

Stellenwert der Bisphosphonate beim MM

Orhan Sezer

Charité - Universitätsmedizin Berlin

„Cancer-induced bone disease“



S. N., 1842, London

“Die Skelettmastasierung stellt für die meisten Tumorpatienten eine Katastrophe dar.

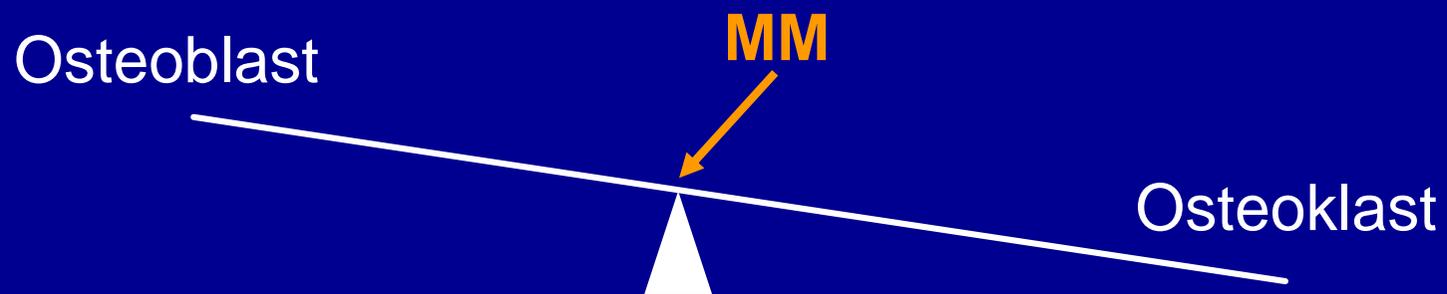
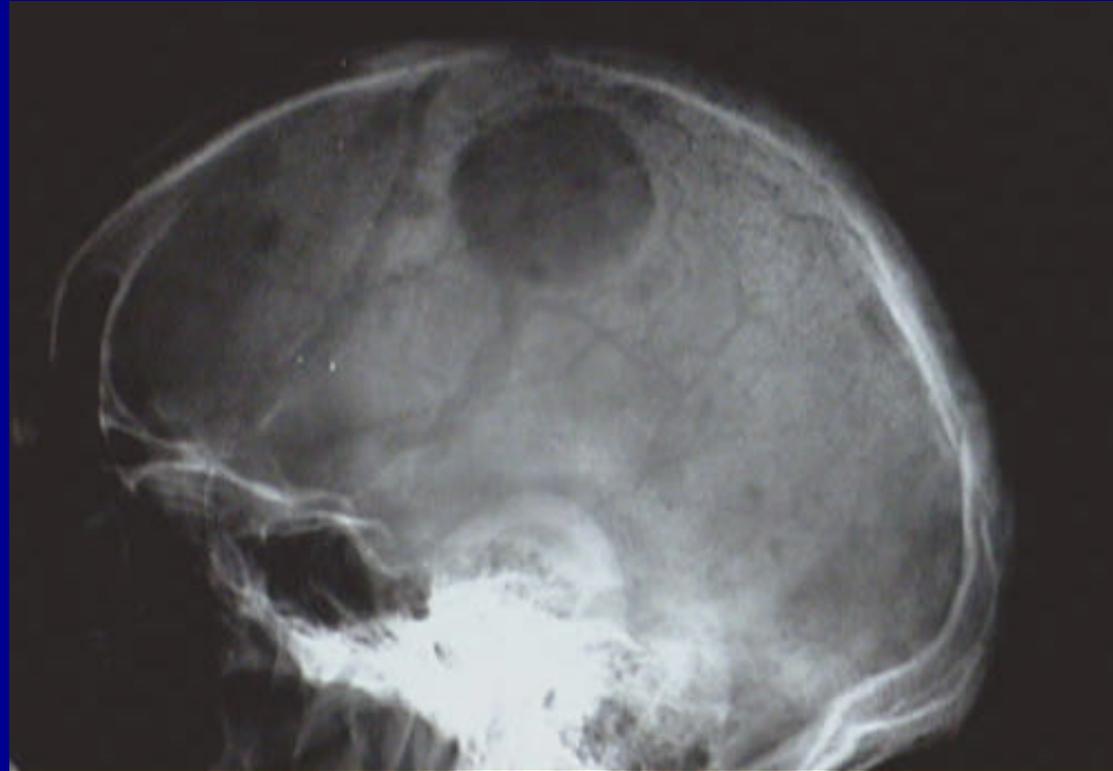
Sie führt zu zunehmenden Schmerzen, Frakturen, Spinalkompression und Hyperkalzämie.”

Gregory R. Mundy

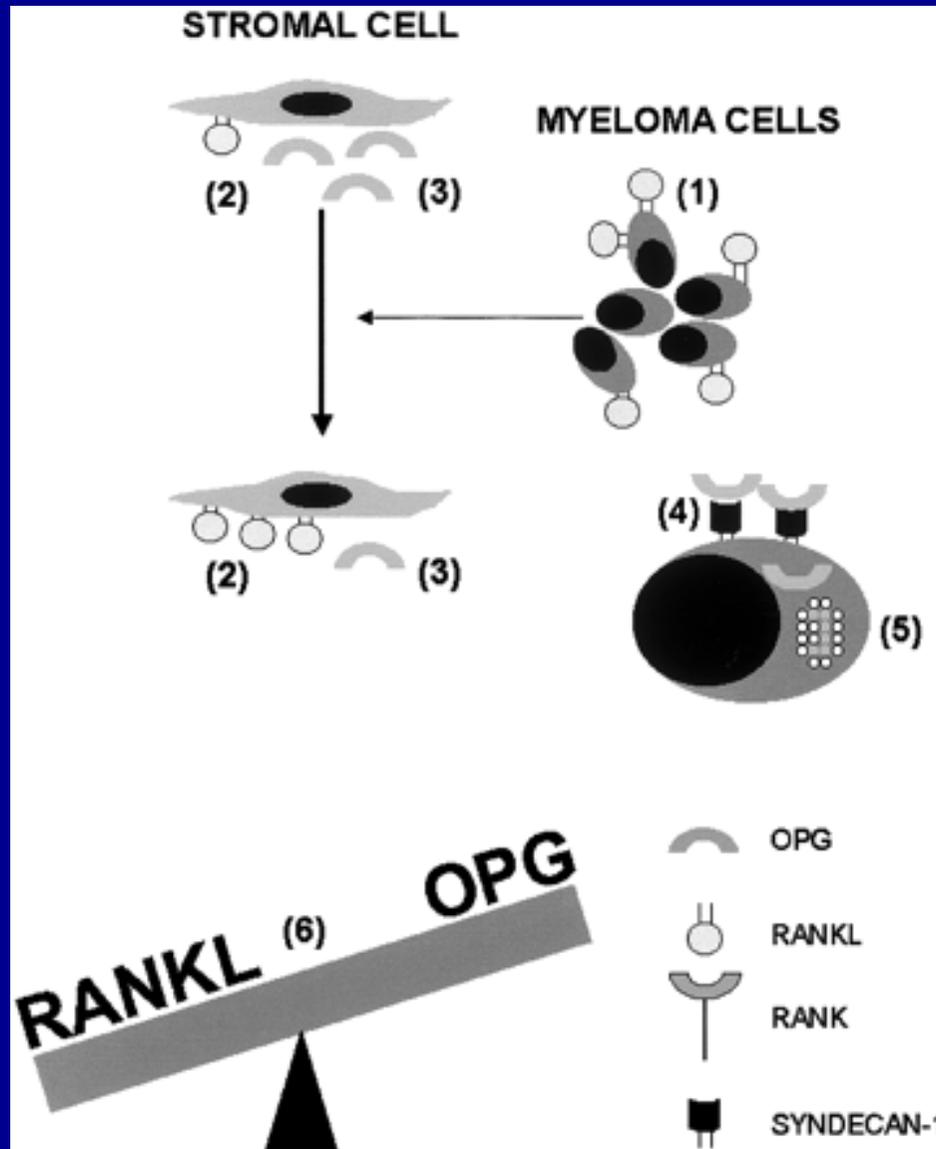
Häufigkeit von Knochenmetastasen bei verschiedenen Tumorentitäten

	Mamma-Ca	Multiples Myelom	Prostata-Ca	Bronchial-Ca
Inzidenz ossärer Metastasen	65% - 75%	95% - 100%	65% - 75%	30% - 40%
Prognose				
■ 5-J Überleben	20%	40%	25%	<5%
■ Medianes Überl.	24 Mo	45 Mo	40 Mo	6 Mo
Klassifikation	Osteolytisch, -blastisch gemischtförmig	Osteolytisch	Osteoblastisch	Osteolytisch
Ätiologie	Aktivierung von Osteoklasten und Osteoblasten durch lösliche Mediatoren, welche durch Tumorzellen im Knochen freigesetzt werden			

Pathophysiologie der Knochendestruktion beim Myelom



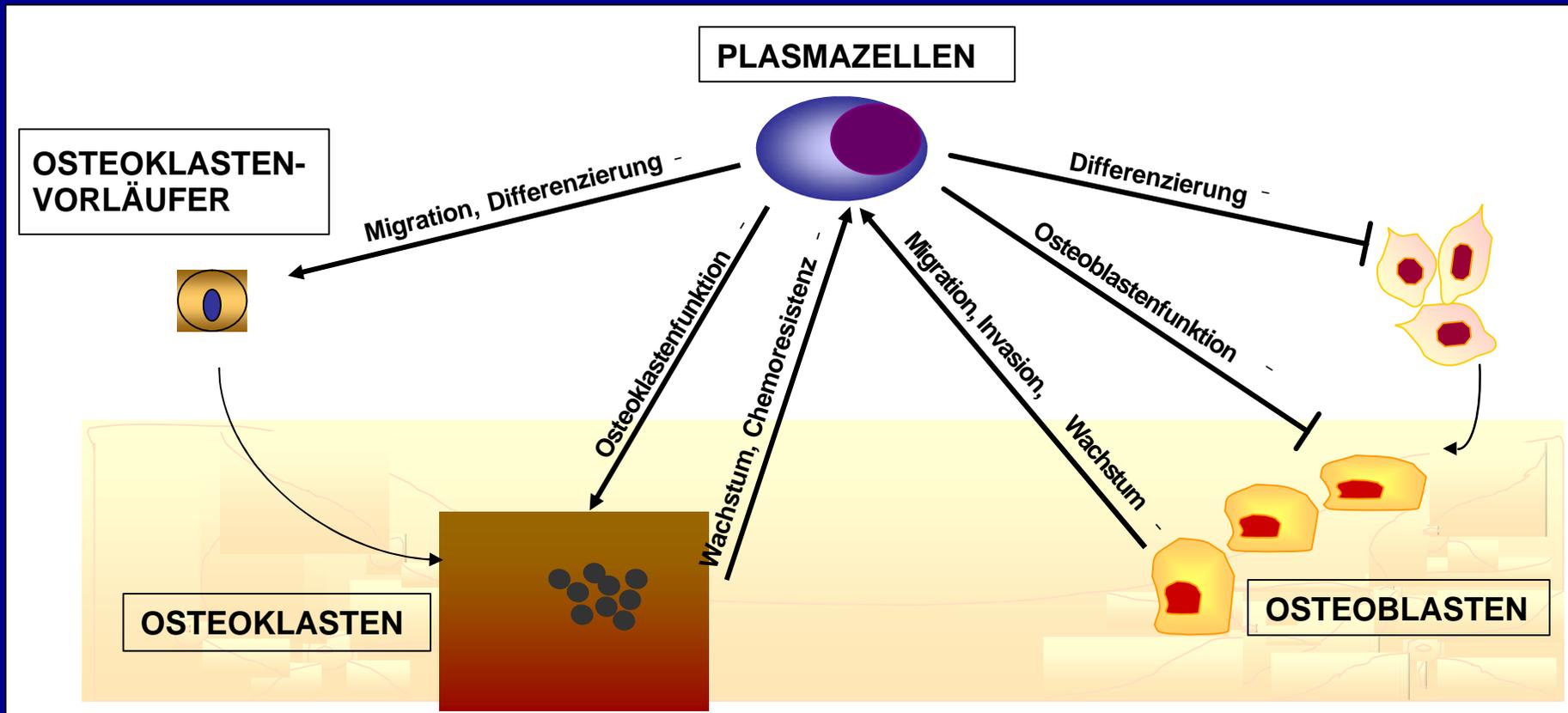
RANKL – OPG Achse beim MM



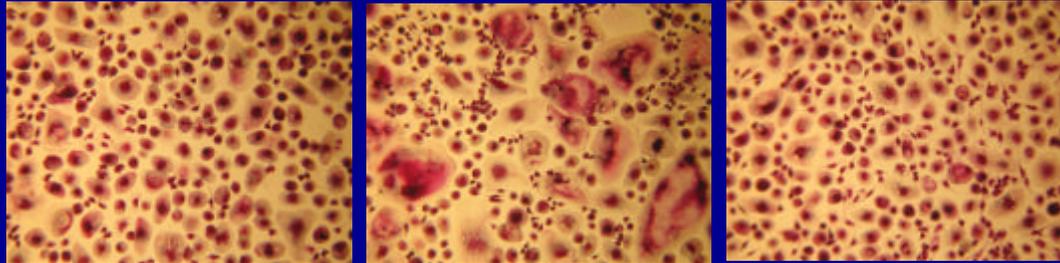
Myeloma cells express RANKL (1) and cause bone marrow-residing stromal cells to overexpress RANKL (2). In addition, myeloma cells inhibit OPG production by stromal cells (3). Syndecan (CD138) is expressed on the surface of myeloma cells and binds the heparin-binding domain of OPG (4), thus facilitating internalisation and lysosomal degradation of OPG (5). The physiologic balance between RANKL and OPG is tilted by these combined effects (6), and the ensuing enhanced RANKL-to-OPG ratio promotes osteoclast formation and activation, which is responsible for osteolysis, hypercalcemia, fractures, and pain.

Sezer et al., Blood 2003

Circulus vitiosus der Osteoklastenaktivierung beim MM



Bortezomib hemmt die Osteoklastendifferenzierung und steigert die Osteoblastenaktivität



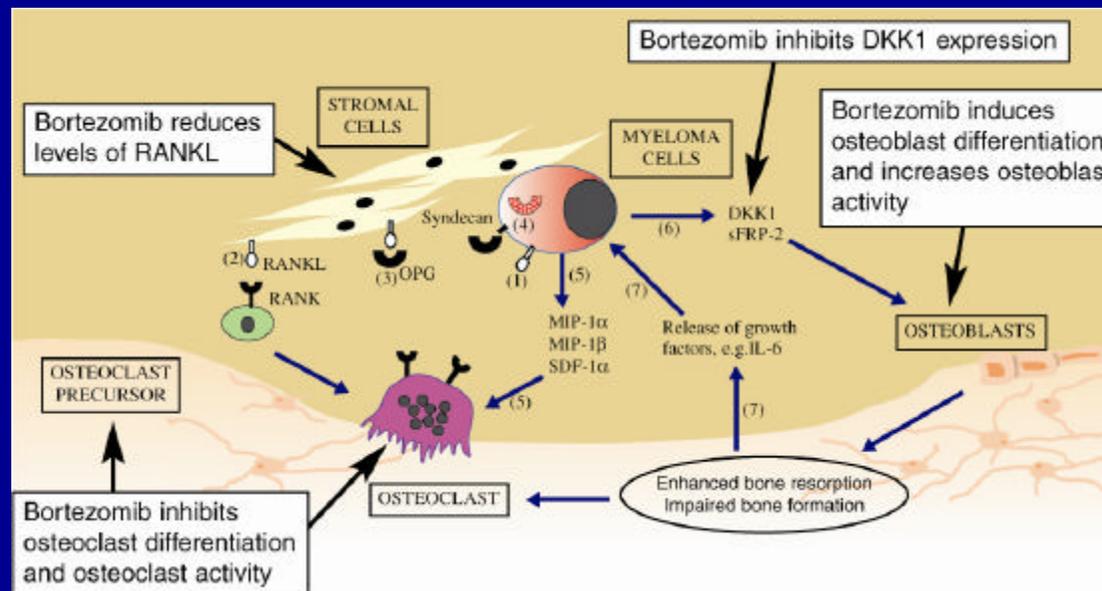
A

B

C

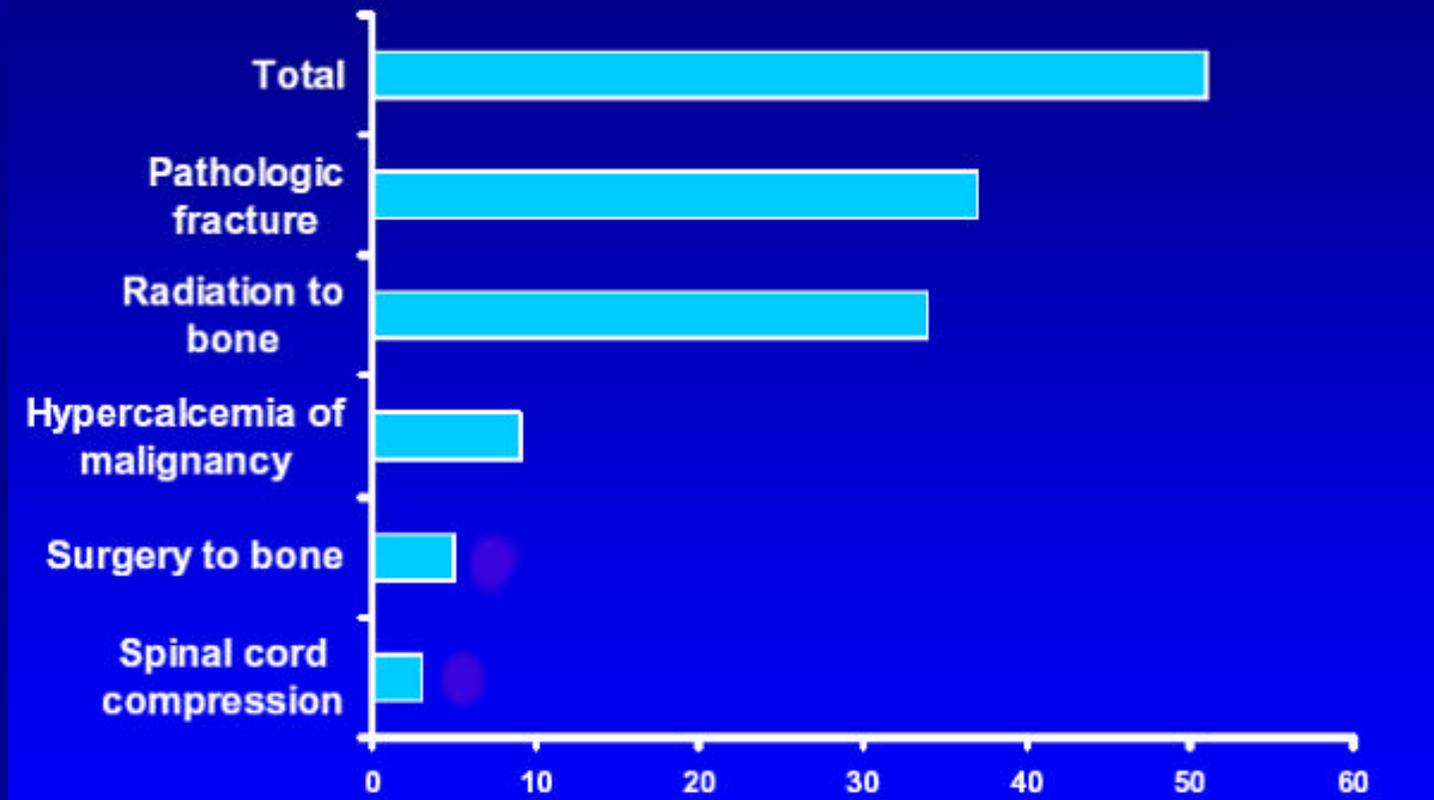
- A Negativkontrolle
- B Positivkontrolle
- C Bortezomib 1 nM

Leukemia 2007



Blood 2007

Knochenereignisse beim MM



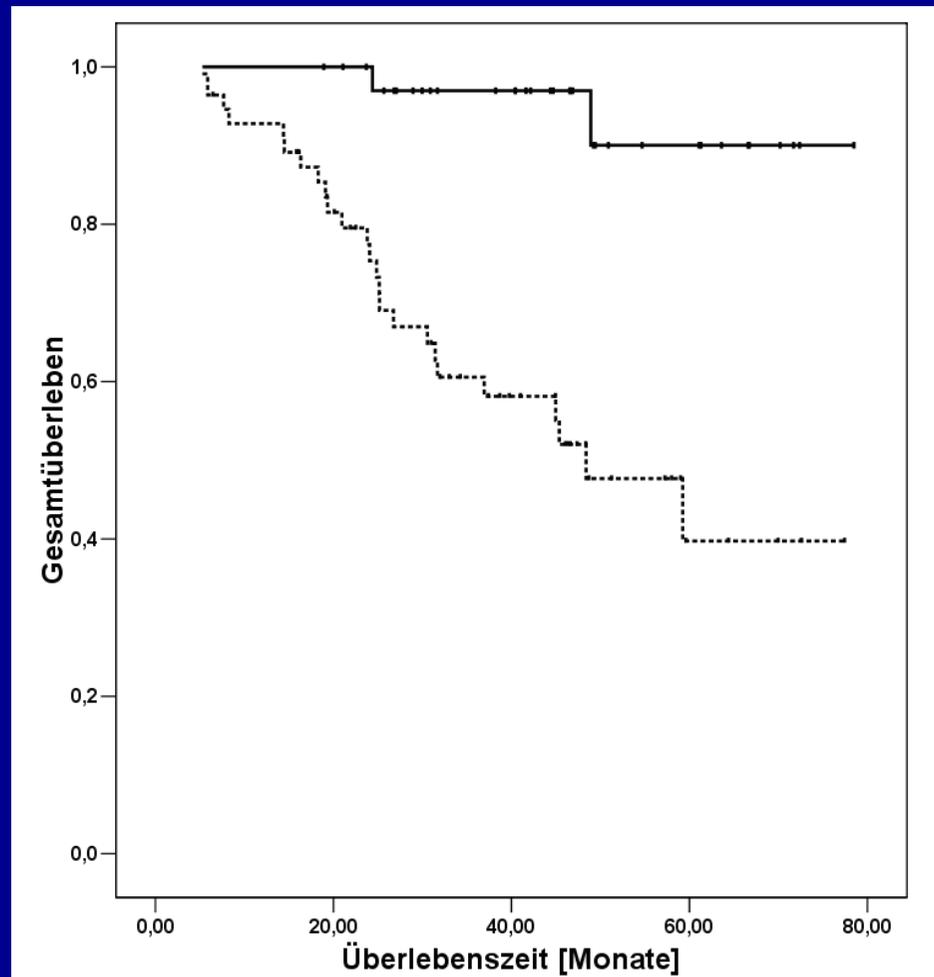
Anteil der Patienten mit Skelett ereignissen

Die „Knochenkrankheit“ ist die Hauptdeterminante der Lebensqualität beim MM

1. Knochenbeteiligung führt zu Schmerzen, Verlust der Autonomie und zu einer Verkürzung der Lebenserwartung.
2. Die subjektive Lebensqualität der Patienten ist meßbar. QLG der EORTC hat einen validierten, veränderungssensitiven und krankheitsspezifischen Fragebogen entwickelt, der zur Evaluation der Lebensqualität bei Myelompatienten eingesetzt werden kann.

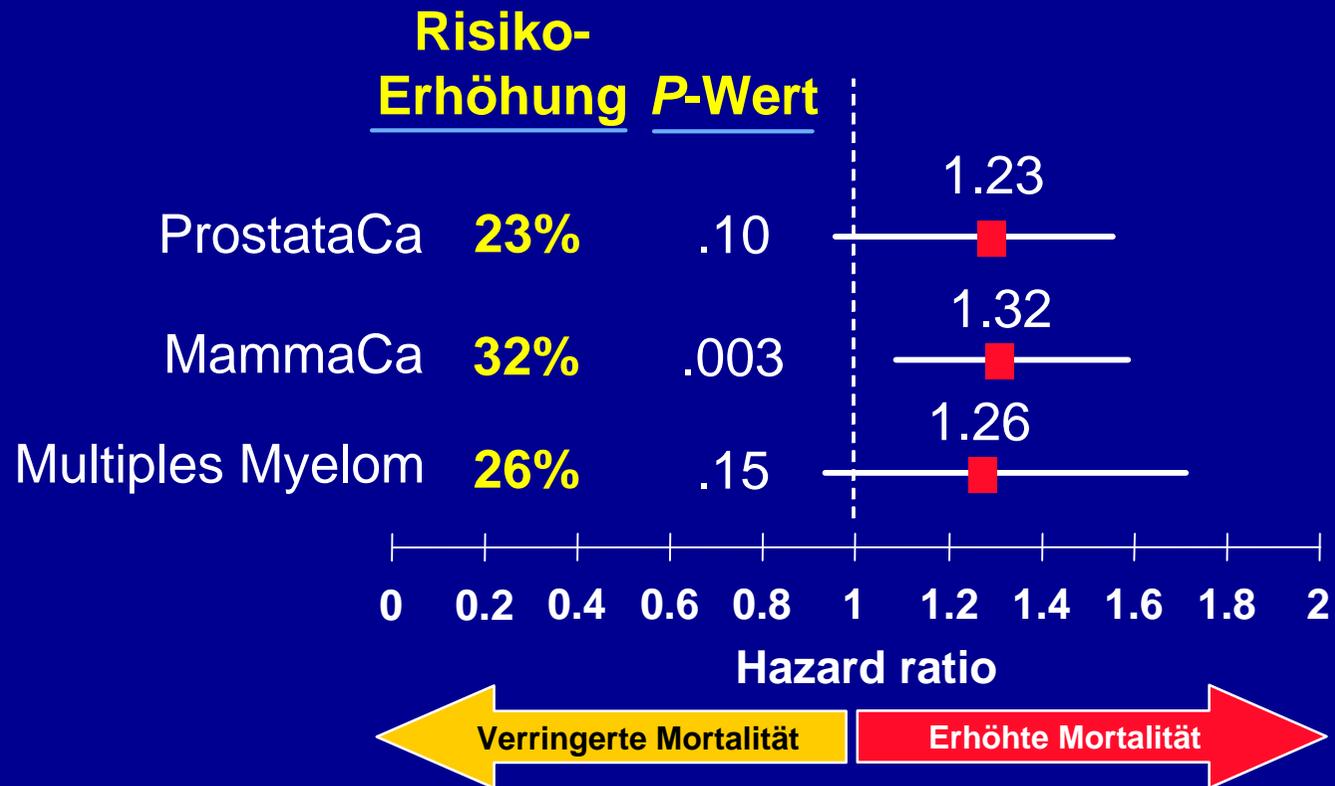
Cocks et al., Eur J Cancer 2007

Erhöhte Knochenresorption ist eine Hauptdeterminante der Lebenserwartung beim MM



Jakob et al., ASH 2007

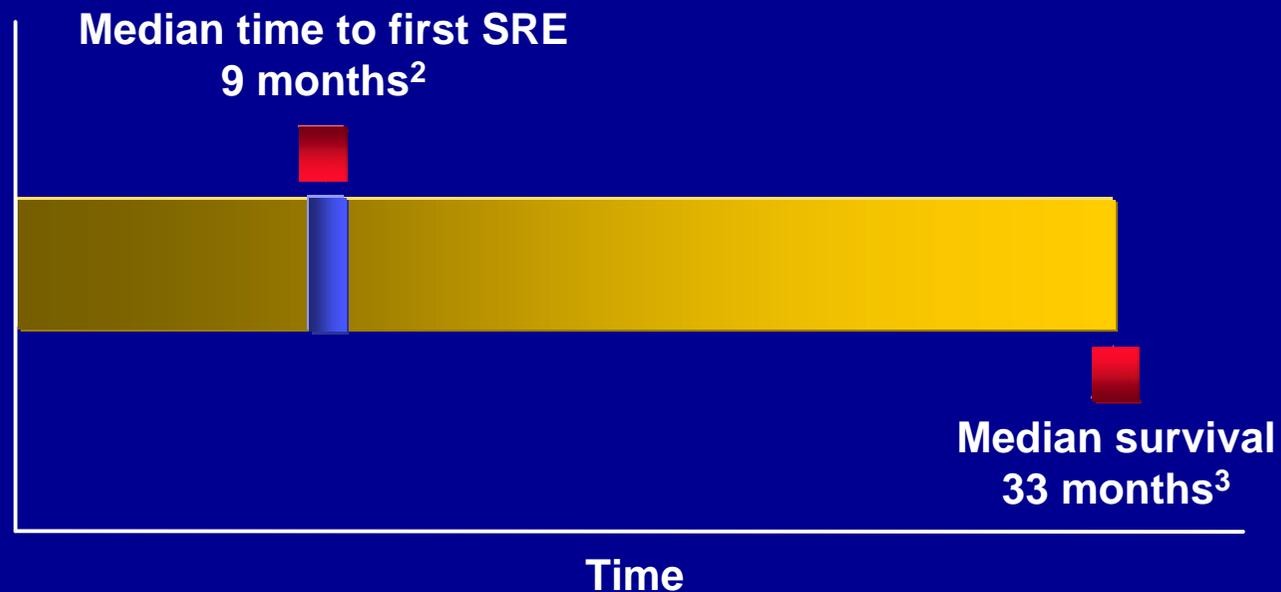
Pathologische Frakturen erhöhen das Mortalitätsrisiko



Saad F, et al. ECCO 2005, Paris.
Hei Y-J, et al. SABCS 2005, San Antonio.

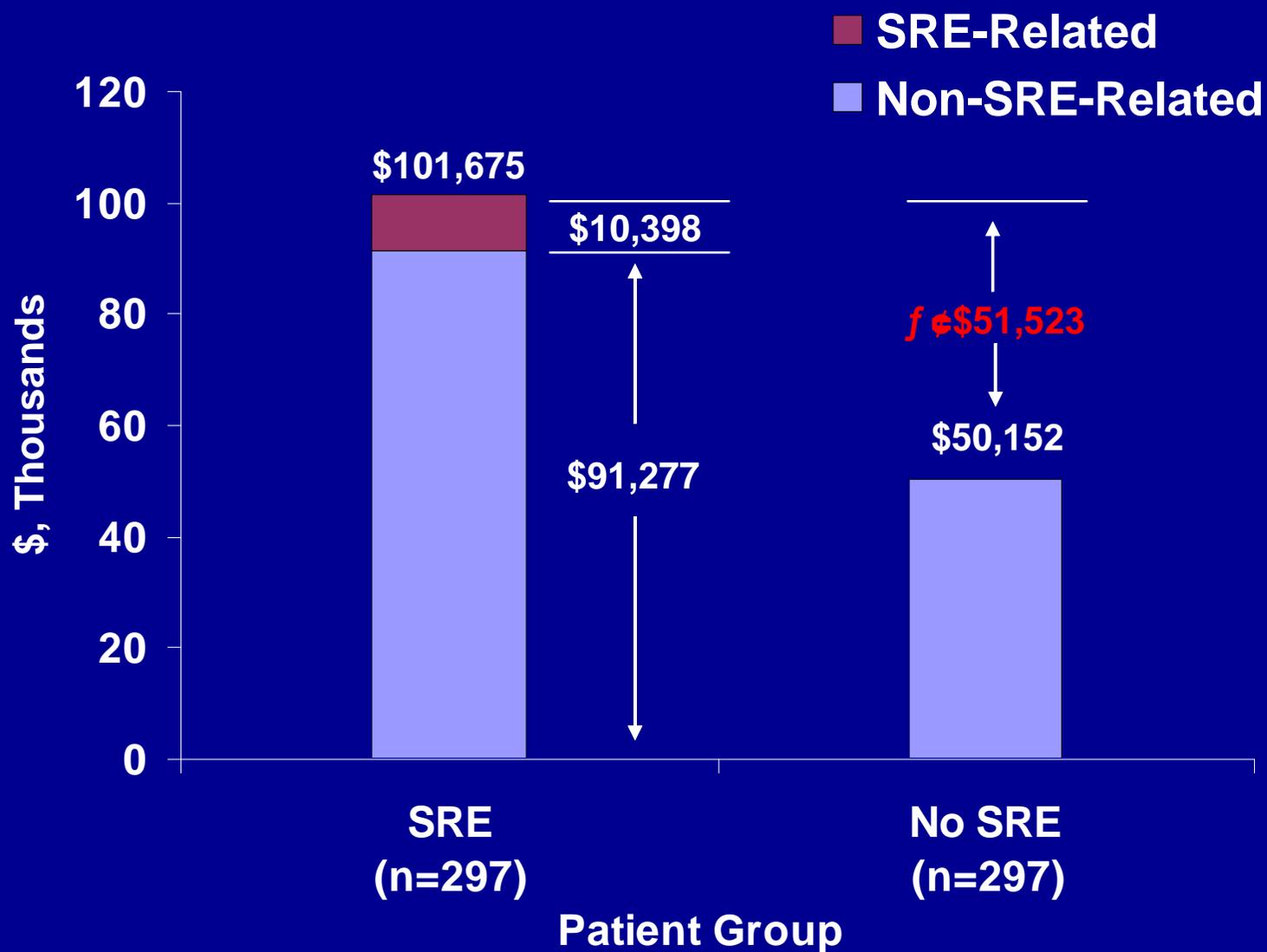
Avoiding the First Skeletal-Related Event Is Critical

- **Multiple myeloma patients are at long-term risk for skeletal-related events**
 - Risk increases 2-fold after prior SRE¹

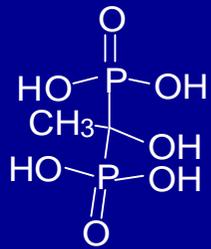


1. Conte PF, et al. Presented at: 29th ESMO Congress; 29 Oct-2 Nov, 2004; Vienna, Austria. Abstract 463PD.
2. Berenson JR, et al. *N Engl J Med.* 1996;334:488-493.
3. Kyle RA, et al. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.

SRE erhöhen die Behandlungskosten erheblich



Bisphosphonate – „Klasseneinteilung“



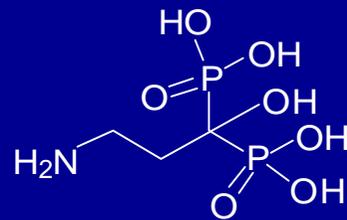
Etidronat



Clodronat



Tiludronat



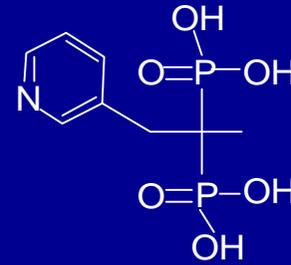
Pamidronat



Alendronat



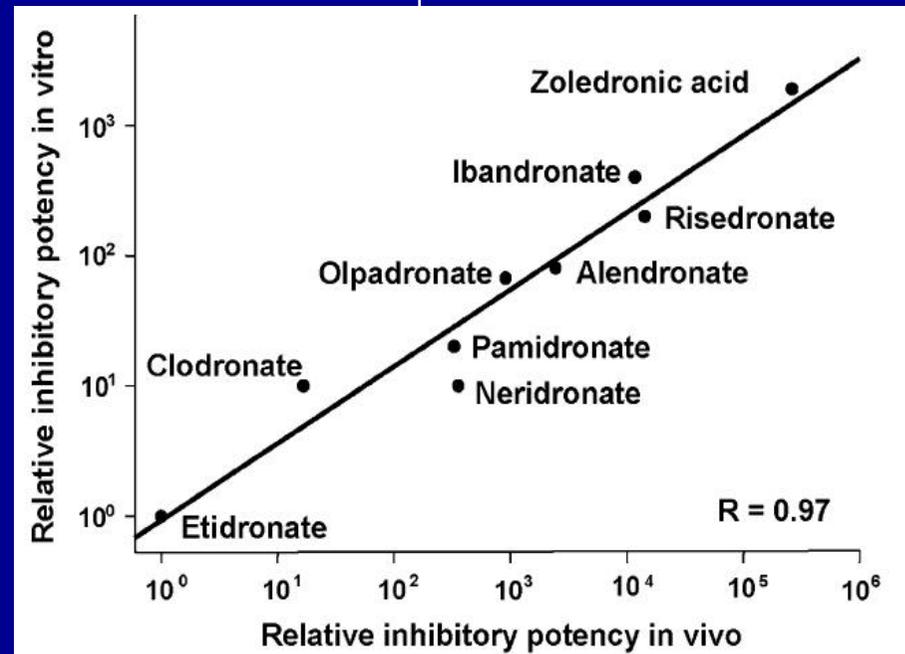
Ibandronat



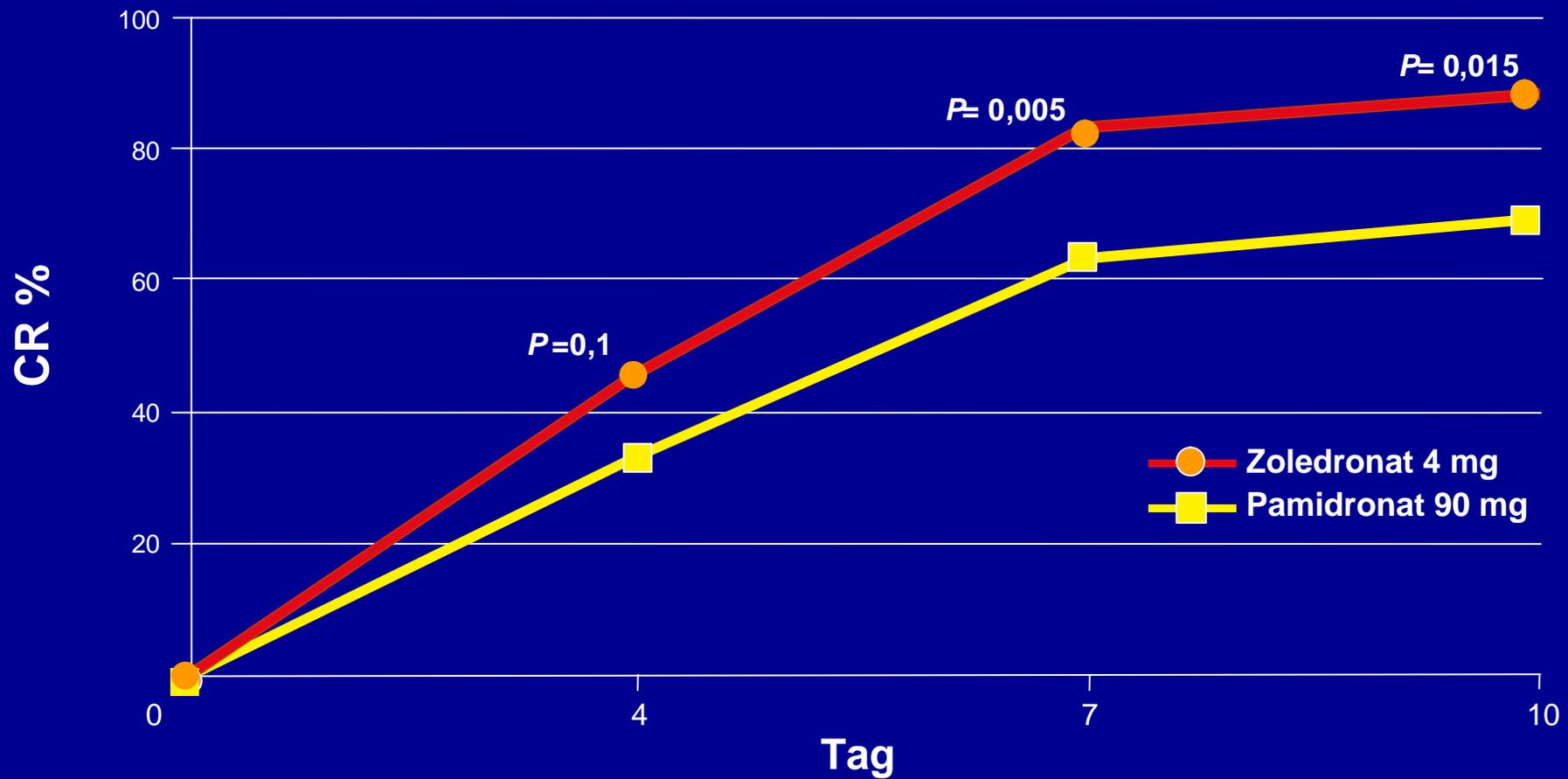
Risedronat



Zoledronat



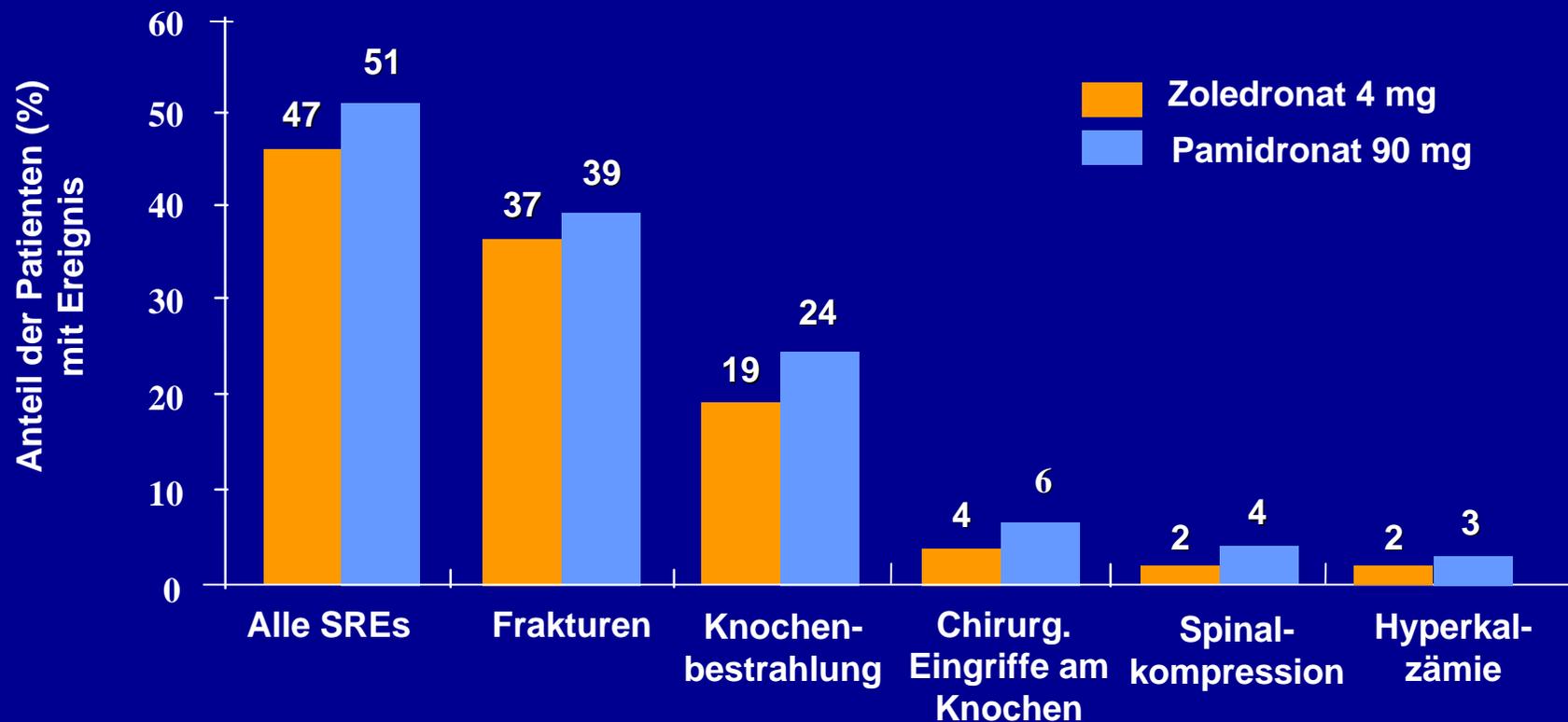
Zoledronat: bei Hyperkalzämie Wirkungseintritt schneller, Wirksamkeit besser und länger anhaltend



Major et al., J Clin Oncol 2001

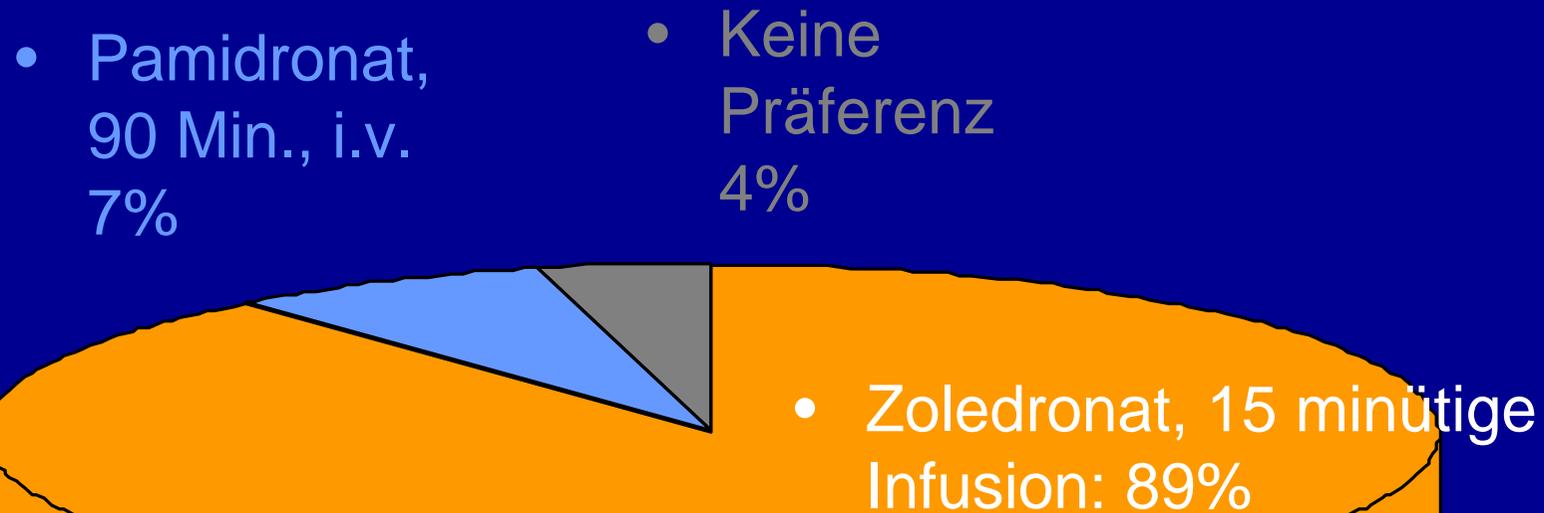
Zoledronat vs. Pamidronat MM & MammaCa

Zoledronat war in der Analyse der Zeit bis zum ersten Knochenereignis dem Pamidronat überlegen



Rosen et al., Cancer J 2001; Cancer 2003

Studie zu Präferenzen der Patienten



**Chern et al.: A study of cancer patients' preferences for type and location of bisphosphonate infusions.
Supportive Care Cancer 2004**

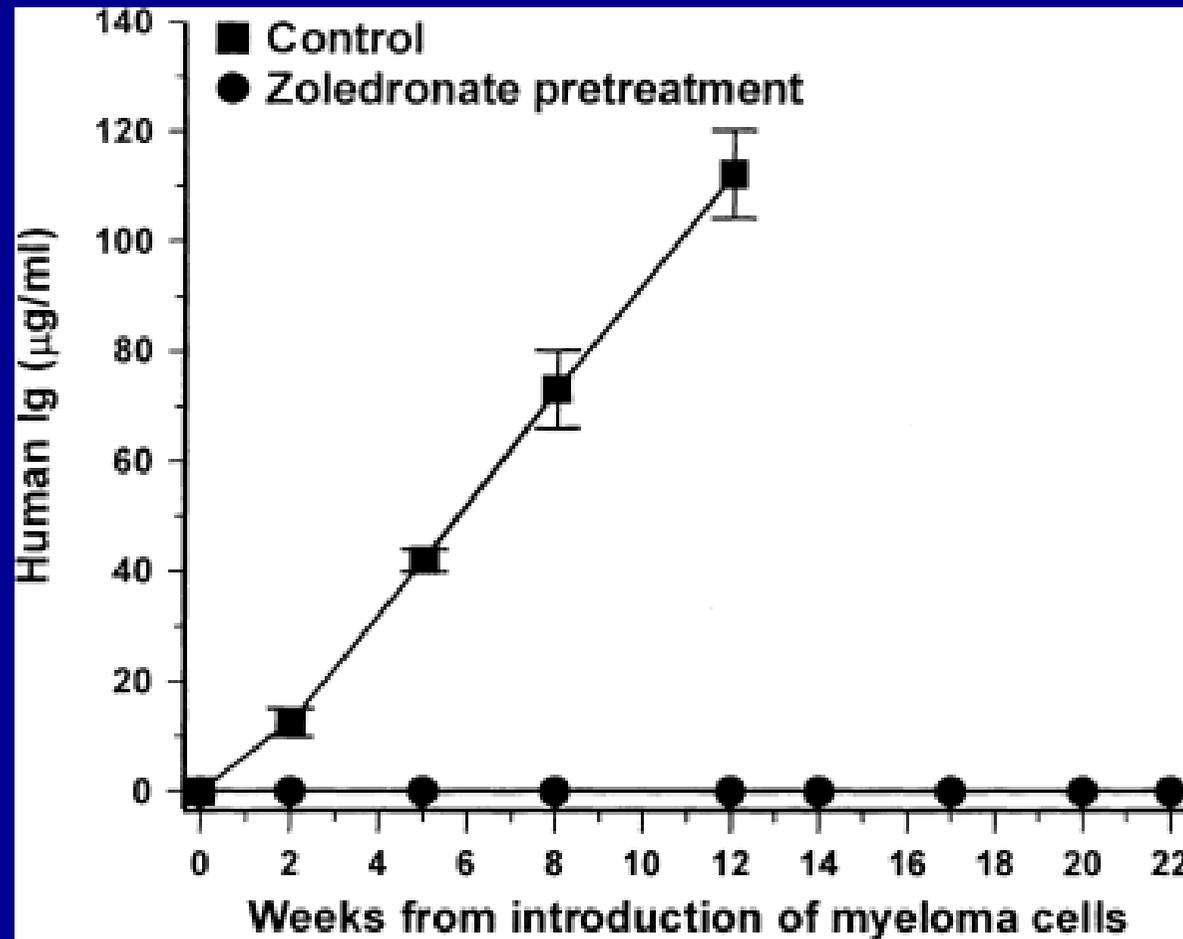
Potentielle Effekte von Zoledronat beim MM

- Apoptoseinduktion und Zellzyklusarrest in Myelomzellen in vitro
- Hemmung der IL-6 Produktion
- Hemmung der Zelladhäsion
- Hemmung der MMP Produktion
- Prävention der Myelomentstehung im SCID-Mausmodell
- Expansion von $\gamma\delta$ T-Zellen beim Menschen
- Remissionsinduktion bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom ohne Chemotherapie (kasuistisch)

Bisphosphonattherapie im Stadium I

- Phase III Studie der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und der Ostdeutschen Studiengruppe Hämatologie und Onkologie (OSHO)
- Studienleitung: Prof. Dr. Freund / Prof. Dr. Sezer
- 4 mg Zoledronsäure, 1 x pro Monat, 15 Min.-Infusion vs. Kontrolle
- Zometa wird kostenlos zur Verfügung gestellt.
- Studienendpunkt: Progressionsfreies Überleben

Myelom induziert die Osteoklastogenese und ist selbst von der Osteoklastenaktivität abhängig



Yaccoby et al., Br J Haematol 2002

Nephrotoxizität

Inzidenz der Grad 3 und 4 Nephrotoxizität (%)

	ZOL (N = 529)	PAM (N = 268)	Placebo (N = 241)
Grad 3	1,3	1,5	1,7
Grad 4	0,4	0,4	0

Rosen LS, et al. *Cancer* 2003;98:1735-1744.

Saad F, et al. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-882.

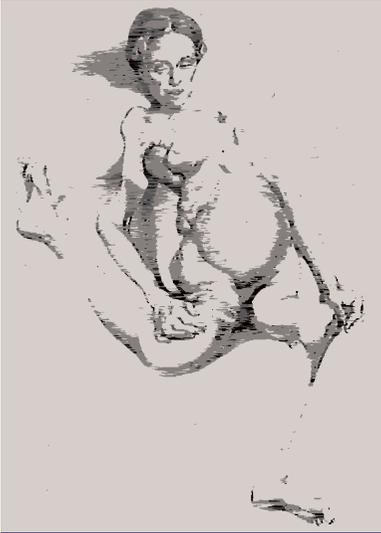
Rosen LS, et al. *Cancer* 2004;100:2613-2621.

Dosisadaptation bei Zoledronsäure

Kreatinin-Clearance zu Beginn der Behandlung (ml/min)	Empfohlene Dosierung von Zoledronsäure
> 60	4,0 mg
50 – 60	3,5 mg
40 – 49	3,3 mg
30 – 39	3,0 mg

Osteonekrose des Kiefers

- Def.: im Kieferbereich offen liegendes Knochenareal ohne Wundheilung nach 6 Wochen.
- Ätiologie multifaktoriell: Krebserkrankung, Bisphosphonate, zusätzliche Chemotherapie, Kortikosteroide, invasive zahnärztliche Eingriffe, lokale Infektionen.
- Rel. seltenes Ereignis im Vergleich zu Tumor-induzierten Knochenereignissen. MDACC: ca. 1% (retrospektiv, 3995 Pat.). Andere Publikationen: erheblich höhere Raten.
- Patienten über mögliche Nebenwirkungen aufklären, Patient sollte auf eine gute Zahnhygiene achten.
- Geplante Eingriffe im Kieferbereich sollten möglichst vor Initiierung der Bisphosphonattherapie durchgeführt werden.
- **Unnötige invasive zahnärztliche Eingriffe einschl. Zahnextraktionen vermeiden.**
- Therapieoptionen: konservative Vorgehensweise, antibiotische Therapie (Amoxicillin / Clindamycin, Mundspülungen), operativer Eingriff bei Komplikationen.



Zusammenfassung

- Die Knochendestruktion kann die Lebensqualität, die Unabhängigkeit und die Lebenserwartung der Tumorpatienten massiv beeinträchtigen.
- Die Therapie muss darauf ausgerichtet sein, das erste (und falls dies nicht gelingt jedes folgende) SRE zu verhindern.
- Bisphosphonattherapie stellt die Standardbehandlung von Patienten mit Knochenmetastasen dar. Einige Vorkehrungen müssen getroffen werden, um potentielle NW zu vermeiden und Nutzen für die Patienten zu maximieren.