

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Kongreßbericht: Bone Workshop

Davos, 22.-24. März 2006

Beke D, Kudlacek S

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2006; 13 (3), 98-99

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



BONE WORKSHOP, DAVOS, 22. BIS 24. MÄRZ 2006

Bisphosphonate haben einen unbestrittenen Stellenwert in der Therapie der Osteoporose und in der Behandlung von Knochenmetastasen. Der Bisphosphonat-Workshop in Davos wurde von Prof. Herbert Fleisch ins Leben gerufen. Vorträge vom Entstehen der Bisphosphonate, der aktuelle Stand und zukünftige Therapiemöglichkeiten wurden diskutiert.

Prof. Herbert Fleisch, Vater der Bisphosphonate, gab einen geschichtlichen Überblick über die Wirkungsweise. Aminobisphosphonate der dritten Generation, wie z. B. Ibandronat und Zoledronat, hemmen die Farnesyl-Diphosphat-Synthase (FPP), ein Enzym im Mevalonat-Stoffwechsel, wodurch es zu einem Mangel des Geranyleranyl-Diphosphats (GGPP) kommt. Die Synthese der Zellmembran der Osteoklasten wird gestört und die Apoptose, der Zelltod, herbeigeführt. Nach diesem Workshop wird sich Prof. Fleisch von der Organisation zurückziehen.

Skeletal Related Events (SRE)

Skelettogene Ereignisse bedeuten Schmerzen (50–90 %), pathologische Frakturen (10–40 %), Hyperkalzämie und Nervenkompressionen (10 %). Die Häufigkeit ist nach Tumorentität unterschiedlich und bedeutet ein Fortschreiten der malignen Grunderkrankung.

Bisphosphonate in der Onkologie als Therapie von Knochenmetastasen und in der Prävention von knochenbedingten Ereignissen wurden behandelt. Der Schmerz der Knochenmetastasen beeinträchtigt die Lebensqualität enorm und bedingt Immobilität, Spitalsaufenthalte sowie Nebenwirkungen der Analgetikatherapie. Trotz Radiatio der Knochenläsion kann es bis zur vollständigen Schmerzlinderung noch Wochen dauern. Mit einer Hochdosis-Ibandronat-Gabe zu Beginn der Therapie (6 mg Ibandronat an den Tagen 1–3, dann 6 mg Ibandronat alle 4 Wochen) wird eine schnell einsetzende Schmerzlinderung erreicht.

Dieses Schema wurde bereits mit großem Erfolg in Phase-II-Studien getestet [1, 2].

Derzeit werden die Bon-I-Pain- und Bon-O-Pain-Phase-III-Studien durchgeführt. In diesen beiden Studien mit insgesamt 900 Probanden erhält eine Gruppe Loading-Dose Ibandronat, die Vergleichsgruppe 1 x Zoledronat 4 mg und 2 x Placebo i.v. [3] (Tabelle 1).

Die Wirksamkeit von Ibandronat ist sowohl i.v., als auch oral bei der Behandlung von Knochenmetastasen beim Mammakarzinom äquivalent. Das Hauptproblem einer oralen Verabreichung liegt in der mangelnden Compliance der Patientinnen. Die regelmäßige Einnahme liegt nach 6 Monaten bei nur noch 26 %. Im Vergleich Zoledronat versus Ibandronat sind die Daten in der Vermeidung von SREs gleichwertig. Der Nachteil von Ibandronat in der Onkologie liegt in der ausschließlichen Zulassung beim Mammakarzinom. Beim Mammakarzinom, Prostatakarzinom und anderen soliden Tumoren zeigt Zoledronat eine signifikante Reduktion von skelettogenen Ereignissen und eine langanhaltende Schmerzlinderung. Die Zulassung umfaßt skelettbezogene Komplikationen bei Tumorerkrankungen und die tumorinduzierte Hyperkalzämie. Bei dieser Substanz ist jedoch eine gewisse Nephrotoxizität vorhanden, eine Dosisreduktion ist bei niedriger Kreatinin-Clearance notwendig.

Sicherheit

Neben grippeähnlicher Symptomatik, Nephrotoxizität, gastrointestinalen

Beschwerden bei oraler Gabe ist die Kiefernekrose eine weitere Nebenwirkung (osteonecrosis of the jaw). Die Kiefernekrose ist eine seltene, jedoch ernstzunehmende Nebenwirkung der Aminobisphosphonate. Laut Definition handelt es sich um einen mindestens 3 Monate anhaltenden, nicht heilenden Prozeß des Kieferknochens. Aus diversen Untersuchungen ist ersichtlich, daß Dauer und Dosierung der Bisphosphonate einerseits, Zahnextraktionen und Zahninfektionen andererseits Risikofaktoren darstellen.

Ob die Art bzw. die Potenz der Bisphosphonattherapie ebenso eine Rolle spielt, ist derzeit nicht geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen. Die Therapie der Kiefernekrose kann konservativ und chirurgisch erfolgen. Bei geringer Ausdehnung ist ein konservatives Vorgehen zu bevorzugen.

Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTIBL)

Ein weiteres Einsatzgebiet der Bisphosphonate liegt in der Prävention von Knochensubstanzverlust, welcher durch diverse Hormon- bzw. Chemotherapien ausgelöst werden kann. Vor allem Hormontherapien wie Aromataseinhibitoren und Antiandrogene greifen in den Knochenstoffwechsel ein und führen zum Knochendichteverlust. Eine Substudie der laufenden ABCSG-12-Studie (Tamoxifen bzw. Anastrozol mit oder ohne Zoledronat 4 mg alle 6 Monate bei prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom) zeigte, daß Patientinnen ohne Zoledronat eine deutlich höhere Abnahme der Knochendichte aufwies.

Tabelle 1: Bon-I-Pain- (Bondronat i.v.) und Bon-O-Pain-Studie (Bondronat oral)

Bon-I-Pain-Studie	Bon-O-Pain-Studie
Loading-Dose:	3 x 6 mg Ibandronat i.v. vs. 1 x 4 mg Zoledronat und 2 x Placebo i.v.
6 mg Ibandronat alle 3–4 Wochen	50 mg Ibandronat tgl. oral und Placebo i.v. alle 3–4 Wochen
oder	oder
4 mg Zoledronat alle 3–4 Wochen	Placebotabletten tgl. oral und 4 mg Zoledronat i.v. alle 3–4 Wochen

sen als unter Therapie mit Zoledronat [4]. Diese Ergebnisse werden von dem 12 Monats-Update der Z-FAST- (Letrozole + Zometa Upfront vs. Delayed) Studie unterstützt. Bei Patientinnen, die von Beginn an eine Therapie mit Letrozol und Zoledronat erhielten, kam es zu keiner Abnahme der Knochendichte. Bei osteopenischen Patienten konnte eine Zunahme der Knochendichte nachgewiesen werden.

Die aktuelle ASCO-Empfehlung lautet: Bei allen Mammakarzinompatienten mit Hormontherapie sollten am Beginn der Behandlung und in jährlichen Intervallen Knochendichtemessungen durchgeführt werden. Bei einem T-Score < -2,5 sollte mit einer Bisphosphonatgabe auch ohne Schmerzsymptomatik begonnen werden [5].

Antitumoreffekte der BSP

Prof. R. Coleman präsentierte den derzeitigen Stand und laufende Studien beim Workshop. In bisherigen Studien sind kontroverse Ergebnisse bezüglich der Inzidenz von Knochenmetastasen bzw. einer verlängerten TTP (time to progression) und OS (overall survival) präsentiert worden. Insgesamt wurden

drei Studien mit oralem Clodronat (1600 mg/Tag) bei Mammakarzinompatientinnen durchgeführt, zwei davon mit positivem Ergebnis. Diel et al. konnten eine reduzierte Inzidenz von Knochenmetastasen, ein verlängertes DFS (disease free survival) und OS beobachten [6]. Kontrovers waren die Ergebnisse in einer ähnlichen Studie von Saarto et al. [7].

Eine weitere Studie bei diversen soliden Tumoren mit Rezidiven ohne Knochenmetastasen mit Zoledronat zeigte nach 12 Monaten eine Knochenmetastasenfreiheit in 60 % mit Medikation, ohne Therapie nur 10 %, nach 18 Monaten 20 % vs. 5 % [8].

Geplant sind zukünftig Studien beim Mammakarzinom, Prostatakarzinom und Bronchuskarzinom mit insgesamt 17.000 Patienten, um den präventiven Einsatz der BSP zu verifizieren.

Literatur:

1. Ohlmann C, Heidenreich A. Abstracts of the 15th MASCC International Symposium. Support Care Cancer 2003; 11: 382–33.
2. Kurth AA, Pilz M, Stumpf U, Müller A, Eberhardt C. Reduced bone pain by intensive bisphosphonate-therapy of new diagnosed bone metastases. Bone 2006; 38: 7.
3. Body JJ, Gralow J, Bergström B. Loading-dose ibandronate with maintenance dosing for the

palliation of metastatic bone pain: The Bon-I-Pain and Bone-O-Pain trials. Bone 2006; 38: 69.

4. Gnant M et al. J Clin Oncol; in print.
5. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, Cauley JA, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S, American Society of Clinical Oncology. American society of clinical oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 4042–57.
6. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, Kaufmann M, Bastert G. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. N Engl J Med 1998; 339: 357–63.
7. Saarto T, Blomquist C, Virkkunen P, Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2001; 19: 10–7.
8. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa, Kelekis A, Galanos A, Vlahos L. Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline. Med Oncol 2005; 22: 195–1.

Korrespondenzadresse:

Dr. Dora Beke
Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder Wien
Medizinische Abteilung
(Vorstand: Univ.Prof. Johannes Meran)
A-1020 Wien, Große Mohrengasse 9
E-mail: dora.beke@bbwien.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)