

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Versionen 2002–2021:**

**Albert / Bauerfeind / Brunnert / Bischoff / Costa / Dall / Diel / Fersis /
Friedrich / Friedrichs / Gerber / Göhring / Hanf / Harbeck / Heinrich /
Hoover / Jackisch / Lisboa / Lück / Lüftner / von Minckwitz / Möbus /
Müller / Mundhenke / Nitz / Oberhoff / Rody / Schaller / Scharl / Schmidt
/ Schneeweiss / Schütz / Solomayer / Souchon / Stickeler / Thomssen /
Untch**

- **Version 2022:**

Harbeck / Reimer

Leitlinien – Umfeld

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Leitlinien – Umfeld

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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 1.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032/054OL**

Toxizitätsbeurteilung

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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

Toxizitätsbeurteilung

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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 2022.1D

- **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.

Substanz- / Kombinations-spezifische Nebenwirkungen

(teilweise lt. Fachinformationen gemäß MedDRA*)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

* MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities

Chemotherapie – Akute Toxizitäten I

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

| | Systemorganklasse | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|--|---------------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------|--|--------------------------------|-----------------------------------|---------------|---|----------------|-------------|--|
| Substanz | Infektionen und parasitäre Erkrank. | Neubildungen, sek. Malignome | Blut, Lymphsystem | Immunsystem, Allergien | Endokrine Erkrank- ungen | 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 (≥ 1/10.000 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 2022.1D

| | 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)

Zusatzdiagnostik* vor Beginn einer 5-FU (i.v.) / Capecitabin-Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

| Oxford | | |
|--------|----|-----|
| LoE | GR | AGO |
| 1a | A | ++ |

- **DPD (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase) - Defizienz**
Testung (DPYD-Genotyp bzw. Phänotyp)

Phänotypische Untersuchungsverfahren (Uracil im Plasma / Urin, Bestimmung der DPD-Aktivität) weniger gut standardisiert

Systematischer Review (Krebspatienten unter 5-FU Behandlung):**

- DPYD-Varianten (heterozygot oder homozygot) 4,1 %
- Therapieassoziierte Mortalität 2,3 % (vs. 0,1 % ohne DPYD-Variante) - Risiko für therapie-bedingten Todesfall 25,6-fach erhöht

* Empfehlung gemäß Rote-Hand-Brief vom 4.6.2020

** Sharma et al, Oncologist 2021

Endokrine Therapie – Toxizitäten

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

| Substanz | | | | | | | | | | | | Infektionen und parasitäre Erkrank. | Neubildungen, sek. Malignome | Blut, Lymphsystem | Immunsystem, Allergien | Endokrine Erkrank- ungen | Stoffwechsel- und Ernährungs.-Stör. | Psychiatrische Erkrankungen | Erkrankungen des Nervensystems | Augenerkrank. | Erkrank. des Ohrs und des Labyrinths | Herzkrankungen | Gefäßerkrank. (inkl. Hitzewall.) |
|-------------|--|---|------------------------------------|-----------------------------------|---|----------------------------------|--|--|---|---------------------------------------|--|--|---------------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------|--|--------------------------------|-----------------------------------|---------------|---|----------------|-------------------------------------|
| 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 Gallen- erkrankungen | Erkr. Haut u. Unterhautgewebes | Skelettmus.-, Binde- gew.-u. Knochenerk. | Erkr. der Nieren und Harnwege | Schwang., Wochen- bett u. perinatale E. | Erkr. d. Geschlechts- organe / 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 – Antikörper / Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (HER2+)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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, Polyneuropathie

Trastuzumab-Deruxtecan

- Interstitielle Lungenerkrankung, Neutropenie, Übelkeit, Alopezie

| Oxford | |
|--------|----|
| LoE | GR |
| 1b | A |
| 2b | B |
| 1b | A |
| 1b | A |
| 1b | A |

Nebenwirkungen anti-HER2 TKI: Neratinib, Lapatinib

Neratinib

| UE, % | Alle Grade (%) | Grad \geq 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 |

Lapatinib

| UE, % | Alle Grade | Grad \geq 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 % |

LoE GR AGO

2b B ++

**Primäre Prophylaxe mit
Loperamid**

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Nebenwirkungen anti-HER2 TKI

Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin

| NW | Alle Grade (%) | ≥ Grad 3 (%) |
|-----------------|----------------|--------------|
| Alle Ereignisse | 99.3 | 55.2 |
| Diarrhoe | 80.9 | 12.9 |
| PPE Syndrom | 63.4 | 13.1 |
| Übelkeit | 58.4 | 3.7 |
| Fatigue | 45.0 | 4.7 |
| Erbrechen | 35.9 | 3.0 |
| Stomatitis | 25.5 | 2.5 |
| Red. Appetit | 24.8 | 0.5 |
| Kopfschmerz | 21.5 | 0.5 |

Nebenwirkungen – Antikörper / Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (HER2-)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Bevacizumab

- Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion, Blutung, Proteinurie

Sacituzumab Govitecan

- (Febrile) Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Diarrhoe, Übelkeit, Alopezie

Oxford

LoE

GR

1a

A

1b

A

Nebenwirkungen CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib / Ribociclib / Abemaciclib)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

| UE, % | Alle Grade | Grad 3 | Grad 4 |
|---|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Neutropenie | 79,5/ 74,3 /41,3 | 56,1/ 49,7 /19,6 | 10,4/ 9,6 /1,5 |
| Leukopenie | 39,0/ 32,9 /20,8 | 24,1/ 19,8 /7,3 | 0,7/ 1,2 /0,3 |
| Anämie | 24,1/ 18,6 /28,4 | 5,2/ 0,9 /5,8 | 0,2/ 0,3 /0 |
| Thrombopenie | 15,5/ 5,7 /10,0 | 1,4/ 0,6 /2,0 | 0,2/ 0 / < 1,0 |
| Fatigue | 37,4/ 36,5 /40,1 | 1,8/ 2,1 /1,8 | 0/ 0,3 /0 |
| Übelkeit | 35,1/ 51,5 /38,5 | 0,2/ 2,4 /0,9 | 0/ 0 /0 |
| Erbrechen | 15,5/ 29,3 /28,4 | 0,5/ 3,6 /1,2 | 0/ 0 /0 |
| Diarrhoe | 26,1/ 35,0 /81,3 | 1,4/ 1,2 /9,5 | 0/ 0 /0 |
| Alopezie | 32,9/ 33,2 /26,6 | - | - |
| Exanthem | 17,8/ 17,1 / 14,0 | 0,9/ 0,6 / < 1,0 | 0/ 0 /0 |
| ALT Erhöhung | 9,9/ 15,6 /15,6 | 1,7/ 7,5 /5,8 | 0,1/ 1,8 /0,3 |
| AST Erhöhung | 9,7/ 15,0 /15,0 | 2,5/ 4,8 /3,0 | 0/ 0,9 /0 |
| Infektionen | 60/ 50,3 /39,1 | 6,0/ 3,6 /4,0 | 1/ 0,6 /0,9 |
| QT Prolongation | N.A./ 7,5 /N.A. | N.A./ 3,0 /N.A. | N.A./ 0 /N.A. |
| Palbociclib/ Ribociclib /Abemaciclib | | | |

Interstitial Lung Disease (ILD) and CDK 4/6 Inhibitors

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Pulmonary toxicity of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors from the publicly available FDA Adverse Event Reporting System (FAERS):

- 2.1% of all reports for abemaciclib; 0.3% of all reports palbociclib / ribociclib
- Increased reporting found for
 - CDK4/6 inhibitors vs. other drugs (ROR = 1.50; 95% CI = 1.28–1.74)
 - Abemaciclib vs other anticancer agents (4.70; 3.62–5.98).

Overall incidence:

Systematic review of published data:

CDK 4/6i: Any grade 1.64% (0.68% control). Pooled RR 2.26, 95% CI: 1.60-3.19, $p < 0.00001$

CDK 4/6i: Grade 3/4 0.28% (0.06% control). Pooled RR 2.35, 95% CI: 0.37-15.08, $p = 0.37$

Monarch-E:

Abemaciclib any grade 2.9% (\geq G3 0.4% - 1 G5 event); control 1.2% (\geq G3 n = 1; 0%)

Venous Thromboembolic Events: Adjuvant Abemaciclib (Monarch-E trial)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Abemaciclib : All grade 2.3% (grade 3/4 1.2%)

Control arm: All grade 0.5% (grade 3/4 0.1%)

Characterization of VTE (DVT or PE)*

- VTE by first ET = AI
 - Abemaciclib: any grade 1.7% (G3/4 0.9%)
 - Control arm: any grade 0.5% (G3/4 0.2%)
- VTE by first ET = tamoxifen
 - Abemaciclib: any grade 4.1% (G3/4 2.2%)
 - Control arm: any grade 0.7% (G3/4 0.4%)

* *DVT* is a composite term for several forms of venous thrombosis; *PE* is a composite term including embolism and pulmonary embolism

QT-Zeit-Verlängerung: Ribociclib vs. Placebo

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **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)**

Nebenwirkungen mTOR-Inhibitor (Everolimus)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

| 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 |

Nebenwirkungen Alpelisib (PI3K-Inhibitor) in Kombination mit endokriner Therapie

Alpelisib + Fulvestrant

| UE, % | Alle Grade | Grad ≥ 3 |
|------------------|------------|---------------|
| Hyperglykämie | 63,7 % | 32,7 % |
| Diarrhö | 57,7 % | 6,7 % |
| Übelkeit | 44,7 % | 2,5 % |
| Appetitlosigkeit | 35,6 % | < 1 % SAE |
| Hautausschlag | 35,5 % | 9,9 % |
| Erbrechen | 27,1 % | < 1 % SAE |
| Gewichtsverlust | 26,8 % | 3,9 % |
| Stomatitis | 24,6 % | 2,5 % |
| Fatigue | 24,3 % | 3,5 |
| Asthenie | 20,4 % | 1,8 |
| Haarverlust | 19,7 % | 0 |
| Mucositis | 18,3 % | 2,1 |

Berücksichtigung der Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement (Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Insulinresistenz und metabolisches Syndrom)

| LoE | GR | AGO |
|-----|----|-----|
| 2b | B | ++ |

Andre F, et al N Engl J Med 2019;380:1929-1940

Nebenwirkungen PARP-Inhibitoren

– Olaparib, Talazoparib

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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 | 1,0 |
| 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 | 25,5 |
| Neutropenie | 34,6 | 20,9 |
| Febrile Neutropenie | 0,3 | 0,3 |
| 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 |
| Rückenschmerzen | 21,0 | 2,4 |
| Dyspnoe | 17,5 | 2,4 |
| Pleuraerguß | 2,1 | 1,7 |
| PPE | 1,4 | 0,3 |
| Therapieabbruch | 5,9 | |

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Therapeutische Ansätze (Antikörper)**

- **PD-1 / PD-L1**

- PD-1**

- Nivolumab
 - Pembrolizumab

- PD-L1**

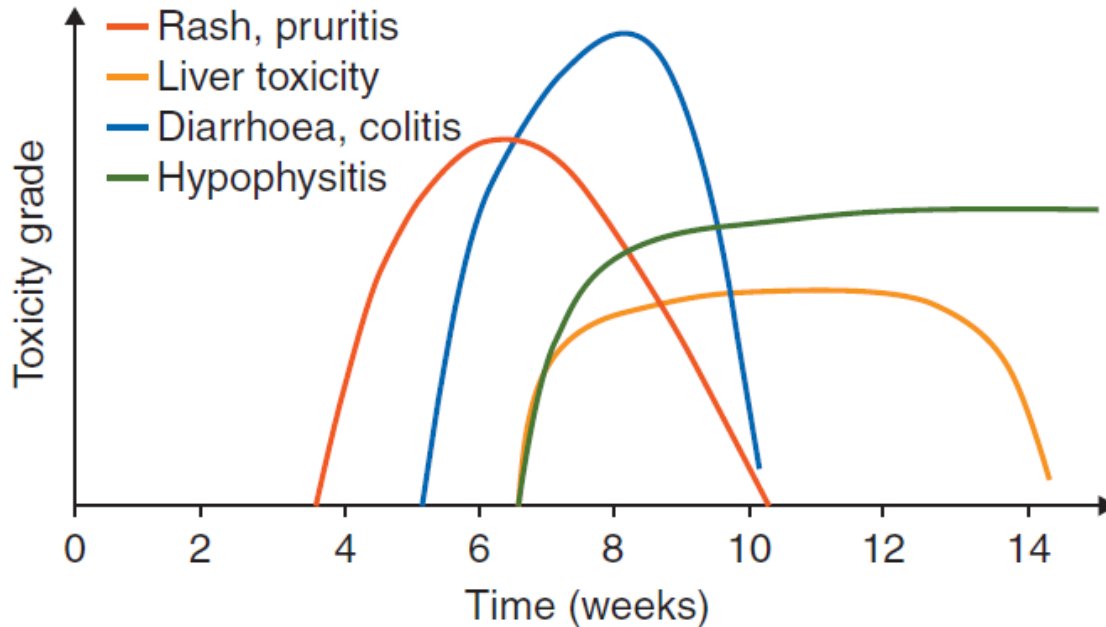
- Atezolizumab
 - Durvalumab
 - Avelumab

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Zeitlicher Verlauf, Bsp. Ipilimumab

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D



Immun-Checkpoint-Inhibitoren

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

■ 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 %)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

| | 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 % |

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Atezolizumab Fachinformationen 2018, Nivolumab, safety management BMS 2014, Pembrolizumab PI 2014

Immun-Checkpoint-Inhibitoren NW-Management - Grundsätze

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

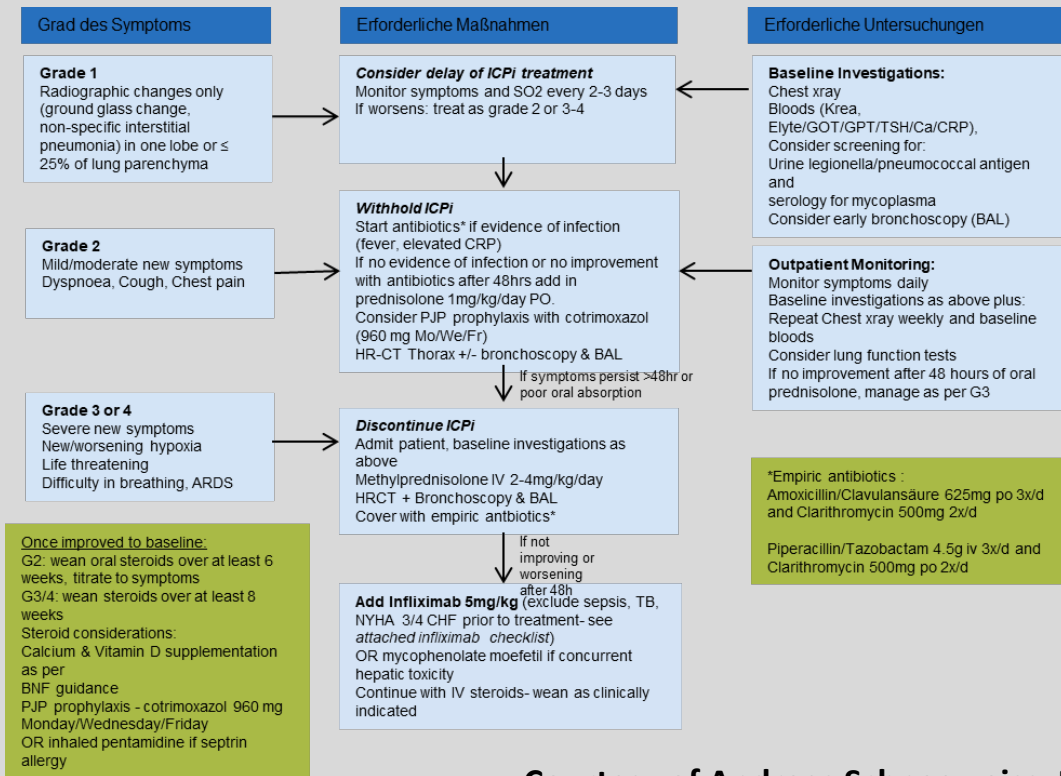
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

| 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

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

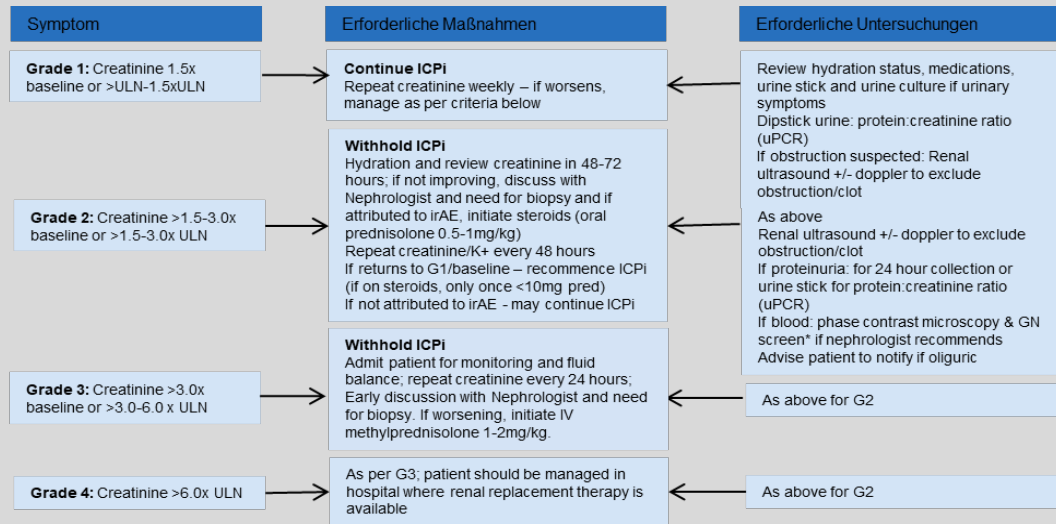


Courtesy of Andreas Schneeweiss, NCI

Nephrotoxizität

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D



Renal injury occurs in around 1-4% of patients treated with ICPI's, usually in a pattern of acute tubulo-interstitial nephritis with a lymphocytic infiltrate (Cortazar et al 2016 Kid Int)

Attention needs to be paid to the *patient's baseline creatinine* & not just abnormal results per biochemistry ULN

Confounding diagnoses include dehydration, recent IV contrast, urinary tract infection, medications, hypotension or hypertension

Early consideration for renal biopsy is helpful which may negate the need for steroids and determine if renal deterioration related to ICPI or other pathology

Oliguria should prompt inpatient admission for careful fluid balance and plan for access to renal replacement therapy

Steroid wean: begin to wean once creatinine G1; G2 severity episode– wean steroids over 2-4 weeks; G3/4 episode- wean over ≥4 weeks

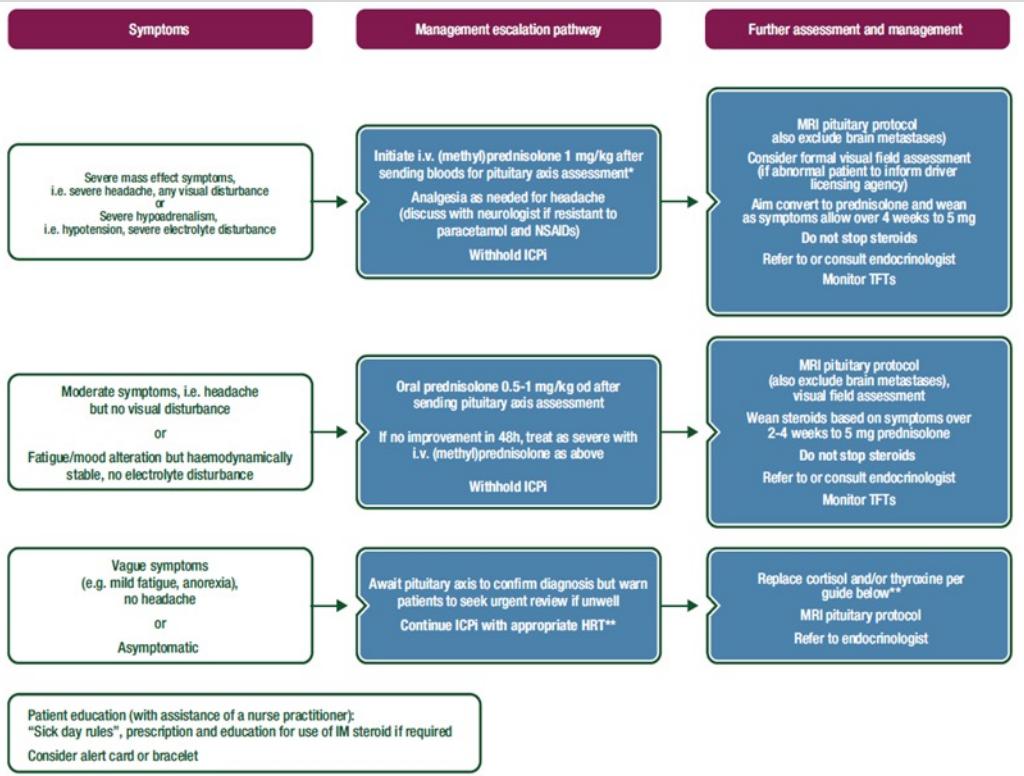
If on steroids for >4 weeks – PJP prophylaxis, calcium/vitamin D supplementation, gastric protection and check afternoon glucose for hyperglycemia

*Glomerulonephritis screen: ANA, Complement C3,C4, ANCA, anti-GBM, Hepatitis B and C, HIV, Immunoglobulins and protein electrophoresis

Hypophysitis

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

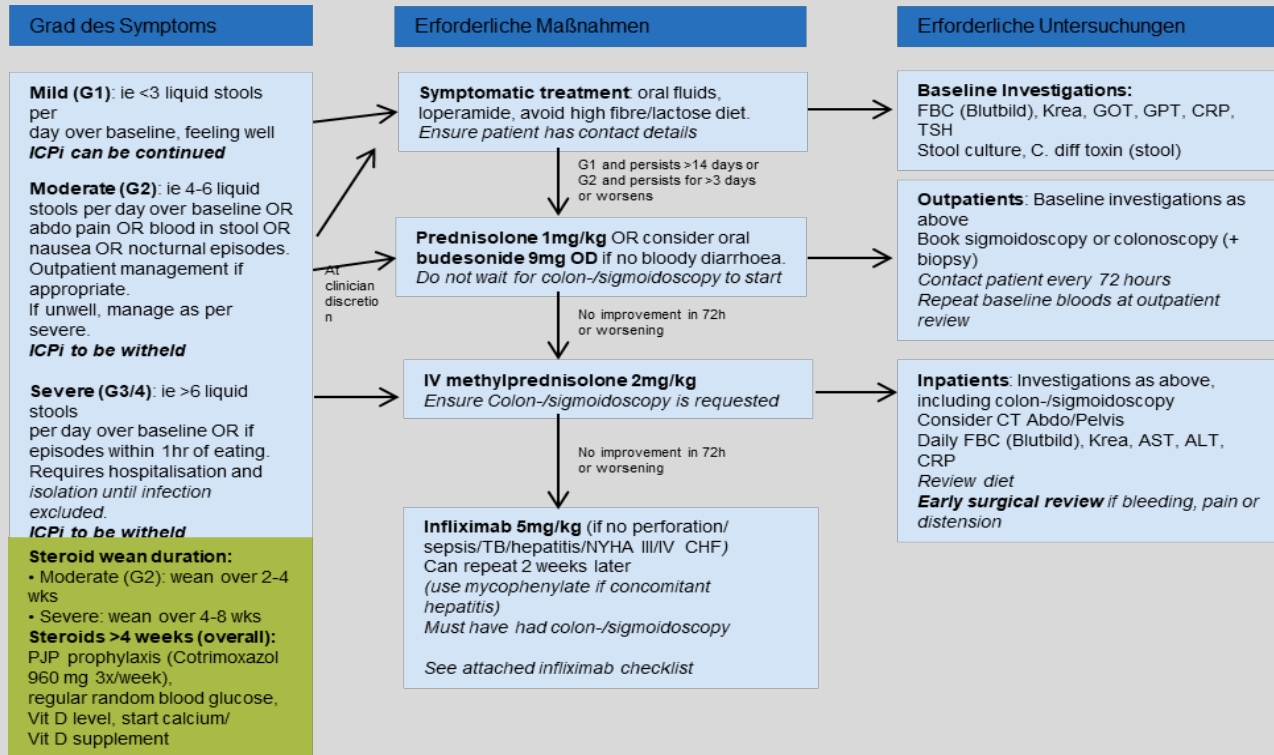


www.ago-online.de

Diarrhö und Kolitis

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

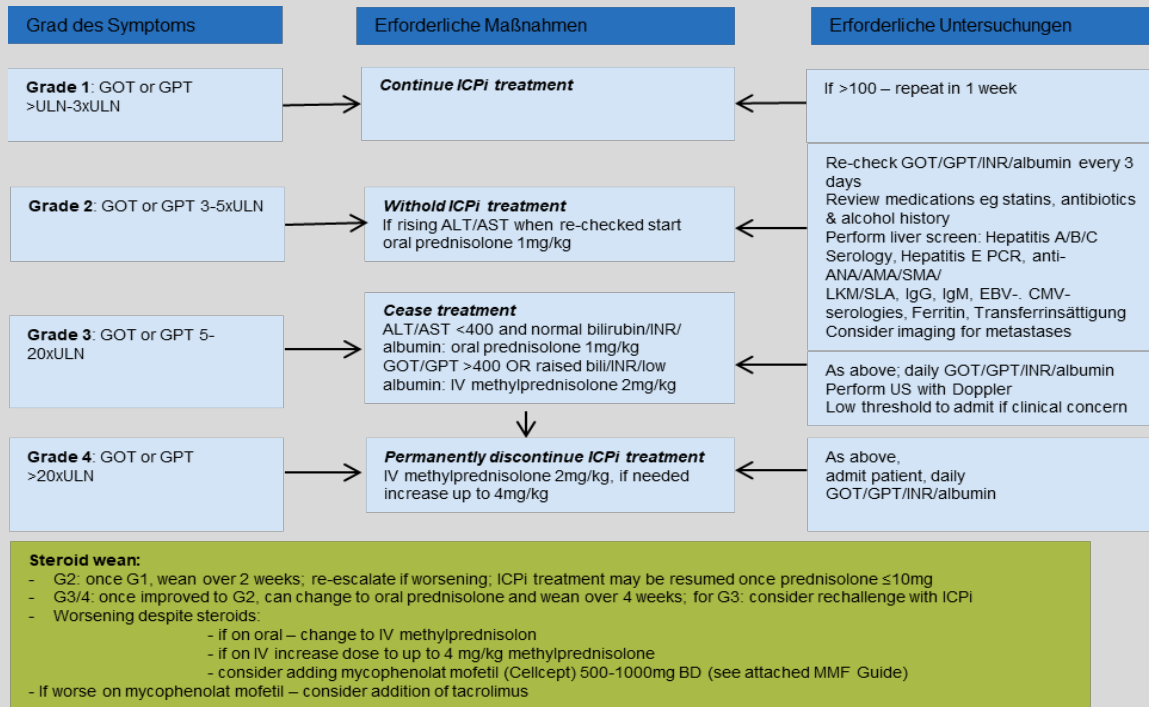
Guidelines Breast
Version 2022.1D



Hepatitis

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

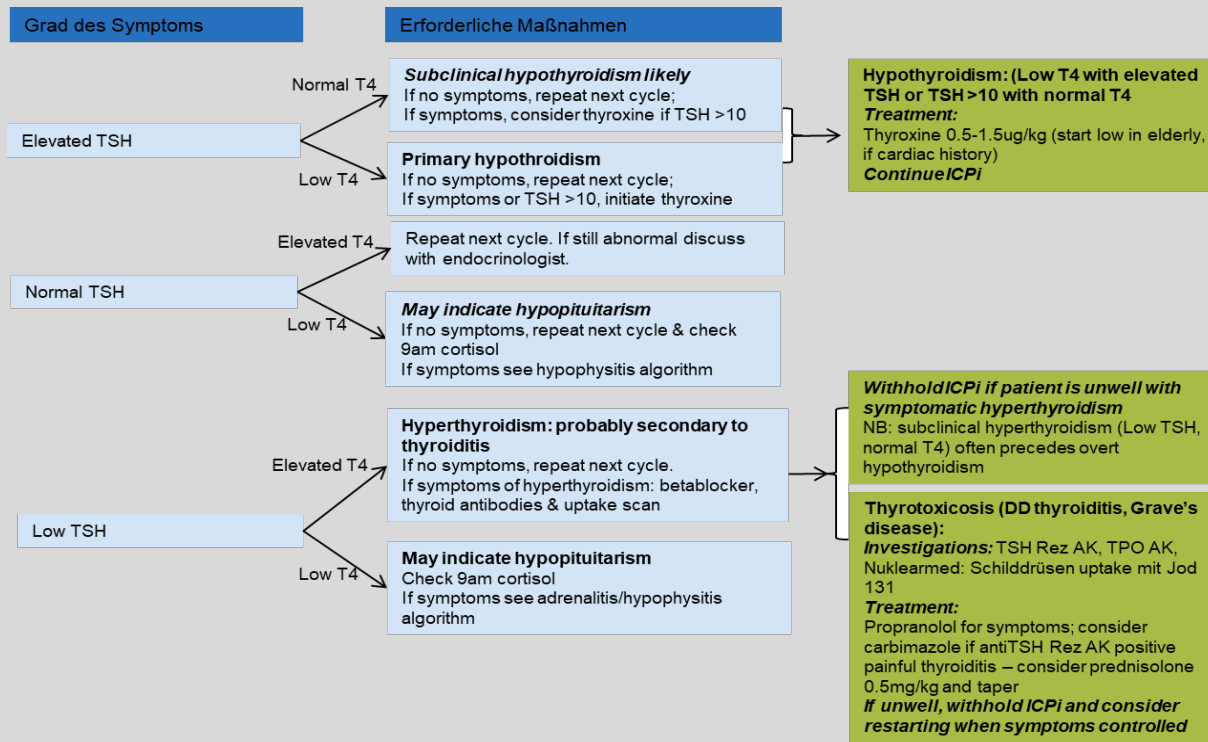
Guidelines Breast
Version 2022.1D



Thyreoditis

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

1. Infektionen

- **Allgemeine Infektionsprophylaxe**
- **Hepatitis B-Screening**
- **Covid-19 (s. gemeinsame Stellungnahme mit DGHO)**

Allgemeine Infektionsprophylaxe

NB nur selten für solide Tumoren wie MaCa anwendbar

ASCO Practice Guideline „Antimicrobial Prophylaxis...“ 2018

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **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 | ++ |

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

* Definition Hochrisiko: vermutete Neutropeniedauer < 100/ μ l \geq 7d

Hepatitis B-Screening vor Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Hepatitis B-Screening vor Beginn einer Chemotherapie (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs)**

Bei Reaktivierung bzw. bei positiver Serologie

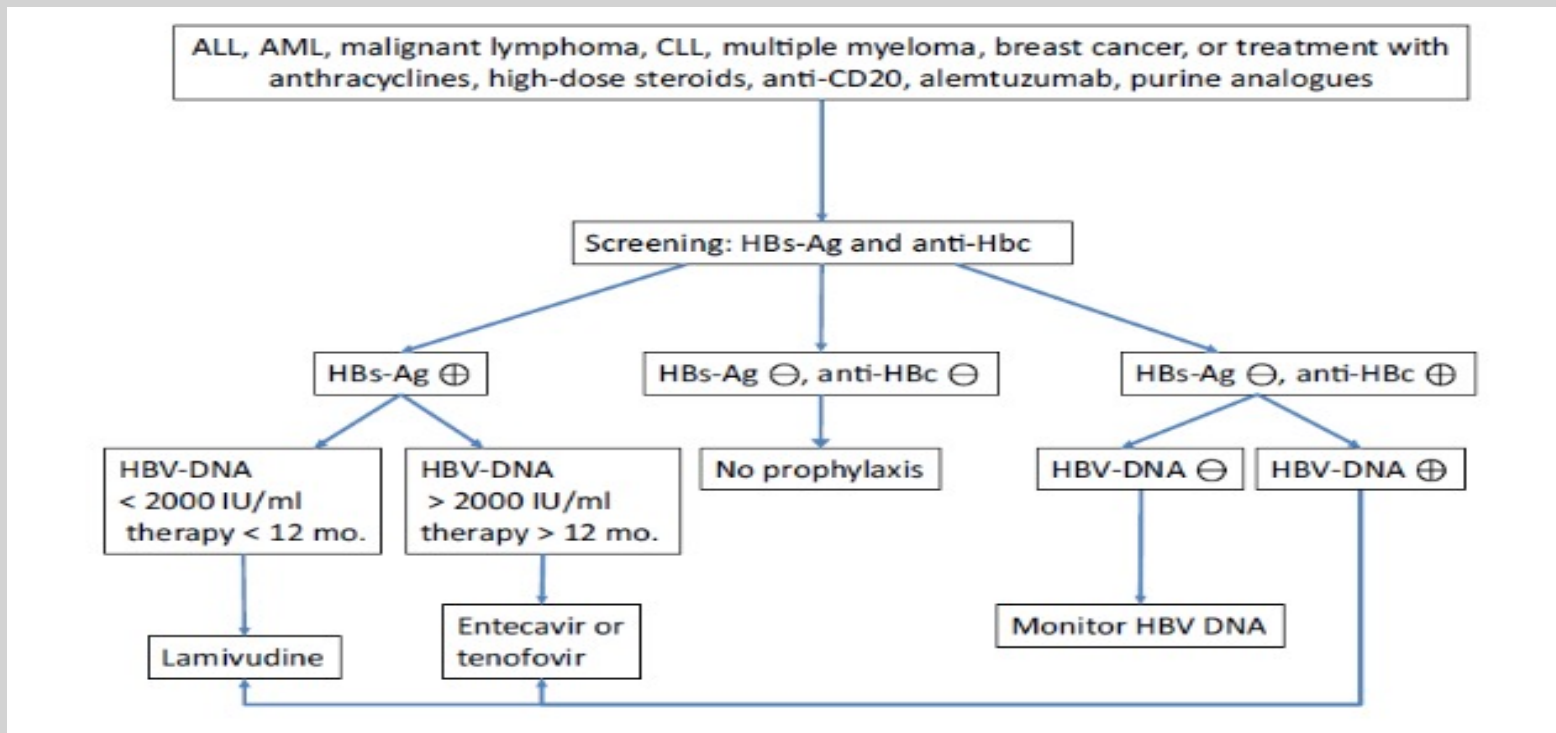
- **Prophylaktische Therapie mit Virustatika bei Nachweis von HBV-DNA (entsprechend AGIHO / DGHO – Empfehlungen)**
- **Hepatitis C-Screening vor Beginn einer Chemotherapie**

| Oxford | | |
|--------|----|-----|
| LoE | GR | AGO |
| 2c | B | + |
| 1b | A | ++ |
| 5 | D | +/- |

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

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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

Sekundäre Malignome I

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

| Oxford | |
|--------|----|
| LoE | GR |
| <hr/> | |
| | 2a |
| | 2a |
| | 2a |
| | 2b |
| | 2b |
| | 2b |

- 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.)

Sekundäre Malignome II (nach Radiotherapie)

Oxford

LoE

1a

- 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)

2b

2c

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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 2022.1D

- **Indiziert bei asymptomatischer Anämie**
- **Therapie und sekundäre Prophylaxe bei CTx-induzierter Anämie**
 - Adjuvante Situation
 - Neoadjuvante / metastasierte Situation
 - Bei dosisdichter / dosiseskalierter CTx (iddETC)
- **Therapie beginnt bei Hb-Werten < 10 g/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 | |

Praktischer Umgang mit ESF

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **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 DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Primäre Prophylaxe für eine zu erwartende febrile Neutropenie (FN)**
 - Bei Risiko für FN 10–20 %
 - Im Falle zusätzlicher individueller Risiken
 - Bei FN-Risiko > 20 % (e.g. DAC, dosisdichte CT)
- **Sekundäre Prophylaxe während der Chemotherapie (frühere FN oder Neutropenie Grad IV > 7 Tage)**
- **Therapeutischer Nutzen bei FN**
- **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 > $2-3 \times 10^9$

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

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

Oxford

- **Klinische Untersuchung**
- **Tägliche Kontrollen**
- **Hospitalisierung von Hochrisikopatienten**
- **Ambulante Therapie bei Niedrigrisikopat. möglich**
- **Differentialblutbild**
- **Blutkulturen**
- **Bildgebung der Lunge**
- **Sofortige empirische antibiot. Therapie**
- **Empirische antimykotische Therapie nach 4–7 d bei keiner Besserung unter der antibiotischen Therapie**
- **G-CSF als therapeutische Maßnahme**

| LoE | GR | AGO |
|-----|----|-----|
| 5 | D | ++ |
| 5 | D | ++ |
| 1b | A | ++ |
| 1b | A | + |
| 5 | D | ++ |
| 5 | D | ++ |
| 3 | C | ++ |
| 1a | A | ++ |
| 1b | A | ++ |
| 2b | B | +/- |

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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

Reassess at each cycle

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

4. Nebenwirkungen am Ovar

Therapie-assoziierte Amenorrhoe (CRA, CIA, TIA)

Oxford

LoE

- 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 mit einem GnRHa 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**

Synonyma: Chemotherapie / Therapie-induzierte Amenorrhoe (TIA/CIA)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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 2022.1D

- **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 2022.1D

| | Oxford | | |
|--|-----------|----------|-----------|
| | LoE | GR | AGO |
| ▪ Fatigue häufiges Symptom bei Brustkrebspatientinnen (30–60 %) | 2a | B | |
| ▪ Ausschluss anderer Ursachen (Anämie, Tumorausdehnung, Begleiterkrankungen, Medikamente) für Fatigue | 1a | A | ++ |
| ▪ Gezielte psychosoziale Interventionen können Fatigue lindern | 1a | A | ++ |
| ▪ Körperliches Training kann Fatigue verbessern | 1b | D | + |
| ▪ Yoga kann Fatigue verbessern | 2b | B | + |
| ▪ Methylphenidate oder Kortikosteroide (Kurzzeit-Gabe) können Fatigue verbessern | 1a | D | + |

(Therapie-assoziierte) Kognitive Störungen

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Therapiebedingte kognitive Störungen
(sog. „Chemobrain“) häufig beschrieben (16–75 %)**
- **Verhaltenstherapie kann kognitive Funktion verbessern**
- **Methylphenidate kann kognitive Funktion bei Patientinnen
mit Krebs verbessern**
- **Unter Aromatasehemmertherapie wurden kognitive
Störungen beobachtet (insbes. Wortgedächtnis)**

| Oxford | |
|--------|----|
| LoE | GR |
| 2a | B |
| 2b | B |
| 3a | C |
| 1a | B |

(Therapie-assoziierte) Schlafstörungen

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **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 DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

6. Erkrankungen des Nervensystems

- Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

- **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 DGGO e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Nicht-medikamentöse Prävention

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

Medikamentöse Prävention

Es besteht keine wirksame medikamentöse Prophylaxe der CIPN

- 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 | - |

¹ Liste nicht empfohlener Medikamente bei Hershman et al. 2014

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie

– Therapie –

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Nicht-medikamentöse Therapie

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

Medikamentöse Therapie

- Menthol lokal (1 %), Capsaicin / Lidocain lokal
- Baclofen / Amitriptylin / 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
- Amitriptylin / Nortriptylin, Imipramin / Desipramin
- Acetyl-L-Carnitin, Lamotrigin oder andere Substanzen¹

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

¹ Liste 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 2022.1D

7. Herzerkrankungen

Langzeittoxizität

Kardiotoxizität

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- Äquivalente Kardiotoxizität von Doxorubicin und Epirubicin in den empfohlenen Dosierungen (450-500 bzw. 900-1000 mg/m² kum. Dosis)
- Weniger Kardiotoxizität nach liposomalem Doxorubicin
- Risikofaktoren für Anthrazyklin- oder Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität
 - Alter, Übergewicht, Hypertonus, Hypercholesterinämie, vorbestehende Herzerkrankungen (inkl. grenzwertige LVEF), Diabetes mellitus

Überwachung der Herzfunktion:

- Standardisierte Echokardiographie (LVEF oder SF in %)
- EKG (QT-Intervall)
 - Troponin I als Marker für Kardiotoxizität
- Betablocker-Prophylaxe während Anthrazyklin-Therapie

Oxford

LoE GR AGO

2b

B

1b

B

2b

B

3b

C

+

1a

A

+

2b

B

+/-

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)

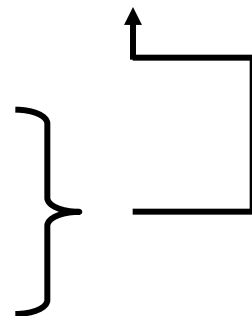


**Bestimmung
der LVEF**

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 2022.1D

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

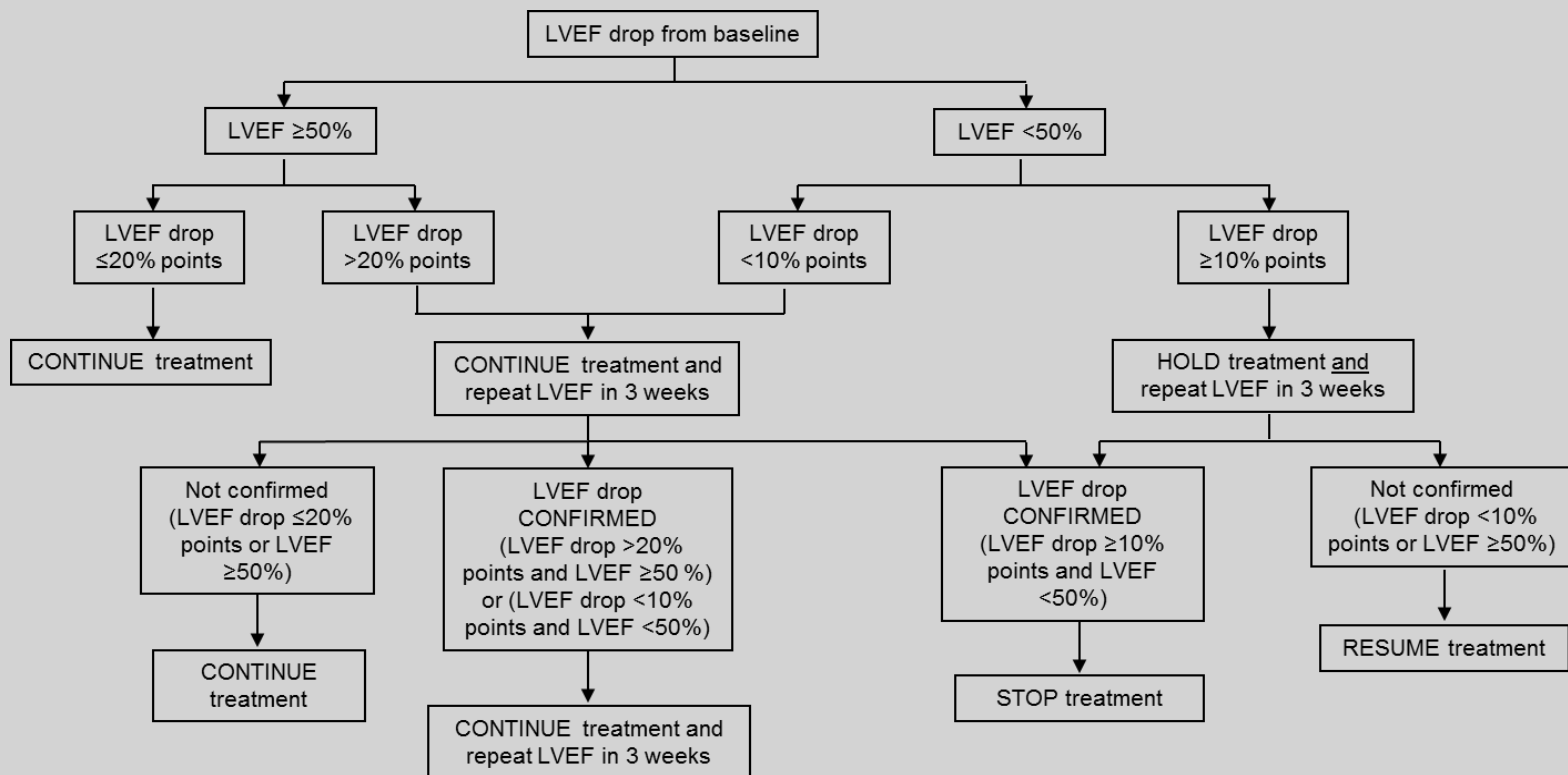
| Oxford | | |
|--------|----|-----|
| LoE | GR | AGO |
| 2b | B | + |
| 2b | B | +/- |
| 2b | B | - |
| 2c | C | - |
| 3 | C | +/- |
| 1b | B | - |

Nebenwirkungen Trastuzumab / Pertuzumab

Algorithmus bzgl. kardialer Toxizität

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

8. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Antiemetische Therapie

nach MASCC und ASCO

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Abschätzen des emetogenen Potenzials des jeweiligen Chemotherapie-Protokolls**
- **Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten**
- **Dexamethason (auch bei Kombinationen mit ICPI)**
- **5-HT₃-Antagonisten**
- **Feste Kombination mehrerer Substanzen**
- **Reserveantiemetika (Rescue Medication)**
 - Olanzapin
 - Levomepromazin, Benzodiazepine
 - Cannabinoide, Ingwer

| Oxford | | |
|-----------|----------|------------|
| LoE | GR | AGO |
| 5 | D | ++ |
| 1b | A | ++ |
| 1a | A | ++ |
| 1b | A | ++ |
| 1b | A | ++ |
| 1b | A | + |
| 3b | C | + |
| 3b | C | +/- |

ICPI = Immun-Checkpoint Inhibitor

Antiemetische Therapie

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

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

ACUTE Nausea and Vomiting: SUMMARY

| EMETIC RISK GROUP | ANTIEMETICS | | | | |
|--|------------------------|---------------------|-----|--|--------------------------|
| High Non-AC | 5-HT ₃ | + | DEX | + | NK ₁ +/- OLZ* |
| High AC | 5-HT ₃ | + | DEX | + | NK ₁ +/- OLZ* |
| Carboplatin | 5-HT ₃ | + | DEX | + | NK ₁ |
| Moderate (other than carboplatin) | 5-HT ₃ | + | DEX | | |
| Low | 5-HT ₃ | or | DEX | or | DOP |
| Minimal | No routine prophylaxis | | | | |
| 5-HT ₃ = serotonin ₃ receptor antagonist | | DEX = DEXAMETHASONE | | NK ₁ = neurokinin ₁ receptor antagonist such as APREPITANT or FOSAPREPITANT or ROLAPITANT or NEPA (combination of netupitant and palonosetron) | |
| | | | | OLZ = OLANZAPINE | |
| | | | | DOP = dopamine receptor antagonist | |

NOTE: If the NK₁ receptor antagonist is not available for AC chemotherapy, palonosetron is the preferred 5-HT₃ receptor antagonist.

* **OLZ:** Olanzapine may be added particularly if nausea is a concern.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Supportive Care Makes Excellent Cancer Care Possible



MASCC
WWW.MASCC.ORG

ESMO

GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

Antiemetische Therapie

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

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

DELAYED Nausea and Vomiting: SUMMARY

| EMETIC RISK GROUP | ANTIEMETICS |
|--|--|
| High Non-AC | DEX or (if APR 125mg for acute: (MCP + DEX) or (APR + DEX)) +/- OLZ* |
| High AC | NONE or (if APR 125mg for acute: DEX or APR) +/- OLZ* |
| Carboplatin | NONE or (if APR 125mg for acute: APR) |
| Oxaliplatin, or anthracycline, or cyclophosphamide | DEX can be considered |
| Moderate (other) | No routine prophylaxis |
| Low and Minimal | No routine prophylaxis |

DEX = DEXAMETHASONE

MCP = METOCLOPRAMIDE

APR = APREPITANT

OLZ = OLANZAPINE

Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Supportive Care Makes Excellent Cancer Care Possible



MASCC
WWW.MASCC.ORG

ESMO

GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

Supportive Therapie

Antiemetika

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

| 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, Diarrhö | hoch |
| Oxazapine | Olanzepin | 10mg/d for d1-4 Ggf. 5mg/d for d1-4 | Sedation, Gewichtszunahme | 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

<https://www.mascc.org/mascc-guidelines>

Multidisciplinary S3 guidelines of the AWMF (Reg.-Nr. 032-054OL): „Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen – interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“

Oxford

LoE GR AGO

2b ++

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

Diese besteht aus

- 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
- Risikoadaptierte vorbeugende Maßnahmen durch den Zahnarzt
- 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 Kortikosteroid-basierte Mundspülung

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Studiendesign: einarmige Phase II-Studie**
- **Kohorte: 92 Pat. behandelt mit Everolimus und Exemestane**
- **Schedule: 10 ml Dexamethason (15 mg/5 ml Lösung) 4 x täglich über 8-12 Wochen***
- **Ergebnisse: all-grade Inzidenz der Stomatitis 27 % (13 Wochen Exposition) mit 9 % \geq Grad 2 Events**

* alternativ Hydrocortison: Hydrocortisonacetat-Suspension 0,5 % mit Lidocainhydrochlorid und Dexpanthenol (Arzneibuchrezeptur NRF 7.14.)

Rugo et al., Lancet Oncol 2017, Jones et al. Oncologist 2019

Mukositis

<https://www.mascc.org/mascc-guidelines>

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Desinfizierende / entzündungshemmende Maßnahmen:**
Mundspülung mit Kamille- oder Salbeitee bzw. Kamillenextrakt, äther. Öle, Iod-Polyvidon , Hexetidin.
Pinselungen mit Kristallviolettlösung 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

Diarrhö

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Adsorbantien**
 - Carbo medicinalis, Kaolin / Pektin, Al-Mg-Silikathydrat
- **Analgetica, Opioide**
 - Loperamid, Codein, Morphin i.v., Tinctura opii, Butylscopolamin
- **Off-label: Somatostatin-Analogon Octreotid s.c. (ab Grad 3)**
- **Pseudomembranöse Kolitis**
 - Metronidazol oder bei Versagen Vancomycin
- **Initiale Dosisescalation zur Verringerung der Grad 3/4 - Diarrhoen**
 - **CONTROL trial (Dosisescalation von Neratinib: 120 mg/d Tag 1-7, 160 mg/d Tag 8-14, 240 mg/d danach)**

Obstipation

Wichtige Nebenwirkung einer Opiattherapie

- **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 2022.1D

9. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Hauttoxizität

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Vermeidung einer ausgeprägten chemotherapie-induzierten 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: Scalp Cooling Alopecia Prevention Trial (SCALP) und Metaanalysen

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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.
Primary Outcome: hair preservation
Cooling: 50.5% success vs. 49.5% failure
Non-cooling: 0% success vs. 100% failure
Fisher's exact test $p < 0.001$

Zwei Metaanalysen: AGO: +/- LOE 1b

- Scalp cooling reduced relative risk (RR) of alopecia by 43% (RR, 0.57; 95% CI, 0.45-0.72; $I^2 = 11\%$; $p < .00001$). (Rugo & Voigt, Clinical Breast Cancer 2018; 18(1): 19–28.)
- Incidence rate of scalp metastasis (SC vs. no-SC) 0.61% vs. 0.41%; $P = 0.43$. (Rugo & Voigt; BCRT 2017)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

10. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

(siehe Kapitel Osteoonkologie)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

11. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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 2022.1D

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

| Oxford | | |
|-----------|----------|-----------|
| LoE | GR | AGO |
| 2b | B | ++ |
| 3b | B | + |

Paravasate

Dexrazoxane / Hyaluronsäure

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

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 Lösungsmittelt (z. B. NaCl 0.9 %)
- Lokalanaesthesie
- Keine Thermotherapie bei Taxanen, trockene Wärme 4 x täglich 20 min bei Vincaalkaloiden

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

12. Lunge

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Medikamenten-induzierte Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

| Oxford | | |
|--------|----|-----|
| LoE | GR | AGO |
| 1a | B | ++ |

- Diagnostische Abklärung mittels CT-Thorax

Therapie je nach Schweregrad und auslösender Noxe*

- | | | | |
|---|----|---|----|
| ▪ Kortikosteroidtherapie (Beginn mit $\geq 0,5$ mg/kg/d Prednisolon-Äquivalent) | 1a | B | ++ |
| ▪ Dosisunterbrechung bzw. Therapieabbruch* | | | ++ |
| ▪ (s. jeweilige Fachinformation) | | | |

Management ILD

Trastuzumab Deruxtecan

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

For asymptomatic ILD / pneumonitis (Grade 1)*

- Consider corticosteroid treatment (eg, ≥ 0.5 mg/kg/day prednisolone or equivalent)
- Interrupt T-DXd until resolved to Grade 0, then:
 - If resolved in 28 days or less from date of onset, maintain dose
 - If resolved in greater than 28 days from date of onset, reduce dose one level

For symptomatic ILD / pneumonitis (Grade 2 or greater)*

- Promptly initiate systemic corticosteroid treatment (eg, ≥ 1 mg/kg/day prednisolone or equivalent)
 - Continue for at least 14 days followed by gradual taper for at least 4 weeks
- Permanently discontinue T-DXd in patients who are diagnosed with any symptomatic ILD/pneumonitis

Andere supportive und palliative Fragestellungen

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **Seltene Symptome (aus der ESMO-Leitlinie für orphan symptoms 2020):**
 - Muskelkrämpfe
 - Myoklonus
 - Geschmacksveränderungen
 - Trockener Mund (Xerostomie)
 - Hustenreiz, Schluckauf
 - Rectal tenesmus
 - Restless legs-Syndrom
- **Weitere Fragestellungen**
 - Ernährung
 - Schmerztherapie
 - Palliative Care

Ernährungsmangel

Nährstoffmangel ist ein häufiges medizinisches Problem, das 15–40 % der Krebspatienten betrifft. Es beeinträchtigt ihre Lebensqualität und kann den Erfolg der Behandlung beeinträchtigen.

- **Integration der Ernährungsberatung in das klinische Management empfohlen.**
- **Zur Ernährung siehe S3-Leitlinie Palliativmedizin und supportive Therapie.**

Schmerztherapie

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

Guidelines Breast
Version 2022.1D

- **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**

Canabinoide, Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin, Amitriptylin, Bisphosphonate

Palliative Versorgung

- **Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.**
- **Spezialisierte Palliativversorgung soll in onkologische Entscheidungsprozesse integriert werden, z. B. durch Beteiligung an interdisziplinären Tumorkonferenzen.**
- **Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, die in Strukturen der spezialisierten Palliativmedizin betreut werden (Palliativstation, ambulante spezialisierte Versorgung wie z. B. SAPV) sollen Zugang zu onkologischer Beratung haben.**