

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Osteoonkologie und Knochengesundheit

Osteoonkologie und Knochengesundheit

- **Versionen 2002–2018:**

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

- **Version 2019:**

Diel / Kolberg-Liedtke

Bisphosphonate beim metastasierten Mammakarzinom

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

- **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 2019.1D

- **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 2019.1D

- **¹ CALGB 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

¹ Himmelstein 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

³ Patients 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

- 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 2019.1D

- **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	+

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 2019.1D

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 2019.1D

	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	++

Knochenmetastasen: Operationstechniken

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

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 2019.1D

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
	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 2019.1D

	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	+

Rekurrenter Knochenschmerz in vorbestrahlten Arealen des Skeletts

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

* 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 (Db)

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

	<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 2019.1D

Drug	Akute Phase Reaktion	Nieren tox.	Obere GI-NW	Diarrhoe	Kiefer- oste- 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.						Aminobisph.
q4w oder q12w	+	+	0	0	+	
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)

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 der Prognose

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

	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 (iv 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 ^a	B	+/-

Dosierung adjuvanter Bisphosphonate zur Verbesserung des Überlebens

- **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 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)**

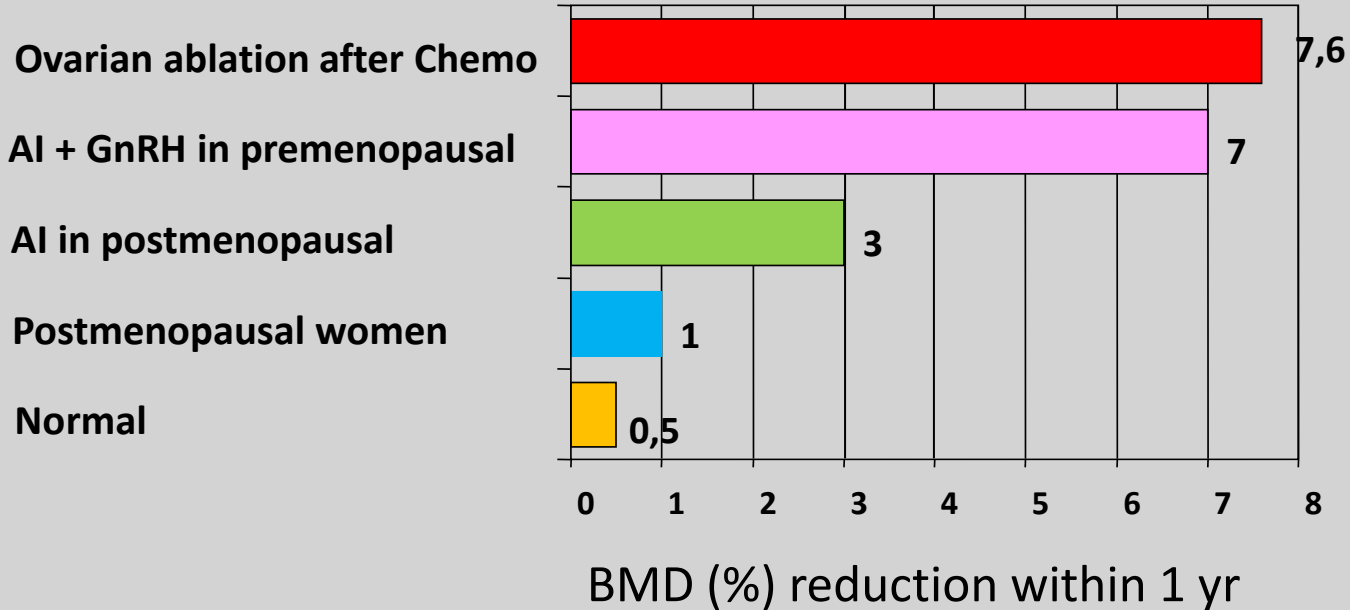
Zu den Aminobisphosphonaten gehören:

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

Reduction in bone density of individual agents

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

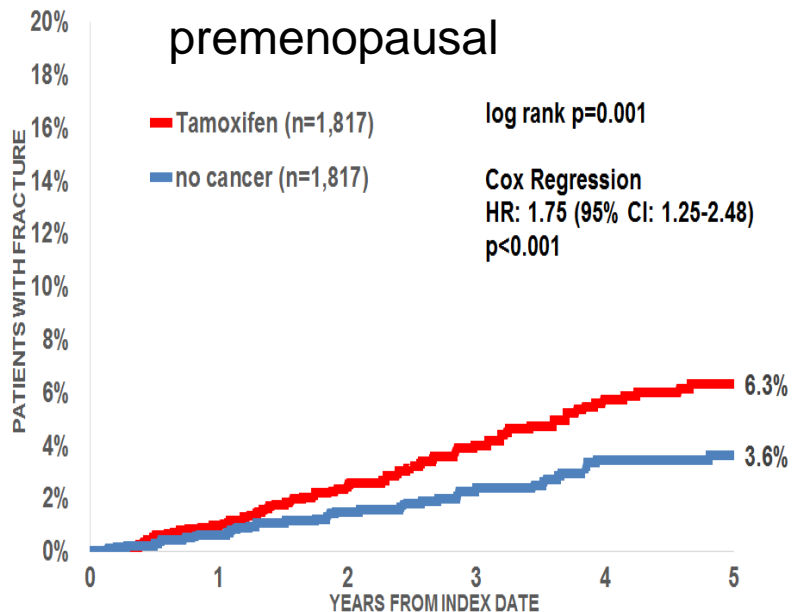


(1) Kanis JA Osteoporosis 22, 1997, (2) Gnant M SABCS 2004, (3) Shapiro CL, JCO 19:3305, 2001

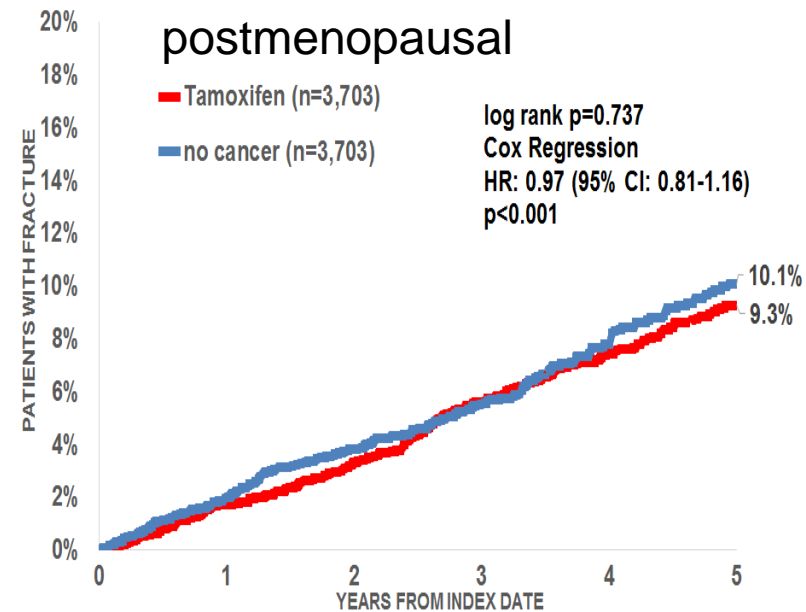
Risk of osteoporosis and tamoxifen (fracture risk)

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D



	0	1	2	3	4	5
Tamoxifen	1817	1559	1215	936	720	359
No cancer	1817	1805	1335	985	738	554



	0	1	2	3	4	5
Tamoxifen	3703	3085	2435	1887	1498	847
No cancer	3703	3629	2326	1659	1155	808

Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

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

- **Bisphosphonate**
 - Therapie
 - Prävention
- **Denosumab**
 - Therapie
 - Prävention
- **HRT**
- **Klinisches Assessment des Osteoporoserisikos vor Therapie**
- **DXA-Scan vor endokriner Therapie und/oder bei vorzeitiger Menopause**
- **Antiresorptive Therapie bei reduzierter Knochendichte**
- **Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (DXA-Scan)**

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

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Therapie und Prävention des Tumorthherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

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
- Antiresorptive Therapie nach Beendigung einer Denosumabtherapie
- 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	++
4	C	+/-

* 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 2019.1D

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 2019.1D

	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

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 $\geq 2,5$ 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, Überarbeitung 2018 erwartet



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

Guidelines Breast
Version 2019.1D