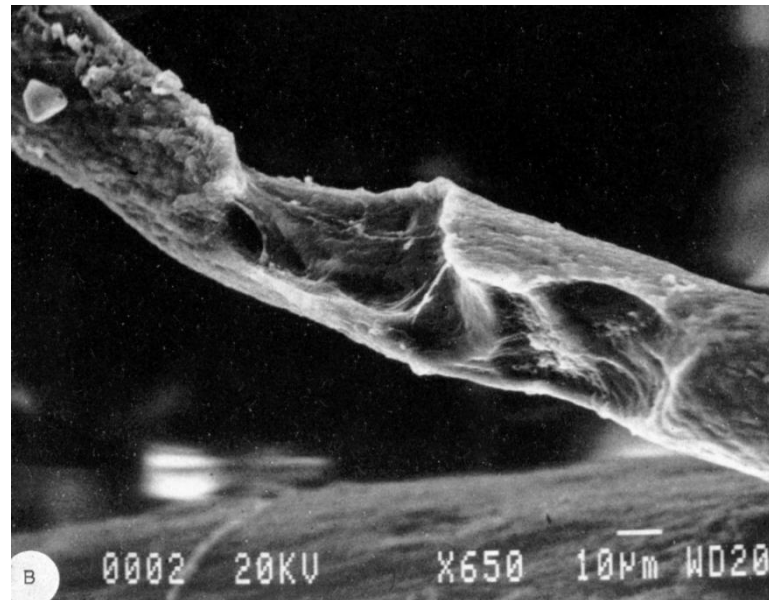


„den Knochen nicht vergessen...“



H. Heidegger 11.10.2014
Gynäkologie Meran

Die Osteoonkologie:

...beschäftigt sich mit den Grundlagen der Osteologie

...beschäftigt sich mit der Vermeidung Tumorthherapie - verursachter Osteoporose

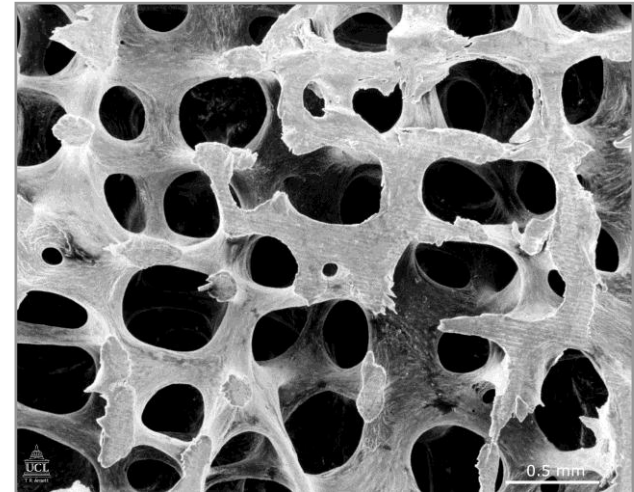
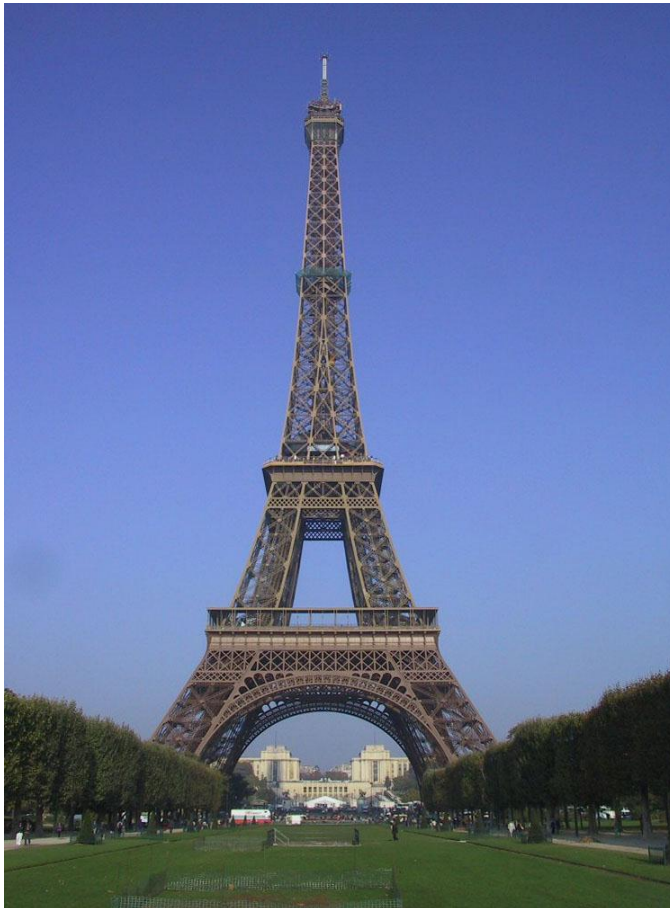
...beschäftigt sich mit der Behandlung von Knochenmetastasen

...beschäftigt sich mit der Vermeidung von Knochenmetastasen

Die Osteoonkologie

...beschäftigt sich mit den Grundlagen der Osteologie

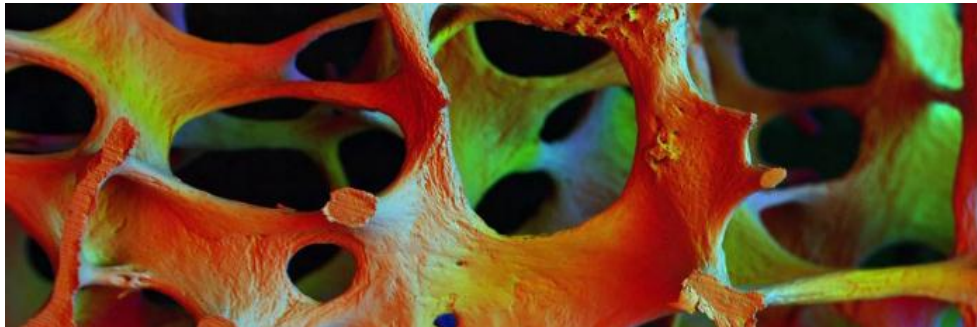
Der Knochen ähnelt einem Stahlgerüst



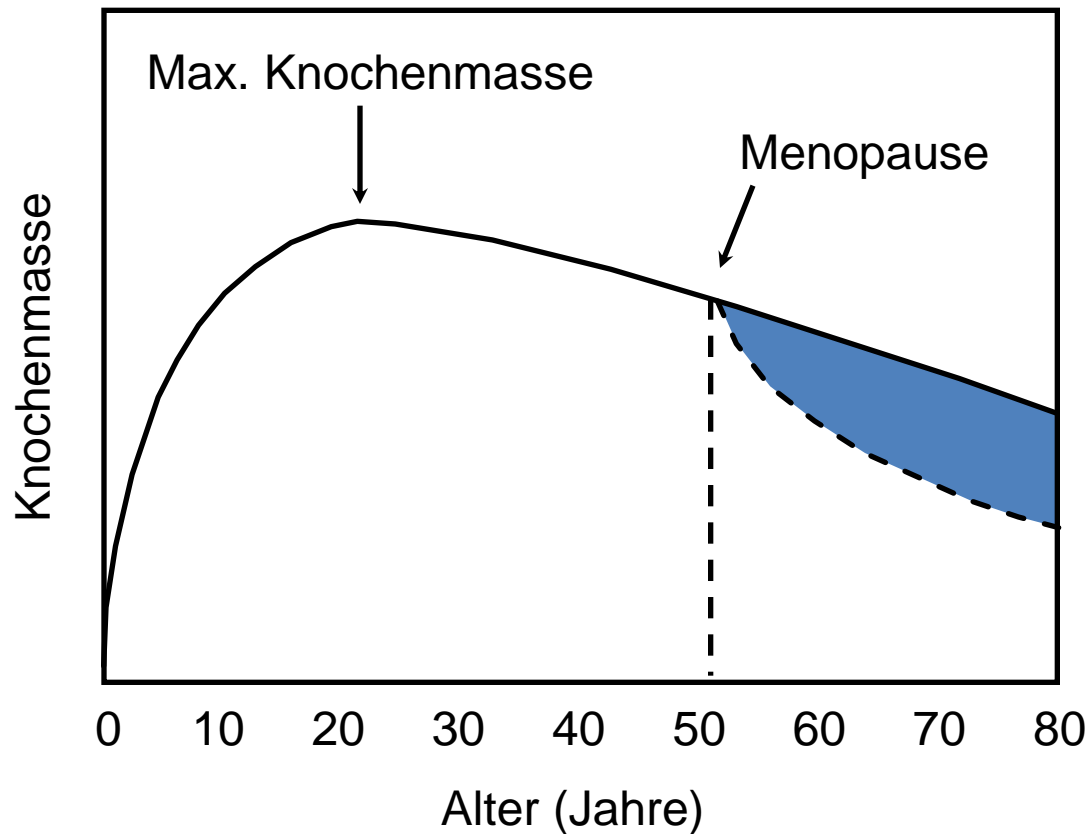
Wie wird die Knochenmasse reguliert?

- Verfügbarkeit von Kalzium und Vit. D
- Sexualhormone (Testosteron und Östrogen)
- Mechanische Belastung und Gewicht

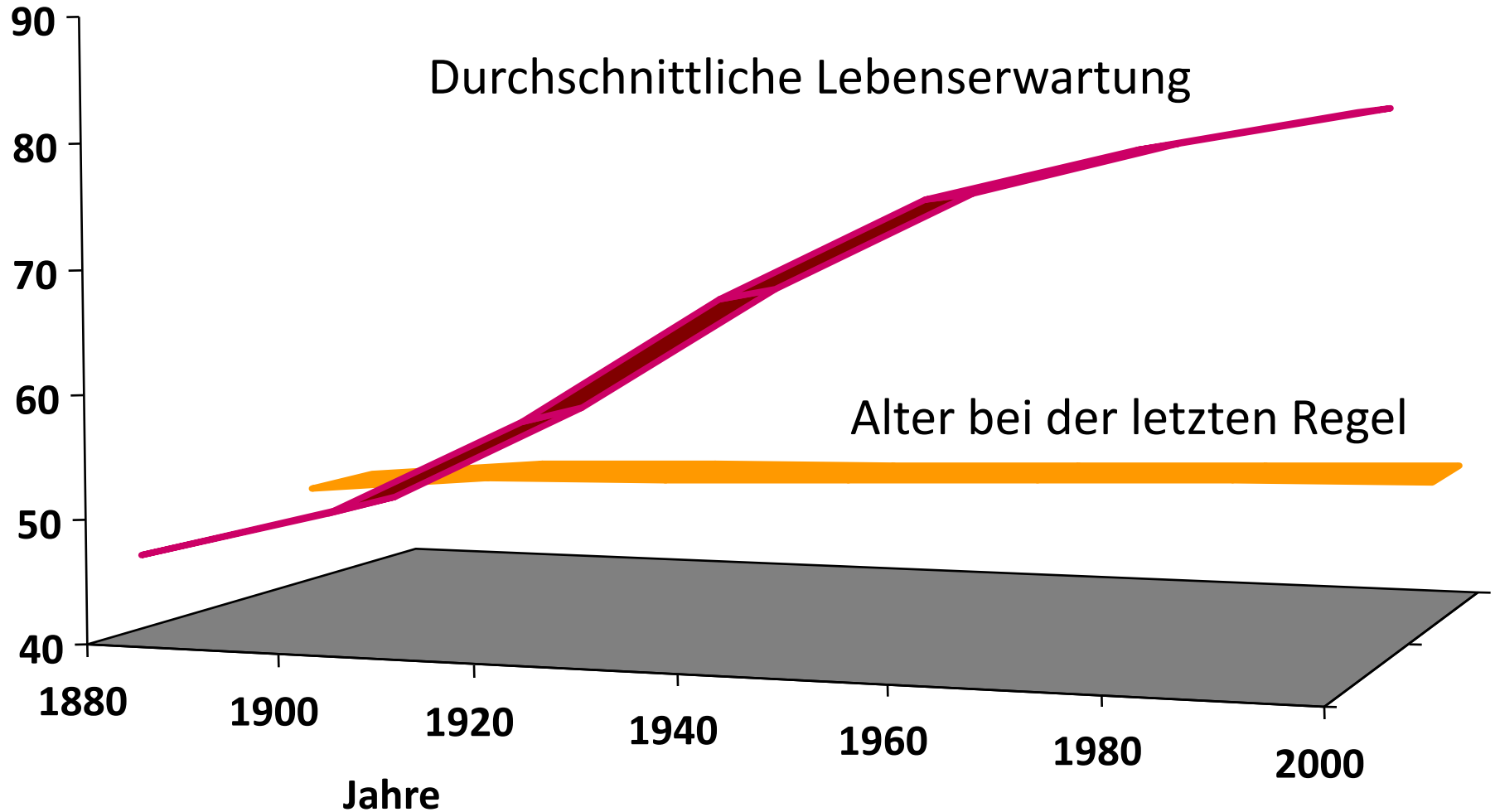
**Der Knochen ist ab der Pubertät
ein sexualhormonabhängiges Organ**



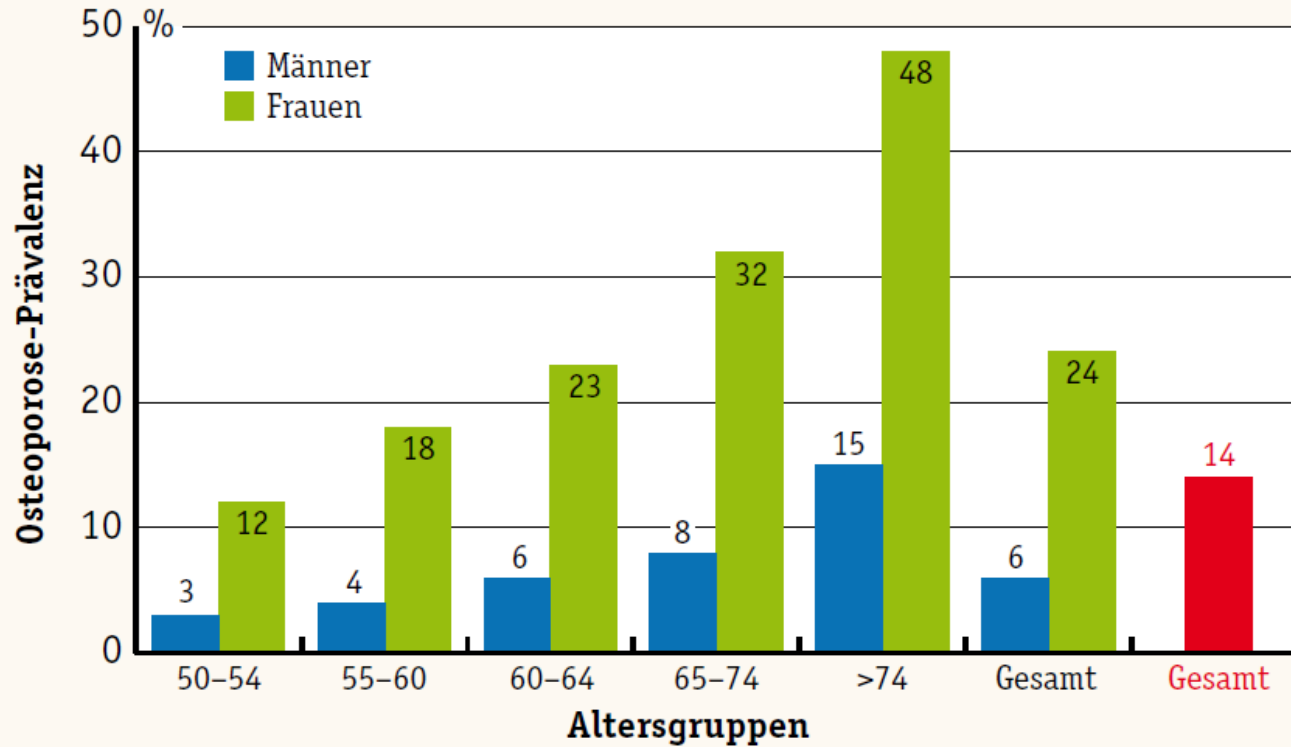
Knochenmasseverlust ist nach der Menopause beschleunigt



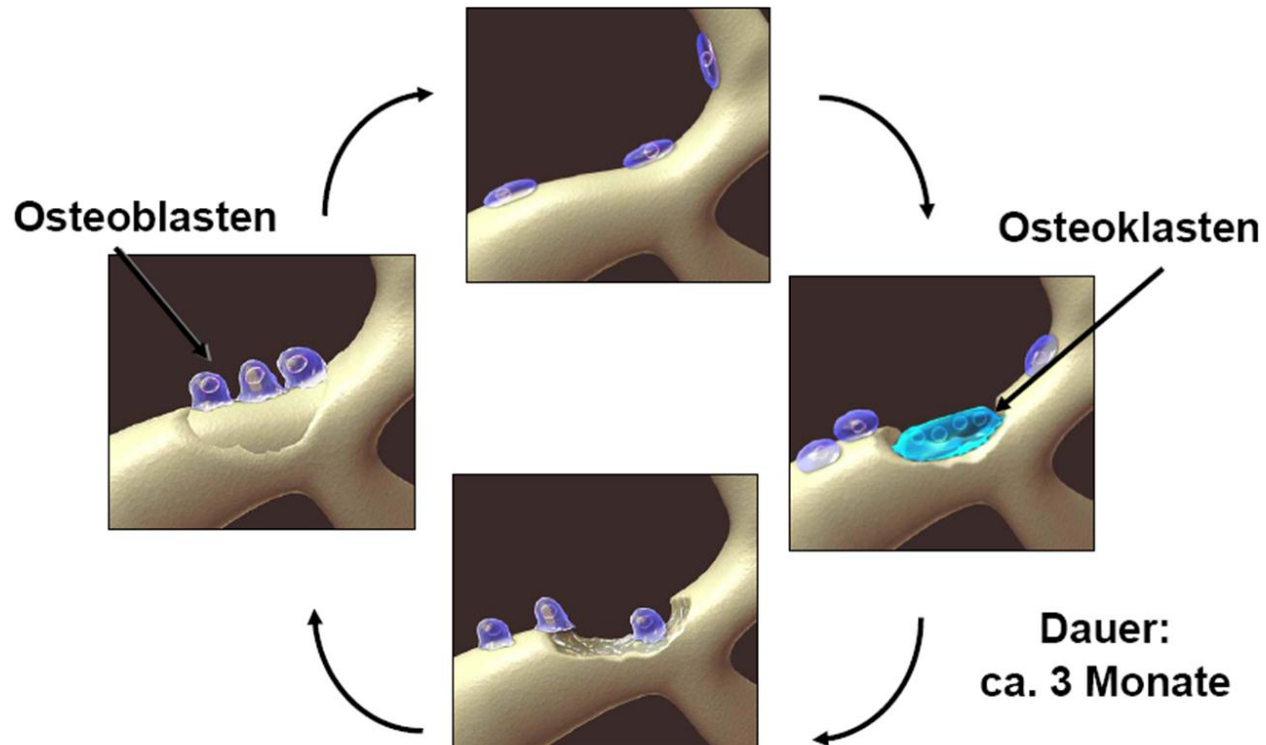
Lebenserwartung und Menopausenalter

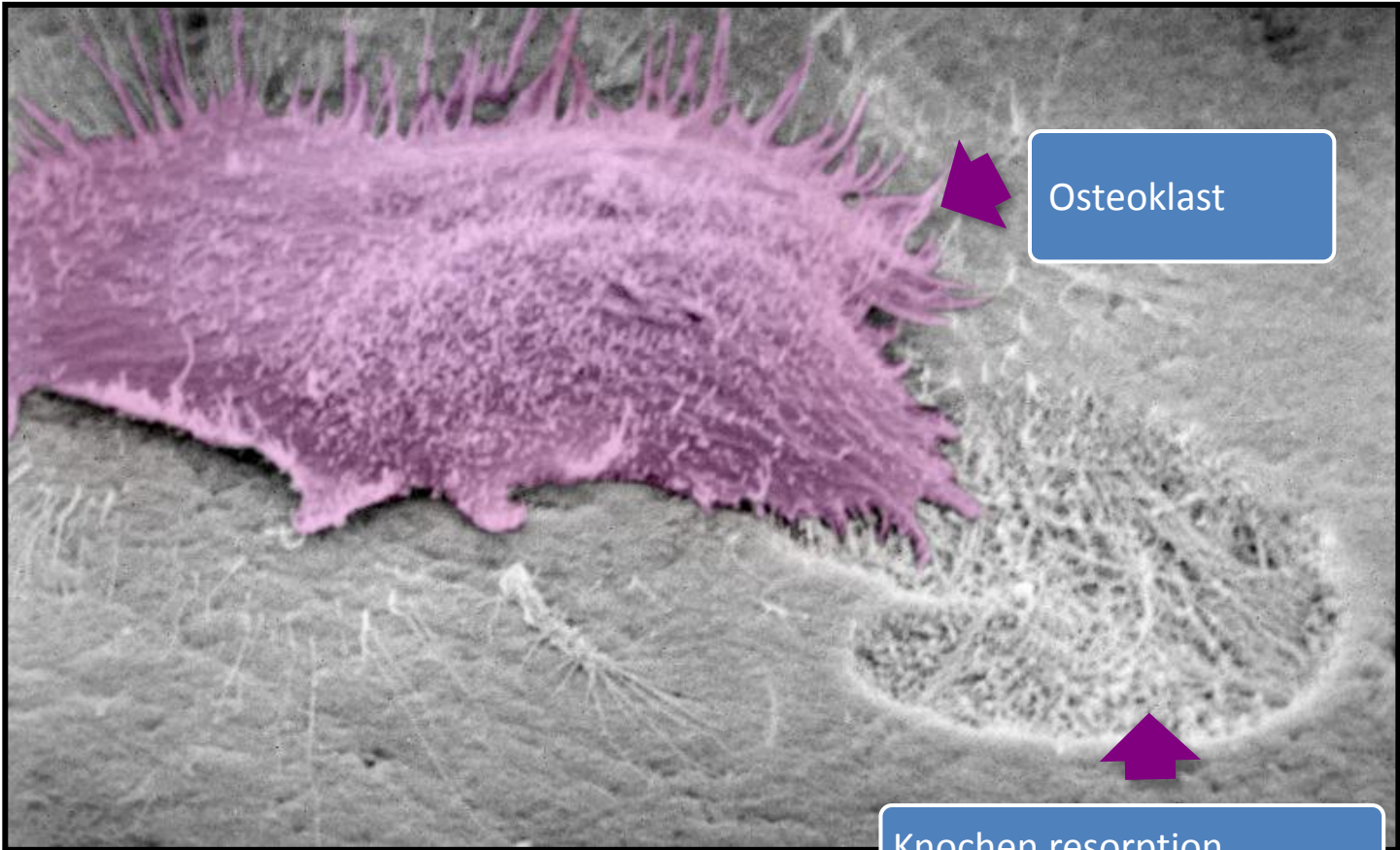


Prävalenz der Osteoporose nach Alter und Geschlecht



Ausgewogenheit in **Knochenabbau (Osteoklasten)** und **Knochenaufbau (Osteoblasten)** sorgt für ein Gleichgewicht der Knochenbildung.





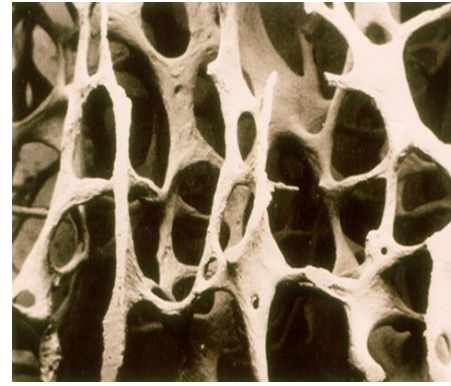
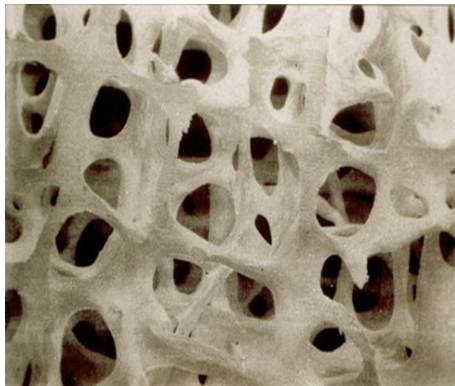
Osteoklast

Knochen resorption

Osteoporose

Osteoporose („Knochenschwund“) ist eine systemische Störung des Skelettsystems, gekennzeichnet durch

- **Abnahme der Knochendichte** und
- **Störungen der Mikroarchitektur** des Knochengewebes



die Folge ist eine **Verringerung der Knochenmasse** mit einem hohen Risiko für **Knochenbrüche**

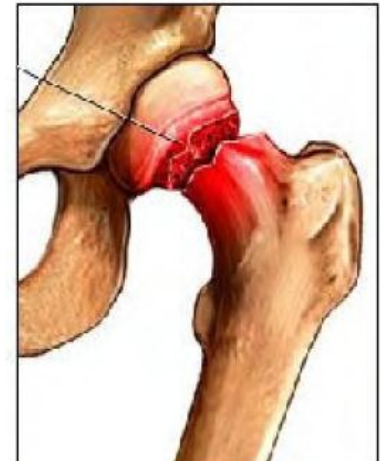
Wo brechen die Knochen?



Wirbelsäule



„Buckel“



Osteoporose



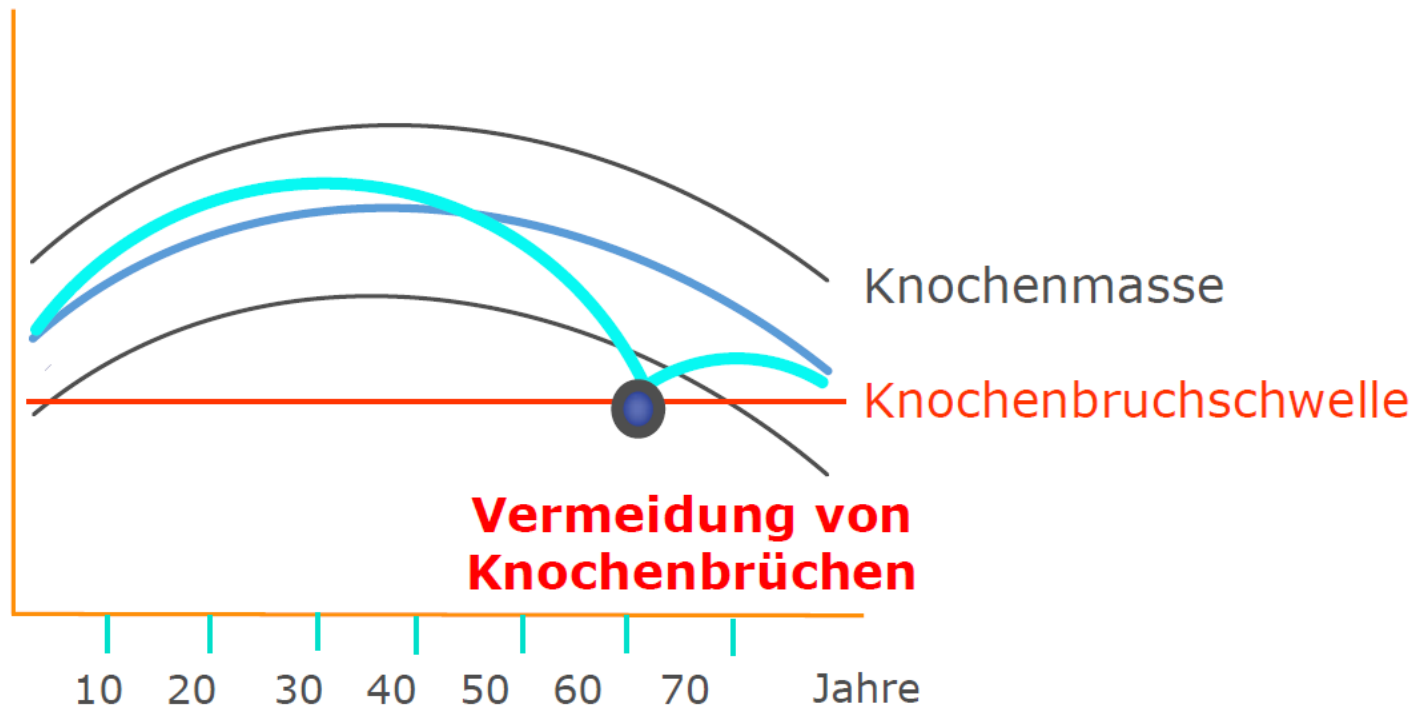
Veränderungen von

- **Körperhaltung**
- **Körpergröße**
- **Schmerzen**

Beeinträchtigung der
Lebensqualität



Was ist das Ziel der Osteoporose-Behandlung?



1

Bewegung und körperliche Aktivität

- Verbesserung der Koordination
- Erhöhung der Muskelleistung
- Vermeidung von Stürzen

2

Ernährung und Lebensstil

- Versorgung mit Calcium und Vit. D
- Ausgewogene Ernährung
- Sonnenlichtexposition
- Rauchverzicht

3

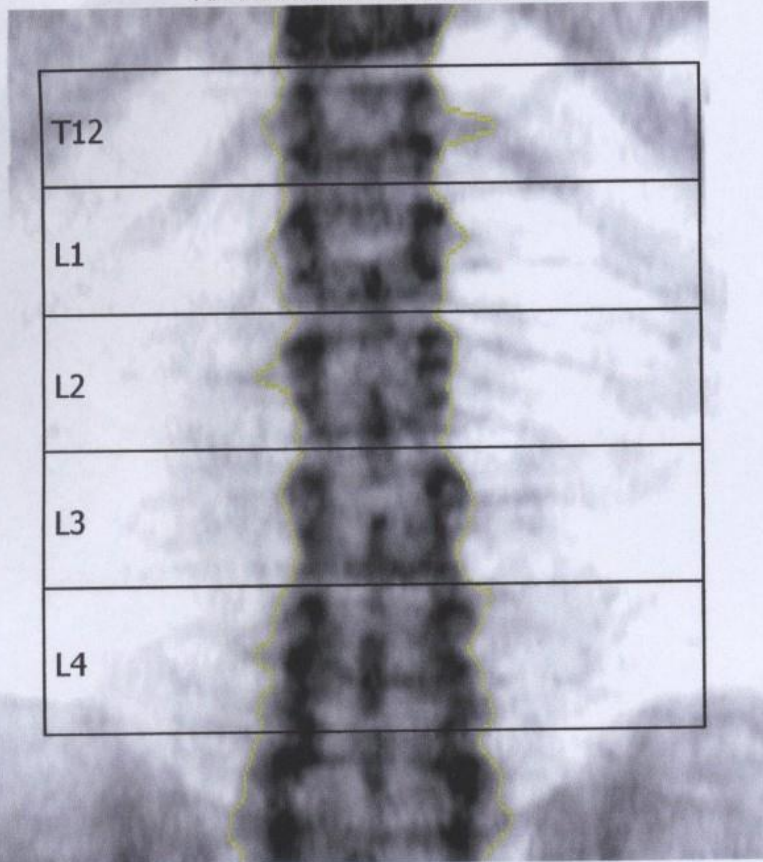
Medikamentöse Behandlung

- Osteoporose-spezifische Therapie (incl. Calcium und Vitamin D)
- Schmerztherapie

Alle drei Säulen der Behandlung müssen gleichwertig ineinander greifen!



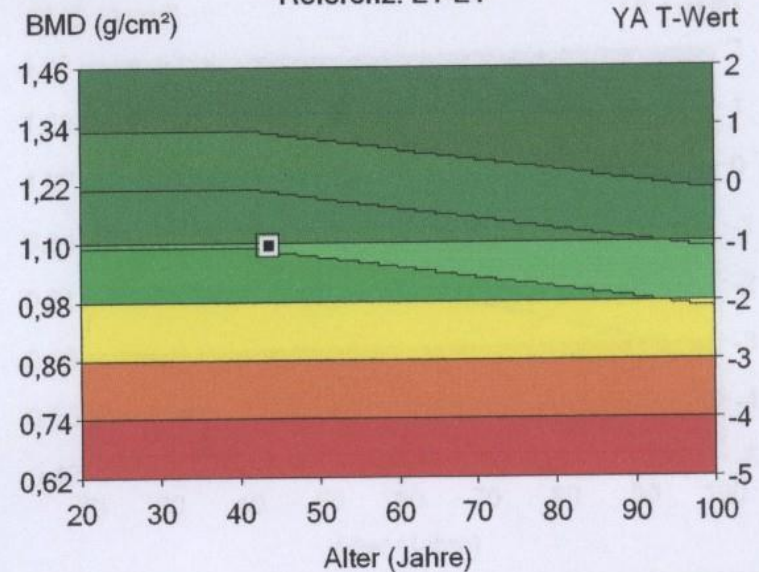
AP-Wirbelsäule Knochendichte



Knochendichtemessung

T-Score

Referenz: L1-L4



| Bereich | ¹ | ² | | ³ | |
|---------|-----------------------------|-------------------|--------|---------------------|--------|
| | BMD (g/cm ²) | Junge Erw. (%) | T-Wert | Altersvergl. (%) | Z-Wert |
| L1 | 1,061 | 91 | -0,8 | 93 | -0,7 |
| L2 | 1,090 | 88 | -1,2 | 89 | -1,1 |
| L3 | 1,111 | 90 | -1,1 | 91 | -0,9 |
| L4 | 1,111 | 90 | -1,1 | 91 | -0,9 |
| L1-L3 | 1,088 | 90 | -1,0 | 91 | -0,9 |
| L1-L4 | 1,095 | 90 | -1,0 | 91 | -0,9 |
| L2-L3 | 1,101 | 89 | -1,2 | 90 | -1,0 |
| L2-L4 | 1,105 | 89 | -1,1 | 90 | -1,0 |
| L3-L4 | 1,111 | 90 | -1,1 | 91 | -0,9 |

höher als -1

-1 bis -2,5

-2,5 oder darunter

entspricht einem Normalbefund.

Vorstufe der Osteoporose („Osteopenie“)

Osteoporose und damit erhöhtes Frakturrisiko

Empfehlung für eine spezifische medikamentöse Therapie^{1,2}

| ohne WK-Fraktur bei Lebensalter (Jahre) | | T-Wert (nur anwendbar auf DXA-Werte) | | | | |
|-----------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------|
| Frau | Mann | -2,0 bis -2,5 | -2,5 bis -3,0 | -3,0 bis -3,5 | -3,5 bis -4,0 | < -4,0 |
| 50-60 | 60-70 | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| 60-65 | 70-75 | Nein | Nein | Nein | Ja | Ja |
| 65-70 | 75-80 | Nein | Nein | Ja | Ja | Ja |
| 70-75 | 80-85 | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja |
| >75 | >85 | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| mit WK-Fraktur | | Ja - Rasche Therapie wichtig, da hohes akutes Folgerisiko für WK-Frakturen! | | | | |

1. Bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Risikofaktoren wird eine max. um einen T-Wert höher liegende Therapieschwelle empfohlen (d.h. Therapie z.B. ab einem T-Wert von max. -2,5 statt -3,5):

A. periphere Fraktur, B. Schenkelhalsfraktur eines Elternteils, C. Nikotinkonsum, D. multiple Stürze, E. Immobilität

2. In Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation ist eine um max. einen T-Wert niedriger liegende Therapieschwelle möglich (d.h. Therapie z.B. ab einem T-Wert von max. -3,5 statt -2,5)

Vitamin D Stoffwechsel

■ Quellen der Vitamin D Versorgung

Vitamin D Produktion in der Haut durch UVB-Strahlen

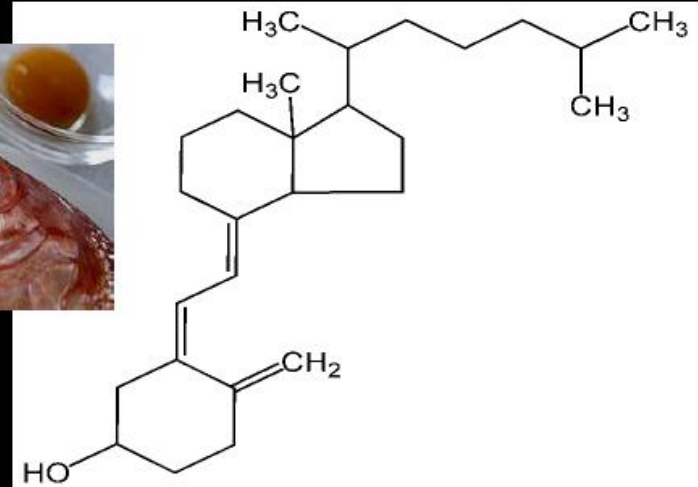


80-90%

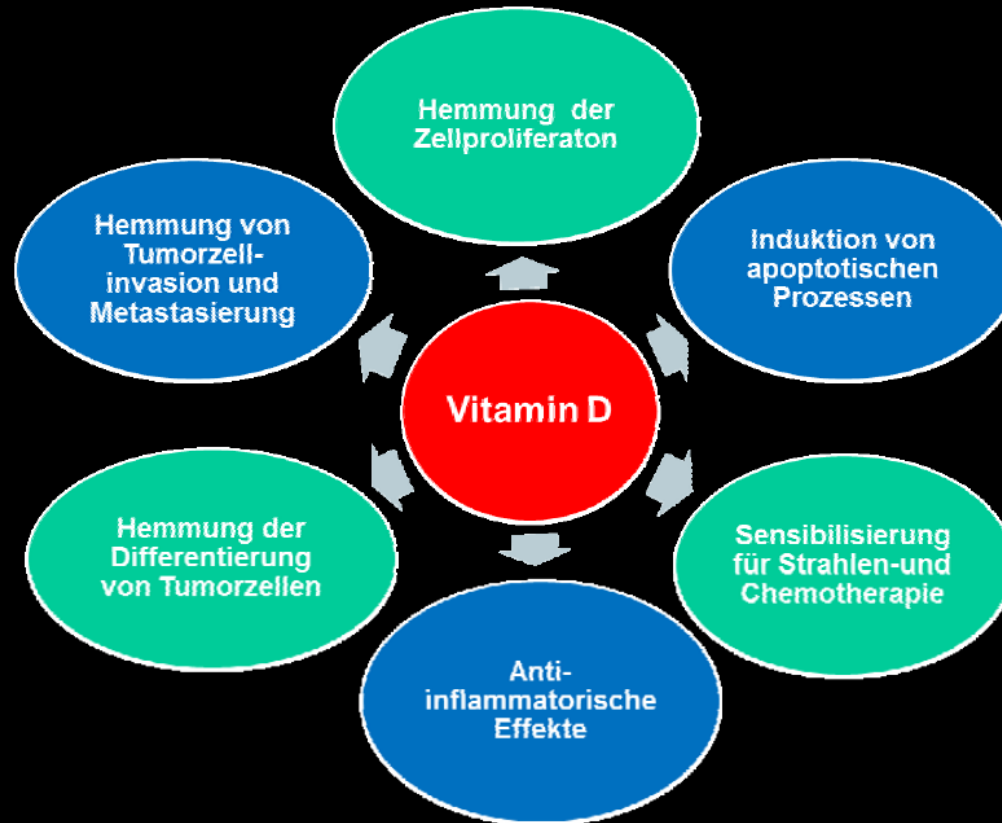
Nahrung



10-20%



Antitumoreffekte durch Vitamin D



Vitamin D und Krebs: Übersicht zur Inzidenz und Mortalität

Table I. Associations of vitamin D and cancer risk.

| Study (ref) | Study design | Outcome measure | Risk reduction of cancer per increase of 25 nmol/l (10 ng/ml) in 25(OH)D level |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Lappe <i>et al.</i> (31)* | Randomized controlled trial | Cancer incidence | 60% |
| Lappe <i>et al.</i> (31)** | Prospective follow-up | Cancer incidence | 35% |
| LURIC (16) | Prospective follow-up study | Cancer mortality | 34% |
| HPFS (14) | Prospective follow-up study | Cancer mortality | 29% |
| WHI (26)*** | Randomized controlled trial | Cancer mortality | 23% |
| Trivedi <i>et al.</i> (30)**** | Randomized controlled trial | Cancer mortality | 17% |
| NHANES-III (15, 17) | Prospective follow-up study | Cancer mortality | Data not available |

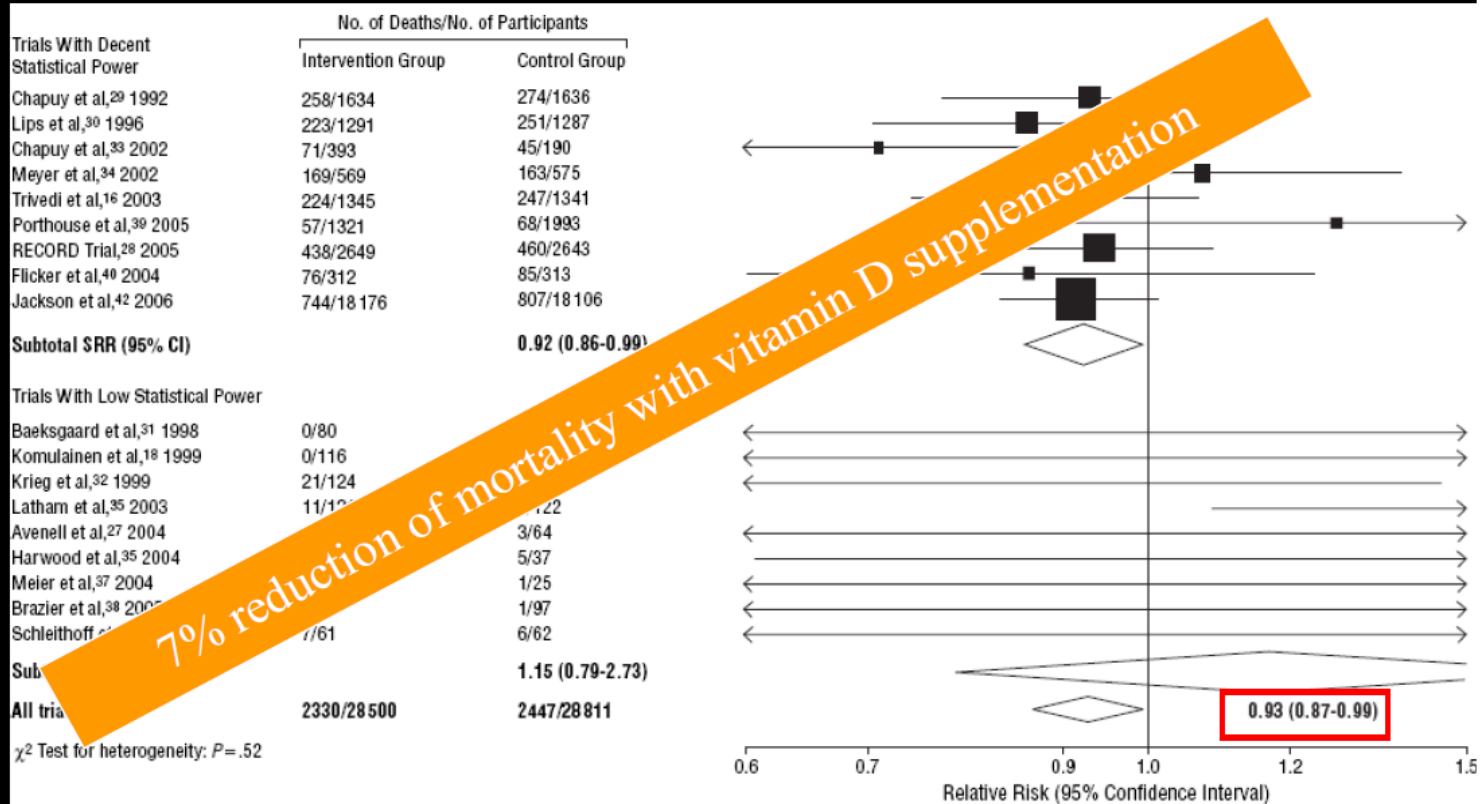
*Risk reduction of cancer was calculated according to the difference of 24.9 nmol/l in 25(OH)D levels after 12 months of treatment between the vitamin D plus calcium and the placebo group, and the risk reduction of cancer incidence in the calcium plus vitamin D group of 60% (31).

**Predictive value of baseline 25(OH)D levels for cancer incidence (31).

***Risk reduction of cancer was calculated according to the estimated increase of 25(OH)D of 11.8 nmol/l and the risk reduction of cancer mortality in the intervention group of 11% (14 and 26).

****Risk reduction of cancer was calculated according to the difference of 20.9 nmol/l in 25(OH)D levels between the vitamin D and placebo group, and the reduction of cancer mortality in the intervention group of 14% (30).

Vitamin D Versorgung und Mortalität



Autier P, et al. Arch Intern Med 2007; 167: 1730-1737

Vitamin-D-Prophylaxe

Zweifel am „Sonnenhormon“

11.04.2014 · Ein Vitamin wird entzaubert. Vitamin D ist nicht das erste, aber ein besonders beliebtes, wenn es darum geht, körperliche Defizite zu kompensieren, etwa die Knochen zu stärken. Ist die Nahrungsmittelergänzung nur Hokusfokus?



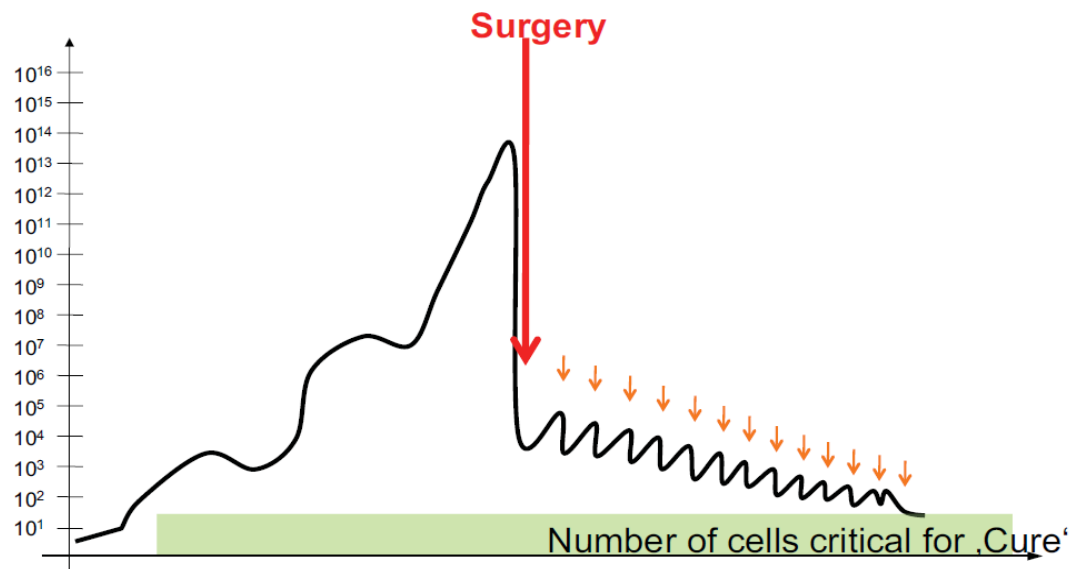
die Osteoonkologie

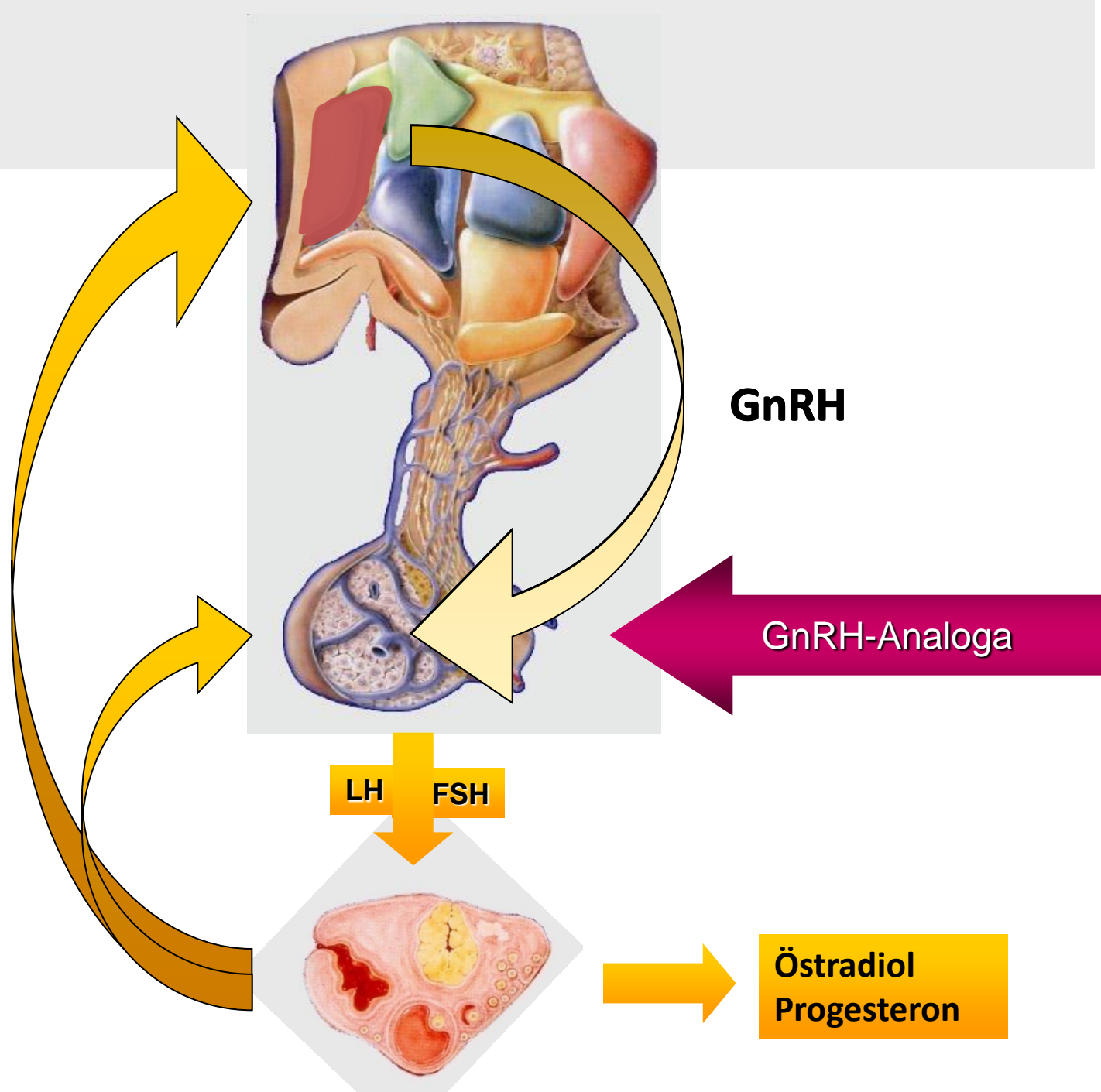
... beschäftigt sich mit der Vermeidung von Osteoporose die durch die Tumortherapie verursacht ist

Adjuvante systemische Therapie

Sie zielt darauf ab, möglicherweise vorhandene, nicht sichtbare Metastasen („**Mikrometastasen**“) zu zerstören und somit die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens des Tumors (**Rezidiv** oder **Metastasierung**) zu senken.

Principle of adjuvant therapy





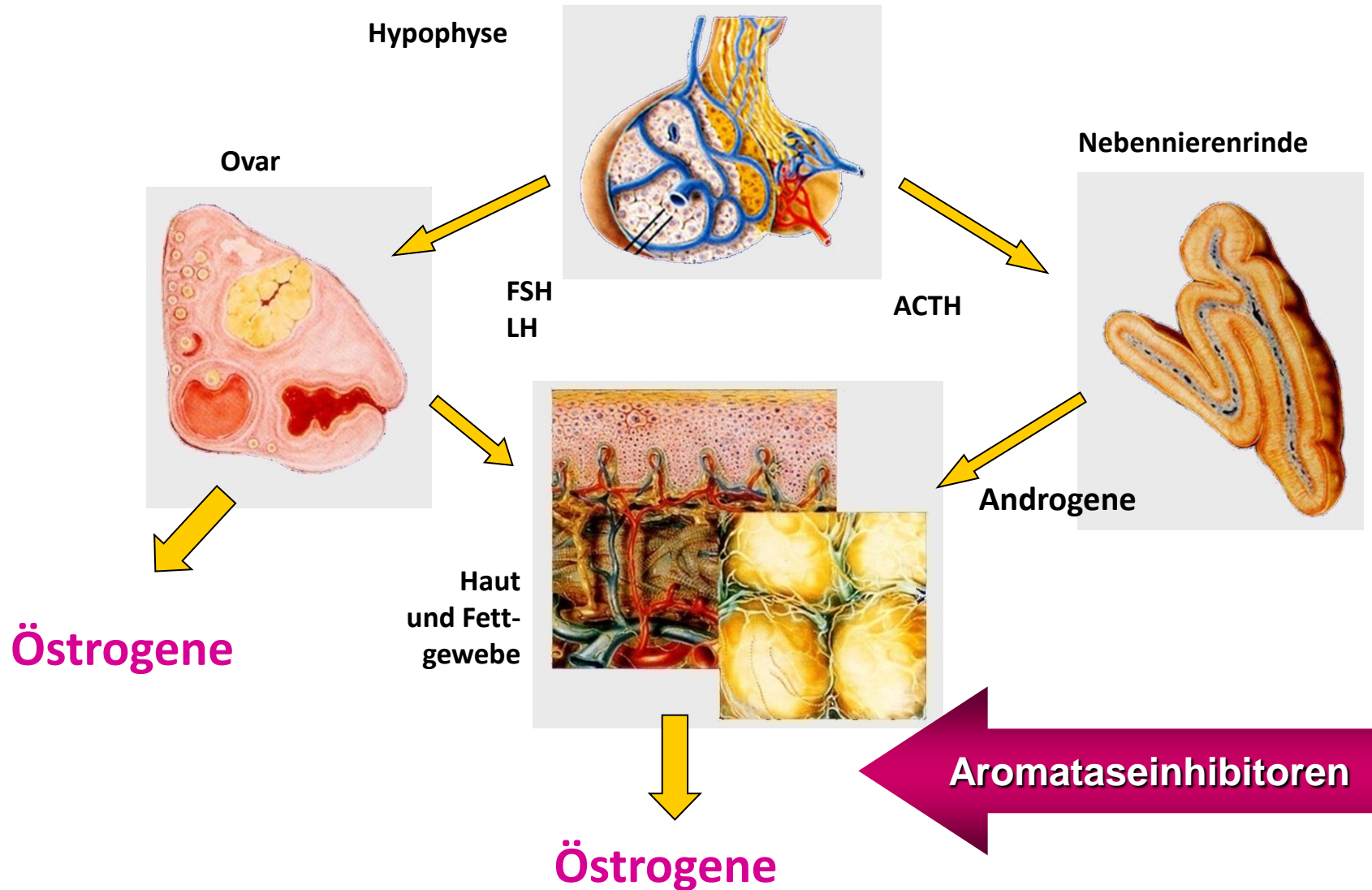
GnRH

GnRH-Analoga

LH FSH

**Östradiol
Progesteron**

Periphere Aromatisierung von Androgenen





Tamoxifen



Anastrozol

Femara
(letrozole)

Letrozol



Exemestan

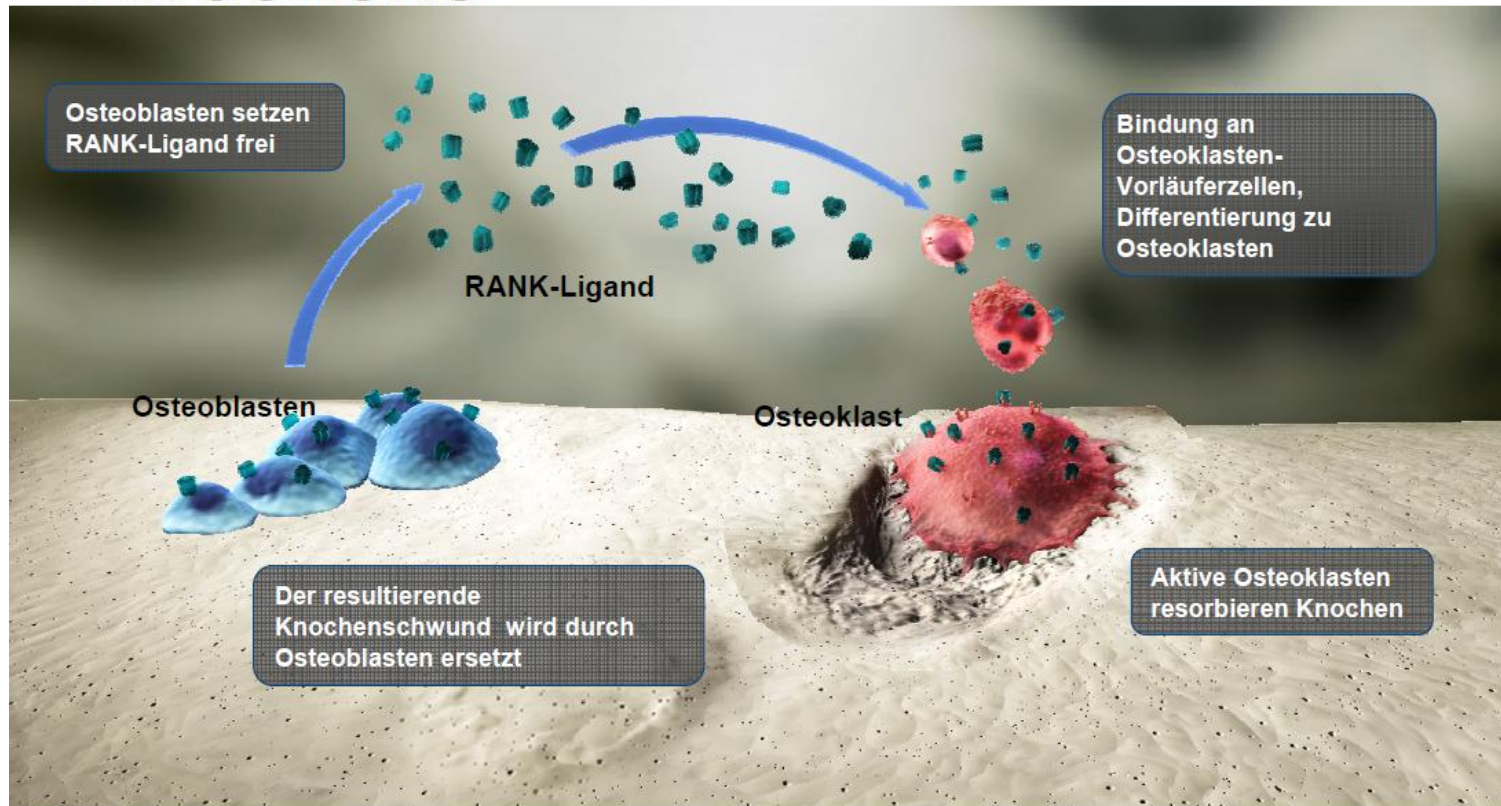
Nebenwirkungen

- Knochenschwund (Osteoporose)
- Gelenkschmerzen (wie Rheuma)
- Hitzewallungen
- Haarausfall (leicht)
- Scheidentrockenheit

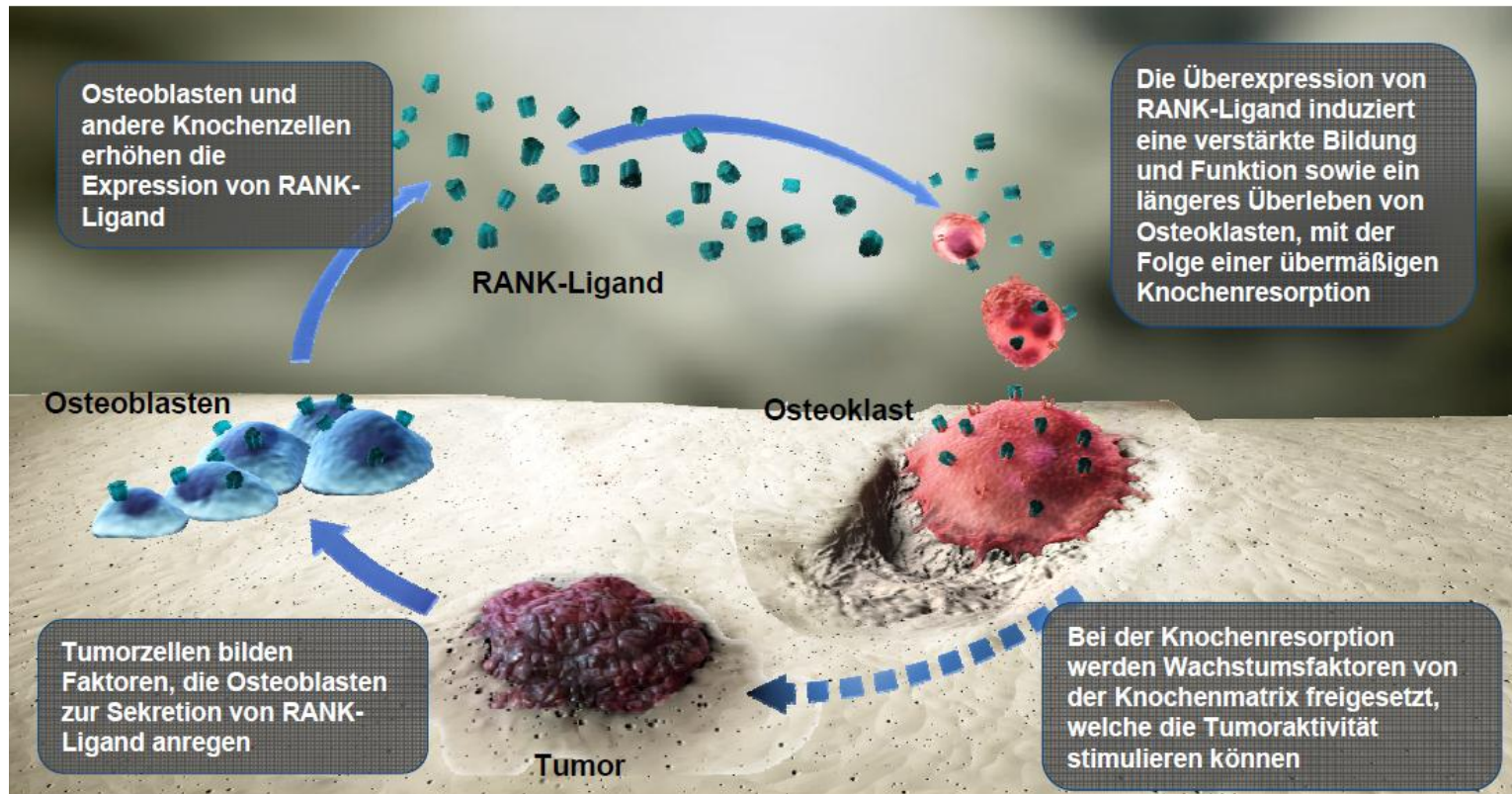
Hemmung der Knochenresorption

- **Biphosphonate**
 - Hemmung der Osteoklasten
- **RANKL-Inhibitoren (Denosumab)**
 - Regulation der Osteoklastenbildung

Pathophysiologie des gesunden Knochens



Pathophysiologie ossärer Metastasen

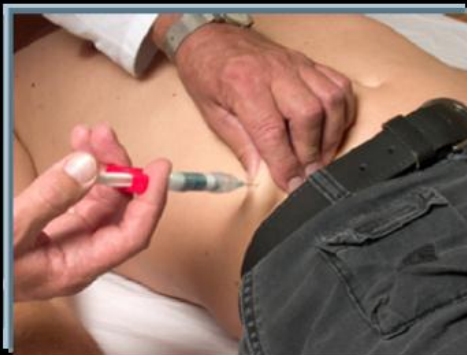


Nach Roodman GD. N Engl J Med 2004;350:1655–64;
Mundy GR. Nat Rev Cancer 2002;2:584–93.

Einfache Applikation von Denosumab

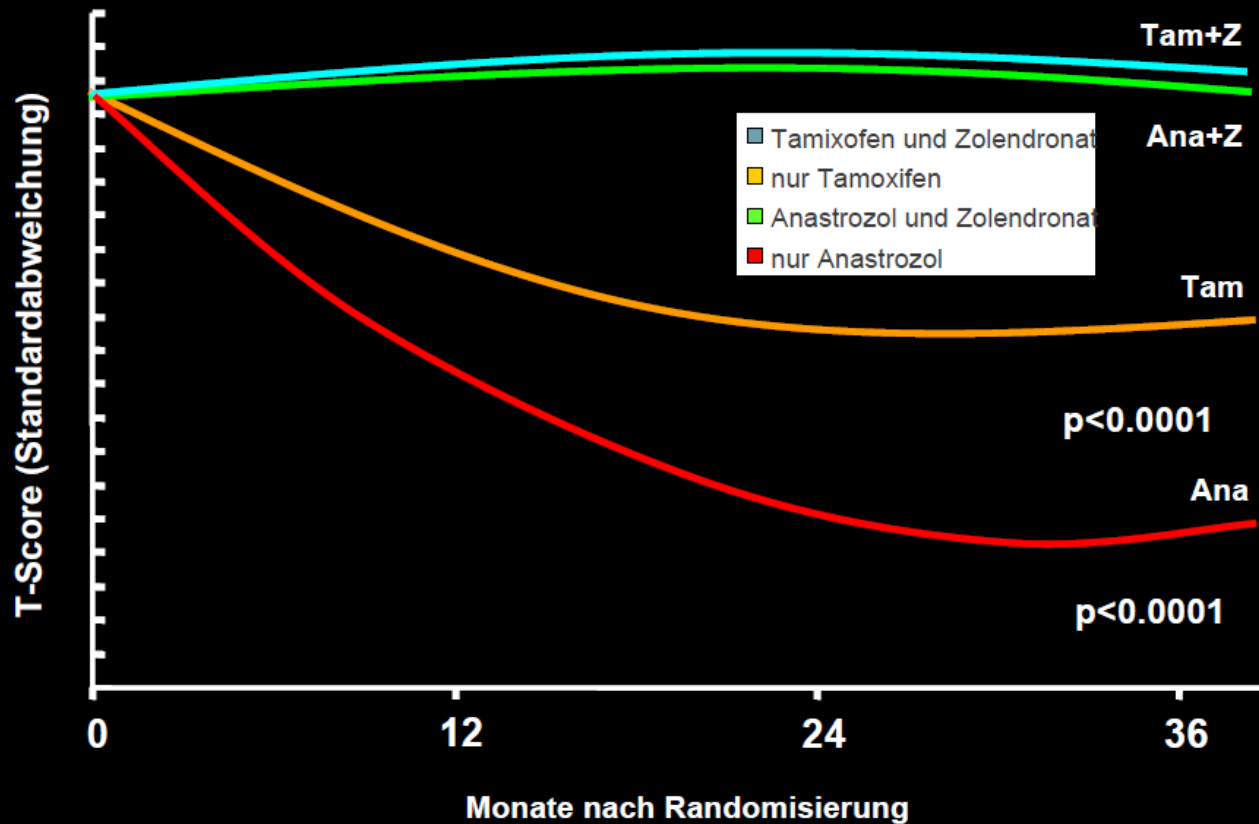
Dosierung

Die empfohlene Dosis von XGEVA beträgt 120 mg. Diese wird einmal alle 4 Wochen als **einzelne subkutane Injektion** in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm gegeben.



Schnelle und anwendungsfreundliche subkutane Injektion

Knochendichte von Patientinnen unter totaler Östrogenblockade und Osteoprotektion mit Zoledronsäure



Gnant et al J Clin Oncol 2007

Die Osteoonkologie

... beschäftigt sich mit der Behandlung von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen bei Brustkrebs

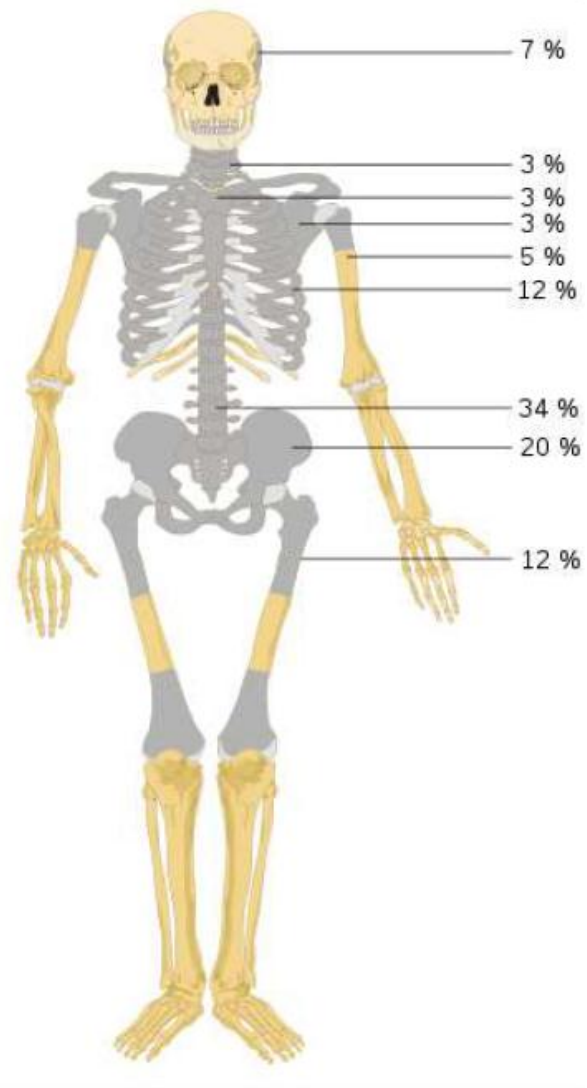
30% aller Frauen mit **frühem Brustkrebs** und
65 - 75% aller Frauen mit **fortgeschrittenem Brustkrebs**
entwickeln Knochenmetastasen

Oft **langes Intervall** zwischen Primärtumor und
Metastasierung!

Knochenmetastasen bei Brustkrebs

80-85% Osteolytisch, 15-20% Osteoplastisch





Überleben mit Knochenmetastasen

Ausdruck der **Unheilbarkeit** der Erkrankung. Trotzdem **lange Überlebenszeiten** wenn keine anderen Organmetastasen vorhanden sind

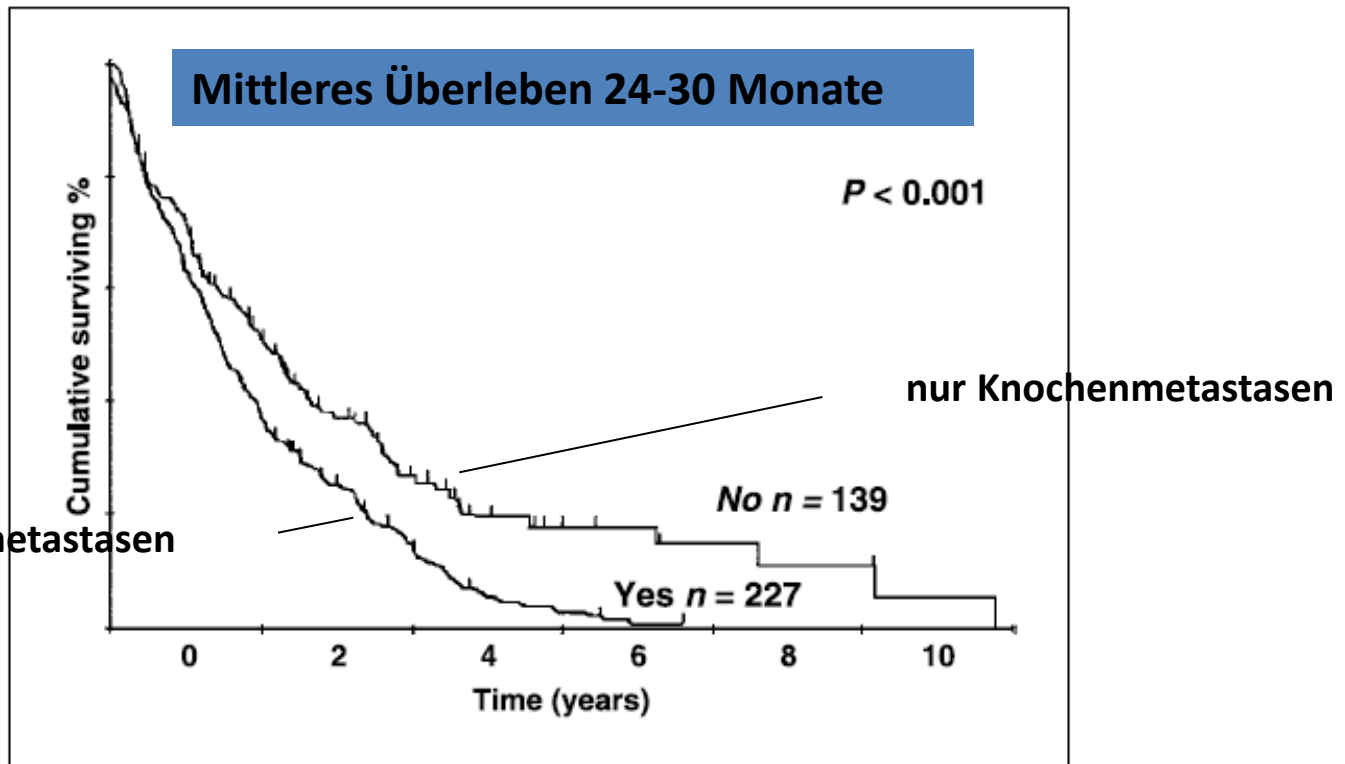


Fig. 1. Survival after bone metastases by subsequent development of nonosseous metastases or disease confined to the skeleton. Figure reprinted from Coleman et al. (7).

Komplikationen von Knochenmetastasen bei Brustkrebs

Beeinträchtigung der Lebensqualität durch

50-90% Knochenschmerzen

- tief, bohrend, schlecht lokalisierbar
- auch in Ruhe keine Besserung
- sehr hoher Schmerzmittelbedarf

10-45% Pathologische Frakturen

- entstehen oft ohne äußere Einwirkungen, meist Rippen, Wirbelkörper, Schenkelhals

5% Rückenmarkskompression

- Querschnittssyndrom: motorische und sensible Ausfälle an den Extremitäten, Kontrolle der Harnblase und des Mastdarmes
- mittlere Überlebenszeit 2-6 Monate

10-20% Hypercalcämie

Bisphosphonate und Denosumab für die Therapie von Knochenmetastasen

| | Oxford / AGO LoE / GR | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---|----|
| ➤ Clodronat p.o. 1600 mg täglich | 1a | A | ++ |
| ➤ Clodronat i.v. 1500 mg q3w / q4w | 1a | A | ++ |
| ➤ Pamidronat i.v. 90 mg q3w / q4w | 1a | A | ++ |
| ➤ Ibandronat i.v. 6 mg q3w / q4w | 1a | A | ++ |
| ➤ Ibandronat p.o. 50 mg täglich | 1a | A | ++ |
| ➤ Zoledronat i.v. 4 mg q4w | 1a | A | ++ |
| ➤ Denosumab 120mg s.c. q4w | 1a | A | ++ |
| ➤ Andere Dosierungen oder Schemata, wie z.B. aus den Studien zur adjuvanten Situation oder Osteoporosetherapie | 5 | D | -- |

Die Osteoonkologie

... beschäftigt sich mit der Vermeidung von Knochenmetastasen

Effects Of Bisphosphonate Treatment On
Recurrence And Cause-specific Mortality
In Women With Early Breast Cancer:
A Meta-analysis Of Individual Patient Data
From Randomised Trials

R Coleman, M Gnant, A Paterson, T Powles, G von Minckwitz,
K Pritchard, J Bergh, J Bliss, J Gralow, S Anderson, D Cameron,
V Evans, H Pan, R Bradley, C Davies, R Gray.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
(EBCTCG)'s Bisphosphonate Working Group.



Coleman : EBCTCG Meta Analyse von 36 Bisphosphonatstudien mit 17.793 Patientinnen

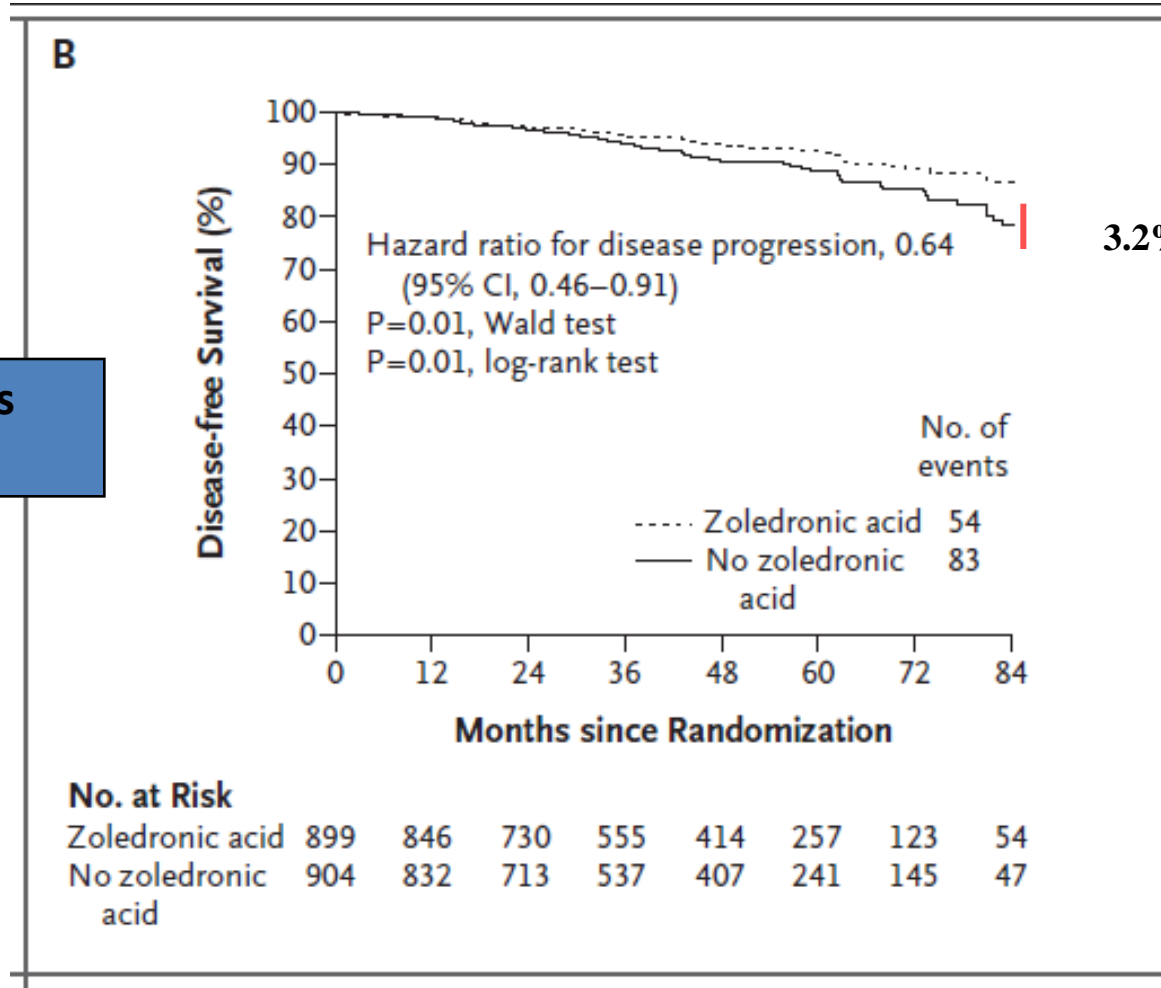
- Bisphosphonate reduzieren das Auftreten von Knochenmetastasen bei postmenopausalen Patientinnen um 34% und die brustkrebsspezifische Mortalität um 17%
- Außerhalb des Knochens wurde keine Reduktion der Fernmetastasen festgestellt.

ABCSG Studie-12

Endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen ± Zometa

1803 Pat.
Tam oder ANA

Krankheitsfreies
Überleben



ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY PLUS ZOLEDRONIC ACID IN BREAST CANCER

Adjuvante Bisphosphonattherapie zur Verbesserung des Überlebens

Oxford / AGO
LoE / GR

NEU 2014

Clodronate (oral)

Postmenopausale Patientinnen

1a A +

Prämenopausale Patientinnen

1a B +/-

NEU 2014

Aminobisphosphonate (iv oder oral)

Postmenopausale Patientinnen

1a A +

Prämenopausale Patientinnen

1a B +/-

Die Osteoonkologie

... beschäftigt sich mit der Vermeidung von
Brustkrebs



Bisphosphonate senken Brustkrebsrisiko um etwa 30%



WHI Studie

- Postmenopausale Frauen, die wegen Osteoporose mit Bisphosphonaten behandelt wurden, haben ein deutlich geringeres Brustkrebsrisiko
- Orale und intravenöse Bisphosphonate schützen in vergleichbarer Weise vor Mammakarzinom.
- Bisphosphonatpatienten hatten ein 32% niedrigeres Brustkrebsrisiko.

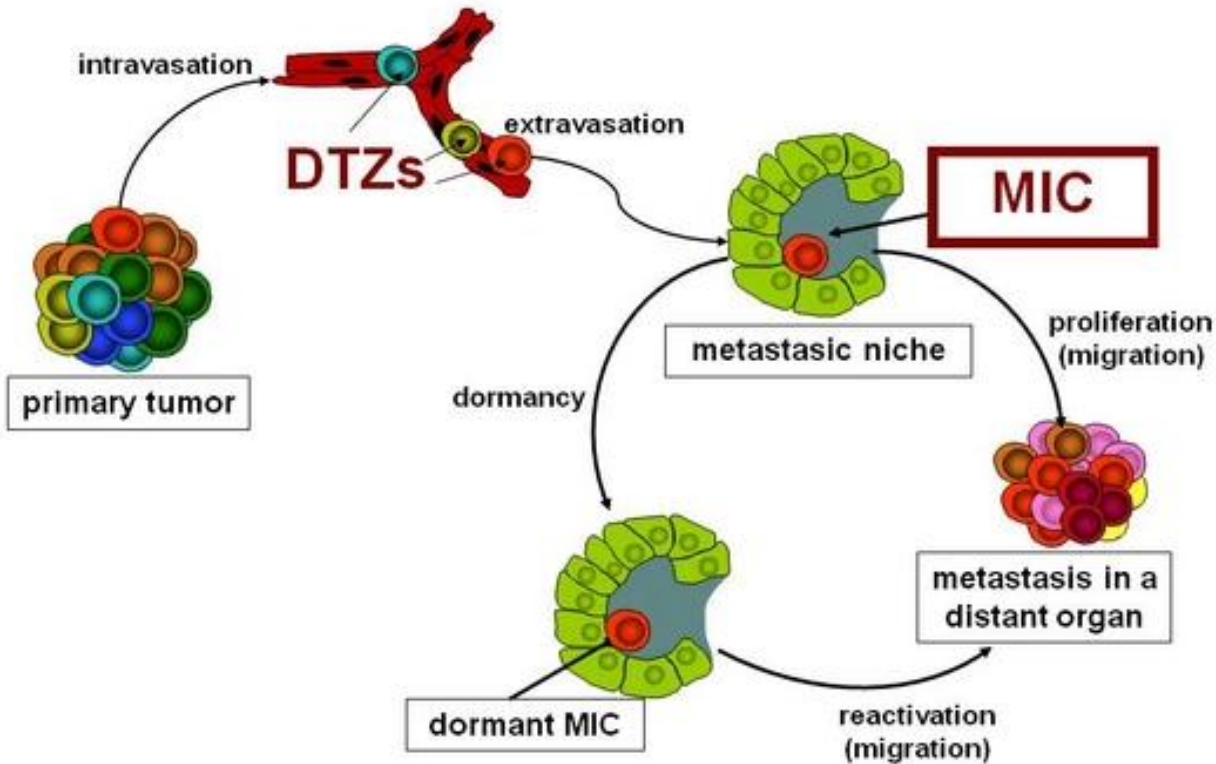
Knochen als Ausgang für eine spätere Metastasierung

Das Wesentliche ist für die Augen unsichtbar.

Antoine de Saint-Exupéry



THE METASTASIS INITIATING CELL (MIC) HYPOTHESIS



(Adapted from Trumpp and Westler, Nature Clin. Prat. Onc. 2008)

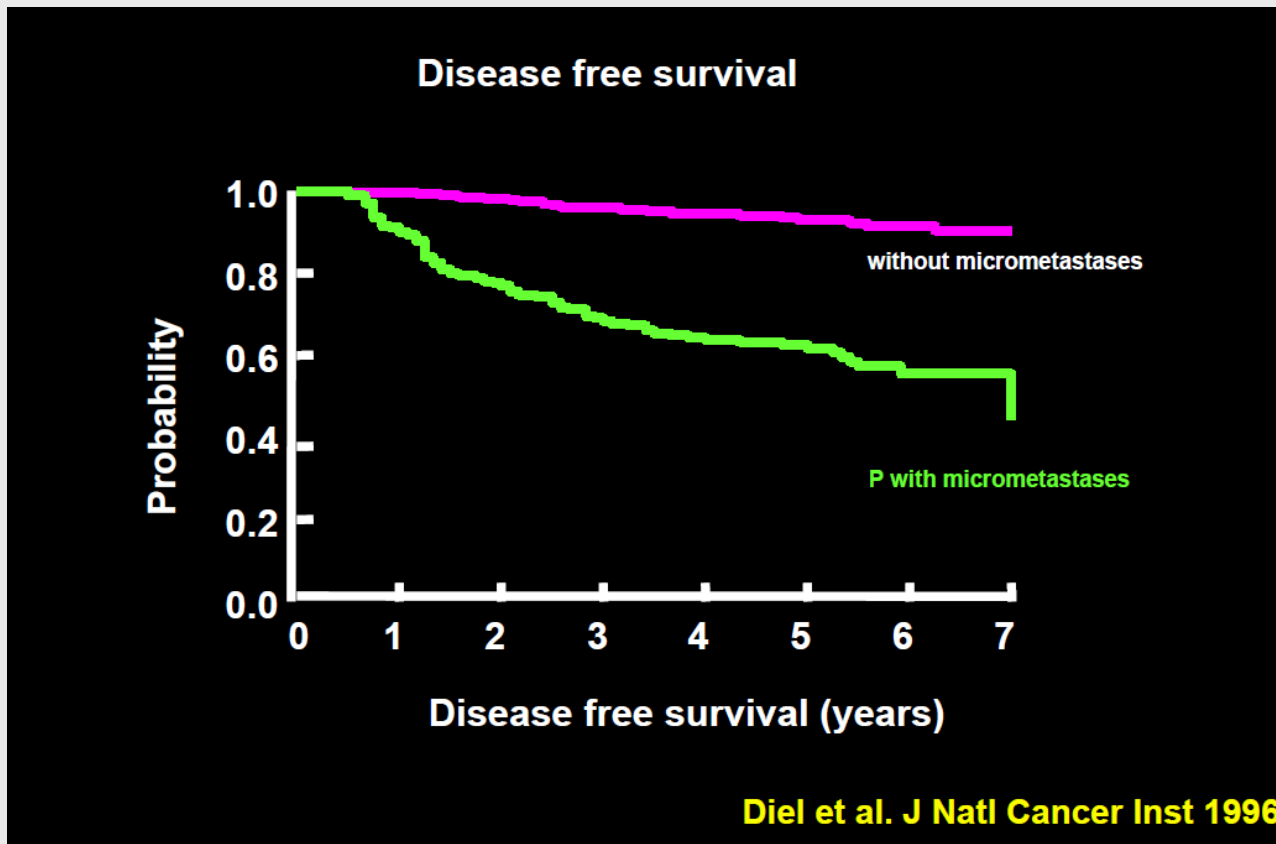
The Metastasis Initiating Cell (MIC) Hypothesis (© A. Trumpp, adapted from Trumpp and Wiestler, 2008)

Einfluss von Biphosphonaten?

**Tumorzellen im Knochenmark bei ca. 20%
aller Brustkrebspatientinnen**



Bedeutung der Mikrometastasen im Knochenmark



Biphosphonate in der Onkologie



Indikation zum Einsatz von Biphosphonaten

1. Reduzieren Häufigkeit von Brustkrebs um ca.30% (WHI)
2. Zur Therapie von Knochenmetastasen
3. Reduzieren die therapiebedingte Osteoporose (bei TAM/AI Therapie)
4. Haben eine Antitumorwirkung mit Verbesserung des Gesamtüberlebens
5. Einfluss auf schlafende Tumorzellen?

Nebenwirkungen und Toxizitäten von Bisphosphonaten (BP) und Denosumab (Db)

| | Oxford LoE |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------|
| ➤ Nierenfunktionsstörungen durch i.v. Amino-Bisphosphonate | 1b |
| ➤ Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter i.v. BPs und Denosumab (1,3%/1,8%) | 1b |
| ➤ Assoziation mit parallelem Einsatz von anti-angiogenetischen Therapien | 3b |
| ➤ Ausgeprägte Fälle mit Hypokalzämie (Dmab>BP) | 1b |
| ➤ Akut-Phase-Reaktion (i.v. Amino-BPs und Denosumab) 10-30% | 1b |
| ➤ Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BPs) 2-10% | 1b |

Empfehlungen für die Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

Oxford LoE: 4

GR: C

AGO: +

- Unter Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen (LoE 2b)
- Zahnsanierung vor einer Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie, falls möglich (LoE 2b)
- Information der Patientinnen über ONJ-Risiko und Instruieren über Frühsymptome
- Bei hohem ONJ-Risiko, Anwendung oraler Bisphosphonate

Unter adjuvanter Bisphosphonattherapie ist das Risiko für Kieferosteonekrosen gering



BRUSTKREBSTHERAPIE

