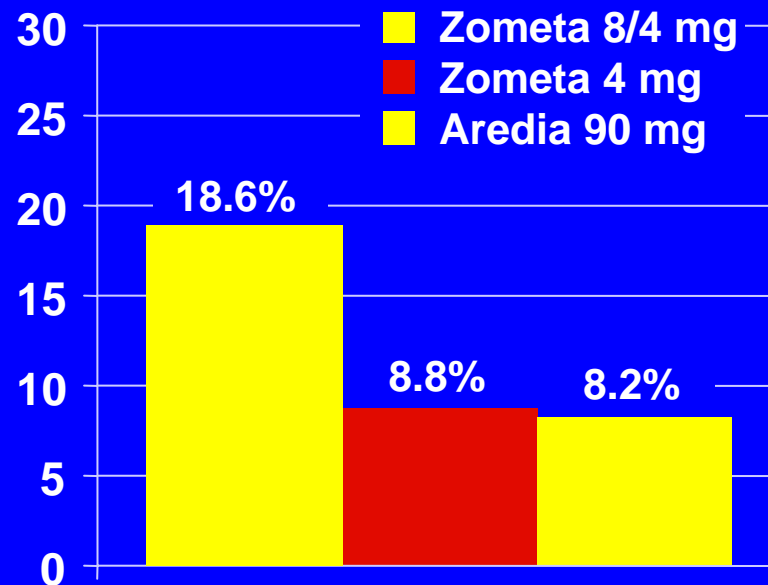
Body JJ, Diel IJ, Lichinitser M et al. Br J Cancer 2004;90:1133-37
Diel I et al. Eur J Cancer 2003;1(Suppl. 5):S134

Ziel der renalen Toxizität: Die proximale Tubuluszelle



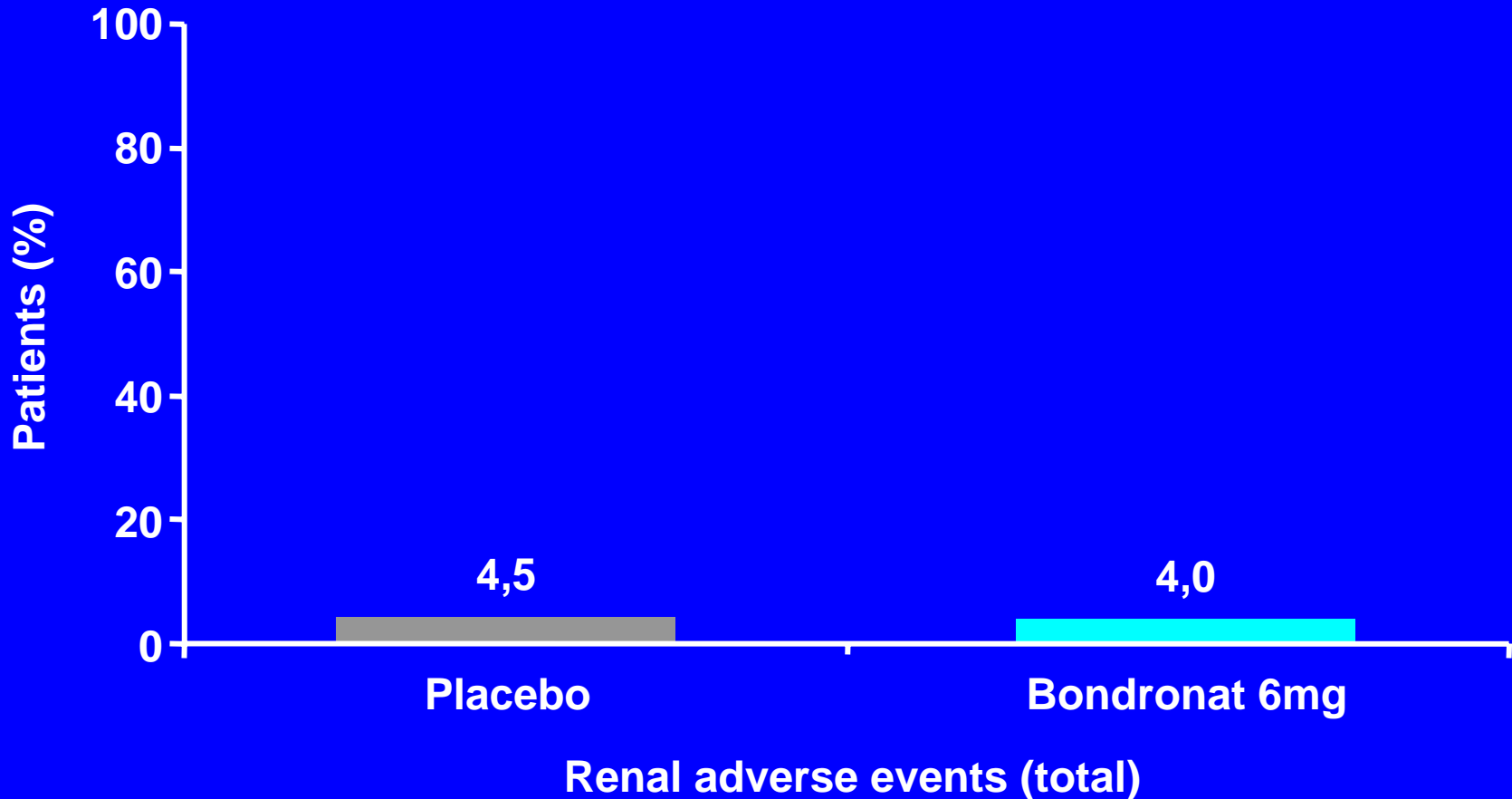
Nierenfunktion: Alle Patienten

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



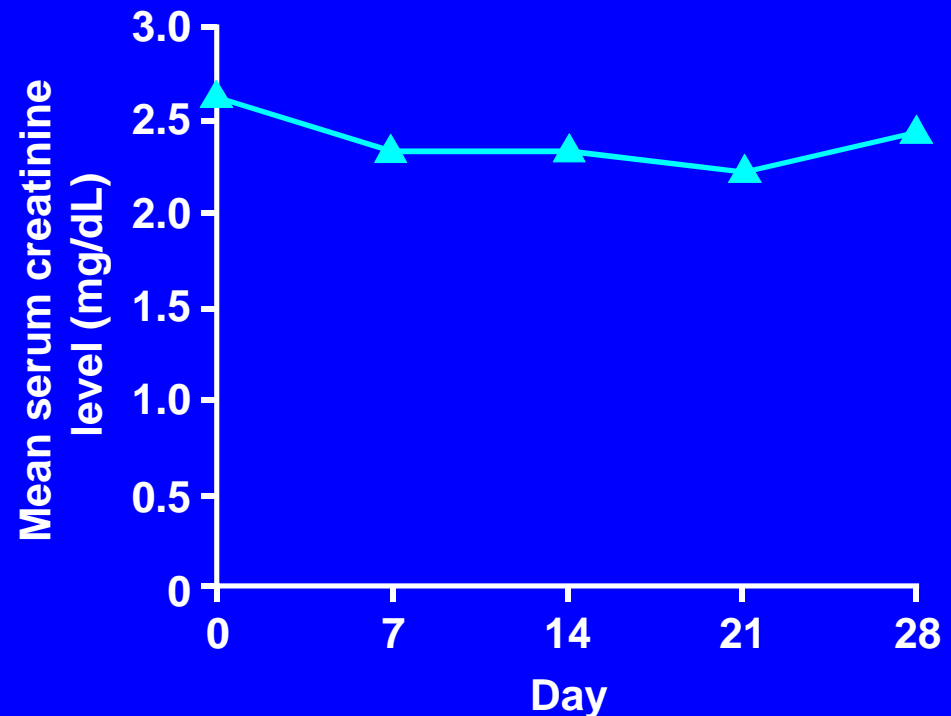
Body JJ et al. Ann Oncol 2003;14:1399–405
Diel I et al. Support Care Cancer 2003;11:415

Keine renale Toxizität durch hochdosiertes Ibandronat bei Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz

- Patienten mit Prostata-, Blasen- und Nierenkarzinomen und gleichzeitiger kompensierter Niereninsuffizienz (n=24)

- Serum Kreatinin
2.6 (1.8–4.8) mg/dL
- Harnstoff
125 (105–180) mg/dL

- Ibandronat hochdosiert hat keinen Effekt auf den Serum-Kreatininwert



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

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.)

Marktanteile 2006

Zol 58%

Iba 22%

Pam 12%

Clo 8%

NEUE NEBENWIRKUNG ?

Januar 7th 2008:

The FDA called attention today to evidence suggesting that bisphosphonates may be associated with the sudden onset of otherwise unexplained severe musculoskeletal pain.

FDA-Alert für alle in den USA zugelassenen Bisphosphonate

Symptome manchmal sofort, manchmal verzögert (1 Tag bis 52 Monate)

Schmerzen zu Beginn oft fokal, dann generalisiert

Schmerzstärke teilweise extrem bis zur völligen Bewegungseinschränkung

Betroffen insbesondere ältere Patienten

Empfehlung Bisphosphonate abzusetzen



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

**VLADISLAVA
SIMIKIENE,
*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 wurde bei mir mit 64 Jahren Osteoporose festgestellt – und mehrere Wirbelsbrüche, die keiner bemerkt hatte. Ich pflegte damals meine Mutter, die auch 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 Tanztée.“

Osteoporose in Deutschland ist häufig

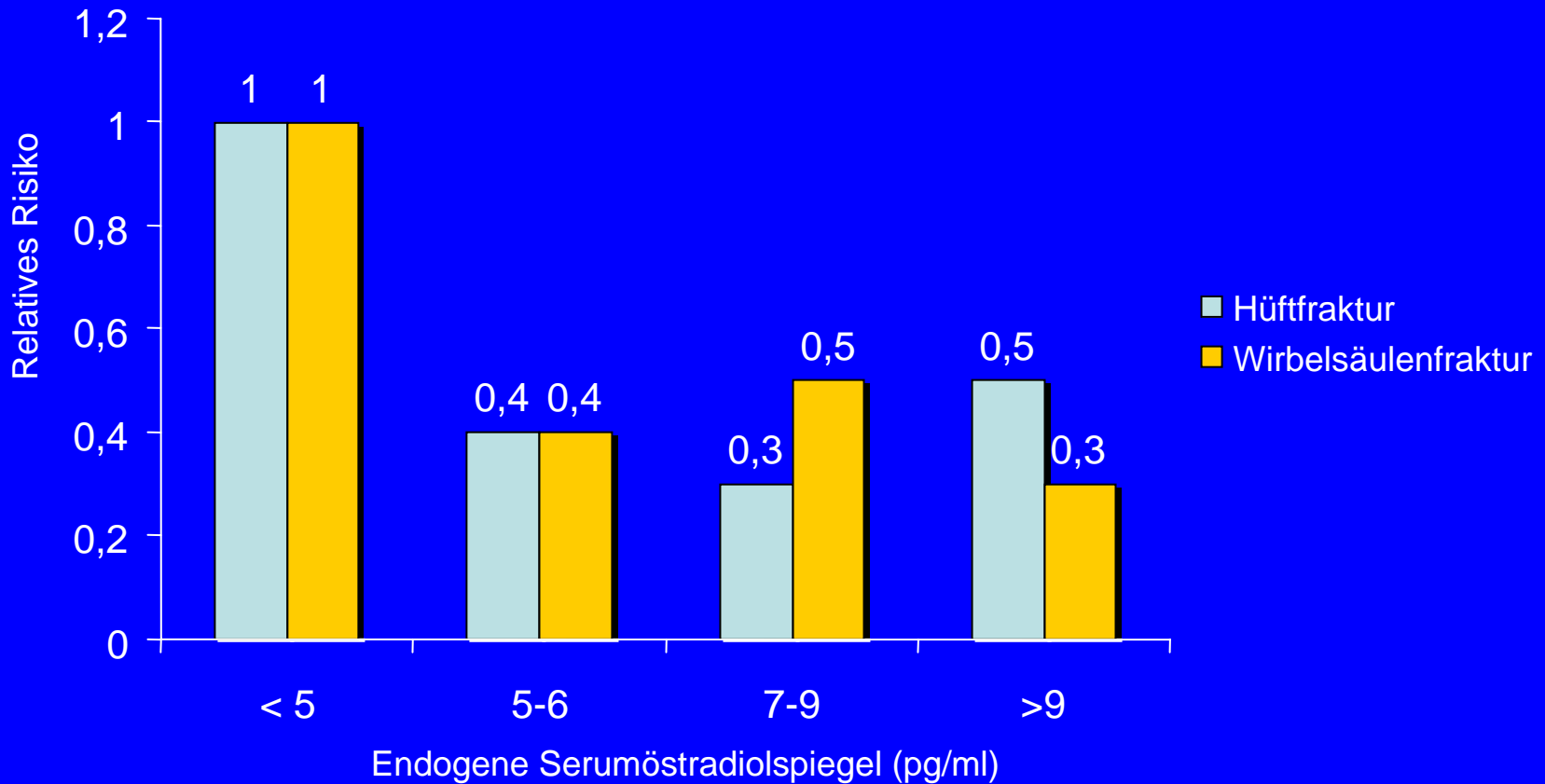
**Circa 7 Millionen postmenopausale
Frauen sind davon betroffen**

**Schätzungsweise 400.000 Menschen in Deutschland
erleiden jährlich eine osteoporotische Fraktur und
verursachen damit Kosten in einer Größenordnung
von weit mehr als 3 Milliarden Euro**

Letalität im ersten Jahr nach Schenkelhalsfraktur 25%

Niedrige Östrogenspiegel erhöhen das relative Frakturrisiko

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



Tumorthherapie-induzierte Osteoporose

Therapiebedingter Hypogonadismus:

bei Frauen

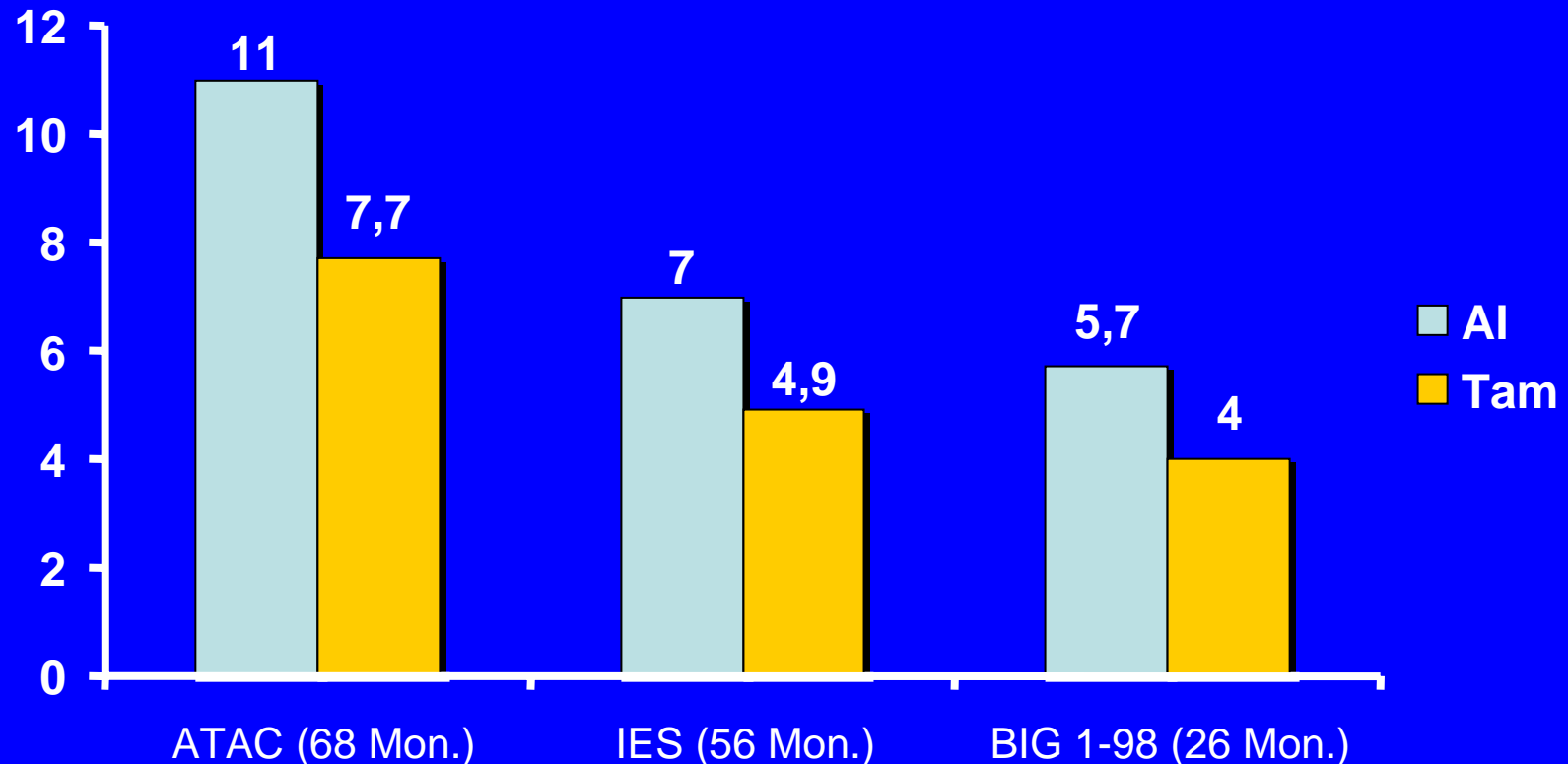
- bilateral Adnexektomie
- Chemotherapie
- GnRH-Analoga
- Aromatase-Hemmstoffe

Bei Männern

- Kastration
- Chemotherapie
- GnRH-Analoga
- antiandrogene Hormone

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

Frakturnraten in Studien; Vergleich Aromtasehemmer 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

ABCSG-12: Zoledronat beim Mammakarzinom

Schutz vor therapieinduzierter Osteoporose

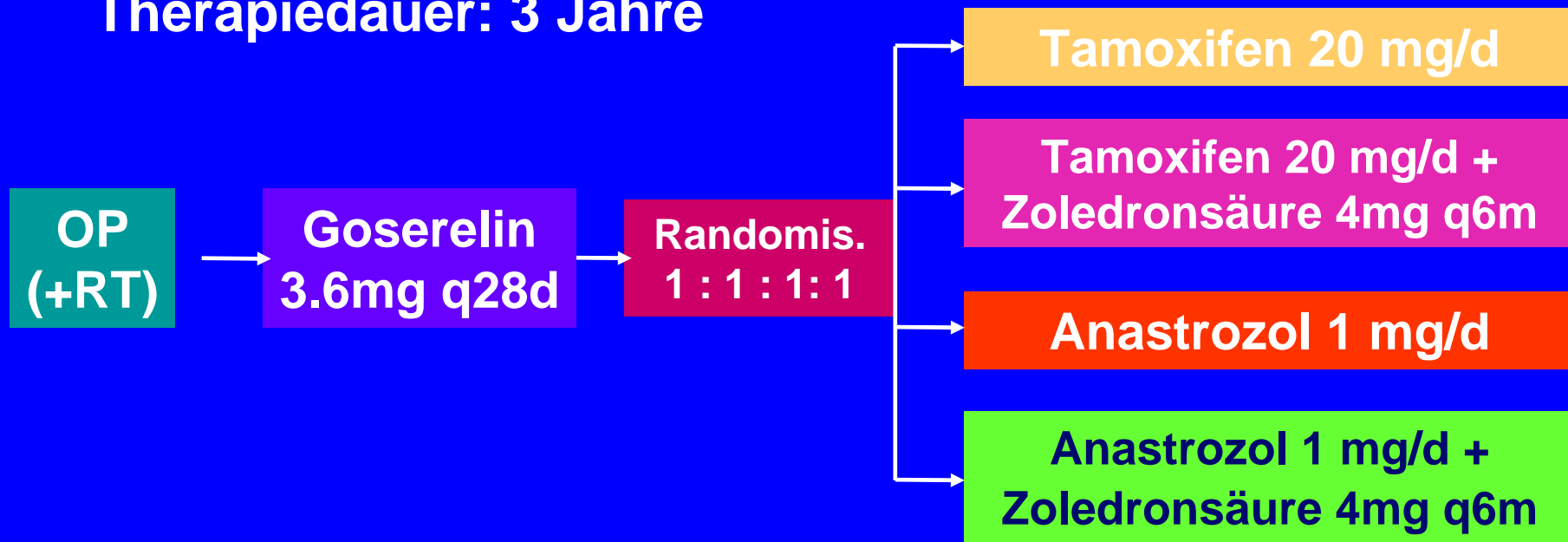
Studie 1999-2004

N=1250 prämenopausale Pat.

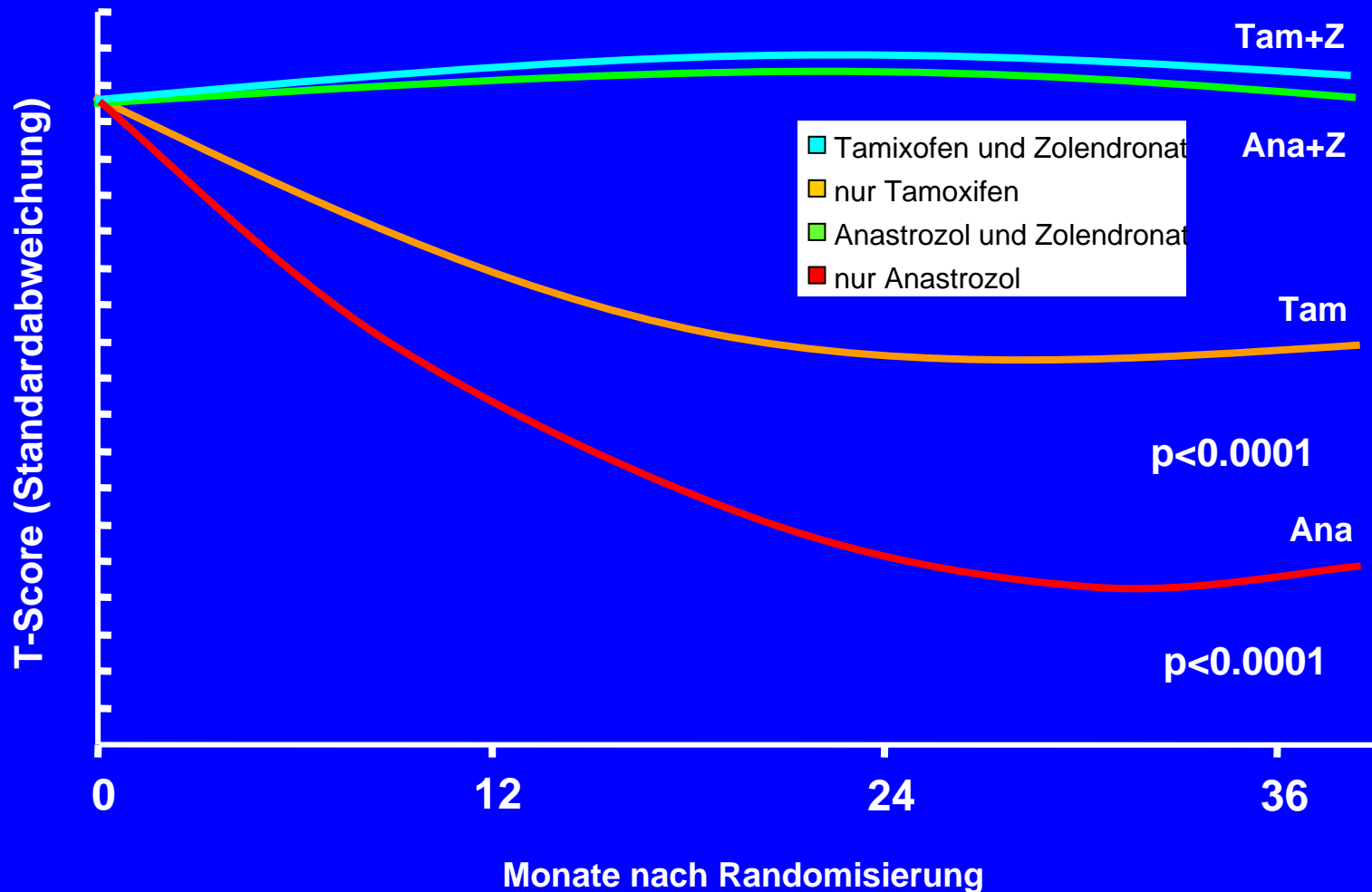
Ma-Ca Stadium I&II, LK <10

ER+ / PgR+

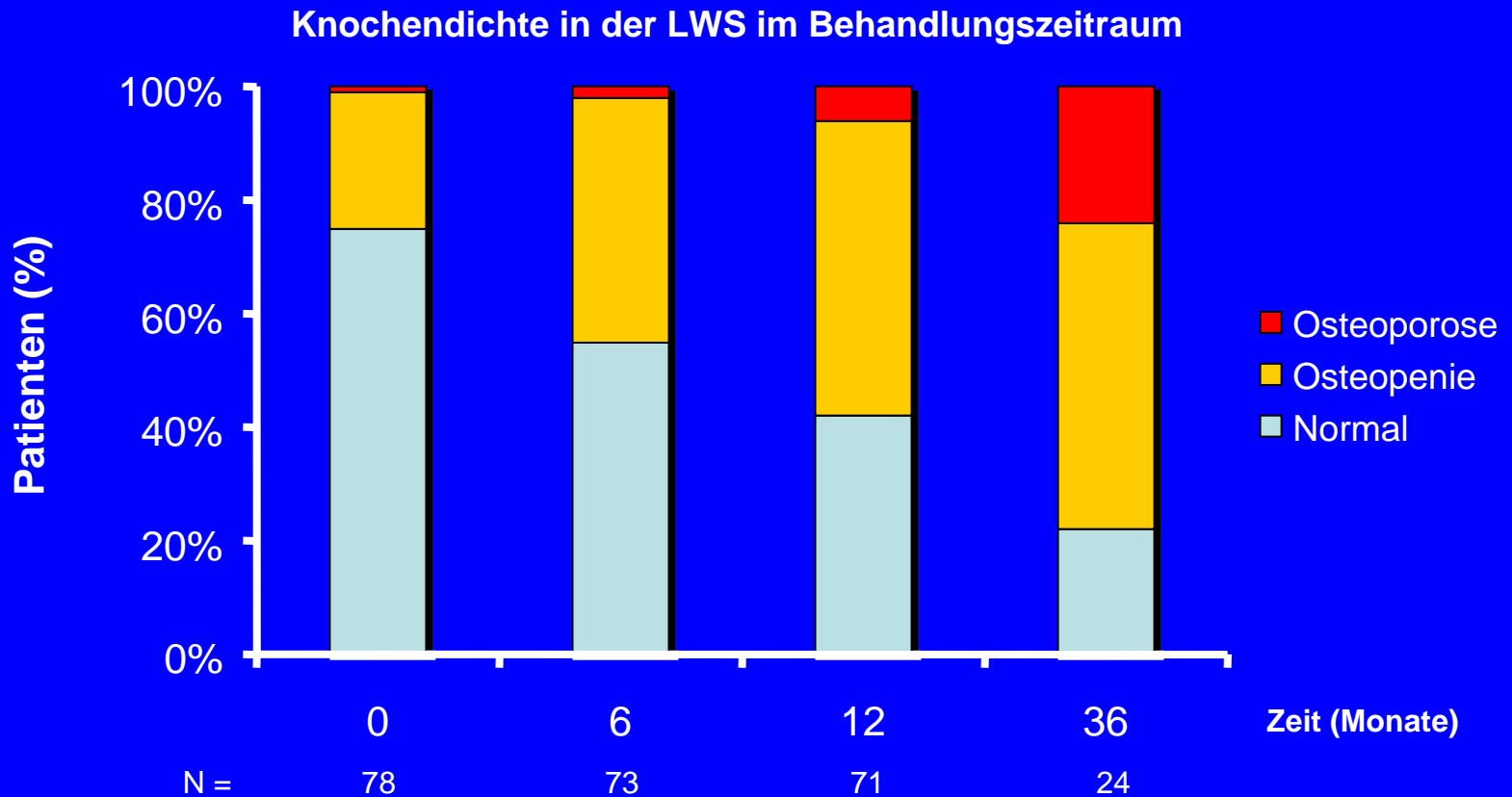
Therapiedauer: 3 Jahre



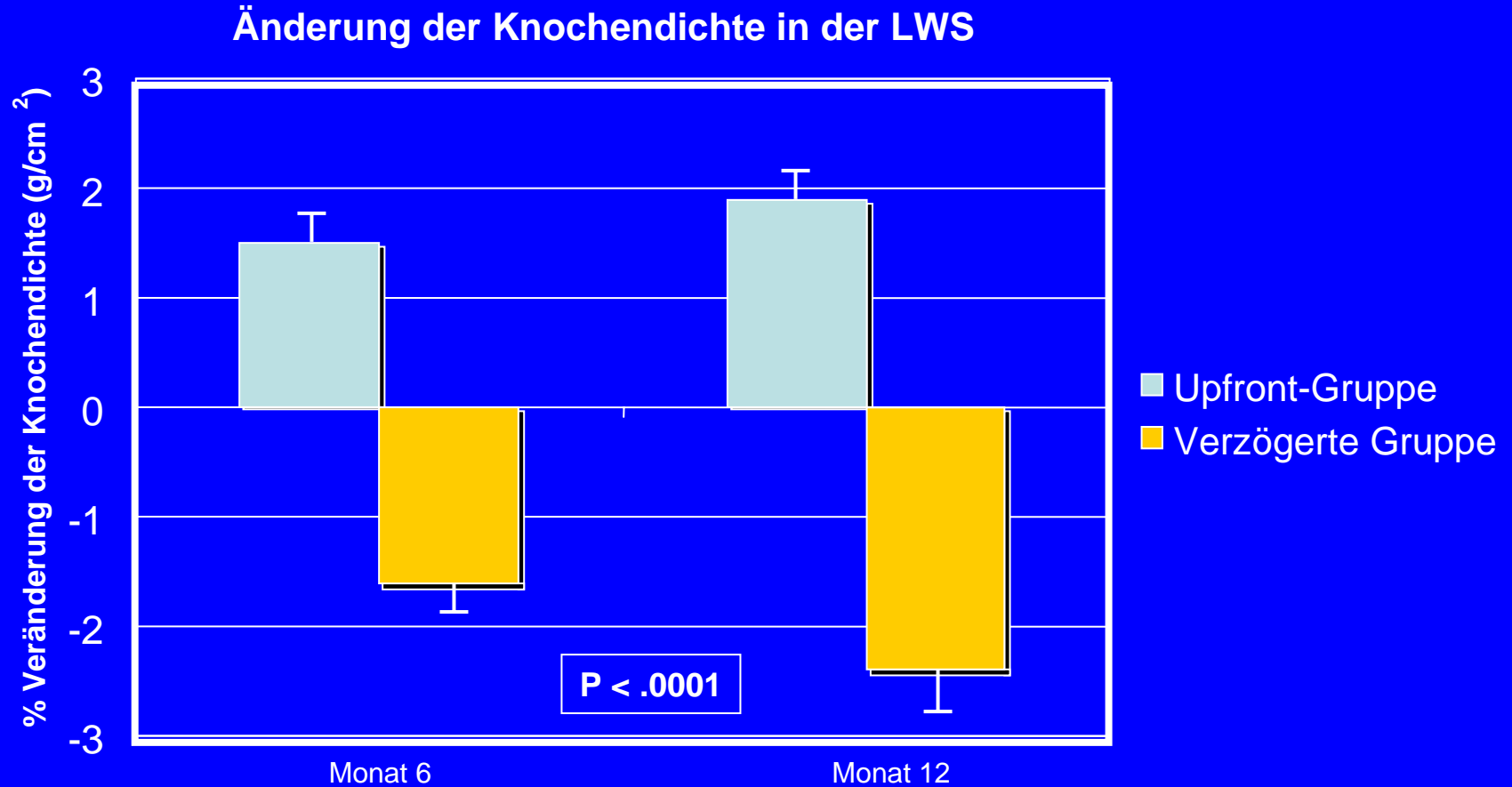
Knochendichte von Patientinnen unter totaler Östrogenblockade und Osteoprotektion mit Zoledronsäure



Osteoporose und Osteopenie bei prämenopausalen Patientinnen unter totaler Östrogenblockade



Osteoprotektion mit Zoledronsäure bei Patientinnen mit Mammakarzinom (LWS)



**AGO Kommission
Mammakarzinom
State of the Art meeting
Januar 2008**

www.ago-online.de

Bone metastases

- **Version 2002: Dall / Fersis / Friedrich**
- **Version 2003: Böhme / Brunnert / Maas / Schaller / Seegenschmiedt / Souchon**
- **Version 2004: Bischoff / Brunnert / Oberhoff / Seegenschmiedt / Souchon**
- **Version 2005: Diel / Friedrichs / Bischoff / Souchon / Seegenschmiedt**
- **Version 2006: Diel**
- **Version 2007: Diel**

Bisphosphonates in breast cancer

	Oxford / AGO LOE / GR		
● Hypercalcemia	1a	A	++
● Bone metastasis	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	5	D	++

* Study participation recommended

Prevention and management of cancer treatment induced bone loss

	Oxford / AGO LOE / GR
➤ BMD-measurements for patients with estrogen suppression	1b B +
➤ Bisphosphonates	1b B +
➤ Physical activity	++
➤ Calcium and vitamine D suppl.	+
➤ Avoiding BMI <18	++
➤ Changing lifestyle habits	++

Skeletal metastasis treatment with radionuclids

Oxford / AGO
LOE / GR

- Tumorprogression after standard treatment of multiple / disseminated metastases and intolerable bone pain 1b B +
- ¹⁸⁶Rhenium-hydroxyethylidene-diphosphonat (z. B. ¹⁸⁶Re-HEDP) 2b B +
- ¹⁵³Samarium 1b B +
- ⁸⁹Strontium (z. B. Sr⁸⁹) 1b B +

Cave: Myelosuppression with risks of pancytopenia has to balance potential benefits

Bone metastases Acute spinal cord compression / paraplegia

	Oxford / AGO LOE / GR		
	<hr/>		
● Decompression surgery, reduction of tumor volume, stabilisation surgery (< 24h) and irradiation of the spine (RT)	2b	C	++
● Irradiation of the spine (< 24h) +/- steroids	3b	C	++
● Immediate start of treatment	1c	D	++

Clinical trials have included patients with different tumor entities !

Metastatic bone disease of the spine

Indications for surgery

Oxford LOE: 2b

GR: C

AGO: ++

- **Spinal cord compression**
 - **With progressive neurological symptoms**
 - **With pathological fractures**
- **Instability of the spine**
- **Lesions in pre-irradiated parts of the spine**

Surgery for bone metastases

Spine and the appendicular skeleton

Oxford LOE: 3b

GR: C

AGO: ++

- Marrow splints
- Osteosynthesis
- Bone replacement by PMMA or titanspacer
- Endoprothesis
- Vertebroplasty/ Kyphoplasty
- Resection of involved bone in oligometastatic disease (sternum, ribs, vertebral bodies)

Metastatic bone disease: Radiotherapy

Bone metastasis	Oxford / AGO LOE / GR
➤ With fracture risk	1a B ++
➤ With functional impairment	1a B ++
➤ With bone pain (single or fractionated RT)	1a B ++
➤ With neuropathic bone pain	1b B ++
➤ Asymptomatic isolated bone metastases	5 D +/-

Only few studies including breast cancer patients !

Metastatic bone disease

Recurrent bone pain

Recurrent bone pain in pre-irradiated parts of the skeleton

Oxford / AGO
LOE / GR

-
- | | | | |
|--------------------------------|----|---|----|
| ➤ Single RT (1 x 8 gy) | 3b | C | ++ |
| ➤ Fractionated RT (6 x 4 gy) ! | 3b | C | + |
| ➤ Radionuclid therapy | 3b | C | + |