

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

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

- **Supportive Therapie - Version 2002 - 2017:**
Bauerfeind / Bischoff / Costa / Dall / Diel / Fersis / Hanf / Heinrich /
Jackisch / von Minckwitz / Möbus / Nitz / Oberhoff / Rody / Schaller /
Scharl / Schmidt / Schütz
- **Nebenwirkungen der Therapie - Versionen 2004–2017:**
Albert / Bischoff / Brunnert / Costa / Dall / Friedrich / Friedrichs / Gerber
/ Göhring / Huober / Jackisch / Lisboa / Lück / Müller / Nitz / Schmidt /
Solomayer / Souchon / Stickeler / Untch
- **Version 2018:**
Thomssen / Diel / Nitz / Lüftner / Bischoff

Inhaltsverzeichnis

- **Leitlinien**
- **Toxizitätsbeurteilung**
- **Inzidenz von Nebenwirkungen (nach Fachinformationen; MedDRA-Standard)**
- **Nebenwirkungen nach Organsystemen**
 - Inzidenz, Prävention, Therapie
- **Substanzspezifische Nebenwirkungen**
 - Zielgerichtete Substanzen
- **Andere Fragestellungen**
 - Schmerztherapie, Palliative Care

■ Leitlinien - Umfeld

Leitlinien – Umfeld

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Nationale und internationale spezifische Leitlinien befassen sich mit verschiedenen Aspekten der evidenzbasierten supportiven Therapie von Karzinompatientinnen und -patienten

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit werden derartige (bes. deutsche) Leitlinienwerke genannt

Hier soll insbesondere auf die Aspekte Wert gelegt werden, die Brustkrebspatientinnen betreffen:

**S3-Leitlinie: Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen
Langversion 1.1 –April 2017 AWMF-Registernummer: 032/054OL**

- **Toxizitätsbeurteilung**
 - **Akute Toxizität (NCI-CTCAE)**
 - **Langzeittoxizität (ICPC, ICD-GM)**

Toxizitäts-Beurteilung

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Akute Toxizität (nach WHO¹ oder NCI-CTC²)

Akute Toxizität nach jedem Therapiezyklus abfragen und dokumentieren

LoE 5 D AGO ++

Grad		Notwendige Informationen
0 keine		Beteiligte Organe
1 mild		Art der Toxizität
2 mäßig		Zeitintervall nach Behandlung
3 ausgeprägt		Effekt auf den Allgemeinstatus
4 lebensbedrohlich		Behandlungsnotwendigkeit
5 therapiebedingter Tod		Erreichen einer Verbesserung

Langzeittoxizität (=Sekundärerkrankungen nach Tumorthherapie)

Langzeitnachsorge und regelmäßige Dokumentation (symptomorientiert nach ICPC³ oder diagnoseorientiert nach ICD-10-GM⁴)

LoE 5 D AGO ++

Akute Toxizität (NCI CTCAE vs 5.0, 2017)

(Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Grad 1**
Mild; asymptomatisch oder wenig symptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; eine Intervention ist nicht indiziert.
- **Grad 2**
Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention notwendig; Beeinträchtigung des täglichen Lebens (wie Einkauf, Essenszubereitung etc. (*limiting age-appropriate instrumental ADL)).**
- **Grad 3**
Schwerwiegend oder medizinisch signifikant, aber nicht akut lebensbedrohlich; Klinikaufenthalt oder Verlängerung des Klinik-Aufenthaltes; physisch „außer Gefecht gesetzt“ (*limiting self care ADL*).**
- **Grade 4**
Lebensbedrohliche Folgen; eine Intervention ist dringend notwendig
- **Grad 5**
Nebenwirkungsbedingter Tod

Activities of Daily Living (ADL)

- * Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.
- ** Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

- **Nebenwirkungshäufigkeiten
(nach Angaben in den Fachinformationen
gemäß MedDRA*)**

Chemotherapie – Akute Toxizitäten I

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Substanz	Systemorganklasse											
	Infektionen und parasitäre Erkrank.	Neubildungen, sek. Malignome	Blut, Lymphsystem	Immunsystem, Allergien	Endokrine Er- krankungen	Stoffwechsel- und Ernährungs-Stör.	Psychiatrische Erkrankungen	Erkrankungen des Nervensystems	Augenerkrank.	Erkrank. des Ohrs und des Labyrinths	Herzkrankungen	Gefäßkrank.
Alkylantien												
Cyclophosphamid	4	2	5	5	1	-	1	3	2	3	3	3
Antimetabolite												
Methotrexat	1	-	4	3	3	-	3	4	2	-	1	2
5-Fluorouracil*	5	-	5	2	2	5	-	3	3	-	5	3
Capecitabin	4	3 (Lipom)	4	3	-	5	4	4	4	3	3	4
Gemcitabin	4	-	5	1	-	4	-	4	-	-	2	2
Platin-Komplexe												
Cisplatin	4	2	5	3	2	5	-	4	2	5	4	4
Carboplatin	4	-	5	4	-	-	-	4	4	4	4	-
Anthrazykline / Anthrachinone												
Epi-/Doxorubicin	5	3	5	1-2	-	1-5	-	-	4	-	4	5
Liposom. Doxorubicin	5	-	5	-	-	5	3	4	(4)	-	4	4
PEG-lipos. Doxorubicin	4	-	4	-	-	5	-	4	4	-	4	-
Mitoxantron	5	3	5	3	-	4	-	4	3	3	4	3
Taxane												
Paclitaxel	5	1	5	5	-	1	1	5	1	1	4	5
nab-Paclitaxel	4	-	5	3	-	5	4	5	4	4	4	4
Docetaxel	5	-	5	5	-	5	-	5	-	-	4	4
Andere Spindelgifte												
Vinorelbin IV (PO)	5(5)	-	-(5)	2(-)	-	-	-(5)	-(5)	-(4)	-	2(3)	3(4)
Eribulin	4	-	4	-	-	5	4	5	4	4	4	4

Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

1. Sehr selten (<1/10.000); 2. Selten (≥ 1/1.000 bis < 1/10.000); 3. Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); 4. Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. Sehr häufig (≥ 1/10).

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Chemotherapie – Akute Toxizitäten II

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	Systemorganklasse											
Substanz	Erkr. d. Atemwege, Brustraum, Mediast.	Erkr. d. GI.-Traktes (Übelk./Erbrechen)	Leber- und Gallenerkrankungen	Erkr. d. Haut/Unterhaut (inkl. Alopezie)	Skelettmus.-, Bindegew.-u.Knochenerkr.	Erkr. der Nieren und Harnwege	Schwang., Wochenbett u. perinatale E.	Erkr. d. Geschlechtsorgane u. Brustdrüse	Allg. Erkr. u. Beschw. am Applikationsort	Kongenit., famil. und genet. Erkr.	Besonderheiten	
Alkylantien												
Cyclophosphamid	2	4	4	5	-	5	-	4	5	-	Hyponatriämie	
Antimetabolite												
Methotrexat	4	5	5	4	3	3	-	3	1	-	Mukositis, Risiko "third space"-Toxizität	
5-Fluorouracil	5	5	3	5	-	-	-	-	5	-	Risiko DPD-Mangel: leicht 5%, schwer 0,1%; Diarrhoe, Herz	
Capecitabin	4	5	4	5	4	3	-	3	5	-	Hand-Fuß-.Syndrom (HFS), Risiko DPD-Mangel; Herz	
Gemcitabin	5	5	5	5	4	5	-	-	5	-	Flu-like Symptome, Ödeme, Herz	
Platin-Komplexe												
Cisplatin	4	5	4	4	-	5	-	3	5	-	Nierentoxizität, Ototoxizität, CIPN	
Carboplatin	4	5	-	4	4	4	-	-	4	-	Kolitis, (Nierentox.)	
Anthrazykline / Anthrachinone												
Epi-/Doxorubicin	2	5	-	5	1	4	-	1	5	-	Kardiotoxizität (CHF), sek. Malignome, Paravast	
Lipo. Doxorubicin	4	5	4	5	4	3	-	(4)	5	-		
PEG-lipo. Doxo.	4	5	-	5	4	-	-	4	5	-	Palmares und plantares Erythem (PPE)	
Mitoxantron	4	5	3	5	-	3	-	3	4	-	Sek. AML, Kardiomyopathie	
Taxane												
Paclitaxel	2	5	1	5	5	-	-	-	5	-	Periphere Neuropathie (CIPN); Hypersensit., Myalgien	
nab-Paclitaxel	4	5	3	5	5	3	-	3	5	-	Periphere Neuropathie (CIPN)	
Docetaxel	5	5	-	5	5	-	-	-	5	-	Fluid retention, Paronychie, Kolitis, Myalgie	
Andere Spindelgifte												
Vinorelbin IV (PO)	3(4)	2 (5)	5(4)	2(5)	-(4)	2(4)	-	-	-	-	Phlebitis, GI-Tox (PO), CIPN	
Eribulin	5	5	4	5	5	4	-	-	5	-	Obstipation, CIPN	

Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

1. Sehr selten (<1/10.000); 2. Selten (≥ 1/1.000 bis < 1/10.000); 3. Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); 4. Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. Sehr häufig (≥ 1/10).

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Endokrine Therapie – Toxizitäten

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Substanz												
SERM												
Tamoxifen												
-	3	4	-	3	5	-	4	4	-	-	4	
AI												
Anastrozol												
-	-	-	-	-	4	5	5	4	-	4	5	
Exemestan												
		4			4	5	4				5	
Letrozol												
3	-	3	-	-	5	4	4	3	-	3	5	
SERD												
Fulvestrant												
4	-	3	4	-	4	-	4	-	-	-	4	
Substanz	Erkr. d. Atemwege, Thorax, Mediastin.	Erkrankungen des Gastrointestinaltr.	Leber- und Gallenerkrankungen	Erkr. Haut u. Unterhautgewebes	Skelettmus.-, Bindegew.-u.Knochenerk.	Erkr. der Nieren und Harnwege	Schwang., Wochenbett u. perinatale E.	Erkr. d. Geschlechtsorgane / Brustdrüse	Allg. Erkr. u. Besch. am Applikationsort	Kongenit., famil. und genet. Erkr.	Besonderheiten	
SERM												
Tamoxifen	3	5	4	5	4	-	-	5	5	1	Hitzewallungen, selten: EndometriumCa (>55 J.); Thrombose	
AI												
Anastrozol	-	5	4	5	5	-	-	5	5	-	Hitzewallungen, Arthralgie, Osteoporose; Kognition	
Exemestan		5		5	5				5	-	Hitzewallungen, Arthralgie, Osteoporose; Kognition	
Letrozol	3	4	3	5	5	3	-	4	5	-	Hitzewallungen, Arthralgie, Osteoporose; Kognition	
SERD												
Fulvestrant	-	5	5	4	4	4	-	3	5	-	Hitzewallungen	

Die Liste und Graduierung der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

1. Sehr selten (<1/10.000); 2. Selten (≥ 1/1.000 bis < 1/10.000); 3. Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); 4. Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); 5. Sehr häufig (≥ 1/10).

- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

1. Infektionen u. parasitäre Erkrankungen

- Allgemeine Infektionsprophylaxe
- Hepatitis B-Screening

Allgemeine Infektionsprophylaxe

NB nur selten für solide Tumoren wie MaCa anwendbar

ASCO Practice Guideline „Antimicrobial Prophylaxis...” 2013

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Vermeidung von besonders infektionsbegünstigenden Faktoren/Umgebungen**
- **Prophylaktische Therapie in Low-Risk-Patienten**
- **Prophylaktische Therapie bei Hochrisikopatienten* (z.B. gemäß NCCN-Leitlinien) mit:**
 - **Antibiotika**
 - **Antimykotika (Triazol-Antimykotika)**
 - **Virostatika bei soliden Tumoren**
 - **Granulopoese-stimulierende Faktoren**

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

Hepatitis B-Screening vor Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

- **Hepatitis B-Screening vor Beginn einer Chemotherapie (HBsAG, anti-HBC)**

2c B +

Bei Reaktivierung bzw. bei positiver Serologie

- **Unterbrechung der Chemotherapie**
- **Prophylaktische Therapie mit Virustatika bei Nachweis von HBV-DNA (entsprechend AGIHO/DGHO – Empfehlungen)**

5 D ++

1b A ++

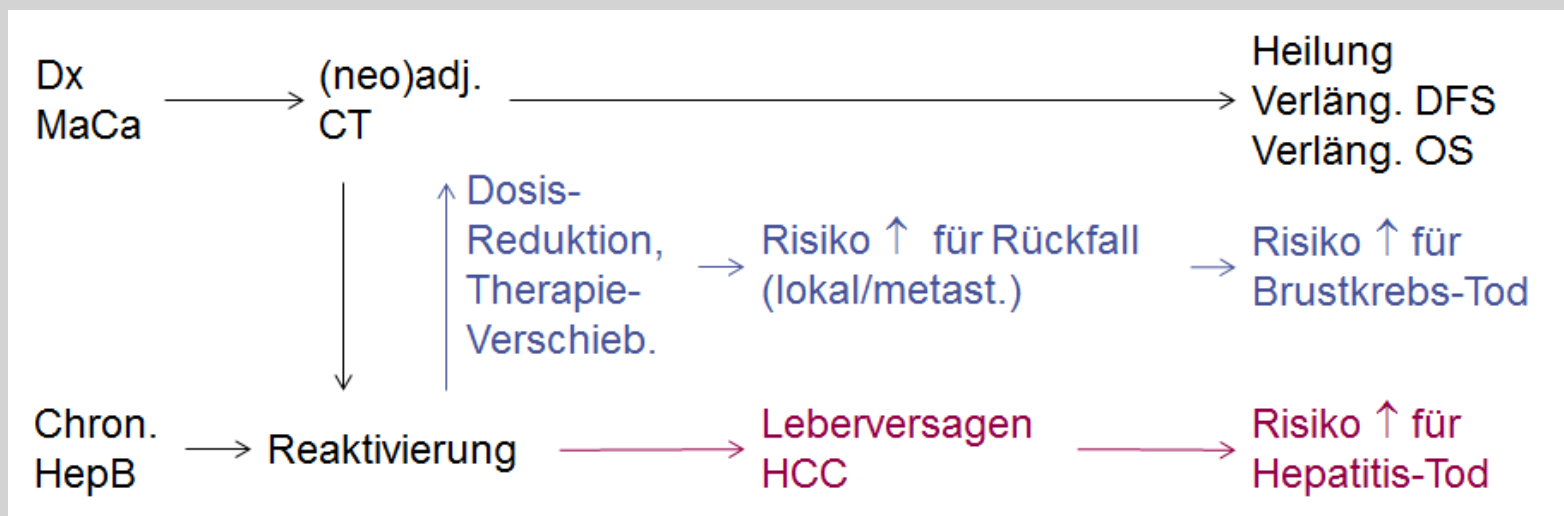
- **Hepatitis C-Screening vor Beginn einer Chemotherapie**

5 D +/-

Interaktion Hepatitis und Tumorbehandlung

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D



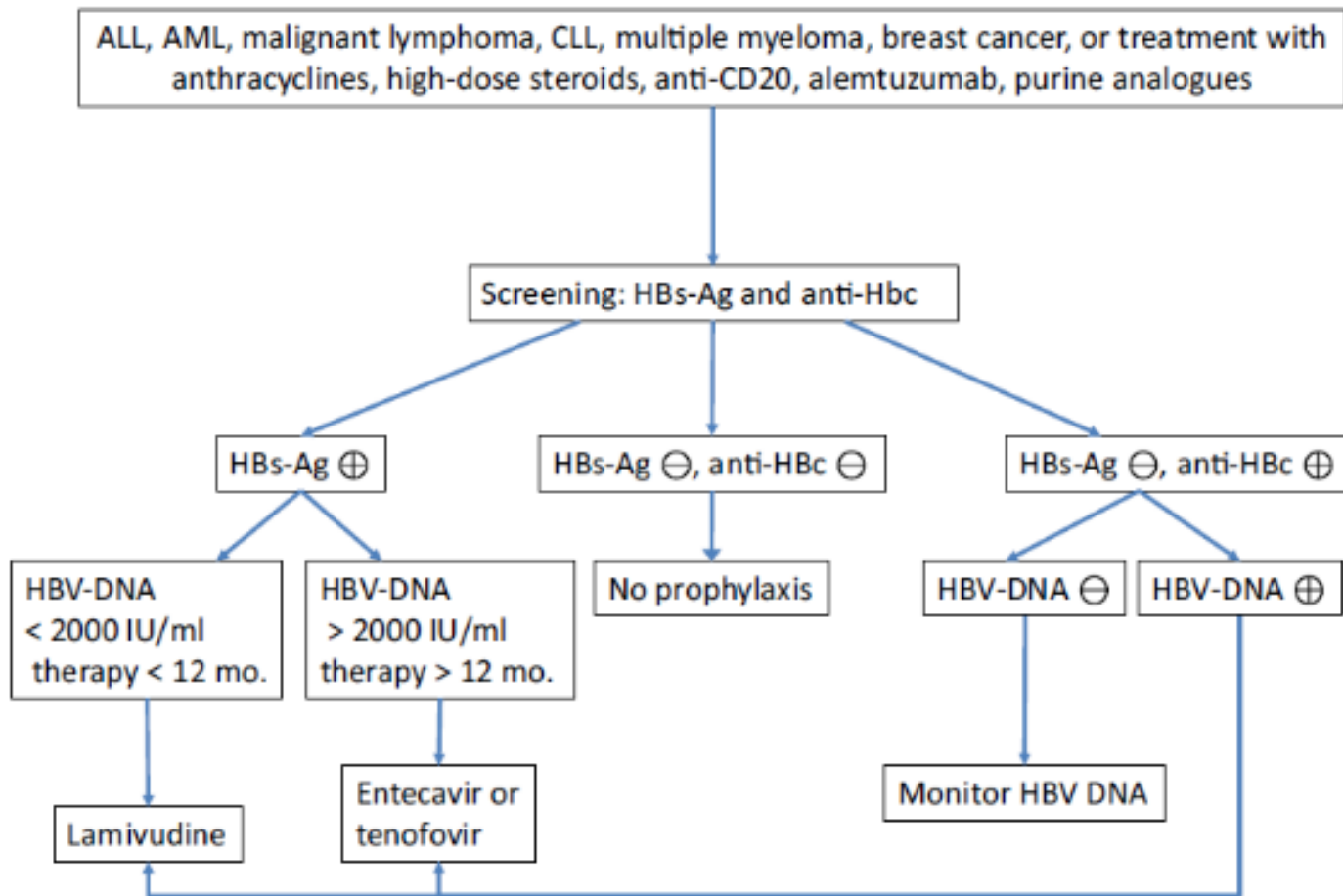
„Number needed to screen“ in Deutschland:

Prävalenz 0,5%-1% (allg. Bev.):	100 bis 200
Prävalenz 3,6% (Migranten):	28

AGIHO / DGHO – Empfehlungen zum Hepatitis B-Screening in der Onkologie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D



Internationale Screening Empfehlungen – Hepatitis B

Recommendations of Various Authoritative Bodies Regarding Screening for Hepatitis B to Mitigate the Risk of HBV Reactivation

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Organization	Recommendation	Tests to Be Done
Centers for Disease Control and Prevention	Persons needing immunosuppressive therapy, including chemotherapy, immunosuppression related to organ transplantation, and immunosuppression for rheumatologic or gastroenterologic disorders	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
American Academy of Dermatology	Hepatitis B reactivation after treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been reported; in the appropriate clinical setting, patients should be screened for hepatitis B infection.	Not stated
American Association for the Study of Liver Diseases	All patients before beginning immunosuppressive therapy	HBsAg, anti-HBc
Asian Pacific Association for the Study of the Liver	Before receiving immunosuppression or chemotherapy, patients should be screened for HBsAg. Patients who are going to receive biologic agents such as anti-CD20 or anti-tumor necrosis factor- α should be screened for anti-HBc.	HBsAg, anti-HBc
European Association for the Study of the Liver	All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be screened.	HBsAg, anti-HBc
American Society of Clinical Oncology	Physicians may consider screening patients belonging to groups at heightened risk for chronic HBV infection or if highly immunosuppressive therapy is recommended.	Consider HBsAg, consider anti-HBc
US Preventive Services Task Force	Screen persons who are immunosuppressed.	HBsAg

Di Bisceglie AM et al. Hepatology. 2015 Feb;61(2):703-11.

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

2. Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Sekundäre Malignome I

Oxford
LoE GR

- Die Induktion von soliden, malignen Tumoren durch Chemotherapie ist selten
- Alkylantien erhöhen dosisabhängig das Risiko für Leukämien auf 0,2 – 0,4 % innerhalb von 10 - 15 Jahren
- Anthrazyklinhaltige Regime erhöhen das Risiko für MDS und Leukämie auf 0,2 – 1,7 % innerhalb von 8 - 10 Jahren
- PARP-Inhibitoren sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für AML und MDS von 0.5-1%
- Radiotherapie erhöht das Risiko einer Leukämie bei Pat. mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie um 0,2 – 0,4 %
- Tamoxifen verdoppelt das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms (bei Therapiebeginn ab 55. Lj.)

2a

2a

2a

2b

2b

2b

Sekundäre Malignome II (nach Radiotherapie)

Oxford
LoE

- Eine Radiotherapie (PMRT, BET) kann das Risiko für ein ipsilaterales Lungenkarzinom und Angiosarkom mäßiggradig anheben (10–15/10.000) (Auftreten 5–10 Jahre nach PMRT)
 - Erhöhtes Risiko besonders für Raucher
 - Kein Unterschied bezgl. sekundärer Malignome zwischen PBI (Teil-) und WBI (Ganzbrustbestrahlung)

1a

2b

2c

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

3. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Anämie
- Neutropenie
- Febrile Neutropenie

Anämie – Indikationen für den Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Indiziert bei asymptomatischer Anämie**
- **Therapie und sekundäre Prophylaxe bei CT-induzierter Anämie**
 - Adjuvante Situation
 - Neoadjuvante/metastasierte Situation
- **Bei dosisdichter/dosiseskalierter CT (iddETC)**
- **Therapie beginnt bei Hb-Werten < 10g/dl**
- **Ziel-Hb 11–12 g/dL**
- **Verbesserung der Prognose (krankheitsfreies Intervall, Gesamtüberleben)**
- **ESF erhöht das Risiko von thromboembolischen Komplikationen**

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

Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemia Patients with Metastatic Breast Cancer

N=2.098 Pat., Hb <11g/dl; non inferiority study.

Prespecified upper non inferiority margin = 1.15

	PFS (median)		OS (median)	ORR	RBC transfusions	TVE
Epo	Invest.* 7,4 Mon	IRC** 7,6 Mon	17,2 Mon	50%	5,8%	2,8%
BSC	7,4 Mon.	7,6 Mon.	17,4 Mon	51%	11,4%	1,4%
	HR: 1,09	HR: 1,02	HR: 1,06	OR: 0,95	p<.001	p=.04
	Upper CI: 1,20	Upper CI: 1,146				

* Investigator determined

** Independent review committee

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Praktischer Umgang mit ESF

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Epoetin α und Darbepoetin sind äquieffektiv**
- **Dosierungen:**
 - Epoetin α : 150 IU/kg 3 x wöchentlich s.c. oder
40.000 IU 1 x / Woche s.c. oder
80.000 IU alle 2 Wochen s.c. oder
120.000 IU alle 3 Wochen s.c.
 - Epoetin β : 30.000 IE 1x /Woche s.c.
 - Darbepoetin: 2,25 μ g/kg s.c. wöchentlich oder
500 μ g s.c. alle 3 Wochen
- **Hb-Messungen wöchentlich**
 - Dosisreduktion bei Hb-Anstieg > 1 g/dl innerhalb von 2 Wo.
 - Dosissteigerung bei Hb-Anstieg < 1 g/dl innerhalb von 4-6 Wo.
- **Bei FED (“funktioneller Eisenmangel”) Eisensubstitution präferentiell i.v.**
- **Abbruch der ESF-Gabe bei ausbleibenden Hb-Anstieg nach 9 Wo.**

Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Primäre Prophylaxe für eine zu erwartende febrile Neutropenie (FNP)**
 - Bei Risiko für FNP 10–20 %
 - Im Falle zusätzlicher individueller Risiken
 - Bei FNP-Risiko > 20 % (e.g. DAC, dosisdichte CT)
- **Sekundäre Prophylaxe während der Chemotherapie (frühere FNP oder Neutropenie Grad IV > 7 Tage)**
- **Therapeutischer Nutzen der FNP**
- **Beginn der Therapie in Verbindung mit Art und Dauer der Chemotherapie**
 - Pegfilgrastim Tag 2
 - Lipegfilgrastim Tag 2
 - Filgrastim/Lenograstim von Tag 2–5 bis absolute Neutrophilenzahl > 2–3 x 10⁹

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	B	+/-
3b	C	+
1a	A	++
1b	A	++
1a	A	+/-
1b	A	++
1b	A	++
1b	A	++

Management der febrilen Neutropenie

Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)
der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO)
www.dgho-infektionen.de (H. Link et al: erstellt 04/07)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Definition (orale Temp. $>38,5^{\circ}\text{C}$ oder zwei konsekutive Messungen $> 38^{\circ}\text{C}$ über 2 h in einer Patientin mit einem $\text{ANC} < 500 \text{ cells/mm}^3$ oder erwarteter Abfall $< 500 \text{ cells/mm}^3$)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Klinische Untersuchung	5	D	++
▪ Tägliche Kontrollen	5	D	++
▪ Hospitalisierung von Hochrisikopatienten	1b	A	++
▪ Ambulante Therapie bei Niedrigrisikopat. möglich	1b	A	+
▪ Differentialblutbild	5	D	++
▪ Blutkulturen	5	D	++
▪ Bildgebung der Lunge	3	C	++
▪ Sofortige empirische antibiot. Therapie	1a	A	++
▪ Empirische antimykotische Therapie 4-7d bei keiner Besserung unter der antibiotischen Therapie	1b	A	++
▪ G-CSF als therapeutische Maßnahme	2b	B	+/-

Empirische Antibiotikatherapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Die Empfehlungen zur empirischen Antibiotikatherapie unterliegen einem infektionsbiologisch bedingten Wechsel und bedürfen der beständigen fachkundigen Anpassung.

Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) www.dgho-infektionen.de gibt aktuelle Hinweise.

EORTC and ASCO G-CSF Guideline-Based FN Risk Assessment

Step 1: Assess frequency of FN associated with the planned chemotherapy regimen

FN risk $\geq 20\%$

FN risk 10-20%

FN risk $< 10\%$

Step 2: Assess factors that may increase the risk of FN:

High risk: Age > 65 years

Increased risk: Advanced disease

(level I and II evidence) History of prior FN

No antibiotic prophylaxis

Other Factors: Poor performance (ECOG > 1)

(level III and IV evidence) Female gender

Haemoglobin < 12 g/dL

Liver, renal or cardiovascular disease

Nutritional status

Step 3: Define the patient's overall FN risk for planned chemotherapy regimen

Overall FN risk $\geq 20\%$

Overall FN risk $< 20\%$

Prophylactic G-CSF recommended

G-CSF prophylaxis not indicated

Reassess at each cycle

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

4. Endokrine Erkrankungen

Therapie-assoziierte Amenorrhoe (CRA, CIA, TIA)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	<u>Oxford LoE</u>
▪ Eine CRA kann dauerhaft oder vorübergehend sein (abhängig vom Alter der Pat. und der Art der Chemotherapie)	2b
▪ Das Risiko der CRA steigt mit dem Alter / Therapiedauer	2b
▪ CRA ist ein (unsicherer) Surrogatmarker für Menopause und Fertilität	5
▪ Eine adjuvante endokrine Therapie induziert eine reversible Amenorrhoe, und verschiebt eine Konzeption in eine weniger fertile Phase	5
▪ Die Ovarialreserve der nach Chemotherapie prämenopausal gebliebenen Frauen ist reduziert	2b
▪ CRA ist mit einer verbesserten Prognose (DFS/OS) assoziiert	1b

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

5. Psychiatrische Erkrankungen

- Depression
- Fatigue
- Kognitive Störungen
- Schlafstörungen

(Therapie assoziierte) Depression

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Depressive Episoden bei 20-30% der Mammakarzinompatientinnen**
- **Psychosoziale Interventionen verbessern Depression, allerdings ohne günstige Auswirkungen auf Mortalität**
- **Antidepressiva können Depression bei Brustkrebspatientinnen verbessern**
- **Körperliches Training kann Depression bei Brustkrebspatientinnen verhindern**

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

(Therapie assoziierte) Fatigue

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Fatigue häufiges Symptom bei Brustkrebspatientinnen (30-60%)**
- **Ausschluss anderer Ursachen (Anämie, Tumorausdehnung, Begleiterkrankungen, Medikamente) für Fatigue**
- **Gezielte psychosoziale Interventionen können Fatigue lindern**
- **Körperliches Training kann Fatigue verbessern**
- **Diät, Yoga können Fatigue verbessern**
- **Methylphenidate kann Fatigue verbessern**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	B	
1a	A	++
1a	A	++
1b	D	+
2b	B	+
1a	D	+

(Therapie-assoziierte) Kognitive Störungen

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	Oxford	
	LoE	GR
▪ Therapiebedingte kognitive Störungen (sog. „Chemobrain“) häufig beschrieben (16–75%)	2a	B
▪ Verhaltenstherapie kann kognitive Funktion verbessern	2b	B
▪ Methylphenidate kann kognitive Funktion bei Patientinnen mit Krebs verbessern	3a	C
▪ Unter Aromatasehemmertherapie wurden kognitive Störungen beobachtet (insbes. Wortgedächtnis)	1a	B

(Therapie assoziierte) Schlafstörungen

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Schlafstörungen häufig bei Mammakarzinom-patientinnen während und nach Therapie beschrieben (20–70%)**
- **Verhaltenstherapie ist effektiv in der Behandlung von Schlafstörungen und Steigerung der Lebensqualität**

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

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

6. Erkrankungen des Nervensystems

- Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Inzidenz Grad 1–2 nach Taxanen 20–50 %**
- **Inzidenz Grad 3–4 nach Taxanen 6–20 %**
- **Risikofaktoren: Art der Chemotherapie, Dosierung, BMI, fehlende körperliche Aktivität**
- **Individuelle Risikofaktoren**
 - Diabetes mellitus
 - Nutritiv toxische Substanzen ins. Alkohol
 - Niereninsuffizienz
 - Hypothyreose
 - Kollagenosen / Vaskulitiden
 - Vitaminmangel
 - HIV-Infektion
 - CMT-Genmutation

Unklar:

- **Andere genetische Faktoren (SNP, Mutationen)**

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie – Prävention –

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Nicht-medikamentöse Prävention

- Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.)
- Kompressionstherapie (chirurgische Handschuhe, Kompressionsstrümpfe)
- Kühlhandschuhe und Kühlstrümpfe
- Elektro-Akupunktur

Medikamentöse Prävention

- Venlafaxin
- Palmitoylethanolamid (PEA) topisch oder p.o.
- Alpha-Liponsäure, Amifostin, Amitriptylin, Acetyl-L-Carnitin, Carbamazepin, Elektrolytlösungen, Glutathion, Goshajinkigan (GJG), Oxcarbazepin, Vitamin B, Vitamin E oder andere Substanzen¹

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+
2b	B	+
2b ^a	B	+/-
1b	B	-
2a	C	+/-
5	D	+/-
1b	A	-

¹Liste nicht empfohlener Medikamente bei Hershman et al. 2014

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie

– Therapie –

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Nicht-medikamentöse Therapie

- Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.)
- Physiotherapie / physikalische Therapie

Medikamentöse Therapie

- Menthol lokal (1%), Capsaicin/Lidocain lokal
- Baclofen/Amitryptilin/Ketamin-Creme
- Duloxetine zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN
- Opioide zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN
- Palmitoylethanolamid (PEA) topisch oder p.o.
- Venlafaxin
- Gabapentin, Pregabalin
- Amitryptilin/ Nortriptylin, Imipramin/Desipramin
- Acetyl-L-Carnitin, Lamotrigin oder andere Substanzen¹

	Oxford LoE	GR	AGO
--	---------------	----	-----

2a	C	+
----	---	---

5	D	+
---	---	---

5	D	+
---	---	---

2b	B	+
----	---	---

1b	B	+
----	---	---

5	D	+
---	---	---

5	D	+/-
---	---	-----

5	D	+/-
---	---	-----

1b	B	+/-
----	---	-----

1b	B	+/-
----	---	-----

1b	B	-
----	---	---

¹Liste nicht empfohlener Medikamente bei Hershman et al. 2014

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

7. Herzerkrankungen

Langzeittoxizität Kardiotoxizität

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Äquivalente Kardiotoxizität von Doxorubicin und Epirubicin in den empfohlenen Dosierungen (450-500 bzw. 900-1000 mg/m ² kum. Dosis)	2b	B	
▪ Weniger Kardiotoxizität nach liposomalem Doxorubicin	1b	B	
▪ Risikofaktoren für Anthrazyklin- oder Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter, Übergewicht, Hypertonus, Hypercholesterinämie, Vorbestehende Herzerkrankungen (inkl. grenzwertige LVEF), Diabetes mellitus 	2b	B	
Überwachung der Herzfunktion:			
▪ Standardisierte Echokardiographie (LVEF oder SF in %)	3b	C	+
▪ Troponin I als Marker für Kardiotoxizität	2b	B	+/-
▪ Betablocker-Prophylaxe während Anthrazyklin-Therapie	2a	B	+/-

Trastuzumab Adjuvant

Überwachung hinsichtlich CHF

Oxford LoE: 5

GR: D

AGO: ++

Vor Beginn der Trastuzumab-Therapie

- Anamnese, klinische Untersuchung (Ödeme, Hepatomegalie)
- Echokardiographie (Alternative zu MUGA)



**Bestimmung
der LVEF**

Während und nach der Trastuzumab-Therapie

Regelmäßige Dokumentation von

- Herzfrequenz; bei Anstieg > 15 % über das individuelle Ausgangsniveau
- Körpergewicht; bei Anstieg ≥ 2 kg/Woche
- Kardiale Zeichen und Symptome



LVEF alle 3 Monate

Toxizitätssteigerungen durch Behandlungskombinationen

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Kardiale Toxizität

- Trastuzumab simultan zur Radiotherapie
- Trastuzumab simultan zu Epirubicin
- Trastuzumab simultan zu Doxorubicin
- Anthrazykline simultan zur Radiotherapie

Risiko Lungen- / Brustparenchymfibrosen

- Tamoxifen simultan zu Radiotherapie
- Chemotherapie simultan zu Radiotherapie

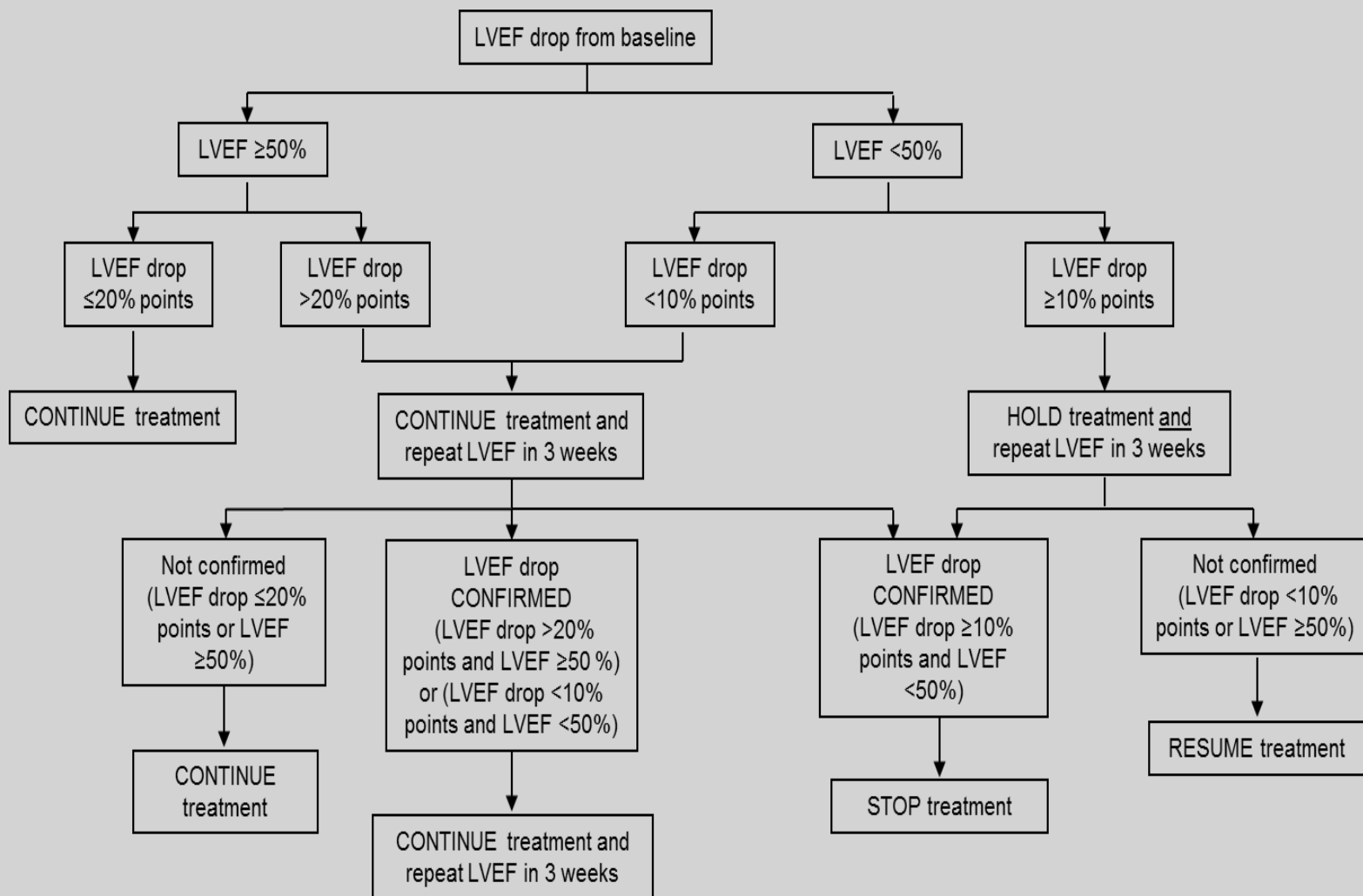
Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	-
2c	C	-
3	C	+/-
1b	B	-

Nebenwirkungen Trastuzumab/Pertuzumab

Algorithmus bzgl. kardialer Toxizität

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

8. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Nausea, Emesis (Übelkeit, Erbrechen)
- Mukositis
 - Stomatitis (Evrolimus)
- Diarrhoe
- Obstipation

Antiemetische Therapie

<http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>

www.onkosupport.de

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Abschätzen des emetogenen Potenzials des jeweiligen Chemotherapie-Protokolls	5	D	++
▪ Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten	1b	A	++
▪ Dexamethason	1a	A	++
▪ 5-HT ₃ -Antagonisten	1b	A	++
▪ Feste Kombination mehrerer Substanzen	1b	A	++
▪ Reserveantiemetika (Rescue Medication)			
▪ Olanzapin	3b	C	+
▪ Levomepromazin, Benzodiazepine,			
▪ Cannabinoide, Ingwer			

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Hesketh et al. Antiemetics: ASCO Clinical Guideline Update, JCO 2017, Juli 31.

Antiemetische Therapie

<http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>
www.onkosupport.de

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Emetogenes Risiko (Risiko ohne Antiemese zu erbrechen)		Akute Phase (vor der medikamentösen Tumorthherapie)	Verzögerte Phase (ab 24 h nach der medikamentösen Tumorthherapie)
Hoch > 90 %	hoch emetogen und AC- basierte Chemotherapie bei Patienten mit Mammakarzinom	5-HT ₃ -RA	-
		NK ₁ -RA	¹
		Dexamethason	Dexamethason Tag 2-4
Moderat 30-90 %	carboplatinhaltige Chemotherapie ³	5-HT ₃ -RA	-
		NK ₁ -RA („kann“)	¹
		Dexamethason	fakultativ Dexamethason Tag 2-3
	moderat (außer Carboplatin)	5-HT ₃ -RA	-
		Dexamethason	²
Gering 10-30 %		Dexamethason oder 5-HT ₃ -RA oder MCP	-
Minimal < 10 %		Keine Routineprophylaxe	Keine Routineprophylaxe

Supportive Therapie

Antiemetika

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Wirkstoffgruppe	Substanz	Dosierung	Nebenwirkungen	Potenzial
Serotonin- antagonisten	Ondansetron Tropisetron Granisetron Palonosetron	8 mg i.v., 2 x 4-8 mg p.o. 5 mg i.v., 5 mg p.o. 1-3 mg i.v. 0, 25 mg i.v.	Kopfschmerzen, Diarrhoe, Flushsymptomatik Transaminasenanstieg Darmatonie in hoher Dosierung	sehr hoch
NK1-Antagonisten	Aprepitant Fosaprepitant Rolapitant	125 mg d1, 80 mg d 2-3 p.o. 150 mg d1 i.v. 180 mg d1 p.o.	Cytochrom-P-450- Aktivierung mit Dosis- reduktion von Dexamethason (2 x 8 mg). Keine Kombination mit Astemizol, Terfenadin, Cisaprid	sehr hoch
Dopamin- antagonisten/ substituierte Benzamide	Metoclopramid Alizaprid	bis zu 120 mg/24h als Dauerinfusion od. als Tropfen bis zu 300 mg i.v. oder p.o./24 h (6 Amp. od. 6 Tbl.)	Dyskinesien (Antidot:Biperiden) Angstreaktion, Depressionen, Diarrhoe	hoch
Phenothiazine/ Butyrophenone	Haloperidol	1-3 mg 4 x/d	Sedation, Senkung der Krampfschwelle, transiente Leberwerterhöhung	mäßig
Corticosteroide	Dexamethason Prednisolon	8-20 mg i.v. 1-3 x/d 100-250 mg i.v. 1-3 x/d	Blutzuckerentgleisung, psychotische Reaktionen, Flush, Blutdruckanstieg	mäßig
Benzodiazepine	Diazepam Lorazepam	bis zu 20 mg/d 0,5-1,0 mg/d	Sedation, Atemdepression	gering
NEPA (Netupitant and Palonosetron)	fixe Kombinations partner (oral)	NE 300 mg PA 0,5 mg		sehr hoch

Mukositis Prävention

[http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006\(dtV\).pdf](http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006(dtV).pdf)

Multidisciplinary S 3 guidelines of the AWMF (Reg.-Nr. 032-054OL):

„Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen – interdisziplinäre

Querschnittsleitlinie“, released 11.11.2016

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Oxford

LoE

GR

AGO

- **Standardisierte Mundpflege zur Prophylaxe oraler Mukositis soll in allen Altersgruppen und bei allen Krebsbehandlungen mit einem Risiko für OM erfolgen**

2b

++

Diese besteht aus

1. Patientinnenseitig

- regelmässige Mundspülung (H₂O, NaCl)
- Weiche Zahnbürste
- Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide und/oder Interdentalbürsten
- Vermeidung von Noxen (Alkohol, Tabak, scharfe Speisen, säurehaltige Lebensmittel)
- Fortlaufende Kontrolle auf Läsionen

2. Risikoadaptierte vorbeugende Maßnahmen durch den Zahnarzt

3. Engmaschige klinische Kontrolle

Keine Evidenz besteht für folgende Substanzen: Allopurinol, Capsaicin, Glutamin, Honig, Kamille, Kamillosan, Kaugummi, Kefir, Methadon, Nystatin, Pentoxiphyllin, Polividon Jod, Vitamine A/E/Kombinationen

Prophylaxe der Everolimus-bedingten Stomatitis durch Cortison-basierte Mundspülung

- **Studiendesign: einarmige Phase II-Studie**
- **Kohorte: 92 Pat. behandelt mit Everolimus und Exemestane**
- **Schedule: 10 ml Dexamethason 0.5 mg Lösung 4 x täglich über 8 Wochen**
- **Ergebnisse: all-grade Inzidenz der Stomatitis 27% (13 Wochen Exposition) mit 9% \geq Grad 2 Events**

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Mukositis

[http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006\(dtv\).pdf](http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC2006(dtv).pdf)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Desinfizierende / entzündungshemmende Maßnahmen:**
Mundspülung mit Kamille- oder Salbeitee bzw. Kamillenextrakt, äther. Öle, Iod-Polyvidon, Hexetidin. Pinselungen mit Kristallviolett-Lösung 0,5% (Rezeptur) oder Myrrhentinktur, H. Mometasonfuroat + Propylenglykol
- **Schleimhautschützende Maßnahmen (während / nach Zytostatikaapplikation):**
Lutschen von Eiswürfeln (bes. geeignet: Ananassaft, über die Apotheke beziehbar) während 5-Fluorouracil- oder HD-Melphalan-Infusion.
Calciumfolinat (Leucovorin-Mundgel®, H) bei HD-Methotrexat: frühestens 24 Stunden nach Ende MTX-Infusion beginnen (sonst Wirkungsverlust des Zytostatikums!), 4- bis 6-stündlich.
Dexpanthenol (Panthenol®-Lsg. 5%, H) mehrmals täglich zur Mundspülung.
- **Lokale antimykotische Therapie:**
Amphotericin B, Nystatin, Fluconazol
- **Lokale antivirale Therapie**
Aminoquinurid / Tetracain-HCl, Aciclovir
- **Lokalanästhetika:**
Orale Anwendung von Benzocain, Doxepin 0,5 %
- **Schmerztherapie:** Opioide bei Bedarf

Diarrhoe

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Adsorbantien**
 - Carbo medicinalis, Kaolin / Pektin, Al-Mg-Silikathydrat
- **Analgetica, Opioide**
 - Loperamid Codein , Morphin i.v. , Tinktura opii, Butylscopolamin
- **Pseudomembranöse Kolitis**
 - Metronidazol oder bei Versagen Vancomycin

Obstipation

Wichtige Nebenwirkung einer Opiattherapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Quellmittel**
 - Flohsamen, Leinsamen (geschrotet)
- **Osmotisch wirksame Laxanzien**
 - Macrogol > Lactulose (Cochrane Review LoE 1a AGO +)
 - Orale Kontrastmittel: Ultima ratio z.B. Natriumamidotrizoat
 - Sorbit
- **Stimulierende Laxanzien**
 - Sennesfrüchte, Rizinusöl, Bisacodyl, Natriumpicosulfat
- **Stuhlweichmacher**
 - Gleitmittel z.B. Paraffin
- **Opiod-Rezeptorantagonist bei Opiatobstipation**
 - Methylnaltrexone

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

9. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Hauttoxizität

Multidisciplinary S 3 guidelines of the AWMF (Reg.-Nr. 032-054OL): „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“, released 11.11.2016

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Vermeidung einer ausgeprägten
chemotherapieinduzierten Alopezie durch
Kopfhautkühlung***
- **Eine Prophylaxe des HFS mit harnstoffhaltigen 5-10%
Cremes kann erfolgen (mehrfach tägl.)**
- **Unter Docetaxel sollte eine Prophylaxe der
Nagelveränderungen/HFS durch Kühlung erfolgen**

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b		+/-
1b		+
2b		+

Scalp Cooling Alopecia Prevention Trial (SCALP)

- **AGO: +/- LOE 2b B**
- **Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial JAMA. 2017 Feb 14;317(6):596-605.**
- **Rugo HS, Voigt J. Scalp Hypothermia for Preventing Alopecia During Chemotherapy. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clinical Breast Cancer 2017 Aug 10. pii: S1526-8209(16)30543-2. doi: 10.1016/j.clbc.2017.07.012. [Epub ahead of print]**

Primary Outcome: hair preservation

Cooling: 50.5 % success vs. 49.5 % failure

Non-cooling: 0 % success vs. 100 % failure

Fisher's exact test $p < 0.001$

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

10. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen *(siehe Kapitel Osteoonkologie)*

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

11. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Paravasate mit potenziell nekrotisierenden Substanzen (Anthracycline, Taxane, Vinorelbin)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Dexrazoxane zur Behandlung von Anthracyclin-Paravasaten (Ausnahme liposomales A)**
- **Hyaluronsäure zur Behandlung von Taxan/Vinorelbin-Paravasaten**

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	++
3b	D	++

Paravasate

Dexrazoxane/Hyaluronsäure

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Dexrazoxane zur Behandlung von Anthracyclin-Paravasaten

Tag 1: 1000 mg/m² (max. 2000 mg), IV 1–2 Stunden

Tag 2: 1000 mg/m² (max. 2000 mg), IV 1–2 Stunden

Tag 3: 500 mg/m² (max. 1000 mg), IV 1–2 Stunden

In anderen Fällen bzw. in denen eine Therapie mit Dexrazoxan nicht indiziert ist, gelten für die Anthrazyklin-Paravasate die folgenden Maßnahmen.

Lokale Kälte: Eispackung 6-stündlich jeweils für 15 Min. für 3 Tage oder: 24 h Abdeckung mit Eisbeuteln

Lokale Applikation von Dimethylsulfoxid (DMSO) 99% mit Watteträger 3- bis 4-stündlich für mind. 3 Tage (besser 14 Tage) auftragen und an der Luft trocknen lassen. Das Intervall kann ab Tag 4 auf 6 Stunden verlängert werden.

Hyaluronsäure bei Taxan/Vinorelbin-Paravasaten:

- 1-10 Amp a 150 IU
- 1 ml Lösungsmittel (z.B. NaCl 0.9%)
- Lokalanaesthesie
- Keine Thermotherapie bei Taxanen, trockene Wärme 4 x täglich 20 min bei Vincaalkaloiden

- **Substanzspezifische Nebenwirkungen**
 - **Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)**
 - **CDK 4/6-Inhibitoren**
 - **PARP-Inhibitoren**
 - **Small molecules (TKI, mTOR-Inhibitor)**
 - **Immun-Checkpoint-Antikörper**

Nebenwirkungen – Antikörper/ Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Trastuzumab

- Kardiotoxizität in der adjuvanten Therapie (1,0–2,0%)
- Troponin I als Marker für Kardiotoxizität

Pertuzumab

- Ekzem, Diarrhoe, Mukositis

Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)

- Thrombozytopenie, Anstieg Leberenzyme
Fieber, Kopfschmerzen, Pneumonitis

Bevacizumab

- Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion
Blutung, Proteinurie

Oxford	
LoE	GR

1b	A
----	---

2b	B
----	---

2b	B
----	---

2b	B
----	---

1a	A
----	---

Toxizitäten neuer Substanzen – CDK 4/6 Inhibitoren (Palbociclib / Ribociclib / Abemaciclib)

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

UE, %	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Jegliche UE	N.A./98,5/98,6	N.A./66,2/54,6	N.A./15,0/15,9
Neutropenie	80,6/74,3/46	55,3/49,7/23,3	10,1/9,6/2,9
Leukopenie	45,2/32,9/28,3	26,1/19,8/8,6	0,6/1,2/0,2
Fatigue	39,9/36,5/39,9	2,3/2,1/2,7	0,2/0,3/0
Übelkeit	34,2/51,5/34,2	0,3/2,4/2,7	0/0/0
Anämie	7,6/18,6	0,9/4,4	0,3/0,2
Diarrhoe	24,5/35/86,4	1,0/1,2/13,4	0/0/0
Alopezie	25,9/33,2/15,6	0/0/0	0/0/0
Hitzewallung	21	0,3	0
Gelenkschmerzen	27,2/11,6	0,6/0,2	0,3
Appetitminderung	15,8/18,6/N.A.	0,8/1,5/N.A.	0/0/N.A.
Exanthem	16,5/17,1/ 11,1	0,7/ 0,6/ 1,1	0/0/0
ALT Erhöhung	8,0/15,6/13,4	1,7/7,5/3,9	0,1/1,8/0,2
AST Erhöhung	8,6/15,0/12,2	2,5/4,8/2,3	0/3,6/0
Infektionen	54,7/50,3/N.A.	4,5/3,6/N.A.	0,7/0,6/N.A.
Husten	13,4/19,5/N.A.	0/0/N.A.	
Rückenschmerzen	N.A./9,5/19,8	N.A./0,7/2,1	N.A./0/0
Palbociclib/Ribociclib/Abemaciclib			

QT-Zeit-Verlängerung: Ribociclib vs Placebo

- **Post-baseline Verlängerung der QT-Zeit > 480 msec 6.9% vs 1.2 %**
- **Post-baseline Verlängerung der QT Zeit > 500 msec 1,5 % vs 0,3%**
- **Therapieabbruch wegen QT Zeit Verlängerung 0.3% vs 0.6%**
- **QT Verlängerung ist nicht mit klinischer Symptomatik assoziiert, aber mit einem erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien („torsades de pointes“, TdP)**

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Toxizitäten neuer Substanzen: mTOR-Inhibitor (Everolimus)

UE, %	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Stomatitis	11,6	1,6
Ausschlag	7,4	0,02
Anämie	3,3	1,3
Fatigue	6,8	0,8
Übelkeit	5,6	0
Erbrechen	2,9	0
Diarrhoe	6,2	0,02
Appetitminderung	6,0	0,02
Kopfschmerz	3,9	0
Gewichtsverlust	3,9	0
Dyspnoe	3,8	0,08
Arthralgie	3,3	0
Epistaxis	3,1	0
Ödem	2,9	0
Obstipation	2,6	
Pyrexie	2,9	0
Husten	4,5	0
ALT Erhöhung	2,6	0
Pneumonitis	0,2	0
Asthenie	2,4	0,04
Dysgeusie	4,3	0

Toxizitäten PARP-Inhibitoren

– Olaparib, Talazoparib

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Olaparib

UE, %	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Jegliche UE	97,1	36,6
Neutropenie	27,3	9,3
Anämie	40,0	16,1
Fatigue	28,8	2,9
Übelkeit	58,0	0
Erbrechen	29,8	0
Diarrhoe	20,5	0,5
Appetitminderung	16,1	0
Kopfschmerz	20,0	1
Pyrexie	14,1	0
Husten	17,1	0
ALT Erhöhung	11,2	1,5
AST Erhöhung	9,3	2,4
PPE	0,5	
Therapieabbruch	4,9	

Talazoparib

UE, %	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Jegliche UE	98,6	31,8
Neutropenie	34,6	20,9
Anämie	52,8	39,2
Fatigue	50,3	1,7
Übelkeit	48,6	0,3
Erbrechen	24,8	2,4
Diarrhoe	22,0	0,7
Appetitminderung	21,3	0,3
Kopfschmerz	32,5	1,7
Pyrexie	21,0	2,4
Husten	17,5	2,4
ALT Erhöhung	2,1	1,7
AST Erhöhung	1,4	0,3
PPE	98,6	31,8
Therapieabbruch	34,6	20,9

Toxizitäten antiHER2-TKI – Neratinib, Lapatinib –

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Lapatinib

UE, %	Alle Grade	Grad ≥ 3
Diarrhöe	61%	6%
Nausea	18%	4%
Hautausschlag	60%	6%
Fatigue	16%	4%
Kardiale NW	3%	< 1% SAE
Hepatobiliäre NW	8%	
Alle UE	92%	SAE 6%

Neratinib

UE, %	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Diarrhöe	90	40,1
Nausea	43	2
Bauchschmerzen	36	2
Fatigue	27	2
Erbrechen	26	3
Hautausschlag	18	0,6
Stomatitis	14	0,6
Appetitverlust	12	0,2
Dyspepsie	10	0,4
ALAT-Erhöhungen	9	1,2
ASAT-Erhöhungen	7	0,7
Nagelstörungen	8	0,3
Trockene Haut	6	0

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Primäre Prophylaxe mit Loperamid

LoE	AGO
2b	B ++

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

- **Therapeutische Ansätze (Antikörper)**

- **PD1 /PD-L1**

- PD1

- Nivolumab
 - Pembrolizumab

- PDL1

- Atezolizumab
 - Durvalumab
 - Avelumab

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

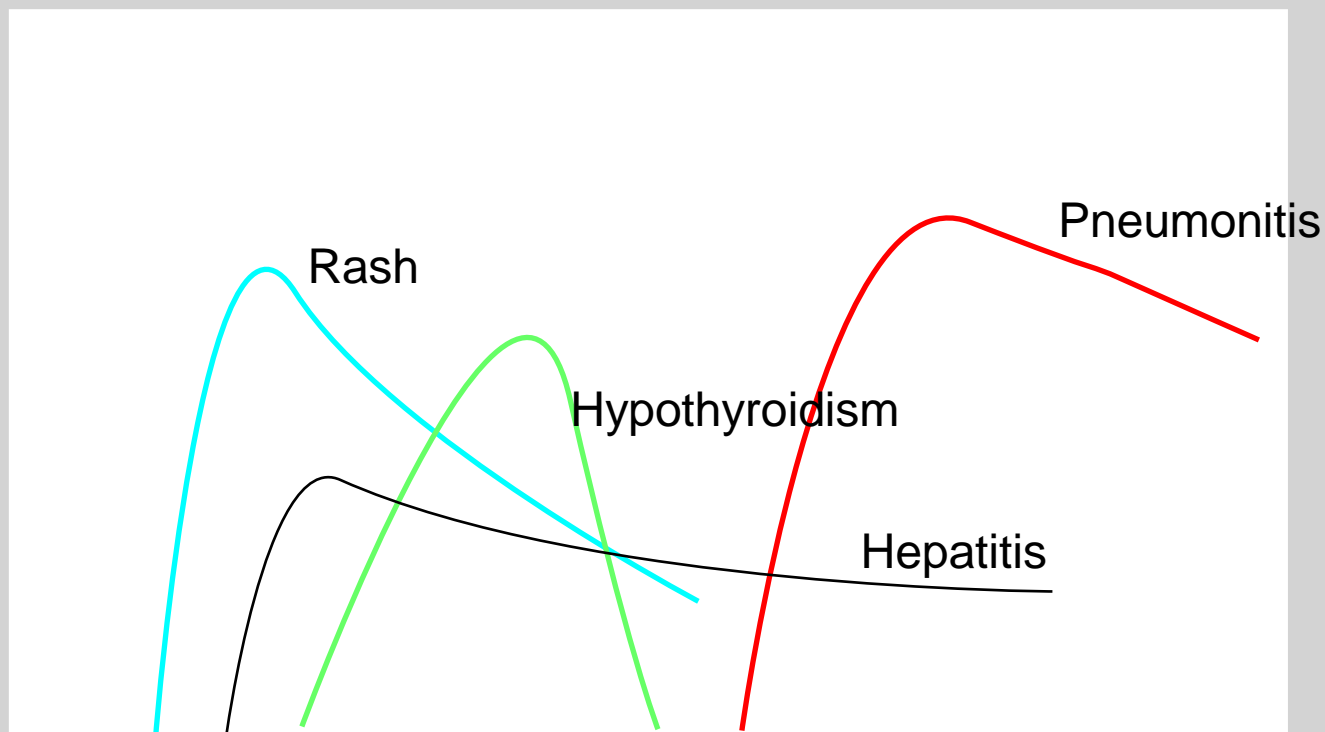
Guidelines Breast
Version 2018.1D

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Zeitlicher Verlauf, Bsp. Nivolumab

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D



Immun-Checkpoint-Inhibitoren

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Nebenwirkungen \geq Grad 3**
 - **Diarrhoe**
 - **Fatigue**
 - **Hautveränderungen (v.a. makulopapulöses Exanthem, Vitiligo, Epidermolysen)**
 - **Pneumonitis**
 - **Colitis**
 - **Hypophysitis**
 - **Hepatitis**
 - **Nephritis**
 - **Thyreoiditis (Hyper-/Hypothyreose)**
 - **Guillain-Barré-Syndrom**
 - **Kardiomyopathie**
 - **Myopathie – Myalgie – Rhabdomyolyse**
 - **Uveitis**

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Toxizitäten (Gesamt in %)

	Atezolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab
Diarrhö	18,6%	13%	18%
Kolitis	1,1%	2%	1%
Hautausschlag	18,6%	15%	<1%
Hepatotoxizität	0,3%	1%	0.5%
Hypophysitis	<0,1%	<1%	0.5%
Pneumonitis	3,1%	3%	2.9%
Schilddrüsen- fehlfunktion	Hyper- 1,7% Hypo- 4,7%	Hyper -1% Hypo- 4%	Hyper- 1.2% Hypo- 8.3%
Nephritis	<1%	1%	0.7%
Neuropathien	0,2%	<1%	<1%

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Immun-Checkpoint-Inhibitoren NW-Management - Grundsätze

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

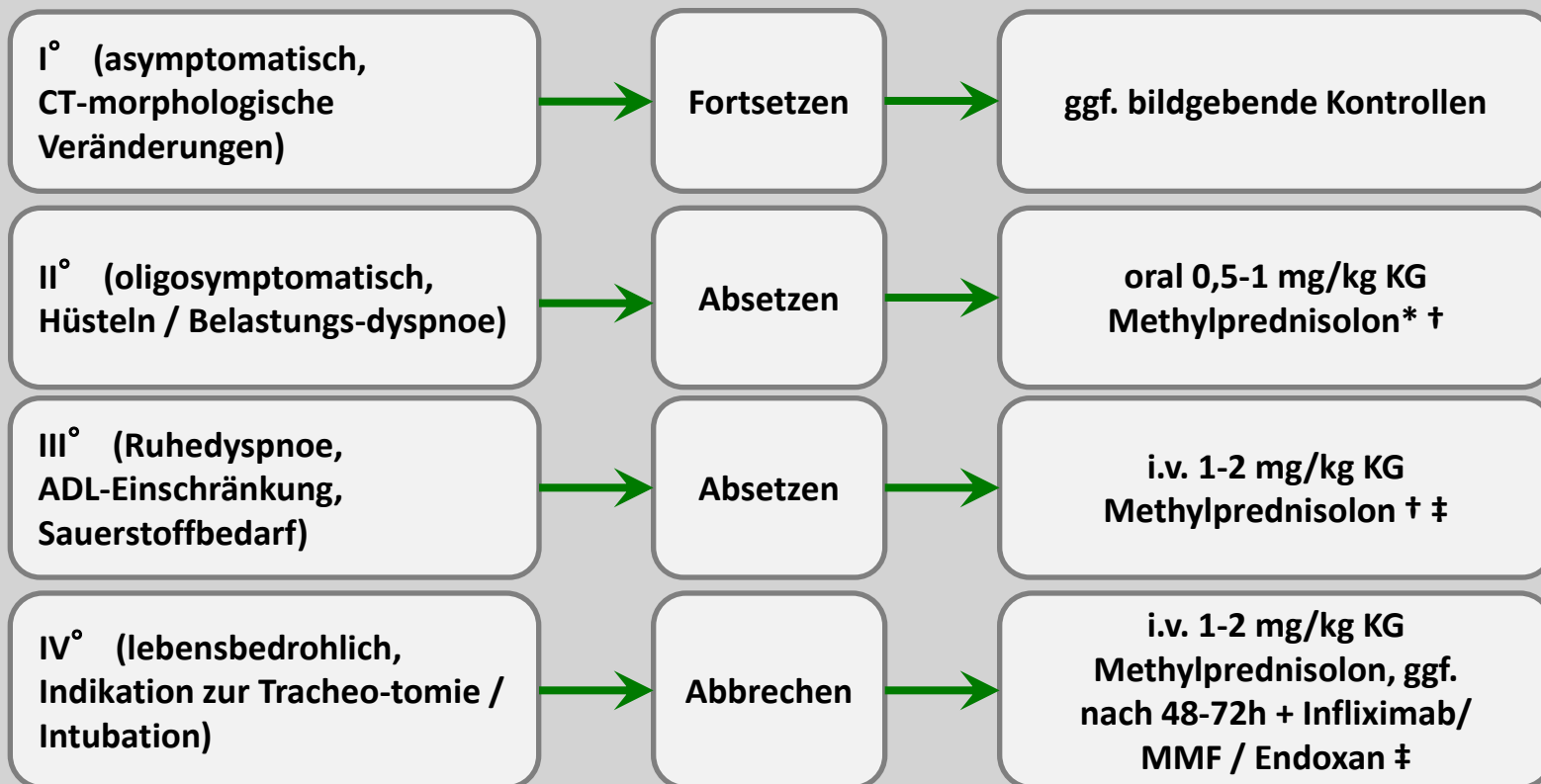
CTC AE-Grad	Management
1	<ul style="list-style-type: none"> Supportive Therapie Engmaschige Kontrollen Ausschluss Infektion Patientenaufklärung
2	<p>Wie Grad 1 aber</p> <ul style="list-style-type: none"> Pausierung der Therapie bis alle irAE Grad 0-1 Ggf Kortikosteroide
3	<ul style="list-style-type: none"> Supportive Therapie i. v.-Steroide (z. B. 1-2 mg/kg Prednisolon) <p>Wenn keine Besserung innerhalb 48 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ggf zusätzliche andere Immunsuppression (Infliximab, MMF) Ggf organspezifische weitere Diagnostik (z. B. Koloskopie) Ggf Konsil Fachspezialist Ausschluss oder Behandlung von Infektion Absetzen der Therapie, ggf Fortsetzung, wenn CTC AE Grad 0,1 Langsames Ausschleichen der Steroide (3-6 Wochen)
4	Wie Grad 3 aber dauerhaftes Absetzen der Therapie

Pneumonitis-Management

PD1/ PDL1-Inhibitors

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D



* Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Pneumonitis III°

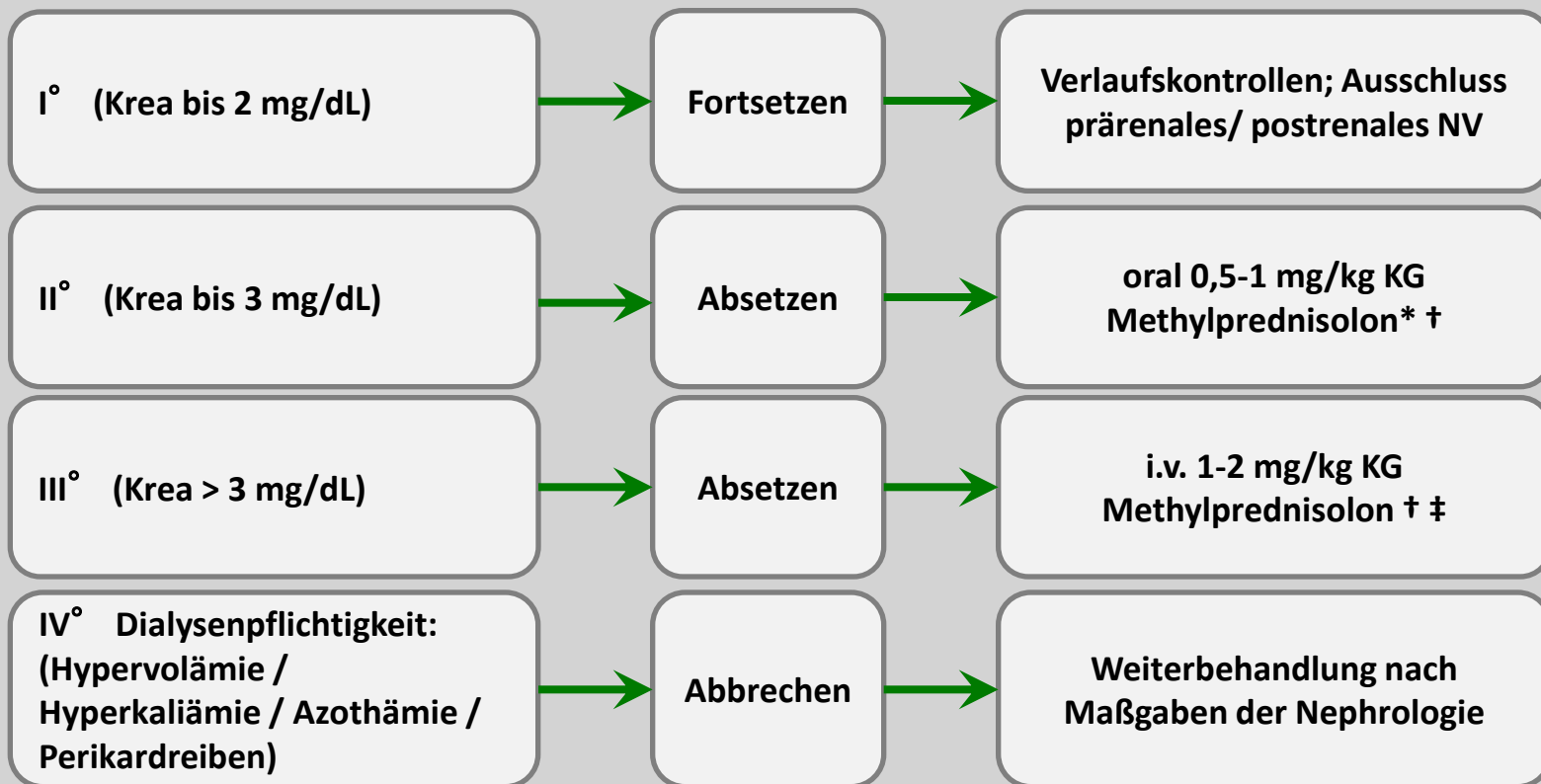
† bei Besserung Steroid-Ausschleichen über 1 Monat

‡ ab Pneumonitis III° Bronchoskopie mit BAL/ PE's indiziert

Nephritis-Management PD1/PDL1-Inhibitors

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D



* Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Nephritis III°

† bei Besserung Steroid-Ausschleichen über 1 Monat

‡ ab Nephritis III° Nephrokonsil zu PE's

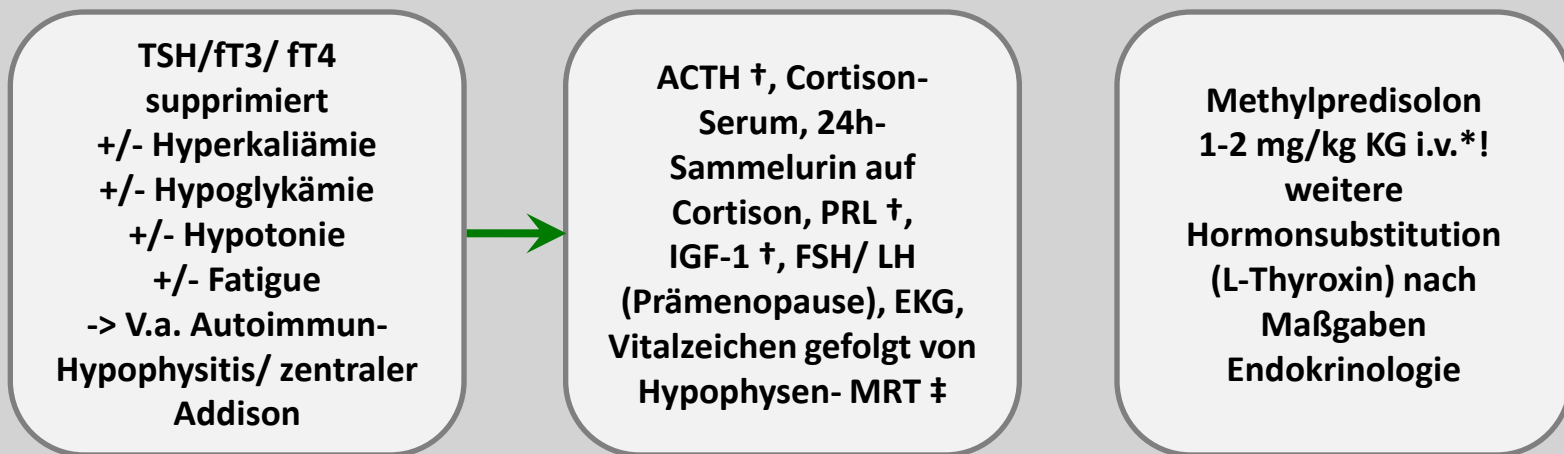
Courtesy, A.Schneeweiss, NCT, UFK Heidelberg, 2017

Hypophysitis-Management

PD1/PDL1-Inhibitors

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D



† ACTH: adrenocorticotropes Hormon, PRL: Prolactin, IGF-1: insulin growth factor-1

‡ Hypophysen-MRT nach RS NeuroRad

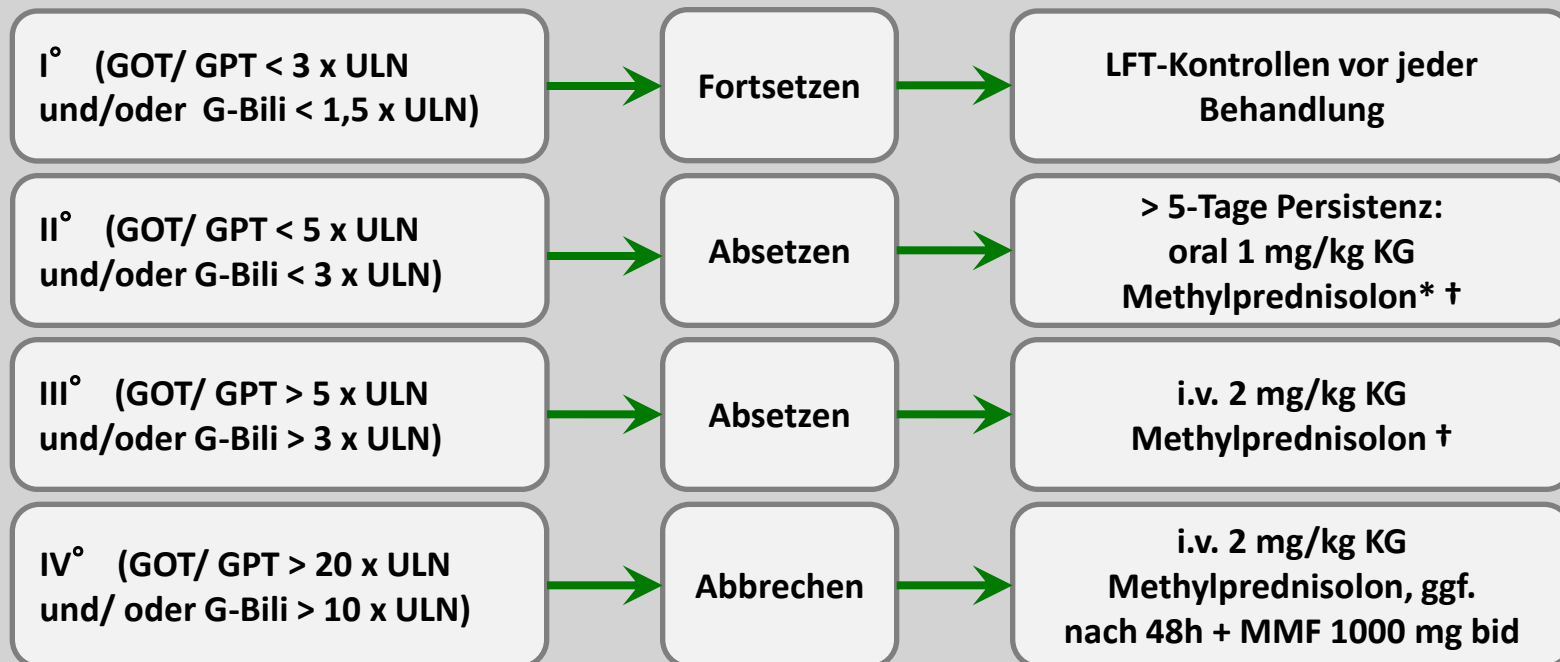
* Pausierung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors, prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution.

! Unter Ausschleichen von Methylprednisolon (Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide), ab Methylprednisolon 8 mg/d p.o. -> Umstellung auf Hydrocortison Erhaltungstherapie (15-10-5 mg tgl.);
keine ACTH-Verlaufskontrollen

Addison-Notfallpass über Endokrinologie-Ambulanz; -> bei Stresssituationen (Fieber, AZ-Verschlechterung) Dosis-Verdreifachung auf 45-30-15 mg tgl.

Fortsetzung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors nach klinischem Ermessen

Hepatitis-Management PD1/PDL1-Inhibitors



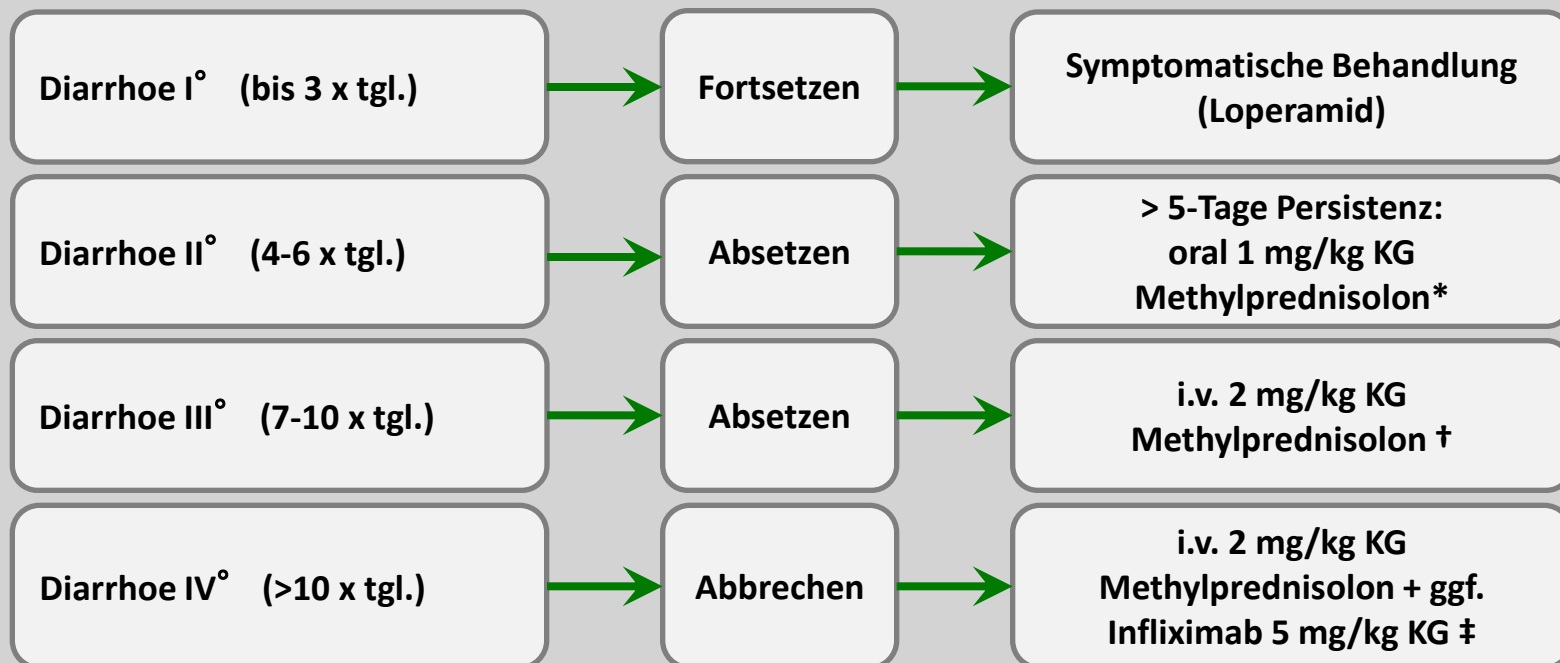
* Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide, bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Hepatitis III°

† Diagnostik mit Sono/ CT Abd., HBV-/ HCV-/ CMV-/ EBV Serologie, IG-Elektrophorese, ANA, ANCA, ASMA, AMA, anti-LKM1, anti-SLA, ggf. Leberblindbiopsie erwägen. Bei Besserung Reduktion auf 1 mg/kg KG Methylprednisolon i.v. (2 Wochen) gefolgt von Steroid-Tapering (1 Monat), Therapiestart mit PD1/ PDL1 Inhibitors erst bei 10 mg/d Prednisolon (8 mg/d Methylprednisolon)

Kolitis-Management PD1/PDL1-Inhibitors

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D



- * SK-Diagnostik (C-diff. Ausschluss). Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide: bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Diarrhoe III°
- † Diagnostische Koloskopie mit PE's, CT-Abdomen bei linksseitiger Colitis (Divertikulitis-Ausschluss). Bei Besserung Reduktion auf 1 mg/kg KG Methylprednisolon i.v. (2 Wochen) gefolgt von Steroid-Tapering (1 Monat), Therapiestart mit PD1/ PDL1 Inhibitors erst bei 10 mg/d Prednisolon (8 mg/d Methylprednisolon)
- ‡ prätherapeutisch HBV/ HCV/ CMV/ Tb-(Quantiferon) Serologie, Infliximab kontraindiziert bei Perforation/ Sepsis; Applikation 2h i.v. über 1,2 µm Filter (bis zu 15% Infusionsreaktionen), ggf. Wiederholung Tag 15

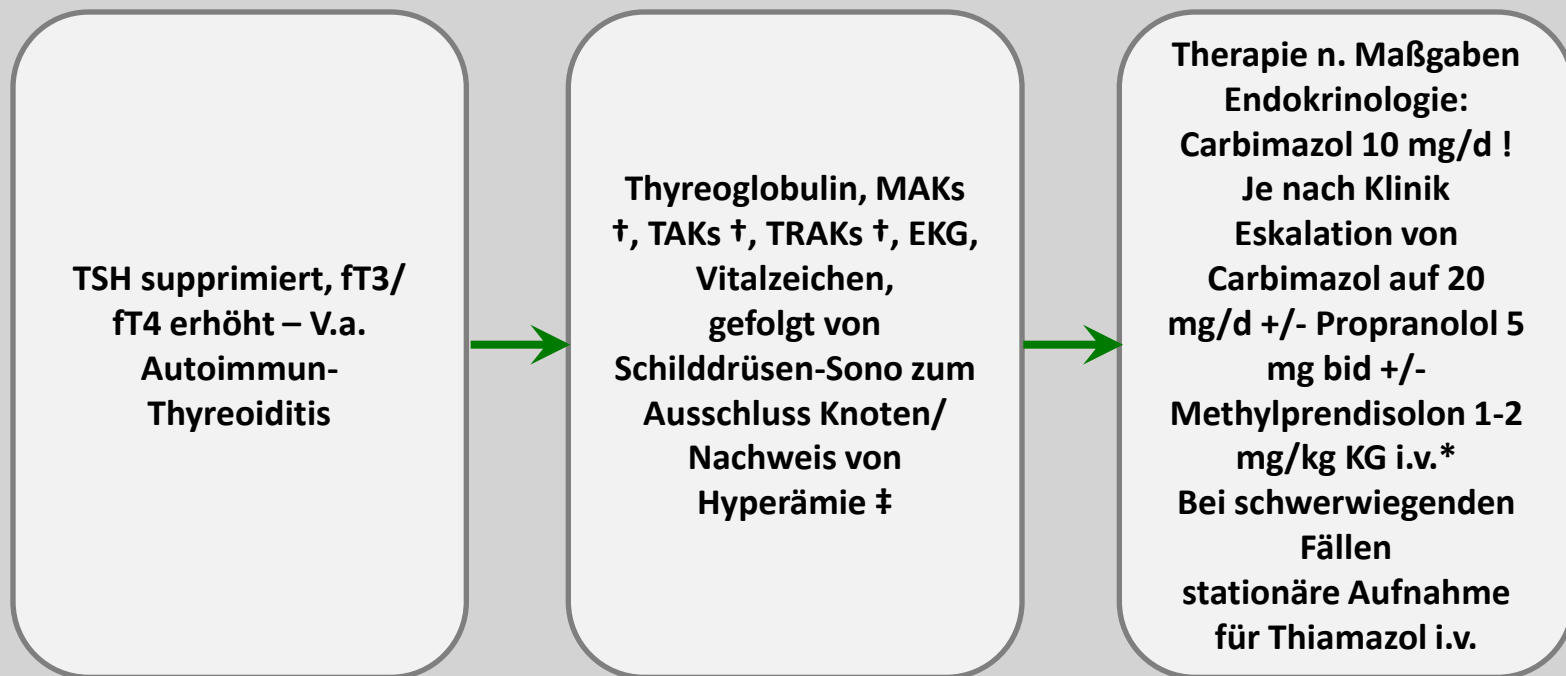
Courtesy, A.Schneeweiss, NCT, UFK Heidelberg, 2017

Thyreoiditis-Management

PD1/PDL1-Inhibitors

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D



- † MAKs: anti-TPO Antikörper, TAKs: anti-Thyreoglobulin-Antikörper, TRAKs: anti-TSH-Rezeptor-Antikörper
- ‡ Schilddrüsen-Sono in Endokrinologie-Ambulanz,
- ! Unter Carbimazol Pausierung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors und wöchentliche Kontrollen TSH/ fT3/ fT4/ Blutbild, GOT/ GPT/ AP, Fortsetzung der Behandlung erst bei rückläufigem fT3/ fT4
- * prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution, Fortsetzung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors unter Oralisierung und Ausschleichen von Methylprednisolon. Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide

- **Andere supportive und palliative Fragestellungen**
 - Schmerztherapie
 - Palliative Care

Schmerztherapie

(Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie Praxisleitlinie Tumorschmerz 2014
www.dgs-praxisleitlinien.de

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

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Nicht-Opioide; WHO Stufe 1**
Diclofenac resinat, Ibuprofen und / oder Metamizol, Paracetamol
- **Niedrig-potente Opioide; WHO Stufe 2**
Tramadol (vorzugsweise als Retard-Tabletten) bzw. Tilidin/ Naloxon (ebenfalls als Retard-Tabletten)
- **Hoch-potente Opioide; WHO Stufe 3**
Morphin, Buprenorphin (sublingual oder als transdermales System), Fentanyl (transdermales System), Hydromorphon, Oxycodon, als Reserve Levomethadon. Die notwendige Opioiddosis wird schrittweise gegen den Schmerz titriert.
- **Koanalgetika**
Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin, Amitriptylin, Bisphosphonate

Palliative Care

- “...expert consensus that **combined standard oncology care and palliative care** should be **considered early in the course of illness** for any patient **with metastatic cancer and/or high symptom burden.**”¹
- “Palliative care should be **initiated by the primary oncology team** and augmented by **collaboration** with an interdisciplinary team of palliative care experts.”²
- “Expert **palliative care**, including effective control of pain and other symptoms, **should be a priority.**”³

¹ Smith et al, J Clin Oncol 30 880-887, 2012

² Levy et al, J Natl Compr Canc Netw 10:1284-1309, 2012

³ Cardoso et al, Breast 21:242-252, 2012