



Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

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 2025.1D

- **Versionen 2002–2024:**

**Albert / Bauerfeind / Brunnert / Bischoff / Costa / Dall / Diel / Fersis /
Friedrich / Friedrichs / Gerber / Göhring / Hanf / Harbeck / Heinrich /
Hooper / Jackisch / Kolberg-Liedtke / 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 / Würstlein**

- **Version 2025:**

Fasching / Schütz



Supportive Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Supportive Therapie ist eine patientinnenzentrierte Medizin, die sich mit der Erfassung und Vorbeugung/Behandlung von therapieassoziierten Nebenwirkungen beschäftigt. Ziel sollte die Reduktion von Nebenwirkungen, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine bessere Durchführbarkeit der Krebstherapien sein.

LoE 5 D AGO ++

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

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Toxizitätserfassung- Schweregrad

Akute Toxizität (nach WHO¹ oder NCI-CTCAE²)

Akute Toxizität nach jedem Therapiezyklus abfragen und dokumentieren

LoE 5 D AGO ++

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

Langzeittoxizität (= Sekundärerkrankungen nach Tumorthherapie)

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

LoE 5 D AGO ++

Toxicity Assessment

Acute Toxicity (NCI CTCAE v 6.0, 2020)

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **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 bei BrustkrebspatientInnen

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- Anwendung von DiGA zur Verbesserung der Lebensqualität während und nach einer Brustkrebstherapie*
- PRO-basiertes Management zur Reduktion von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen und Verbesserung der Lebensqualität
- PRO-basiertes Management zur Verbesserung des Überlebens in der metastasierten Situation

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

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

| | | |
|----|---|---|
| 1b | A | + |
|----|---|---|

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

* Siehe aktueller DiGA-Status, verschreibbar

Toxicities after Therapies

Chemotherapie – Akute Toxizitäten I

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

| Substanz | Systemorganklasse | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------|--|--------------------------------|-----------------------------------|---------------|---|----------------|---------------|--|
| | 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. | |
| 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 | | | | | | | | | | | | | |
| Vinorelbiv 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)

Toxicities after Therapies

Chemotherapie – Akute Toxizitäten II

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

| 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)

Toxizitäten nach Behandlungen

Diagnostik* vor 5-FU/Capecitabin-Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

| | Oxford | | |
|--|-----------|----------|-----------|
| | LoE | GR | AGO |
| <ul style="list-style-type: none"> 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

Toxizitäten nach Behandlungen

Endokrine Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **Adhärenz und Persistenz sollten gezielt gefördert werden**
- **Nebenwirkungen endokriner Therapie haben einen Einfluss auf die Adhärenz und sollten im Fokus des Therapiemanagements stehen**
- **Adhärenz und Persistenz haben einen Einfluss auf die Prognose**

| Oxford | | |
|-----------|----------|-----------|
| LoE | GR | AGO |
| 2b | B | ++ |
| 2a | B | + |
| 1b | B | NA |

Toxicities after Therapies

Endocrine Therapy – Toxicities

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

| | Tamoxifen | Anastrozole | Exemestane | Letrozole | Fulvestrant | Elaestrant |
|--|-----------|-------------|------------|-----------|-------------|------------|
| Infections / Infestations | - | - | - | 3 | 4 | - |
| Neoplasms (benin, malignant, unspecified) | 3 | - | - | - | - | - |
| Blood and lymphatic system disorders | 4 | - | 4 | 3 | 3 | - |
| Immune system disorders (allergies) | - | - | - | - | 4 | - |
| Endocrine disorders | 3 | - | - | - | - | 5 |
| Metabolism and nutrition disorders | 5 | 4 | 4 | 5 | 4 | 5 |
| Psychiatric disorders | - | 5 | 5 | 4 | - | 5 |
| Nervous system disorders | 4 | 5 | 4 | 4 | 4 | - |
| Eye disorders | 4 | 4 | - | 3 | - | - |
| Ear and lapyrinth disorders | - | - | - | - | - | - |
| Cardiac disorders | - | 4 | - | 3 | - | - |
| Vascular disorders (including hot flashes) | 4 | 5 | 5 | 5 | 4 | 5 |

Listing and grading of side effects was performed according the MedDRA-classification with the following categories of frequency:

1. Very rarely (< 1/10,000); 2. rarely (≥ 1/1,000 to < 1/10,000); 3. occasionally (≥ 1/1,000 to < 1/100); 4. frequently (≥ 1/100 to < 1/10); 5. very frequently (≥ 1/10).

- unknown (based on available data incidence not assessable)

Toxicities after Therapies

Endocrine Therapy – Toxicities

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

| | Tamoxifen | Anastrozole | Exemestane | Letrozole | Fulvestrant | Elacstrant |
|---|-----------|-------------|------------|-----------|-------------|------------|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 3 | - | - | 3 | - | - |
| Gastrointestinal disorders (nausea, emesis) | 5 | 5 | 5 | 4 | 5 | 5 |
| Hepatobiliary disorders | 4 | 4 | - | 3 | 5 | 4 |
| Skin and subcutis disorders (incl alopecia) | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | - |
| Musculoskeletal and connective tissue | 4 | 5 | 5 | 5 | 4 | 5 |
| Renal and urinary disorders | - | - | - | 3 | 4 | - |
| Pregnancy, periperal and perinatal disorders | - | - | - | - | - | - |
| Reproductive tract and breast disorders | 5 | 5 | - | 4 | 3 | - |
| General disorders / administration site conditions | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | - |
| Congenital, familiar and genetic disorders | 1 | - | - | - | - | - |
| Special features | * | ** | ** | ** | *** | |
| * Hot flushes; rarely endometrial cancer, thrombosis ** hot flashes, arthralgia, osteoporosis, cognition ***hot flushes | | | | | | |

Listing and grading of side effects was performed according the MedDRA-classification with the following categories of frequency:

1. Very rarely (< 1/10,000); 2. rarely (≥ 1/1,000 to < 1/10,000); 3. occasionally (≥ 1/1,000 to < 1/100); 4. frequently (≥ 1/100 to < 1/10); 5. very frequently (≥ 1/10).

- unknown (based on available data incidence not assessable)

Toxizitäten nach Behandlungen

Nebenwirkungen – Antikörper

Oxford

LoE

GR

Trastuzumab

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

1b

A

2b

B

Pertuzumab

- Ekzem, Diarrhoe, Mukositis

1b

A

Bevacizumab

- Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion, Blutung, Proteinurie

1a

A

Toxizitäten nach Behandlungen

Nebenwirkungen: 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

Toxizitäten nach Behandlungen

Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

| 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 |

Toxizitäten nach Behandlungen Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Oxford

LoE GR

Sacituzumab Govitecan

- (Febrile) Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Diarrhoe, Übelkeit/Erbrechen, Alopezie, Fatigue

1b

A

Trastuzumab-Emtansin (T-DM1)

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

1b

A

Trastuzumab-Deruxtecan

- Interstitielle Lungenerkrankung, Neutropenie, Übelkeit/Erbrechen, Alopezie, Fatigue

1b

A

Treatment Specific Side Effects 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 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Treatment Specific Side Effects

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 2025.1D

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%)

Treatment Specific Side Effects

Venous Thromboembolic Events: Adjuvant Abemaciclib

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

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

Treatment Specific Side Effects

QT-Interval-Prolongation: Ribociclib 600 mg vs. Placebo

- **Post-baseline prolongation QT-interval > 480 msec 6.9 % vs. 1.2 %**
- **Post-baseline prolongation QT-interval > 500 msec 1.2 % 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)**
- **Ribociclib in the adjuvant setting is used with 400 mg and has Grade 3/4 QT-Interval prolongations in 0.2% of the cases**
- **Use of QT check tools might be helpful (www.arzneimitteltherapie.de)**

Treatment Specific Side Effects

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 2025.1D

www.ago-online.de

Toxizitäten nach Behandlungen

Alpelisib/Capivasertib + endokrine Therapie

| | Alpelisib + Fulvestrant | | Capivasertib + Fulvestrant | |
|------------------|-------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
| | Alle Grade | Grad ≥ 3 | Alle Grade | Grad ≥ 3 |
| Hyperglykämie | 63,7 % | 32,7 % | 16,3 % | 2,3 % |
| Diarrhö | 57,7 % | 6,7 % | 72,4 % | 9,3 % |
| Übelkeit | 44,7 % | 2,5 % | 34,6 % | 0,8 % |
| Appetitlosigkeit | 35,6 % | < 1 % SAE | 16,6 % | 0,3 % |
| Hautausschlag | 35,5 % | 9,9 % | 38 % | 12,1 % |
| Erbrechen | 27,1 % | < 1 % SAE | 20,6 % | 1,7 % |
| Gewichtsverlust | 26,8 % | 3,9 % | - | - |
| Stomatitis | 24,6 % | 2,5 % | 14,6 % | 2,0% |
| Fatigue | 24,3 % | 3,5 | 20,8 % | 0,6 % |
| Asthenie | 20,4 % | 1,8 | 13,2 % | 1,1 % |
| Haarverlust | 19,7 % | 0 | - | - |
| Mucositis | 18,3 % | 2,1 | - | - |
| Kopfschmerzen | - | - | 16,9 % | 0,3 % |

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

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

Treatment Specific Side Effects

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 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Toxizitäten nach Behandlungen Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI)

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **Therapeutische Ansätze (Antikörper)**

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

- PD-1**

- Nivolumab (nicht zugelassen für Mammakarzinombehandlung)
 - Pembrolizumab (zugelassen für frühes und fortgeschrittenes TNBC)

- PD-L1**

- Atezolizumab (zugelassen für fortgeschrittenes TNBC)
 - Durvalumab (nicht zugelassen für Mammakarzinombehandlung)
 - Avelumab (nicht zugelassen für Mammakarzinombehandlung)

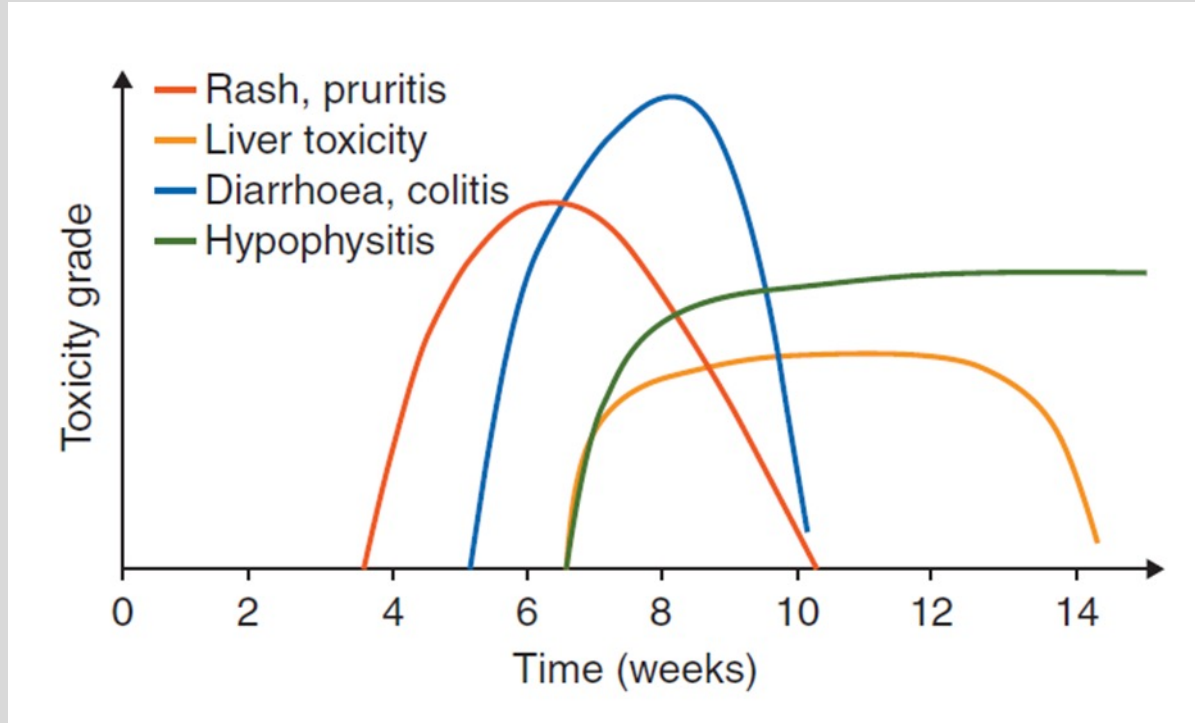
Treatment Specific Side Effects

Immune Checkpoint Inhibitors (ICI)

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 2025.1D



Treatment Specific Side Effects

Immune Checkpoint Inhibitors (ICI)

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **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

Treatment Specific Side Effects Immune Checkpoint Inhibitors (ICI)

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% |

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

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Treatment Specific Side Effects

Immune Checkpoint Inhibitors (ICI)

Principles of Adverse Event Management

| CTC AE-Grade | Management |
|--------------|---|
| 1 | <ul style="list-style-type: none">▪ supportive therapy▪ close examination▪ exclusion of infective complications▪ patient information |
| 2 | Like grade 1 but <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) In case of no improvement within 48 h: <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 |



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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

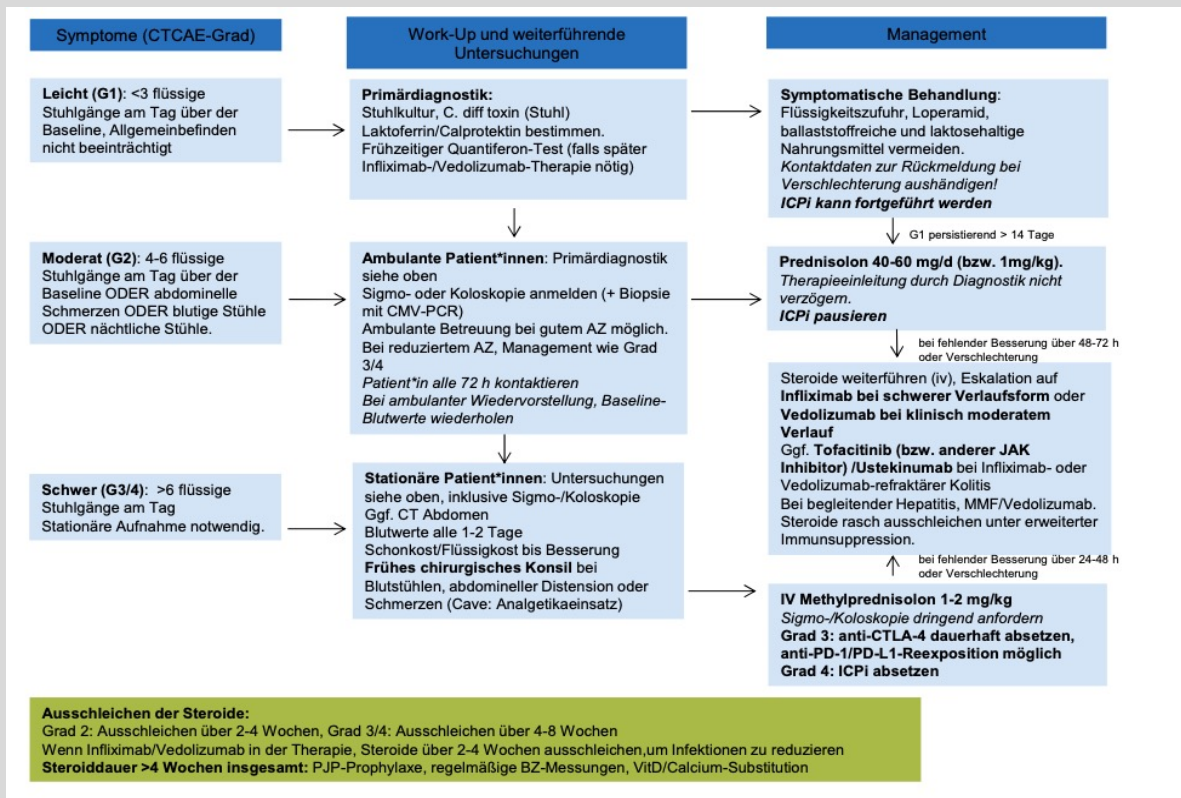
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Treatment Specific Side Effects

ICI: Diarrhoea and Colitis

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

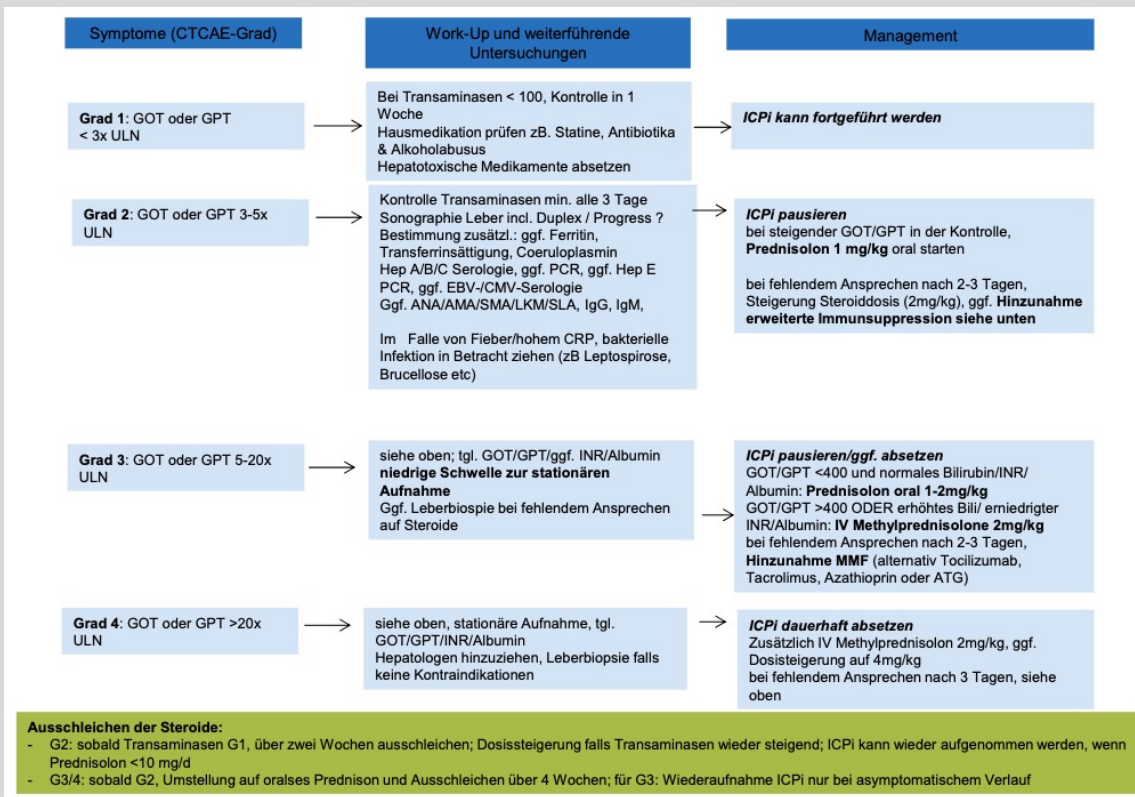


Treatment Specific Side Effects

ICI: Hepatitis

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

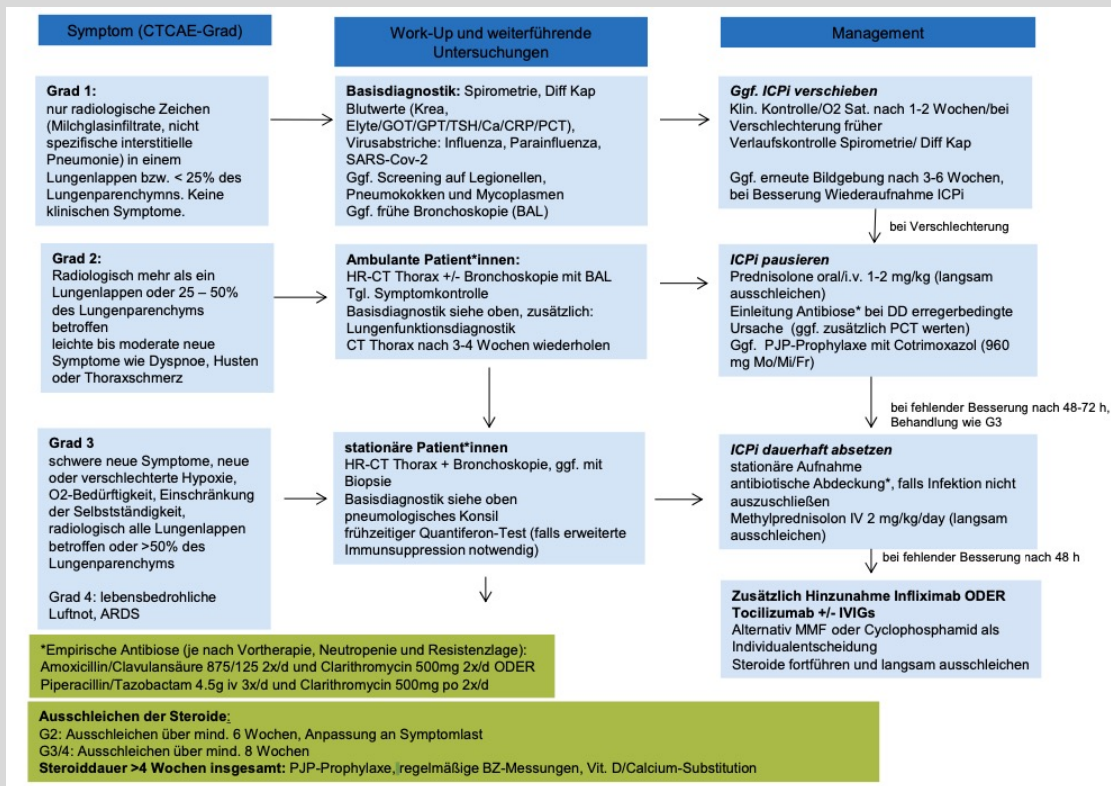


Treatment Specific Side Effects

ICI: Pneumonitis

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

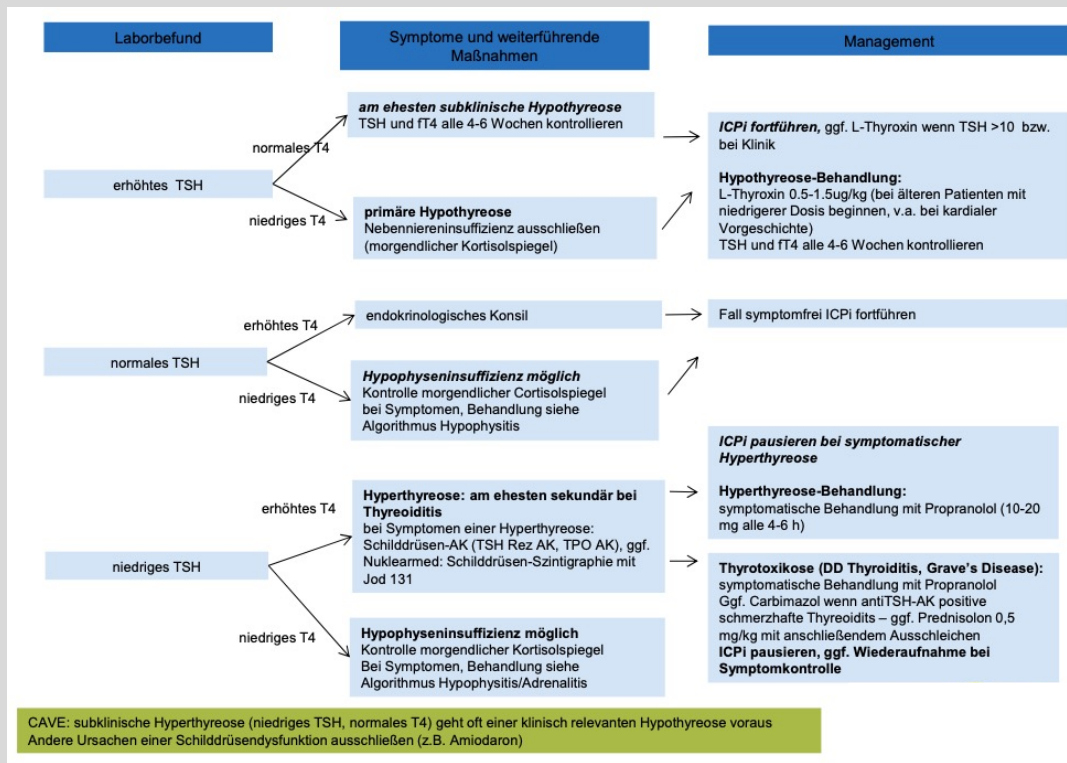


Treatment Specific Side Effects

ICI: Thyreoiditis

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

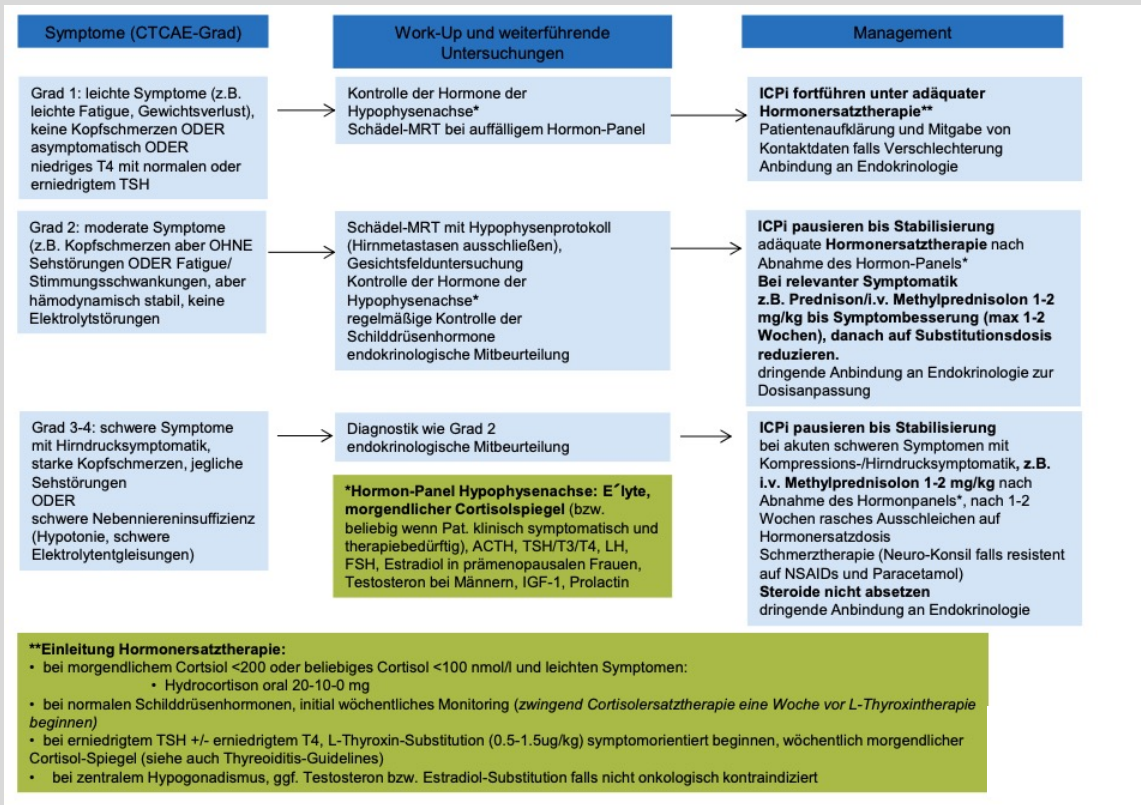


Treatment Specific Side Effects

ICI: Hypophysitis

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

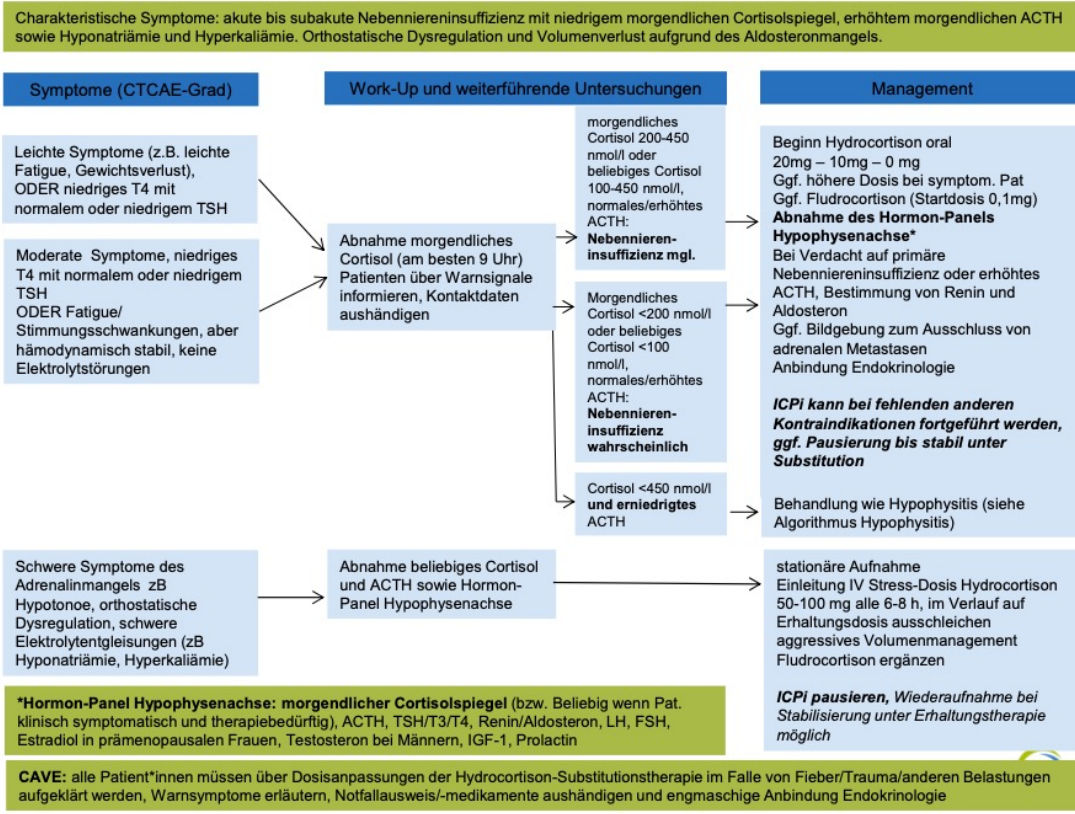


Treatment Specific Side Effects

ICI: Adrenalitis

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

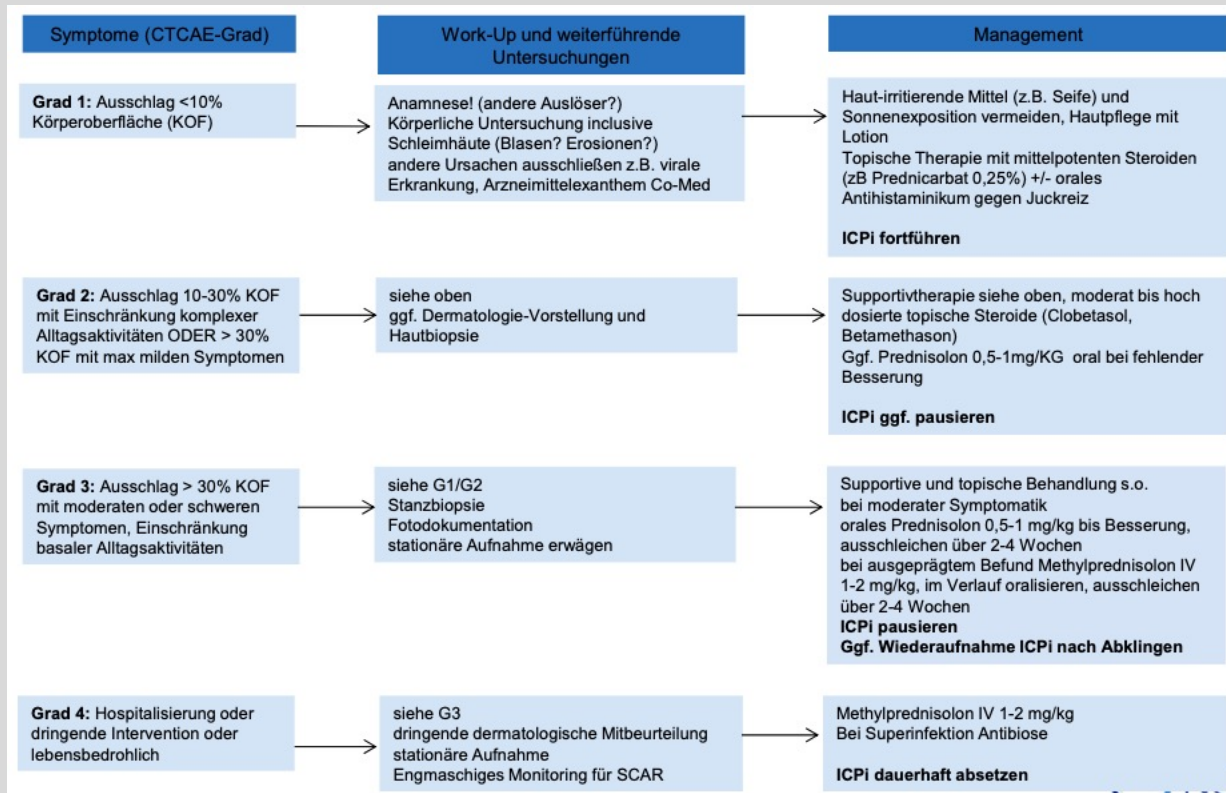


Treatment Specific Side Effects

ICI: Cutaneous Toxicity

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D



Treatment Specific Side Effects

ICI: Nephrotoxicity

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

| Symptome (CTCAE-Grad) | Work-Up und weiterführende Untersuchungen | Management |
|---|--|--|
| Grad 1: Kreatinin 1.5-2.0 x über der Baseline ODER Anstieg > 0,3 mg/dl | Flüssigkeitsstatus prüfen, nephrotoxische Medikation pausieren, Urin-Status und U-Kult bei Symptomen U-Status: Proteinurie? Ausschluss Harnstau per Ultraschall | ICPI fortführen Kreatinin und Proteinurie wöchentlich kontrollieren, bei weiterer Verschlechterung/fehlender Besserung, weitere Abklärung siehe Grad 2 |
| Grad 2: Kreatinin >2.0-3.0 x über der Baseline | siehe oben Nierenschall zum Ausschluss Harnstau/Thrombose Bei Proteinurie: 24 h Sammelurin und quant. Proteinmessung Bei Blut: Urinsediment durch Nephrologie beurteilen, Glomerulonephritis-Screen* nach nephrologischen Konsil Patient aufklären, dringende Rückmeldung bei Oligurie | ICPI pausieren Hydrierung und Kreatinin-/Proteinurie-Kontrolle nach 48-72 h, bei fehlender Besserung, Nephro-Konsil mit Frage nach Biopsie. falls irAE wahrscheinlich, Einleitung Prednisolon oral 0,5-1 mg/kg Kontrolle Kreatinin alle 48 h bei Abfall auf G1/Baseline – ICPI wieder aufnehmen (wenn Steroide < 10 mg/d) falls kein Anhalt für irAE – ggf. ICPI fortführen |
| Grad 3: Kreatinin >3.0 x über der Baseline ODER > 4 mg/dl | siehe G2 | ICPI dauerhaft absetzen Stationäre Aufnahme zum engmaschigen Monitoring und balancierter Flüssigkeitstherapie; tgl. Kreatinin-Kontrolle; frühzeitiges Nephro-Konsil mit Frage nach Biopsie. Bei Verschlechterung, Einleitung Methylprednisolon IV 1-2 mg/kg oder Methylprednisolon-Stoßtherapie über 3 Tage. Erweiterte Immunsuppression, falls weiterhin > G2 nach 4-6 Wochen Steroide: Azathioprin, Cyclophosphamid, CSA, Infliximab, MMF |
| Grad 4: siehe G3, lebensbedrohlich, dialysepflichtig | siehe oben, stationäre Aufnahme mit Möglichkeit der Nierenersatztherapie falls notwendig | |

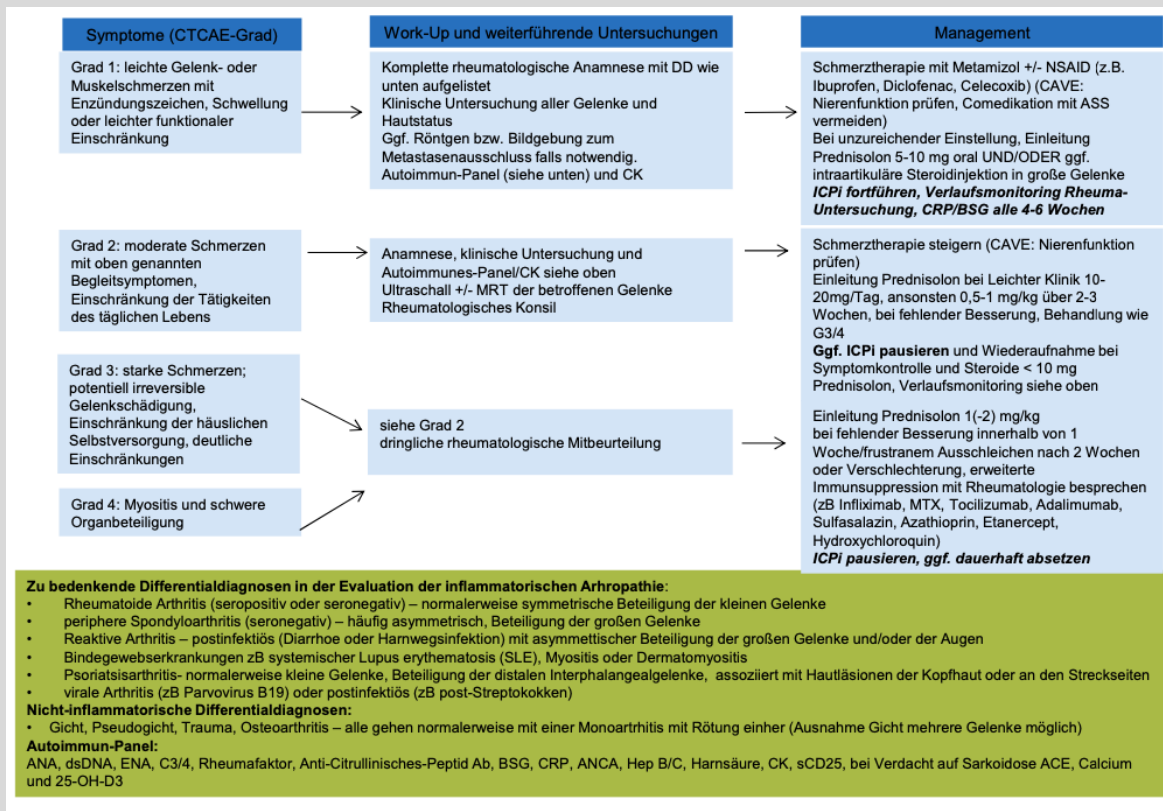
CAVE: Baseline-Kreatinin des/der Patient*in beachten und Veränderungen entsprechend werten.
Differentialdiagnosen: Dehydratation, kürzliche IV-Kontrastmittelgabe, Harnwegsinfektion, nephrotoxische Medikation, akute Hypo- oder Hypertonie
Frühzeitiges Nephro-Konsil zur Evaluation einer Nierenbiopsie zur ätiologischen Abklärung der Nierenschädigung bzw. Notwendigkeit einer Steroidtherapie falls ICPI-assoziiert
Patient*innen mit Oligurie müssen stationär aufgenommen werden zur balancierten Flüssigkeitstherapie und ggf. Nierenersatztherapie
***Glomerulonephritis-Screen:** ANA, Komplement C3,C4, ANCA, anti-GBM, Hepatitis B und C, HIV, Immunoglobuline und Serum-Elektrophorese
Ausschleichen der Steroide: Ausschleichen bei Kreatininabfall auf G1 beginnen; bei G2 – über 2-4 Wochen ausschleichen; G3/4 - über mind. 4 Wochen ausschleichen
Steroiddauer >4 Wochen insgesamt: PJP-Prophylaxe, regelmäßige BZ-Messungen, VitD/Calcium-Substitution

Treatment Specific Side Effects

ICI: Arthritis, Arthralgia, Myalgia

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

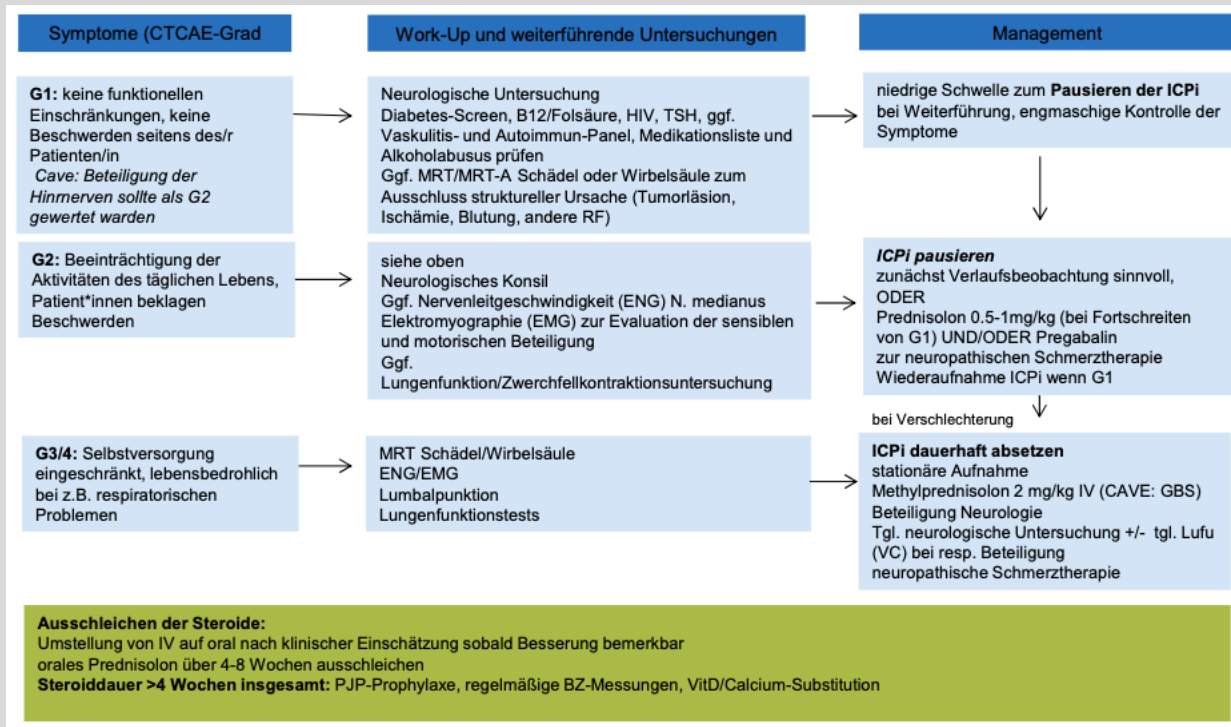


Treatment Specific Side Effects

ICI: Peripheral Neurotoxicity (I)

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

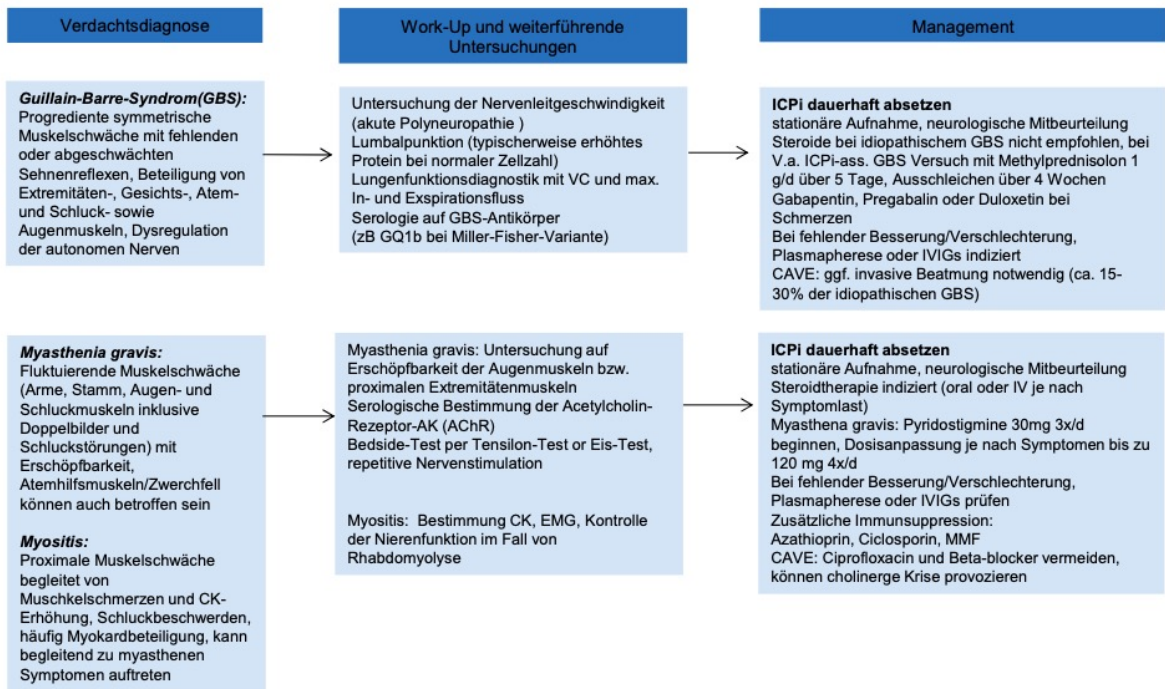


Treatment Specific Side Effects

ICI: Peripheral Neurotoxicity (II)

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D



Andere Syndrome:

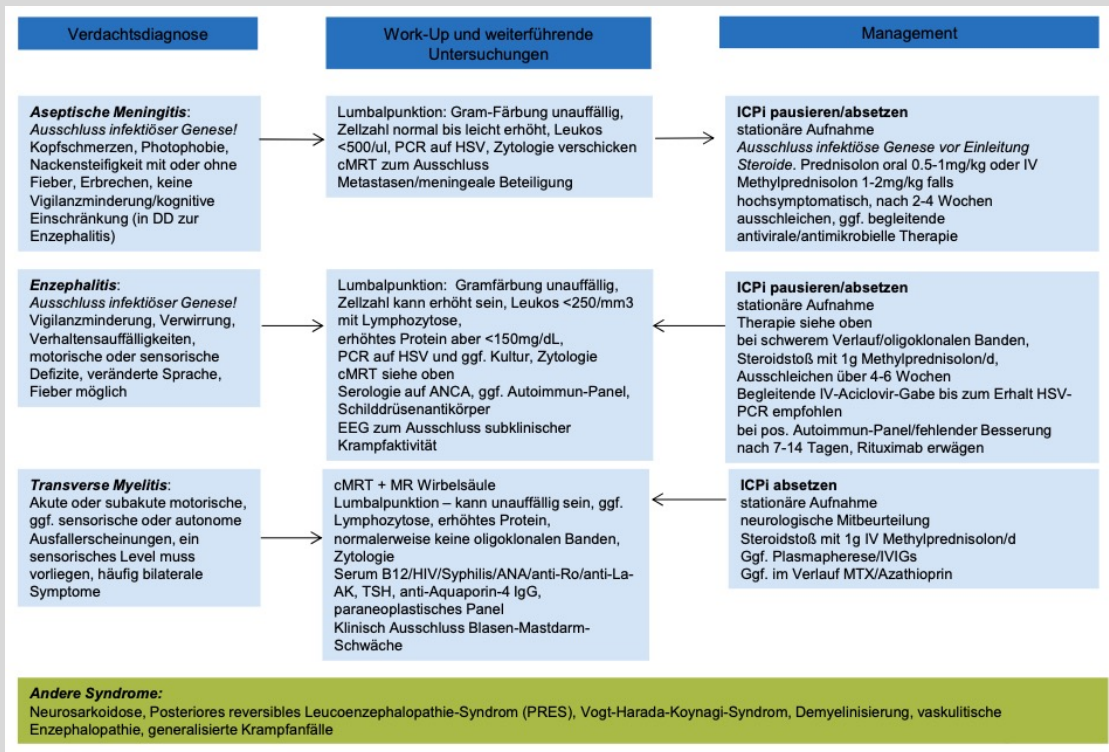
Motorische und sensorische periphere Neuropathie, multifokale radikuläre Neuropathie/Plexopathie, autonome Neuropathie, Lähmungen des N. phrenicus oder der Hirnnerven (zB faciale Parese, N. opticus, N. hypoglossus). Steroide empfohlen sowie Anbindung Neurologie und engmaschiges Monitoring auf respiratorische bzw. visuelle Einschränkungen.

Treatment Specific Side Effects

ICI: Central Neurotoxicity

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

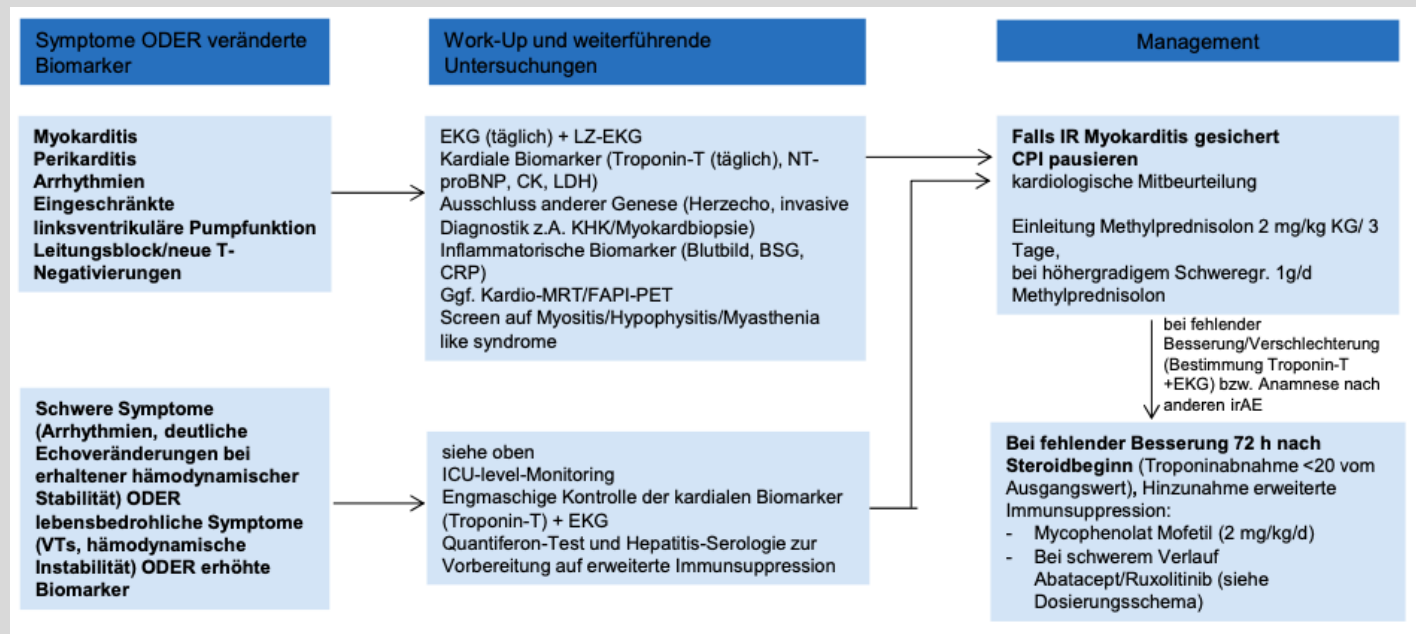


Treatment Specific Side Effects

ICI: Cardiovascular Toxicity

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Infektionen

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

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 2025.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

| | Oxford | | |
|--|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| <ul style="list-style-type: none"> Vermeidung von besonders infektionsbegünstigenden Faktoren / Umgebungen | 5 | D | + |
| <ul style="list-style-type: none"> Überprüfung und ggf. Aktualisierung des Impfstatus vor Beginn der Therapie gemäß RKI, STIKO, DGHO | 5 | D | + |
| <ul style="list-style-type: none"> Prophylaktische Therapie in Low-Risk-Patienten | 1a | B | - |
| <ul style="list-style-type: none"> Prophylaktische Therapie bei Hochrisikopatienten* (z. B. gemäß NCCN-Leitlinien) mit: <ul style="list-style-type: none"> Antibiotika Antimykotika (Triazol-Antimykotika) Virostatika bei soliden Tumoren Granulopoese-stimulierende Faktoren | 1a | A | ++ |
| | 1a | B | +/- |
| | 5 | D | - |
| | 1a | A | ++ |

* Definition Hochrisiko: vermutete Neutropeniedauer $< 100/\mu\text{l} \geq 7\text{d}$

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Hepatitis B-Screening vor Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **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**

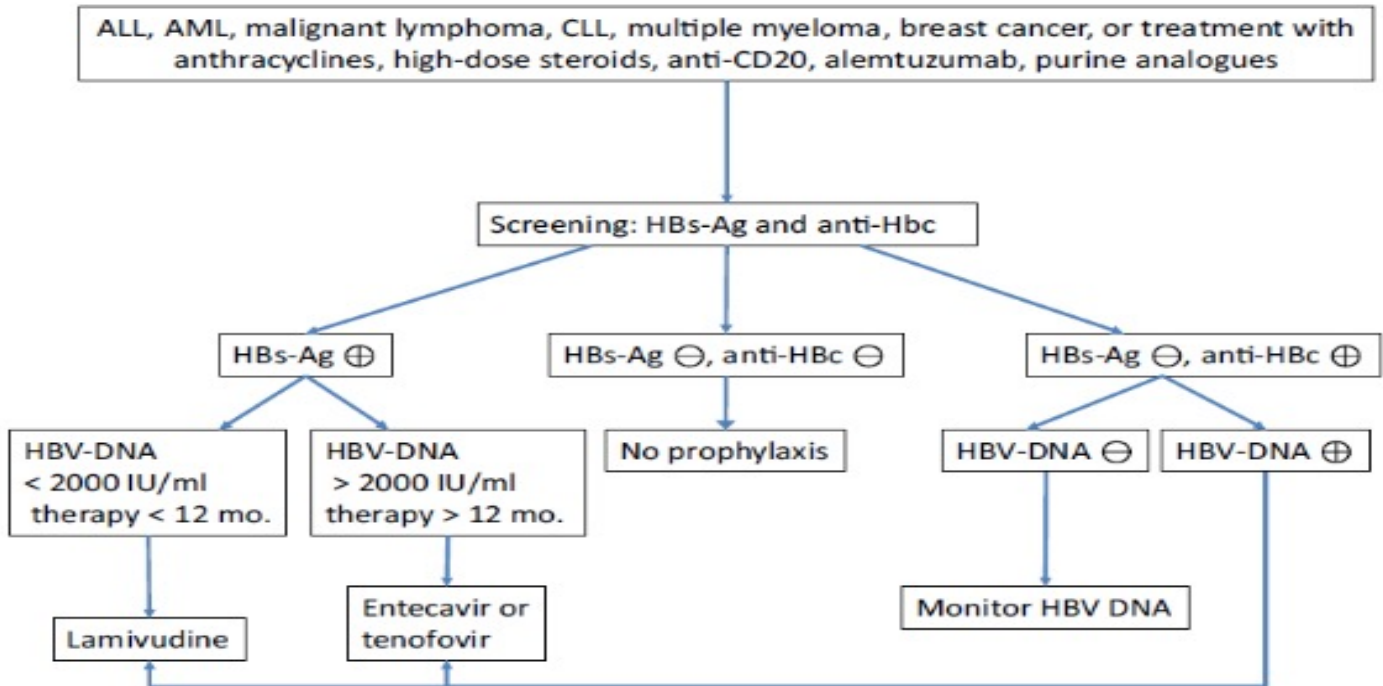
| | Oxford | | |
|--|-----------|----------|------------|
| | LoE | GR | AGO |
| | 2c | B | + |
| | 1b | A | ++ |
| | 5 | D | +/- |

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 2025.1D



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 2025.1D

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

Nebenwirkungen nach Organsystemen

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
- 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

Nebenwirkungen nach Organsystemen

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

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Blut und Lymphsystem

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

3. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Anämie
- Neutropenie
- Febrile Neutropenie

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Anämie - Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Faktoren (ESF)

Oxford

LoE GR AGO

| | | | |
|--|----|---|-----|
| ▪ Indiziert bei asymptomatischer Anämie | 1a | B | - |
| ▪ Therapie und sekundäre Prophylaxe bei CTx-induzierter Anämie | 1a | A | + |
| ▪ Adjuvante Situation | 1b | A | + |
| ▪ Neoadjuvante / metastasierte Situation | 1a | A | +/- |
| ▪ Bei dosisdichter / dosiseskalierter CTx (iddETC) | 1b | A | + |
| ▪ Therapie beginnt bei Hb-Werten < 10 g/dl | 1a | A | + |
| ▪ Ziel-Hb 11–12 g/dL | 1a | A | + |
| ▪ Verbesserung der Prognose (krankheitsfreies Intervall, Gesamtüberleben) | 1a | B | -- |
| ▪ ESF erhöht das Risiko von thromboembolischen Komplikationen | 1a | A | |

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Organ Specific Side Effects

Practical Use of ESAs



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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **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**

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Granulozyten-Kolonie- stimulierende Faktoren

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

| | 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 °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

| 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.

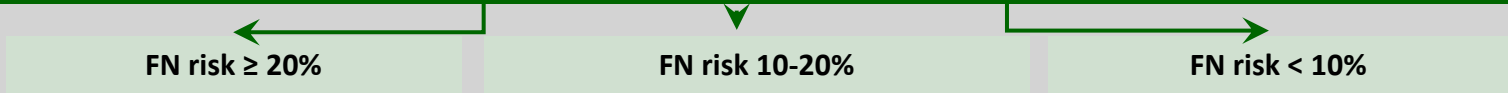
Guidelines Breast
Version 2025.1D

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



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

Nebenwirkungen nach Organsystemen

4. Ovar

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

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

Psychiatrische Erkrankungen

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

5. Psychiatrische Erkrankungen

- Depression
- Fatigue
- Kognitive Störungen
- Schlafstörungen

Nebenwirkungen nach Organsystemen (Therapie-assoziierte) Depression

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

| | | 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

Nebenwirkungen nach Organsystemen (Therapie-assoziierte) Fatigue

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

| | 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 | + |

Nebenwirkungen nach Organsystemen (Therapie-assoziierte) Kognitive Störungen

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

| | Oxford | |
|--|--------|----|
| | LoE | GR |
| <ul style="list-style-type: none"> Therapiebedingte kognitive Störungen (sog. „Chemobrain“) häufig beschrieben (16–75 %) | 2a | B |
| <ul style="list-style-type: none"> Verhaltenstherapie kann kognitive Funktion verbessern | 2b | B |
| <ul style="list-style-type: none"> Methylphenidate kann kognitive Funktion bei Patientinnen mit Krebs verbessern | 3a | C |
| <ul style="list-style-type: none"> Unter Aromatasehemmertherapie wurden kognitive Störungen beobachtet (insbes. Wortgedächtnis) | 1a | B |

Nebenwirkungen nach Organsystemen (Therapie-assoziierte) Schlafstörungen

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

6. Erkrankungen des Nervensystems

- **Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)**

Nebenwirkungen nach Organsystemen

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)

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Prävention Chemotherapie-induzierter periphere Neuropathie

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

| | Oxford | | |
|---|-----------------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| <u>Nicht-medikamentöse Prävention</u> | | | |
| ▪ Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.) | 5 | D | + |
| ▪ Kompressionstherapie (chirurgische Handschuhe, Kompressionsstrümpfe) | 2b | B | + |
| ▪ Kühllhandschuhe und Kühlstrümpfe | 2b ^a | B | + |
| ▪ Elektro-Akupunktur | 1b | B | - |
| <u>Medikamentöse Prävention</u> | | | |
| Es besteht keine wirksame medikamentöse Prophylaxe der CIPN | | | |
| ▪ Venlafaxin | 2a | C | +/- |
| ▪ Palmitoylethanolamid (PEA) topisch oder p.o. | 5 | D | +/- |
| ▪ Alpha-Liponsäure, Amifostin, Amitriptylin, Acetyl-L-Carnitin, Carbamazepin, Elektrolytlösungen, Glutathion, Goshajinkigan (GJG), Oxcarbazepin, Vitamin B, Vitamin E oder andere Substanzen ¹ | 1b | A | - |

¹ Liste nicht empfohlener Medikamente bei Hershman et al. 2014

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Therapie Chemotherapie-induzierter periphere Neuropathie

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

| | Oxford | | |
|---|--------|----|-----|
| | LoE | GR | AGO |
| <u>Nicht-medikamentöse Therapie</u> | | | |
| ▪ Funktionstraining (Fitness, sensomotorisches Stimulationstraining etc.) | 2a | C | + |
| ▪ Akupunktur | 2b | B | + |
| <u>Medikamentöse Therapie</u> | | | |
| ▪ Menthol lokal (1 %), Lidocain lokal | 5 | D | + |
| ▪ Capsicain | 2b | B | + |
| ▪ Baclofen / Amitryptilin / Ketamin-Creme | 2b | B | + |
| ▪ Duloxetin zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN | 1b | B | + |
| ▪ Opioide zur Behandlung von Schmerzen durch CIPN | 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

Herzerkrankungen

7. Herzerkrankungen

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Langzeittoxizität Kardiotoxizität

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Trastuzumab Adjuvant -Überwachung hinsichtlich CHF

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

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

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Toxizitätssteigerungen durch Behandlungskombinationen

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

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 | - |

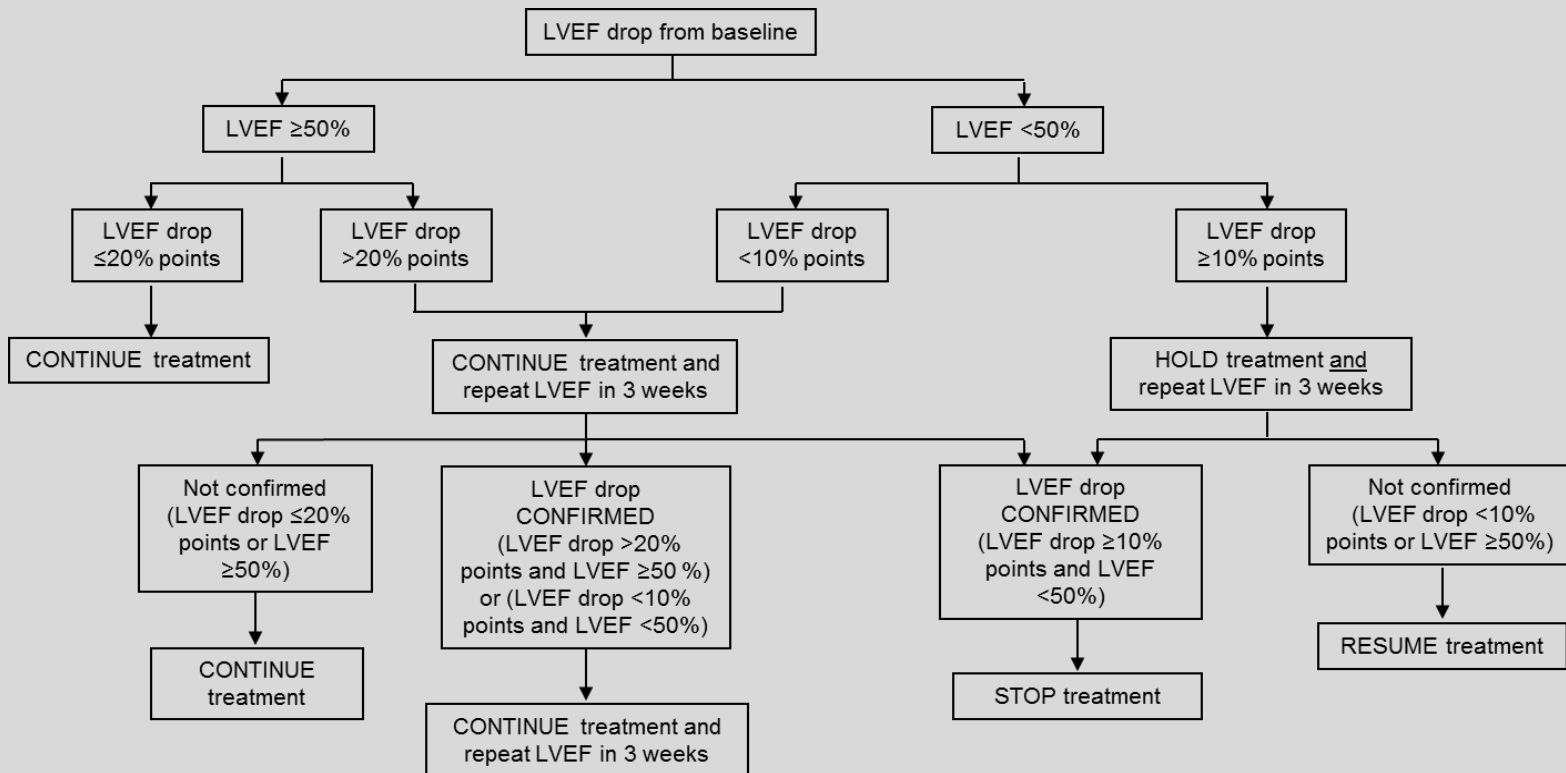
Risiko Lungen- / Brustparenchymfibrosen

- | | | | |
|---|----|---|-----|
| ▪ 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 2025.1D



Nebenwirkungen nach Organsystemen

Nausea, Emesis, Mukositis, Diarrhoe, Obstipation

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

8. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Antiemetische Therapie nach MASCC und ASCO

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

| | 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-HT ₃ -Antagonisten | 1b | A | ++ |
| ▪ Feste Kombination mehrerer Substanzen | 1b | A | ++ |
| ▪ Reserveantiemetika (Rescue Medication) | | | |
| ▪ Olanzapin | 1b | A | + |
| ▪ Levomepromazin, Benzodiazepine | 3b | C | + |
| ▪ Cannabinoide, Ingwer | 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 2025.1D

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 2025.1D

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 2025.1D

| 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“

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

* 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 2025.1D

- **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 2025.1D

- **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 2025.1D

- **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

Haut und Unterhautgewebe

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

9. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Hauttoxizität

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **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 3 Metaanalyses

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

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

Knochen, Muskulatur, Bindegewebe

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

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

Nebenwirkungen nach Organsystemen

Applikations-Komplikationen

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

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 2025.1D

- **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 2025.1D

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

Lunge

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

12. Lunge

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Medikamenten-induzierte Pneumonitis, Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **Bereits bei geringen klinischen Symptomen niedrigschwellige diagnostische Abklärung mittels CT-Thorax**

Therapie je nach Schweregrad und auslösender Noxe*

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

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

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

Andere supportive und palliative Fragestellungen

- **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)
- **Siehe auch AWMF S3-Leitlinie zur Supportiven Therapie**

Palliative Versorgung

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

Guidelines Breast
Version 2025.1D

- **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.**