

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Osteoonkologie und Knochengesundheit

Osteoonkologie und Knochengesundheit

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Versionen 2002–2022:**

Banys-Paluchowski / Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel / Fehm / Fersis / Friedrich/ Friedrichs / Hanf / Huober / Jackisch / Janni / Kolberg-Liedtke / Lux / Maas / Nitz / Oberhoff / Reimer / Schaller / Scharl / Schütz / Seegenschmiedt / Solbach / Solomayer / Souchon

- **Version 2023:**

Harbeck / Huober

Bisphosphonate beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	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 2023.1D

	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	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 2023.1D

- **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

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ 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	++
▪ q12w	2b	B	+/-
▪ 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	+
▪ q12w	1a	A	++
▪ Denosumab 120 mg s.c.			
▪ q4w	1a	A	++
▪ q12w	2b	B	+/-
▪ Andere Dosierungen oder Schemata, wie z. B. aus den Studien zur adjuvanten Situation oder Osteoporosetherapie	5	D	--
▪ Geplanter sequentieller Einsatz von verschiedenen Substanzen	2b	B	+/-



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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Ossäre Metastasen Radionuklidtherapie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **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 2023.1D

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 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Operation zur Dekompression, Reduktion der Tumormasse und Stabilisierung (< 24 h) sowie Bestrahlung der Wirbelsäule 	2b	C	++
<ul style="list-style-type: none"> Bestrahlung der Wirbelsäule (< 24 h) <ul style="list-style-type: none"> Bestrahlungsregime (1 x 8-10 Gy vs. mehrere Fraktionen) in Abhängigkeit von der Gesamtprognose, Allgemeinzustand und Präferenz der Patientin 	3b	C	++
<ul style="list-style-type: none"> Sofortiger Therapiebeginn 	1c	D	++
<ul style="list-style-type: none"> Steroide (Beginn bei ersten Symptomen) 	2a	C	+

In klinischen Studien wurden Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten eingeschlossen!

Knochenmetastasen: Operationstechniken

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)**

Knochenmetastasen: Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Knochenmetastasen

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

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Mit Frakturrisiko	1a	B	++
Mit Funktionseinschränkung	1a	B	++
Mit Schmerzen	1a	B	++
einmalige RT = fraktionierte RT	2a	B	++
Mit neuropathischem Schmerz	1b	B	++
Asymptomatische isolierte Metastasen	5	D	+/-
Reduktion der Strahlentherapie induzierten Schmerz- zunahme mit Dexamethason	1b	B	+
Strahlentherapie mit Hyperthermie	2b	B	+/-

Nur wenige Studien mit Mammakarzinompatientinnen!

Knochenmetastasen: Schmerztherapie nach Vorbestrahlung

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Rekurrenter Knochenschmerz in vorbestrahlten Arealen des Skeletts

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Einmalige RT *	3b	C	++
▪ Fraktionierte RT *	3b	C	++
▪ Radionuklidtherapie	2b	B	+
▪ 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 2023.1D

	<u>LoE</u>
▪ 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 2023.1D

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	+	+	

Empfehlungen für die Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

Oxford LoE: 2a

GR: A

AGO: ++

- **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 %)**

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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



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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Clodronate (oral) <ul style="list-style-type: none"> Postmenopausale Patientinnen Prämenopausale Patientinnen 	1a	A	+
	1a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Aminobisphosphonate (i.v. oder oral) <ul style="list-style-type: none"> Postmenopausale Patientinnen Prämenopausale Patientinnen 	1a	A	+
	1a	B	+/-
<ul style="list-style-type: none"> Denosumab (6 x 120 mg/3–4w + 14 x 120 mg/3m) <ul style="list-style-type: none"> Postmenopausale Patientinnen Stadium II und III 	1b	B	-
<ul style="list-style-type: none"> Denosumab (60 mg s.c. q6m) <ul style="list-style-type: none"> 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 2023.1D

- **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)**

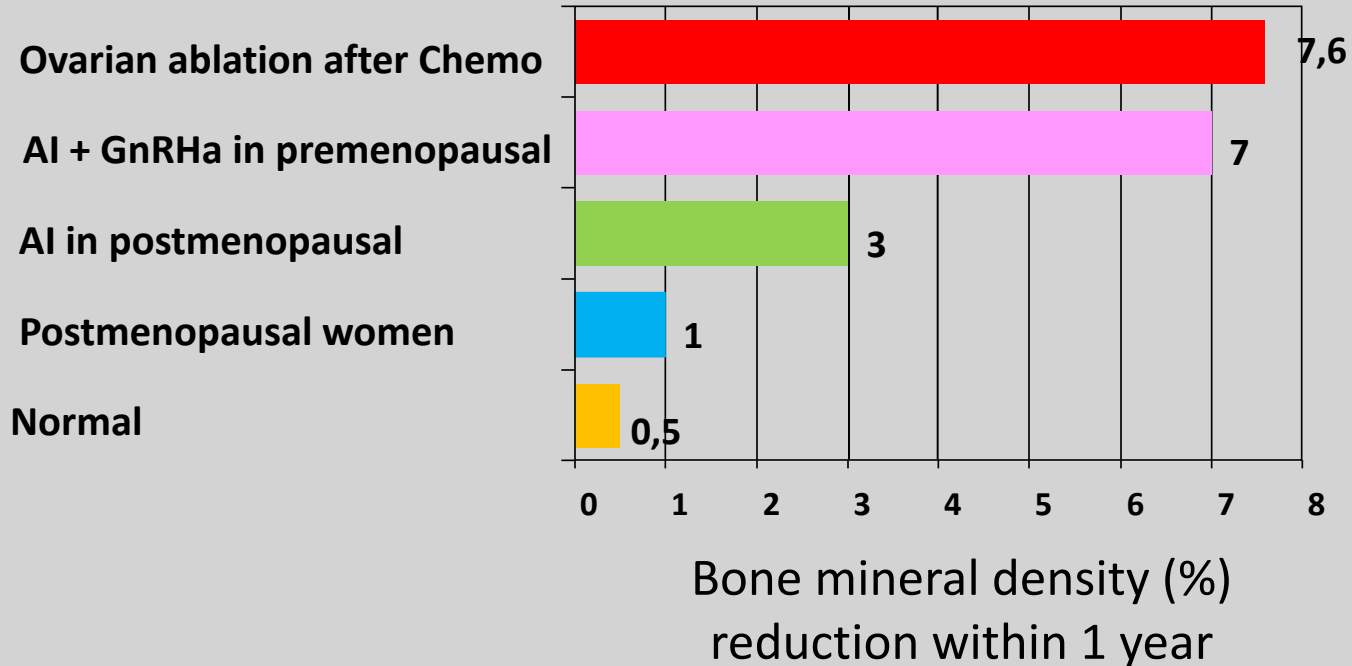
Zu den Aminobisphosphonaten gehören:

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 2023.1D

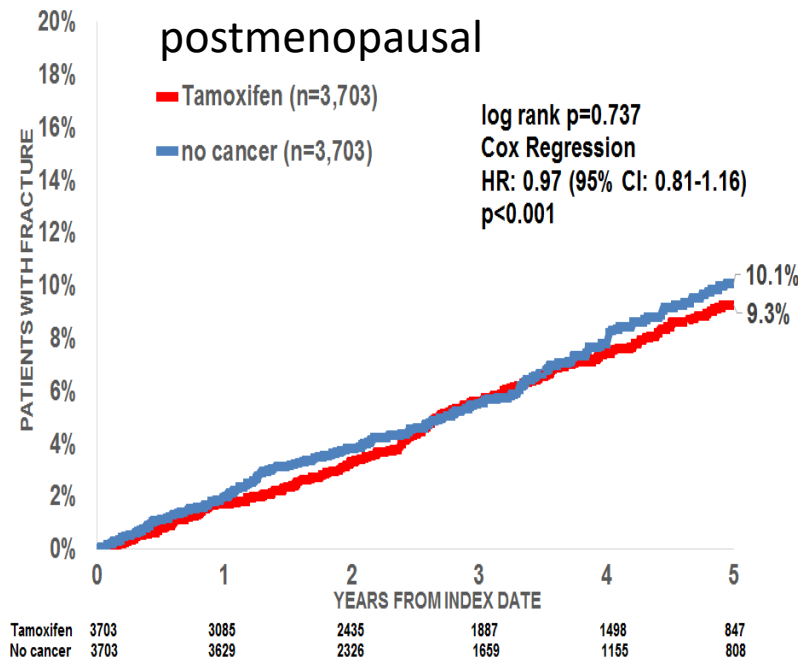
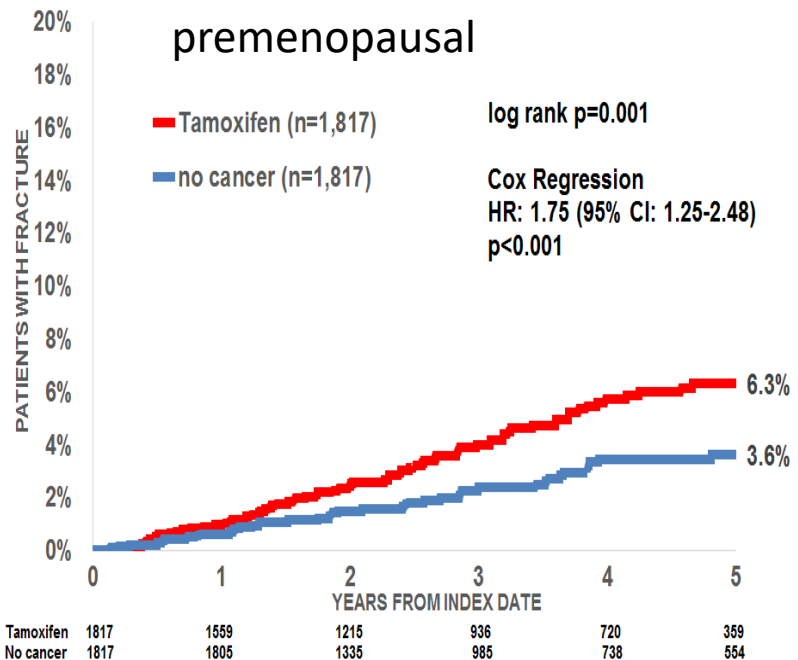


(1) Kanis JA Osteoporosis 22, 1997, (2) Gnant M SABCS 2004, (3) Shapiro CL, JCO 19:3305, 2001

Risk of Osteoporosis and Tamoxifen (Fracture Risk)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D



Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

Oxford

LoE GR AGO

	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie ▪ Prävention (2–5 J.) ▪ nach Absetzen von Denosumab (zeitlich begrenzt für 1-2 Jahre) 	1b	B	++
	1b	A	+
	3c	C	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Denosumab <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie ▪ Prävention (bis max. 3 J.) 	1b	B	++
	1b	A	+/-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HRT 	5	D	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinisches Assessment des Osteoporoserisikos vor Therapie nach DVO S3-Leitlinie 			++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DXA-Scan vor endokriner Therapie und / oder bei vorzeitiger Menopause 	5	D	+
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiresorptive Therapie entsprechend DVO S3-Leitlinie 			++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (DXA-Scan) 	5	D	+

Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

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

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Sportl. / körperl. Aktivität	4	C	++
▪ Vermeidung von Immobilisation	4	C	++
▪ Kalzium (1.000–1.500 mg/d)**	4	C	++
▪ Vit. D3 (800–2.000 U/d oder 20.000 U/w)	4	C	++
▪ Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum	2b	B	++
▪ Vermeidung eines BMI < 20 kg/m ²	3b	C	++
▪ Bisphosphonate nach Beendigung einer Denosumabtherapie (zeitlich begrenzt für 1-2 Jahre)	3c	C	+
▪ Substanzen, die zur Therapie einer Osteoporose zugelassen sind (s. folgende Vorlage)			

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

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

Effect of Denosumab Discontinuation

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

Medikamentöse Therapie der Osteoporose

Oxford

	LoE	GR	AGO
▪ Alendronat 70 mg p.o./w*	1b	B	++
▪ Zoledronat 5 mg i.v./12 m*	1b	B	++
▪ Ibandronat 150 mg p.o./m*	1b	B	++
▪ Ibandronat 3 mg i.v./3 m	1b	B	++
▪ Risedronat 35 mg p.o./w*	1b	B	++
▪ Denosumab 60 mg s.c./6m*	1b	B	++
▪ Raloxifen 60 mg p.o./d (nur Wirbelsäule)	1b	B	+/-
▪ Parathormon (1-84) 100 µg s.c./d	1b	B	+
▪ Strontiumranelat 2 g p.o./d**	1b	B	+
▪ Teriparatid (1-34) 20 µg s.c./d	1b	B	+
▪ Romosozumab 210mg s.c./m über 12 Monate***	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

*** Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und CVI ; nur bei postmenopausalen Pat. mit schwerer Osteoporose und hohem Frakturrisiko



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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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