



Leids Universitair
Medisch Centrum

Medicamenteuze opties bij botmetastasen

Arjan Verschoor
Arts-assistent medische oncologie
LUMC

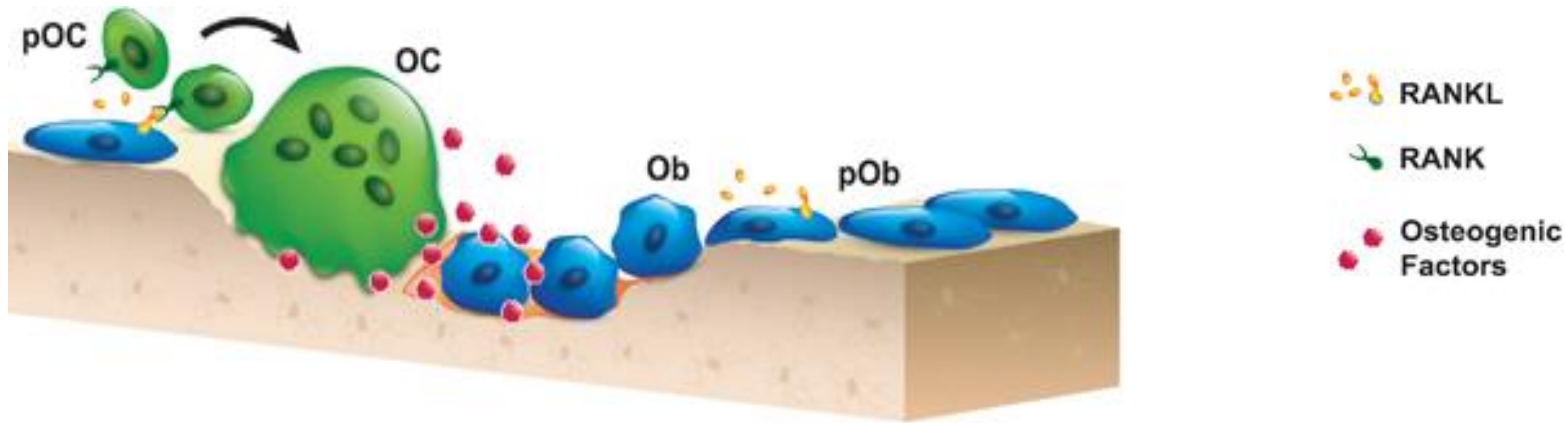


Conflict of interests

Research grants: Novartis, Daiichi

Congreskosten: Novartis, Pfizer

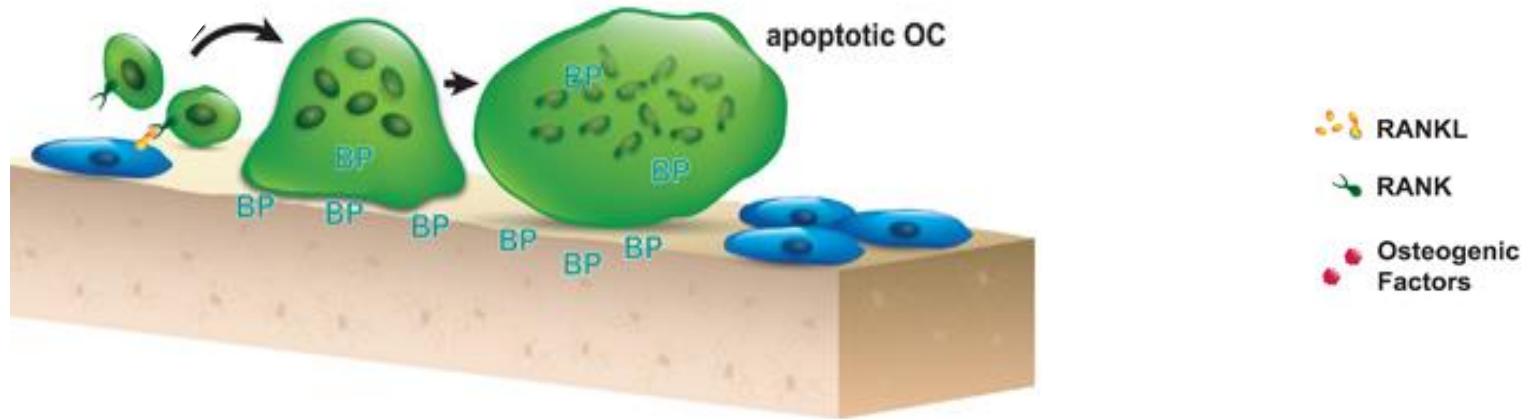
Fysiologie



pOC	voorloper osteoclast
OC	osteoclast
pOB	voorloper osteoblast
OB	osteoblast

From: Therapeutic inhibition of cathepsin K- reducing bone resorption while maintaining bone formation. Le T Duong, BoneKEy Reports 1, Article number: 67 (2012)

Bisfosfonaten



Opname in bot

**In zure omgeving onder actieve osteoclast komt bisfosfonaat (BP) vrij
Osteoclast neemt bisfosfonaat op en gaat in apoptose**

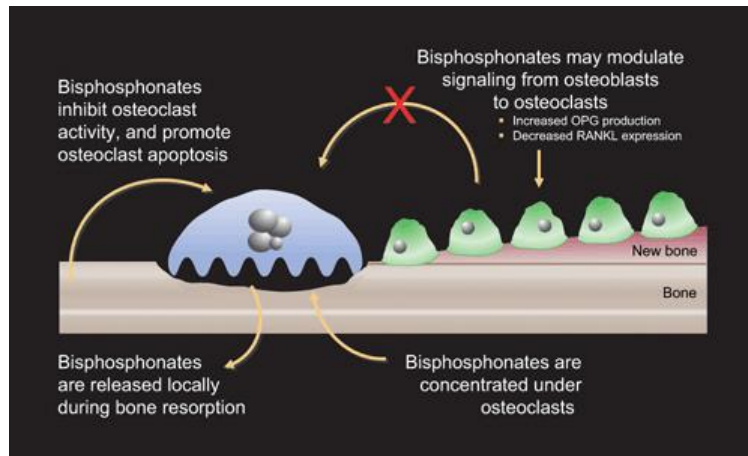
From: Therapeutic inhibition of cathepsin K- reducing bone resorption while maintaining bone formation. Le T Duong, BoneKEy Reports 1, Article number: 67 (2012)

Werking bisfosfonaten

Hoge affiniteit voor hydroxyapatiet in het bot

Inhibitie van osteoclastactiviteit

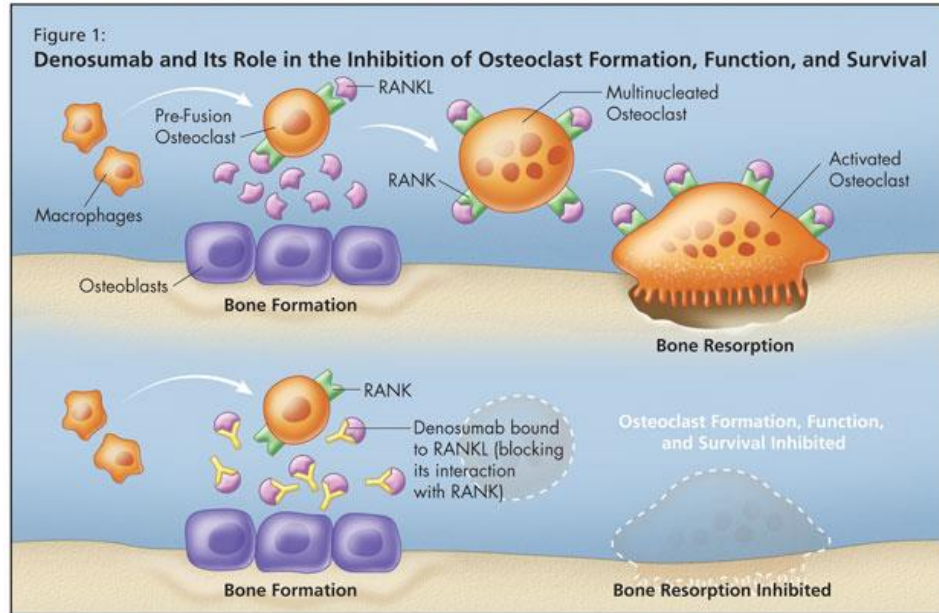
- Afname botresorptie en toename botmineralisatie
- Concentratie vooral op plekken van actieve remodeling



Werking denosumab

- Volledig humaan, monoklonaal, synthetisch antilichaam
- Bindt aan RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa bèta ligand) → inhibitie binding RANKL aan RANK
- Circulerend antilichaam → kan naar alle plaatsen binnen bot mogelijk gelijkere verdeling door skelet t.o.v. bisfosfonaat

Werking denosumab



Verhoogde productie RANKL door osteoblast leidt tot activatie osteoclast
Denosumab bindt aan RANKL → geen binding tussen RANKL en RANK

<https://www.healthplexus.net/keyword/bones>

Veel gebruikte bisfosfonaten

Alendroninezuur (Fosamax[®], Bonasol[®])

- 10 mg 1x/dag (€0,15) of 70 mg 1x/week (€ 0,11)
- Nadeel: niet geregistreerd voor maligne botziekte
- Bijwerking: slokdarmklachten

Risedroninezuur (Actonel[®])

- 5 mg 1x/dag (€ 0,11) of 35 mg 1x/week (€ 0,02)
- Nadeel: niet geregistreerd voor maligne botziekte
- Bijwerking: slokdarmklachten

Pamidronaat (Pamipro[®], APD)

- 90 mg 1x/4 weken (€ 146)
- Nadeel: infuus duurt 2 uur

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>

<http://www.medicijnkosten.nl/>

Veel gebruikte bisfosfonaten

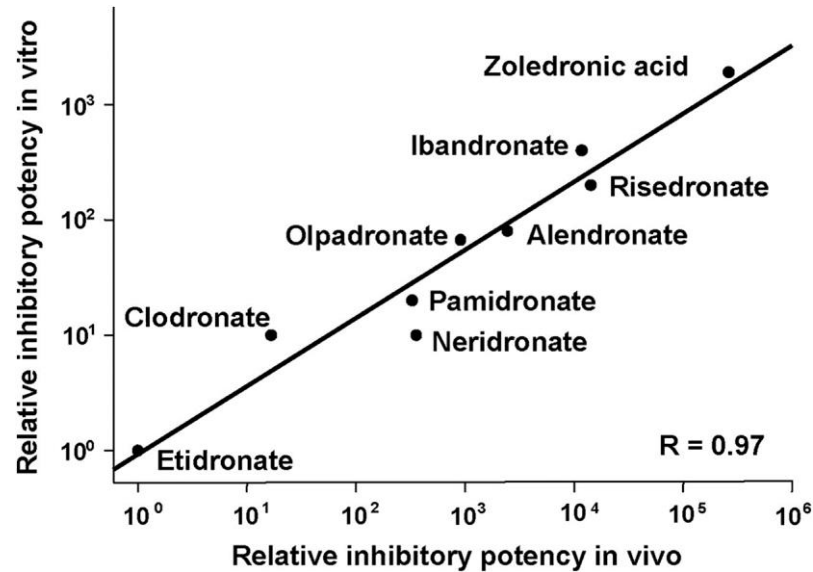
Ibandroninezuur (Bondronat[®], Bonviva[®]):

- Preventie botcomplicaties 50 mg 1x/dag (€ 5,36)
- Osteoporose 150 mg 1x/maand po (€ 1,75), 3mg 1x/3 maanden iv (€ 73)
- Cave aanpassen op nierfunctie

Zoledroninezuur (Aclasta[®], Zometa[®])

- Osteoporose 5 mg 1x/jaar (€ 101)
- Preventie botcomplicaties 4 mg 1x/maand (€ 143)
- Infuus duurt enkele minuten
- Cave: **suppletie Ca/Vit D**, aanpassen aan nierfunctie

Sterkte bisfosfonaten



M. Aapro et al. Ann Oncol 2007;19:420-432

Bijwerkingen bisfosfonaten

- Griepachtige verschijnselen
- Hypofosfatiemie
- Hoofdpijn
- Botpijn, spierpijn
- Nierinsufficiëntie (bij herhaalde toediening)
- Overgevoelighedsreacties
- Osteonecrose van de kaak
- Atypische femurfracturen
- Hypocalciemie
- Bij de **orale** bisfosfonaten slokdarmulcera

Bijwerkingen bisfosfonaten

- Griepachtige verschijnselen
 - Hypofosfatiemie
 - Hoofdpijn
 - Botpijn, spierpijn
 - Nierinsufficiëntie (bij herhaalde toediening)
 - Overgevoelighedsreacties
 - Osteonecrose van de kaak
 - Atypische femurfracturen
 - Hypocalciemie
 - Bij de **orale** bisfosfonaten slokdarmulcera
-
- De orale middelen moeten nuchter ingenomen worden

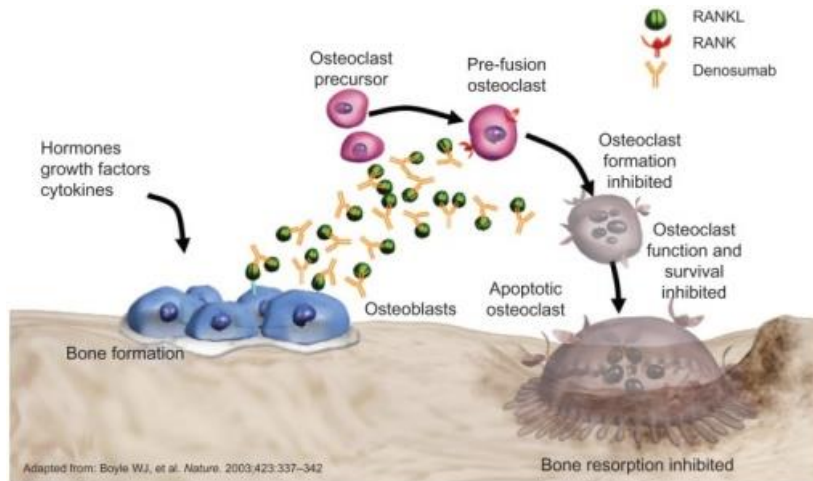
Denosumab

Denosumab (Prolia[®], Xgeva[®])

Osteoporose: 60 mg sc 1x/6 mnd (€ 220)

Preventie botcomplicaties: 120 mg sc 1x/mnd (€ 369)

Cave: diepe hypocalciëmie, dus altijd suppletie calcium/Vit D

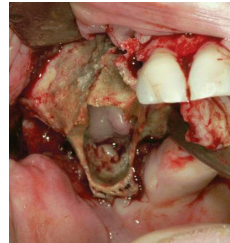


Bijwerkingen denosumab

- Spier- en skeletpijn
- In geval van behandeling botmetastasen: kortademigheid
- Cataract, buikklachten, obstipatie
- Osteonecrose van de kaak
- Atypische femurfracturen
- Hypocalciemie
- Griepachtige verschijnselen
- Overgevoeligheidsreacties

Osteonecrose van de kaak (ONJ)

- Zowel bij bisfosfonaten als denosumab
 - Ca. 1,6% van de patiënten in de 3 fase III trials denosumab vs. zoledroninezuur
- Voor start behandeling evaluatie door tandarts
- Geen kiesextracties/grote ingrepen kaak tijdens behandeling
- Risico groter bij gebruik 1x/mnd en neemt toe bij langere duur behandeling



Eckhardt, Anticancer Research 2011
Assaf, Anticancer Research 2013
Castellarin Journal of Oncology 2010
AAFP.org 2012

Indicatie bisfosfonaten en denosumab

ESMO Guideline 2014

- Preventie van skeletmorbiditeit bij botmetastasen
- Preventie van het ontstaan van botmetastasen
- Preventie van osteoporose



Preventie van skeletmorbiditeit bij botmetastasen

Wat willen we voorkomen?

- Skeletal related events (SRE's)
 - Pathologische fracturen
 - Noodzaak tot radiotherapie van het bot
 - Noodzaak tot chirurgie van het bot
 - Compressie op het ruggenmerg
 - Hypercalciëmie

Preventie van skeletmorbiditeit bij botmetastasen

Wat willen we voorkomen?

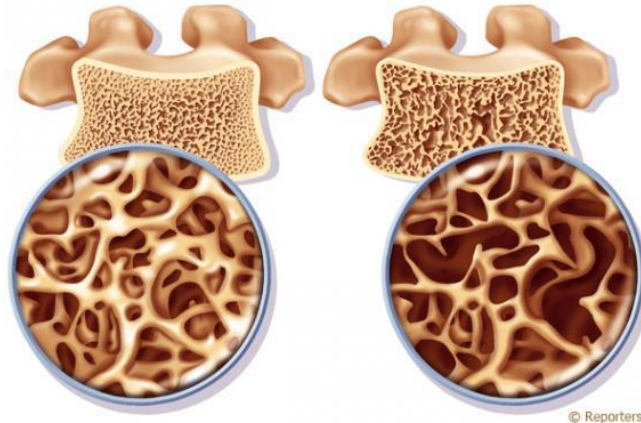
- Skeletal related events (SRE's)
 - Pathologische fracturen
 - Noodzaak tot radiotherapie van het bot
 - Noodzaak tot chirurgie van het bot
 - Compressie op het ruggenmerg
 - Hypercalciëmie

Preventie van skeletmorbiditeit bij botmetastasen

1. Mammacarcinoom

Bisfosfonaten:

- afname aantal SRE's met 1/3 t.o.v. placebo
- uitstellen optreden 1^e SRE met 50%
- reductie aantal patiënten met SRE



© Reporters

Preventie van skeletmorbiditeit bij botmetastasen

1. Mammacarcinoom

Zoledroninezuur: 20% extra relatief risicoreductie t.o.v. pamidronaat

- Daarnaast ook kortere infusieduur (2 uur vs 15 minuten)

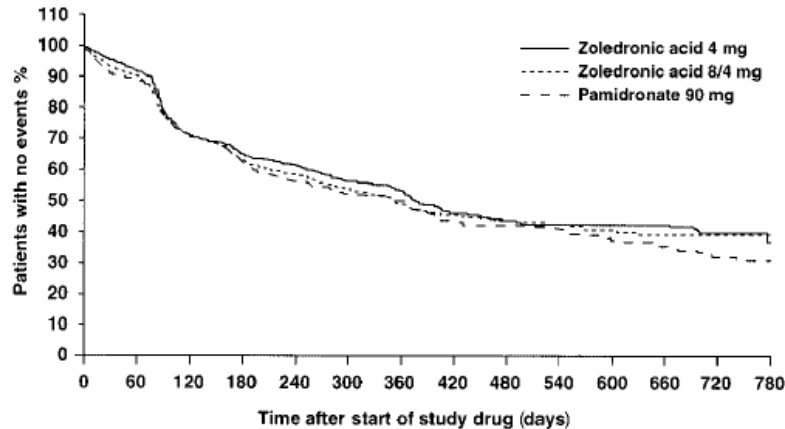


FIGURE 2. Kaplan-Meier estimate of the median time to first skeletal-related event (including hypercalcemia of malignancy) in each treatment group.

Rosen et al. Cancer 2003; 98 (8)

Preventie van skeletmorbiditeit bij botmetastasen

1. Mammacarcinoom

Denosumab vs zoledroninezuur: langer uitstel tot optreden 1^e SRE,
4 maanden uitstel progressie pijn, reductie aantal volgende SRE's
Geen verschil OS of ziekteprogressie of bijwerkingen

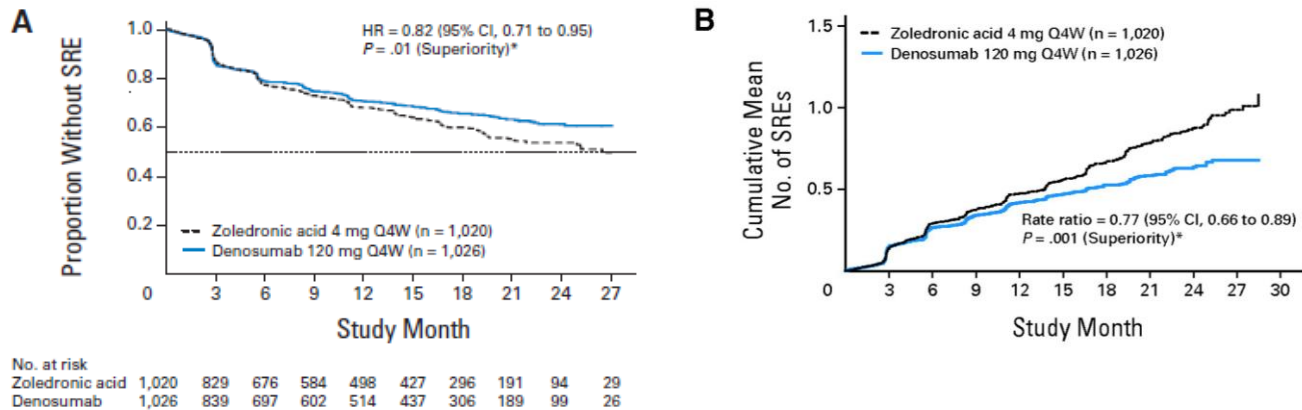


Fig 2. Kaplan-Meier estimates of (A) time to first skeletal-related event (SRE) and (B) time to first and subsequent SREs (multiple event analysis), which is represented as the cumulative mean number of SREs over time. Drugs were

1. Mammacarcinoom

Advies: **start zoledroninezuur of denosumab in alle patiënten met ossaal gemetastaseerd mammacarcinoom,**
onafhankelijk van aanwezigheid symptomen

- IV bisfosfonaten continueren tot vermindering performance status
- Evt. tijdelijk staken of reductie frequentie bij stabiele ziekte
- Sc. Denosumab continu toedienen
- Mogelijk is zoledroninezuur elke 3 maanden even goed

Preventie van skeletmorbiditeit bij botmetastasen

2. Prostaatacarcinoom

- Zoledroninezuur: enige bisfosfonaat met significante reductie SRE's. Overall relatief risico reductie SRE 36%, reductie botpijn op elk tijdstip
- Denosumab vs. zoledroninezuur: uitstel 1^e SRE 3,6 maanden.
- 18% reductie cumulatief aantal SRE's
- Geen verschil in progressie vrije en algehele overleving

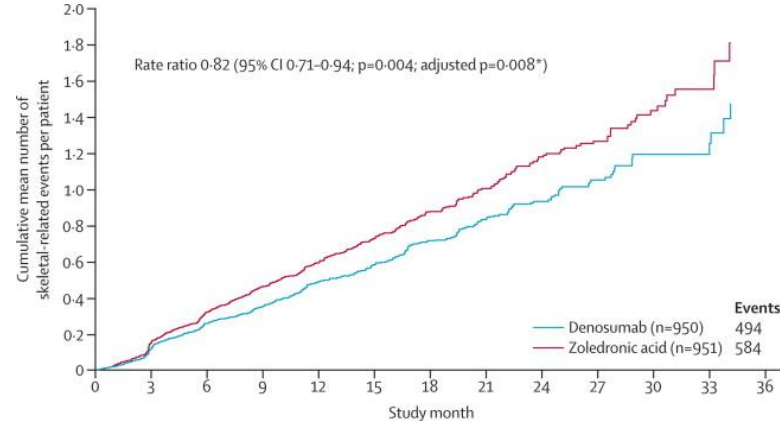
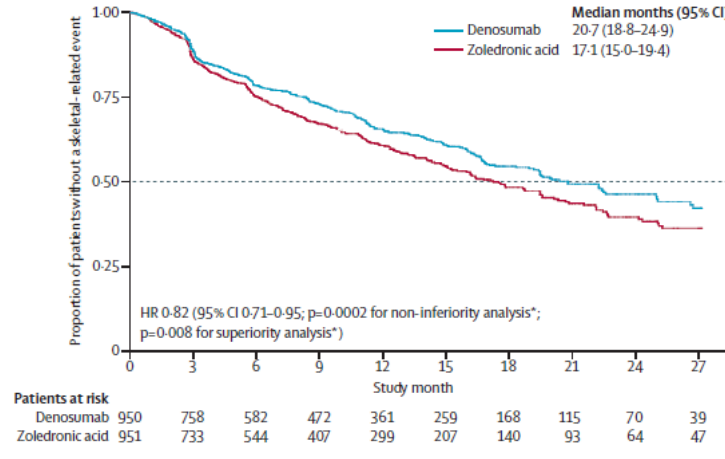


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of time to first on-study skeletal-related event

Fizazi et al. Lancet 2011; 377

Preventie van skeletmorbiditeit bij botmetastasen

2. Prostaatacarcinoom

Advies: **start zoledroninezuur of denosumab in alle patiënten met ossaal gemetastaseerd prostaatacarcinoom,**
onafhankelijk van aanwezigheid symptomen

Probleem: studies zijn uitgevoerd voor de CHAARTED en STAMPEDE studie

- Patiënten in de studies hadden progressie na 1^e lijns hormonale therapie

Preventie van skeletmorbiditeit bij botmetastasen

3. Andere solide tumoren

Advies: **overweeg zoledroninezuur of denosumab in patiënten met gemetastaseerd longcarcinoom, niercelcarcinoom en andere tumoren met botmetastasen**

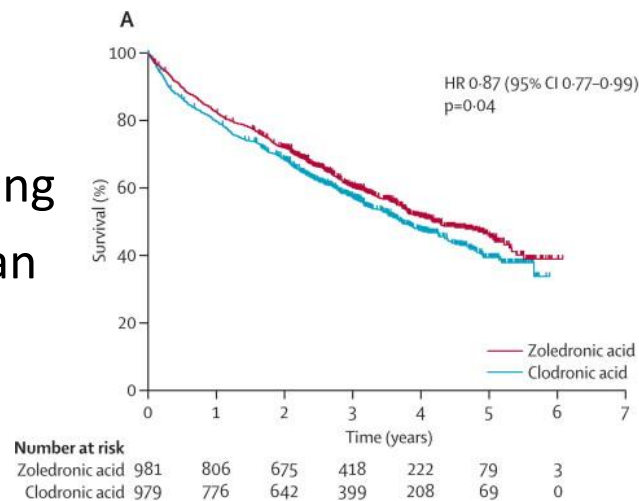
Indien: levensverwachting > 3 maanden en hoog risico op SRE

Preventie van skeletmorbiditeit bij botmetastasen

4. Multipel myeloom

Bisfosfonaten: reductie van optreden hypercalciëmie, pijn en aantal vertebrale fracturen

Toevoeging zoledroninezuur aan 1^e lijn behandeling t.o.v. clodronaat: risicoreductie van mortaliteit van 16%, ↑ mediane OS 5,5 maand, ↑ mediane PFS 2 maanden



Denosumab **niet geregistreerd** voor MM, is mogelijk wel een alternatief

Morgan et al. Lancet 2010; 376
Hageman et al. Ann Pharmacother 2013; 47

Preventie van skeletmorbiditeit bij botmetastasen

4. Multipel myeloom

Advies: **start iv pamidronaat of zoledroninezuur bij osteopenie of osteoporose**

Geef tenminste 2 jaar, continueren bij actieve botziekte (1x/3 maanden)

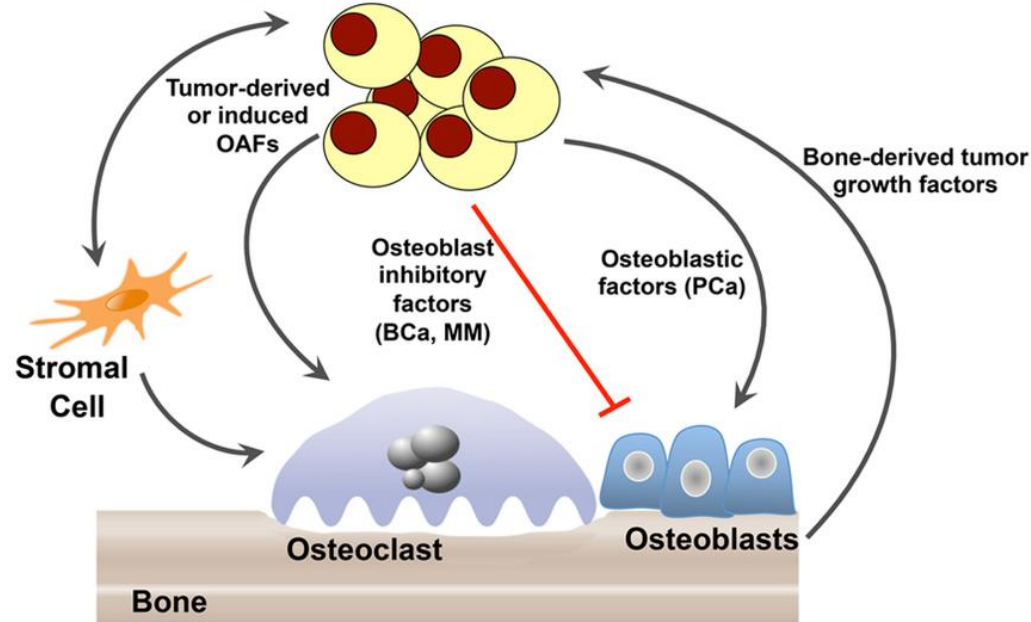
Herstart bij relapse of nieuwe SRE

Preventie van ossale metastasen

Mechanisme

The Vicious Cycle of Bone Metastasis

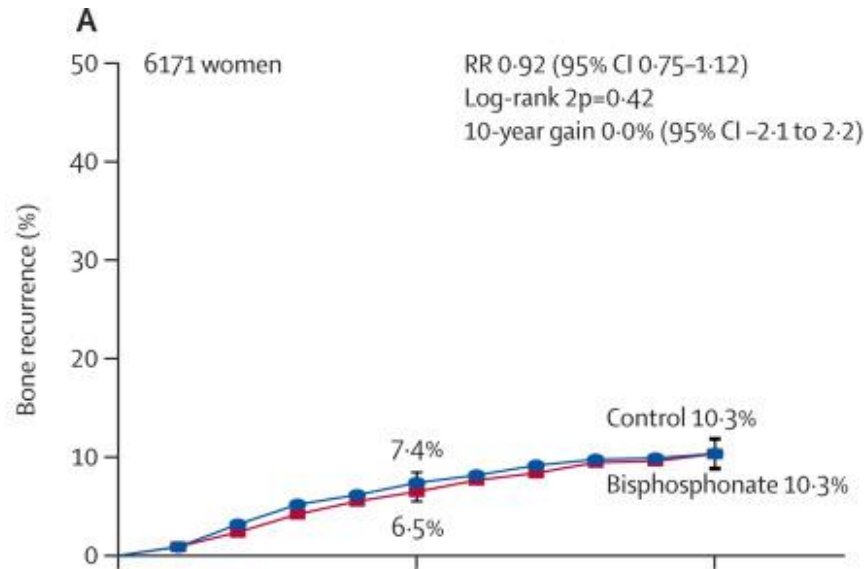
Metastatic Tumor Cells in Bone



Derived from Roodman GD. *N Engl J Med.* 2004;350:1655-1664.

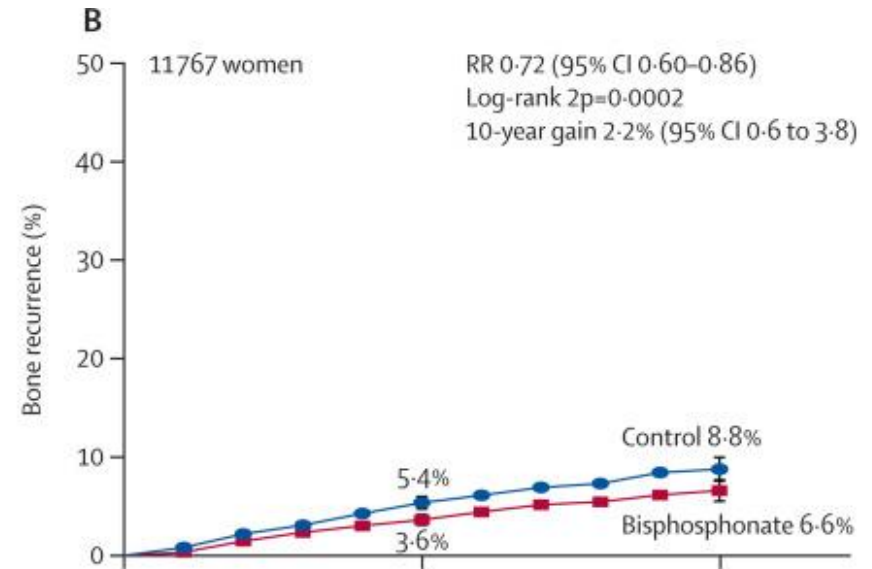
Preventie van ossale metastasen

1. Mammacarcinoom



Bone recurrence rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Years ≥10
Bisphosphonate	1.35 (169/12510)	1.00 (47/4710)	0.07 (1/1390)
Control	1.54 (175/11390)	0.69 (36/5196)	0.07 (1/1424)
Rate ratio (95% CI)	0.86 (0.66-1.07)	1.24 (0.73-1.74)	0.37 (0.02-2.33)
from (O-E)/V	-11.4/77.4	3.9/18.5	-0.4/0.4

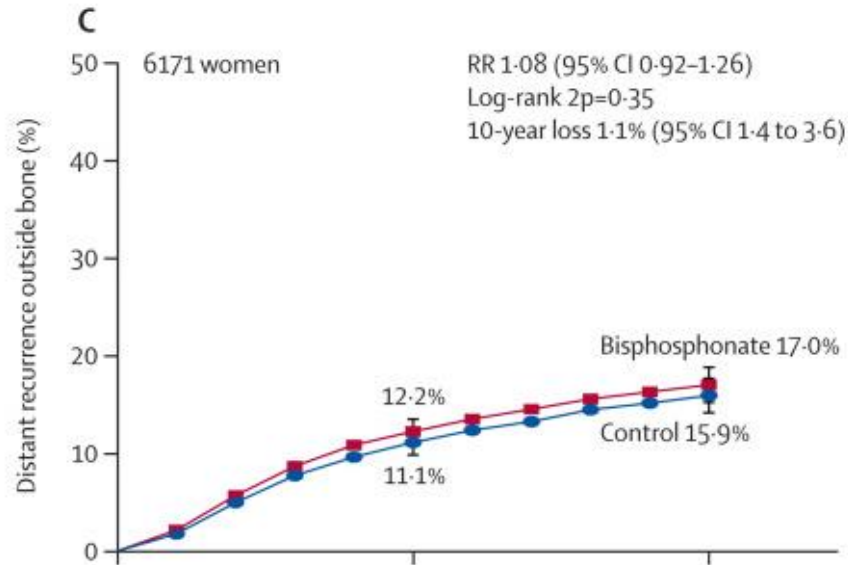


Bone recurrence rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Years ≥10
Bisphosphonate	0.78 (197/25220)	0.67 (55/8157)	0.0 (0/513)
Control	1.06 (251/23642)	0.76 (60/7870)	0.0 (0/484)
Rate ratio (95% CI)	0.68 (0.52-0.84)	0.90 (0.54-1.26)	
from (O-E)/V	-39.3/101.2	-2.8/26.8	

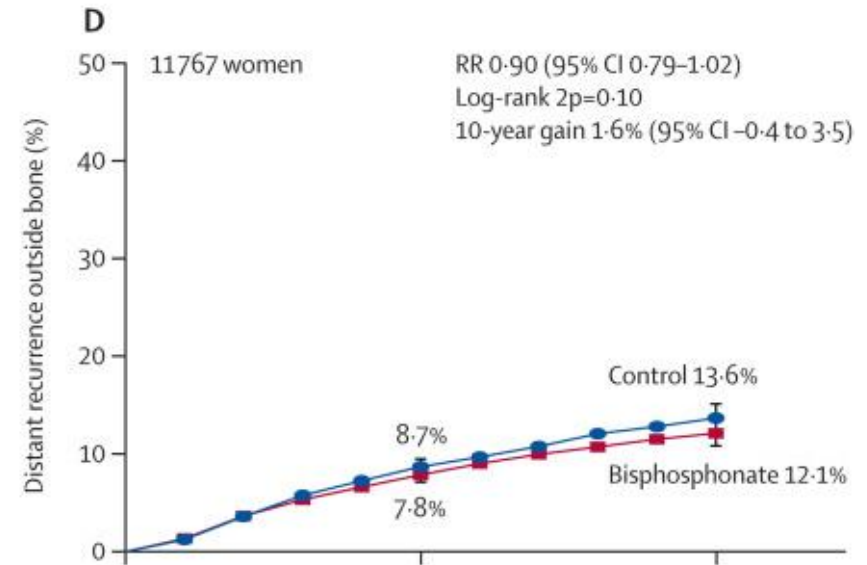
Preventie van ossale metastasen

1. Mammacarcinoom



Recurrence outside bone rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Years ≥10
Bisphosphonate	2.64 (330/12 510)	1.25 (59/4710)	0.43 (6/1390)
Control	2.41 (275/11 390)	1.14 (59/5196)	0.77 (11/1424)
Rate ratio (95% CI)	1.12 (0.93-1.30)	1.03 (0.64-1.42)	0.37 (0.13-1.08)
from (O-E)/V	14.2/128.4	0.7/26.1	-3.0/3.1

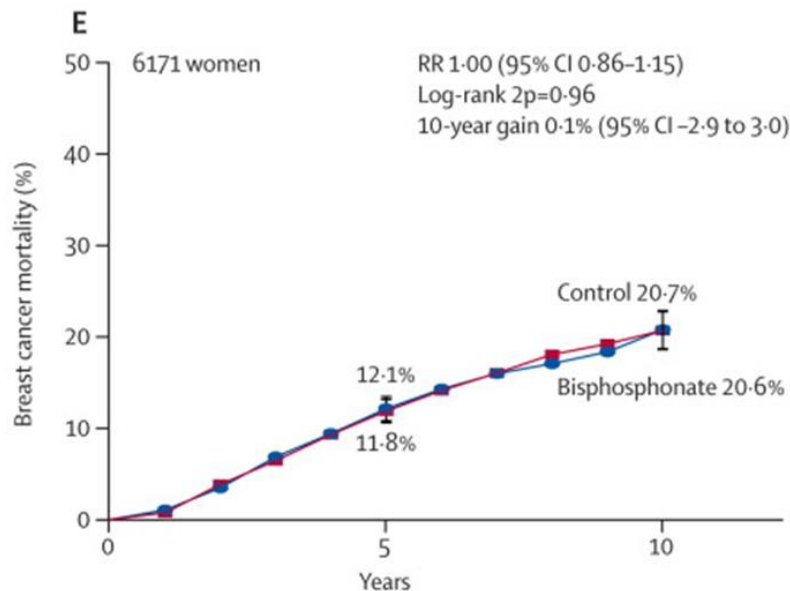


Recurrence outside bone rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Years ≥10
Bisphosphonate	1.67 (420/25 220)	1.04 (85/8157)	0.78 (4/513)
Control	1.98 (427/23 642)	1.17 (92/7870)	1.65 (8/484)
Rate ratio (95% CI)	0.90 (0.77-1.04)	0.89 (0.60-1.19)	0.38 (0.09-1.34)
from (O-E)/V	-18.4/182.4	-4.5/39.7	-1.7/1.8

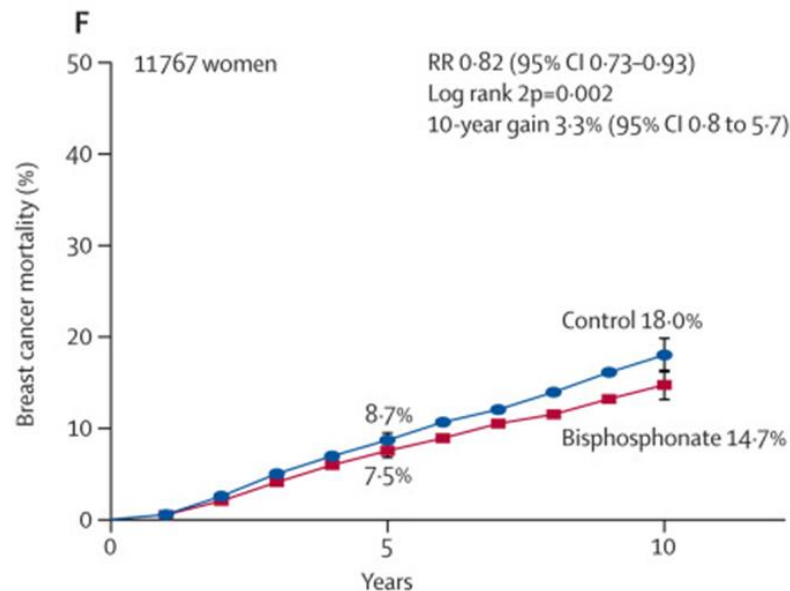
Preventie van ossale metastasen

1. Mammacarcinoom



Death rates (%/year: total rate minus rate in women without recurrence) and log-rank statistics

Allocation	Years 0–4	Years 5–9	Years ≥10
Bisphosphonate	2.43 (2.16–2.69)	2.26 (1.84–2.67)	1.13 (0.58–1.68)
Control	2.50 (2.22–2.79)	2.03 (1.65–2.40)	1.29 (0.71–1.88)
Rate ratio (95% CI)	0.97 (0.81–1.14)	1.10 (0.81–1.40)	0.71 (0.34–1.50)
from (O–E)/V	–3.3/130.6	5.0/50.0	–2.3/6.9



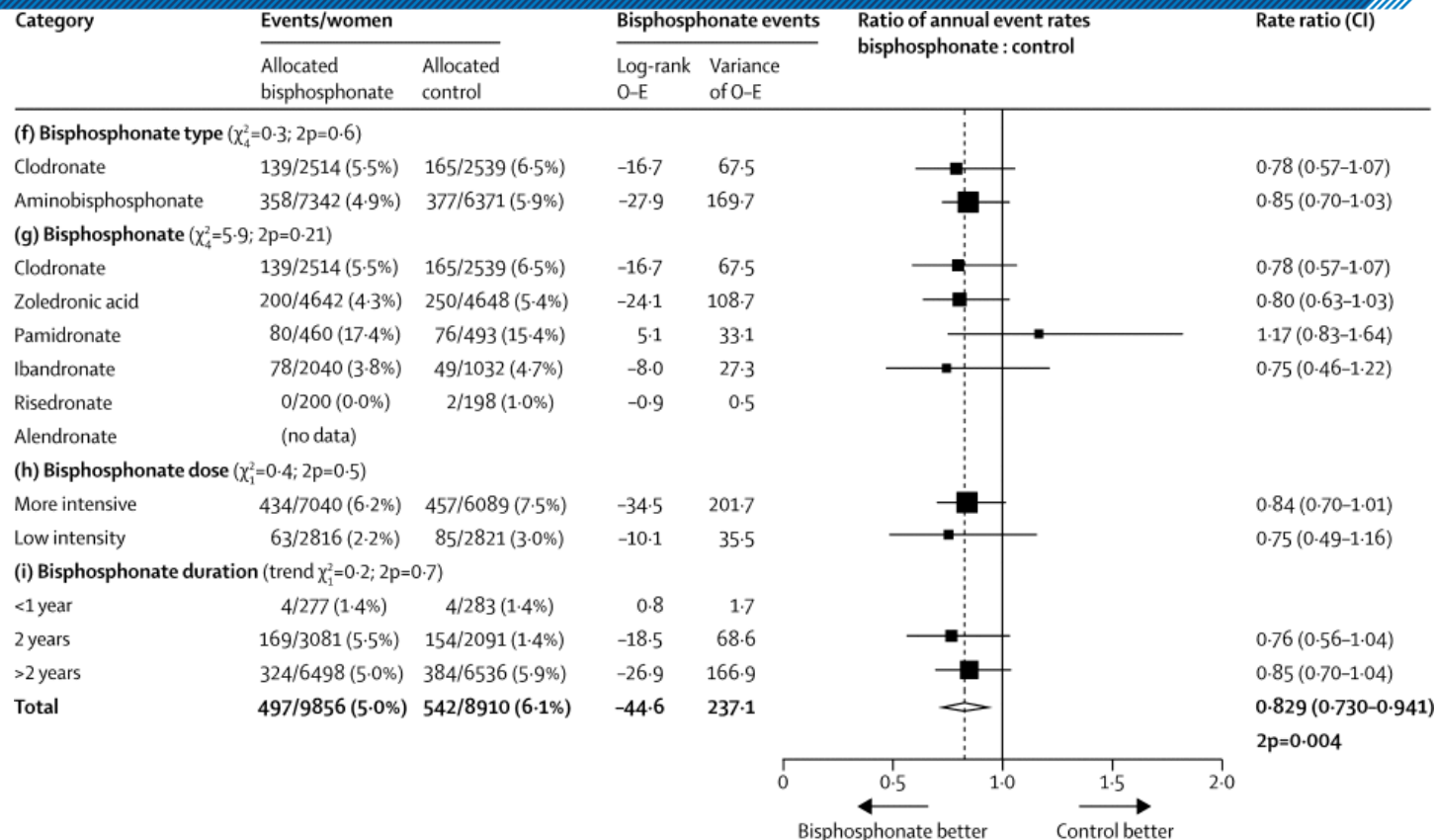
Death rates (%/year: total rate minus rate in women without recurrence) and log-rank statistics

Allocation	Years 0–4	Years 5–9	Years ≥10
Bisphosphonate	1.56 (1.41–1.72)	1.57 (1.30–1.84)	1.30 (0.34–2.26)
Control	1.74 (1.58–1.91)	2.04 (1.74–2.35)	2.73 (1.30–4.16)
Rate ratio (95% CI)	0.86 (0.72–0.99)	0.76 (0.55–0.97)	0.52 (0.18–1.44)
from (O–E)/V	–27.1/174.9	–18.0/65.0	–2.4/3.6

EBCTCG Lancet 2015; 386

Preventie van ossale metastasen

1. Mammacarcinoom



Preventie van ossale metastasen

1. Mammacarcinoom

Adjuvant bisfosfonaten:

- 1,8% lager absoluut risico op borstkanker mortaliteit
 - relatieve reductie met 9% (16,6% vs. 18,4%)
- 1,2 % lager absoluut risico op botmetastasen
 - relatieve reductie met 13% (7,8% vs 9,0%)

Met name postmenopauzaal

- 3,3% lager absoluut risico op borstkanker mortaliteit
 - relatieve reductie met 18,3% (14,7% vs 18,0%)
- 2,2 % lager absoluut risico op botmetastasen
 - relatieve reductie met 25% (6,6% vs 8,8%)

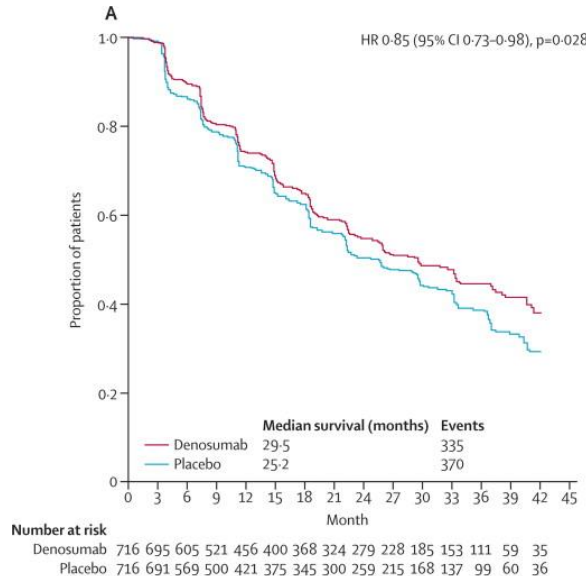
Preventie van ossale metastasen

2. Prostaatacarcinoom

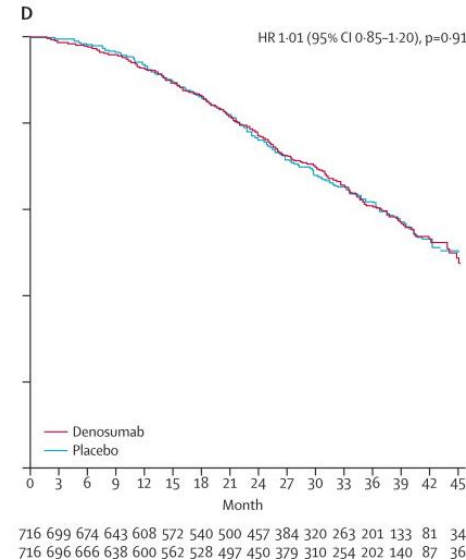
Denosumab leidt tot

- 4 maanden toename ossaal metastase-vrije overleving
- Verlenging tijd tot 1^e symptomatische ossale metastase

Ossale metastase vrije overleving



Algehele overleving



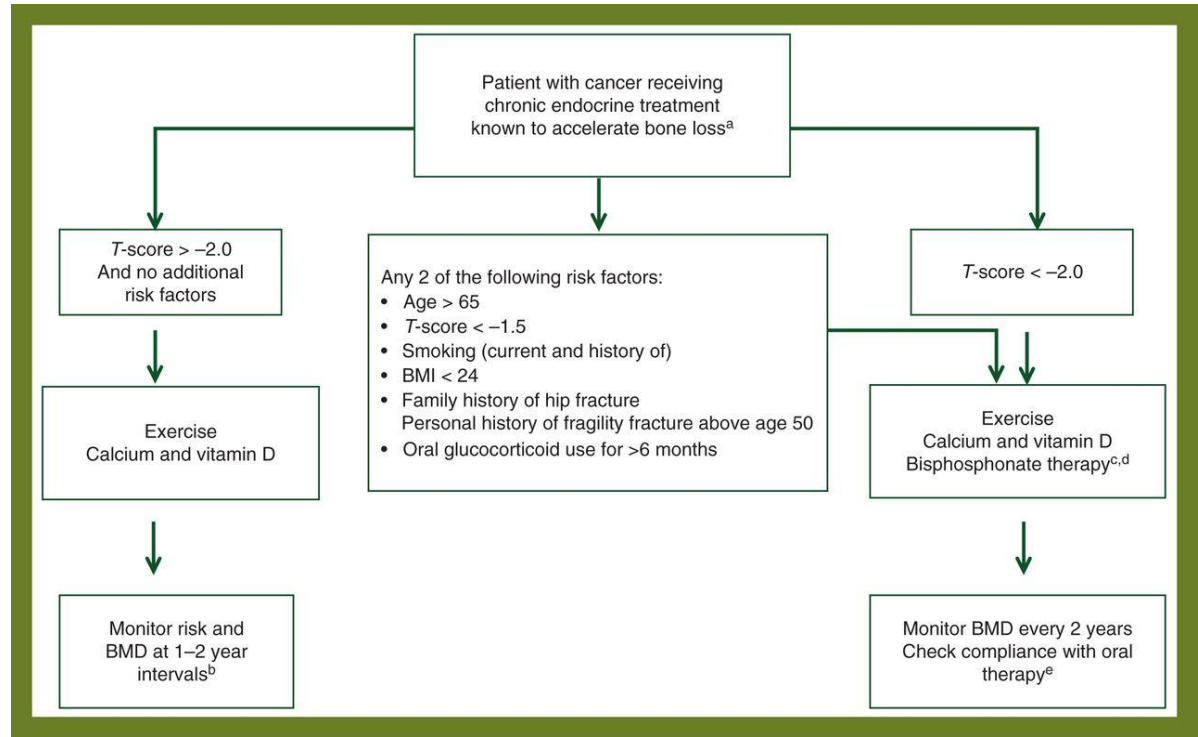
Smith et al. Lancet 2012; 379

Preventie osteoporose

1. Algemeen

Calcium 1000 mg/dag

Vit D 1000-2000 IU/dag



R. Coleman et al. Ann Oncol 2014;25

Preventie osteoporose

2. Mammacarcinoom

Zowel bisfosfonaten (oraal en iv) als denosumab voorkomen botverlies bij mammacarcinoom

Doseringen zoals bij behandeling postmenopauzale osteoporose

Preventie osteoporose

3. Prostaatcarcinoom

Alle bisfosfonaten en denosumab voorkomen botverlies bij prostaatcarcinoom

Echter voorkeur voor:

Zoledroninezuur 1x per 6 tot 12 maanden OF

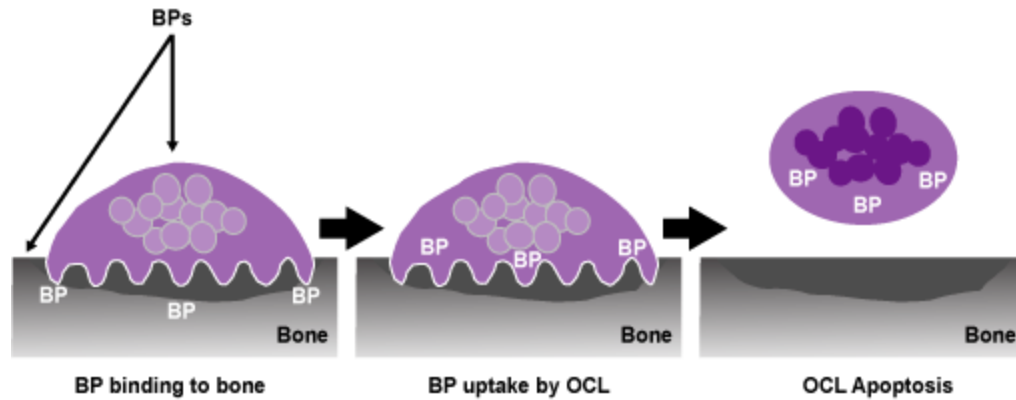
Denosumab 1x per 6 maanden

Gebruiksgemak

Conclusie

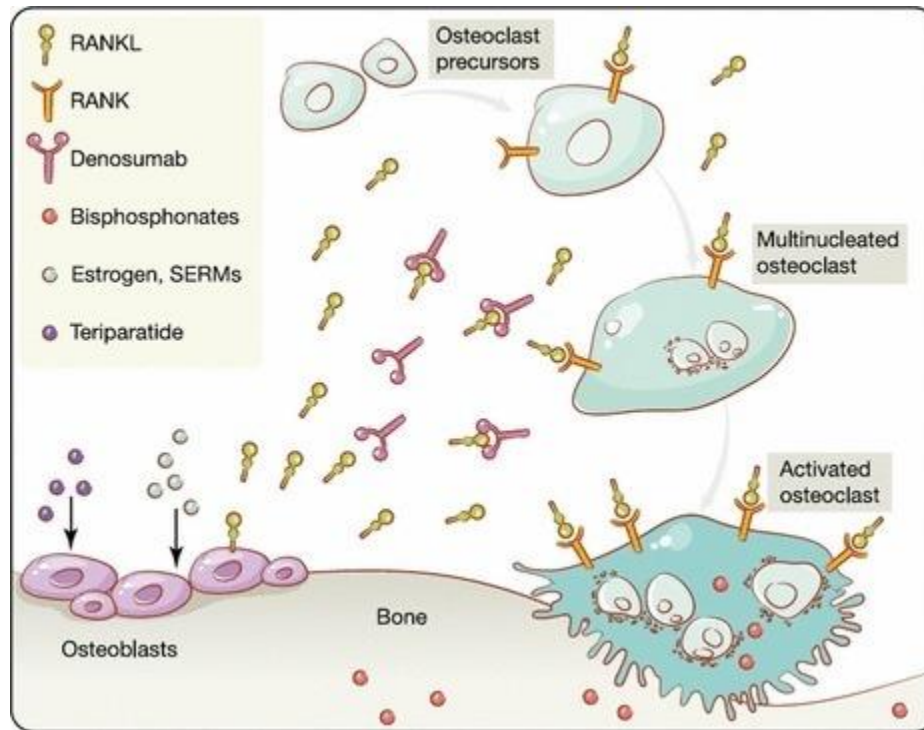
- Bisfosfonaten en denosumab geven vermindering van skeletmorbiditeit bij solide maligniteiten en multipel myeloom
- Bisfosfonaten voorkomen botmetastasen en verlengen OS bij mammacarcinoom
- Denosumab verlengt de botmetastase vrije overleving bij prostaatcarcinoom





BP, bisphosphonates; OCL, osteoclasts.

Werkingmechanisme



Radium 223

Geregistreerd voor prostaatcarcinoom

6 injecties 50kBq/kg elke 4 weken

5% reductie in SRE's, uitstel tot 1^e SRE 5,8 maanden

- Minder radiotherapie, ruggenmerg compressie en pijn
- Geen verschil pathologische fracturen en chirurgie

Toxiciteit: hematologisch, diarree