

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

Osteoonkologie und Knochengesundheit

Osteoonkologie und Knochengesundheit

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

- **Versions 2002-2014:**
**Bischoff / Böhme / Brunnert / Dall / Diel /
Fehm / Fersis / Friedrich/ Friedrichs /
Huober / Jackisch / Janni / Lux / Maas /
Nitz / Oberhoff / Schaller / Scharl / Schütz
/ Seegenschmiedt / Solomayer / Souchon**
- **Version 2015:**
Fehm / Hanf

Bisphosphonate beim Mammakarzinom

Oxford / AGO
LoE / GR

- | | | | |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ Hyperkalzämie | 1a | A | ++ |
| ➤ Reduktion skelettaler Komplikationen | 1a | A | ++ |
| ➤ Reduktion von Knochenschmerzen | 1a | A | ++ |
| ➤ Therapie nach ossärer Progression | 5 | D | ++ |
| ➤ In Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie | 2b | C | +/- |
| ➤ Prävention von Knochenmetastasen / Überlebensvorteil | | | |
| ➤ Adjuvant bei postmenopausalen Patientinnen | 1a | A | + |
| ➤ Bei fortgeschrittener Erkrankung | 2b | C | +/- |
| ➤ Prävention von MammaCa durch orale BPs | 2b | C | +/- |
| (bei Frauen unter BP-Therapie mit niedriger Knochendichte) | | | |

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

Denosumab beim Mammakarzinom

Oxford / AGO LoE / GR

- | | | | |
|---|-----------|----------|------------|
| ➤ Reduktion der Hyperkalzämie | 1a | A | ++ |
| ➤ Reduktion skelettaler 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 | +/- |

Bisphosphonate und Denosumab für die Therapie von Knochenmetastasen

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ 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	++
➤ 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	++
➤ Zoledronat i.v. 4 mg q12w*	1b ^a	B	+
➤ Denosumab 120 mg s.c. q4w	1a	A	++
➤ Andere Dosierungen oder Schemata, wie z.B. aus den Studien zur adjuvanten Situation oder Osteoporosetherapie	5	D	--

* für Patientinnen, die bereits 1 Jahr oder länger Zoledronat 4mg q4w erhalten haben

Ossäre Metastasen Radionuklidtherapie

Oxford / AGO
LoE / GR

- **Tumorprogression nach Ausschöpfung der Standardtherapie multipler / disseminierter Skelettm metastasen und intolerabler Knochenschmerzen** **1b B +**
- **¹⁸⁶Rhenium-hydroxyethyliden-diphosphonat** **2b B +**
- **¹⁵³Samarium** **1b B +**
- **⁸⁹Strontium** **1b B +**
- **²²³Radium** **1b B +**

Cave: Gefahr der Myelosuppression und Panzytopenie

Knochenmetastasen in der Wirbelsäule

Operationsindikationen

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

Oxford / AGO
LoE / GR

- **Operation zur Dekompression, Reduktion der Tumormasse und Stabilisierung (< 24 h) sowie Bestrahlung der Wirbelsäule (RT)** **2b C ++**
- **Bestrahlung der WS (< 24 h) +/- Steroide** **3b C ++**
- **Sofortiger Therapiebeginn** **1c D ++**

Patienten in Studien mit unterschiedlichen Tumorentitäten!

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)**

***Studienteilnahme empfohlen**

Knochenmetastasen: Strahlentherapie

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

Knochenmetastasen

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ 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	+/-

Nur wenige Studien mit Mammakarzinompatientinnen!

Knochenmetastasen

Schmerztherapie nach Vorbestrahlung

Oxford / AGO
LoE / GR

Rekurrenter Knochenschmerz in vorbestrahlten Arealen des Skeletts

➤ Einmalige RT *	3b	C	++
➤ Fraktionierte RT *	3b	C	+
➤ Radionuklidtherapie	3b	C	+
➤ MR-gesteuerter hochfokussierter Ultraschall	1b	B	+

* 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 2015.1D

	Oxford LoE
➤ Nierenfunktionsstörungen durch i.v. Amino-Bisphosphonate	1b
➤ Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter i.v. BPs und Denosumab (1,3%/1,8%)	1b
➤ Assoziation mit (parallelem) Einsatz von anti-angiogenetischen 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 pro 10.000 Personenjahre mit BP-Einnahme)	2b

Bei adjuvanter Bisphosphonattherapie wurden außer Akut-Phase-Reaktionen keine gravierenden Nebenwirkungen gesehen

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 Bisphosphonattherapie zur Verbesserung des Überlebens



Oxford / AGO
LoE / GR

Clodronate (oral)

Postmenopausale Patientinnen
Prämenopausale Patientinnen

1a A +
1a B +/-

Aminobisphosphonate (iv oder oral)

Postmenopausale Patientinnen
Prämenopausale Patientinnen

1a A +
1a B +/-

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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 Residronat (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 2015.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Bisphosphonate			
➤ Therapie	1b	B	++
➤ Prävention	1b	A	+
RANK-Ligand Antikörper			
➤ Therapie	1b	B	++
➤ Prävention	1b	A	+
➤ HRT	5	D	-
➤ Regelmäßige Bestimmung der Knochendichte (Messintervalle entsprechend vorheriger T-Wert)	2b	B	+

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 2015.1D

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

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Sportl. / körperl. Aktivität	4	C	++
➤ Vermeidung von Immobilisation	4	C	++
➤ Kalzium (1000–1.500 mg/d)**	4	C	++
➤ Vit. D3 (800–2000 U/d)	4	C	++
➤ Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum	2b	B	++
➤ Vermeidung eines BMI < 20 kg/m ²	3b	C	++
➤ Substanzen, die zur Therapie einer Osteoporose zugelassen sind (s. folgende Vorlage)			

*http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2014

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

Medikamentöse Therapie der Osteoporose

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ 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	++

* wurden bei MammaCa-Patientinnen mit Tumortherapie 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)