



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Versionen 2002–2023:**

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

- **Version 2024:**

Kolberg-Liedtke / Würstlein

Leitlinien – Umfeld

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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: 032/0540L**

Toxizitätsbeurteilung

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 Allgemeinzustand
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 ++

Acute Toxicity (NCI CTCAE v 5.0, 2017)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Grade 1**
Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- **Grade 2**
Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- **Grade 3**
Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL.**
- **Grade 4**
Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- **Grade 5**
Death related to AE.

ADL = Activities of Daily Living

* 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.

Einsatz von eHealth (DiGA)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Anwendung von DiGA zur Verbesserung der Lebensqualität während und nach einer Brustkrebstherapie*

Anwendung von PROs zur verbesserten Erhebung von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen und Lebensqualität

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

* Siehe aktueller DiGA-Status, verschreibbar

Chemotherapie – Akute Toxizitäten I

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Substanz	Systemorganklasse											
	Infektionen und parasitäre Erkrank.	Neubildungen, sek. Malignome	Blut, Lymphsystem	Immunsystem, Allergien	Endokrine Erkrankungen	Stoffwechsel- und Ernährungs.-Stör.	Psychiatrische Erkrankungen	Erkrankungen des Nervensystems	Augenerkrank.	Erkrank. des Ohrs und des Labyrinths	Herzerkrankungen	Gefäßerkrank.
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 2024.1D

Substanz	Systemorganklasse											Besonderheiten
	Erkr. d. Atemwege, Brustraum, Mediast.	Erkr. d. GI-Traktes (Übelk./Erbrechen)	Leber- und Gallenerkrankungen	Erkr. d. Haut/Unterhaut (inkl. Alopezie)	Skelettmus.-, Bindegew.-u. Knochenkr.	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.		
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 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
DPD (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase) - Defizienz Testung (DPYD-Genotyp bzw. Phänotyp)	1a	A	++

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 2024.1D

	Tamoxifen	Anastrozol	Exemestan	Letrozol	Fulvestrant	Elaestrant
Infektionen / parasitäre Erkrankungen	-	-	-	3	4	-
Neubildungen / Malignome	3	-	-	-	-	-
Blut / Lymphsystem	4	-	4	3	3	-
Immunsystem / Allergien	-	-	-	-	4	-
Endokrine Erkrankungen	3	-	-	-	-	5
Stoffwechsel- / Ernährungsstörungen	5	4	4	5	4	5
Psychiatrische Erkrankungen	-	5	5	4	-	5
Erkrankungen des Nervensystems	4	5	4	4	4	-
Augenerkrankungen	4	4	-	3	-	-
Erkrankungen des Ohrs / Labyrinth	-	-	-	-	-	-
Herzerkrankungen	-	4	-	3	-	-
Gefäßerkrankungen (inkl. Hitzewellen)	4	5	5	5	4	5

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 2024.1D

	Tamoxifen	Anastrozol	Exemestan	Letrozol	Fulvestrant	Elacstrant
Erkrankungen von Atemwegen / Thorax / Mediastinum	3	-	-	3	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5	5	5	4	5	5
Leber- und Gallenerkrankungen	4	4	-	3	5	4
Erkrankungen von Haut / Unterhautgewebe	5	5	5	5	4	-
Skelettmuskulatur / Bindegewebe / Knochen	4	5	5	5	4	5
Erkrankungen von Nieren / Harnwegen	-	-	-	3	4	-
Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett,	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen von Geschlechtsorganen / Brustdrüse	5	5	-	4	3	-
Allergische Erkrankungen / Besonderheiten am Applikationsort	5	5	5	5	5	-
Kongenität, familiäre / genetische Erkrankungen	1	-	-	-	-	-
Besonderheiten	*	**	**	**	***	
* Hitzewallungen, selten: EndometriumCa / Thrombose ** Hitzewallungen / Arthralgie, Osteoporose, Kognition *** 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

Oxford

LoE

GR

Trastuzumab

Kardiotoxizität in der adjuvanten Therapie (1,0–2,0 %)

1b

A

Troponin I als Marker für Kardiotoxizität

2b

B

Pertuzumab

Ekzem, Diarrhoe, Mukositis

1b

A

Bevacizumab

- Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion, Blutung, Proteinurie

1a

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

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-Wirkstoff-Konjugate

Oxford

LoE GR

Sacituzumab Govitecan

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

1b A

Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)

Thrombozytopenie, Anstieg Leberenzyme
Fieber, Kopfschmerzen, Pneumonitis, Polyneuropathie, Fatigue

1b A

Trastuzumab-Deruxtecan

Interstitielle Lungenerkrankung, Neutropenie, Übelkeit, Alopezie, Fatigue

1b A

Toxicities of CDK 4/6 Inhibitors (Palbociclib / Ribociclib / Abemaciclib)

UE, %	All Grades	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	79,5/74,3/41,3	56,1/49,7/19,6	10,4/9,6/1,5
Leukopenia	39,0/32,9/20,8	24,1/19,8/7,3	0,7/1,2/0,3
Anemia	24,1/18,6/28,4	5,2/0,9/5,8	0,2/0,3/0
Thrombocytopenia	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
Nausea	35,1/51,5/38,5	0,2/2,4/0,9	0/0/0
Vomiting	15,5/29,3/28,4	0,5/3,6/1,2	0/0/0
Diarrhea	26,1/35,0/81,3	1,4/1,2/9,5	0/0/0
Alopecia	32,9/33,2/26,6	-	-
Exantheme	17,8/17,1/14,0	0,9/0,6/< 1,0	0/0/0
ALT elevated	9,9/15,6/15,6	1,7/7,5/5,8	0,1/1,8/0,3
AST elevated	9,7/15,0/15,0	2,5/4,8/3,0	0/0,9/0
Infections	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			

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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 2024.1D

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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-Interval-Prolongation: Ribociclib vs. Placebo

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Post-baseline prolongation QT-interval > 480 msec 6,9 % vs. 1,2 %

Post-baseline prolongation QT-interval > 500 msec 1,5 % vs. 0,3 %

Dicsontinuation due to QT-interval prolongation 0,3 % vs. 0,6 %

Prolongation of QT-interval is not associated with clinical symptoms, but with an increased risk of the life-threatening arrhythmia torsades de pointes (TdP)

Use of QT check tools might be helpful (www.arzneimitteltherapie.de)

Toxicities of mTOR-Inhibitor (Everolimus)

UE, %	All grades (%)	grade \geq 3 (%)
Stomatitis	11,6	1,6
Exanthema	7,4	0,02
Anemia	3,3	1,3
Fatigue	6,8	0,8
Nausea	5,6	0
Emesis / Vomiting	2,9	0
Diarrhea	6,2	0,02
Loss of appetite	6,0	0,02
Headache	3,9	0
Weight loss	3,9	0
Dyspnea	3,8	0,08
Arthralgia	3,3	0
Epistaxis	3,1	0
Edema	2,9	0
Constipation	2,6	
Pyrexia	2,9	0
Cough	4,5	0
ALT Elevated	2,6	0
Pneumonitis	0,2	0
Asthenia	2,4	0,04
Dysgeusia	4,3	0

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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	++

Toxicities of PARP-Inhibitors – Olaparib, Talazoparib

Olaparib

AE. %	all grades (%)	grade \geq 3 (%)
AE, overall	97.1	36.6
Neutropenia	27.3	9.3
Anemia	40.0	16.1
Fatigue	28.8	2.9
Nausea	58.0	0
Emesis	29.8	0
Diarrhea	20.5	0.5
Appetite loss	16.1	0
Headache	20.0	1
Pyrexia	14.1	0
Cough	17.1	0
ALT elevated	11.2	1.5
AST elevated	9.3	2.4
PPE	0.5	
Treatm. discontinuation	4.9	

Talazoparib

AE. %	all grades (%)	grade \geq 3 (%)
AE, overall	98,6	31,8
neutropenia	34,6	20,9
Anemia	52,8	39,2
Fatigue	50,3	1,7
Nuasea	48,6	0,3
Emesis	24,8	2,4
Diarrhea	22,0	0,7
Appetite loss	21,3	0,3
Headache	32,5	1,7
Back pain	21,0	2,4
Dyspnea	17,5	2,4
Pleural effusion	2,1	1,7
PPE	1,4	0,3

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Therapeutische Ansätze (Antikörper)**

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

- PD-1**

- Nivolumab
 - Pembrolizumab

- PD-L1**

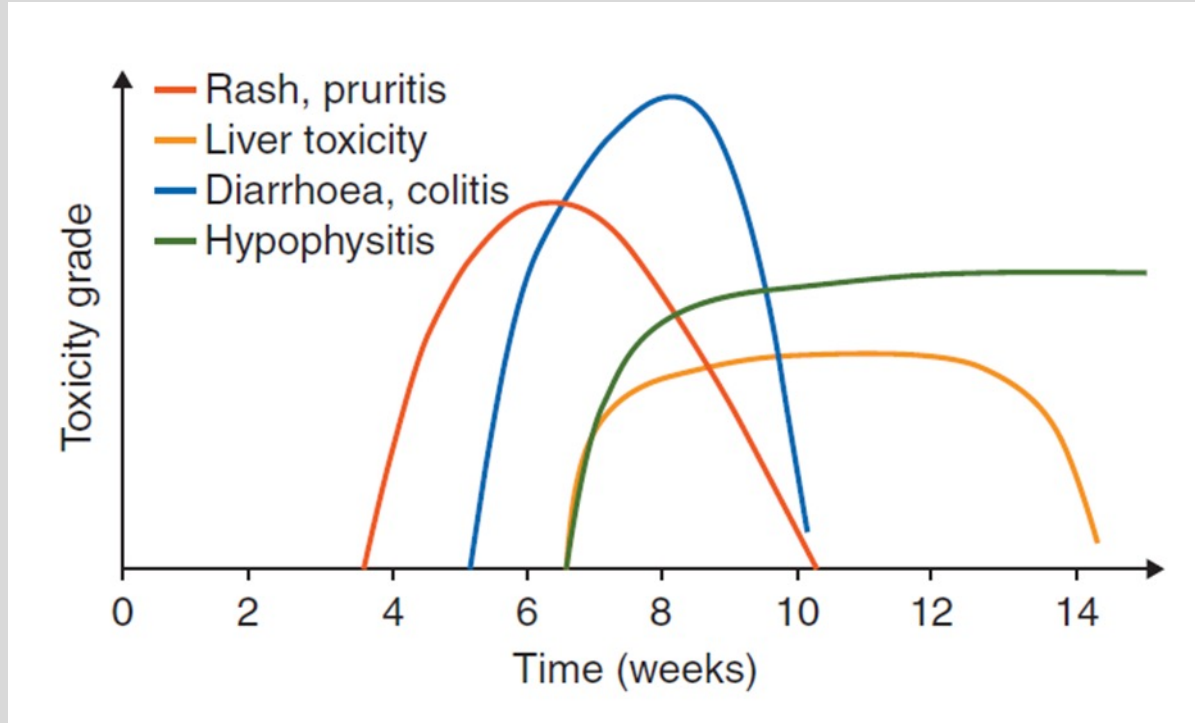
- Atezolizumab
 - Durvalumab
 - Avelumab

Immune Checkpoint Inhibitors

Time Course of Adverse Events, e.g. Ipilimumab

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



Immune Checkpoint Inhibitors

– Side Effects –

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Adverse events \geq grade 3**
 - **diarrhea**
 - **fatigue**
 - **skin lesions (maculopapular exanthema, vitiligo, epidermolysis)**
 - **pneumonitis**
 - **colitis**
 - **hypophysitis**
 - **hepatitis**
 - **nephritis**
 - **thyreoiditis (hyper- / hypothyroidism)**
 - **Guillain-Barré syndrome**
 - **cardiomyopathy**
 - **myopathy – myalgia – rhabdomyolysis**
 - **uveitis**

Immune Checkpoint Inhibitors

Toxicities (Total in %)

	atezolizumab	nivolumab	pembrolizumab
diarrhea	18.6%	13%	18%
colitis	1.1%	2%	1%
exanthema	18.6%	15%	< 1%
hepatotoxicity	0.3%	1%	0.5%
hypophysitis	< 0.1%	< 1%	0.5%
pneumonitis	3.1%	3%	2.9%
thyroid dysfunction	hyper- 1.7% hypo- 4.7%	hyper -1% hypo- 4%	hyper- 1.2% hypo- 8.3%
nephritis	< 1%	1%	0.7%
neuropathy	0.2%	< 1%	< 1%

Immune Checkpoint Inhibitors

Principles of Adverse Event Management

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

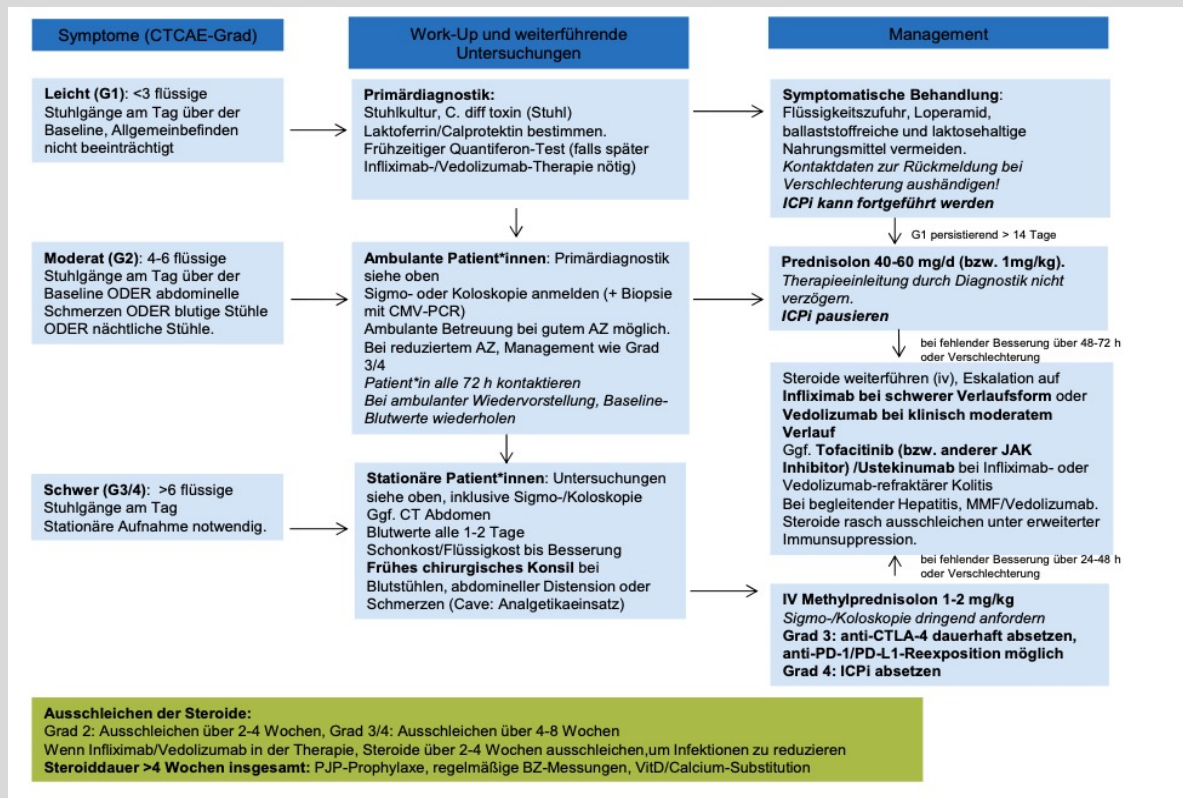
Guidelines Breast
Version 2024.1D

CTC AE-Grade	Management
1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive therapy ▪ close examination ▪ exclusion of infective complications ▪ patient information
2	<p>Like grade 1 but</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intermission of therapy until recovery of all irAE to grades 0-1 ▪ consider corticosteroids
3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive therapy ▪ IV steroids (e.g. 1-2 mg/kg prednisolone) <p>In case of no improvement within 48 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ consider additional immunosuppressive therapy (infliximab, MMF) ▪ consider further organ specific diagnostics (eg. colonoscopy) ▪ consider specialists consultations ▪ exclusion or treatment of infection ▪ stop of treatment, re-initiation after recovery to CTC AE grades 0, 1 ▪ slow reduction of steroids (3-6 weeks)
4	Like grade 3 but persistent withdrawal of therapy

Diarrhoea and Colitis

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

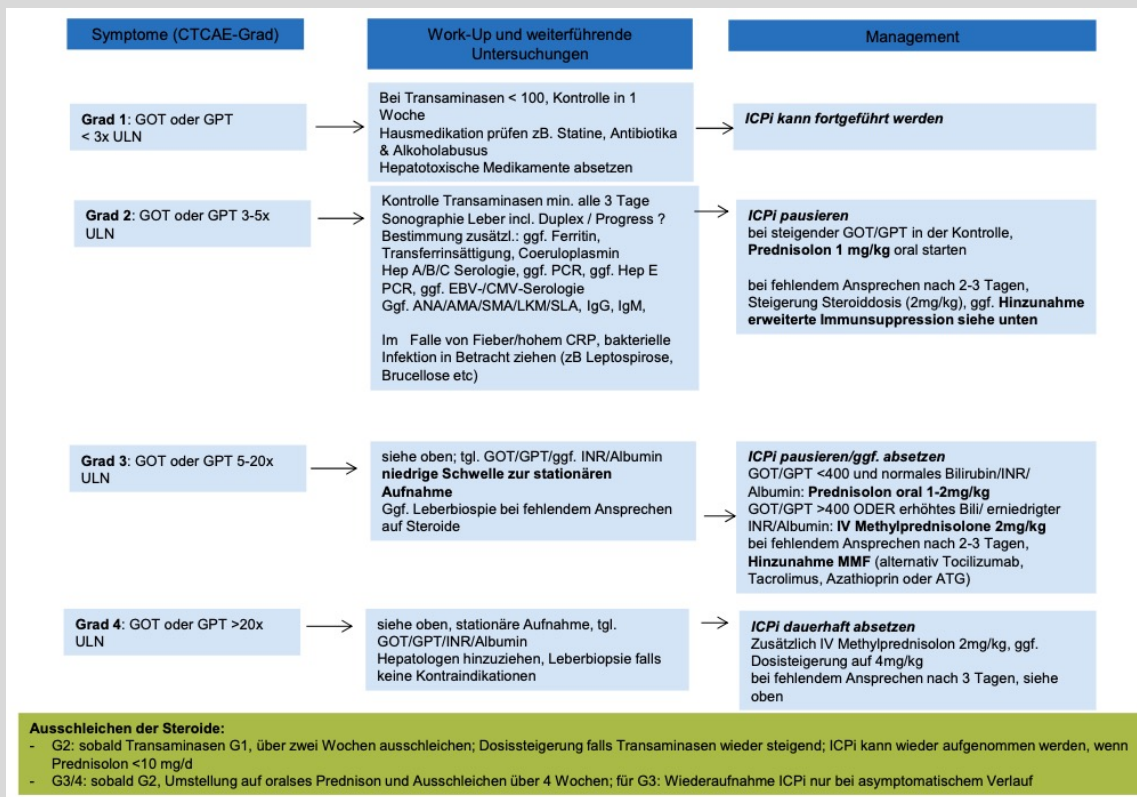
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Hepatitis

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

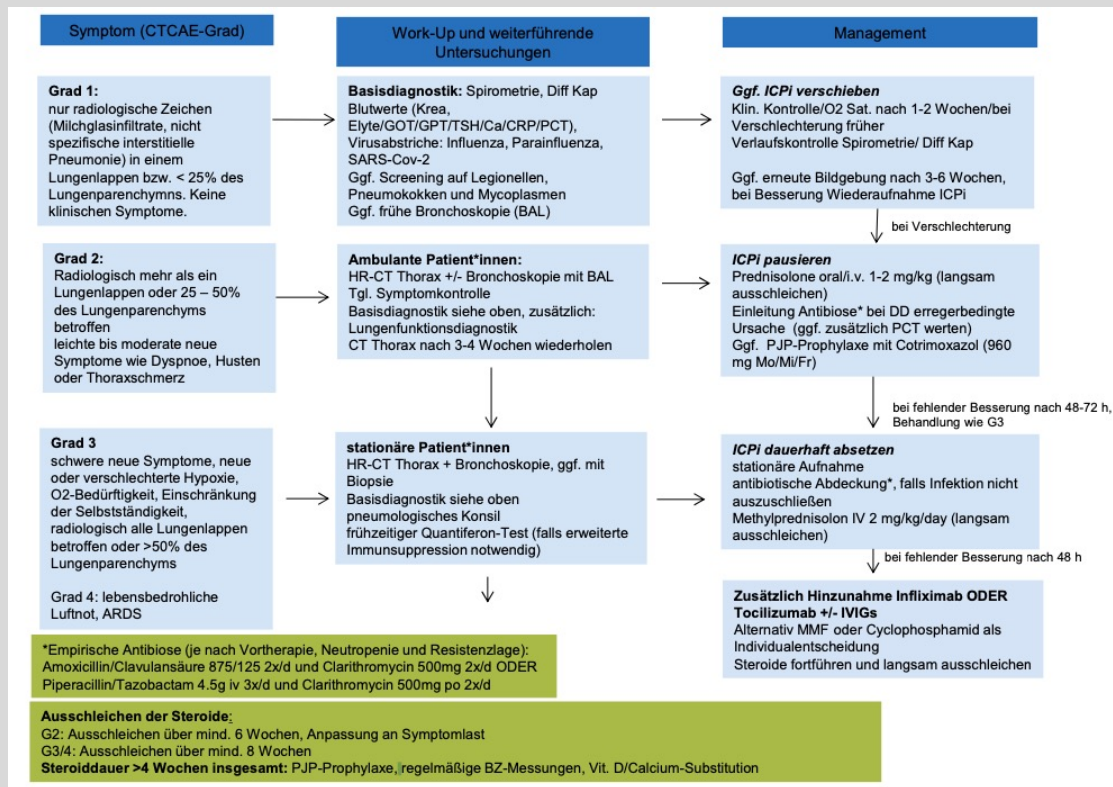
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Pneumonitis

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

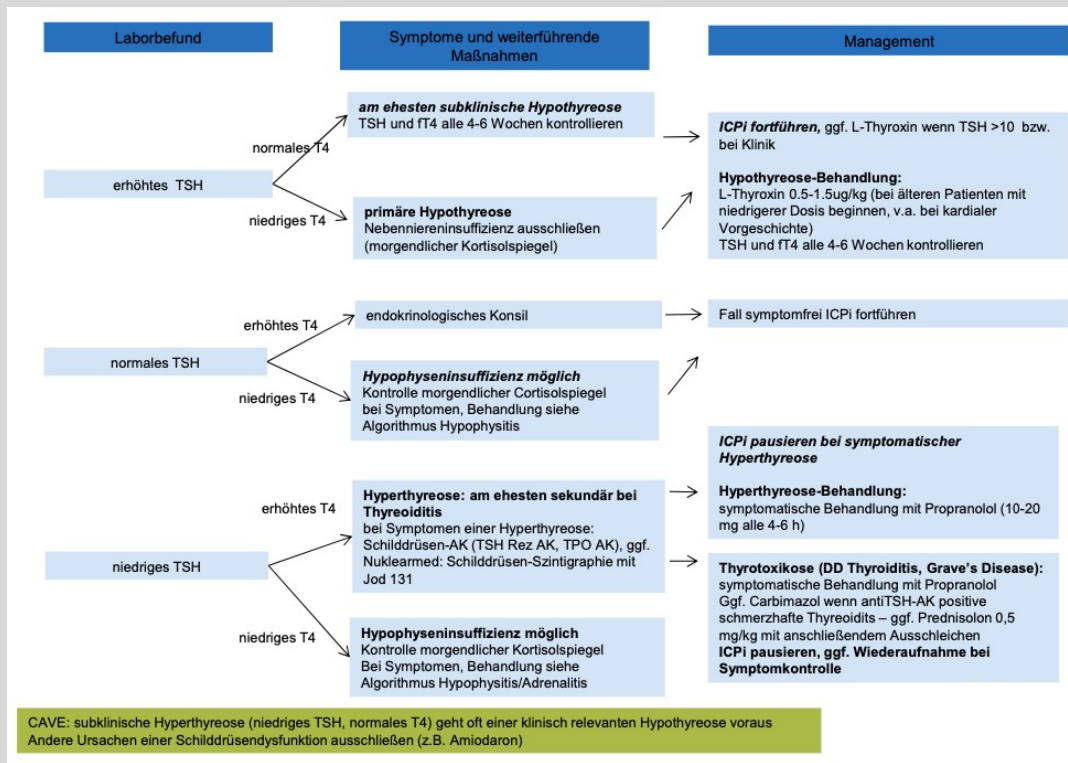
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Thyreoiditis

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

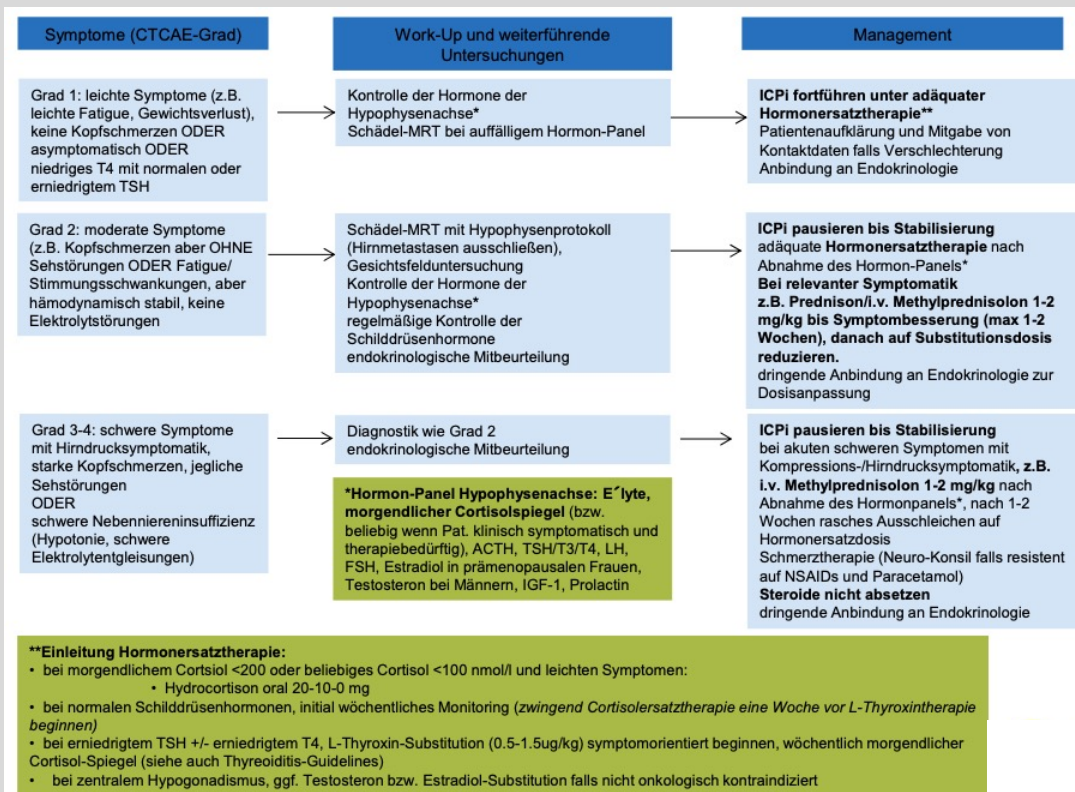
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Hypophysitis

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

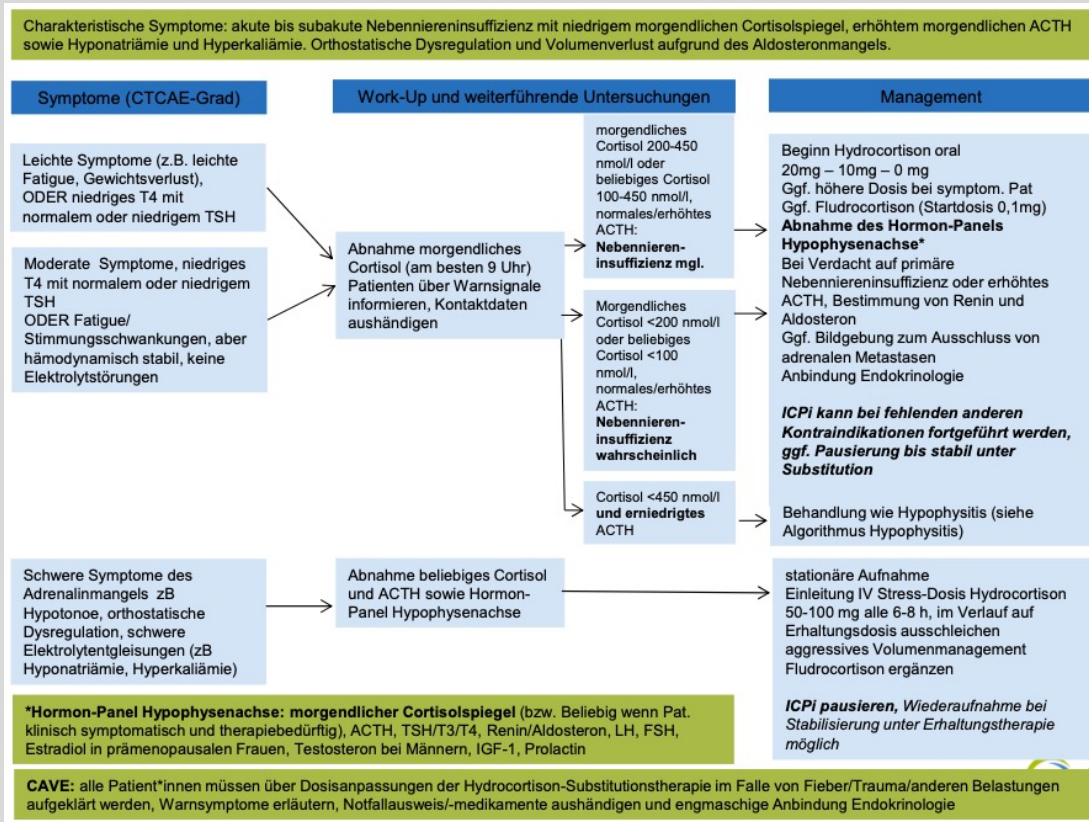
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Adrenalitis

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

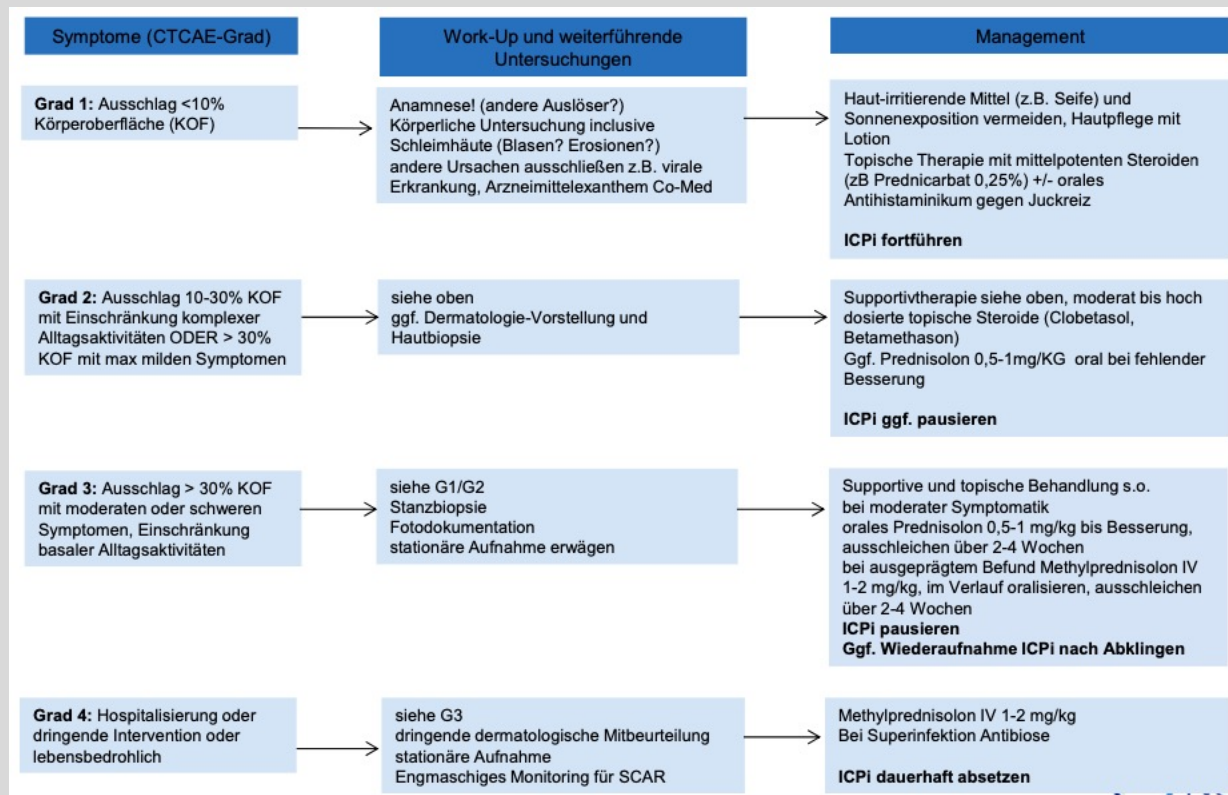
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Cutaneous Toxicity

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

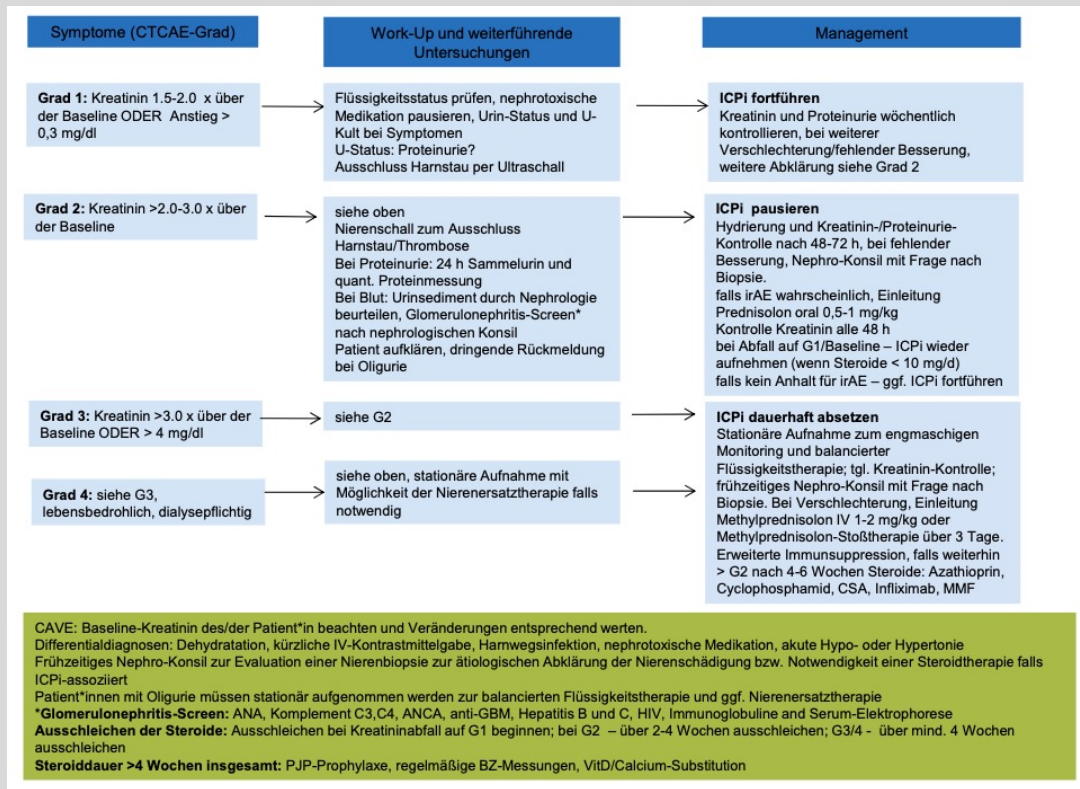
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Nephrotoxicity

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

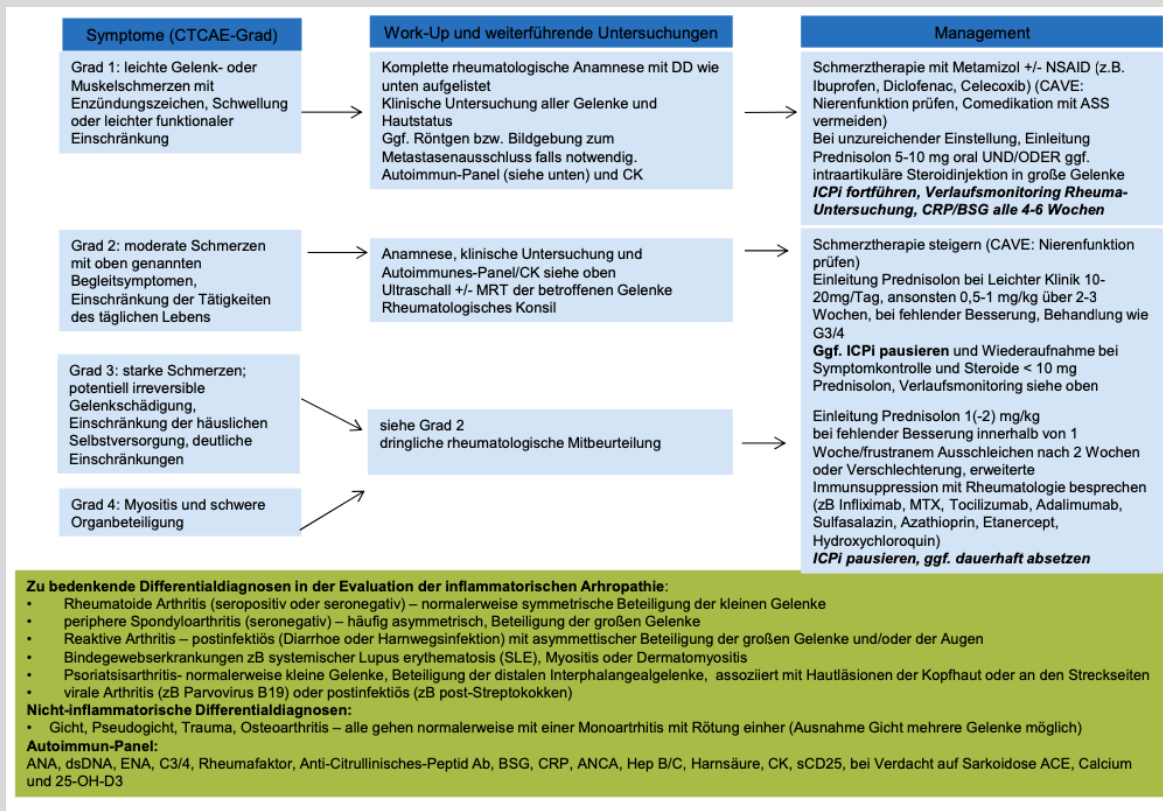
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Arthritis, Arthralgia, Myalgia

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

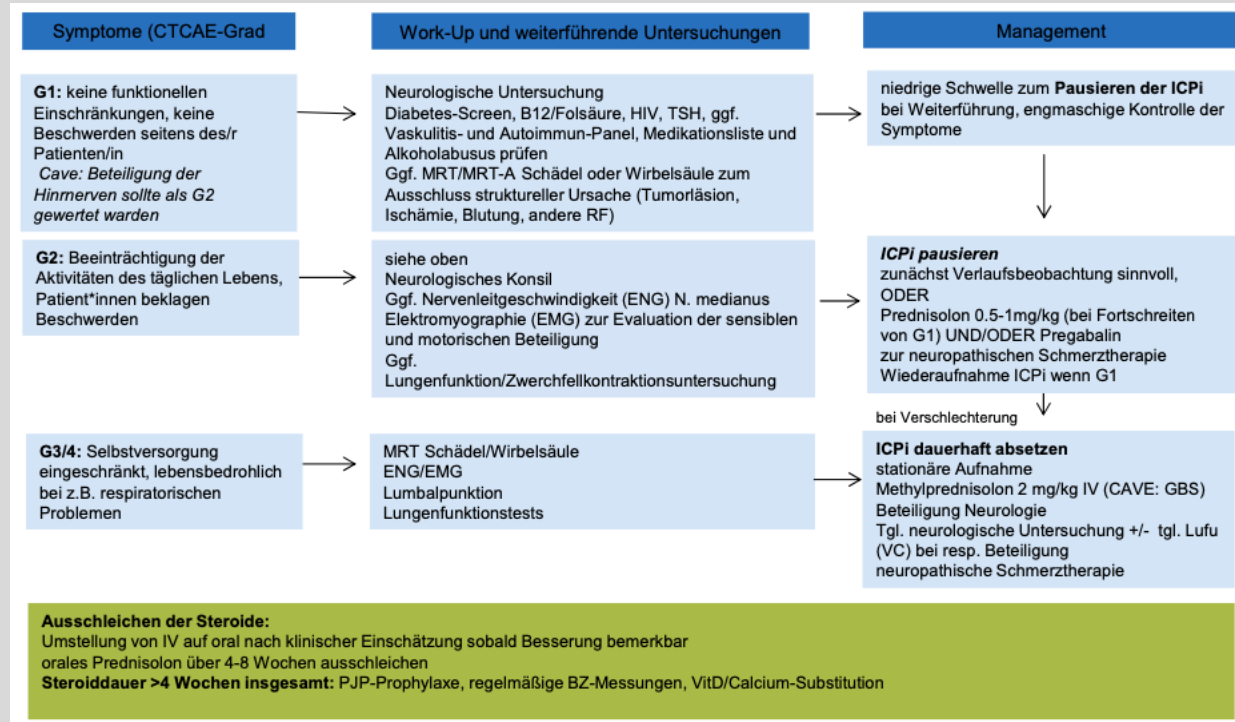
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Peripheral Neurotoxicity (I)

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

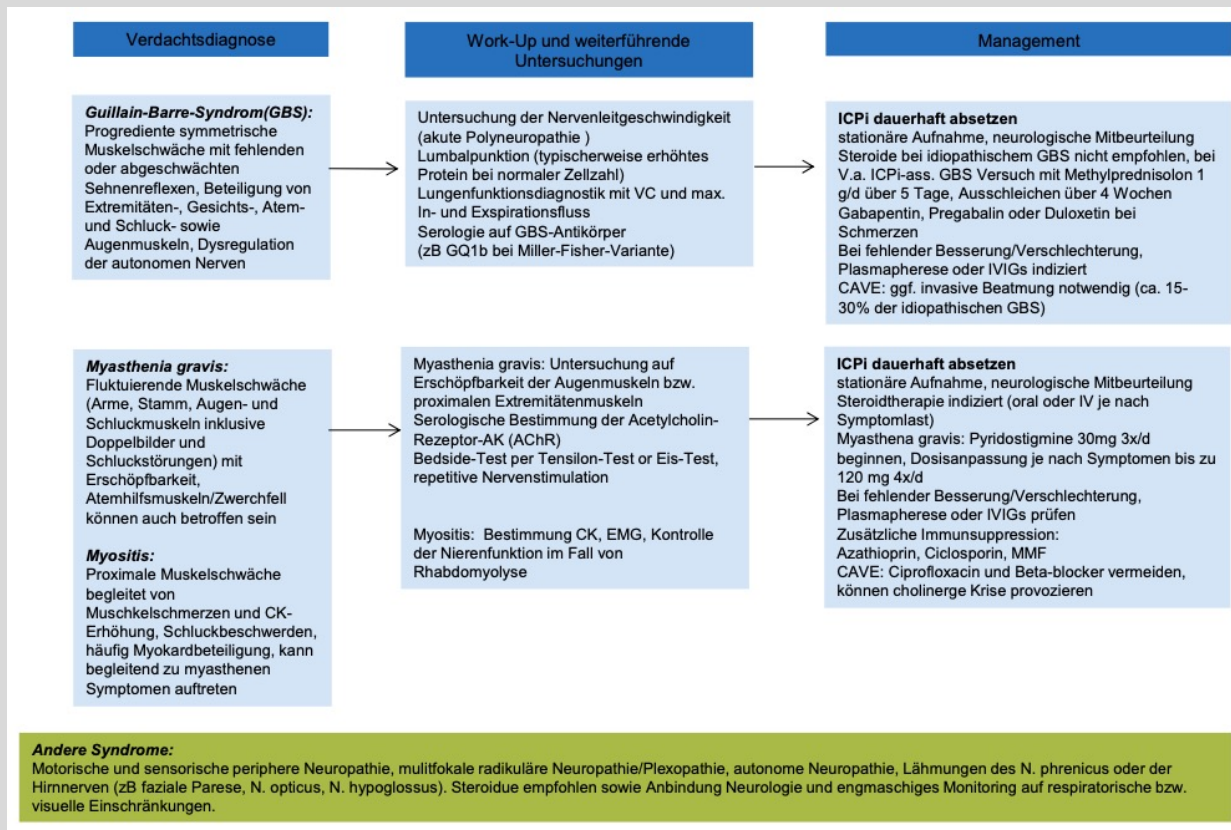
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Peripheral Neurotoxicity (II)

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

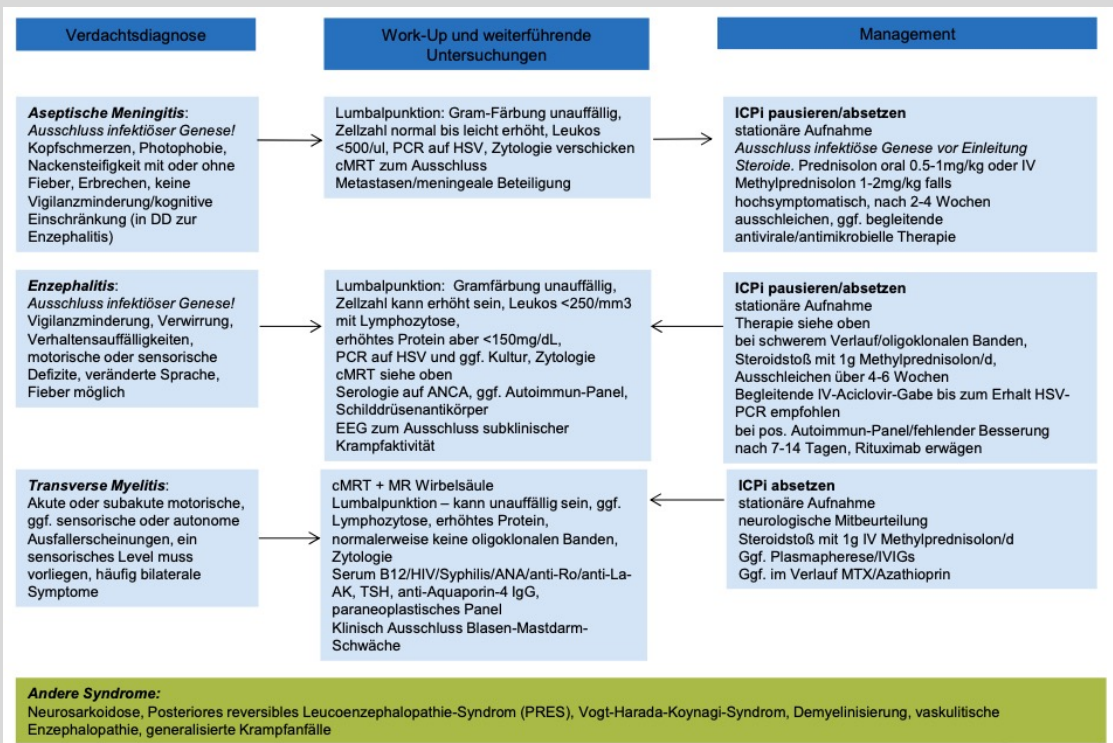
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Central Neurotoxicity

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

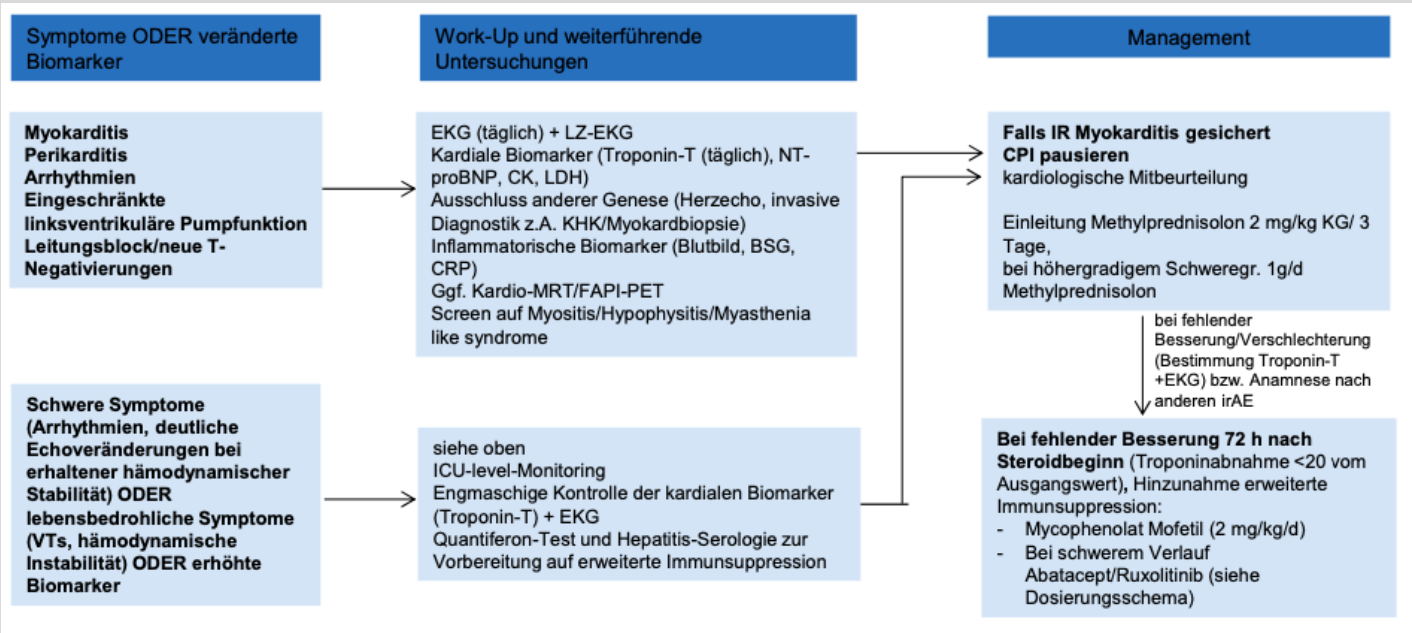
Guidelines Breast
Version 2024.1D



Cardiovascular Toxicity

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

 Guidelines Breast
 Version 2024.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Vermeidung von besonders infektionsbegünstigenden Faktoren / Umgebungen	5	D	+
Überprüfung und ggf. Aktualisierung des Impfstatus vor Beginn der Therapie gemäß RKI, STIKO, DGHO	5	D	+
Prophylaktische Therapie in Low-Risk-Patienten	1a	B	-
Prophylaktische Therapie bei Hochrisikopatienten* (z. B. gemäß NCCN-Leitlinien) mit:			
Antibiotika	1a	A	++
Antimykotika (Triazol-Antimykotika)	1a	B	+/-
Virostatika bei soliden Tumoren	5	D	-
Granulopoese-stimulierende Faktoren	1a	A	++

* 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 2024.1D

**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

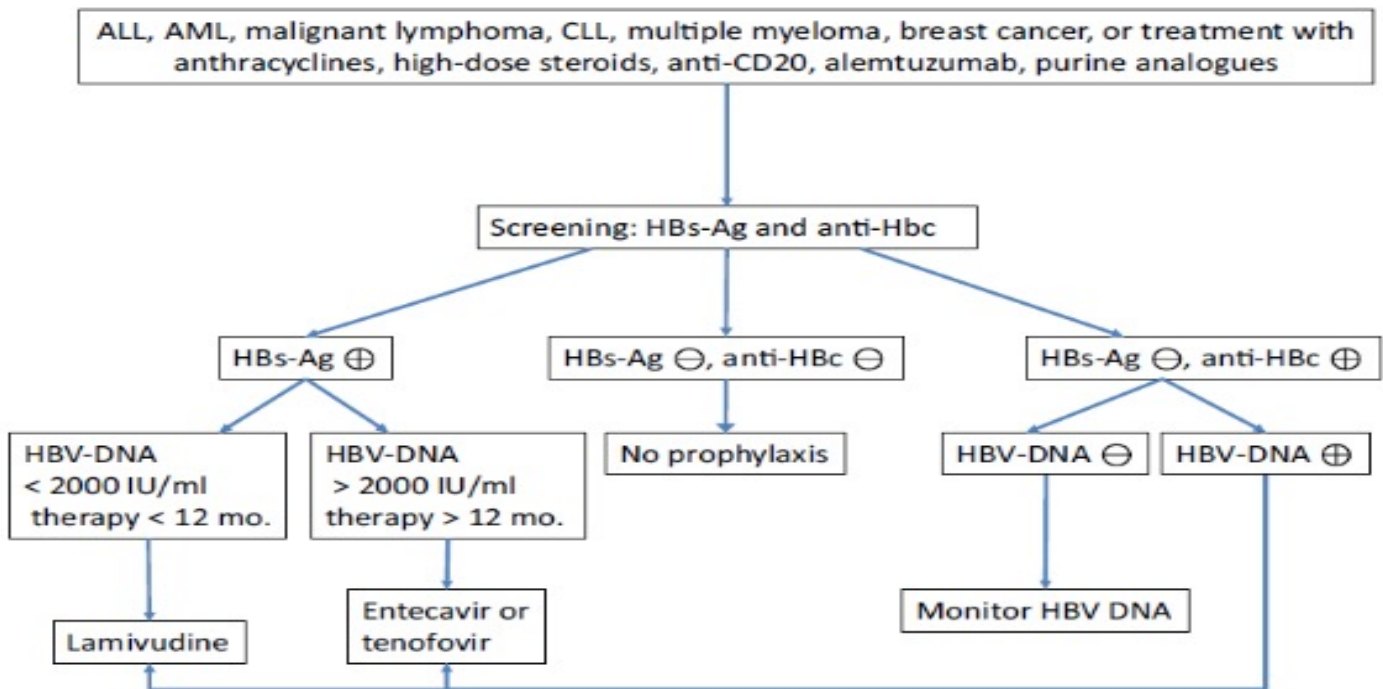
Oxford		
LoE	GR	AGO
2c	B	+
1b	A	++
5	D	+/-

AGIHO / DGHO – Recommendations on Hepatitis B Virus Screening in Oncology



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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 2a
- Alkylantien erhöhen dosisabhängig das Risiko für Leukämien auf 0,2–0,4 % innerhalb von 10–15 Jahren 2a
- Anthrazyklinhaltige Regime erhöhen das Risiko für MDS und Leukämie auf 0,2–1,7 % innerhalb von 8–10 Jahren 2a
- PARP-Inhibitoren sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für AML und MDS von 0,5–1 % 2b
- Radiotherapie erhöht das Risiko einer Leukämie bei Pat. mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie um 0,2–0,4 % 2b
- Tamoxifen verdoppelt das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms (bei Therapiebeginn ab 55. Lj.) 2b

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

2b

Kein Unterschied bezgl. sekundärer Malignome zwischen PBI (Teil-) und WBI (Ganzbrustbestrahlung)

2c

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

3. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Anämie

Neutropenie

Febrile Neutropenie

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

Oxford

LoE GR AGO

- **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**

1a	B	-
1a	A	+
1b	A	+
1a	A	+/-
1b	A	+
1a	A	+
1a	A	+
1a	B	--
1a	A	

Practical Use of ESAs

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Epoetin α and Darbepoetin are equieffective**
- **Dosage:**
 - **Epoetin α : 150 IU/kg 3 x weekly s.c. or 40.000 IU 1 x /week s.c. or 80.000 IU q2w s.c. or 120.000 IU q3w s.c.**
 - **Epoetin β : 30.000 IE weekly s.c.**
 - **Darbepoetin: 2,25 μ g/kg s.c. weekly or 500 μ g s.c. q3w**
- **Weekly hematologic blood controls**
 - **Dose reduction if Hb-increase > 1g/dl within 2 weeks**
 - **Dose increase if Hb-increase < 1g/dl within 4-6 weeks**
- **In case of FID (“functional iron deficiency”) iron supplementation, preferably i.v.**
- **Stop ESA-treatment if there is no Hb increase after 9 weeks**

Granulozyten-Kolonie- stimulierende Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Primäre Prophylaxe für eine zu erwartende febrile Neutropenie (FN)			
Bei Risiko für FN 10–20 %	1b	B	+/-
Im Falle zusätzlicher individueller Risiken	3b	C	+
Bei FN-Risiko > 20 % (e.g. DAC, dosisdichte CT)	1a	A	++
Sekundäre Prophylaxe während der Chemotherapie (frühere FN oder Neutropenie Grad IV > 7 Tage)	1b	A	++
Therapeutischer Nutzen bei FN	1a	A	+/-
Beginn der Therapie in Verbindung mit Art und Dauer der Chemotherapie			
Pegfilgrastim Tag 2	1b	A	++
Lipegfilgrastim Tag 2	1b	A	++
Filgrastim / Lenograstim von Tag 2–5 bis absolute Neutrophilenzahl > 2–3 x 10 ⁹	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 °C oder zwei konsekutive Messungen > 38 °C über 2 h in einer Patientin mit einem ANC < 500 cells/mm³ oder erwarteter Abfall < 500 cells/mm³)

Oxford

Klinische Untersuchung

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

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

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

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



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

- High risk:** Age > 65 years
- Increased risk:** (level I and II evidence)
 - Advanced disease
 - History of prior FN
 - No antibiotic prophylaxis
- Other Factors:** (level III and IV evidence)
 - Poor performance (ECOG > 1)
 - 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



Prophylactic G-CSF recommended

G-CSF prophylaxis not indicated

Reassess at each cycle

4. Nebenwirkungen am Ovar

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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 2024.1D

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 2024.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AG O
Depressive Episoden bei 20–30 % der Mammakarzinompatientinnen	2a	B	
Psychosoziale Interventionen verbessern Depression, allerdings ohne günstige Auswirkungen auf Mortalität	1b	A	
Antidepressiva können Depression bei Brustkrebspatientinnen verbessern	1b	A	
Körperliches Training kann Depression bei Brustkrebspatientinnen verhindern	2b	B	+

**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**

(Therapie-assoziierte) Fatigue

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

	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

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 2024.1D

**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 2024.1D

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Nicht-medikamentöse Therapie

Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.)

Physiotherapie / physikalische Therapie

Akupunktur

Medikamentöse Therapie

Menthol lokal (1 %), Capsaicin / Lidocain lokal

Baclofen / Amitryptilin / Ketamin-Creme

Duloxetine zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN

Opiode zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN

Palmitoylethanolamid (PEA) topisch oder p.o.

Venlafaxin

Gabapentin, Pregabalin

Amitryptilin / Nortripylin, Imipramin / Desipramin

Acetyl-L-Carnitin, Lamotrigin oder andere Substanzen¹

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.)	2a	C	+
Physiotherapie / physikalische Therapie	5	D	+
Akupunktur	2b	B	+
Menthol lokal (1 %), Capsaicin / Lidocain lokal	5	D	+
Baclofen / Amitryptilin / Ketamin-Creme	2b	B	+
Duloxetine zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN	1b	B	+
Opiode zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN	5	D	+
Palmitoylethanolamid (PEA) topisch oder p.o.	5	D	+/-
Venlafaxin	5	D	+/-
Gabapentin, Pregabalin	1b	B	+/-
Amitryptilin / Nortripylin, Imipramin / Desipramin	1b	B	+/-
Acetyl-L-Carnitin, Lamotrigin oder andere Substanzen ¹	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 2024.1D

7. Herzerkrankungen

Langzeittoxizität

Kardiotoxizität

Oxford

LoE GR AGO

Äquivalente Kardiotoxizität von Doxorubicin und Epirubicin in den empfohlenen Dosierungen (450-500 bzw. 900-1000 mg/m² kum. Dosis)

2b

B

Weniger Kardiotoxizität nach liposomalem Doxorubicin

1b

B

Risikofaktoren für Anthrazyklin- oder Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität

2b

B

Alter, Übergewicht, Hypertonus, Hypercholesterinämie, vorbestehende Herzerkrankungen (inkl. grenzwertige LVEF), Diabetes mellitus

Überwachung der Herzfunktion:

Standardisierte Echokardiographie (LVEF oder SF in %)

3b

C

+

EKG (QT-Intervall)

1a

A

+

Troponin I als Marker für Kardiotoxizität

2b

B

+/-

Betablocker-Prophylaxe während Anthrazyklin-Therapie

2a

B

+/-

Trastuzumab Adjuvant Überwachung hinsichtlich CHF

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Oxford LoE: 5

GR: D

AGO: ++

Vor Beginn der Trastuzumab-Therapie

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

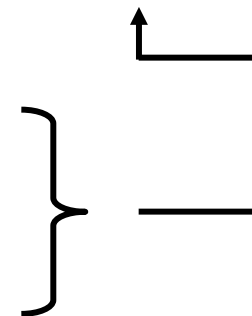


**Bestimmung
der LVEF**

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 2024.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

Kardiale Toxizität

Trastuzumab simultan zur Radiotherapie

2b B +

Trastuzumab simultan zu Epirubicin

2b B +/-

Trastuzumab simultan zu Doxorubicin

2b B -

Anthrazykline simultan zur Radiotherapie

2c C -

Risiko Lungen- / Brustparenchymfibrosen

Tamoxifen simultan zu Radiotherapie

3 C +/-

Chemotherapie simultan zu Radiotherapie

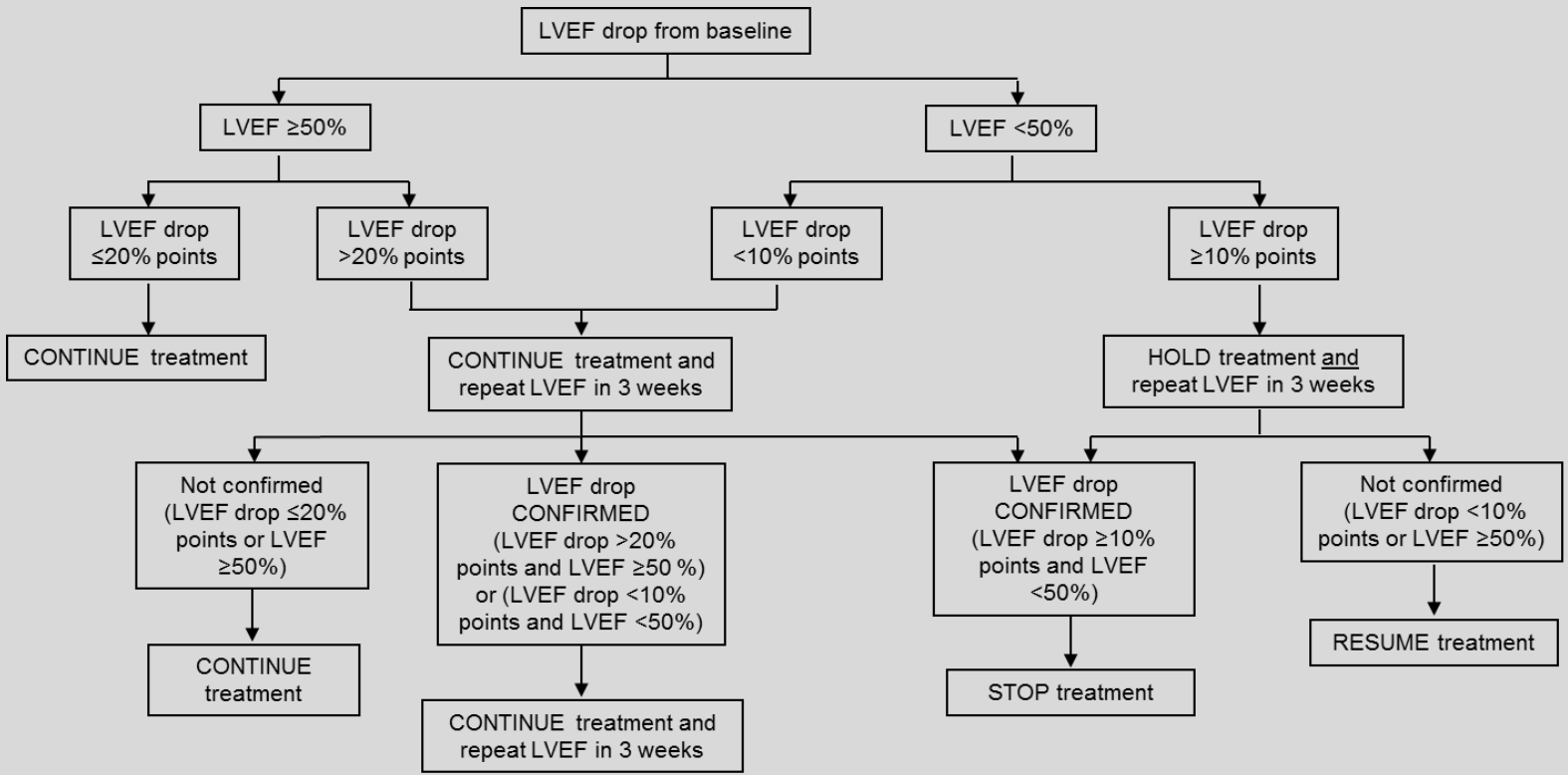
1b B -

Side Effects of Trastuzumab / Pertuzumab: Algorithm in Case of Cardiac Toxicity



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

8. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Antiemetische Therapie

nach MASCC und ASCO

Oxford

LoE GR AGO

Abschätzen des emetogenen Potenzials des jeweiligen Therapie-Protokolls (oral, i.v., s.c., i.m.)

5 D ++

Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten

1b A ++

Dexamethason (auch bei Kombinationen mit ICPI)

1a A ++

5-HT₃-Antagonisten

1b A ++

Feste Kombination mehrerer Substanzen

1b A ++

Reserveantiemetika (Rescue Medication)

- Olanzapin
- Levomepromazin, Benzodiazepine
- Cannabinoide, Ingwer

1b A +
3b C +
3b C +/-

ICPi = Immun-Checkpoint Inhibitor

Antiemetic Therapy

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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-HT₃ = serotonin₃ receptor antagonist

DEX = DEXAMETHASONE

NK₁ = neurokinin₁ 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.

Antiemetic Therapy

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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

Supportive Therapy

Antiemetics

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Wirkstoffgruppe	Substanz	Dosierung	Nebenwirkungen	Antiemetic potential
Serotonin-antagonists	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.	Headache, diarrheea, flush, elevated transaminases, intestinal atony (higher doses)	Very high
NK1-Antagonists	Aprepitant Fosaprepitant Rolapitant	125 mg d1, 80 mg d 2-3 p.o. 150 mg d1 i.v. 180 mg d1 p.o.	Activation of cytochrome-P-450-, dose reduction of dexamethasone (2 x 8 mg). No combination with Astemizole, Terfenadine, Cisaprid	Very high
Dopamin-antagonists/ substituted Benzamides	Metoclopramid Alizaprid	Up to 120 mg/24h als continuous infusion or drop bis zu 300 mg i.v. oder p.o./24 h (6 Amp. od. 6 Tbl.)	Dyskinesia (Antidote: Biperiden) Anxiety, depression, diarrhoea	high
Oxazapine	Olanzepin	10mg/d for d1-4 Ggf. 5mg/d for d1-4	Sedation, weight gain	high
Phenothiazine/ Butyrophenone	Haloperidol	1-3 mg 4 x/d	Sedation, reduction of seizure threshold, transient elevation of liver enzymes	intermediate
Corticosteroids	Dexamethasone Prednisolone	8-20 mg i.v. 1-3 x/d 100-250 mg i.v. 1-3 x/d	Hyperglycaemia, psychosis, flush, hypertension	intermediate
Benzodiazepine	Diazepam Lorazepam	Up to 20 mg/d 0,5-1,0 mg/d	Sedation, respiratory depression	Low
NEPA (Netupitant and Palonosetron)	Fixed combination	NE 300 mg PA 0,5 mg		Very high

Mucositis Prevention

<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		++

- **Standardized mouth hygiene for prophylaxis of oral mucositis should be adhered to by all age groups and during all cancer-related therapies with any risk for oral mucositis.**

This entails:

1. Patient:
 - Regular mouth washes (H₂O, NaCl)
 - Soft toothbrushes
 - Interdental care: flossing or using interdental brush
 - Avoidance of alcohol, tobacco, hot food, sour food
 - Regular screening for lesions
2. Risk adjusted prophylaxis by dentist
3. Continuous clinical control

There is no evidence with regard to the use of one of the following compounds: allopurinol, capsaicin, glutamine, honey, camomile, camomile oil or extract, chewing gum, kefir, methadone, nystatin, pentoxifylline, povidone-iodine, vitamine A / E / combinations

Prevention of Everolimus-Induced Stomatitis Using Corticosteroid-based Mouthwash

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Study design: single arm phase II-trial (SWISH)**
- **Cohort: 92 pts., treated with everolimus 10 mg and exemestane 25 mg**
- **Schedule: 10 mL of alcohol-free dexamethasone 15 mg per 5 mL oral solution (swish for 2 min and spit) for at least 8–12 weeks***
- **Results: after 13 wks exposition all-grade incidence of stomatitis 27% (BOLERO 67%), \geq grade 2 events 9% (BOLERO 27%)**

* Alternatively Hydrocortison: Hydrocortisonacetat-Suspension 0,5% with Lidocainhydrochlorid and Dexpanthenol (Germany: Arzneibuchrezeptur NRF 7.14.)

Mucositis

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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Desinfecting / antiphlogistic measures:** :
Mouth rinsing with infusions of chamomile or salvia, extracts of chamomile, etheric oils, polyvidon-iodine, hexetidine. Local therapy with crystal violet solution 0.5% or tinctura myrrhei, H. mometasonfuroate + propylene glycol
- **Mucosa protecting measures (during / after application of chemotherapy):**
Sucking ice cubes (especially from pineapple juice) during 5-fluorouracile- or HD-melphalane. Calcium folinate (Leucovorin-mouth gel®) every 4–6 hrs for HD-methotrexate:
do not start earlier than 24 hours after end of MTX-Infusion (otherwise potential loss of efficacy of MTX!).
Dexpanthenole (Panthenol®-Solution. 5%) mouth rinsing.
- **Local antimycotic treatment:**
Amphotericin B, nystatin, fluconazole
- **Local antiviral treatment**
Aminoquinuride / tetracaine-HCl , Aciclovir®
- **Local anaesthesia:**
Benzocaine, Doxepin 0,5% p.o.
- **Pain Therapy:** Opioids if indicated

Diarrhea

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Adsorbent agents**
 - Carbo medicinalis; *caoline / pectine, Al-Mg-silicate hydrate*
- **Analgetics, opioids**
 - Loperamide; *codeine, morphine IV, tinctura opii (tincture of opium), butylscopolamine*
- **Off-label: Somatostatin-Analagon Octreotid s.c. (starting at grade 3)**
- **Pseudomembranous colitis**
 - Metronidazole *or (if not effective) vancomycin*
- **Initial dose escalation to reduce grade 3/4 diarrhea**
 - **CONTROL trial (dose escalation of neratinib: 120 mg/d day 1-7, 160 mg/d day 8-14, 240 mg/d afterwards)**

Constipation

Important Side Effect of Opioid Treatment

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Bulging agents**
 - Psyllium, flaxseed (shredded)
- **Osmotic laxatives**
 - Macrogol > Lactulose (Cochrane review **LoE 1a, AGO +**)
 - Oral radio-opaque material: ultima ratio e.g. sodium amidotrizoate
 - Sorbitol
- **Motility stimulating laxatives**
 - Senna, Ricinus (Castrol Oil), Bisacodyl, sodium-picosulfate
- **Emollients** (Internal lubricants e.g. paraffin)
- **Opioid-receptor-antagonists (in opioid-related constipation)**
 - Methylnaltrexone

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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 2024.1D

**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) and 3 Metaanalyses

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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 $p < 0.001$

Two Meta-analyses: 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

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

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 2024.1D

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 2024.1D

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	+

Extravasation of Chemotherapy

Role of Dexrazoxane / Hyaluronic Acid

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Dexrazoxane for treatment of anthracyclines paravasates

Day 1: 1000 mg/m² (max. 2000 mg), IV 1–2 hrs

Day 2: 1000 mg/m² (max. 2000 mg), IV 1–2 hrs

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

Otherwise or if treatment with dexrazoxane is not indicated, following measures are recommended:

- 1. Local cooling: ice packs for 15 min every 6 hrs, for at least 3 days, alternatively: 24 h continuous ice cooling**
- 2. Local application (with swab) of dimethylsulfoxid 99% (DMSO) every 3-4 hours for at least 3 days (better 14 days), allow it to air dry. The interval may be extended to 6 hours from day 4 onward.**

Hyaluronic Acid in case of Taxan/Vinorelbin Paravasates:

- **1–10 Amp a 150 IU**
- **1 ml dissolvent (e.g. NaCl 0.9%)**
- **Local anaesthesia**
- **No thermotherapy after taxanes**
- **Dry warmth 4 x daily 20 min during vincaalkaloids**

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

12. Lunge

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Medikamenten-induzierte Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

Diagnostische Abklärung mittels CT-Thorax

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	B	++

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)**

1b B ++

Management ILD -Trastuzumab Deruxtecan

Monitor for suspected ILD/P



- Interrupt T-DXd if ILD/P is suspected
- Rule out ILD/P if radiographic changes consistent with ILD/P or if acute onset of new or worsening pulmonary symptoms develop

Confirm ILD/P by evaluation

- High-resolution CT, pulmonologist consultation, blood culture and CBC, bronchoscopy or BAL, PFTs and pulse oximetry, arterial blood gases, PK analysis of blood sample (as clinically indicated and feasible)^a
- **All ILD/P events regardless of severity or seriousness should be followed until resolution including after drug discontinuation**

Manage ILD/P

Grade 1	Grade 2 (symptomatic)	Grade 3 or 4
<ul style="list-style-type: none"> • Interrupt T-DXd • T-DXd can be resumed if the ILD/P resolves to grade 0 <ul style="list-style-type: none"> – If resolved in ≤28 days from onset, maintain dose – If resolved in >28 days from onset, reduce dose by 1 level^b 	<p>Permanently discontinue T-DXd</p>	<p>Permanently discontinue T-DXd</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Discontinue T-DXd if ILD/P occurs beyond day 22 and has not resolved within 49 days from the last infusion 		
<p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitor and closely follow-up in 2-7 days for onset of clinical symptoms and pulse oximetry • Consider: <ul style="list-style-type: none"> – Follow-up imaging in 1-2 weeks, or as clinically indicated – Starting systemic glucocorticoids (e.g. ≥0.5 mg/kg/day prednisone or equivalent) until improvement, followed by gradual taper over ≥4 weeks <p><i>If diagnostic observations worsen despite initiation of corticosteroids, then follow grade 2 guidelines.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Promptly start systemic glucocorticoids (e.g. ≥1 mg/kg/day prednisone or equivalent) for ≥14 days until complete resolution of clinical and chest CT findings, followed by gradual taper over ≥4 weeks • Monitor symptoms closely • Re-image as clinically indicated • If worsening or no improvement in clinical or diagnostic observations in 5 days: <ul style="list-style-type: none"> – Consider increasing dose of glucocorticoids (e.g. 2 mg/kg/day prednisone or equivalent), and administration may be switched to i.v. (e.g. methylprednisolone) – Reconsider additional workup for alternative etiologies as described above – Escalate care as clinically indicated 	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalization required • Promptly start empirical high-dose methylprednisolone i.v. treatment (e.g. 500-1000 mg/day for 3 days), followed by ≥1.0 mg/kg/day of prednisone (or equivalent) for ≥14 days or until complete resolution of clinical and chest CT findings, followed by gradual taper over ≥4 weeks • Re-image as clinically indicated • If still no improvement within 3-5 days: <ul style="list-style-type: none"> – Reconsider additional workup for alternative etiologies as described above – Consider other immunosuppressants (e.g. infliximab or mycophenolate mofetil) and/or treat per local practice
<p>We suggest considering steroids for selected grade 1 cases that show extensive lung involvement or in patients at increased risk for progression of ILD/P</p>		

Andere supportive und palliative Fragestellungen

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **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
 - ZNS Metastasierung (siehe entsprechendes Kapitel)



Nutrition Deficiency

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Nutrient deficiency is a common medical problem affecting 15-40% of cancer patients. It impairs their quality of life and can affect the success of treatment.**
- **Integration of nutritional advice into clinical management recommended.**
- **For nutrition see S3 guideline Palliative care and supportive therapy.**

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Analgesia

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Non-opioids; WHO Step 1**
Diclofenac resinate, ibuprofen and / or metamizole,
paracetamol (acetaminophen)
- **Mild opioids; WHO Step 2**
Tramadol (preferentially „retard“-formulations)
or tilidine / naloxone (also as „retard“-formulations)
- **Strong opioids; WHO Step 3**
Morphine, buprenorphine (sublingual or transdermal), fentanyl
(transdermal), hydromorphone, oxycodone, as a back-up levomethadone.
The dose of opioids should be titrated step by step according to the
analgetic effect.
- **Additional drugs – „adjuvants“**
Canabinoide, Gabapentin, pregabalin, carbamazepine, amitriptyline,
bisphosphonates

Palliative Versorgung

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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

- **Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.**
- **Bei Patienten mit Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung sollte eine vorausschauende Versorgungsplanung („advance care planning“) inkl. Patientenverfügung angeraten werden**
- **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.**