

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Osteoonkologie und Knochengesundheit

Osteoonkologie und Knochengesundheit

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Versionen 2002–2020:**

Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel / Fehm /

Fersis / Friedrich/ Friedrichs / Hanf / Huober /

Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke / Lux / Maas / Nitz / Oberhoff /

Schaller / Scharl / Schütz / Seegenschmiedt / Solbach / Solomayer /

Souchon

- **Version 2021:**

Banys-Paluchowski / Kolberg-Liedtke

Bisphosphonate beim metastasierten Mammakarzinom

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Therapie der Hyperkalzämie	1a	A	++
■ Reduktion skelettaler Ereignisse / Komplikationen	1a	A	++
■ Reduktion von Knochenschmerzen	1a	A	++
■ Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen	1a	A	++
■ Therapie nach ossärer Progression	5	D	++
■ Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle	5	D	-
■ Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen	5	D	-

Denosumab beim metastasierten Mammakarzinom

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Therapie der Hyperkalzämie	1a	A	++
■ Reduktion skelettaler Ereignisse / Komplikationen	1a	A	++
■ Reduktion von Knochenschmerzen	1a	A	++
■ Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen	1b	A	++
■ Therapie nach ossärer Progression	5	D	+
■ Progression unter Bisphosphonaten	4	C	+/-
■ Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle	5	D	-
■ Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen	5	D	-

Longer-Interval vs Standard Dosing of Bone-Targeted Agents

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **CALGB 70604 trial**: n = 1822 patients with metastatic breast cancer, metastatic prostate cancer, or multiple myeloma, 795 completed the study

SRE after 2 years:	29.5% zoledronic acid every 4 weeks
	28.6% zoledronic acid every 12 weeks
- **OPTIMIZE-2 trial**: n = 416 women with metastatic breast cancer, prior exposure to zoledronate or pamidronate for approx. 1 year or more

SRE after 1 year:	22.0% zoledronic acid every 4 weeks
	23.2% zoledronic acid every 12 weeks
- **REaCT-BTA trial**: n = 263 metastatic cancer (160 breast, 103 prostate)
Denosumab (n = 148), zoledronate (n = 63) or pamidronate (n = 52) q4w vs. q12w
Primary endpoint (non-inferiority of q12w vs. q4w in HRQoL) reached

Cumulative SSE after 1 year:	7.6% bone-targeted agent every 4 weeks
	16.6% bone-targeted agent every 12 weeks (p = 0.27)

Bisphosphonate und Denosumab für die Therapie von Knochenmetastasen

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Clodronat p.o. 1600 mg täglich**
- **Clodronat i.v. 1500 mg q3w / q4w**
- **Pamidronat i.v. 90 mg**
 - q3w/q4w
 - q12w
- **Ibandronat i.v. 6 mg q3w / q4w**
- **Ibandronat p.o. 50 mg täglich**
- **Zoledronat i.v. 4 mg**
 - q4w
 - q12w
- **Denosumab 120 mg s.c.**
 - q4w
 - q12w
- **Andere Dosierungen oder Schemata, wie z.B. aus den Studien zur adjuvanten Situation oder Osteoporosetherapie**
- **Geplanter sequentieller Einsatz von verschiedenen Substanzen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
2b	B	+/-
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	+
1a	A	++
1a	A	++
2b	B	+/-
5	D	--
2b	B	+/-

Ossäre Metastasen

Radionuklidtherapie

- **Tumorprogression nach Ausschöpfung der Standardtherapie multipler / disseminierter Skelettmetastasen und intolerabler Knochenschmerzen**
 - ¹⁸⁶Rhenium-HEDP (hydroxyethyliden-diphosphonat)
 - ¹⁵³Samarium-EDTMP
 - ⁸⁹Strontium
 - ²²³Radium
 - ¹⁷⁷Lu-EDTMP
 - ¹⁸⁸Rhenium-HEDP

Oxford

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

1b	B	+
----	---	---

2b	B	+
----	---	---

1b	B	+
----	---	---

1b	B	+
----	---	---

2b	C	+
----	---	---

2b	C	+
----	---	---

1b	B	+
----	---	---

Cave: die potentiellen Vorteile sollten gegenüber der Gefahr der Myelosuppression und Panzytopenie abgewogen werden

Knochenmetastasen in der Wirbelsäule

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Operationsindikatoren

Oxford LoE: 2b

GR: C

AGO: ++

- **Spinales Kompressionssyndrom**
 - Mit progredienter neurologischer Symptomatik
 - Mit pathologischen Frakturen
- **Instabilität der Wirbelkörper**
- **Läsionen in vorbestrahlten Teilen der Wirbelsäule**

Knochenmetastasen – Spinales Kompressionssyndrom / Paraplegie

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Operation zur Dekompression, Reduktion der Tumormasse und Stabilisierung (< 24 h) sowie Bestrahlung der Wirbelsäule	2b	C	++
■ Bestrahlung der Wirbelsäule (< 24 h)	3b	C	++
■ Bestrahlungsregime (1 x 8-10 Gy vs. mehrere Fraktionen) in Abhängigkeit von der Gesamtprognose, Allgemeinzustand und Präferenz der Patientin			
■ Sofortiger Therapiebeginn	1c	D	++
■ Steroide (Beginn bei ersten Symptomen)	2a	C	+

In klinischen Studien wurden Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten eingeschlossen!

Knochenmetastasen: Operationstechniken

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Wirbelsäule und Extremitäten

Oxford LoE: 3b

GR: C

AGO: +

- **Marknagelung**
- **Plattenosteosynthesen**
- **Verbundosteosynthesen (Osteosynthese und Einbringen von PMMA)**
- **Wirbelkörperersatz durch Titanspacer**
- **Tumorendoprothesen**
- **Vertebroplastie / Kyphoplastie +/- Thermoablation des Tumors**
- **Kypho-IORT* (nur in Studien)**
- **Resektion einzelner Knochenmetastasen in der oligometastatischen Situation (Sternum, Rippen, Wirbelkörper)**

***Studienteilnahme empfohlen**

Knochenmetastasen: Strahlentherapie

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Knochenmetastasen

- **Mit Frakturrisiko**
- **Mit Funktionseinschränkung**
- **Mit Schmerzen**
einmalige RT = fraktionierte RT
- **Mit neuropathischem Schmerz**
- **Asymptomatische isolierte Metastasen**
- **Reduktion der Strahlentherapie induzierten Schmerzzunahme mit Dexamethason**
- **Strahlentherapie mit Hyperthermie**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	B	++
1a	B	++
1a	B	++
2a	B	++
1b	B	++
5	D	+/-
1b	B	+
2b	B	+/-

Nur wenige Studien mit Mammakarzinompatientinnen!

Knochenmetastasen: Schmerztherapie nach Vorbestrahlung

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Rekurrenter Knochenschmerz in vorbestrahlten Arealen des Skeletts			
■ Einmalige RT *	3b	C	++
■ Fraktionierte RT *	3b	C	++
■ Radionuklidtherapie	3b	C	+
■ MR-gesteuerter hochfokussierter Ultraschall	1b	B	+
■ Radiofrequenzablation	4	C	+
■ Kryoablation	4	C	+

* Dosis und Fraktionierung hängt von der Lokalisation, vom Intervall zur letzten Strahlentherapie sowie von Dosis und Fraktionierung der ersten Strahlentherapie ab.

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

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	LoE
■ Nierenfunktionsstörungen durch i.v. Amino-BP	1b
■ Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter i.v. BPs und Dmab (1,4 – 2,8% / 1,3 – 3,2%)	1b
■ Assoziation mit (parallelem) Einsatz von antiangiogenetischen Therapien	3b
■ Ausgeprägte Fälle mit Hypokalzämie (Dmab > BP)	1b
■ Akut-Phase-Reaktion (i.v. Amino-BPs und Dmab) 10–30 %	1b
■ Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BPs) 2–10 %	1b
■ Atypische Femurfrakturen (absolutes Risiko: 11/10.000 Personenjahre mit BP-Einnahme)	2b
■ Sehr selten: Uveitis / Scleritis bei Behandlung mit BPs	4

Häufige Nebenwirkungen unter Behandlung mit Bisphosphonaten / Denosumab

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Drug	Akut- Phase- Reaktion	Nieren tox.	Obere GI-NW	Diarrhoe	ONJ	
Clodronat 1500 i.v.	0	+	0	0	0	Non-Amino.
Clodronat 1600 p.o.	0	0	+	+	0	Non-Amino.
Ibandronat 50 mg p.o.	0	0	+	0	0	Aminobisph.
Ibandronat 6 mg i.v.	+	0	0	0	+	Aminobisph.
Zoledronat 4 mg i.v. (q4w oder q12w)	+	+	0	0	+	Aminobisph.
Pamidronat 90 mg i.v.	+	+	0	0	+	Aminobisph.
Zoledronat 4 mg i.v. q6m	+	0	0	0	0	Aminobisph.
Denosumab 120 mg sc q4w	+	0	0	+	+	

Cave: Hypokalzämie unter antiresorptiver Therapie bei ossären Metastasen!

Empfehlungen für die Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

Oxford LoE: 2a

GR: A

AGO: ++

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- Unter Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen (**LoE 2a, Empfehlungsgrad A**)
- Zahnsanierung vor einer Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie, falls möglich (**LoE 2a, Empfehlungsgrad A**)
- Information der Patientinnen über ONJ-Risiko und Instruieren über Frühsymptome
- Bei hohem ONJ-Risiko Anwendung oraler Bisphosphonate
- Gute Zahnhygiene, nur mäßiger Alkoholkonsum sowie Nikotinverzicht
- Unter adjuvanter Bisphosphonattherapie ist das Risiko für ONJ gering (<1%)

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

ASORS Evaluation

<https://www.onkosupport.de/asors/content/e4126/e1743/e1861/e1862/e4628/LaufzettelAGSMOFarbefinal.pdf>

Adjuvante osteoprotektive Therapie zur Verbesserung der Prognose

		Oxford		
		LoE	GR	AGO
■	Clodronate (oral)			
■	Postmenopausale Patientinnen	1a	A	+
■	Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
■	Aminobisphosphonate (i.v. oder oral)			
■	Postmenopausale Patientinnen	1a	A	+
■	Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
■	Denosumab (6 x 120 mg/3–4w + 14 x 120 mg/3m)			
■	Postmenopausale Patientinnen Stadium II und III	1b	B	-
■	Denosumab (60 mg s.c. q6m)			
■	Postmenopausale Patientinnen unter AI-Therapie	1b	B	+/-

Dosierung adjuvanter Bisphosphonate zur Verbesserung des Überlebens

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Nicht-Aminobisphosphonate:**
 - Clodronat p.o. 1600 mg/d (Bonefos / Clodronsäure)
 - Clodronat p.o. 1040 mg/d (Ostac)
- **Aminobisphosphonate:**
 - Zoledronat i.v. 4 mg/6 m (Zometa / Zoledronsäure)
 - Ibandronat p.o. 50 mg/d (Bondronat / Ibandronsäure)
 - Pamidronat p.o. (in oraler Form in Deutschland nicht verfügbar)
 - Risedronat p.o. 35 mg/w (Actonel / Risedronsäure)
 - Alendronat p.o. 70 mg/w (Fosamax / Alendronsäure)
 - Optimale Dauer der adjuvanten BP-Gabe muss noch definiert werden (in den Studien Dauer der BP: 2–5 Jahre)

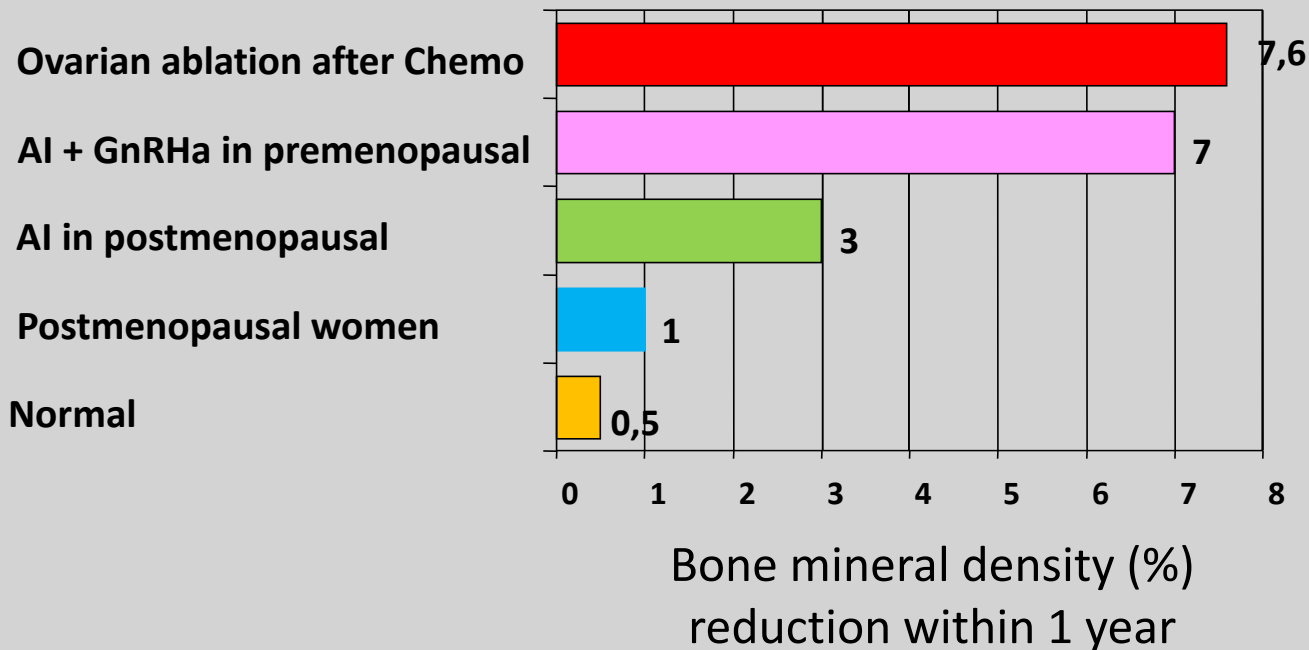
Zu den Aminobisphosphonaten gehören:

Zoledronsäure (65 %), orales Ibandronat (24%), orales Pamidronat (8%),
orales Risedronat (2%), orales Alendronat (1%) (Daten aus der EBCTCG-Metaanalyse)

Reduction in bone density of individual agents

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

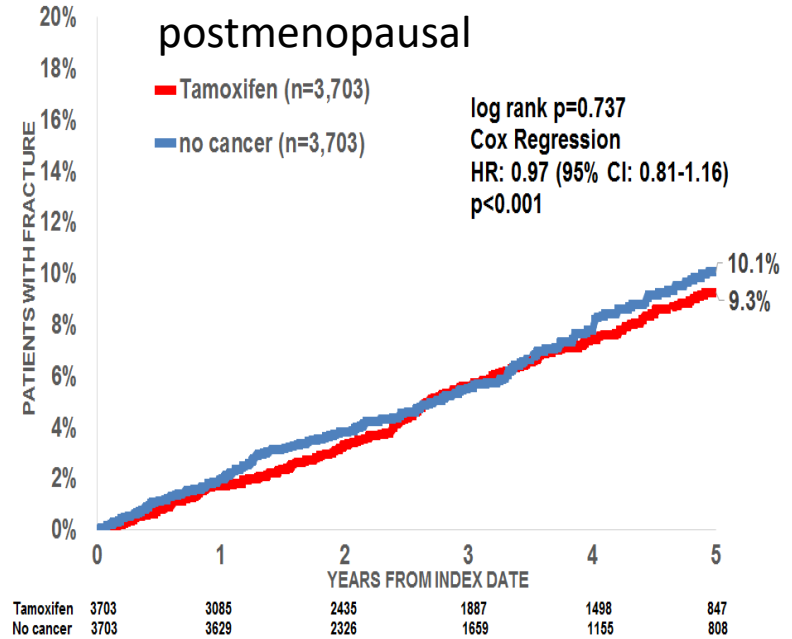
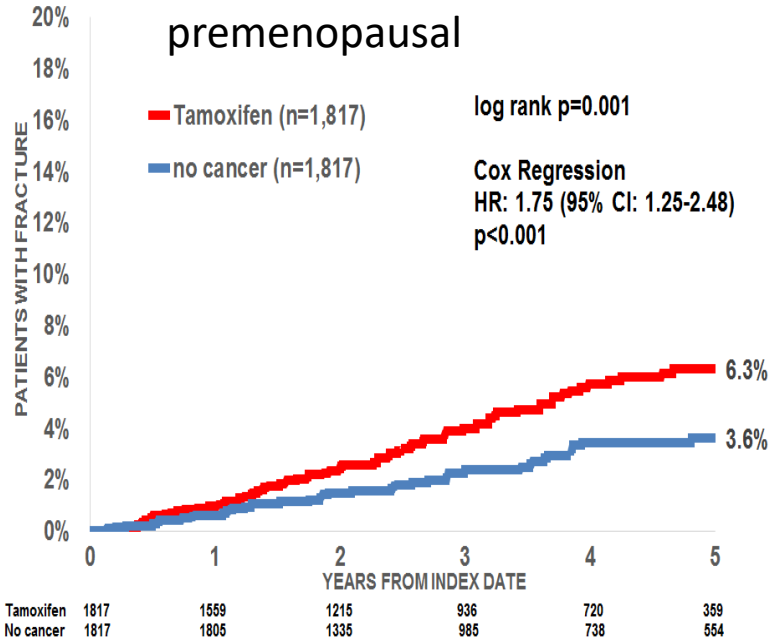


(1) Kanis JA Osteoporosis 22, 1997, (2) Gnant M SABCS 2004, (3) Shapiro CL, JCO 19:3305, 2001

Risk of osteoporosis and tamoxifen (fracture risk)

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D



Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Bisphosphonate			
■ Therapie	1b	B	++
■ Prävention (2–5 J.)	1b	A	+
■ nach Absetzen von Denosumab (zeitlich begrenzt)	3c	C	+
■ Denosumab			
■ Therapie	1b	B	++
■ Prävention (bis max. 3 J.)	1b	A	+/-
■ HRT	5	D	-
■ Klinisches Assessment des Osteoporoserisikos vor Therapie nach DVO S3 - Leitlinie			++
■ DXA-Scan vor endokriner Therapie und/oder bei vorzeitiger Menopause	5	D	+
■ Antiresorptive Therapie entsprechend DVO S3-Leitlinie			++
■ Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (DXA-Scan)	5	D	+

Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Weitere Empfehlungen (in Analogie zur DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose)*

- Sportl. / körperl. Aktivität
- Vermeidung von Immobilisation
- Kalzium (1.000–1.500 mg/d)**
- Vit. D3 (800–2.000 U/d oder 20.000 U/w)
- Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum
- Vermeidung eines BMI < 20 kg/m²
- Bisphosphonate nach Beendigung einer Denosumabtherapie (zeitlich begrenzt)
- Substanzen, die zur Therapie einer Osteoporose zugelassen sind (s. folgende Vorlage)

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	C	++
4	C	++
4	C	++
4	C	++
2b	B	++
3b	C	++
3c	C	+

* <http://www.dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien>

** bei eingeschränkter Aufnahme über die Nahrung (Gabe nur in Verbindung mit Vitamin D3)

Effect of Denosumab Discontinuation

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

FREEDOM / FREEDOM Extension Trial

N=1001, ≥ 2 dose of Denosumab or placebo, follow up ≤ 7 months after discontinuation treatment

Vertebral fracture rate per 100 participant year:

- 1.2 during denosumab therapy
- 7.1 after denosumab therapy
- 8.5 placebo

Non vertebral fracture rate per 100 participant year:

- 2.8 after denosumab vs. 3.8 placebo (n.s.)

Multiple vertebral fracture (% of all vertebral fractures):

60.7% after denosumab therapy vs. 38.7% placebo; $p=0.049$

Cummings SR et al. J Bone Miner Res 2017

Medikamentöse Therapie der Osteoporose

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- Alendronat 70 mg p.o./w*
- Denosumab 60 mg s.c./6m*
- Ibandronat 150 mg p.o./m*
- Ibandronat 3 mg i.v./3 m
- Parathormon (1-84) 100 µg s.c./d
- Raloxifen 60 mg p.o./d (nur Wirbelsäule)
- Risedronat 35 mg p.o./w*
- Strontiumranelat 2 g p.o./d**
- Teriparatid (1-34) 20 µg s.c./d
- Zoledronat 5 mg i.v./12 m*

Oxford

LoE GR AGO

1b	B	++
1b	B	++
1b	B	++
1b	B	++
1b	B	+
1b	B	+/-
1b	B	++
1b	B	+
1b	B	+
1b	B	++

* Wurde bei MaCa-Patientinnen mit Tumorthherapie assoziierter Osteoporose getestet

** Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte; nur bei postmenopausalen Patientinnen mit schwerer Osteoporose und hohem Frakturrisiko

https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/DVO%20Leitlinie_Kitteltaschenversion_16012020.pdf

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

TABELLE 4.2.: INDIKATION FÜR EINE MEDIKAMENTÖSE OSTEOPOROSE THERAPIE NACH RISIKOPROFIL in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochendichte und weiteren Risikofaktoren.¹

Lebensalter in Jahren		T-Score (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist für periphere Frakturen bei einem T-Score > -2,0 nicht sicher belegt.)				
Frau	Mann ²	-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

¹ Alternative Risikomodellierungen können bei Bedarf vergleichend zu Rate gezogen werden (siehe Langfassung).

² bei Verwendung eines männlichen Referenzkollektivs für die T-Scores

Therapieindikation auch schon bei um 1,0 höherem T-Score ^{3,4}, wenn:

- Glukokortikoide oral $\geq 2,5$ mg und < 7,5 mg Prednisolonäquivalent tgl. (außer bei rheumatoider Arthritis +0,5)
- Diabetes mellitus Typ 1
- ≥ 3 niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren im Einzelfall (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen)

mit freundlicher Genehmigung des DVO-Vorstands