

Erste interdisziplinäre onkologische Fortbildung

Zometa in der Onkologie Hintergrund und aktuelle Daten

Doz. Dr. Michael Fiegl
LKH Natters/Tirol
Innere Medizin/Onkologie

Romantikhotel Gmabl, Elixhausen bei Salzburg, 18.11. 2006

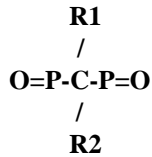
Zometa[®] in der Onkologie

- **Struktur, Präklinische Daten**
- **Potenz bei niedriger Dosis (Osteoporose)**
- **Zoledronat bei Tumor-assoziiertes Hypercalciämie (HCM)**
- **Bisphosphonate beim**
 - Mammakarzinom
 - Myelom
 - Solide Tumore
 - Prostatakarzinom

Struktur von Bisphosphonaten

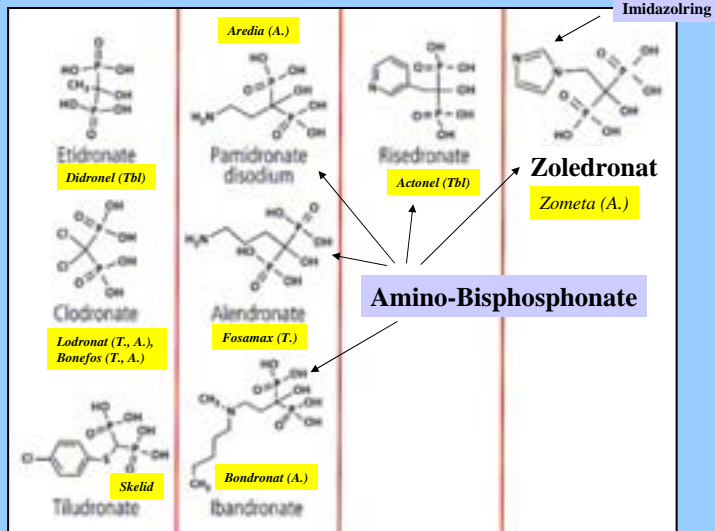
-P-O-P-

*Pyrophosphat
(bindet an
Hydroxyapatit)*

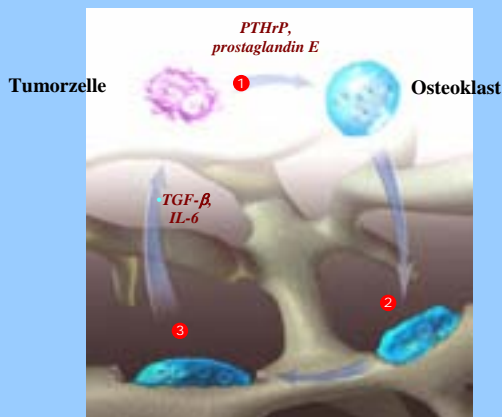


Bisphosphonat

*R1...Knochen-Bindung
R2...antiresorptive Potenz*

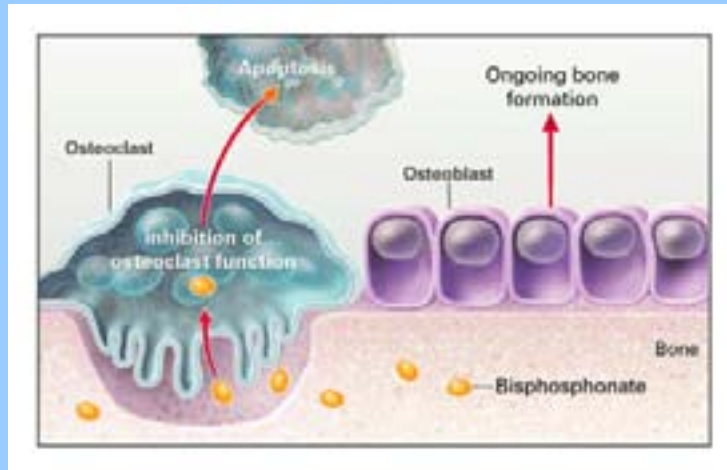


Pathogenese osteolytischer Knochenmetastasen

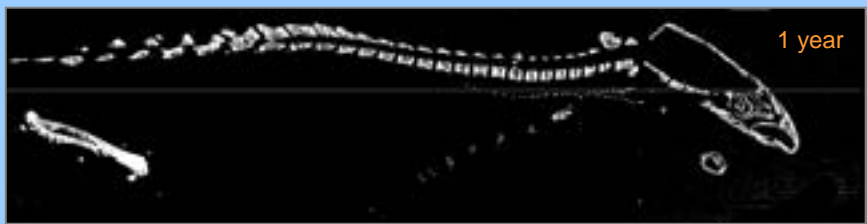


- 1 Tumorzellen: Osteoklastenstimulation
- 2 Osteoklasten: Knochendestruktion
- 3 Knochendestruktion: Stimulation Tumorstadium

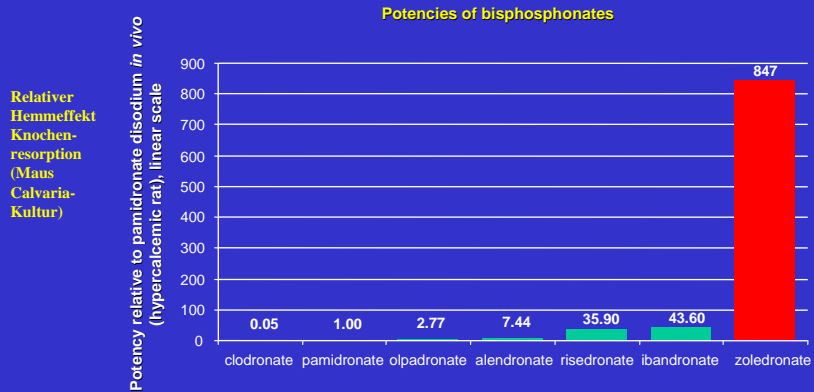
Wirkung der Bisphosphonate



Verteilung von ^{14}C -markiertem Zoledronat im Rattenskelett



Relative Potenz der Bisphosphonate



J Bone Miner Res. 1994;9:745-751.

Zometa in der Onkologie

- Struktur
- Präklinische Daten
- **Potenz bei niedriger Dosis (Osteoporose)**
- Bisphosphonate bei Tumor-assoziiertes Hypercalciämie (HCM)
- Bisphosphonate beim
 - Mammakarzinom
 - Myelom
 - Solide Tumore
 - Prostatakarzinom

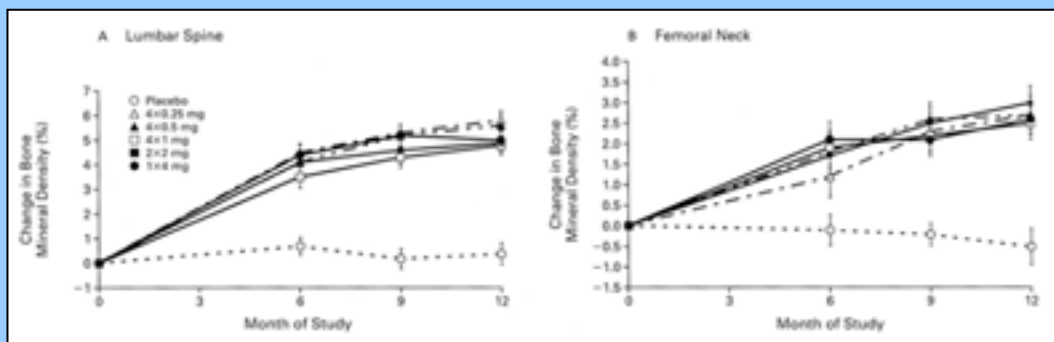
Zoledronat bei Osteoporose

Reid et al., New Engl. J Med., 346, 653, 2002

- 351 postmenopausale Frauen mit Osteopenie/Osteoporose
- randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
- Nach 1 Jahr: Knochendichte, Resorptionsmarker

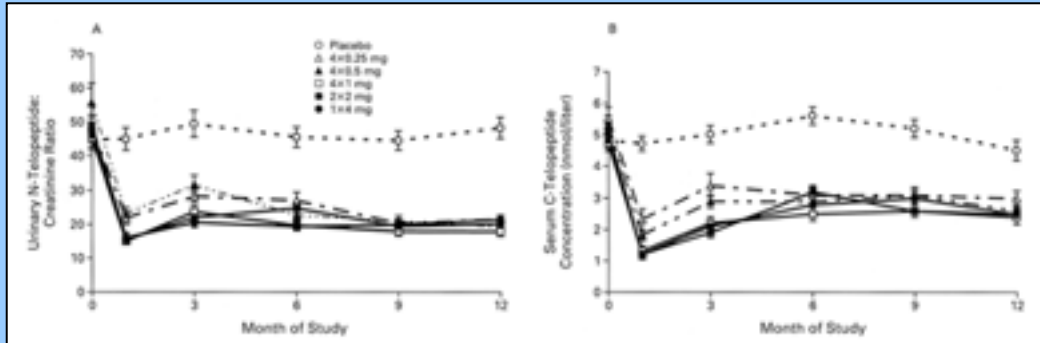
Zoledronat bei Osteoporose

Knochendichte



Bisphosphonate bei Osteoporose

Resorptionsmarker



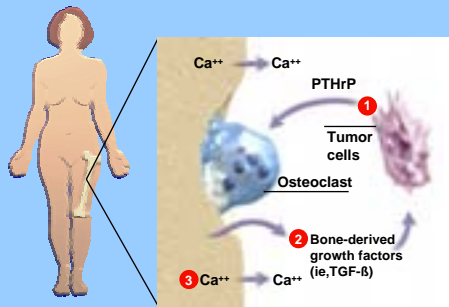
NEJM 2002, Vol 346

Zometa in der Onkologie

- Struktur
- Präklinische Daten
- Bisphosphonate bei Osteoporose
- **Bisphosphonate bei Tumor-assoziiertes Hypercalciämie**
- Bisphosphonate beim
 - Mammakarzinom
 - Myelom
 - Solide Tumore
 - Prostatakarzinom

Tumor-assoziierte Hyperkalziämie

Mechanismus



1 **Tumor:** Faktorenfreisetzung, z. B. PTHrP, Prostaglandin E, Osteoklasten-Stimulation

2 **Osteoklasten:** Faktorenfreisetzung (z.B., TGF- β), Stimulation Tumorwachstum

3 **Knochenresorption:** Hyperkalziämie

Symptome der Tumor-assoziierten Hyperkalziämie

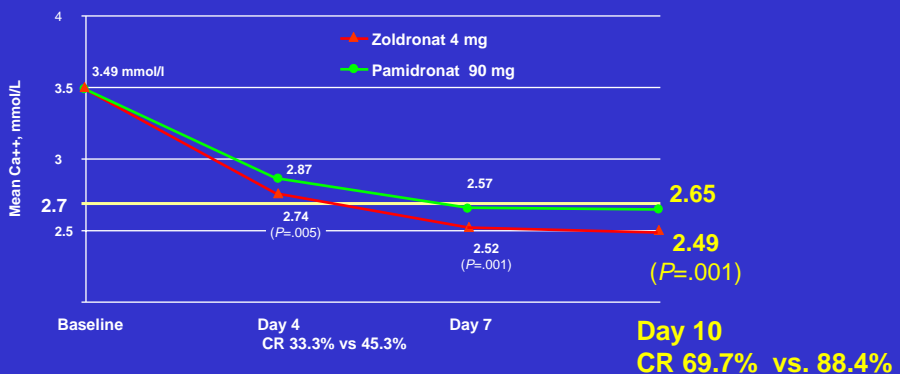
- **Bewußtseinstrübung**
- **Koma**
- **Übelkeit**
- **Erbrechen**
- **Exsikkose**

Behandlung der HCM

- Hydrierung 3000 ml/d NaCl 0.9%
- Evtl. Calcitonin (5-10 IE/kg KG über 6 Std)
- IV Bisphosphonat
 - Pamidronate: 2-Stundeninfusion
 - Zoledronate: 15-Min Infusion
 - Ibandronat: 60-Min-Infusion

1x 4 mg Zoledronat vs. 1x 90 mg Pamidronat bei HCM
(Ca⁺⁺ >3, n=287)

Komplette Remission: bei Ca⁺⁺ <2.7, prim. Endpunkt CR an Tag 10



J. Clin. Oncology 19:558 (2001)

Zometa in der Onkologie

- Struktur
- Präklinische Daten
- Bisphosphonate bei Osteoporose
- Bisphosphonate bei Tumor-assoziiierter Hypercalciämie
- **Bisphosphonate beim**
 - Mammakarzinom**
 - Myelom**
 - Solide Tumore**
 - Prostatakarzinom**

Häufigkeit Knochenmetastasen (Autopsie)

Primärtumor	Häufigkeit [%]	Streubreite [%]
Mamma	73	47-85
Prostata	68	33-85
Bronchus	45	33-60
Schilddrüse	42	28-60
Niere	35	33-40
Magen/Darm	8	5-13

Bisphosphonate in der Onkologie
Vermeidung „skeletal related events“

Generationen von Studien

1. Generation: Bisphosphonat vs. Placebo: Myelom;
Mammaca.; Prostatakarzinom; Solide Tumore
(gemischt)

**2. Generation: *Head-to-Head* Bisphosphonat 1 vs.
Bisphosphonat 2, i.e. Pamidronat vs. Zoledronat:**
Myelom; Mammakarzinom; Hyperkalziämie

**Skeletal-related Events
(Kombinierter Endpunkt)**

- **Pathologische Fraktur (radiologisch)**
- **Myelonkompression**
- **Notwendigkeit einer Radiatio (Knochen)**
- **Notwendigkeit einer operativen Intervention (Knochen)**

Bisphosphonate in der Onkologie

i.v. Bisphosphonate etabliert bei:

Metastasiertem Mammakarzinom

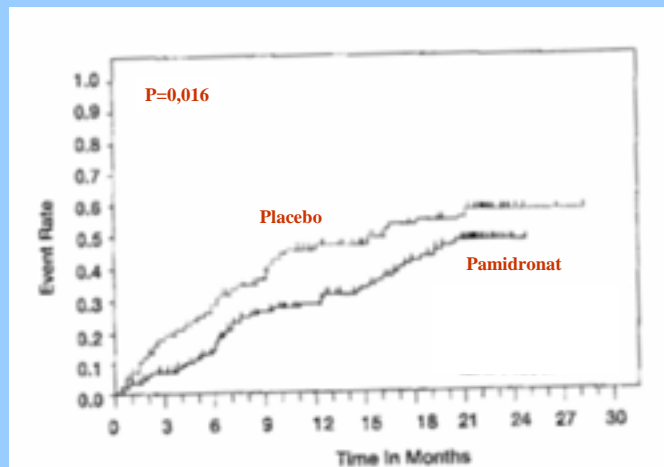
Hortobagy et al., J Clin Oncol. 16: 2038 (1998)

Myelom

Berenson et al., J Clin Oncol 16: 593 (1998)

Bsp. 1. Generation: Pamidronat vs. Placebo bei Myelom

Berenson et al., J Clin Oncol 16: 593 (1998)



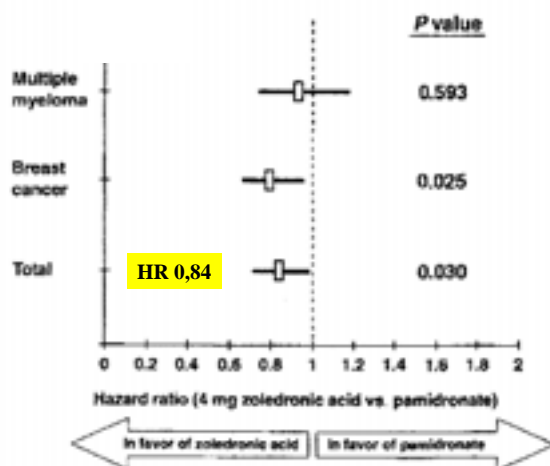
Bsp. 2. Generation: ZOL vs PAM bei Myelom und Brustkrebs

Rosen, Cancer 2003; 98: 1735

Risikored. -7%

Risikored. -30%

Risikored. -16%



Rel. Risiko
für SRE

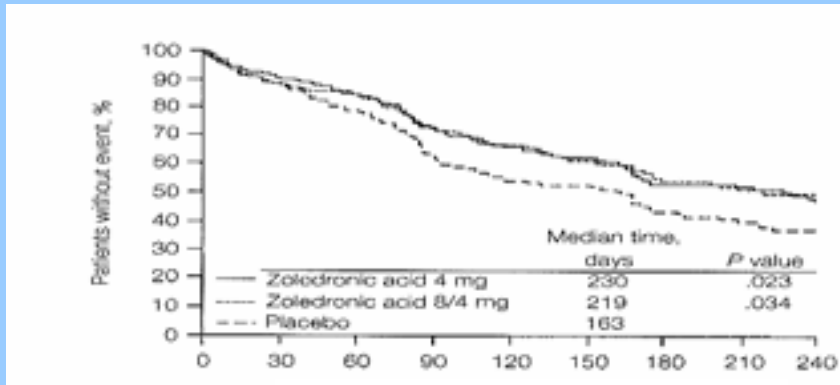
ASCO Guidelines

„Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma“

Journal of Clinical Oncology, 20: 3719, 2002

Osteolysen	YES
Renale Insuffizienz	OK, bei Crea <3.0 mg/dL
Dauer der Therapie	<i>i. v. bis AZ Verabreichung unmögl. macht</i>
Osteopenie (ohne OL)	YES
Solitäres Plasmozytom, Smoldering Myelom	NO
MGUS	NO
Schmerz	YES

Zeit bis zur ersten Skelettkomplikation



IV Bisphosphonate in der Onkologie

Zusammenfassung I

- IV Bisphosphonate zur palliativen bzw. präventiven Behandlung beim Mammakarzinom und Myelom etabliert
- Zoledronat mit besserer Wirkung als Pamidronat, bei günstigerem Nebenwirkungsprofil und einfacherer Anwendung

(Cancer 98: 1735-44; Oct.15, 2003)

Zometa® in der Onkologie

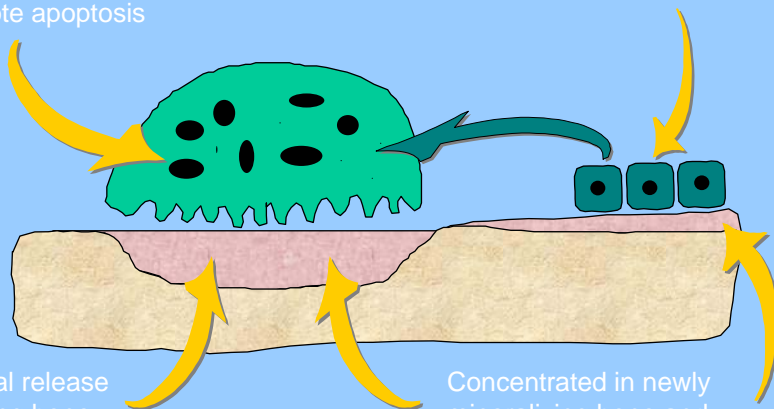
Zusammenfassung II

- Bei Vorliegen von Knochenmetastasen bei verschiedenen Malignomen Zoledronat zur Vermeidung von SRE wirksam
- Zoledronat zur Prävention ossärer Komplikationen bei ossär metastasierten Malignomen zugelassen
- Zoledronat einziges Bisphosphonate, welches bei ossärer Metastasierung beim Prostatakarzinom wirkt

Mechanism of Action of Bisphosphonates

Inhibit osteoclast formation and migration, and osteolytic activity; promote apoptosis

Modulate signaling from osteoblasts to osteoclasts



Local release during bone resorption

Concentrated in newly mineralizing bone and under osteoclasts