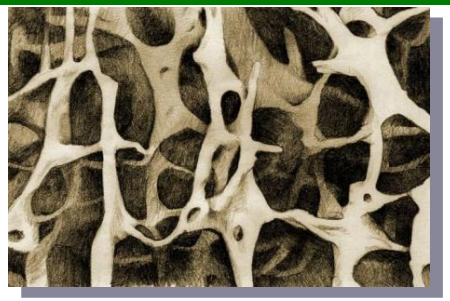
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2015.1D

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome



Leitlinienempfehlung zur Osteoonkologie – die Rolle der Bisphosphonate und Co

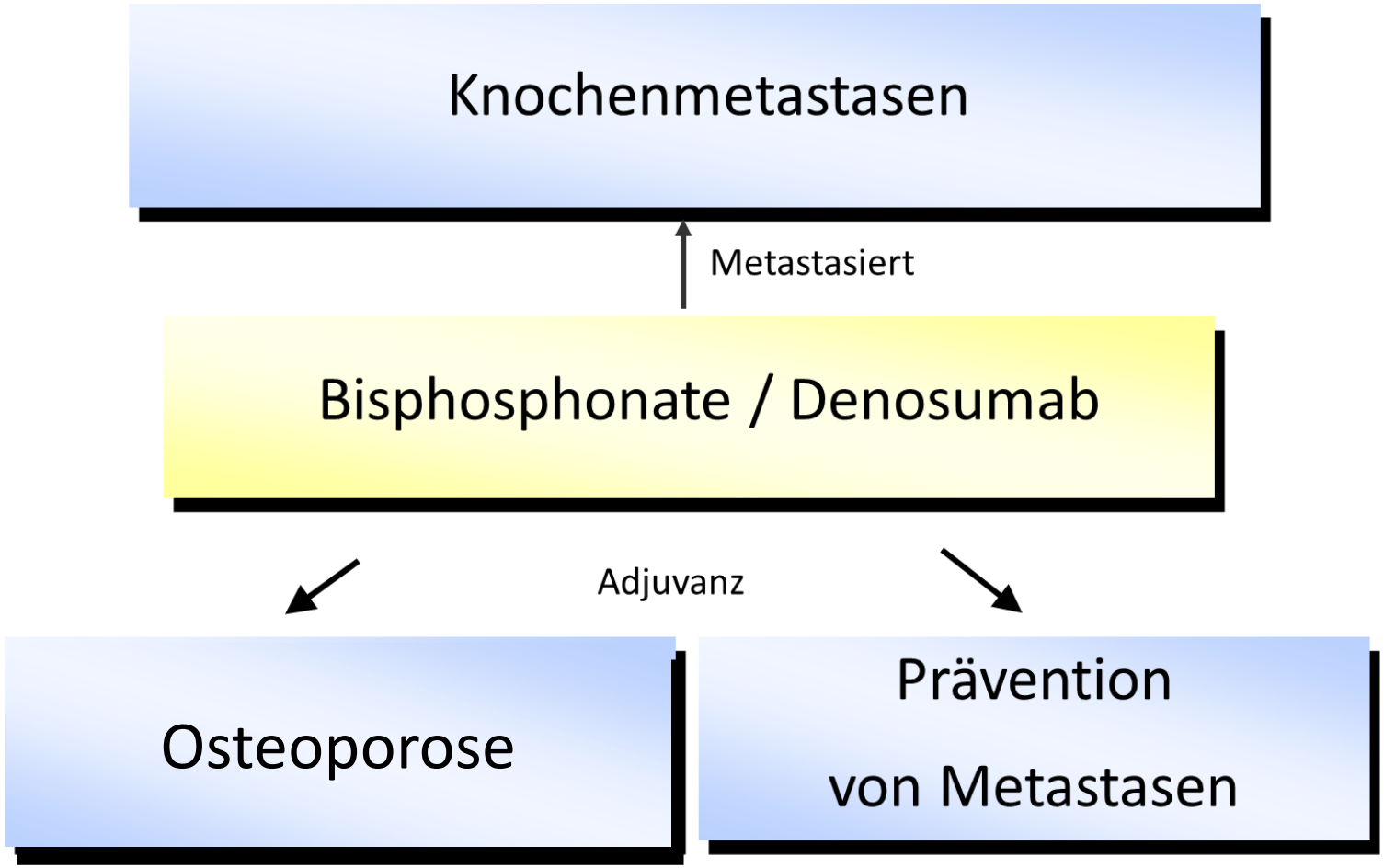
Prof. Dr. Tanja Fehm
Universitätsfrauenklinik Düsseldorf

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

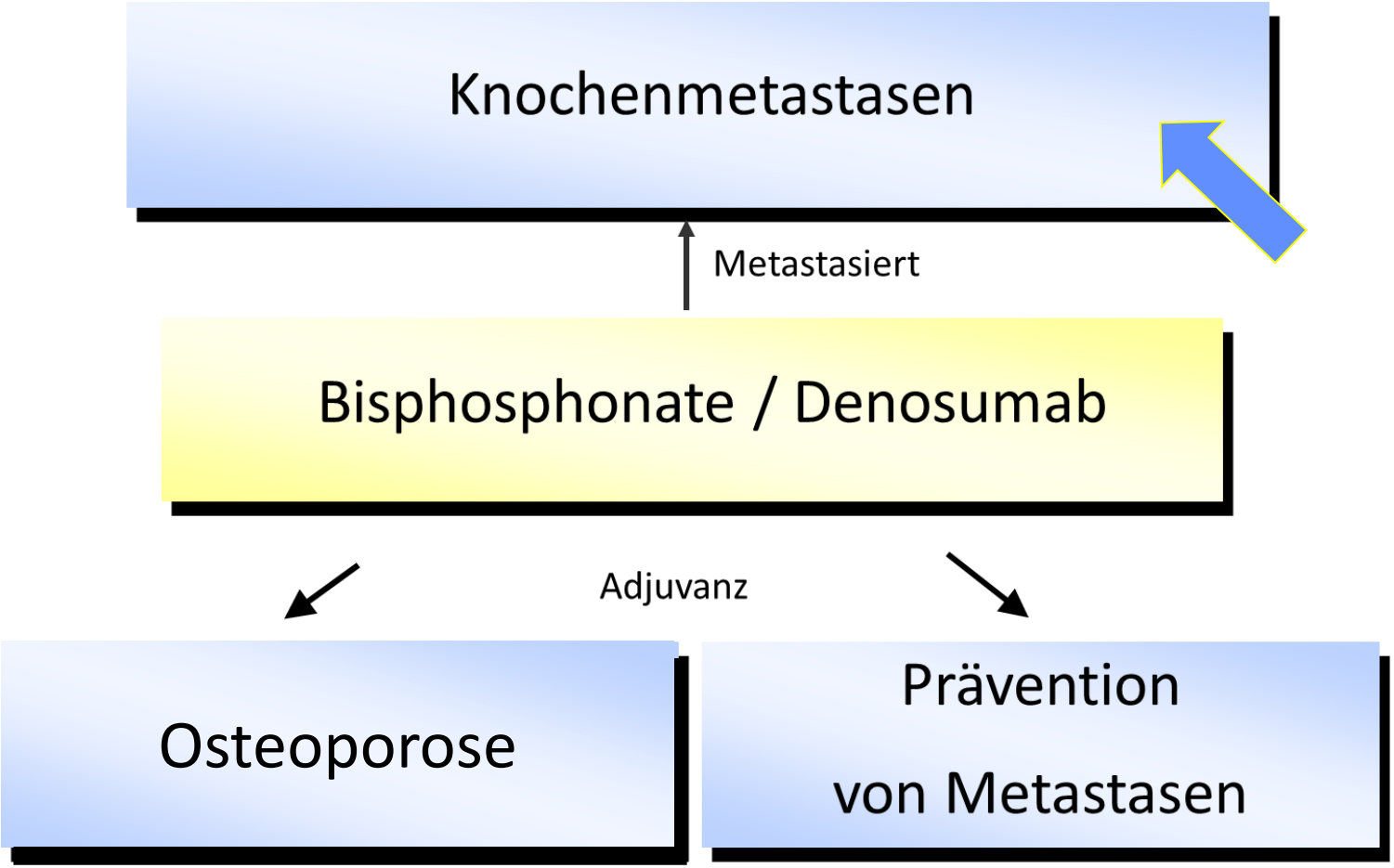
Osteoonkologie und Knochengesundheit



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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

Osteoonkologie und Knochengesundheit



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Bisphosphonate & Denosumab beim metastasierten Brustkrebs

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

Bisphosphonate beim metastasiertem Mammakarzinom

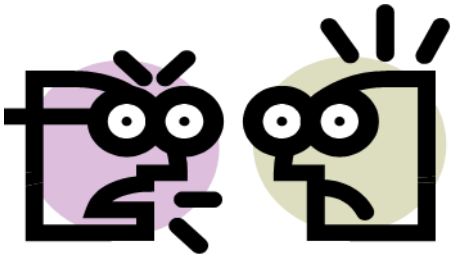
- Hyperkalzämie
- Reduktion skelettaler Komplikation
- Reduktion von Knochenschmerzen
- Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen
- Therapie nach ossärer Progression

Denosumab beim metastasierten 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	+/-

Beide Substanzen haben die selbe Wirkung. Sie reduzieren
- Schmerz
- Komplikationen (Brüche, Strahlentherapie)
- Hyperkalziämie („zuviel Kalzium im Blut)

Bisphosphonate oder Denosumab?



Denosumab im Vergleich zu Zoledronat
Metastasiertes Mammakarzinom

Einschlußkriterien

- Ossär met. Mammakarzinom

Ausschlußkriterien

- Bisphosphonate

Denosumab 120 mg **SC** +

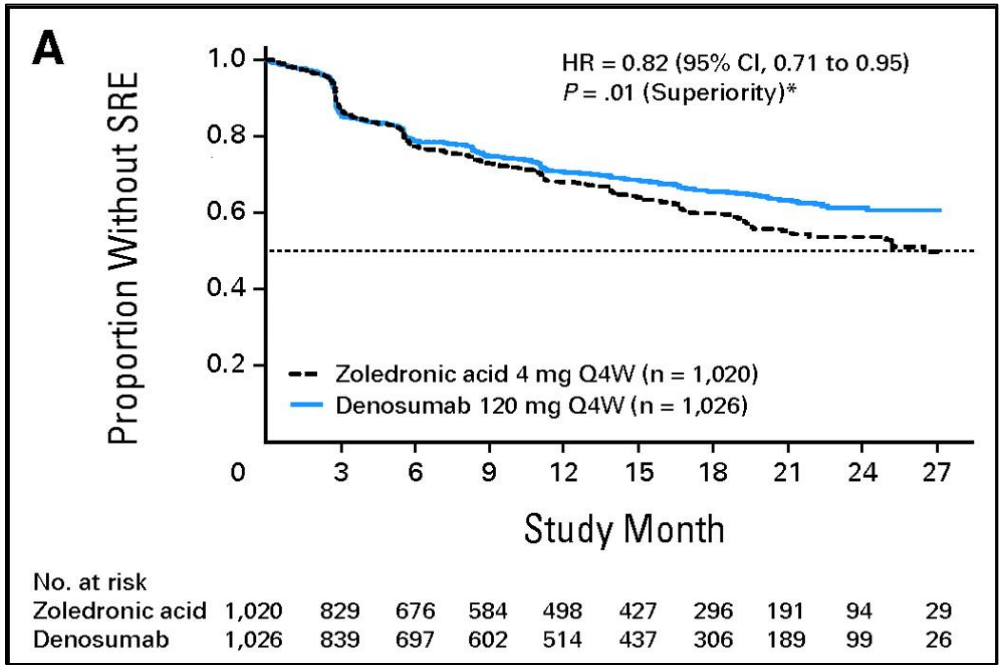
Supplemental Calcium and Vitamin D

Zoledronic acid 4 mg **IV*** +

Stopeck A T et al. JCO 2010;28:5132-5139

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

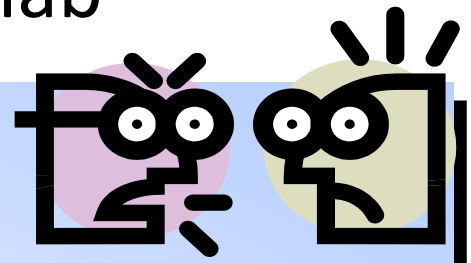
Dauer bis zum Eintreten von knochenassoziierten Komplikationen ist mit Denosumab länger



Kein Unterschied im Überleben

Stopeck A T et al. JCO 2010;28:5132-5139

Bisphosphonate oder Denosumab



Bisphosphonate:

- Alle, die bereits Bisphosphonate erhalten
- Neueinstellungen bei Wunsch nach venöser Gabe

Densoumab:

- Bei Nierenerkrankungen
- Bei Progress unter Bisphosphonate
- Neueinstellungen bei Wunsch nach subkutan Gabe

Amerikanische Richtlinien

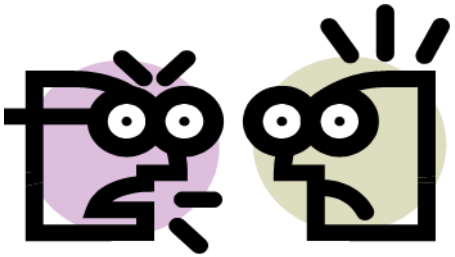
- Kein Unterschied, beide können eingesetzt werden

Grawlow et al. J Clin Oncol 2011
Von Poznak et al. J Clin Oncol 2011

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

Können die Abstände zwischen den 3 bzw. 4 wöchentlichen Gaben (Bisphosphonate / Denosumab) verlängert werden?



Phase III: OPTIMIZE-Studie

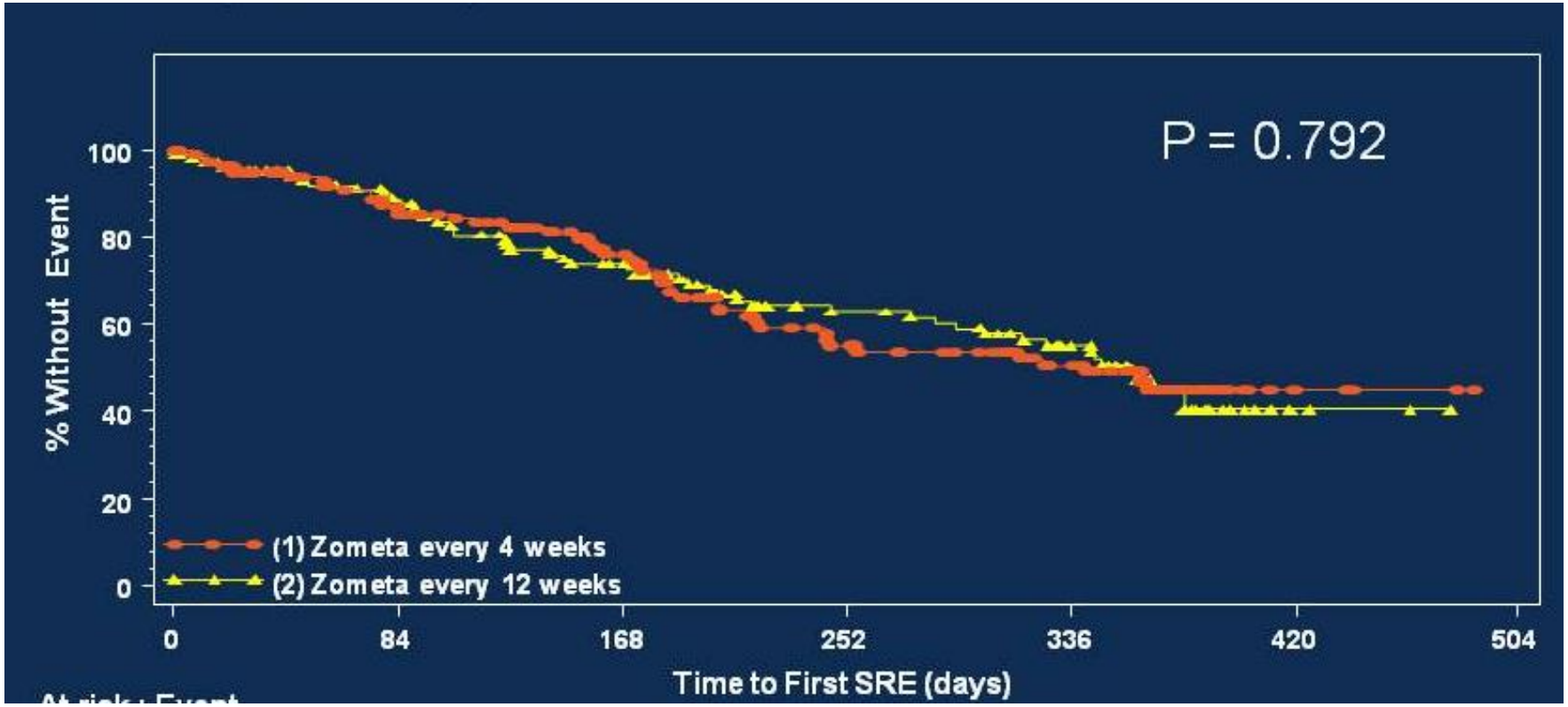
N=1310
Ossär met. MaCA
Bereits 1 Jahr
Bisphosphonate

→ Zoledronsäure 4 mg q3w
N= 655

→ Zoledronsäure 4 mg q12w
N= 655

Endpunkt: Skelett-assoziierte Events / Dauer 52 Wochen

Kein Unterschied zwischen alle 4 Wochen und alle 3 Monate



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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

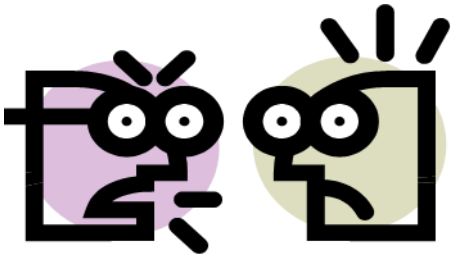
Bisphosphonate und Denosumab für die Therapie von Knochenmetastasen

	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	++
Zoledronate i.v. 4 mg q12w* (alle 3 Monate)	1a	A	+
Denosumab 120 mg s.c. q4w	1a	A	++
Denosumab 120 mg s.c. q 12w (alle 3 Mo)	4	C	-

www.ago-online.de

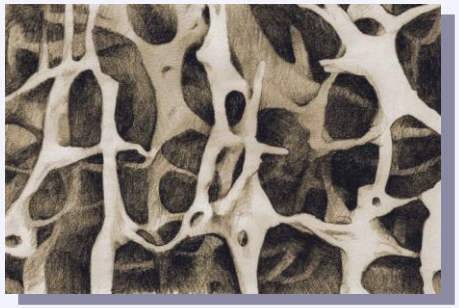
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Wie lange Bisphosphonate oder Denosumab?



Amerikanische Richtlinien

- Keine klinischen Studien zur Dauer
- Bisphosphonate: 12 Wochen bis 96 Wochen
- Denosumab: bis zu 34 Monate
- Daten aus Studien bis zu einem Jahr



ASCO-Empfehlung:

- Fortführen bis klinische Verschlechterung
- Keine Daten zum Therapiestopp bei Progress

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

Osteoonkologie und Knochengesundheit

Knochenmetastasen

Metastasiert

Bisphosphonate / Denosumab

Adjuvanz

Osteoprose

Prävention von Metastasen

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

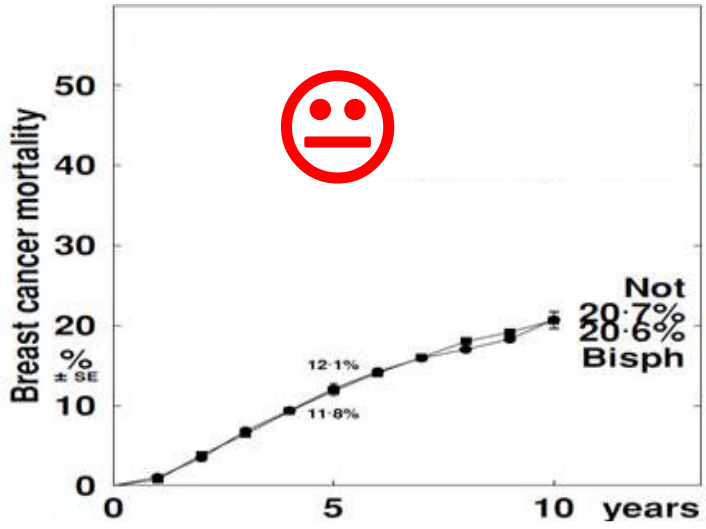
Adjuvante Osteoprotektive Therapie zur Verbesserung des Überlebens

	Oxford / AGO LoE	GR	
Clodronate (oral)			
Postmenopausale Patientinnen	1a	A	+
Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
Aminobisphosphonate (iv oder oral)			
Postmenopausale Patientinnen	1a	A	+
Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-

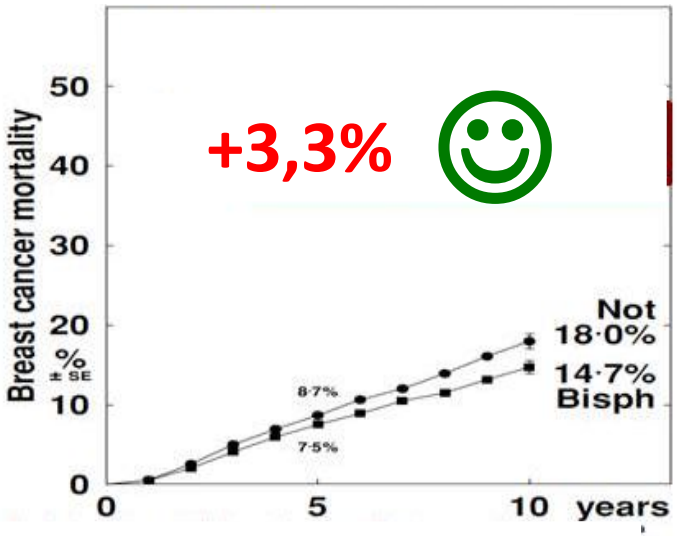
Wieso?

Metaanalyse Brustkrebssterblichkeit und Bisphosphonate

Prämeno



Postmeno



‡includes women aged < 45 if unknown

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

EBCTCG, Lancet June 2015, in press

PRESENTED AT: ASCO Annual '15 Meeting

N=18,766 women

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

Adjuvante Osteoprotektive Therapie zur Verbesserung des Überlebens

	Oxford / AGO LoE	GR	
Clodronate (oral)			
Postmenopausale Patientinnen	1a	A	+
Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
Aminobisphosphonate (iv oder oral)			
Postmenopausale Patientinnen	1a	A	+
Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-

Denosumab?

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

Adjuvante Osteoprotektive Therapie zur Verbesserung des Überlebens

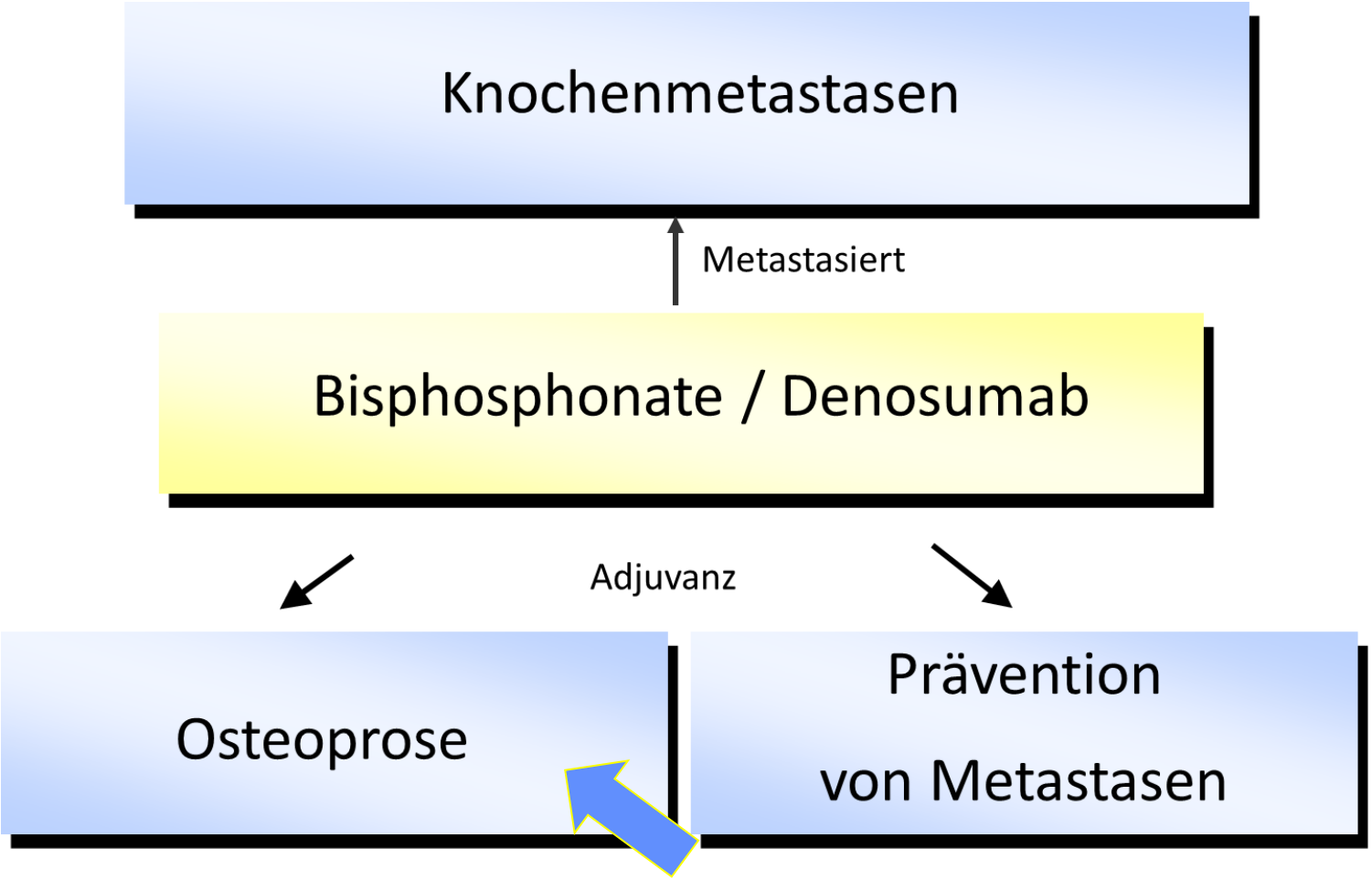
	Oxford / AGO LoE	GR	
Clodronate (oral)			
Postmenopausale Patientinnen	1a	A	+
Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
Aminobisphosphonate (iv oder oral)			
Postmenopausale Patientinnen	1a	A	+
Prämenopausale Patientinnen	1a	B	+/-
Denosumab (60 mg s.c. q6mo)			
Postmenopausale Patientinnen	1b[a]	B	+/-

Für Denosumab
- Noch kein Benefít für das Überleben effektiv als Knochenschutz

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

Osteoonkologie und Knochengesundheit



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Therapie und Prävention des Tumortherapie induzierten Knochenmasseverlusts / Osteoporose

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

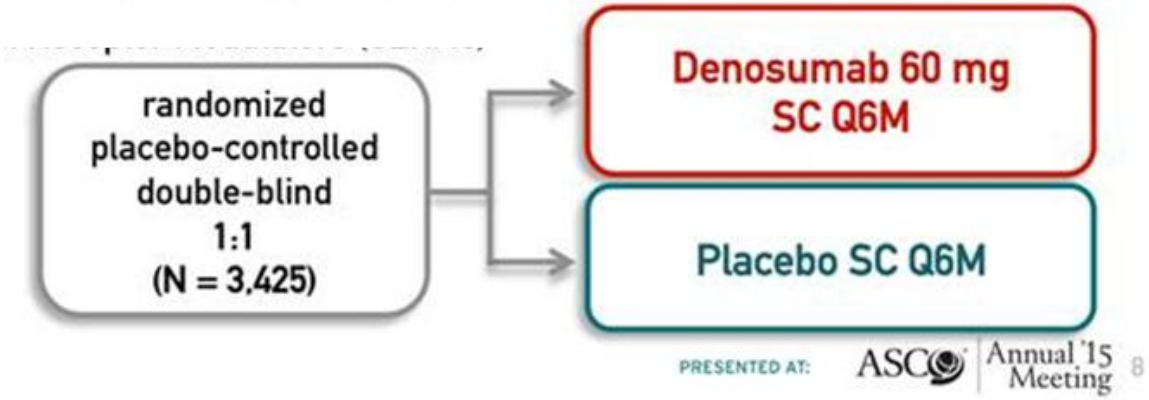
Guidelines Breast
Version 2015.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➢ **Bisphosphonate**			
➢ **Therapie**	1b	B	++
➢ **Prävention**	1b	A	+
Denosumab			
➢ **Therapie**	1b	B	++
➢ **Prävention**	1b	A	+
➢ **HRT**	5	D	-
➢ **Bestimmung der Knochendichte vor Therapie mit AI oder bei vorzeitige Menopause**	5	D	+
➢ **Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (alle 1-2 Jahre)**	5	D	+

Denosumab als Knochenschutz in der Adjuvanz

Trial Design ABCSG 18

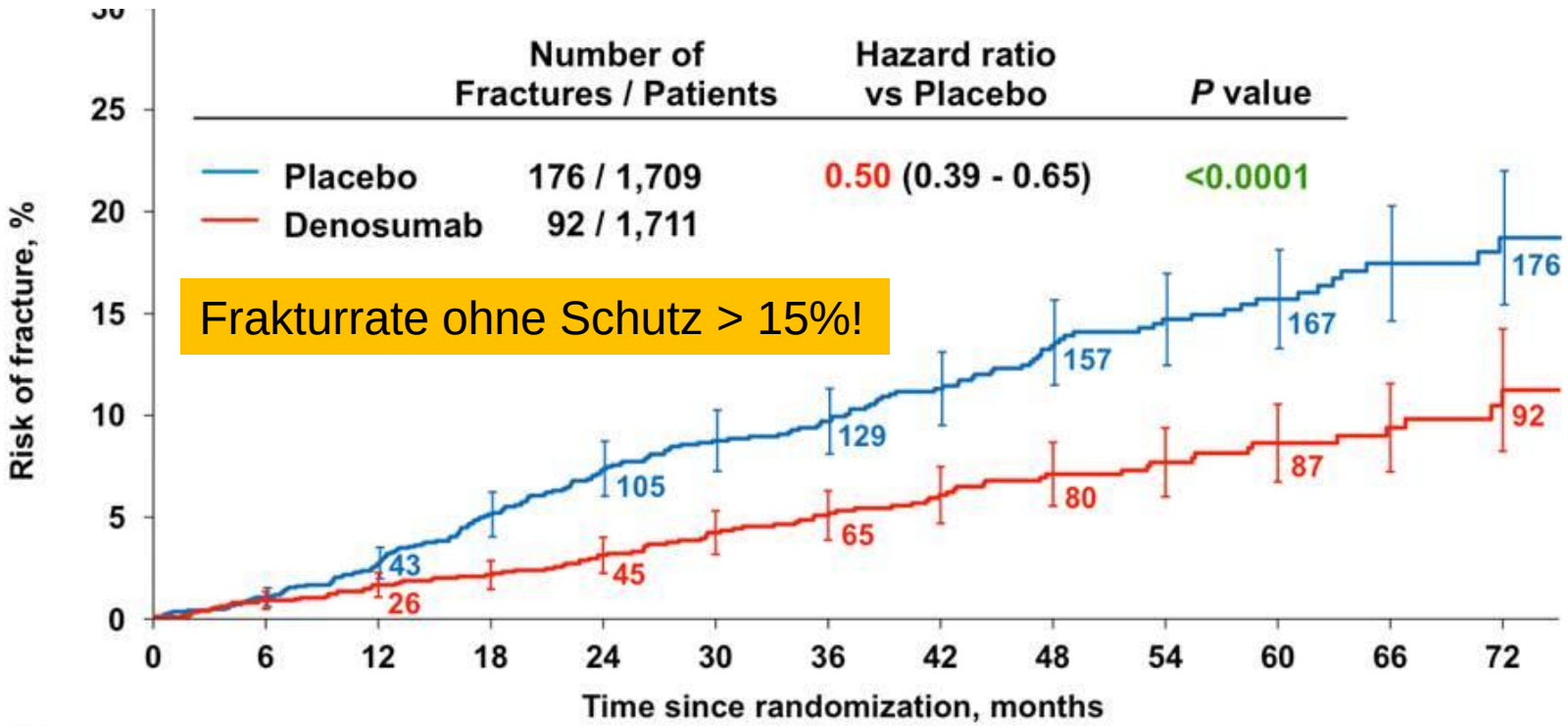
N=3425 postmenopausale Patientinnen
Können durch Denosumab Knochenfrakturen verhindert werden?



Wie war die Frakturrate?

Presented By Michael Gnant at 2015 ASCO Annual Meeting

Denosumab verhindert Frakturen!



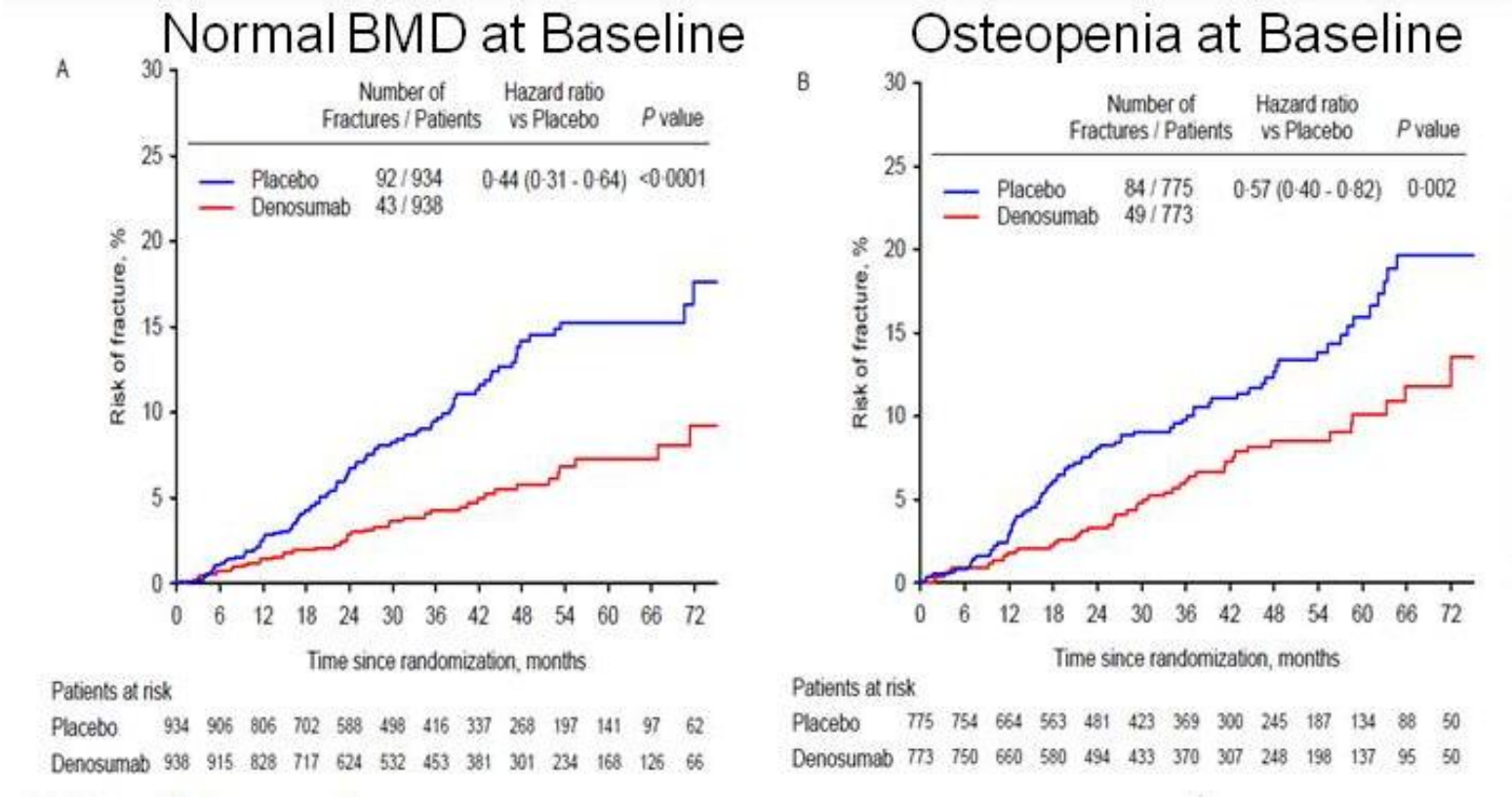
Patients at risk

Placebo	1709	1660	1470	1265	1069	921	785	637	513	384	275	185	112
Denosumab	1711	1665	1488	1297	1118	965	823	688	549	432	305	221	116

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

Presented By Michael Gnant at 2015 ASCO Annual Meeting

Effekt unabhängig von der Knochendichte



Kaum Nebenwirkungen!
Keine Kieferostenekrosen!

Presented By Robert Coleman at 2015 ASCO Annual Meeting

Therapie und Prävention des Tumortherapie 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	+
Denosumab			
➢ **Therapie** ☺	1b	B	++
➢ **Prävention** ☺	1b	A	+
➢ **HRT**	5	D	-
➢ **Bestimmung der Knochendichte vor Therapie mit AI oder bei vorzeitige Menopause**	5	D	+
➢ **Risikoadaptierte Kontrolle der Knochendichte im Verlauf (alle 1-2 Jahre)**	5	D	+

Therapie und Prävention des Tumortherapie 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)			

Wie beraten wir nun bezüglich Kieferosteonekrosen?

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

Guidelines Breast
Version 2015.1D

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

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

Guidelines Breast
Version 2013.1 D

Osteoonkologie und Knochengesundheit

Noch Fragen?