

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

- **Versionen 2002–2022:**

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

- **Version 2023:**

Maass / Park-Simon

Leitlinien – Umfeld

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

- **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 2023.1D

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 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 2023.1D

- **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.

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

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 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

* MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities

Chemotherapie – Akute Toxizitäten I

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Substanz	Systemorganklasse											
	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 (≥ 1/1.000 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 2023.1D

	Systemorganklasse										Besonderheiten
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.	
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 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ DPD (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase) - Defizienz Testung (<i>DPYD</i> -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 2023.1D

Substanz												Infektionen und parasitäre Erkrank.	Neubildungen, sek. Malignome	Blut, Lymphsystem	Immunsystem, Allergien	Endokrine Erkran- kungen	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 ($\geq 1/1.000$ bis < 1/10.000); 3. Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100); 4. Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10); 5. Sehr häufig ($\geq 1/10$).

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

Nebenwirkungen – Antikörper

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Trastuzumab

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

Pertuzumab

- Ekzem, Diarrhoe, Mukositis

Bevacizumab

- Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion, Blutung, Proteinurie

Oxford

LoE

GR

1b

A

2b

B

1b

A

1a

A

Nebenwirkungen anti-HER2 TKI: Neratinib, Lapatinib

Neratinib

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

Lapatinib

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

LoE GR AGO

2b B ++

Primäre Prophylaxe mit
Loperamid

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Nebenwirkungen – Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford	
	LoE	GR
Sacituzumab Govitecan		
▪ (Febrile) Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Diarrhoe, Übelkeit, Alopezie	1b	A
Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)		
▪ Thrombozytopenie, Anstieg Leberenzyme Fieber, Kopfschmerzen, Pneumonitis, Polyneuropathie	1b	A
Trastuzumab-Deruxtecan		
▪ Interstitielle Lungenerkrankung, Neutropenie, Übelkeit, Alopezie,	1b	A

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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			

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 2023.1D

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 2023.1D

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%)

*
embolism *DVT* is a composite term for several forms of venous thrombosis; *PE* is a composite term including 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 2023.1D

- Post-baseline prolongation QT-interval > 480 msec 6,9 % vs. 1,2 %
- Post-baseline prolongation QT-interval > 500 msec 1,5 % vs. 0,3 %
- Discontinuation 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)

Toxicities of mTOR-Inhibitor (Everolimus)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

UE, %	All grades (%)	grade ≥ 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

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

Toxicities of PARP-Inhibitors

– Olaparib, Talazoparib

Olaparib

AE. %	all grades (%)	grade ≥ 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 ≥ 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 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Therapeutische Ansätze (Antikörper)**

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

- PD-1**

- Nivolumab
 - Pembrolizumab

- PD-L1**

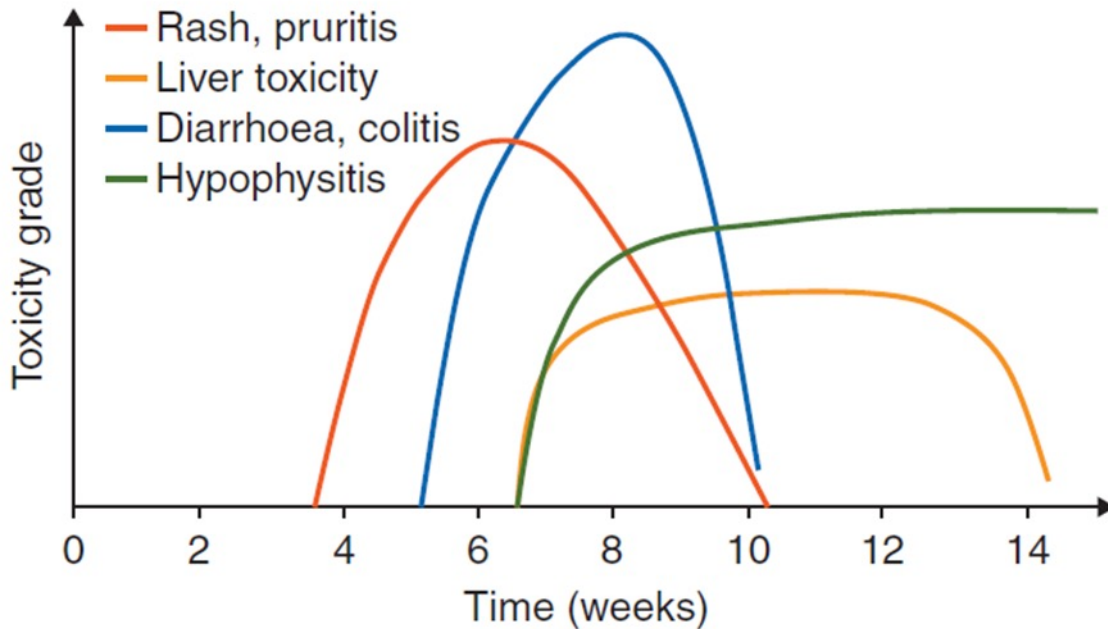
- Atezolizumab
 - Durvalumab
 - Avelumab

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 2023.1D



Immune Checkpoint Inhibitors

– Side Effects –

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

■ Adverse events \geq grade 3

- diarrhea
- fatigue
- skin lesions (maculopapular exanthema, vitiligo, epidermolysis)
- pneumonitis
- colitis
- hypophysitis
- hepatitis
- nephritis
- thyroiditis (hyper- / hypothyroidism)
- Guillain-Barré syndrome
- cardiomyopathy
- myopathy – myalgia – rhabdomyolysis
- uveitis

Immune Checkpoint Inhibitors

Toxicities (Total in %)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	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%

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Atezolizumab technical product information 2018; Nivolumab, safety management BMS 2014; Pembrolizumab PI 2014

Immune Checkpoint Inhibitors

Principles of Adverse Event Management

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

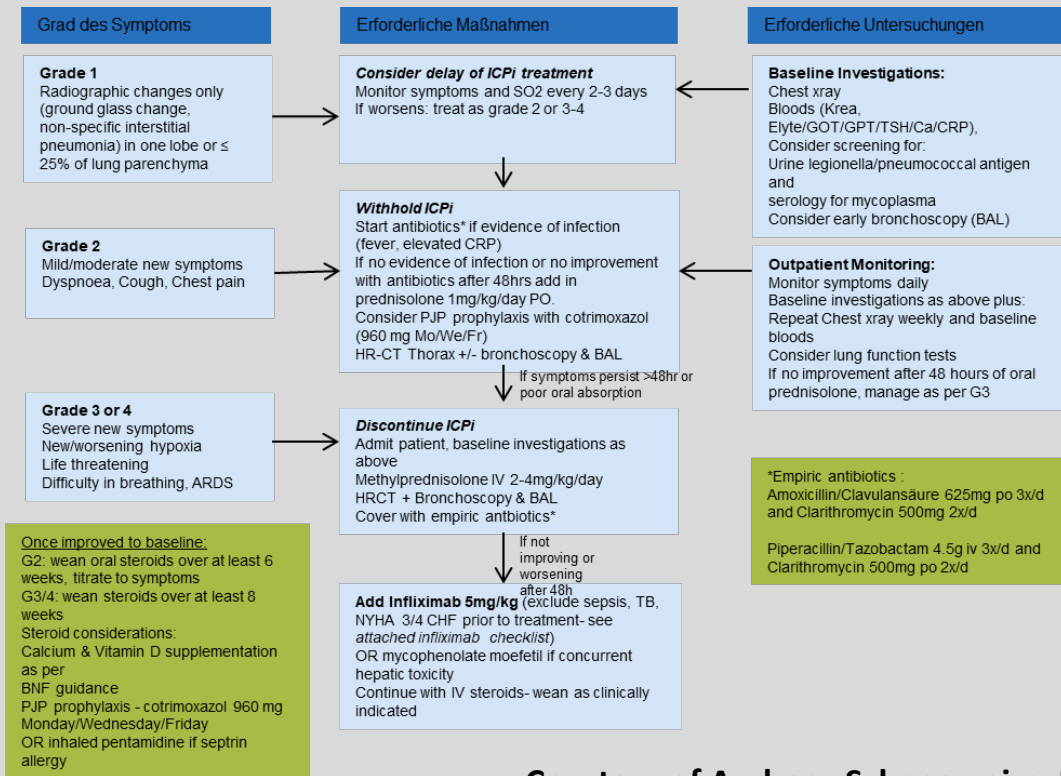
Guidelines Breast
Version 2023.1D

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

Pneumonitis

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D



www.ago-online.de

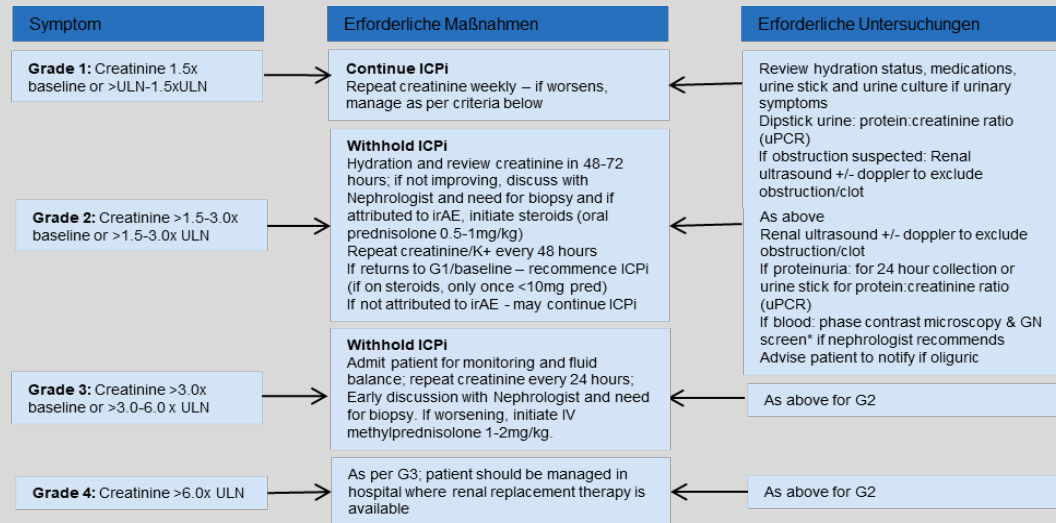
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Courtesy of Andreas Schneeweiss, NCI

Renal toxicity

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D



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

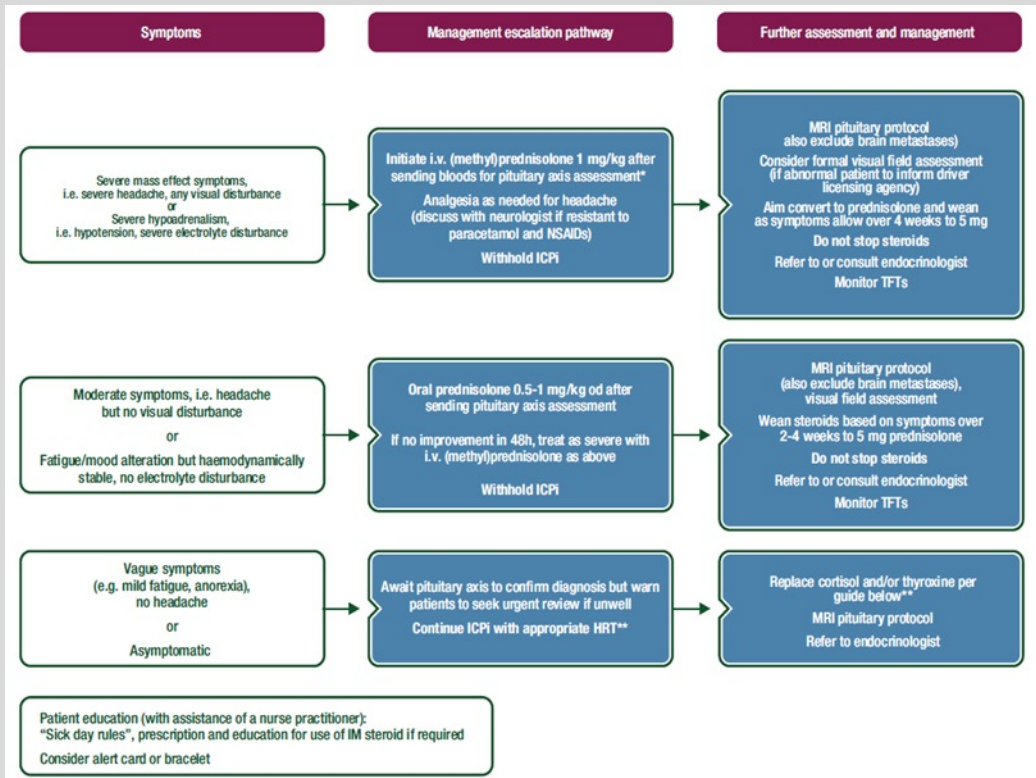
If on steroids for >4 weeks – PJP prophylaxis, calcium/vitamin D supplementation, gastric protection and check afternoon glucose for hyperglycemia

*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 2023.1D

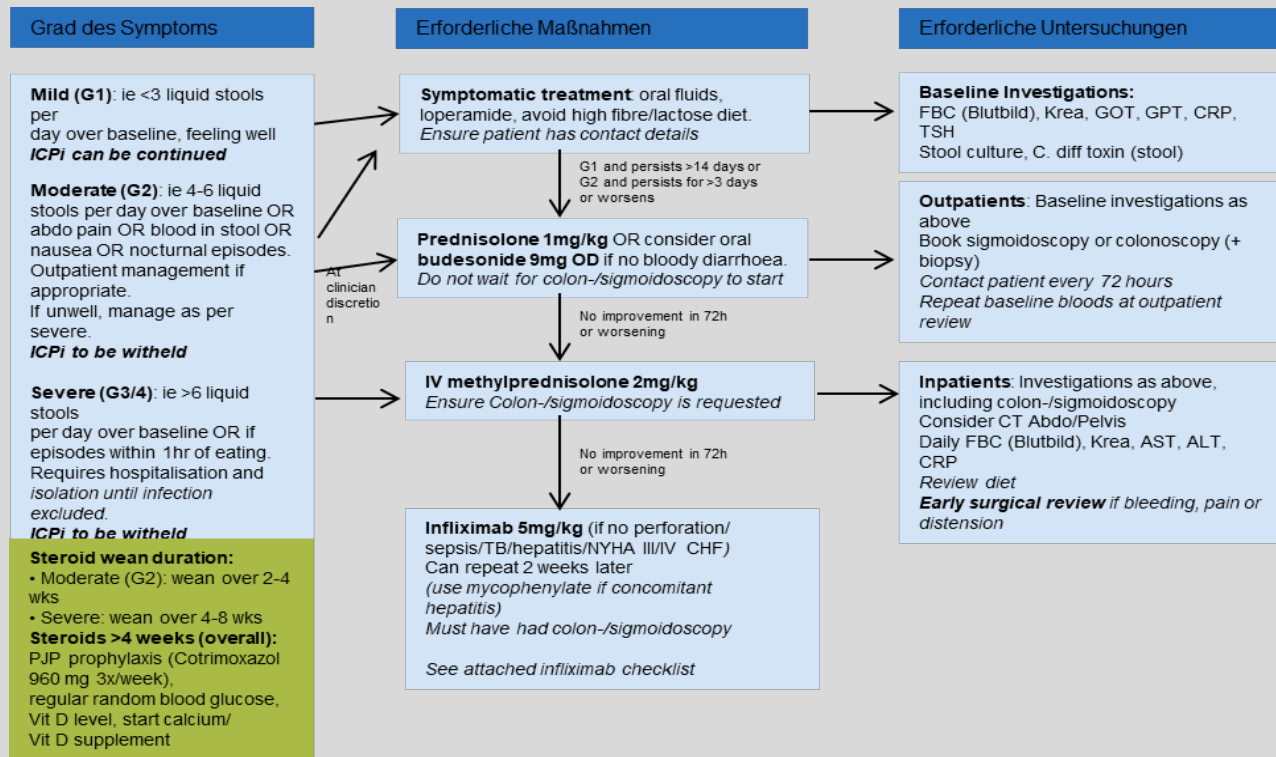


www.ago-online.de

Diarrhea and Colitis

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

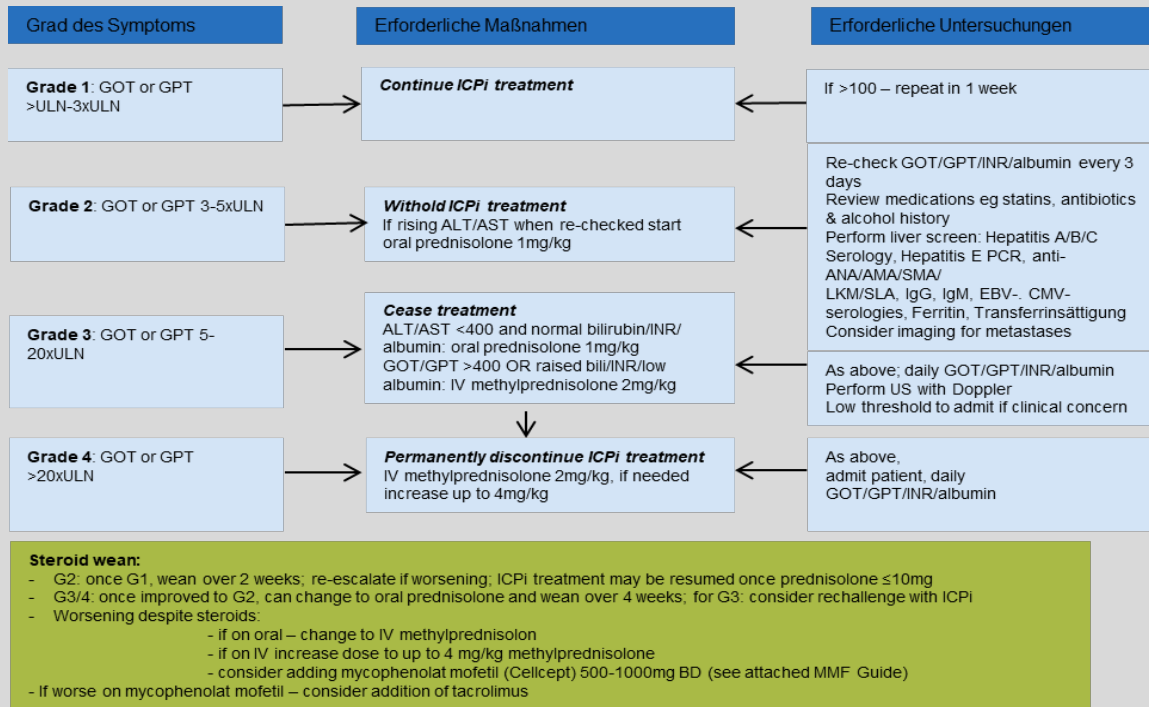


www.ago-online.de

Hepatitis

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

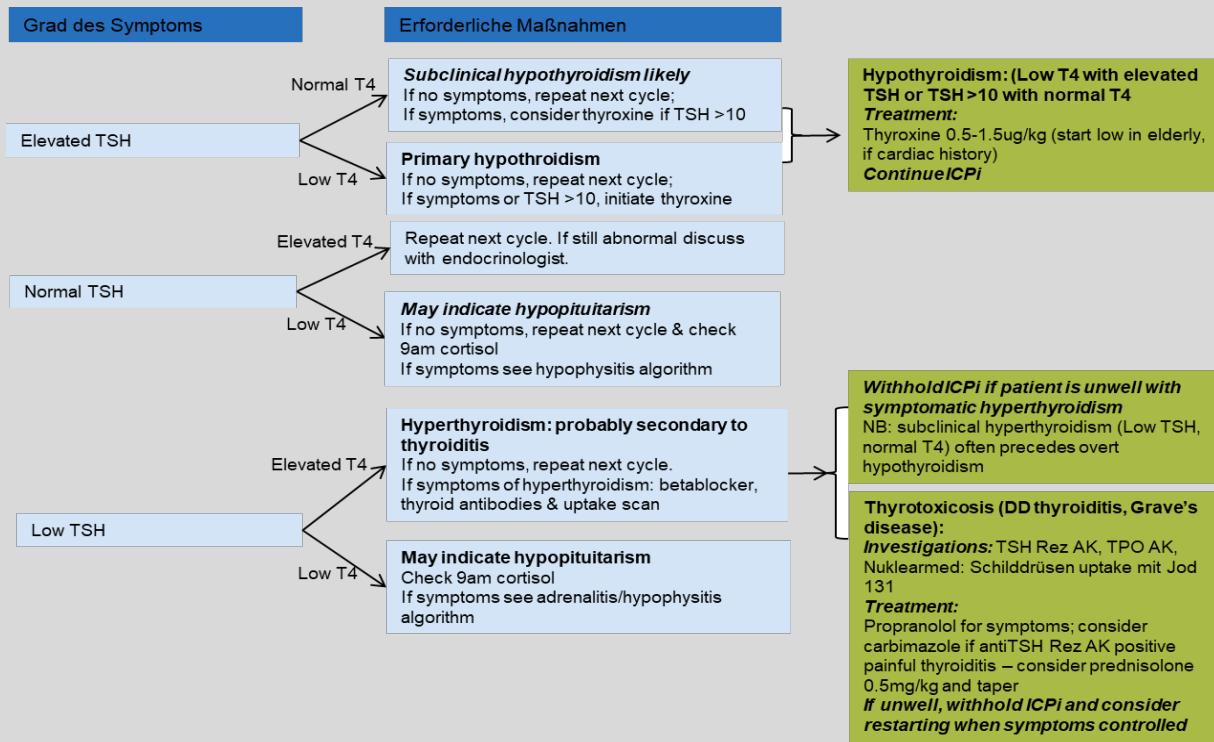
Guidelines Breast
Version 2023.1D



Thyreoiditis

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D



Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Vermeidung von besonders infektionsbegünstigenden Faktoren / Umgebungen	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 2023.1D

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

Bei Reaktivierung bzw. bei positiver Serologie

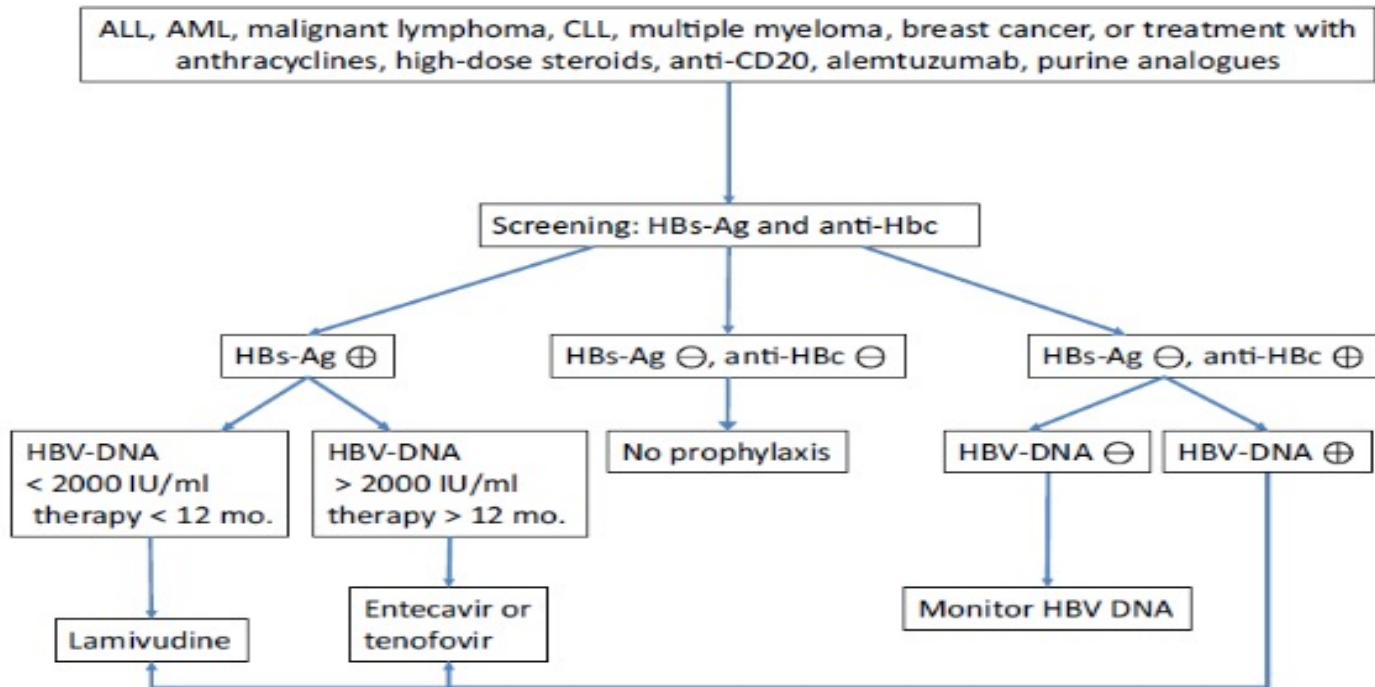
- **Prophylaktische Therapie mit Virustatika bei Nachweis von HBV-DNA (entsprechend AGIHO / DGHO – Empfehlungen)**
- **Hepatitis C-Screening vor Beginn einer Chemotherapie**

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 2023.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Sekundäre Malignome I

Oxford

LoE GR

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

2a

2a

2a

2b

2b

2b

Sekundäre Malignome II (nach Radiotherapie)

Oxford

LoE

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 2023.1D

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

- **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	

Practical Use of ESAs

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> Primäre Prophylaxe für eine zu erwartende febrile Neutropenie (FN) <ul style="list-style-type: none"> Bei Risiko für FN 10–20 % <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> Pegfilgrastim Tag 2 Lipegfilgrastim Tag 2 Filgrastim / Lenograstim von Tag 2–5 bis absolute Neutrophilenzahl > 2–3 x 10⁹ 			
	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

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

- **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**

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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:

(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

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 2023.1D

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 2023.1D

- **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	AG O
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 2023.1D

	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 2023.1D

- **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 2023.1D

- **Schlafstörungen häufig bei Mammakarzinompatientinnen 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 2023.1D

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 2023.1D

Nicht-medikamentöse Prävention

- Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.)
- Kompressionstherapie (chirurgische Handschuhe, Kompressionsstrümpfe)
- Kühllhandschuhe 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	-

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 2023.1D

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
- Opioide zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN
- Palmitoylethanolamid (PEA) topisch oder p.o.
- Venlafaxin
- Gabapentin, Pregabalin
- Amitryptilin / Nortriptylin, Imipramin / Desipramin
- Acetyl-L-Carnitin, Lamotrigin oder andere Substanzen¹

Oxford		
LoE	GR	AGO
2a	C	+
5	D	+
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 2023.1D

7. Herzerkrankungen

Langzeittoxizität

Kardiotoxizität

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Äquivalente Kardiotoxizität von Doxorubicin und Epirubicin in den empfohlenen Dosierungen (450-500 bzw. 900-1000 mg/m ² kum. Dosis)	2b	B	
▪ Weniger Kardiotoxizität nach liposomalem Doxorubicin	1b	B	
▪ Risikofaktoren für Anthrazyklin- oder Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität	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

Oxford LoE: 5

GR: D

AGO: ++

Vor Beginn der Trastuzumab-Therapie

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

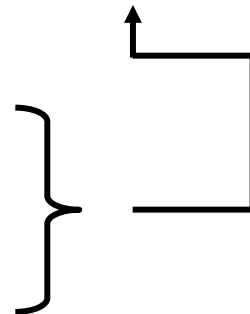


**Bestimmung
der LVEF**

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 2023.1D

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

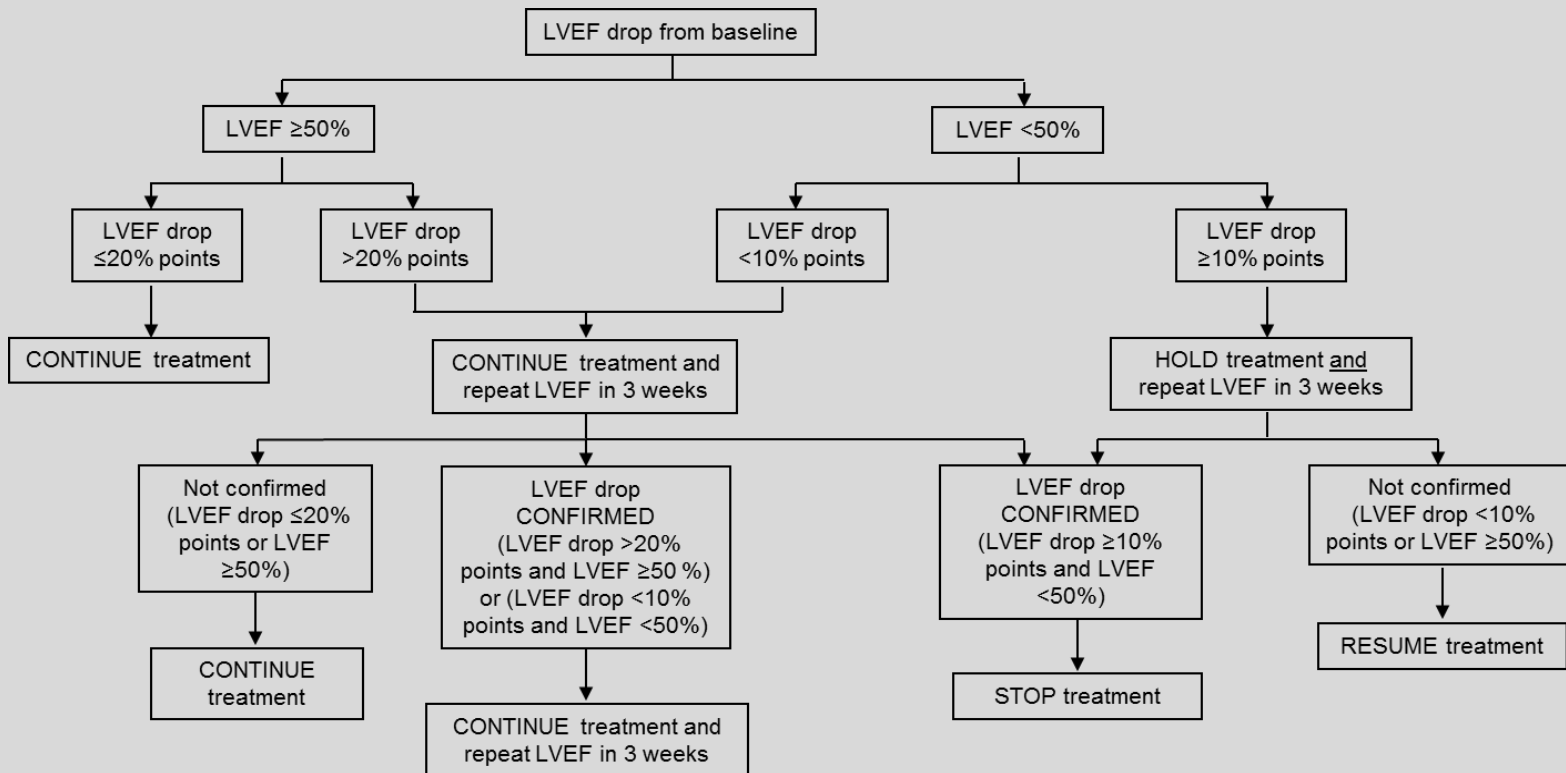
Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	B	+
2b	B	+/-
2b	B	-
2c	C	-
3	C	+/-
1b	B	-

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 2023.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

- **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

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 2023.1D

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

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 2023.1D

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	Antiemetic Therapy 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

Supportive Therapy

Antiemetics

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Wirkstoffgruppe	Substanz	Dosierung	Nebenwirkungen	Potenzial
Serotonin-antagonisten	Ondansetron Tropisetron Granisetron Palonosetron	8 mg i.v., 2 x 4-8 mg p.o. 5 mg i.v., 5 mg p.o. 1-3 mg i.v. 0, 25 mg i.v.	Kopfschmerzen, Diarrhoe, Flushsymptomatik Transaminasenanstieg Darmatonie in hoher Dosierung	sehr hoch
NK1-Antagonisten	Aprepitant Fosaprepitant Rolapitant	125 mg d1, 80 mg d 2-3 p.o. 150 mg d1 i.v. 180 mg d1 p.o.	Cytochrom-P-450- Aktivierung mit Dosis-reduktion von Dexamethason (2 x 8 mg). Keine Kombination mit Astemizol, Terfenadin, Cisaprid	sehr hoch
Dopamin-antagonisten/ substituierte Benzamide	Metoclopramid Alizaprid	bis zu 120 mg/24h als Dauerinfusion od. als Tropfen bis zu 300 mg i.v. oder p.o./24 h (6 Amp. od. 6 Tbl.)	Dyskinesien (Antidot:Biperiden) Angstreaktion, Depressionen, Diarrhoe	hoch
Oxazapine	Olanzepin	10mg/d for d1-4 Ggf. 5mg/d for d1-4	Sedation, weight gain	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

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“

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Oxford

LoE GR AGO

- **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.**

2b

++

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

- **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.)

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

Mucositis

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

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **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-melphalan. 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 2023.1D

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **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 2023.1D

9. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Hauttoxizität

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **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		+

* Substanz- und regimeabhängig

Scalp Cooling: Scalp Cooling Alopecia Prevention Trial (SCALP) and Metaanalyses

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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)

10. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

(siehe Kapitel Osteoonkologie)

www.ago-online.de

FORSCHEN LEHREN HEILEN

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Inzidenz, Prävention, Therapie

11. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

- **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 2023.1D

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.

Guidelines Breast
Version 2023.1D

12. Lunge

Medikamenten-induzierte Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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

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

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

Andere supportive und palliative Fragestellungen

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **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

Nutrition Deficiency

- **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.**

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Analgesia

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **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

- **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.**