

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Osteoonkologie und Knochengesundheit

Osteoonkologie und Knochengesundheit

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Versionen 2002–2017:**
**Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel / Fehm /
Fersis / Friedrich/ Friedrichs / Hanf / Huober /
Jackisch / Janni / Liedtke / Lux / Maas / Nitz / Oberhoff /
Schaller / Scharl / Schütz / Seegenschmiedt /
Solomayer / Souchon**
- **Version 2018:**
Fehm / Solomayer

Bisphosphonate beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Hyperkalzämie**
- **Reduktion skelettaler Komplikationen**
- **Reduktion von Knochenschmerzen**
- **Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen**
- **Therapie nach ossärer Progression**
- **Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle**
- **Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
5	D	++
5	D	-
5	D	-

Denosumab beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Reduktion der Hyperkalzämie**
- **Reduktion skelettaler Komplikationen**
- **Reduktion von Knochenschmerzen**
- **Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen**
- **Therapie nach ossärer Progression**
 - Progression unter Bisphosphonaten
- **Bestimmung von Knochenresorptionsmarkern zur Therapiekontrolle**
- **Alleinige Therapie zur Analgesie bei Knochenschmerzen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
1b	A	++
5	D	+
4	C	+/-
5	D	-
5	D	-

Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **¹CALGB 70604 trial: n= 1822 patients with metastatic breast cancer, metastatic prostate cancer, or multiple myeloma, 795 completed the study**

SRE after 2 yrs:

29.5 % zoledronic acid every 4 weeks
28.6 % zoledronic acid every 12 weeks

- **² Optimze-2-trial: n=460 with metastatic breast cancer**

SRE after 1 year³:

22,0% zoledronic acid every 4 weeks
23,2% zoledronic acid every 12 weeks

¹Himmelstein et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA 317(1):48-58. 2017

² Horobagyi GN et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 3(7):906-912, 2017

³Patients eligible for this trial had prior exposure to zoledronate or pamidronate for approx. 1 year or more

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 2018.1D

- Clodronat p.o. 1600 mg täglich
- Clodronat i.v. 1500 mg q3w / q4w
- Pamidronat i.v. 90 mg q3w / q4w
- 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
- Denosumab 120 mg s.c. q12w
- Andere Dosierungen oder Schemata, wie z.B. aus den Studien zur adjuvanten Situation oder Osteoporosetherapie

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	++
1a	A	+
1a	A	++
1a	A	++
4	C	-
5	D	--

Ossäre Metastasen Radionuklidtherapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Tumorprogression nach Ausschöpfung der Standardtherapie multipler / disseminierter Skelettmetastasen und intolerabler Knochenschmerzen**

- ¹⁸⁶Rhenium-hydroxyethyliden-diphosphonat
- ¹⁵³Samarium
- ⁸⁹Strontium
- ²²³Radium
- ¹⁷⁷Lu-EDTMP

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	1b	B	+
	2b	B	+
	1b	B	+
	1b	B	+
	1b	B	+
	1b	B	+

Cave: Gefahr der Myelosuppression und Panzytopenie

Knochenmetastasen in der Wirbelsäule

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

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 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Operation zur Dekompression, Reduktion der Tumormasse und Stabilisierung (< 24 h) sowie Bestrahlung der Wirbelsäule (RT) 	2b	C	++
<ul style="list-style-type: none"> Bestrahlung der WS (< 24 h) +/- Steroide 	3b	C	++
<ul style="list-style-type: none"> Sofortiger Therapiebeginn 	1c	D	++

Patienten in Studien mit unterschiedlichen Tumorentitäten!

Knochenmetastasen: Operationstechniken

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

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)**

Knochenmetastasen: Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

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

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Rekurrenter Knochenschmerz in vorbestrahlten Arealen des Skeletts

- Einmalige RT *
- Fraktionierte RT *
- Radionuklidtherapie
- MR-gesteuerter hochfokussierter Ultraschall
- Radiofrequenzablation
- Kryoablation

Oxford		
LoE	GR	AGO

3b	C	++
3b	C	+
3b	C	+
1b	B	+
4	C	+
4	C	+

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

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	<u>LoE</u>
▪ Nierenfunktionsstörungen durch i.v. Amino-Bisphosphonat	1b
▪ Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter i.v. BPs und Denosumab (1,3% / 1,8%)	1b
▪ Assoziation mit (parallelem) Einsatz von antiangiogenetische Therapien	3b
▪ Ausgeprägte Fälle mit Hypokalzämie (Dmab > BP)	1b
▪ Akut-Phase-Reaktion (i.v. Amino-BPs und Denosumab) 10–30 %	1b
▪ Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BPs) 2–10 %	1b
▪ Atypische Femurfrakturen (absolutes Risiko: 11/10.0000 Personenjahre mit BP-Einnahme)	2b
▪ Sehr selten: Uveitis / Scleritis bei Bisphosphonaten	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 2018.1D

Drug	Akute Phase Reaktio n	Nieren tox.	Obere GI-NW	Diarrhoe	Kiefer- osteo nekr.	
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.
Pamidronate 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	0	+	+	

Cave Hypocalciämie unter antiresorptiver Therapie bei
ossären Metastasen !

Empfehlungen für die Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Oxford LoE: 4

GR: C

AGO: +

- Unter Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen (LoE 2b)
- Zahnsanierung vor einer Bisphosphonat- bzw. Denosumabtherapie, falls möglich (LoE 2b)
- 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 Kieferosteonekrosen gering

Adjuvante osteoprotektive Therapie zur Verbesserung des Überlebens

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Clodronate (oral)**
 - Postmenopausale Patientinnen
 - Prämenopausale Patientinnen
- **Aminobisphosphonate (iv oder oral)**
 - Postmenopausale Patientinnen
 - Prämenopausale Patientinnen
- **Denosumab (60 mg s.c. q6mo)**
 - Postmenopausale Patientinnen

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	+
1a	B	+/-
1a	A	+
1a	B	+/-
1b ^a	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 2018.1D

- **Nicht-Aminobisphosphonate:**
- **Clodronat p.o. 1600 mg/d (Bonafos / 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 D 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)

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 2018.1D

■ Bisphosphonate

- Therapie
- Prävention

■ Denosumab

- Therapie
- Prävention

■ HRT

■ Klinisches Assessment des Osteoporoserisikos vor Therapie

■ DXA-Scan vor Therapie mit AI oder bei vorzeitiger Menopause

■ Antiresorptive Therapie bei reduzierter Knochendichte

■ Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (DXA-Scan)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	1b	B	++
	1b	A	+
	1b	B	++
	1b	A	+
	5	D	-
	5	D	++
	5	D	+
	5	D	++
	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)	4	C	++
■ Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum	2b	B	++
■ Vermeidung eines BMI < 20 kg/m ²	3b	C	++
■ Antiresorptive Therapie nach Beendigung einer Denosumabtherapie	4	C	+/-
■ Substanzen, die zur Therapie einer Osteoporose zugelassen sind (s. folgende Vorlage)			

* http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2014; Überarbeitung 2018 erwartet

** 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 2018.1D

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; $p=0.049$**

Medikamentöse Therapie der Osteoporose

Oxford

	LoE	GR	AGO
■ Alendronat 70 mg po/w*	1b	B	++
■ Denosumab 60 mg sc/6m*	1b	B	++
■ Ibandronat 150 mg po/m*	1b	B	++
■ Ibandronat 3 mg iv/3 m	1b	B	++
■ PTH (1-84) 100 µg sc/d	1b	B	+
■ Raloxifen 60 mg po/d (nur Wirbelsäule)	1b	B	+/-
■ Risedronat 35 mg po/w*	1b	B	++
■ Strontiumranelat 2 g po/d**	1b	B	+
■ Teriparatid (1-34) 20 µg sc/d	1b	B	+
■ Zoledronat 5 mg iv/12 m*	1b	B	++

* Wurde bei MammaCa-Patientinnen mit Tumorthherapie assoziierter Osteoporose getestet

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



<http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kitteltaschenversion%2015.12.2014.pdf>

Aktuell in Überarbeitung

TABELLE 4.2.: INDIKATION FÜR EINE MEDIKAMENTÖSE OSTEOPOROSETHERAPIE 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 ≥ 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, Überarbeitung 2018 erwartet

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**