

# Bisphosphonate in der Therapie des Mammakarzinoms

von Sigrun Ressler<sup>1</sup>, Brigitte Mlineritsch<sup>1</sup> und Richard Greif<sup>1</sup>

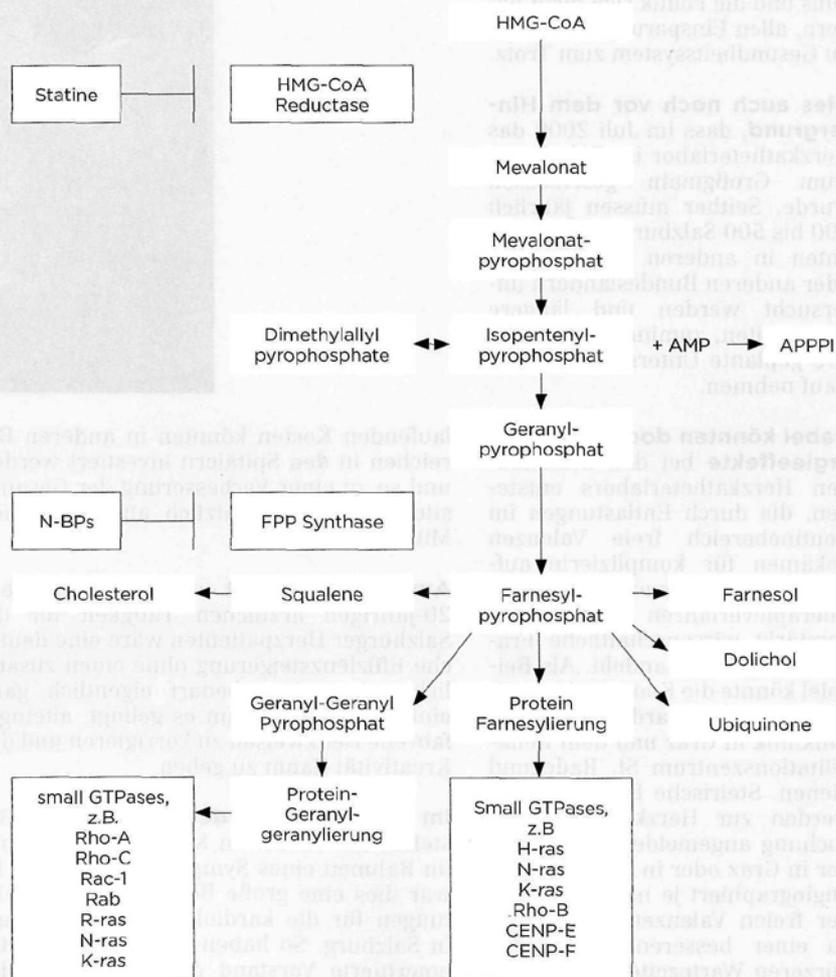
**MEDIZIN IN SALZBURG**

**Weltweit erhalten pro Jahr ca. 1.3 Millionen Frauen** die Diagnose Mammakarzinom und ca. 465.000 Frauen versterben pro Jahr am Mammakarzinom. Die Überlebensraten wurden in den letzten Jahren infolge der Verbesserung der Screeningstrategie, der Diagnostik und des Fortschrittes in der medikamentösen Tumorthherapie (Chemotherapie, Her2/neu gezielte Therapie, endokrine Therapie) verbessert. Bisphosphonate sind zur Prävention / Therapie von skelettbezogenen Komplikationen beim ossär metastasierten Mammakarzinom zugelassen und stellen eine Option beim therapieassoziierten Knochenverlust durch Langzeit-Östrogen-deprivierende Therapien dar. Rezente präklinische und klinische Daten lassen auch eine antitumoröse Wirkung vermuten.



Bild: fotolia

**FIGURE 1: MEVALONATE PATHWAY UND DIE EFFEKTE STICKSTOFF-HALTIGER BISPHOSPHONATE (ADAPTIERT VON GREEN ET AL, ONCOLOGIST 2004).**



<sup>1</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin III mit Hämatologie, internistischer Onkologie, Hämostaseologie, Infektiologie, Rheumatologie und Onkologisches Zentrum, Medizinische Privatuniversität Salzburg



Dr. Sigrun  
 Ressler



Dr. Brigitte  
 Mieneritsch



Primar Univ.-Prof.  
 Dr. Richard Greil

## WIRKGRUPPEN DER BISPHTHONATE

**Bisphosphonate (BP)**, Analoga des Pyrophosphates, zählen zu den Phosphonaten und sind im Gegensatz zur P-O-P Bindung der biologischen Pyrophosphate durch eine P-C-P Bindung charakterisiert. Die P-C-P Bindung ist für die Resistenz gegenüber der enzymatischen Hydrolyse und für die Bindung an die mineralisierte Knochenmatrix verantwortlich. Die Modifikation der Molekülstruktur durch variable Seitenketten determiniert die relative Potenz und den Wirkmechanismus der Substanzen, erlaubt aber auch die Einteilung in vier große chemische Wirkgruppen:

- > Stickstoff (N)-freie Bisphosphonate (Clodronat, Etidronat)
- > Amino-Bisphosphonate (Aledronat, Pamidronat)
- > am N-substituierte Amino-Bisphosphonate (Ibandronat)
- > Bisphosphonate mit N-haltigen Heterozyklen (Riscedronat, Zoledronat)

## WIRKUNGSWEISE DER BISPHTHONATE

### Hemmung des Osteoklasten-Turnover und der Knochenresorption

**Die hohe Affinität der BP zu Kalzium** erlaubt zunächst die Einlagerung dieser in den Knochen. Im Rahmen des Knochenabbaus erfolgt infolge die Internalisation der BP durch Osteoklasten. Während

N-freie BP über die Generation von cytotoxischen ATP Analoga die Apoptose der Osteoklasten induzieren, interferieren die N-haltigen BP über die Inhibition der Farnesyl-Diphosphat (FPP)-Synthese, dem Schlüsselenzym des Mevalonat-Pathways, mit der Signaltransduktion selbst (Fig. 1). Die durch die FPP-Synthase Inhibition fehlende Produktion der Metaboliten FPP und Geranylgeranyl-Pyrophosphat (GGPP) verhindert die Verankerung von „small GTPase Signaling“ Proteinen (z.B. ras, rho, rab, rac, Cdc42) in der Zellmembran und induziert infolge die Unterbrechung wichtiger Signaltransduktionswege, die in die Regulation der Zellproliferation, des Zellüberlebens, der cytoskelettären Organisation und demnach im Osteoklasten-Turnover und der Knochenresorptionsaktivität eine tragende Rolle spielen. Additiv führt die FPP-Synthase Inhibition zur Akkumulation von Isopentenyl-Diphosphat (IPP), aus dem das ATP Analog Appi gebildet wird; Appi hemmt die mitochondriale Nukleotidtranslokase und induziert per se Apoptose in Osteoklasten (Fig. 1).

### Antitumoröse Aktivität

**Im präklinischen Setting** zeigten N-haltige BP direkte Antitumor-Aktivität in vitro und in vivo - einerseits durch Inhibition der Tumorzell-Proliferation, Adhäsion, Migration und Invasion, andererseits durch Apoptoseinduktion. Die Mechanismen, die dieser Aktivität zugrunde liegen, sind nicht vollständig geklärt, allerdings scheint auch hier die Hemmung der FPP-Synthase eine zentrale Rolle zu spielen (Fig. 1); die Inhibition der posttranslationalen Modifikation (Farnesylierung und Geranylgeranylierung) von „small GTPase Signaling“ Proteinen und die Inhibition der Verankerung genannter Proteine führt zur Perturbation des p21ras/Raf1/MEK/ERK1-2 und pKB/Akt Pathways. Ferner gelang der Nachweis anti-angiogenetischer und immunmodulatorischer Effekte der BP und es

konnte aufgezeigt werden, dass die Addition von Zytostatika bzw. endokriner Therapie die antitumorösen Effekte der BP im präklinischen Setting potenziert. Auch konnte im Mausmodell aufgezeigt werden, dass die Addition von BP zur Inhibition der Formation / Progression von Knochenmetastasen und zur signifikanten Prolongation des Gesamtüberlebens führt.

## EINSATZ DER BISPHTHONATE IM KLINISCHEN SETTING

**BP sind in der Tumortherapie** zur Prävention/Therapie skelettbezogener Komplikationen (z.B. pathologische Fraktur, Myelomkompression, tumor-induzierte Hyperkalzämie (TIH)) bei ossär metastasierten soliden Tumoren bzw. dem Multiplen Myelom und zur Therapie der TIH zugelassen. Randomisierte klinische Studien demonstrierten, dass die prolongierte Administration von oralen/intravenösen (IV) BP die Frequenz von „skeletal related events“ (SRE) auch beim ossär metastasierten Mammakarzinom signifikant reduzieren kann (Tabelle 1).

**BP sind jedoch auch eine Option** zur Verhinderung des therapieassoziierten Knochenverlustes (Cancer Treatment-induced Bone Loss - CTIBL). Die Resultate von 3 großen klinischen Studien - „Bone Mineral Density (BMD)“ Substudie der ABCSG 12, Z-FAST und ZOFAST - zeigen auf, dass die Addition von Zoledronat 2x / Jahr zur Standard endokrinen Therapie des hormonrezeptorpositiven

Mammakarzinoms der prä- und postmenopausalen Frau im adjuvanten Setting den CTIBL reduziert.

**In der BMD Substudie der ABCSG 12** (Goserelin (3.6mg s.c, q=28 Tage) + Tamoxifen (20mg p.o / Tag) oder Anastrozol (1mg p.o / Tag) +/- Zoledronat (4mg IV, q= 6 Monate) über 3 Jahre in der adjuvanten Therapie des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms der prämenopausalen Frau; n=404 der 1803 insgesamt eingeschlossenen Patienten) zeigte sich nach 3 Jahren endokriner Therapie im Standardarm ohne Zoledronat ein signifikanter Verlust der BMD (-14.4 % im Vergleich zur baseline BMD, p< 0.001). Der CTIBL war deutlicher unter Anastrozoleinnahme als unter Tamoxifeneinnahme (-17.3% vs. -11.6 %, p<0.001). Von Bedeutung ist, dass unter Addition von Zoledronat 2x / Jahr die BMD konstant blieb. Selbst nach 5 Jahren (unter Inklusion Jahr 4 und 5 ohne Therapie) und obgleich die Mehrzahl der Patienten ihre ovarielle Funktion wiedererlangten, blieb die Reduktion der BMD im Standardarm ohne Zoledronat signifikant reduziert.

**Z-FAST, ZO-FAST und E-ZO-FAST evaluieren** die Effizienz von Zoledronat 2x/Jahr im hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom der postmenopausalen Frau, Stadium I-IIIa, unter adjuvanter antihormoneller Therapie mit Letrozol. In genannten Studien erfolgt eine Randomisierung zwischen „upfront“ Zoledronat und „delayed“ Zoledronat (nur initiiert bei Abnahme des T-scores unter -2.0 bzw. beim Auftreten einer atraumatischen Fraktur). Eine Interimanalyse nach 36 Monaten zeigte eine Differenz der BMD von 6.7 % in Z-FAST und von 9.3 % in ZO-FAST zwischen beiden Armen auf (analoge Resultate

**TABELLE 1: EFFEKT DER BISPHOSPHONATE BEIM OSSÄR METASTASIERTEM MAMMAKARZINOM**

STUDIE / THERAPIE	RESULTAT
<b>Clodronat</b>	
Oral Clodronat (1600mg/d) vs. Placebo (Paterson et al, 1993)	TIH ↓ (p < 0,05), SMR ↓ (p < 0,001), Zeit bis 1. SRE ↑ (9,9 vs. 4,9 Monate; p = 0,022); kein Unterschied im OS
Oral Clodronat (1600mg/d) vs. keine Therapie (Kristensen et al, 1999)	SMR ↓ (p < 0,023), Zeit bis 1. SRE ↑ (p < 0,015); Effekte auf SRE nicht andauernd - Abnahme nach 15 Monaten
Oral Clodronat (1600mg/d) vs. Placebo (Tubiana-Hulin et al, 2001)	Zeit bis 1. SRE ↑ (244 Tage vs. 168 Tage; p = 0,05), Schmerzintensität ↓ (p = 0,01), Analgetikagebrauch ↓ (p = 0,02)
<b>Pamidronat</b>	
Pamidronat (45 mg IV, q=3w) vs. Placebo (Conte et al, 1994)	TTP ↑ (249 vs. 168 Tage; p = 0,02), Schmerzfreiheit ↑ (44 % vs. 30 %, p = 0,025)
Pamidronat (90 mg IV, q=3-4w) vs. Placebo (Hortobagyi et al, 1996)	SRE ↓ (p < 0,001), Zeit bis 1. SRE ↑ (13,9 vs. 7,0 Monate; p = 0,001); kein Unterschied im OS
Pamidronat (90 mg IV, q=4w, 2 Jahre) vs. Placebo (Theriault et al, 1998)	SMR ↓ (p < .008), SRE ↓ (56 vs. 67 %, p = 0,027)
<b>Ibandronat</b>	
Ibandronat (6mg IV, q=3-4w, 2 Jahre) (Body et al, 2004)	SMPR ↓ (p = 0,004), Zeit bis 1. SRE ↑ (50,6 vs. 33,1 Wochen, p < 0,018), neue SRE 38 % ↓
Ibandronat vs. Placebo (50mg/d, oral; 96 Wochen) (Body et al, 2004)	SMPR ↓ (0,95 vs. 1,18; p = 0,004), Risiko für SRE ↓ (HR = 0,62, p = 0,0001); kein signifikanter Unterschied im Prozentsatz der Patienten mit SRE oder Zeit bis 1. SRE
<b>Zoledronat</b>	
Zoledronat vs. Placebo (4mg IV, q=4w; 1 Jahr) (Kohno et al, 2005)	SRE ↓ (p = 0,027), Risiko für SRE ↓ (RR = 0,59; p = 0,019), Knochenschmerz ↓ (32 % vs. 45 % der Patienten)
Zoledronat (4mg IV, q=3-4w) vs. Pamidronat (90mg IV, q=3-4w) (Rosen et al, 2002)	Zeit bis 1. SRE ↑ (310 Tage vs. 174 Tage; p = 0,013), Risiko für SRE ↓ (HR 0,80; p = 0,037), Risiko für SRE in Patienten mit Osteolysen ↓ (HR 0,704; p = 0,010)

**Abkürzungen:** IV, intravenös; s.c, subkutan; SRE, Skeletal Related Event; SMPR, Skeletal Morbidity Period Rate; SMR, Skeletal Morbidity Rate; HR, Hazard Ratio; RR, Risk Ratio; TTP, Time To Progression, TIH Tumor induzierte Hyperkalzämie;

**TABELLE 2. LAUFENDE BISPHOSPHONAT-STUDIEN BEIM MAMMAKARZINOM**

STUDIE	PATIENTENPOPULATION	STUDIENMEDIKATION	STATUS
NSABP-B34	Stadium I/II, n=3.400	Clodronat vs. Placebo	Rekrut. beendet
SWOG 0307	Stadium I/II, n=5.400	Clodronat, Ibandronat vs. Zoledronat	Rekrut. beendet
SUCCESS	Stadium I/II, n=3.754	Zoledronat 2 vs. 5 Jahre	Rekrut. beendet
NATAN	Stadium II, n=654	Zoledronat vs. Kontrolle	Rekrut. beendet
GAIN ICE	Stadium II, n=1.500	Ibandronat vs. Kontrolle	Rekrut. läuft
ANZAC	Neoadjuvant, n=44	Zoledronat vs. Kontrolle	Rekrut. läuft

7.

zeigte E-ZO-FAST). Ein Follow-Up der Z-FAST Studie zeigte, dass der Effekt von „upfront“ Zoledronat auf die BMD auch nach 61 Monaten erhalten bleibt. Ergebnisse kleinerer Studien zur Prävention des CTIBL liegen auch für Clodronat, Risedronat und Ibandronat vor.

**Kontrovers ist die klinische Datenlage** des im präklinischen Setting beobachteten antitumorösen Effekts der BP. In kleinen Pilotstudien wurden im metastasierten Setting antitumoröse Effekte nachgewiesen; so konnte beispielsweise eine Reduktion der disseminierten Tumorzellen im Knochenmark erreicht werden. Divergent jedoch die Datenlage in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. Bezogen auf Clodronat vs. Placebo im adjuvanten Setting zeigten Powels et al und Diel et al eine Reduktion der ossären Metastasierung (9.6 % vs. 13.5 % nach 5 Jahren Follow-Up,  $p=0.043$ ; 23.6% vs. 26.2% nach 8.5 Jahren Follow-Up,  $p=0.77$ ) und eine Zunahme des Gesamtüberlebens auf (Tod nach 5 Jahren: 18.5 % vs. 23.9 %,  $p=0.048$ ; Tod nach 8.5 Jahren: 20.4 % vs. 40.7 %,  $p=0.049$ ). Saarto et al konnten jedoch keinen signifikanten Einfluß von Clodronat auf die ossäre Metastasierungsrate bzw das Gesamtüberleben nachweisen.

**Rezente publizierte klinische Daten** weisen darauf hin, dass die Addition von Zoledronat zur konventionellen (neo-)adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom zu antitumorösen Effekten im östrogen-deprivierten Milieu führt. In der ABCSG 12 Studie zeigte sich nach einem medianen Follow-up von 47.8 Monaten im Zoledronat-Arm eine signifikante Einfluß auf das krankheitsfreie Überleben (PFS) (HR=0.64, 95 % CI 0.46-0.91;  $p=0.01$ ); kein signifikanter Einfluß war jedoch auf das Gesamtüberleben (OS) gegeben

(HR=0.60; 95% CI, 0.32 to 1.11;  $p=0.11$ ). Interessanterweise reduzierte Zoledronat in der ABCSG 12 Studie nicht nur das Risiko eines ossären Rezidivs, sondern auch jenes des lokoregionalen, kontralateralen und Fernrezidivs. Z-FAST, ZO-FAST und E-ZO-FAST evaluieren den Effekt von Zoledronat auf das PFS und OS als sekundären Endpunkt. Erste Daten lassen eine Analogie zu ABCSG 12 vermuten. Im Gegensatz zu erwähnten Ergebnissen stehen die rezent am SABCS 2010 präsentierten Daten der AZURE Studie (n=3360 Patienten, Stadium II /III; Randomisierung Standard (neo-)adjuvante Therapie +/- Zoledronat (4mg IV, q=3-4 Wochen für 6 Monate, dann reduziertes Schedule bis Studienende). Nach einem medianen Follow-Up von 59.3 Monaten im Zoledronat-Arm und von 58.6 Monaten im Kontrollarm zeigte sich kein signifikanter Einfluß auf das PFS (HR 0.98,  $p=0.79$ ), die Rezidivlokalisierung oder das OS (HR 0.85,  $p=0.07$ ). Eine Analyse der AZURE Daten nach dem Menopausenstatus zeigte keinen Effekt von Zoledronat in der prä- und perimenopausalen Subgruppe, von Bedeutung ist jedoch, dass ein signifikanter Effekt (HR=0.71,  $p=0.017$ ) in der postmenopausalen Subgruppe nachgewiesen werden konnte.

**In Conclusion lassen die Daten** der genannten Studien demnach derzeit vermuten, dass der antitumoröse Effekt von Zoledronat nur im östrogen-deprivierten Milieu evident wird. (Tabelle 2 gibt noch einen Überblick über derzeit laufende Bisphosphonatstudien beim Mammakarzinom)

## NEBENWIRKUNGEN DER BISPHTHOSPHONATE

**Häufige Nebenwirkungen** (>1/10 <1/100 Patienten) der Bisphosphonate inkludieren akute Phase Reaktionen (Fieber, grippe-ähnliche Symptomatik), Kopfschmerz, Conjunctivitis, muskuloskelettale Symptome, gastrointestinale und renale Nebenwirkungen (Zunahme des Serumkreatinin, - harnstofflevels); additiv häufig die Hypokalzämie und Hypophosphatämie. Ferner wurden seltener cardiovaskuläre Ereignisse beobachtet (Hypertonus / Hypotonus >1/100 < 1/1000 Patienten, Bradykardie > 1/1000 < 1/10000 Patienten, Vorhofflimmern > 1/10000 Patienten).

**Von Bedeutung ist auch** die Osteonekrose des Kiefers, die primär unter Verwendung von IV Bisphosphonaten bei Vorliegen prädisponierender Faktoren, wie beispielsweise dentaler Infektionen und nach Zahn- und Kieferoperationen beobachtet wurde. Die Prävalenz wird zwischen 7-10 % der mit einem Bisphosphonat behandelten Multiplen Myelom-Patienten und mit 4% der mit einem Bisphosphonat behandelten ossär metastasierten Mammakarzinom-Patienten angegeben. Präventiv wird vor Beginn eines Bisphosphonates eine sorgfältige Abklärung des Zahn-/Kieferstatus, ggf. die Sanierung von Infektherden und eine sorgfältige Zahn-/Mundhygiene gefordert.

Literaturliste beim Verfasser



## FACTS

### > Bisphosphonate (BP),

Pyrophosphatanaloga, werden in N-haltige BP (Pamidronat, Risedronat, Ibandronat, Zoledronat) und N-freie BP mit geringerer Potenz (Clodronat, Etidronat) unterteilt.

> **BP sind in der Tumortherapie** zur Prävention/Therapie skelettbezogener Komplikationen bei ossär metastasierten soliden Tumoren (z. B. Mammakarzinom) bzw. dem multiplen Myelom und zur Therapie der THH zugelassen.

> **BP stellen** beim Mammakarzinom eine Option beim CTIBL dar.

> **Rezente präklinische und klinische Daten** lassen auch einen antitumorösen Effekt der BP beim Mammakarzinom vermuten.