



Nebenwirkungs- Management

bei zielgerichteten Therapien
in der gynäkologischen Onkologie

Stand: 2025



Vorwort zur 3. Auflage

Liebe Kolleginnen und Kollegen!



**Univ.-Prof. Dr.
Edgar Petru**

Univ.-Klinik für
Frauenheilkunde,
MedUni Graz



**Univ.-Prof. Dr.
Christian Singer**

Univ.-Klinik für
Frauenheilkunde,
MedUni Wien

Zielgerichtete Therapien haben in der onkologischen Therapie gynäkologischer Patientinnen mittlerweile einen unverzichtbar hohen Stellenwert. Sie bestimmen den klinischen Alltag in der Therapie gynäkologischer Malignome.

Das AGO-Manual „Nebenwirkungs-Management bei zielgerichteten Therapien in der gynäkologischen Onkologie“ soll rasch und übersichtlich einen Überblick über die wichtigsten möglichen Nebenwirkungen zielgerichteter Therapien geben und v. a. Strategien darstellen, wie diesen erfolgreich begegnet werden kann. Auch wichtige Interaktionen der diversen Medikamente werden abgehandelt. Dabei wird auch die klinische Erfahrung der Autorinnen und Autoren wesentlich berücksichtigt.

Ziel ist es, unseren Patientinnen zielgerichtete Therapien mit der größtmöglichen Sicherheit zu verabreichen. Es geht darum, dass sich vor allem junge Kolleginnen und Kollegen innerhalb kurzer Zeit einen guten Überblick über die beschriebenen Therapien verschaffen können.

Zusätzlich und mit dem Ziel eines noch breiteren Zugangs zu den enthaltenen Informationen wird dieses Manual auch auf der Website der AGO und in einer Mobile-optimierten Version zur Verfügung stehen.

Wir hoffen sehr, dass die Initiative des Nebenwirkungsmanuals bei vielen Kolleginnen und Kollegen auf fruchtbaren Boden fällt. Das daraus gewonnene Wissen soll nicht nur die therapeutische Sicherheit für die uns anvertrauten Patientinnen erhöhen, sondern auch das Interesse an der Teilnahme an klinischen Studien – insbesondere der AGO – verstärken.

Die AGO und die Herausgeber dieses Kompendiums danken Herrn Peter Lex und dem MedMedia-Team für deren exzellente redaktionelle Unterstützung.

Möge das vorliegende Manual ein wertvoller Begleiter in Ihrem Klinikalltag sein!

Für den Vorstand und Wissenschaftsausschuss der AGO im Februar 2025:

Edgar Petru

Christian Singer

Klassifizierungen: Aktivitätsstatus und therapieassoziierte Toxizität

1. Klassifizierungen des Aktivitätszustands von Tumorpatient:innen	12
2. Klassifizierung von Nebenwirkungen einer systemischen Antitumorthherapie	13
3. Klassifizierung und Management von immunvermittelten Nebenwirkungen	15

Tamoxifen

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	17
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	18
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	19
3. Monitoring	20
4. Interaktionen	20

Aromataseinhibitoren: Anastrozol, Letrozol, Exemestan

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	21
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	22
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	22
3. Monitoring	24
4. Dosisanpassungen	25
5. Interaktionen	25

Fulvestrant

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	26
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	27
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	28
3. Monitoring	29
4. Dosisanpassungen	29
5. Interaktionen	29

Elacestrant

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	30
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	31
2. Monitoring	31
3. Dosisanpassungen	31
4. Interaktionen	32

Goserelin

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	34
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	35
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	35
3. Monitoring	36
4. Dosisanpassungen	36
5. Interaktionen	36

CDK-4/6-Inhibitoren: Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	37
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	38
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	39
3. Monitoring	40
4. Dosisanpassungen	42
5. Interaktionen	44

Everolimus

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	45
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	46
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	48
3. Monitoring	49
4. Dosisanpassungen	49
5. Interaktionen	50

Bevacizumab

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	52
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	54
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	55
3. Monitoring	57
4. Dosisanpassungen	58
5. Interaktionen	59

Trastuzumab

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	60
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	62
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	63
3. Monitoring	64
4. Dosisanpassungen	64
5. Interaktionen	65

Pertuzumab

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	66
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	68
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	68
3. Monitoring	69
4. Dosisanpassungen	69
5. Interaktionen	70

Trastuzumab + Pertuzumab s. c. als Kombinationspräparat

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	71
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	73
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	73
3. Monitoring	74
4. Dosisanpassungen	74
5. Interaktionen	74

Trastuzumab-Emtansin

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	75
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	76
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	77
3. Monitoring	78
4. Dosisanpassungen	78
5. Interaktionen	79

Trastuzumab-Deruxtecan

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	80
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	81
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	82
3. Monitoring	82
4. Dosisanpassungen	82
5. Interaktionen	84

Sacituzumab-Govitecan

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	85
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	87
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	88
3. Monitoring	88
5. Dosisanpassungen	89
5. Interaktionen	90

Mirvetuximab-Soravtansin

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	91
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	93
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	93
3. Monitoring	96
4. Dosisanpassungen	96
5. Interaktionen	98

PD1-/PD-L1-Inhibitoren: Atezolizumab, Pembrolizumab, Dostarlimab, Durvalumab

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	99
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	102
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	103
3. Therapiepausierung/-abbruch nach Schweregrad der Nebenwirkung	108
4. Interaktionen	110

Lapatinib

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	111
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	112
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	113
3. Monitoring	114
4. Dosisanpassungen	114
5. Interaktionen	115

Neratinib

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	116
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	117
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	118
3. Monitoring	119
4. Dosisanpassungen	120
5. Interaktionen	120

Tucatinib

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	121
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	122
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	124
3. Monitoring	124
4. Dosisanpassungen	124
5. Interaktionen	126

Lenvatinib

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	128
<i>Endometriumkarzinom [in Kombination mit Pembrolizumab])</i>	
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen in Studien	129
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	129
3. Monitoring	130
4. Dosisanpassungen	131
5. Interaktionen	132

Pazopanib

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	133
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen in Studien	
bei Weichteilsarkomen	134
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	136
3. Monitoring	137
4. Dosisanpassungen	137
5. Interaktionen	140

Alpelisib

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	141
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	143
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	144
3. Monitoring	145
4. Dosisanpassungen	145
5. Interaktionen	150

Capivasertib

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>)	152
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen	153
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis	154
3. Monitoring	154
4. Dosisanpassungen	155
5. Interaktionen	158

PARP-Inhibitoren: Olaparib, Niraparib, Talazoparib

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus, Rezeptverschreibung, Standarddosierung</i>) _____	159
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen der PARP-Inhibitoren _____	161
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis _____	162
3. Monitoring _____	162
4. Dosisanpassungen _____	162
5. Interaktionen _____	166

Nebenwirkungsmanagement bei Strahlentherapie gynäkologischer Malignome

Einleitung (<i>Indikation, Wirkmechanismus</i>) _____	169
1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen _____	169
2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis _____	173
3. Monitoring _____	174
4. Dosisanpassungen _____	175
5. Prävention _____	175

Autorinnen und Autoren



Dr.ⁱⁿ Anna Sophia Benezeder
Medizinische Universität Graz



Univ.-Prof. Dr. Christian Marth
Medizinische Universität Innsbruck



**Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ
Dr.ⁱⁿ Vesna Bjelic-Radisic**
Universität Witten/Herdecke (DE);
Medizinische Universität Graz



Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru
Medizinische Universität Graz



OÄ Dr.ⁱⁿ Christine Brunner
Medizinische Universität Innsbruck



**Assoz. Prof. Priv.-Doz.
Dr. Georg Pfeiler**
Medizinische Universität Wien



Dr.ⁱⁿ Miriam Emmelheinz
Medizinische Universität Innsbruck



**Assoz. Prof. Priv.-Doz.
Dr. Stephan Polterauer**
Medizinische Universität Wien



Hermann Fuchs, BSc MSc
Medizinische Universität Graz



**Prim.^a Priv.-Doz.ⁱⁿ
Dr.ⁱⁿ Gunda Pristauz-Telsnigg**
LKH Oststeiermark/Standort Feldbach



**Assoz. Prof. Priv.-Doz.
Dr. Christoph Grimm**
Medizinische Universität Wien



Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinthaller
Medizinische Universität Wien;
Ordensklinikum Linz Barmherzige
Schwestern



OA Dr. Johannes Knoth
Medizinische Universität Wien



Dr. Christian Schauer
Frauenordination Dr. Christian Schauer,
Graz, Gratwein-Straßengel



OÄ Dr.ⁱⁿ Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner
Medizinische Universität Graz



Dr.ⁱⁿ Marina Schinnerl
Medizinische Universität Graz



Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ
Dr.ⁱⁿ Veronika Seebacher-Shariat
Medizinische Universität Wien



Dr.ⁱⁿ Ulla Urstöger
LKH Oststeiermark/Standort Feldbach



Univ.-Prof. Dr. Michael Seifert
Medizinische Universität Wien



Prim.^ª Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Birgit Volgger
Bezirkskrankenhaus Lienz



OÄ Dr.ⁱⁿ Katharina Simon
LKH Hochsteiermark – Standort Leoben



Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Verena Wieser, PhD
Medizinische Universität Innsbruck



OÄ Dr.ⁱⁿ Alina Sturdza
Medizinische Universität Wien



Dr.ⁱⁿ Birgit Wunsch
Medizinische Universität Graz



Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ
Dr.ⁱⁿ Gerda Trutnovsky
Medizinische Universität Graz



Univ.-Prof. Dr. Alain Zeimet
Medizinische Universität Innsbruck

Herausgeber: Für die Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG): Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru (edgar.petru@meduni Graz.at), Univ.-Prof. Dr. Christian Singer (christian.singer@meduniwien.ac.at).

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, des Vortrages, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikrodatenverarbeitung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Allgemeine Hinweise: Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen von jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler.

© 2025 MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Tel.: +43 (0)1/407 31 11-0, E-Mail: office@medmedia.at, www.medmedia.at. Redaktion und Lektorat: Peter Lex, Layout: Oliver Miller-Aichholz, Produktion: Claudia Lumpi. Druck: Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. Coverfoto: Phuwanaï - stock.adobe.com

ISBN 978-3-9505304-8-3

Klassifizierungen: Aktivitätsstatus und therapieassoziierte Toxizität

Autor:innen: Edgar Petru, Birgit Wunsch, Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner,
Ulla Urstöger, Gerda Trutnovsky, Hermann Fuchs

1. Klassifizierungen des Aktivitätszustands von Tumorpatient:innen

Eines der wichtigsten Kriterien für die Einschätzung von Patient:innen hinsichtlich der Toleranz einer Tumorthherapie ist deren Aktivitätsstatus.

Am gebräuchlichsten zur Klassifizierung einer symptombezogenen Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Tumorpatient:innen sind der Karnofsky-Status und der ECOG-Index (Eastern Cooperative Oncology Group).

Karnofsky- und ECOG-Index zur Klassifizierung des Aktivitätszustands von Tumorpatient:innen:

Karnofsky-Index (%)	Aktivitätszustand	ECOG-Index (Eastern Cooperative Oncology Group)
100	Normale körperliche Aktivität	0
90	Nur geringe Einschränkungen der Aktivität	0
80	Normale Aktivität nur mit Anstrengung	1
70	Selbstständige Versorgung, jedoch keine aktive Arbeit möglich	1
60	Zeitweilig Hilfe notwendig, im Allgemeinen selbstständige Versorgung	2
50	Häufig Hilfe notwendig, häufige medizinische Betreuung	2
40	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe notwendig	3
30	Dauernd bettlägerig, geschulte Krankenpflege notwendig, keine Lebensgefahr	3
20	Schwerkrank, Hospitalisation notwendig, aktive supportive Maßnahmen zur Lebenserhaltung nötig	4
10	Moribund	4
0	Verstorben	5

2. Klassifizierung von Nebenwirkungen einer systemischen Antitumorthherapie

Es existieren mehrere Klassifizierungen hinsichtlich der therapieassoziierten Toxizität. Jene des NCI (National Cancer Institute) ist am gebräuchlichsten (**Common Toxicity Criteria Score** bzw. in der neueren Bezeichnung **Common Terminology Criteria of Adverse Events [CTCAE]**). Ab Grad 3 spricht man von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Klassifizierung der Toxizität – adaptiert nach dem Common Toxicity Criteria Score des NCI:

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Alopezie	Keine	Gering	Ausgeprägt	-	-
Übelkeit	Keine	Nahrungsaufnahme möglich	Reduzierte Nahrungsaufnahme, Essen jedoch möglich	Keine Nahrungsaufnahme möglich, behandlungsbedürftig	-
Erbrechen	Keines	1-mal/Tag	2- bis 5-mal/Tag	6- bis 10-mal/Tag	Parenterale Ernährung <i>oder</i> Intensivüberwachung nötig <i>oder</i> Kreislaufkollaps
Diarrhö	Keine	Vermehrt, 2-3 Stühle/Tag	Vermehrt, 4-6 Stühle/Tag	Vermehrt, 7-9 Stühle/Tag <i>oder</i> Inkontinenz <i>oder</i> schwere Krämpfe	≥ 10 Stühle/Tag <i>oder</i> blutige Diarrhöen <i>oder</i> parenterale Substitution nötig
Obstipation	Keine	Weizenkleie, Leinsamen etc. <i>oder</i> diätetische Modifikationen nötig	Laxantien nötig	Manuelle rektale Ausräumung <i>oder</i> Einlauf nötig	Obstruktion <i>oder</i> toxisches Megakolon
Stomatitis/ Mukositis	Keine	Schmerzlose Ulzera, Erytheme <i>oder</i> mildes Wundsein	Schmerzhafes Erythem, Ödeme <i>oder</i> Ulzera, Essen und Schlucken möglich	Schmerzhafes Erythem, Ödeme <i>oder</i> Ulzera, i. v. Flüssigkeitsgabe nötig	Schwere Ulzera bzw. enterale Ernährung erforderlich <i>oder</i> prophylaktische Intubation nötig
Kreatinin	Normal	< 1,5-facher Normalwert	> 1,5- bis 3,0-facher Normalwert	> 3,0- bis 6,0-facher Normalwert	> 6,0-facher Normalwert
Leukozyten/µl	4.000	3.000-3.999	2.000-2.999	1.000-1.999	< 1.000
Neutrophile/µl	≥ 2.000	1.500-1.999	1.000-1.499	500-999	< 500
Hämoglobin [mg/dl]	Normal	10,0-normal	8,0-9,9	6,5-7,9	< 6,5
Thrombozyten/µl	Normal	75.000-normal	50.000-74.999	10.000-49.999	< 10.000
Blutung bei Thrombopenie Grad 3/4	Keine	Gering ohne Bluttransfusion	-	Bluttransfusion nötig	Massive Blutung, ungeplante große Intervention nötig

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Febrile Neutropenie	Keine	-	-	Vorhanden	Lebensbedrohliche Sepsis (z. B. septischer Schock)
Fieber (ohne Neutropenie)	Keines	38,0–39,0 °C	39,1–40,0 °C	> 40,0 °C < 24 h	> 40,0 °C > 24 h
Infektion ohne Neutropenie	Keine	Gering, nicht behandlungsbedürftig	Mäßiggradig, lokalisiert, lokale <i>oder</i> perorale Therapie nötig	Schwere systemische Infektion, i. v. antibiotische <i>oder</i> antimykotische Therapie <i>oder</i> stationäre Behandlung nötig	Lebensbedrohliche Sepsis (z. B. septischer Schock)
Periphere Neurotoxizität	Keine	Verlust der tiefen Sehnenreflexe <i>oder</i> Parästhesien, jedoch ohne Funktionsverlust	Mäßiger objektiver Sensibilitätsverlust <i>oder</i> funktionsbeeinträchtigende Parästhesien, die jedoch die täglichen Aktivitäten nicht behindern	Schwerer Sensibilitätsverlust <i>oder</i> Parästhesien, die die täglichen Aktivitäten beeinträchtigen	Bleibender Sensibilitätsverlust mit Funktionsbeeinträchtigung
Motorische Muskelschwäche (neuropathisch)	Keine	Asymptomatisch, Schwäche bei klinischer Prüfung	Symptomatische Schwäche mit Funktionsbeeinträchtigung, jedoch nicht bei täglichen Aktivitäten	Symptomatische Schwäche mit Funktionsbeeinträchtigung auch bei täglichen Aktivitäten	Bettlägerigkeit <i>oder</i> Behinderung
Ototoxizität	Keine	Nur audiometrisch messbarer asymptomatischer Hörverlust	Tinnitus <i>oder</i> Hörverlust, keine Hörhilfe <i>oder</i> Therapie nötig	Tinnitus <i>oder</i> Hörverlust, Korrektur mit Hörhilfe <i>oder</i> Therapie möglich	Schwerer, nicht korrigierbarer Hörverlust
Myalgien/ Arthralgien bzw. Schmerzen	Keine	Gering, ohne Funktionseinschränkung	Mäßige Funktionseinschränkung, jedoch tägliche Aktivitäten möglich	Starke Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Arbeitsunfähigkeit
Hypersensitivitätsreaktion	Keine	Vorübergehendes Hautexanthem <i>oder</i> Arzneimittelfieber < 38 °C	Urtikaria, Arzneimittelfieber > 38 °C, asymptomatischer Bronchospasmus	Symptomatischer Bronchospasmus, Ödeme/Angioödem ± Urtikaria, parenterale Medikation nötig	Anaphylaxie

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Ödeme	Keine	Asymptomatisch, keine Therapie nötig	Symptomatisch, Therapie nötig	Symptomatische, funktionsbeeinträchtigende und therapierefraktäre Ödeme <i>oder</i> Notwendigkeit des Absetzens der Medikation	Anasarka (schwere, generalisierte Ödeme)
Kardiale Arrhythmie	Keine	Asymptomatisch, keine Therapie nötig	Symptomatisch, keine Therapie nötig	Symptomatisch, Therapie nötig	Lebensbedrohlich (z. B. Arrhythmie assoziiert mit Herzinsuffizienz, Hypotension, Synkope, Schock)
Dyspnoe	Keine	-	Dyspnoe unter Belastung	Dyspnoe unter leichter Belastung	Ruhedyspnoe

3. Klassifizierung und Management von immunvermittelten Nebenwirkungen

Es existiert eine sehr praktikable Klassifizierung auf Basis des Jenaer Toxizitätsbogens in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Jena.

Manifestation	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Haut				
Hautausschlag	Papulae/Maculae < 10 % der Körperoberfläche + Symptome (z. B. Juckreiz, Brennen, Spannungsgefühl)	Papulae/Maculae > 10 % < 30 % der Körperoberfläche + Symptome: verminderte instrumentelle Aktivität	Papulae/Maculae > 30 % der Körperoberfläche + Symptome, verminderte Basisaktivität	-
Gastrointestinal				
Diarrhö	< 4 Stühle/Tag	4–6 Stühle/Tag	≥ 7 Stühle/Tag, Inkontinenz; verminderte Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
Kolitis	Asymptomatisch, lediglich bildmorpholog./endoskopischer Nachweis	Abdominalschmerz, Blut- oder Schleimbefund im Stuhl	Starker Abdominalschmerz, Stuhlnunregelmäßigkeiten, peritoneale Reizung	Lebensbedrohliche Folgen, Perforation
Hepatisch				
Hepatitis	AST/ALT bis 3 x ONG u./o. Bilirubin bis 1,5 x ONG	AST/ALT 3–5 x ONG u./o. Bilirubin 1,5–3 x ONG	AST/ALT 5–20 x ONG u./o. Bilirubin 3–5 x ONG	AST/ALT > 20 x ONG, Bilirubin > 5 x ONG

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Manifestation	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Endokrin				
Hypophysitis	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch (z. B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Sehstörung, Hypotonie), Substitution, verminderte instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch, verminderte Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
Hypothyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch, Substitution erforderlich, verminderte instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch, verminderte Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
Hyperthyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch, Therapie erforderlich, verminderte instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch, verminderte Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
Pulmonal				
Pneumonitis	Asymptomatisch, nur bildmorpholog. Nachweis	Moderat symptomatisch (Husten u./o. Dyspnoe), verminderte instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch, eingeschränkte Basisaktivität, O ₂ -pflichtig	Lebensbedrohliche Einschränkung der Atemfunktion
Konsequenz				
	Fortführung der Immuntherapie	Unterbrechung der Immuntherapie, symptomorientierte Therapie	Beendigung der Immuntherapie, symptomorientierte Therapie	Beendigung der Immuntherapie, symptomorientierte Diagnostik und Therapie (siehe Fachinformationen)

ONG = obere Normgrenze

Modifiziert nach: Opper-Heuchel H. & Grimm M.O., *Der Urologe* 2016; 55: 677-690;
Grimm M.O. et al.: *Der Urologe* 2018; 57: 543-551

Literatur:

Petru E., Fink D., Köchli O.R., Loibl S. (2019): *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Springer Verlag

Weitere Literatur bei den Autor:innen

Tamoxifen

Autorin: Katharina Simon

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Klimakterische Beschwerden** (Hitzewallungen, Myalgien, Erschöpfung, Zyklusstörungen, etc.) treten unter Tamoxifen häufig auf. Regelmäßige körperliche Aktivität und konservative Maßnahmen (Akupunktur, Verhaltenstherapie) oder die Einnahme von Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Venlafaxin) können bei milden bis moderaten Beschwerden eine Verbesserung verschaffen. Bei hochgradigen Beschwerden wird die Therapieunterbrechung empfohlen. Die Umstellung auf einen Aromataseinhibitor kann erwogen werden.
- Das Risiko für ein **Endometriumkarzinom** ist bei postmenopausalen Frauen bei einer 1–2-jährigen Einnahme verdoppelt und vervierfacht sich nach 5 Jahren Einnahmedauer. Eine weitere Risikosteigerung ergibt sich bei zunehmender Einnahmezeit. Bei prämenopausalen Frauen besteht keine Risikoerhöhung. Vaginale Blutungen in der Postmenopause und irreguläre prämenopausale Blutungen unter Tamoxifen müssen gynäkologisch bzw. histologisch abgeklärt werden.
- Ein **Serumlipidanstieg** kann unter Tamoxifeneinnahme auftreten. Therapieunterbrechungen können versucht werden. Bei persistierender Erhöhung kann ein Cholesterinsenker zum Einsatz kommen.
- Bei der prämenopausalen Patientin führt die Einnahme von Tamoxifen zu einer Verminderung der **Knochendichte**, welche aber im Vergleich bei Einnahme von Aromatasehemmern deutlich geringer ist. In der Postmenopause gibt es zahlreiche Hinweise, dass Tamoxifen osteoprotektiv wirkt.

EINLEITUNG

Indikation

Adjuvante Therapie nach primär behandeltem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom bzw. metastasiertes Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom.

- **Kombinationstherapie:** In der Prä-/Perimenopause Kombination mit GnRH-Analogen bzw. bilateraler Ovariectomie bei hohem Rezidivrisiko oder prämenopausaler Patientin nach Chemotherapie.

Wirkmechanismus

Tamoxifen bindet als nichtsteroidaler selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM) an die Östrogenrezeptoren. Tamoxifen wirkt je nach Zielgewebe entweder östrogenantagonistisch oder östrogenagonistisch. Auf das Brustgewebe wirkt Tamoxifen als Antagonist, auf das Endometrium, die Knochen, die Serumlipide und am kardiovaskulären System als Agonist. Aus diesen Angriffspunkten leitet sich ein Teil des Nebenwirkungsprofils ab.

Rezeptverschreibung

	Tamoxifen
Handelsname	Z. B. Nolvadex® 20 mg
Packungsgröße (Stückzahl)	30

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Zyklusdauer	Anmerkungen
Tamoxifen 20 mg (= 1 Tabl.)/Tag	Täglich, adjuvant für 2–5 (–10) Jahre	28 Tage	Unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit zu einer Mahlzeit

Vorgehen in der Prä- und Postmenopause:

	0–5 Jahre Therapie	Erweiterung bei hohem Rezidivrisiko auf 6–10 Jahre
Prämenopause	Tamoxifen +/- GnRH-Analogen oder Ovarektomie	Nach 5 Jahren Tamoxifen weitere 5 Jahre Tamoxifen; 2,5–5 Jahre AI nach 5 Jahren Tamoxifen prämenopausal, bei im Verlauf eindeutig nachgewiesener postmenopausaler Situation
Postmenopause	Tamoxifen oder AI Sequenzielle Therapie: Tamoxifen (2–3 Jahre) gefolgt von AI (gesamt 5 Jahre) oder AI (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen (insgesamt 5 Jahre)	Nach 5 Jahren Tamoxifen weitere 5 Jahre Tamoxifen oder 2–5 Jahre AI; nach initialer AI-haltiger Therapie (upfront oder Switch) Verlängerung der endokrinen Therapie mit AI auf eine Gesamttherapiedauer von 7–8 Jahren (kein Einfluss auf Gesamtüberleben)

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

(laut Fachinformation)

Nebenwirkung unter Tamoxifen	Häufigkeit
Flüssigkeitsretention (Ödeme)	+++
Hitzewallungen, Erschöpfung	+++
Fluor vaginalis, Zyklusveränderungen bis Amenorrhö, vaginale Blutungen	+++
Hautausschlag	+++
Übelkeit	+++

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Nebenwirkung unter Tamoxifen	Häufigkeit
Sehstörungen z. T. reversibel (Kataraktisrisiko steigt mit Einnahmedauer, Corneatrübungen selten, Retinopathien)	++
Anämie (vorübergehend)	++
Kopfschmerzen, Benommenheit, Sensibilitätsstörungen	++
Erbrechen, Diarrhö, Obstipation	++
Myalgie	++
Pruritus vulvae, Größenzunahme von Uterusmyomen, Proliferation am Endometrium (-neoplasie, -hyperplasie, -polypen)	++
Fettleber, Erhöhung der Leberenzyme, Leberzirrhose	+
Hypertriglyzeridämie (schwerer Anstieg selten)	++
Ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse, Thrombose, Lungenembolie	++
Leukopenie, Thrombopenie, Hyperkalzämie (bei Knochenmetastasen vor allem zu Therapiebeginn)	+
Interstitielle Pneumonitis	+
Endometriumkarzinom	+
Knochenschmerzen, Tumorschmerz, Alopezie	selten

+++ = sehr häufig, ++ = häufig, + = gelegentlich

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

- Bei leichten bis mäßigen **klimakterischen Beschwerden und Beschwerden des Bewegungsapparates** (Grad 1–2) können regelmäßige Aktivität/Ausdauertraining, Entspannungsverfahren, Akupunktur und kognitive Verhaltenstherapien Linderung verschaffen. Nikotinverzicht, exzessiver Alkoholgenuß und das Vermeiden von Übergewicht reduzieren klimakterische Beschwerden und somit auch ev. Nebenwirkungen von Tamoxifen.
Bei schweren Nebenwirkungen wird eine Therapieunterbrechung empfohlen. Der Wechsel auf einen Aromatasehemmer (+ GnRH-Analogon bei prämenopausalen Patientinnen) kann erwogen werden. Bei ausgeprägten klimakterischen Beschwerden kann z. B. Venlafaxin (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) versucht werden.
- Das Risiko für das Auftreten eines **Endometriumkarzinoms** ist bei postmenopausalen Frauen bei einer 1–2-jährigen Einnahme verdoppelt und vervierfacht sich nach 5 Jahren Einnahmedauer. Eine weitere Risikosteigerung ergibt sich bei zunehmender Einnahmezeit. Nach Therapieende bleibt auch ein erhöhtes Risiko bestehen. Bei prämenopausalen Frauen besteht keine Risikoerhöhung. **Endometriumhyperplasie und -polypen** stellen die häufigste uterine Pathologie (bis 36 %) dar.
- Das Auftreten von **thromboembolischen Ereignissen** ist während der Behandlung mit Tamoxifen erhöht. Die Häufigkeit einer Lungenembolie ist nach 10 Jahren Einnahme signifikant erhöht.
- Das Risiko von **mikrovaskulären Lappenkomplikationen nach chirurgisch-plastischen Eingriffen** kann unter Tamoxifeneinnahme erhöht sein.
- Das Risiko für **Katarakt** steigt mit der Dauer der Tamoxifentherapie. Eine Früherkennung ist wichtig, da sich manche Augenveränderungen nach Erkennen im Frühstadium nach Absetzen der Therapie zurückbilden können.

- Unter Tamoxifen können die **Serumlipide** ansteigen. Lifestylemodifikation und Therapieunterbrechungen können versucht werden. Bei fortbestehender Erhöhung kann ein Cholesterinsenker zum Einsatz kommen.
- Tamoxifen bewirkt bei der prämenopausalen Frau eine Verminderung der **Knochendichte**, welche aber im Vergleich zu Patientinnen mit Aromatasehemmertherapie deutlich geringer ausfällt und durch die gleichzeitige Gabe von Zoledronat aufgehoben werden kann. In der Postmenopause gibt es viele Hinweise, dass Tamoxifen einen knochenprotektiven Effekt hat, dieser nach Absetzen der Therapie aber wieder verschwindet.

3. Monitoring

Überwachungsstandard:

- Regelmäßige Kontrollen von Blutbild einschließlich Thrombozyten, Serumkalzium, Leberfunktion, Cholesterin und Triglyzeriden.
- Jährliche gynäkologische Untersuchungen bei nichthysterektomierten Frauen im Hinblick auf Endometriumveränderungen. Bei postmenopausalen vaginalen Blutungen und irregulären prämenopausalen Blutungen ist eine gynäkologische bzw. histologische Abklärung indiziert.
- Bei Therapiestart augenärztliche Untersuchung bzw. bei Sehstörungen unter laufender Therapie.
- Knochendichtemessung je nach individuellem Risikoprofil (z. B. vorbestehende Osteopenie, Osteoporose etc.).

4. Interaktionen

Starke **CYP2D6-Inhibitoren** sollten während einer Tamoxifen-Therapie vermieden werden (Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Cinaclet, Bupropion), da es zu einer reduzierten Wirkung von Tamoxifen kommen kann.

Die gemeinsame Gabe von Tamoxifen mit bekannten **CYP3A4-Induktoren** (z. B. Rifampicin) sollte vermieden werden, da die Tamoxifenexposition verringert werden kann.

Während der Behandlung mit Tamoxifen sollten keine **Hormonpräparate**, vor allem keine östrogenhaltigen (orale Kontrazeptiva) angewendet werden, da eine gegenseitige Wirkungsminderung möglich sein kann. In-vitro-Daten weisen auf eine Wirkungsabschwächung von Tamoxifen durch **Vitamin E** hin.

Auf die gemeinsame Gabe eines **Thrombozytenaggregationshemmers** und Tamoxifen sollte wegen Blutungsgefahr während einer möglichen Thrombozytopenie verzichtet werden. Bei gleichzeitiger Verwendung von **Blutverdünnern vom Cumarin-Typ** kann es zu Gerinnungsveränderungen kommen (Verlängerung der Prothrombinzeit). Eine entsprechende enge Überwachung wird empfohlen.

Literatur:

- AGO-Empfehlungen Mamma, Version 2024.1D
- Dean L.: Tamoxifen Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt V. et al.: Medical Genetic Summaries 10/2014
- Fachinformation Nolvadex®
- Interdisziplinäre S3-Leitlinie Mammakarzinom, Stand 6/2021
- Jung H. et al.: Comparative Study on Hysteroscopic and Histologic Examinations of the Endometrium in Postmenopausal Women Taking Tamoxifen. J Menopausal Med 2018 Aug; 24 (2): 81-86
- Muschitz C. et al.: Die Effekte von Tamoxifen auf die Knochendichte und das Frakturrisiko. Osteologie/Osteology 2007; 16 (01): 30-39
- Onkopedia Leitlinie, Stand 09/2019

Weitere Literatur bei der Autorin

Aromataseinhibitoren:

Anastrozol, Letrozol, Exemestan

Autorin: Vesna Bjelic-Radicic

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Sehr häufige Nebenwirkungen von Aromatasehemmern** sind Hitzewallungen alleine oder in Kombination mit anderen Symptomen des klimakterischen Syndroms wie Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Depression, Nervosität, Abgeschlagenheit etc.
- **Häufige Nebenwirkungen** sind Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit, trockene Scheide, Haarausfall, Durchfall, Übelkeit.
- **Gelegentliche Nebenwirkungen** sind vaginale Blutungen, erhöhte Leberwerte (ALT, AST, GGT), Erbrechen, Hypercholesterinämie und verminderte Knochendichte mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche durch die Senkung der Östrogenkonzentration im Blut.
- **Sehr seltene Nebenwirkungen** sind Hautausschlag, schnellender Finger (Triggerfinger), Störung des Geschmacksempfindens, Karpaltunnelsyndrom und kognitive Störungen.

EINLEITUNG

Indikation

- Adjuvante (5 Jahre) bzw. erweiterte adjuvante Behandlung (> 5 Jahre) des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms allein oder in der Kombination mit einem CDK-4/6-Inhibitor im Frühstadium bei Frauen in der Postmenopause.
- Bei Unverträglichkeit von Tamoxifen oder für Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach der abgeschlossenen Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarialfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
- Systemische endokrine Therapie des Hormonrezeptor-positiven metastasierten Mammakarzinoms allein oder in der Kombination mit einem CDK-4/6-Inhibitor ± GnRH-Analogon abhängig vom Menopausenstatus.

(S3-Leitlinie Mammakarzinom v4.1, 2018, Amendment 2021; AGO-Empfehlungen Mamma, Version 2024.1D)

Wirkmechanismus

Bei Frauen nach der Menopause ist für die Biosynthese von Östrogenen hauptsächlich die Aromatase verantwortlich, ein Enzym, das adrenale Androgene (hauptsächlich Androstendion und Testosteron) in Östron und Östradiol umwandelt. Die Unterdrückung der Östrogenbiosynthese im peripheren Gewebe und im Krebsgewebe selbst kann daher durch spezifische Hemmung der Aromatase erreicht werden. Aromatasehemmer sind kompetitive Inhibitoren des Aromataseenzymsystems, welche die Umwandlung von Androgenen in Östrogene hemmen.

Standarddosierung

Derzeit sind **nichtsteroidale und steroidale Aromatasehemmer (AI)** auf dem Markt, welche zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms zugelassen sind. Die Vertreter der nichtsteroidalen AI sind Anastrozol und Letrozol, welche eine reversible Hemmung des Aromataseenzym verursachen. Der Vertreter der steroidalen AI ist Exemestan, das zu einer irreversiblen Hemmung des Aromataseenzym führt.

Die Handelsnamen sind unterschiedlich, die Dosierung einheitlich (1x1/Tag):

- **Anastrozol:** Dosierung 1 mg/Tag
- **Letrozol:** Dosierung 2,5 mg/Tag
- **Exemestan:** Dosierung 25 mg/Tag

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

Obwohl sich die AI zum Teil unterscheiden, sind sehr häufige Nebenwirkungen allen AI ähnlich: Wechselbeschwerden (Hitzewallungen), Trockenheit der Haut und Schleimhäute, Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Gewichtszunahme, Osteoporose.

Häufige Nebenwirkungen sind: Depression, Augenerkrankungen (wie z. B. Sicca-Syndrom, Retinablutungen), Herzerkrankungen, erhöhte Leberenzyme, rezidivierende Harnwegsinfekte etc.

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

Viele Nebenwirkungen sind nicht spezifisch nur auf AI beschränkt. In weiterer Folge wird auf spezifische und/oder sehr häufige Nebenwirkungen der AI-Therapie näher eingegangen.

2.1 Hitzewallungen

Hitzewallungen können alleine oder in der Kombination mit den anderen Symptomen des klimakterischen Syndroms wie Schweißausbrüchen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Depression, Nervosität etc. auftreten. Das klimakterische Syndrom als physiologische Veränderung kann durch die systemische endokrine Therapie verstärkt werden. Das Empfinden der Symptome ist subjektiv unterschiedlich und die Behandlung symptomorientiert.

Eine Hormontherapie nach Mammakarzinom ist kontraindiziert und kann nur in extremen Ausnahmefällen, nach genauer Aufklärung, verschrieben werden. Auch die topische (lokale) Östrogengabe kann nicht empfohlen werden (*AGO-Empfehlungen Mamma, Version 2024.1D; S3-Leitlinie Mammakarzinom v.4.1, 2018*).

- Die medikamentösen Ansätze zur Reduktion von Hitzewallungen umfassen:
 - *selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI, SNRI):* Eine gute Datenlage existiert für Venlafaxin und Gabapentin für Frauen unter Tamoxifen-Therapie. Für Desvenlafaxin, Sertralin und Citalopram ist die Datenlage nicht eindeutig. Aus diesem Grund soll Venlafaxin der Vorrang gegeben werden.
 - *Melatonin* führt zur Verbesserung der Schlafqualität.
 - *Oxybutynin* in der Dosierung von 5 mg führt zur Verbesserung der klimakterischen Symptome bei Mammakarzinompatientinnen (*AGO-Empfehlungen Mamma, Version 2024.1D*)
- *Ansätze aus der komplementären Medizin:* Weder Soja-Isoflavonoide, Rotklee-Isoflavonoide, Leinsamen, Traubensilberkerze und Johanniskraut als fixe Kombination, noch Ginseng-Wurzel

können empfohlen werden (derzeitige Datenlage noch insuffizient). Im Gegenteil wurde eine mögliche Interferenz von Johanniskraut-Produkten und der endokrinen Therapie beobachtet. Bei der Einnahme von Soja- und Rotklee-Isoflavonoiden kann eine Proliferation von Mammakarzinom-Zellen nicht ausgeschlossen werden (*AGO-Empfehlungen Mamma, Version 2024.1D*).

- *Integrativ-onkologische Therapien* liefern positive Ergebnisse und eine Verbesserung der Symptome: z. B. körperliches Training, Yoga, Hypnose und kognitive Verhaltenstherapie.

2.2 Genitourinary Syndrome in der Menopause (GSM)

50–75 % der Frauen entwickeln ein oder mehrere GSM-Symptome in der Menopause (NAMS – North American Menopause Society, International Menopause Society). Da sich diese Symptome unter AI-Therapie verstärken, weisen Patientinnen unter AI-Therapie vermehrt Symptome wie vaginale Trockenheit, Juckreiz, Symptome der überaktiven Blase (ÜAB), rezidivierende Harnwegsinfekte und Dyspareunie etc. auf.

Die effektivste Therapie der genannten Symptome sind systemische bzw. lokale Östrogene, die bei Mammakarzinom-Patientinnen jedoch kontraindiziert ist. Damit bleiben als Möglichkeiten der symptomatischen Therapie:

- *Nichthormonelle Therapieoptionen* mit einem Lubricans aus Wasser, Öl und Silikon, wobei Silikon-haltige Präparate einen besseren Effekt als wasserhaltige Präparate aufweisen, oder Hyaluronsäure-haltige Präparate (z. B. Vagisan®, Cicatridina®)
- *Allgemeine Therapieansätze*: Lifestyle-Modifikation, körperliche Aktivität, Nikotinabstinenz, Sport
- *Komplementäre und alternative Therapien*: Ein positiver Effekt von Akupunktur und Naturprodukten wurde bis jetzt nicht bewiesen, obwohl 48–83 % der Frauen zu diesen Mitteln greifen.
- Bei ausgeprägten Symptomen kann topisches Östriol als Kur angeboten werden (*AGO-Empfehlungen Mamma, Version 2024.1D*).

2.3 Knochen- und Gelenksschmerzen

Ca. 30 % der Patientinnen mit einer AI-Therapie entwickeln vorübergehende oder andauernde Schmerzen und/oder Steifigkeit in den Gelenken (36 %), Knochenschmerzen (12 %) oder Muskelschmerzen (< 10 %). Die Ätiologie ist weiterhin unbekannt, die Symptome sind oft leicht und vorübergehend, obwohl sie bei manchen Menschen schwerwiegender und länger anhalten können.

- Knochen- und Gelenksschmerzen können normalerweise durch *Paracetamol oder ein entzündungshemmendes Medikament wie Ibuprofen* gelindert werden.
- Manchmal hilft der *Wechsel von einem AI auf einen anderen* oder bei nicht erträglichen Beschwerden eine *Umstellung der Therapie auf Tamoxifen*.
- In einer multizentrischen Studie wurde der positive Effekt von *Duloxetine* auf Gelenksschmerzen bei Mammakarzinom-Patientinnen gezeigt.
- *Bromelain, Papain, Lectin und Selin* zeigen ebenfalls positive Effekte.
- In klinischen Studien haben *Elektroakupunktur, Yoga und Pilates* positive Effekte auf Gelenks-symptome gezeigt.

2.4 Hypercholesterinämie

Eine Überwachung des Serumcholesterins sollte während der Therapie mit AI erfolgen, da eine Erhöhung des Cholesterins unter AI-Therapie beobachtet worden ist. In der adjuvanten Studie (BIG 1-98) wurde bei 52,3 % der Letrozol-Patientinnen und 28,6 % der Tamoxifen-Patientinnen eine Hypercholesterinämie nachgewiesen. Eine Hypercholesterinämie Grad 3–4 wurde bei 0,4 % der Letrozol-Patientinnen und 0,1 % der Tamoxifen-Patientinnen berichtet. Dementsprechend können auch cholesterinsenkende Medikamente notwendig sein. In der BIG-1-98-Studie waren bei 29 % der Patientinnen unter Letrozol und 20 % jener unter Tamoxifen lipidsenkende Medikamente erforderlich.

2.5 Erhöhung der Leberwerte

Eine Erhöhung der Leberwerte (ALT, AST, GGT) wurde ebenfalls beobachtet. Nach dem Absetzen der Medikamente waren diese rückläufig.

2.6 Osteoporose

Einer der Hauptregulationsfaktoren des Knochenstoffwechsels ist Östrogen. Durch die Hemmung der Östrogensynthese führt die Therapie mit AI zu einer verstärkten Reduktion der Knochensubstanz. Deswegen wird vorbeugend eine Therapie mit Kalzium und Vitamin D empfohlen (*AGO-Empfehlungen Mamma, Version 2024.1D, S3-Leitlinie Mammakarzinom v4.1, 2018*).

- Bei Patientinnen mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung der Osteoporose oder bei bereits bestehender Osteoporose sollte eine *entsprechende Medikation* vorbeugend empfohlen werden.
- Sinnvoll ist ebenfalls eine Empfehlung zu *Lebensstilmodifikation* wie v. a. Sport sowie einer *Ernährungsmodifikation*.
- Wichtig ist das *frühzeitige Assessment der Knochenstabilität* vor Beginn bzw. im Verlauf der Therapie mit AI (*DVO-Leitlinie 2023*).

2.7 Systemische kardiovaskuläre Effekte und Retinablutungen

Systemische kardiovaskuläre Effekte sind selten, jedoch sind Hypertension bei bis zu 13 % und ischämische kardiovaskuläre Erkrankungen bei bis zu 4 % und Retinablutungen beobachtet worden. Die Ätiologie ist auf die Hemmung der Östrogensynthese und Veränderung der Integrität der Blutgefäße zurückzuführen. Diese Nebenwirkungen verlangen das Absetzen der AI-Therapie.

2.8 Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen wie Urtikaria, Anaphylaxie und Angioödeme sind sehr selten (< 1 %). Viel öfter sind Hautausschläge (> 10 %) und Juckreiz (< 10 %) zu beobachten. Obwohl insgesamt selten, sind diese Nebenwirkungen wesentlich, weil sie eine Änderung der Therapie notwendig machen und ein Absetzen der Therapie erfordern. Ein Versuch mit einem anderen AI ist möglich bzw. eine Umstellung auf Fulvestrant oder Tamoxifen.

2.9 Gedächtnisstörungen

Unter AI sind Gedächtnisstörungen, besonders Kurzzeit-Gedächtnisstörungen, beobachtet worden. Die Veränderungen sind reversibel und nach dem Absetzen der Therapie rasch rückläufig. Die Ätiologie ist unklar. Es existieren aber Hinweise, dass die sexuellen Steroide über klassische und nichtklassische Mechanismen verschiedenen neurale Funktionen modulieren. Diese umfassen z. B. den verbalen Ausdruck, motorische Koordination, das Gedächtnis, die Geschwindigkeit der Informationsübertragung etc.

2.10 Triggerfinger, Karpaltunnelsyndrom

Als sehr seltene Nebenwirkungen sind schnellender Finger (Triggerfinger) und das Karpaltunnelsyndrom beschrieben, die beide eine operative Therapie notwendig machen. In Fällen des „schnellenden Fingers“ wurde nach Absetzen des AI eine Besserung der Symptomatik beobachtet.

3. Monitoring

Knochendichtemessungen vor und während der Anwendung von Aromataseinhibitoren werden in 2-jährlichen Abständen empfohlen.

4. Dosisanpassungen

Eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit AI für die Dauer von von 3 Monaten kann in bestimmten Situationen (z .B. ausgeprägte Nebenwirkungen) ohne Nachteile erfolgen (*SOLE-Studie*). Eine Unterbrechung der endokrinen Therapie für insgesamt 2 Jahre nach 18–30 Monaten bereits durchgeführter endokriner Therapie bei prämenopausalen Frauen mit Kinderwunsch zeigt nach einem medianen Follow-up von 48 Monaten keinen Nachteil im DFS und OS (positive Studie, *AGO-Empfehlungen Mamma, Version 2024.1D*).

5. Interaktionen

Tamoxifen, andere Antiöstrogene oder östrogenhaltige Therapien können die pharmakologische Wirkung von Aromatasehemmern vermindern oder aufheben.

Letrozol: Die gleichzeitige Gabe von anderen Antiöstrogenen oder Östrogenen soll nicht erfolgen. Außerdem sollte die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, deren Elimination hauptsächlich von den Cytochrom-P450-Isoenzymen 2A6 und 2C19 abhängt und die eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Phenytoin, Clopidogrel), mit Vorsicht erfolgen.

Exemestan: Die Gabe von CYP3A4-induzierenden Substanzen, wie Rifampicin, Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin oder Carbamazepin) oder pflanzlichen Arzneimitteln, die *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) enthalten, könnte die Wirksamkeit von Exemestan reduzieren.

Literatur:

- AGO-Empfehlungen Mamma, Version 2024.1D: Diagnostik früher und fortgeschrittener Mammakarzinome – Supportive Therapie und Nebenwirkungsmanagement; www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma
- Fachinformation Femara®
- Fachinformation Anastrozol-ratiopharm®
- Fachinformation Aromasin®
- Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018
- MedDRA: [www.meddra.org bzw. www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_20_1_english_0.pdf](http://www.meddra.org/bzw. www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_20_1_english_0.pdf)

Weitere Literatur bei der Autorin

Fulvestrant

Autorin: Vesna Bjelic-Radisic

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Sehr häufig sind** Hitzewallungen, Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, ALP), Hautausschlag, Gelenksschmerzen, Asthenie und Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Schwellung, Hämatom). (+++)
- **Häufig sind** Ischialgien, vaginale Blutungen, venöse Thromboembolien, Kopfschmerzen, erhöhte Bilirubinwerte, Rückenschmerzen, Erbrechen und periphere Neuropathie. (++)
- **Gelegentlich kommen** Blutungen an der Injektionsstelle, Hämatome an der Injektionsstelle, anaphylaktische Reaktionen, Lebersversagen, Hepatitis, erhöhte Gamma-GT-Werte und Neuralgien vor. (+)

EINLEITUNG

Indikation

- **Als Monotherapie** zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen in ausgewählten Fällen, bei denen eine Kombinationstherapie mit einem CDK-4/6-Inhibitor oder einer anderen zielgerichteten Therapie nicht möglich ist.
- **In Kombination mit Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib** zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven, Humaner-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen in der Postmenopause.
- **In Kombination mit Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib und einem GnRH-Analogen** zur Behandlung des Hormonrezeptor(HR)-positiven, Humaner-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei prä- und perimenopausalen Frauen.
- **In Kombination mit zielgerichteten Therapien (z. B. Alpelisib, Capivasertib etc.)** zur Behandlung des Hormonrezeptor(HR)-positiven, Humaner-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms in der Zweitlinientherapie.

Wirkmechanismus

Fulvestrant ist ein Antiöstrogen, das als Antagonist des Östrogenrezeptors (ER) und zusätzlich als selektiver Östrogenrezeptor-Downregulator (SERD) fungiert. Es bindet an den Östrogenrezeptor und macht ihn hydrophober, wodurch der Rezeptor instabil wird und durch den normalen Proteinabbauprozess in der Zelle abgebaut wird.

Rezeptverschreibung

	Fulvestrant	
Handelsname	Faslodex® 250 mg Injektionslösung Fulvestrant-Injektionslösung	Generika: u. a. Fulvestrant Hexal®, Fulvestrant-ratiopharm®
Packungsgröße (Stückzahl)	2 Fertigspritzen mit je 250 mg/5 ml Injektionslösung	

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Anmerkungen
Fulvestrant 500 mg 1 x/Monat i. m.	Bis Progression bzw. inakzeptable Toxizität	Nach einer „Loading Dose“ von 500 mg zu Beginn bereits nach 2 Wochen eine zusätzliche 500-mg-Dosis, anschließend monatliche Applikationen je 500 mg

Fulvestrant wird langsam während je 1–2 min/Seite in Form von intramuskulären Injektionen in den Glutealmuskel beidseits appliziert.

Prä-/perimenopausale Frauen sollen vor Therapiebeginn mit der Kombination von Fulvestrant und einem CDK-4/6-Inhibitor und während der Dauer der Therapie mit **LHRH-Agonisten** behandelt werden.

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die berichteten Nebenwirkungen der Fulvestrant-Monotherapie zusammengefasst. Die Daten stammen aus der gepoolten Analyse der folgenden Studien: CONFIRM (Studie D6997C00002), FINDER 1 (Studie D6997C00004), FINDER 2 (Studie D6997C00006), NEWEST (Studie D6997C00003) und FALCON-Studie (Studie D699BC00001). Die Häufigkeitsangaben in der Tabelle beruhen auf allen berichteten Ereignissen, unabhängig von der Bewertung des Kausalzusammenhangs durch den Prüferarzt. Die mediane Behandlungsdauer mit 500 mg Fulvestrant betrug im gesamten gepoolten Datensatz (einschließlich der oben genannten Studien plus FALCON) 6,5 Monate.

Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Fulvestrant:

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Sehr häufige Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none">• Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit (systemische Wirkung des Antiöstrogens)• Hitzewallungen• erhöhte Leberenzyme, Hautausschlag• Überempfindlichkeitsreaktionen (sehr selten bis zum anaphylaktischen Schock)• Übelkeit• Gelenk- und Muskelschmerzen
Häufige Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none">• Schmerzen (Ischialgie, periphere Neuropathie, Neuralgie), Schwellung, Hämatom an der Injektionsstelle• vaginale Blutungen• Kopfschmerzen• Durchfall, Erbrechen• Rückenschmerzen• Harnwegsinfekte• thromboembolische Komplikationen (etwas häufiger als während Tamoxifen)
Seltene Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none">• Leberversagen• vaginale Candidose• anaphylaktische Reaktionen

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

Viele Nebenwirkungen sind nicht nur für Fulvestrant spezifisch. Oft wird Fulvestrant in Kombination mit anderen Medikamenten, z. B. CDK-4/6-Inhibitoren, oder in Kombination mit GnRH-Analoga bei prä- bzw. perimenopausalen Patientinnen gegeben, und eine Differenzierung ist oft schwierig.

2.1 Reaktionen an der Injektionsstelle

Fulvestrant soll bei Patientinnen mit Blutungsneigung, Thrombozytopenie oder bei Patientinnen, die Antikoagulantien erhalten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei antikoagulierten Patientinnen wird in der Praxis, wenn möglich, eine alternative Therapie gegeben, um die Hämatombildung zu vermeiden (z. B. AI statt Fulvestrant bei oraler Antikoagulation). Injektionsstellenbedingte Ereignisse wie Ischialgie, Neuralgie, neuropathischer Schmerz und periphere Neuropathie sind im Zusammenhang mit einer Fulvestrant-Injektion berichtet worden. Aufgrund der Nähe zum tiefer liegenden Ischiasnerv ist bei dorsoglutealer Injektion von Fulvestrant besondere Vorsicht geboten. Die Therapie ist symptomorientiert.

2.2 Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse werden bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs häufig beobachtet und wurden auch in klinischen Studien mit Fulvestrant beobachtet. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn Fulvestrant für Risikopatientinnen verschrieben wird. Diese Ereignisse sind etwas häufiger als bei Tamoxifen beschrieben.

2.3 Allergische Reaktionen

Fulvestrant-Injektionslösungen enthalten Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

2.4 Wirkung auf den Knochen

Es gibt keine Langzeitdaten zur Wirkung von Fulvestrant auf den Knochen. Eine neoadjuvante Behandlung in einer Dauer von bis zu 16 Wochen führte bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die entweder mit Faslodex® 500 mg oder Faslodex® 250 mg behandelt wurden, zu keiner klinisch signifikanten Änderung von Serummarkern für den Knochenabbau.

3. Monitoring

Regelmäßige Kontrollen (z. B. alle 3 Monate) der Serum-Leberparameter werden empfohlen.

4. Dosisanpassungen

Obwohl die Standarddosis 500 mg alle 4 Wochen beträgt, kann auch eine Dosierung von 250 mg alle 4 Wochen gewählt werden. Für letztere Dosis liegen zahlreiche Studien vor.

5. Interaktionen

Fulvestrant wird über die gleichen Pathways wie die endogenen Steroide metabolisiert. In diesen Pathways kann auch das **Cytochrom-P450-3A4-Enzym (CYP3A4)** involviert sein. Es befindet sich hauptsächlich in der Leber und im Gastrointestinaltrakt. Substanzen, die die Aktivität des CYP3A4 beeinflussen, könnten auch jene des Metabolismus von Fulvestrant beeinflussen, obwohl ein anderer, nicht vom Cytochromenzym abhängiger Metabolismus wichtiger zu sein scheint. Eine dieser Substanzen, die mit den CYP3A4-Enzym interferieren, ist Grapefruit.

In-vitro-Studien zeigen, dass der Sulfatkonjugations-Pathway der dominierende Weg der Metabolisierung von Fulvestrant ist. Dementsprechend ist auch nicht zu erwarten, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Wirkstoffen, die einen P450-abhängigen Metabolismus haben, klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen entstehen.

Literatur:

- Fachinformation Faslodex®
- Fachinformation Fulvestrant Hexal®
- Goel S., DeCristo M.J., McAllister S.S., Zhao J.J.: CDK4/6 inhibition in cancer: beyond cell cycle arrest. Trends Cell Biol 2018; 28 (11): 911-925
- Robertson J.F.R., Harrison M.: Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. Br J Cancer 2004; 90 (Suppl. 1): S7-S10
- S3-Leitlinie Mammakarzinom v4.1, 2018, Amendment 2021

Weitere Literatur bei der Autorin

Elacestrant

Autorin: Christine Deutschmann

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Zu den häufigsten (≥ 10 %) beobachteten Nebenwirkungen** von Elacestrant (Orserdu®) gehören Nausea, erhöhte Triglyzeride, erhöhtes Cholesterin, Emesis, Fatigue, Dyspepsie, Diarrhö, erniedrigtes Kalzium, Rückenschmerzen, erhöhtes Kreatinin, Arthralgie, erniedrigtes Natrium, Obstipation, Cephalaea, Hitzewallungen, Abdominalschmerz, Anämie, erniedrigtes Kalium und erhöhte Alanin-Aminotransferase.

EINLEITUNG

Indikation

Elacestrant ist als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und von Männern mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit nachgewiesener ESR1-Mutation* und Krankheitsprogress nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK-4/6-Inhibitors, zugelassen.

* Die ESR1-Mutation ist anhand einer Plasmaprobe mithilfe eines CE-gekennzeichneten In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck zu untersuchen. Ist kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar, kann ein alternativer validierter Test herangezogen werden. Wird keine ESR1-Mutation detektiert (ESR1 Wildtyp), empfiehlt es sich, bei jedem weiteren Krankheitsprogress die Testung zu wiederholen, um eine eventuell neu aufgetretene ESR1-Mutation zu detektieren und eine Therapie mit Elacestrant in einer späteren Therapielinie zu ermöglichen.

Wirkmechanismus

Elacestrant ist ein selektiver Östrogenrezeptor-alpha(ER α)-Antagonist, der dessen Abbau bewirkt.

Rezeptverschreibung

	Elacestrant
Handelsname	Orserdu® 345 mg Filmtabletten Orserdu® 86 mg Filmtabletten
Packungsgröße (Stückzahl)	28 Stück

Standarddosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 345 mg 1-mal täglich. Die Tablette soll im Ganzen geschluckt werden. Die Einnahme sollte zusammen mit einer leichten Mahlzeit zur täglich gleichen Tageszeit erfolgen.

Wird die Einnahme einer Dosis versäumt, kann diese innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, sollte die Dosis an diesem Tag

ausgelassen werden und die Therapie am Folgetag zur üblichen Zeit fortgesetzt werden. Falls es nach der Einnahme von Elacestrant zu Erbrechen kommt, soll an diesem Tag keine weitere Tablette eingenommen werden, sondern die Therapie am Folgetag zur üblichen Zeit fortgesetzt werden.

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

Zu den häufigsten ($\geq 10\%$) beobachteten Nebenwirkungen von Elacestrant gehören Nausea, erhöhte Triglyzeride, erhöhtes Cholesterin, Emesis, Fatigue, Dyspepsie, Diarrhö, erniedrigtes Kalzium, Rückenschmerzen, erhöhtes Kreatinin, Arthralgie, erniedrigtes Natrium, Obstipation, Cephalaea, Hitzewallungen, Abdominalschmerz, Anämie, erniedrigtes Kalium und erhöhte Alanin-Aminotransferase.

Die häufigsten Nebenwirkungen Grad ≥ 3 (bei $\geq 2\%$ der Patientinnen) von Elacestrant waren Nausea (bei 2,7%), erhöhte AST (bei 2,7%), erhöhte ALT (bei 2,3%), Anämie (bei 2%), Rückenschmerzen (bei 2%) und Knochenschmerzen (bei 2%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen auftraten, waren Nausea, Dyspnoe und Thromboembolie (venös).

Therapieabbrüche und Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität:

Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen zum Abbruch der Behandlung führten, waren Nausea und reduzierter Appetit.

Zu Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen zu einer Dosisreduktion führten, gehörte Nausea.

Nebenwirkungen, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen eine Unterbrechung der Behandlung bedingten, waren Nausea, abdominaler Schmerz, erhöhte Alanin-Aminotransferase, Emesis, Exanthem, Knochenschmerzen, verminderter Appetit, erhöhte Aspartat-Aminotransferase und Diarrhö.

2. Monitoring

Elacestrant kann eine Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie bedingen. Es sollten die Lipidwerte im Blut vor Therapiestart und regelmäßig unter der Therapie kontrolliert werden.

3. Dosisanpassungen

Dosisanpassungen bei besonderen Patientengruppen:

- **Leberfunktionsstörung:** Bei Patientinnen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) muss die Elacestrant-Dosis auf 258 mg reduziert werden. Für Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) kann aufgrund fehlender Studiendaten keine Dosisempfehlung gegeben werden.
- **Nierenfunktionsstörung:** Für Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann aufgrund fehlender Studiendaten keine Dosisempfehlung gegeben werden.
- **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Therapie mit Elacestrant und für eine Woche nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden müssen, da in präklinischen Studien Reproduktionstoxizität gezeigt werden konnte.
Frauen dürfen während der Behandlung mit Elacestrant und für eine Woche nach der letzten Dosis aufgrund von potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen beim Kind nicht stillen.

Aufgrund seines Wirkmechanismus und aus Erfahrung aus präklinischen Studien könnte Elacestrant die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen: Eine Dosisreduktion bei Auftreten von Nebenwirkungen auf 258 mg 1-mal täglich (entspricht 3 86-mg-Tabletten) ist möglich. Ist eine weitere Dosisreduktion erforderlich, muss Elacestrant abgesetzt werden.

Schweregrad	Dosisanpassung
Grad 2	Eine Therapieunterbrechung bis zum Rückgang der Nebenwirkung zu Grad ≤ 1 oder bis zum Ausgangswert sollte in Erwägung gezogen werden. Anschließend kann die Therapie mit der Ausgangsdosis fortgesetzt werden.
Grad 3	Eine Therapieunterbrechung bis zum Rückgang der Nebenwirkung zu Grad ≤ 1 oder bis zum Ausgangswert ist durchzuführen. Bei Wiederbeginn der Therapie sollte die Dosis auf 258 mg reduziert werden. Bei Wiederauftreten einer Toxizität von Grad 3 ist die Therapie bis zur Besserung der Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 oder bis zum Ausgangswert zu unterbrechen. Die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 258 mg kann wieder aufgenommen werden, wenn der Patient nach Ermessen der behandelnden Ärzt:innen von der Behandlung profitiert. Bei erneutem Auftreten einer Nebenwirkung \geq Grad 3 muss Elacestrant dauerhaft abgesetzt werden.
Grad 4	Eine Therapieunterbrechung bis zum Rückgang der Nebenwirkung zu Grad ≤ 1 oder bis zum Ausgangswert ist durchzuführen. Bei Wiederbeginn der Therapie sollte die Dosis auf 258 mg reduziert werden. Tritt eine erneute Nebenwirkung von Grad 4 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung auf, ist Elacestrant dauerhaft abzusetzen.

4. Interaktionen

- CYP3A4-Inhibitoren:** Eine simultane Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden und eine Therapiealternative sollte angedacht werden.
Wenn ein starker CYP3A4-Hemmer angewandt werden muss, ist die Dosis von Elacestrant auf 86 mg 1-mal täglich zu reduzieren. Die Verträglichkeit sollte sorgfältig überwacht werden.
Wenn ein moderater CYP3A4-Inhibitor angewandt werden muss, ist die Dosis von Elacestrant auf 172 mg 1-mal täglich zu reduzieren. Eine weitere Dosisreduktion auf 86 mg 1-mal täglich bei unzureichender Verträglichkeit sollte in Betracht gezogen werden.
- CYP3A4-Induktoren:** Eine simultane Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden und eine Therapiealternative sollte angedacht werden.
Muss ein starker oder moderater CYP3A4-Induktor für kurze Zeit (≤ 3 Tage) oder intermittierend (d. h. Behandlungszeiträume ≤ 3 Tage, mit einem Abstand von mindestens 2 Wochen oder 1 Woche + 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Induktors, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) angewandt werden, kann die Therapie mit Elacestrant ohne Dosissteigerung fortgesetzt werden.
- OATP2B1-Inhibitoren:** Die gleichzeitige Gabe von OATP2B1-Hemmern und Elacestrant kann eventuell die Exposition gegenüber Elacestrant und das Nebenwirkungsrisiko erhöhen. Die Verträglichkeit sollte sorgfältig überwacht werden.
- P-Glykoprotein(P-gp)-Substrate:** Die gleichzeitige Gabe von Elacestrant mit anderen P-gp-Substraten kann deren Konzentrationen erhöhen und Nebenwirkungen verstärken. Die Dosis der gleichzeitig angewandten P-gp-Substrate ist entsprechend der jeweiligen Fachinformation anzupassen.

- **Breast-Cancer-Resistance-Protein(BCRP)-Substrate:** Die gleichzeitige Gabe von Elacestrant mit BCRP-Substraten kann deren Konzentrationen erhöhen und Nebenwirkungen verstärken. Die Dosis der gleichzeitig angewandten BCRP-Substrate ist entsprechend der jeweiligen Fachinformation anzupassen.

Literatur:

- Bidard F.C. et al.: Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40 (28): 3246–3256. doi: 10.1200/JCO.22.00338. Epub 2022 May 18. Erratum in: *J Clin Oncol* 2023; 41 (23): 3962. PMID: 35584336; PMCID: PMC9553388
- Burstein H.J. et al.: Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels. Testing for ESR1 Mutations to Guide Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 2023; 41 (18): 3423–3425. doi: 10.1200/JCO.23.00638. Epub 2023 May 17. PMID: 37196213
- www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/orserdu-epar-product-information_de.pdf, Zugriff am 25. 2. 2024
- www.orserdu.com/taking-orserdu, Zugriff am 25. 2. 2024

Goserelin

Autorin: Katharina Simon

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Klimakterische Beschwerden** (Hitzewallungen, Myalgien, Erschöpfung, Zyklusstörungen, vaginale Trockenheit, Amenorrhö etc.) treten häufig auf. Regelmäßige körperliche Aktivität und konservative Maßnahmen (z. B. Akupunktur, Verhaltenstherapie, Entspannungsverfahren) oder die Einnahme von Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Venlafaxin) können Beschwerden lindern. Bei schweren Nebenwirkungen wird die Therapieunterbrechung empfohlen.
- Unter Goserelin kann die **QT-Zeit verlängert** werden. Insbesondere bei kardialen Vorerkrankungen oder zusätzlichen Arzneimitteln, welche die QTc-Zeit verlängern können, wird eine engmaschige EKG-Kontrolle empfohlen.

EINLEITUNG

Indikation

Prä- und perimenopausale High-Risk-Patientinnen mit Mammakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung erfolgt.

Wirkmechanismus

Goserelin bindet, wie das natürlich pulsatil freigesetzte Gonadotropin-Releasing-Hormon, an die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse. Nach einer anfänglichen Stimulation bewirkt Goserelin nach etwa 3-4 Wochen an der Hypophyse eine Down-Regulation von LH und FSH. Folglich kommt es zu einem Abfall der Östrogen- und Androgenspiegel.

Rezeptverschreibung

	Goserelin
Handelsname	Zoladex®-GYN Implantat
	3,6 mg
Packungsgröße (Stückzahl)	1 Fertigspritze 3 Fertigspritzen

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Zyklusdauer	Anmerkungen
Goserelinacetat 3,6 mg	Alle 4 Wochen subkutan 3–5 Jahre	28 Tage	Eine Behandlungsverschiebung um 2–3 Tage beeinträchtigt die Therapie nicht.

Nebenwirkungsmanagement

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

(laut Fachinformation)

Nebenwirkung unter Goserelin	Häufigkeit
Vulvovaginale Trockenheit, Vergrößerung der Brüste	+++
Libidoverminderung	+++
Lokale Reaktion Einstichstelle (Rötung, Schwellung, Schmerz etc.)	+++
Hyperhidrose, Akne, Hitzewallungen	+++
Parästhesien	++
Stimmungsschwankungen, Depressio	++
Hypertonie/Hypotonie, Kopfschmerzen	++
Hautausschlag, Alopezie	++
Tumorschmerz, Tumorflare	++
Reduktion der Knochendichte, Arthralgien	++
Hyperkalzämie	+

+++ = sehr häufig, ++ = häufig, + = gelegentlich

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

- Unter einer Androgenentzugstherapie kann es zu einer **Verlängerung der QTc-Zeit** kommen. Vor allem bei kongenitalem Long-QT-Syndrom, strukturellen Herzerkrankungen und Arzneimitteln, die zu einer QT-Verlängerung führen, sollten engmaschige EKG-Kontrollen erfolgen. Elektrolytveränderungen sollten vor Therapiebeginn ausgeglichen werden.
- **Reduktion der Knochendichte:** Nach Absetzen der Therapie kann diese teilreversibel sein.
- Unter der Therapie mit Goserelin kann es zu einer **Erhöhung des zervikalen Widerstandes** kommen. Ein möglicherweise erhöhtes Uterusperforationsrisiko im Rahmen einer Zervixdilataion bei Kürettage oder Hysteroskopie sollte bedacht werden.
- In den ersten Behandlungswochen können sich **tumorassoziierte Beschwerden verschlechtern** und vorübergehende Knochenschmerzen auftreten.

3. Monitoring

Überwachungsstandard vor Beginn der Therapie:

- EKG mit Bestimmung der QT-Zeit vor Therapiebeginn, dann periodisch.
- Regelmäßige Elektrolytbestimmung (eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollte vor Therapiebeginn ausgeglichen werden).
- Knochendichtemessungen je nach Therapiedauer, insbesondere bei vorbestehendem Risikoprofil (vorbestehende Osteopenie/-porose).

4. Dosisanpassungen

Dosisanpassungen sind weder bei Nieren- oder Leberinsuffizienz noch bei Patientinnen im höheren Alter erforderlich. Bei eingeschränkter Verträglichkeit sollte eine Therapieunterbrechung erfolgen.

5. Interaktionen

Die gleichzeitige Anwendung von Goserelin mit **Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern** oder möglicherweise Torsades de pointes induzieren können, sollten vermieden werden. Dazu gehören Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) und Klasse III (Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid) sowie Methadon, Moxifloxacin und Antipsychotika.

Literatur:

- Castiglione-Gertsch M. et al.: Adjuvant chemotherapy followed by Goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003; 95 (24): 1833-46
- Fachinformation Zoladex® 3,6 mg, 8/2024

Weitere Literatur bei der Autorin

CDK-4/6-Inhibitoren: Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib

Autor:innen: Edgar Petru, Gunda Pristauz-Telsnigg, Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Eine Neutropenie** ist häufig und tritt typischerweise nach ca. 14 Tagen auf. CDK-4/6-Inhibitoren führen im Gegensatz zur zytostatischen Chemotherapie nicht zur Apoptose der proliferierenden Neutrophilen, sondern zum Zellzyklus-Arrest der proliferierenden neutrophilen Vorläuferzellen. Die Neutropenie ist bei *Palbociclib* und *Ribociclib* häufiger als nach *Abemaciclib*, aber selten symptomatisch.
- **Diarrhö** tritt typischerweise bei *Abemaciclib* auf und ist dessen häufigste Nebenwirkung. Sie ist wahrscheinlich durch die Hemmung der CDK-9-Kinase bedingt. *Abemaciclib* kann Durchfall v. a. nach ca. 1 Woche verursachen. Seine mediane Dauer beträgt 10 Tage. Diarrhö kann mit Dehydratation und Hypokaliämie verbunden sein. Beim ersten Anzeichen von dünnem Stuhl sollte Loperamid eingenommen werden und die orale Flüssigkeitszufuhr erhöht werden. Meist ist eine Dosisreduktion notwendig.
- **AST-/ALT-Erhöhungen:** Vor allem *Ribociclib* und *Abemaciclib* können AST- bzw. ALT-Erhöhungen auslösen. Eine Grad-3-4-Erhöpfung tritt selten und dann bevorzugt nach ca. 2-3 Monaten auf.
- **Die Kreatininerhöhung** bei *Abemaciclib* stellt keine eigentliche Nephrotoxizität dar, tritt aber – basierend auf Laborbefunden – aufgrund einer Hemmung des Kreatinin-Efflux aus den Glomerula bei bis zu 98 % der Patientinnen auf.
- **QTc-Verlängerung:** Bei *Ribociclib* tritt typischerweise nach ca. 14 Tagen bei ca. 5 % im Vergleich zu 1 % im Placebo-Arm eine QTc-Verlängerung von > 480 msec auf. Vor Beginn der Therapie und am Tag 14 sollte deshalb die QTc-Zeit untersucht werden.

EINLEITUNG

Indikation

Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms: *Palbociclib*, *Ribociclib*, *Abemaciclib*.

Adjuvante Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko:

Ribociclib (3 Jahre, Dosierung 400 mg 1 x/Tag, Tag 1-21 alle 4 Wochen):

- anatomisches Stadium IIB-III oder
- anatomisches Stadium IIA und Lymphknotenstatus positiv
- anatomisches Stadium IIA, Lymphknotenstatus negativ mit

- histologischem Grad 3 oder
- histologischem Grad 2 mit Ki67 \geq 20 % oder Hochrisiko laut Genexpressionsanalyse

Abemaciclib (2 Jahre, Dosierung 150 mg 2 x/Tag kontinuierlich):

- \geq 4 positive axilläre Lymphknoten oder
- 1–3 positive axilläre Lymphknoten und mindestens eines der folgenden Kriterien:
 - Tumorgroße \geq 5 cm oder histologischer Grad 3

Wirkmechanismus

Hemmung der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6, der Übergang von der G₁- in die S-Phase wird behindert.

Rezeptverschreibung

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
Handelsname	Ibrance®	Kisqali®	Verzenio®
	125 mg	200 mg	150 mg
	100 mg		100 mg
	75 mg		50 mg
Packungsgröße (Stückzahl)	21	21, 42, 63	56

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Zyklusdauer	Anmerkungen
Palbociclib 1 x 125 mg (= 1 Tbl.)/Tag	Täglich, Tag 1–21	28 Tage	Einnahme mit oder ohne Nahrungsmittel
Ribociclib 1 x 600 mg (= 1 x 3 Tbl. à 200 mg)/Tag*	Täglich, Tag 1–21	28 Tage	Einnahme mit oder ohne Nahrungsmittel
Ribociclib 1 x 400 mg (= 1 x 2 Tbl. à 200 mg)/Tag**			
Abemaciclib 2 x 150 mg (= 2 x 1 Tbl.)/Tag	Täglich, kontinuierlich	28 Tage	Einnahme mit oder ohne Nahrungsmittel

* im fortgeschrittenen Stadium; ** Adjuvant

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

(laut Fachinformation bei Palbociclib und Abemaciclib; laut Zulassungsstudien bei Ribociclib)

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
	Grad 3–4 (%)			Klinische Einschätzung		
Leukopenie	30	21	9	+++	+++	++
Neutropenie	68	59	25	+++	+++	++

Fortsetzung auf der nächsten Seite

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
	Grad 3–4 (%)			Klinische Einschätzung		
Febrile Neutropenie	1	0	1	+	+	+
Anämie	5	0	7	+	+	+
Thrombopenie	2	0	3	+	+	+
Fatigue	3	2	2	++	++	++
Übelkeit	1	2	2	+	+	+
Erbrechen	1	4	1	+	+	+
Diarrhö	1	1	12	+	+	++
Abdominelle Schmerzen	0	0	0	-	+	+
Obstipation	0	0	0	+	+	-
Appetitlosigkeit	1	0	1	+	+	+
Arthralgien	13	1	0	+	+	+
Venöse Thromboembolie	2	0	2	-	-	+
Kopfschmerzen	0	0	0	+	+	+
Rückenschmerzen	0	0	0	+	+	+
Schmerzen der Extremitäten	0	0	0	+	+	+
Infektionen	6	4	6	++	++	++
Stomatitis	1	0	0	+	+	+
Hautausschlag	1	0	1	+	+	+
Husten	0	0	0	+	+	+
Atemnot	0	0	0	+	+	+
Alopezie	0	0	0	+	+	+
Schwindel, Benommenheit	0	0	0,5	+	+	+
AST/ALT-Erhöhung	3	0	6	+	++	++
Kreatinin-Erhöhung	0	0	2	-	-	+

+++ = sehr häufig, ++ = häufig, + = gelegentlich, - = nicht relevant

Dosisverringerungen/-anpassungen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität:

Dosisverringerung bei ca. 1/3 der Patientinnen, Behandlungsabbruch bei 5–7 %.

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Neutropenie

Eine Neutropenie ist häufig und tritt typischerweise nach ca. 14 Tagen auf. CDK-4/6-Inhibitoren führen im Gegensatz zur zytostatischen Chemotherapie nicht zur Apoptose der proliferierenden Neutrophilen, sondern zu einem Zellzyklus-Arrest der proliferierenden neutrophilen Vorläuferzellen. Die Neutropenie ist bei *Palbociclib* und *Ribociclib* häufiger als nach *Abemaciclib*, aber selten symptomatisch, sehr selten febril und selten mit Stomatitis/Mukositis assoziiert. Sie benötigt nur in Ausnahmefällen eine G-CSF-Gabe. Die Dauer einer signifikanten Neutropenie bis zu deren Rückbildung beträgt 12–14 Tage.

2.2 Diarrhö

Sie tritt typischerweise bei *Abemaciclib* auf und ist dessen häufigste Nebenwirkung. Sie ist wahrscheinlich durch die bevorzugte Hemmung der CDK-9 bedingt. Abemaciclib kann Durchfall v. a. nach ca. 1 Woche verursachen. Seine mediane Dauer beträgt 10 Tage. Diarrhö kann mit Dehydratation und Hypokaliämie verbunden sein. Beim ersten Anzeichen von dünnem Stuhl sollte Loperamid eingenommen werden und die orale Flüssigkeitszufuhr erhöht werden. Meist ist bei Abemaciclib-induzierter Diarrhö eine Dosisreduktion notwendig.

Auch *Ribociclib* kann Diarrhö auslösen. Eine Hypokaliämie mit Auswirkungen auf die Herzfunktion ist möglich. Deshalb ist insbesondere auch bei dieser Therapie auf entsprechende Flüssigkeitssubstitution zu achten.

2.3 AST/ALT-Erhöhung

- **Abemaciclib und Ribociclib:** Eine Grad-3–4-Erhöhung tritt selten und dann bevorzugt nach ca. 2–3 Monaten auf. Die mediane Dauer bis zum Rückgang beträgt ca. 2–3 Wochen.

2.4 Kreatinin-Erhöhung

- **Palbociclib:** Bei einer hochgradigen Nierenfunktionseinschränkung mit Kreatinin-Clearance > 15 ml/min ist keine Dosisreduktion nötig.
- **Abemaciclib:** Die Kreatininerhöhung stellt keine eigentliche Nephrotoxizität dar, tritt aber – basierend auf Laborbefunden – bei bis zu 98 % der Patientinnen während Abemaciclib-Therapie auf. Sie tritt aufgrund einer Hemmung des Kreatinin-Efflux aus den Glomerula durch Beeinflussung von Transportproteinen auf. Sie ist praktisch immer niedriggradig stabil und reversibel nach Absetzen der Therapie.

2.5 QTc-Verlängerung im EKG

- **Palbociclib:** Hier wurde keine QTc-Verlängerung im EKG beschrieben.
- **Ribociclib:** Medikamente wie Antiarrhythmika, Clarithromycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Azithromycin, Moxifloxacin, Haloperidol, Methadon und i. v. Ondansetron können das QTc-Intervall per se verlängern. Daher sollte die gleichzeitige Gabe von Ribociclib vermieden werden. Bei Ribociclib tritt bei ca. 5 % im Vergleich zu 1 % im Placebo-Arm eine QTc-Verlängerung auf. Typischerweise ist das nach 14 Tagen der Fall. Vor Beginn der Therapie und am Tag 14 sollte die QTc-Zeit nach der Fridericia-Formel untersucht werden. Vor dem Therapiestart sollte sie < 450 msec betragen. Wenn sie > 480 msec beträgt, erfolgt eine Pause bis zu Normalisierung der QTc-Zeit. Anschließend muss eine Dosisreduktion erfolgen.

2.6 Thromboembolie

- **Abemaciclib:** Bei der Therapie mit Abemaciclib ist die Thromboembolierate gering erhöht. Sie könnte indirekt mit der Diarrhöneigung während Abemaciclib-Therapie zusammenhängen. Eine etwaige Empfehlung für eine Antikoagulation existiert nicht.

3. Monitoring

In der Praxis bewährter Überwachungsstandard vor Beginn der Therapie mit CDK-4/6-Inhibitoren: Der Neutrophilenwert sollte > 1.500/mm³, der Thrombozytenwert > 100.000/mm³ und die Hä-moglobinkonzentration > 8 g/dl betragen.

Im 1. und 2. Monat der Therapie wird eine Blutbildkontrolle alle 2 Wochen empfohlen. Danach monatlich. Eine Kontrolle der Laborchemie sollte 1 x monatlich erfolgen. Bei *Ribociclib* und *Abemaciclib* sollten 2-wöchentliche Kontrollen der Leberwerte in den ersten beiden Monaten der Therapie erfolgen.

Anzeige

4. Dosisanpassungen

4.1 Dosisanpassung bei Hämatotoxizität

Graduierung nach CTCAE	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
Grad 1 + 2	Keine	Keine	Keine
Grad 3 am Tag 1 des Zyklus	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 2 , keine Dosisreduktion	Therapiepause bis Grad ≤ 2 , keine Dosisreduktion	Therapiepause bis Grad ≤ 2 , keine Dosisreduktion
Grad 3 am Tag 15 des Zyklus	Wenn Grad 3 am Tag 15: keine Dosisreduktion in diesem Zyklus; am Tag 22 erneute Blutbildkontrolle; bei verzögerter Erholung > 1 Woche von Grad 3 oder erneut auftretender Grad-3-Neutropenie: Dosisreduktion bei Folgezyklen	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 2 , danach Dosisreduktion	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 2 , danach Dosisreduktion
Grad 3 und Fieber $\geq 38,5$ °C und/oder Infektion	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 2 , danach Dosisreduktion	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 2 , danach Dosisreduktion	-
Grad 4	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 2 , danach Dosisreduktion	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 2 , danach Dosisreduktion	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 2 , danach Dosisreduktion

4.2 Dosisanpassung bei Anstieg der Leber-Transaminasen

Graduierung nach CTCAE	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
Grad 1	Keine	Keine	Keine
Grad 2	Keine	<ul style="list-style-type: none"> Ausgangswert* Grad < 2: Therapiepause bis Rückgang auf \leq Ausgangsgrad, danach ursprüngliche Dosis weiter Ausgangswert* Grad = 2: Dosis weiter 	Keine
Grad 2 persistierend oder erneut auftretend oder Grad 3	Bei Child-Pugh-Klasse C Dosisreduktion auf 75 mg/Tag	<ul style="list-style-type: none"> Ausgangswert* Grad < 2: Therapiepause, bis Rückgang auf \leq Ausgangsgrad, danach Dosisreduktion Grad 3: Therapiepause bis Verbesserung \leq Ausgangsgrad, danach Dosisreduktion Wenn wieder Grad 3: Absetzen der Therapie 	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 1 , danach Dosisreduktion
Grad 4	Bei Child-Pugh-Klasse C Dosisreduktion auf 75 mg/Tag	Absetzen der Therapie	Absetzen der Therapie

* Ausgangswert = Wert vor Behandlungsbeginn

4.3 Dosisanpassung bei Anstieg von Bilirubin

	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
Erhöhung des Gesamtbilirubins > 2 x ONG ohne Vorliegen einer Cholestase + gleichzeitig ≥ 3 x ONG von AST und/oder ALT	Keine Angabe in Fachinformation	Absetzen der Therapie	Absetzen der Therapie

ONG = obere Normgrenze

4.4 Dosisanpassung bei nicht-hämatologischen Toxizitäten (ausgenommen Diarrhö und Anstieg der Leber-Transaminasen/Bilirubin)

Graduierung nach CTCAE	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
Grad 1 + 2	Keine	Keine	Keine
Grad 3 persistierend oder erneut auftretend trotz bestmöglicher supportiver Maßnahmen und > 7 Tage fehlender Rückgang auf Grad 1	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 1 , danach Dosisreduktion	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 1 , danach keine Dosisreduktion	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 1 , danach Dosisreduktion
Grad 3 erneut auftretend	Keine Empfehlung	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 1 , danach Dosisreduktion*	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 1 , danach Dosisreduktion*
Grad 4	Keine Empfehlung	Ribociclib absetzen	Keine Empfehlung

** Empfehlung der Autor:innen*

4.5 Dosisanpassung bei Diarrhö unter Abemaciclib

Grad 1 (nach CTCAE)	Keine
Grad 2 erstmalig auftretend	Wenn nicht in < 24 Std. Besserung auf Grad ≤ 1 : Therapiepause bis zur Besserung, keine Dosisreduktion
Grad 2 persistierend oder wiederholt bei Therapie mit gleicher Dosis auftretend trotz bestmöglicher supportiver Therapie	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 1 , Fortsetzung mit nächstniedriger Dosis
Grad 3 erneut auftretend oder Grad 4	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 1 , danach Dosisreduktion
Grad 3 oder 4	Hospitalisierung

5. Interaktionen

5.1 Palbociclib

Palbociclib wird vorwiegend durch die Enzyme CYP3A und Sulfotransferase (SULT2A1) metabolisiert.

Die **gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren** wie Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Nefadoton, Lopinavir, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir, Telaprevir, Nefazodon und Grapefruit/-saft sollte wegen erhöhter Toxizität von Palbociclib vermieden werden.

Die **gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Induktoren** einschließlich Carbamazepin, Enzalutamid, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut sollte vermieden werden, da sonst die Wirkung von Palbociclib reduziert ist.

Durch **gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit Statinen**, die Substrate von CYP3A4 sind, kann sich das Risiko für Rhabdomyolyse erhöhen.

5.2 Ribociclib

Bei Sojaallergie darf Ribociclib nicht angewendet werden.

Ribociclib wird v. a. über CYP3A4 verstoffwechselt. Es ist ein dosisabhängiger CYP3A4-Inhibitor.

Die **gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren** wie v. a. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut kann zu einer verringerten Exposition mit dem Risiko einer verringerten Wirksamkeit von Ribociclib führen und ist zu vermeiden.

Bei **gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren** wie v. a. Midazolam, Triazolam, Cyclosporin, Fentanyl, Levostatin, Simvastatin ist die Dosis von Ribociclib gegebenenfalls zu reduzieren (400 oder 200 mg/Tag).

Auf den gleichzeitigen Verzehr von Grapefruit/-saft sollte verzichtet werden.

5.3 Abemaciclib

Es sollte die **gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren** wie Grapefruit/-saft vermieden werden.

Wenn diese unvermeidbar ist, wird eine Dosisreduktion von Abemaciclib empfohlen.

CYP3A4-Induktoren sollten aufgrund der Verminderung der Wirksamkeit von Abemaciclib vermieden werden.

Literatur:

- Fachinformation Ibrance®, 10/2024
- Fachinformation Kisqali®, 11/2024
- Fachinformation Verzenio®, 6/2023
- Hortobagyi G. et al.: Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. NEJM 2016; 375: 1738–1748
- Slamon D. et al.: Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone-receptor positive, human epidermal growth factor receptor-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 2018; 36: 2465–2472

Weitere Literatur bei den Autor:innen

Everolimus

Autor: Georg Pfeiler

Shortcut: Nebenwirkungen

- Eine **Stomatitis** kommt bei Therapie mit Everolimus sehr häufig vor. Sie tritt üblicherweise innerhalb der ersten 4–6 Wochen auf. Ist es in dieser Anfangsphase zu keiner Stomatitis gekommen, ist mit dieser Nebenwirkung nicht mehr zu rechnen. Aufgrund der Häufigkeit und der Schweregrade der Stomatitis (34 % Grad 1, 20 % Grad 2, 7 % Grad 3) und der daraus auch resultierenden Therapieabbrüche ist die prophylaktische Anwendung einer Dexamethason-haltigen Mundspüllösung sehr zu empfehlen.
- **Diarrhö** kommt bei 20–40 % der Patientinnen mit Everolimus in unterschiedlichen Schweregraden vor. Diarrhö kann mit Dehydratation verbunden sein. Beim ersten Anzeichen von dünnem Stuhl sollte Loperamid eingenommen werden und die orale Flüssigkeitszufuhr erhöht werden. Eine Dosisreduktion kann notwendig sein.
- **Hyperglykämie** tritt bei ca. 13 % der Patientinnen auf. Es sollten Blutzuckermessungen vor Beginn der Therapie und auch unter Therapie erfolgen. Auf Wechselwirkungen mit anderer Medikation ist zu achten.
- Eine **nicht-infektiöse Pneumonitis** kann sich durch Husten und Dyspnoe bemerkbar machen und kommt bei bis zu 12 % der Patientinnen unter Therapie mit Everolimus vor. Die Diagnose kann im Thorax-CT gestellt werden. Eine Therapiepause und Dosisreduktion sind erforderlich.

EINLEITUNG

Indikation

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Hormonrezeptor-positives, HER2-negatives Mammakarzinom postmenopausaler Frauen, nach Rezidiv oder Progress unter nicht-steroidalen Aromatasehemmern.

- **Kombinationstherapie:** Everolimus in Kombination mit Exemestan.

Wirkmechanismus

Hemmung des mTOR-Signalweges und somit auch der Liganden-unabhängigen Aktivierung des Östrogen-signalweges.

Rezeptverschreibung

	Everolimus
Handelsname	Afinitor®
	10 mg, 5 mg, 2,5 mg
Packungsgröße (Stückzahl)	30; 90

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Zyklusdauer	Anmerkungen
Everolimus 1 x 10 mg (= 1 Tabl.)/Tag	Täglich	-	Kontinuierlich

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

(laut Fachinformation zu Everolimus)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektionen	+++
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anämie	+++
Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie	++
Panzytopenie	+
Isolierte aplastische Anämie	selten
Erkrankungen des Immunsystems	
Hypersensibilität	+
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Verringerter Appetit, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie	+++
Hypertriglyzeridämie, Hypophosphatämie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypokaliämie, Dehydratation, Hypokalzämie	++
Psychiatrische Erkrankungen	
Schlaflosigkeit	++
Erkrankungen des Nervensystems	
Dysgeusie, Kopfschmerzen	+++
Ageusie	+

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Augenerkrankungen	
Ödeme der Augenlider	++
Konjunktivitis	+
Herzerkrankungen	
Herzinsuffizienz	+
Gefäßerkrankungen	
Blutungen, Hypertonie	++
Hitzewallung, Thrombose der tiefen Venen	+
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Pneumonitis, Epistaxis, Husten	+++
Dyspnoe	++
Bluthusten, Lungenembolie	+
Akutes Atemnotsyndrom	selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Stomatitis, Diarrhö, Übelkeit	+++
Erbrechen, Mundtrockenheit, Abdominalschmerzen, Mukositis, Schmerzen im Mund, Dyspepsie, Dysphagie	++
Leber- und Gallenerkrankungen	
Erhöhte AST, erhöhte ALT	++
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Hautausschlag, Pruritus	+++
Hauttrockenheit, Nagelveränderungen, leichte Alopezie, Akne, Erythem, Brüchigwerden der Nägel, Hand-Fuß-Syndrom, Exfoliation, Hautläsionen	++
Angioödem	selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Arthralgie	++
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Proteinurie, erhöhter Kreatininwert im Blut, Nierenversagen	++
Erhöhte Harnfrequenz während des Tages, akutes Nierenversagen	+
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Menstruationsstörungen	++
Amenorrhö	+
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Ermüdung, Asthenie, peripheres Ödem	+++
Pyrexie	++
Nicht kardial bedingte Brustschmerzen, verzögerte Wundheilung	+
Untersuchungen	
Gewichtsverlust	+++

+++ = sehr häufig, ++ = häufig, + = gelegentlich

Dosisverringerungen/-anpassungen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität:

	Everolimus
Dosisreduktion	28–38 %
Behandlungsabbruch	19 %

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Stomatitis

Aufgrund der Häufigkeit der Stomatitis und der Schweregrade ist ein präventiver Einsatz einer Dexamethason-haltigen Mundspüllösung bei jeder Patientin sinnvoll. Die Mundspüllösung ist in den USA direkt erhältlich, muss aber in Österreich durch die Apotheke hergestellt werden. Das Rezept sollte man der Patientin zusammen mit dem Rezept für Everolimus aushändigen. Generelle Mundhygiene/Zahnhygiene sollte genauso empfohlen werden wie das Vermeiden scharfer Lebensmittel, alkoholhaltiger Mundspüllösungen oder Zahncremes sowie das Reduzieren oder idealerweise Einstellen des Nikotinkonsums. Eine regelmäßige Begutachtung der Mundhöhle während der Therapie ist zu empfehlen.

Folgende Lösung zur prophylaktische Mundspülungen wird empfohlen: 10 ml alkoholfreie Dexamethason-Spülung mit 0,5 mg Dexamethason pro 5 ml; 2 min Spülen 4 x/Tag (*Rugo H.S., Lancet Oncol 2017*).

- z. B. *Dexamethason 0,05 g, Propylenglycol 10 g, Sorbitol 28 g, Glycerin 5 g, Aeth. Menthae pip. 0,5 g, Benzoessäure 0,1 g, Acid. Citr. 0,1 g, Na. Citr. 0,1 g, Aqua puri. ad 100 g; Anwendung: 2 ml = 60 gtt auf 10 ml verdünnen und 2 min im Mund belassen; 3–4 x tgl. für 8 Wochen; Haltbarkeit: 3 Monate ab Herstellung*

2.2 Diarrhö

Ungefähr 30 % der Patientinnen mit Everolimus leiden unter Diarrhö, wobei hier fast ausschließlich von Grad-1- und Grad-2-Diarrhö zu berichten ist. Beim ersten Anzeichen von dünnem Stuhl sollte Loperamid eingenommen werden und die orale Flüssigkeitszufuhr erhöht werden. Eine Pause bzw. Dosisreduktion kann meist vermieden werden.

2.3 Pneumonitis

Im Gegensatz zur Stomatitis, die vorwiegend in den ersten 4–6 Wochen auftritt, kann die Pneumonitis zu jeder Zeit während der Therapie diagnostiziert werden. Eine Computertomografie ist sinnvoll, um ein Fortschreiten der Tumorerkrankung von einer Pneumonitis zu unterscheiden. Wird die Pneumonitis diagnostiziert, sollte eine sofortige Therapiepause eingelegt werden. Diese führt bei 80 % der Patientinnen innerhalb von 3,8 Wochen (im Median) zu einer kompletten Regeneration.

2.4 Hyperglykämie

Hyperglykämie tritt bei 13 % der Patientinnen unter Therapie mit Everolimus auf. Die Erhöhung der Glukosespiegel macht sich typischerweise in den ersten Wochen der Therapie bemerkbar. Die Hälfte der New-Onset-Diabetes-Diagnosen wird in den ersten 6 Wochen der Therapie mit Everolimus gestellt. Eine Therapiepause führt zu einer Normalisierung der Blutzuckerspiegel. Eine zusätzliche Gabe von Metformin zur dann wieder fortzuführenden Everolimustherapie ist erforderlich.

3. Monitoring

Überwachungsstandard vor Beginn der Therapie mit Everolimus: Der Nüchtern-Blutzuckerspiegel soll im Normbereich liegen.

Im 1. und 2. Monat der Therapie wird eine Blutzuckerspiegelmessung empfohlen. Wenn da keine Auffälligkeiten zu verzeichnen sind, können weitere Kontrollen in deutlich längeren Intervallen erfolgen.

4. Dosisanpassungen

Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Dosisanpassungen von Everolimus Accord
Nicht-infektiöse Pneumonitis	Grad 2	Eine Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1 ist zu erwägen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich. Falls es innerhalb von 4 Wochen zu keiner Rückbildung kommt, ist die Behandlung abzubrechen.
	Grad 3	Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1. Eine erneute Gabe von 5 mg täglich ist zu erwägen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung
Stomatitis	Grad 2	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. Erneute Gabe in gleicher Dosierung. Wenn erneut eine Stomatitis 2. Grades auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. erneute Behandlung mit 5 mg täglich
	Grad 4	Absetzen der Behandlung
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten (ausgenommen Stoffwechselereignisse)	Grad 2	Bei tolerierbarer Toxizität ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn die Toxizität nicht mehr tolerierbar ist, muss eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 erfolgen. Erneute Gabe in gleicher Dosierung. Wenn die Toxizität erneut mit Grad 2 auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. Eine erneute Behandlung mit täglich 5 mg ist in Erwägung zu ziehen. Wenn erneut Toxizität Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung
Stoffwechselereignisse (z. B. Hyperglykämie, Dyslipidämie)	Grad 2	Keine Dosisanpassung erforderlich
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Dosisanpassungen von Everolimus Accord
Thrombozytopenie	Grad 2 (< 75, ≥ 50 x 10 ⁹ /l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 (≥ 75 x 10 ⁹ /l). Erneute Gabe in gleicher Dosierung.
	Grad 3 und 4 (< 50 x 10 ⁹ /l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 (≥ 75 x 10 ⁹ /l). Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
Neutropenie	Grad 2 (≥ 1 x 10 ⁹ /l)	Keine Dosisanpassung erforderlich
	Grad 3 (<1, ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥ 1 x 10 ⁹ /l). Erneute Gabe in gleicher Dosierung.
	Grad 4 (< 0,5 x 10 ⁹ /l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥ 1 x 10 ⁹ /l). Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
Febrile Neutropenie	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥ 1,25 x 10 ⁹ /l) und kein Fieber. Erneute Behandlung mit 5 mg täglich.
	Grad 4	Absetzen der Behandlung

¹ Schweregrad entsprechend den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 des National Cancer Institute (NCI)

5. Interaktionen

Wirkstoff nach Wechselwirkung	Wechselwirkung – Änderung der AUC/C _{max} von Everolimus Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe
Starke und moderate CYP3A4-Induktoren		
Rifampicin	AUC ↓ 63 % (Bereich 0–80 %) C _{max} ↓ 58 % (Bereich 10–70 %)	Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden. Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Induktors benötigen, sollte eine Dosiserhöhung von Everolimus von 10 mg/Tag auf bis zu 20 mg/Tag in Einzelschritten von 5 mg oder weniger, gegeben an den Tagen 4 und 8 nach erstmaliger Gabe des Induktors, erwogen werden. Diese Dosis von Everolimus ist berechnet im Hinblick auf die Anpassung der AUC an den Bereich, der ohne Induktoren beobachtet wurde. Es gibt jedoch keine klinischen Daten zu dieser Dosisanpassung. Wenn die Behandlung mit dem Induktor abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 3 bis 5 Tagen zu erwägen (ausreichende Zeit für eine signifikante De-Induktion der Enzyme), bevor Everolimus wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung.
Dexamethason	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Efavirenz, Nevirapin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition erwartet.	Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewendet werden.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Wirkstoff nach Wechselwirkung	Wechselwirkung – Änderung der AUC/C _{max} von Everolimus Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe
Moderate CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren		
Erythromycin	AUC ↑ 4,4-fach (Bereich 2,0–12,6) C _{max} ↑ 2,0-fach (Bereich 0,9–3,5)	Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Gabe von moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann. Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors benötigen, kann eine Dosisreduktion auf 5 mg oder 2,5 mg täglich erwogen werden. Es gibt jedoch keine klinischen Daten zu dieser Dosisanpassung. Wegen der interindividuellen Schwankungen sind die empfohlenen Dosisanpassungen möglicherweise nicht für alle Patienten optimal. Daher wird eine enge Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen. Wenn der moderate Inhibitor abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 2–3 Tagen zu erwägen (durchschnittliche Eliminationszeit für die am häufigsten verwendeten moderaten Inhibitoren), bevor Everolimus wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung.
Imatinib	AUC ↑ 3,7-fach C _{max} ↑ 2,2-fach	
Verapamil	AUC ↑ 3,5-fach (Bereich 2,2–6,3) C _{max} ↑ 2,3-fach (Bereich 1,3–3,8)	
Orales Cyclosporin	AUC ↑ 2,7-fach (Bereich 1,5–4,7) C _{max} ↑ 1,8-fach (Bereich 1,3–2,6)	
Fluconazol	Nicht untersucht.	
Diltiazem	Erhöhte Exposition erwartet.	
Dronedaron	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Amprenavir, Fosamprenavir	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Grapefruitsaft oder andere Lebensmittel, die CYP3A4/p-GP beeinflussen	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet (die Wirkung variiert stark).	Die Kombination sollte vermieden werden.
Starke CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren		
Ketoconazol	AUC ↑ 15,3-fach (Bereich 11,2–22,5) C _{max} ↑ 4,1-fach (Bereich 2,6–7,0)	Die gleichzeitige Behandlung mit Everolimus und starken Inhibitoren wird nicht empfohlen.
Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol		
Telithromycin, Clarithromycin	Nicht untersucht. Starker Anstieg der Everolimus-Blutkonzentration wird erwartet.	
Nefazodon		
Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir		

Literatur:

- Baselga J. et al.: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366 (6): 520–9
- Fachinformation Afinitor®
- Rugo H.S. et al.: Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. Ann Oncol 2014; 25 (4): 808–15

Weiter Literatur beim Autor

Bevacizumab

Autor:innen: Veronika Seebacher-Shariat, Stephan Polterauer

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Arterielle Hypertonie** ist häufig und tritt typischerweise erst im Laufe der Therapie im Sinne einer kumulativen Toxizität auf. Sie führte in den Studien allerdings nur sehr selten zu Therapieabbrüchen, da sie sich meist gut medikamentös behandeln lässt.
- **Gelenksschmerzen** sind häufig, aber meist milden Grades. Sie sprechen meist gut auf analgetische Therapie an und sistieren meist nach Beendigung der Bevacizumab-Therapie.
- **Milde Blutungen/Epistaxis** werden häufig beschrieben. Sie führen auch nur selten zu Therapieabbrüchen.
- **Wundheilungsstörungen:** Das Risiko für Wundheilungsstörungen ist deutlich erhöht, weshalb ein Abstand von mindestens 28 Tagen zu größeren und von mindestens 7 Tagen zu kleineren chirurgischen Eingriffen empfohlen wird.
- **Thromboembolien** treten insgesamt eher selten, jedoch unter einer Bevacizumab-Therapie häufiger auf. Eine Thromboembolie, die unter laufender Bevacizumab-Therapie entsteht, ist ein Grund zur Beendigung von Bevacizumab. Bei vorher bestehender Thromboembolie kann unter entsprechender antikoagulatorischer Therapie Bevacizumab verabreicht werden.
- **Proteinurie:** Vor jeder Bevacizumab-Gabe sollte eine Harnanalyse durchgeführt werden, um die Ausscheidung von Protein im Harn zu beurteilen. Eine schwere Proteinurie tritt nur selten auf, ist jedoch ein Grund, Bevacizumab zu pausieren.
- **Gastrointestinale Perforation, Anastomosendehiszenz, Fistelbildung:** Dies sind insgesamt äußerst seltene Ereignisse, wurden jedoch vermehrt unter Chemotherapie mit Bevacizumab im Vergleich zur Chemotherapie ohne Bevacizumab beobachtet. Insbesondere in der Behandlung von persistierendem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom treten deutlich häufiger Fistelbildungen auf. Risikofaktoren für gastrointestinale Komplikationen sind eine vorbestehende entzündliche Darmerkrankung und eine Dickdarmentresektion während einer Debulking-Operation.

EINLEITUNG

Indikation

Erstbehandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom; Rezidivbehandlung von Patientinnen mit platinenswertem und platinresistentem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom; Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom, Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom.

- **Kombinationstherapie:** Je nach Indikation Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, Olaparib, Carboplatin und Gemcitabin, Cisplatin und Paclitaxel, Topotecan und Paclitaxel; in Zweierkombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin.

Wirkmechanismus

Selektive Bindung und dadurch Hemmung des Proteins Human Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), eines menschlichen Gefäßwachstumsfaktors, der das Wachstum von Blutgefäßen in einem Tumor bewirkt. Durch die Hemmung von VEGF durch Bevacizumab wird das Wachstum der Blutgefäße blockiert und dadurch das Tumorwachstum verhindert.

Rezeptverschreibung

	Bevacizumab
Handelsname	Avastin®
	Zugelassene Biosimilars: Abevmy®, Almysys®, Aybintio®, Onbevzi®, Oyavas®, Zirabev®
	25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Packungsgröße (Stückzahl)	1

Standarddosierung

Indikation	Chemo	Dosis	Zyklusdauer
Stadium III/IV epitheliales Ovarial-, Tuben- oder primäres Peritonealkarzinom in der Primärtherapie¹	Carboplatin und Paclitaxel	15 mg/kg*	21 Tage
Platinsensitives Rezidiv eines Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms²	Carboplatin und Paclitaxel <i>oder</i> Carboplatin und Gemcitabin	15 mg/kg	21 Tage
Platinresistentes Rezidiv eines Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms	Paclitaxel (wöchentlich), pegyliertes liposomales Doxorubicin <i>oder</i> Topotecan	10 mg/kg	14 Tage
	Topotecan	15 mg/kg	21 Tage
Persistierendes, rezidiviertes oder metastasiertes Zervixkarzinom	Cisplatin und Paclitaxel <i>oder</i> Topotecan und Paclitaxel	15 mg/kg	21 Tage
Metastasiertes Mammakarzinom	Paclitaxel 90 mg/m ² /Tag, Tag 1+8+15, 28-Tage-Zyklus	10 mg/kg Tag 1+15	28 Tage
	Docetaxel 100 mg/m ² /Tag, Tag 1, 21-Tage-Zyklus	(7,5-)15 mg/kg Tag 1	21 Tage
	Capecitabin 2.000 mg/m ² (aufgeteilt auf 2 Dosen), Tag 1–14, 21-Tage-Zyklus	15 mg/kg Tag 1	21 Tage

¹ Anmerkung: In Kombination mit bis zu 6 Zyklen Chemotherapie, danach als Erhaltungstherapie für bis zu insgesamt 22 Zyklen; Bei Vorliegen einer Defizienz der homologen Rekombination (HRD) des Tumors (z. B. entweder Mutation von BRCA1/2 oder genomische Instabilität) in Kombination mit Olaparib in der Erhaltung

² Anmerkung: In Kombination mit 6–8 bzw. 6–10 Zyklen Chemotherapie, danach weiter als Erhaltungstherapie

* Bevacizumab in einer Dosis von 7,5 mg/kg war in einer Phase-III-Studie (ICON 7) vergleichbar effektiv wie in einer Dosis von 15 mg/kg in der GOG-218-Studie. Auch empfehlen Experten der ESMO-ESGO Consensus Conference Working Group beide Dosierungen als möglich in der Behandlung des primären Ovarialkarzinoms. Eine Zulassung für Bevacizumab in dieser Indikation liegt allerdings derzeit nur für die Dosis 15 mg/kg vor.

Zubereitung und Verabreichung:

- Verdünnung in 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung (*keine Verwendung von Dextrose-Lösung*)
- *erstmalige Infusion:* über 90 Minuten
- *folgende Infusionen:* bei guter Verträglichkeit zweite Infusion über 60 Minuten, alle weiteren über 30 Minuten

Wichtig: Beginn der Bevacizumab-Therapie frühestens 28 Tage nach einem größeren chirurgischen Eingriff und nach kompletter Wundheilung!

Nebenwirkungsmanagement

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

(Teil A: laut Studien GOG 218, OCEANS; Teil B: laut Studien AURELIA, ICON 7, GOG 240)

TEIL A	GOG 218 prim. OC		ICON 7 prim. OC		OCEANS Platin-sens. rezidiv. OC	
	BEV 15 mg/kg + CarboP/ Paclitaxel	CarboP/ Pacli- taxel	BEV 7,5 mg/kg + CarboP/ Paclitaxel	CarboP/ Pacli- taxel	BEV 15 mg/kg + CarboP/ Gemcitabin	CarboP/ Gemcitabin
	%					
Fatigue	80 (9 G ≥ 3)	73 (6 G ≥ 3)	k. A.	k. A.	82 (6 G ≥ 3)	75 (4 G ≥ 3)
Hypertonie (G ≥ 2)	22,9	7,2	18	3	17,4 (G ≥ 3)	0,4 (G ≥ 3)
Proteinurie (G ≥ 3)	1,6	0,7	1	< 1	8,5	0,9
Gastrointestinale Events (G ≥ 2)*	2,6	1,2	1	< 1	0	0
Schmerzen (G ≥ 2)	47	41,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Neutropenie (G ≥ 4)	63,3	57,7	17	15	20,6	21,9
Febrile Neutropenie	4,3	3,5	4	3	1,6	1,7
Venöse Thromboembolie	6,7	5,8	6	4	4	2,6
Arterielle Thromboembolie	0,7	0,8	4	2	7	2
Wunddehiszenz	3	2,8	1	< 1	0,8	0
ZNS-Blutung	0,3	0	< 1	0	0,8	0,4
Epistaxis	30	9	k. A.	k. A.	55	14
Schleimhautblutung (G1 oder G2)	k. A.	k. A.	36	7	k. A.	k. A.
Urogenitalfistel (G ≥ 2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Graduierung nach CTCAE v4.0
* z. B. gastrointestinale Perforation; Fistel, Nekrose oder Anastomoseninsuffizienz
OC = Ovarialkarzinom; CarboP = Carboplatin

TEIL B	AURELIA, Platin-res. rezidiv. OC		GOG 240, Zervixkarzinom	
	BEV* + Chemo	Chemo alleine**	BEV 15 mg/kg + CisP/Pacli bzw. Topo/Pacli	CisP/Pacli bzw. Topo/Pacli
	%			
Fatigue	k. A.	k. A.	80 (14 G ≥ 3)	75 (10 G ≥ 3)
Hypertonie (G ≥ 2)	20	7	25	2
Proteinurie (G ≥ 3)	2	0	2	0
Gastrointestinale Events (G ≥ 2)***	2	0	8	< 1
Schmerzen	3 (G ≥ 3)	6 (G ≥ 3)	33 (G ≥ 2)	29 (G ≥ 2)
Neutropenie	17 (G ≥ 3)	16 (G ≥ 3)	36 (G ≥ 4)	26 (G ≥ 4)
Febrile Neutropenie	k. A.	k. A.	5	5
Venöse Thromboembolie	3	4	8	2
Arterielle Thromboembolie	2	0	k. A.	k. A.
Wunddehiszenz	0	0	k. A.	k. A.
ZNS-Blutung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Epistaxis	5 (G ≥ 2)	0	k. A.	k. A.
Schleimhautblutung (G1 oder G2)	1	1	k. A.	k. A.
GU-Fistel (G ≥ 2)	k. A.	k. A.	7	< 1

Graduierung nach CTCAE v4.0
* 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 15 mg/kg alle 3 Wochen; ** pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®), wöchentliches Paclitaxel oder Topotecan;
*** z. B. gastrointestinale Perforation; Fistel, Nekrose oder Anastomoseninsuffizienz
OC = Ovarialkarzinom; CisP/Pacli = Cisplatin und Paclitaxel; Topo/Pacli = Topotecan und Paclitaxel

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie ist häufig und tritt zwischen 8 % und 25 % während einer Bevacizumab-Therapie auf. Meist zeigt sich dabei ein langsamer, kontinuierlicher Anstieg des Blutdrucks über Wochen oder Monate. ACE-Hemmer, β -Blocker, Kalziumkanal-Hemmer +/- Diuretika sind Antihypertensiva der Wahl, wobei ein Zielblutdruck von $\leq 140/90$ mmHg angestrebt wird. Zum besseren Monitoring unter der Therapie empfiehlt sich die Führung einer Blutdruck-Tabelle mit 1–2 x täglichen Messungen zu Hause.

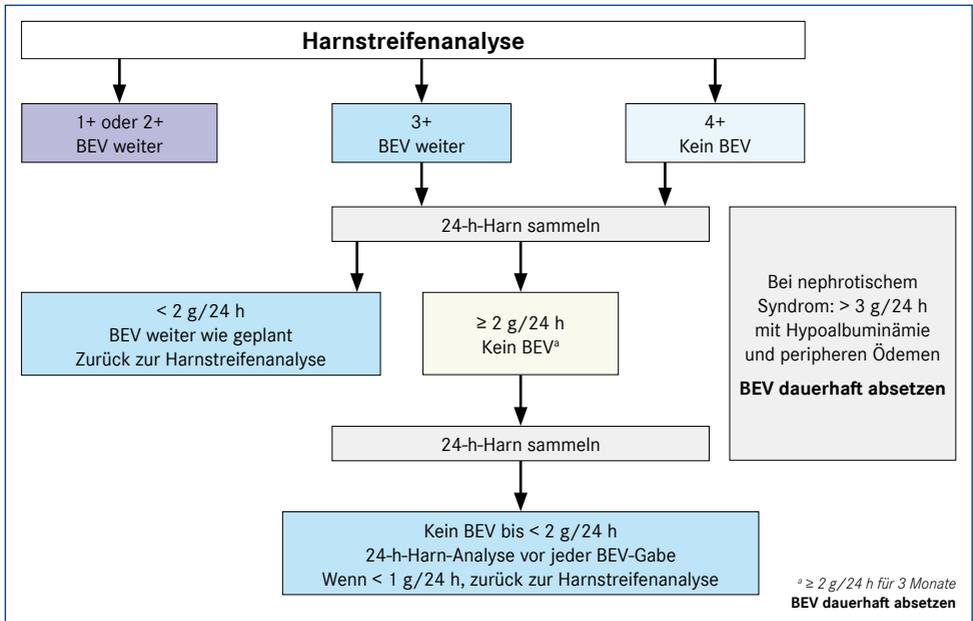
2.2 Proteinurie

Die normale Proteinausscheidung im Harn beträgt 40–80 mg/24 h. Von einer Proteinurie spricht man bei Proteinmengen von > 150 mg/24 h.

- **Graduierung der Proteinurie nach CTCAE 4.0:** Grad 1: Dipstick 1+ oder 1 g/24-h-Harn;
Grad 2: Dipstick 2+ oder 2 g/24-h-Harn; Grad 3: Dipstick 3+ oder 3 g/24-h-Harn

Die Inzidenz einer Grad-3-Proteinurie unter Bevacizumab-Therapie wird zwischen 0,8 % und 4,0 % angegeben. Der Pathomechanismus ist unklar, wobei der Verlust von Endothelfenestrierung, die Entstehung eines Endothelödems oder der Verlust der Integrität der Endothelbarriere eine Rolle spielen dürften. Studien beschreiben dabei einen kumulativen toxischen Effekt von Bevacizumab auf die Proteinurie-Rate. So könnte möglicherweise eine Dosisreduktion (von 15 mg/kg KG auf 7,5 mg/kg KG) zu einer Besserung der Beschwerden führen.

Vorgehen bei Proteinurie:



2.3 Thromboembolien

Thromboembolische Ereignisse im Rahmen einer Bevacizumab-Therapie sind selten. Dennoch wurden sowohl arterielle als auch venöse Thromboembolien in den Studien ICON 7, GOG 218 und GOG 240 unter Bevacizumab-Therapie vermehrt beobachtet. Besonders in der GOG-240-Studie (persistierendes, rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom) war die Rate an venösen Thromboembolien G3–4 mit 11 % versus 5 % besonders hoch. Als Risikofaktoren für eine arterielle Thromboembolie gelten die Anamnese einer arteriellen Thromboembolie, Diabetes mellitus und ein Alter > 65 Jahre. Falls dies in der klinischen Praxis auftritt, so gilt die Empfehlung, Bevacizumab sofort zu beenden und keinen Wiederbeginn zu versuchen. Tritt eine Thromboembolie vor Beginn der Bevacizumab-Therapie auf, so kann diese unter entsprechender Antikoagulation durchgeführt werden.

2.4 Gelenksschmerzen

Diese werden sehr häufig unter Bevacizumab beobachtet, wobei die Pathogenese unklar ist. Meistens sind diese von nur niedrigem Grad, sprechen gut auf symptomatische analgetische Therapie an (z. B. Diclofenac) und zeigen eine deutliche Besserung nach Beendigung der Therapie. Studien beschreiben dabei einen kumulativen toxischen Effekt von Bevacizumab auf die Rate von Gelenksschmerzen. So könnte möglicherweise eine Dosisreduktion (von 15 mg/kg KG auf 7,5 mg/kg KG) zu einer Besserung der Beschwerden führen.

2.5 Wundheilungsstörung

Das Risiko für eine Wundheilungsstörung ist durch Bevacizumab deutlich erhöht. In einer Studie zu metastasiertem Kolorektalkarzinom zeigten Patient:innen, die unter Bevacizumab-Therapie eine Operation erhielten, in 15 % eine schwere Wundheilungsstörung (vs. 4 % ohne Bevacizumab). In allen Studien zum Ovarialkarzinom musste ein zeitlicher Abstand von 28 Tagen zur primären zytoreduktiven Operation

eingehalten werden. Es gelten die Empfehlungen des Herstellers, einen Abstand von 7 Tagen zu kleinen operativen Eingriffen (z. B. Zahnextraktion, Port-a-Cath-Implantation etc.) und von 28 Tagen zu großen operativen Eingriffen (z. B. primäre zytoreduktive Operation, Intervall-Debulking, Stoma-Rückoperation etc.) einzuhalten. Weiters sollte bei Beginn der Bevacizumab-Therapie eine komplette Wundheilung gegeben sein.

2.6 Blutungen

Milde Schleimhautblutungen, meist Grad-1-Epistaxis, wurden häufig beschrieben (bis 36 % in der ICON-7-Studie). Schwerwiegende Blutungen (Grad 3–5) wurden mit einer Häufigkeit von 0,4 % bis 7 % angegeben, wobei das Risiko um das 5-Fache durch eine Bevacizumab-Therapie erhöht ist. Bei einer schweren Blutung (Grad 3–4) muss Bevacizumab beendet werden.

2.7 Gastrointestinale Komplikationen (Perforation, Anastomoseninsuffizienz, Fistelbildung)

Obwohl spontane gastrointestinale Perforationen oder Anastomoseninsuffizienzen insgesamt seltene Ereignisse sind, ist das Risiko unter Bevacizumab signifikant erhöht (RR 3,37, 95%-KI 1,71–6,62, $p < 0,001$). Bei Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie (Cisplatin und Paclitaxel oder Topotecan und Paclitaxel) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Zervixkarzinom (GOG 240) zeigte sich insbesondere eine signifikant höhere Rate an gastrointestinaler Fistelbildung. Eine zeitliche Komponente fand sich nicht, allerdings wurden gastrointestinale Komplikationen hauptsächlich während der Kombination von Chemotherapie und Bevacizumab und nicht während der Erhaltungstherapie beobachtet. Risikofaktoren für die Entstehung von gastrointestinalen Komplikationen sind die Anamnese von entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), die medikamentöse/chirurgische Behandlung einer entzündlichen Darmerkrankung (OR 13,4, 95%-KI 3,44–52,3, $p < 0,001$) oder eine Dickdarmresektion während der primären Operation (OR 2,05; 95%-KI 1,09–3,88, $p = 0,026$). Bei Auftreten einer gastrointestinalen Komplikation unter Bevacizumab-Therapie ist diese in jedem Fall sofort zu beenden und nicht neuerlich zu beginnen.

2.8 Kongestive Herzinsuffizienz (KHI)

Kongestive Herzinsuffizienz (KHI) ist eine ausgesprochen seltene Nebenwirkung, die hauptsächlich in Studien zum metastasierten Mammakarzinom beobachtet wurde (3,5 % vs. 0,9 % im Kontrollarm).

2.9 Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Es liegen seltene Berichte von mit Bevacizumab behandelten Patientinnen vor, die Zeichen eines PRES entwickelten. Hierbei handelt es sich um eine seltene neurologische Störung, die mit epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen, veränderter Bewusstseinslage, Sehstörungen bis hin zur kortikalen Erblindung, mit oder ohne Hypertonie, einhergeht. Das unspezifische klinische Bild muss durch ein bildgebendes Verfahren, idealerweise eine MRT, bestätigt werden. Bevacizumab sollte in dieser Situation abgesetzt werden. Einige Tage nach Therapiebeendigung besserten sich in den meisten Fällen die Symptome oder verschwanden gänzlich.

3. Monitoring

Es wird die Führung einer Blutdrucktabelle während einer Bevacizumab-Therapie empfohlen sowie eine Harnanalyse mit Dipstick vor jeder Bevacizumab-Gabe.

4. Dosisanpassungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Dosisanpassung
Gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung	<ul style="list-style-type: none"> • GI-Perforation • Tracheoösophageale Fistel • Fistel unter Einbeziehung eines inneren Organs • Andere Fisteln, Grad 4 	Beendigung BEV
Wundheilungsstörung	<ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit einer medizinischen Intervention • Nekrotisierende Fasziiitis 	Beendigung BEV
Blutung	Grad 3 oder 4	Beendigung BEV
	Hämoptysis $\geq 1/2$ Teelöffel	Pause BEV
Thromboembolie	Schwere arterielle Thromboembolie	Beendigung BEV
	Venöse Thromboembolie, Grad 4	Beendigung BEV
Arterielle Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensive Krise • Hypertensive Enzephalopathie 	Beendigung BEV
	Schwere Hypertonie	Pause BEV, bis medikamentös kontrolliert
PRES		Beendigung BEV
Proteinurie	Nephrotisches Syndrom	Beendigung BEV
	Proteinausscheidung im Harn ≥ 2 g/24 h ohne nephrotisches Syndrom	Pause BEV, bis Proteinausscheidung im Harn < 2 g/24 h; evtl. Dosisreduktion auf 7,5 mg/kg
Infusionsbegleitende Reaktion	Schwerwiegend	Beendigung BEV
	Klinisch signifikant	Unterbrechung der Infusion; Wiederbeginn nach Erholung der Symptome mit reduzierter Geschwindigkeit
	Mild, klinisch nicht signifikant	Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit
Herzinsuffizienz		Beendigung BEV

BEV = Bevacizumab; PRES = posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Dosisanpassung bei Nieren-/Leberfunktionseinschränkung: Bevacizumab wird im Körper proteolytisch abgebaut. Die Elimination erfolgt weder über die Niere noch über die Leber. Eine Dosisanpassung bei Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung ist nicht empfohlen, wobei Studien zu Verträglichkeit bzw. Wirksamkeit in diesem Patientenkollektiv nicht durchgeführt wurden.

5. Interaktionen

Es wurden keine klinisch relevanten Wirkungen von zytostatischen Arzneimitteln oder Interferon alfa-2a auf die Pharmakokinetik von Bevacizumab bzw. von Bevacizumab auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichten Chemotherapien oder Interferon alfa-2a beobachtet.

Allerdings sollte Bevacizumab nicht mit dem ebenfalls als Krebsmedikament eingesetzten Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib angewendet werden. In einer Studie mit Patienten mit metastasiertem Nierenzellkrebs sind Laborwertveränderungen aufgetreten, die auf eine mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) schließen ließen.

Literatur:

- Aghajanian C. et al.: OCEANS: a randomized, double-blind, Placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039–45
- Avastin Prescribing Information, Genentech, Inc. 2019, accessed November 2, 2019
- Burger R.A. et al.: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473–83
- Burger R.A. et al.: Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (12): 1210–7
- Perren T.J. et al.: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–96
- Pujade-Lauraine E. et al.: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302–8
- Qi W.X. et al.: Bevacizumab increases the risk of gastrointestinal perforation in cancer patients: a meta-analysis with a focus on different subgroups. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (8): 893–906
- Ray-Coquard I. et al.: Olaparib plus Bevacizumab as first line maintenance in ovarian cancer. *NEJM* 2019; 381: 2416–28
- Tewari K.S. et al.: Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; 390: 1654–63

Weitere Literatur bei den Autor:innen

Trastuzumab

Autor:innen: Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner, Edgar Petru

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Die kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II–IV) bzw. eine asymptomatische kardiale Dysfunktion** ist eine relevante Nebenwirkung, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab gebracht wird. Patientinnen können Symptome einer kardialen Dysfunktion (Dyspnoe, Orthopnoe, verstärkter Husten, Lungenödem, S3-Galopprrhythmus oder verringerte ventrikuläre Auswurffraktion) entwickeln, wobei die Symptome auch länger nach Beendigung der Therapie auftreten können. Vor dem Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab sollte eine Prüfung der Herzfunktion durchgeführt werden. Letztere soll alle 3 Monate wiederholt werden. Das höchste Risiko, eine kardiale Dysfunktion zu entwickeln, besteht bei Patientinnen, die eine Therapie mit Trastuzumab und Anthrazyklin/Cyclophosphamid erhalten.
- **Allgemeinsymptome** treten meist im Rahmen der Erstapplikation auf und sind mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Fatigue, Gliederschmerzen und Muskelschmerzen assoziiert.
- **Infusionsreaktionen, allergieähnliche Reaktionen und Überempfindlichkeit:** Sie verlaufen meist mild bis moderat und treten während der ersten 3 Infusionen auf. Schwerwiegende Verläufe sind meist mit pulmonaler Symptomatik assoziiert und treten selten auf. Da das Auftreten der Symptome auch nach mehr als 6 Stunden nach Beginn der Trastuzumab-Gabe möglich ist, sollten die Patientinnen diesbezüglich aufgeklärt werden.
- **Schwerwiegende pulmonale Ereignisse** wie interstitielle Lungenerkrankung einschließlich Lungeninfiltraten, akutes Atemnotsyndrom, Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Atemnot, akutes Lungenödem und respiratorische Insuffizienz wurden beschrieben, sind aber selten.
- **Immunogenität:** Im Rahmen der intravenösen Langzeittherapie (mehr als 70 Monate) ist die Bildung von Antikörpern gegen Trastuzumab beschrieben worden, allerdings ohne klinische Relevanz.

EINLEITUNG

Indikation

Trastuzumab ist bei Patientinnen anzuwenden, deren Tumoren entweder eine HER2-Überexpression aufweisen, die durch eine immunhistochemische Untersuchung (IHC) fixierter Tumorblöcke diagnostiziert wurde, oder eine HER2-Genamplifikation, die durch Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogen-In-situ-Hybridisierung (CISH) fixierter Tumorblöcke diagnostiziert wurde. Patientinnen sind dann für eine Therapie mit Trastuzumab geeignet, wenn sie eine starke HER2-Überexpression aufweisen, wie sie unter der 3+-Einstufung für IHC beschrieben ist, oder wenn ein positives FISH- oder CISH-Ergebnis vorliegt.

Brustkrebs im Frühstadium:

- Vor und nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie.
- Nach adjuvanter Chemotherapie (mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel).
- In Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin.
- In Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Trastuzumab bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich inflammatorischem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser.

Metastasierter Brustkrebs:

- Als Monotherapie zur Behandlung von Patientinnen, die bereits mindestens 2 Chemotherapie-regime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben: Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patientin nicht geeignet. Bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Antihormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patientin nicht geeignet.
- In Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel zur Behandlung von Patientinnen, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist.
- In Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Karzinom, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden.

Wirkmechanismus

Trastuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG₁-Antikörper gegen den menschlichen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2). Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die Subdomäne IV, eine Juxtamembranregion in der extrazellulären Domäne von HER2. Die Bindung von Trastuzumab an HER2 inhibiert das Liganden-unabhängige HER2-Signal und verhindert die proteolytische Spaltung dieser extrazellulären Domäne, einen Aktivierungsmechanismus von HER2. Dadurch hemmt Trastuzumab die Proliferation menschlicher Tumorzellen, die HER2 überexprimieren. Darüber hinaus ist Trastuzumab ein hochwirksamer Mediator für Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC).

Rezeptverschreibung

Trastuzumab i. v.							
Handelsnamen	Herceptin®	Herzuma®	Kanjinti®	Ogivri®	Ontruzant®	Trazimera®	Zercepac®
Packungsgrößen Infusions-Lsg.	150 mg	150 mg/ 420 mg	150 mg/ 420 mg	150 mg	150 mg/ 420 mg	150 mg/ 420 mg	60 mg/ 150 mg/ 420 mg
Dosierung absolut	Die rekonstituierte Infusionslösung der o. a. Substanzen enthält 21 mg/ml Trastuzumab.						
Trastuzumab s. c.							
	Herceptin®						
Packungsgrößen Injektions-Lsg.	600 mg						

Standarddosierung

Der HER2-Test des Mammakarzinoms ist obligatorisch vor Beginn der Therapie durchzuführen. Die subkutane Darreichungsform von Trastuzumab ist nicht zur intravenösen Verabreichung vorgesehen und sollte nur als subkutane Injektion angewendet werden.

Dosierung der intravenösen Therapie

- **3-wöchentliche Anwendung:** Die empfohlene Initialdosis beträgt 8 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 90 min. 3 Wochen nach der Initialdosis folgt die Erhaltungstherapie, welche in 3-wöchentlichen Intervallen verabreicht wird und 6 mg/kg Körpergewicht beträgt. Die Verabreichungsdauer der Erhaltungsdosis beträgt 30 min.
- **Wöchentliche Anwendung:** Bei der wöchentlichen Anwendung beträgt die Initialdosis 4 mg/kg über einen Zeitraum von 90 min (Loading Dose), gefolgt von 2 mg/kg über einen Zeitraum von 30 min jede Woche.

Dosierung der subkutanen Therapie

Die empfohlene Dosis für die subkutane Darreichungsform von Trastuzumab beträgt 600 mg unter die Oberschenkelhaut alle 3 Wochen über einen Zeitraum von 2–5 min unabhängig vom Körpergewicht der Patientin. Es wird keine erhöhte Initialdosis benötigt.

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Herzerkrankungen	Blutdruck erniedrigt, Blutdruck erhöht, Herzschläge unregelmäßig, Palpitationen, Auswurfraction vermindert	Herzinsuffizienz (kongestiv), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Kardiomyopathie	Perikarderguss	-
Allgemeine Erkrankungen	Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, grippeähnliche Symptome, infusionsbedingte Reaktion, Schmerzen, Fieber	Ödeme	-	-
Erkrankungen des Immunsystems	-	Überempfindlichkeit	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythem, Hautausschlag	Trockene Haut, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus, Onychoklasie, Dermatitis	Urtikaria	-

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

Grundsätzlich ist das Sicherheitsprofil der intravenösen und der subkutanen Darreichungsform von Trastuzumab vergleichbar.

2.1 Kardiale Dysfunktion/kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II–IV)

Die kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II–IV) bzw. eine asymptomatische kardiale Dysfunktion ist eine relevante Nebenwirkung, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab gebracht wird. Patientinnen können Symptome einer kardialen Dysfunktion (Dyspnoe, Orthopnoe, verstärkter Husten, Lungenödem, S3-Galopprrhythmus oder verringerte ventrikuläre Auswurfraction) entwickeln, wobei die Symptome auch länger nach Beendigung der Therapie auftreten können.

Vor dem Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab sollte eine Prüfung der Herzfunktion einschließlich Anamnese und körperlicher Untersuchung sowie eines Elektrokardiogramms (EKG), Echokardiogramms und/oder Multigated-Acquisition-(MUGA)-Scans bzw. einer Magnetresonanztomografie des Herzens durchgeführt werden. Als Hauptparameter der kardiologischen Überwachung gilt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF). Diese soll vor Beginn der Therapie mindestens 50 % betragen. Bei Patientinnen mit der Anamnese eines Myokardinfarktes (MI), einer medizinisch behandlungsbedürftigen Angina pectoris, einer abgelaufenen oder bestehenden kardialen Insuffizienz (NYHA-Klasse II–IV), einer LVEF < 50 %, einer anderen Kardiomyopathie, einer behandlungsbedürftigen kardialen Arrhythmie, einer klinisch signifikanten Herzklappenerkrankung, einer schlecht kontrollierten Hypertonie oder hämodynamisch relevantem Perikarderguss wird die Behandlung mit Trastuzumab nicht empfohlen.

Im Laufe der Therapie sollten kardiologische Untersuchungen, die zu Beginn der Behandlung durchgeführt wurden, alle 3 Monate wiederholt werden.

Wenn im Laufe der Therapie mit Trastuzumab die LVEF um ≥ 10 Prozentpunkte unter den Ausgangswert *und* unter 50 % absinkt, sollte die Behandlung ausgesetzt und innerhalb von etwa 3 Wochen eine erneute LVEF-Messung durchgeführt werden.

Wenn sich die LVEF nicht verbessert, weiter absinkt oder sich eine symptomatische kardiale Herzinsuffizienz entwickelt, sollte das Absetzen von Trastuzumab ernsthaft erwogen werden, es sei denn, dass man annimmt, dass der Nutzen für die einzelne Patientin das Risiko überwiegt. Ebenso sollte bei Auftreten eines andauernden Abfalls der linksventrikulären Herzfunktion bei asymptomatischen Patientinnen die Behandlung beendet werden. Eine symptomatische Herzinsuffizienz sollte mit geeigneten Standardmedikamenten für kardiale Insuffizienz behandelt werden (ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptor-Blocker in Kombination mit einem Betablocker).

Das höchste Risiko, eine kardiale Dysfunktion zu entwickeln, besteht bei Patientinnen, die Trastuzumab zusammen mit Anthrazyklin/Cyclophosphamid erhielten.

2.2 Allgemeinsymptome

Sie treten meist im Rahmen der Erstapplikation auf und sind mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Fatigue, Gliederschmerzen, Muskelschmerzen assoziiert. Symptomlindernd wirken Paracetamol, Metamizol und Ibuprofen.

2.3 Infusionsreaktionen, allergieähnliche Reaktionen und Überempfindlichkeit

Die Mehrheit der infusionsbedingten Reaktionen verläuft mild bis moderat und tritt während der ersten 3 Infusionen auf. Schwerwiegende Verläufe (Dyspnoe, Hypotonie, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Hypertonie, Bronchospasmus, supraventrikuläre Tachyarrhythmie, reduzierte Sauerstoffsättigung, Anaphylaxie, Atemnot, Urtikaria und Angioödem) treten selten auf. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen tritt während oder innerhalb der ersten 2–3 Stunden nach Beginn der ersten Infusion auf. Bei Auftreten einer infusionsbedingten Reaktion auf Trastuzumab sollte die Infusion abgebrochen werden und die Patientin bis zum Abklingen aller beobachteten Symptome überwacht werden. Diese Symptome können mit Kortikosteroiden, einem Antihistaminikum und Analgetika/Antipyretika (Paracetamol) behandelt werden. Bei Bedarf Gabe von Sauerstoff. Da das Auftreten der Symptome auch nach mehr als 6 Stunden nach Beginn der Trastuzumab-Gabe möglich ist, sollten Patientinnen diesbezüglich aufgeklärt werden.

2.4 Pulmonale Ereignisse

Schwerwiegende pulmonale Ereignisse wie interstitielle Lungenerkrankung einschließlich Lungeninfiltraten, akuten Atemnotsyndroms, Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Atemnot, akuten Lungenödems und respiratorischer Insuffizienz sind sehr selten. Die Anwendung von Kortikosteroiden, Antihistaminika, Beta-Agonisten, Analgetika/Antipyretika und Sauerstoff ist in diesen Fällen indiziert.

2.5 Immunogenität

Im Rahmen der intravenösen Langzeittherapie (mehr als 70 Monate) mit Trastuzumab ist die Bildung von Antikörpern gegen Trastuzumab beschrieben worden. Das Vorliegen von Antikörpern gegen Trastuzumab ist allerdings ohne klinische Relevanz.

3. Monitoring

Vor Therapiebeginn mit Trastuzumab muss eine Prüfung der Herzfunktion einschließlich Anamnese und körperlicher Untersuchung sowie eines Elektrokardiogramms (EKG), Echokardiogramms und/oder Multigated-Acquisition-(MUGA)-Scans bzw. einer Magnetresonanztomografie des Herzens durchgeführt werden. Als Hauptparameter der kardiologischen Überwachung gilt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF). Diese soll vor Beginn der Therapie mindestens 50 % betragen. Kardiologische Untersuchungen, die zu Beginn der Behandlung durchgeführt wurden, sollten während der Therapie alle 3 Monate wiederholt werden.

4. Dosisanpassungen

Sollte die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) um ≥ 10 Prozentpunkte unter den Ausgangswert *und* unter 50 % absinken, muss die Behandlung ausgesetzt und innerhalb von etwa 3 Wochen eine erneute LVEF-Messung durchgeführt werden. Wenn sich die LVEF nicht verbessert, weiter absinkt oder sich eine symptomatische kongestive Herzinsuffizienz entwickelt, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Trastuzumab ernsthaft erwogen werden.

Wenn eine Dosis von Trastuzumab *um eine Woche oder weniger* versäumt wurde, sollte die übliche Erhaltungsdosis (wöchentliche Anwendung: 2 mg/kg; 3-wöchentliche Anwendung: 6 mg/kg) so bald wie möglich verabreicht werden.

Wenn eine Dosis von Trastuzumab *um mehr als eine Woche* versäumt wurde, sollte so bald wie möglich eine weitere Initialdosis von Trastuzumab über 90 min verabreicht werden (bei wöchentlicher Anwendung: 4 mg/kg; bei 3-wöchentlicher Anwendung: 8 mg/kg).

5. Interaktionen

Klinisch signifikante Wechselwirkungen zwischen Trastuzumab und den in klinischen Studien gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln wurden nicht beobachtet, jedoch besteht ein erhöhtes Risiko einer kardialen Dysfunktion bei Patientinnen, die nach Absetzen von Trastuzumab Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin) erhalten. Aus diesem Grund sollten im adjuvanten Behandlungssetting Trastuzumab und Anthrazykline nicht gleichzeitig in Kombination verabreicht werden und eine Anthrazyklin-Therapie innerhalb von 7 Monaten nach dem Absetzen von Trastuzumab vermieden werden.

Literatur:

- Agunbiade T.A. et al.: Heart Failure in Relation to Tumor-Targeted Therapies and Immunotherapies. *Methodist Debaque Cardiovasc* 2019; 15 (4): 250–257; doi: 10.14797/mdcj-15-4-250
- Caron J. et al.: Cardiac Toxicity from Breast Cancer Treatment: Can We Avoid This? *Curr Oncol Rep* 2018; 20 (8): 61; doi: 10.1007/s11912-018-0710-1
- Fachinformation Herceptin[®], 11/2021
- Frankel C. et al.: Development and clinical overview of trastuzumab (herceptin). *Semin Oncol Nurs* 2000; 16 (4 Suppl. 1): 13–7
- Gyawali B. et al.: Duration of adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer: Overall and disease free survival results from meta-analyses of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2017; 60: 18–23; doi: 10.1016/j.ctrv.2017.08.001. Epub 2017 Aug 19
- Kroeze S.G. et al.: Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017; 53: 25–37; doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.013. Epub 2016 Dec 19
- Menna P. et al.: Cardiotoxicity of Targeted Cancer Drugs: Concerns, „The Cart Before the Horse“, and Lessons from Trastuzumab. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21 (5): 33; doi: 10.1007/s11886-019-1121-0
- Petru, Fink, Köchli, Loibl: *Praxisbuch gynäkologische Onkologie*, Springer Verlag, 5. Auflage, 2019
- Sparano J.A. et al.: Cardiac toxicity of trastuzumab (Herceptin): implications for the design of adjuvant trials. *Semin Oncol* 2001; 28 (1 Suppl. 3): 20–7

Weitere Literatur bei den Autor:innen

Pertuzumab

Autor:innen: Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner, Edgar Petru

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Eine Reduktion der linksventrikulären Dysfunktion (LVD)** ist die wichtigste mögliche, wenn auch eine seltene Nebenwirkung. Die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) muss vor dem Behandlungsbeginn mit Pertuzumab und während der Behandlung mit Pertuzumab alle 3 Monate untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt. Pertuzumab und Trastuzumab sind bei Symptomen einer kongestiven Herzinsuffizienz für mindestens 3 Wochen zu pausieren. Pertuzumab sollte bei symptomatischer Herzinsuffizienz abgesetzt werden.
- **Infusionsreaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie:** Pertuzumab wurde selten mit Infusionsreaktionen einschließlich Ereignissen mit u. U. tödlichem Ausgang in Verbindung gebracht. Eine engmaschige Überwachung der Patientinnen wird während und bis zu 60 Minuten nach Verabreichung der ersten Infusionen. Bei leichteren Infusionsreaktionen ist neben supportiver Therapie (Kortikoide, Antihistaminika) v. a. die Möglichkeit einer Verlangsamung der Infusion zu erwägen.
- **Diarrhö** ist häufig, meist aber gering- bis mittelgradig. Sie tritt am häufigsten während einer gleichzeitigen Therapie mit Taxanen und v. a. nach Docetaxel auf. Eine Diarrhö sollte mit Loperamid, Flüssigkeit und Elektrolytersatz behandelt werden.
- **Hautausschläge** sind meist vom Schweregrad 1 oder 2. Kortikosteroidsalben sind bei diesen Exanthenen wirksam.

EINLEITUNG

Indikation

Pertuzumab wird in Kombination mit Trastuzumab bei HER2-positivem Mammakarzinom verabreicht.

Frühes Mammakarzinom:

- *Neoadjuvant:* Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.
- *Adjuvant:* Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Metastasiertes Mammakarzinom:

Pertuzumab/Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel. Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Wirkmechanismus

Pertuzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper. Er bindet spezifisch an die extrazelluläre Dimerisierungsdomäne (Subdomäne II) des menschlichen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptorproteins 2 (HER2). Dabei hemmt er die ligandenabhängige Heterodimerisierung von HER2 mit anderen Rezeptoren der HER-Rezeptorfamilie, einschließlich EGFR, HER3 und HER4.

Die intrazelluläre Signalübertragung über zwei wesentliche Signalwege, den der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAP) einerseits und den der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) andererseits, wird dadurch gehemmt. Dies führt zum zellulären Wachstumsstopp bzw. zur Apoptose. Darüber hinaus ist Pertuzumab ein Mediator für antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC).

Während Pertuzumab allein die Proliferation menschlicher Tumorzellen hemmte, erhöhte die Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab die antitumorale Aktivität in HER2-überexprimierenden Heterotransplantatmodellen signifikant.

Rezeptverschreibung

	Pertuzumab
Handelsname	Perjeta®
	420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Standarddosierung

Die empfohlene Initialdosis von Pertuzumab beträgt 840 mg, verabreicht als 60-minütige intravenöse Infusion, gefolgt von Erhaltungsdosen zu 420 mg verabreicht als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion im Abstand von ca. 3 Wochen. Empfohlen wird eine Beobachtungszeit von 30–60 Minuten nach Abschluss jeder Infusion.

Pertuzumab und Trastuzumab sind nacheinander in beliebiger Reihenfolge zu verabreichen und nicht im gleichen Infusionsbeutel zu mischen.

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Herzerkrankungen	-	Linksventrikuläre Dysfunktion	Kongestive Herzinsuffizienz	-
Erkrankungen des Immunsystems	Infusionsreaktion	Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion	Zytokin-Freisetzungssyndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Abdominalschmerz	-	-	-
Augenerkrankungen	Verstärkte Tränensekretion	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten, Epistaxis, Dyspnoe	-	Interstitielle Lungenerkrankung, Pleuraerguss	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Pruritus, trockene Haut	-	-	-
Allgemeine Beschwerden	Pyrexie	Schüttelfrost	-	-

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD) und kongestive Herzinsuffizienz

Eine linksventrikuläre Dysfunktion (LVD) ist bei Pertuzumab möglich. Die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) muss vor dem Behandlungsbeginn mit Pertuzumab und während der Behandlung mit Pertuzumab in regelmäßigen Abständen alle 3 Monate untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie im Normalbereich liegt.

Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs: Patientinnen sollen vor Behandlung eine linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) von $\geq 50\%$ aufweisen.

Pertuzumab und Trastuzumab sind in folgenden Situationen für mindestens 3 Wochen abzusetzen:

- Absinken der LVEF auf unter 40%
- Rückgang der LVEF auf weniger als 50% verbunden mit einem Absinken von ≥ 10 Prozentpunkten unter die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn.

Die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf $\geq 50\%$ gestiegen ist oder eine Differenz von < 10 Prozentpunkten unter den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn vorliegt.

2.2 Infusionsreaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

Pertuzumab wurde mit Infusionsreaktionen einschließlich Ereignissen mit u. U. tödlichem Ausgang in Verbindung gebracht. Eine engmaschige Überwachung der Patientin wird während und bis zu 60 min nach Verabreichung der ersten Infusion bzw. während und bis zu 30–60 min nach jeder darauffolgenden Infusion von Pertuzumab empfohlen. Wenn eine bedeutende Infusionsreaktion auftritt, sollte die Infusion verlangsamt oder unterbrochen werden. Bei Patientinnen mit schweren Infusionsreaktionen ist meist ein dauerhafter Abbruch der Behandlung notwendig.

Die Infusion sollte sofort und dauerhaft abgebrochen werden, wenn die Patientin eine schwere Reaktion Grad 4 gemäß NCI-CTCAE-Kriterien (Anaphylaxie), einen Bronchospasmus oder ein akutes respiratorisches Distresssyndrom entwickelt.

2.3 Diarrhö

Pertuzumab kann schwere Diarrhö hervorrufen, vor allem bei älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre). Sie tritt am häufigsten während einer gleichzeitigen Therapie mit Docetaxel auf. Eine frühe Intervention mit Loperamid, Flüssigkeit und Elektrolytersatz ist, insbesondere bei älteren Patientinnen und im Falle von schwerer oder länger andauernder Diarrhö, in Erwägung zu ziehen. Evtl. ist eine Dosisreduktion zu erwägen.

2.4 Hautausschlag

Die Mehrzahl der Hautausschläge ist vom Schweregrad 1 oder 2. Ausschläge sprechen auf eine Standardbehandlung wie z. B. mit lokalen Kortikosteroiden meist gut an.

3. Monitoring

Im Rahmen der Therapie mit Pertuzumab soll die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) vor dem Behandlungsbeginn und während der Behandlung in 3-monatlichen Abständen untersucht werden.

4. Dosisanpassungen

Eine Dosisreduktion von Pertuzumab wird nicht empfohlen. In Einzelfällen kann eine Dosisreduktion um 10–15 % eine relevante Besserung des Durchfalls bewirken.

Wenn die Behandlung mit Trastuzumab abgebrochen wird, sollte auch die Behandlung mit Pertuzumab beendet werden.

Empfehlungen bezüglich verspäteter oder versäumter Pertuzumab-Dosen (*laut Fachinformation*):

< 6 Wochen	≥ 6 Wochen
Die 420-mg-Dosis Pertuzumab ist so bald wie möglich zu verabreichen. Nicht bis zur nächsten geplanten Dosis warten. Anschließend zum ursprünglich geplanten Schema zurückkehren.	Die 840-mg-Initialdosis Pertuzumab ist als 60-minütige Infusion erneut zu verabreichen. Die Folgetherapien beginnend nach 3 Wochen werden wieder mit 420 mg i. v. durchgeführt.

5. Interaktionen

Keine relevanten Interaktionen.

Literatur:

- Baselga J. et al.: CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2010; 10 (6): 489-91; doi: 10.3816/CBC.2010.n.065
- Cortes J. et al.: Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. Ann Oncol 2013; 24 (10): 2630-5; doi: 10.1093/annonc/mdt274. Epub 2013 Jul 17
- Fachinformation Perjeta®, 12/2021
- Gianni L. et al.: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13 (1): 25-32; doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6
- Schneeweiss A. et al.: Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013; 24 (9): 2278-84; doi: 10.1093/annonc/mdt182. Epub 2013 May 22
- Spring L. et al.: Effectiveness and tolerability of neoadjuvant pertuzumab-containing regimens for HER2-positive localized breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2018 Dec; 172 (3): 733-740; doi: 10.1007/s10549-018-4959-8. Epub 2018 Sep 15
- Swain S.M. et al.: Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Oncologist 2013; 18 (3): 257-64; doi: 10.1634/theoncologist.2012-0448. Epub 2013 Mar 8
- Swain S.M. et al.: Safety profile of Pertuzumab with Trastuzumab and Docetaxel in patients from Asia with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: results from the phase III trial CLEOPATRA. Oncologist 2014; 19 (7): 693-701; doi: 10.1634/theoncologist.2014-0033. Epub 2014 May 28
- Von Minckwitz G. et al.: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2017; 377 (2): 122-131; doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5

Weitere Literatur bei den Autor:innen

Trastuzumab + Pertuzumab s. c. als Kombinationspräparat

Autor:innen: Anna Sophia Benezeder, Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner, Edgar Petru

Shortcut: Nebenwirkungen

- Das Sicherheitsprofil von Phesgo® (Trastuzumab + Pertuzumab s. c.) entspricht insgesamt dem von intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab. Reaktionen an der Injektionsstelle traten als zusätzliche Nebenwirkung auf.
- **Die häufigsten Nebenwirkungen** waren Diarrhö, Übelkeit, Anämie, Asthenie und Arthralgie.
- **Eine Reduktion der linksventrikulären Dysfunktion (LVD)** wurde beobachtet, insbesondere bei Patientinnen mit anthrazyklinbasierter Chemotherapie. Die LVEF soll vor und während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.
- **Injektionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie**, einschließlich Ereignisse mit tödlichem Ausgang, sind aufgetreten. Die Patientinnen sollen in der Beobachtungszeit engmaschig überwacht werden. Falls injektionsbedingte, systemische Reaktionen auftreten, soll die Injektion verlangsamt oder unterbrochen werden. Eine symptomatische Behandlung ist indiziert.
- **Diarrhö:** Ältere Patientinnen (≥ 65 Jahre) haben ein erhöhtes Risiko. Komplikationen sollen frühzeitig mit Flüssigkeitssubstitution, Loperamid und ggf. mit Infusionen behandelt werden.
- **Schwerwiegende pulmonale Ereignisse** sind sehr selten im Sinne einer interstitiellen Pneumonitis. Meist ist eine Kortikoidtherapie notwendig und auch das Absetzen von Trastuzumab und Pertuzumab.

EINLEITUNG

Indikation

Brustkrebs im Frühstadium:

- *Neoadjuvant:* Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.
- *Adjuvant:* Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Metastasierter Brustkrebs: Trastuzumab + Pertuzumab s. c. in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie erhalten haben.

Wirkmechanismus

Phesgo® enthält Pertuzumab und Trastuzumab, rekombinante humanisierte monoklonale IgG₁-Antikörper, die sich gezielt gegen HER2 richten, und Vorhyaluronidase alfa, ein Enzym, das bei subkutaner Anwendung zur Erhöhung der Dispersion und Resorption von coformulierten Substanzen verwendet wird. Die Serumkonzentration nach 7 Zyklen des Kombinationspräparats Phesgo® zur subkutanen Anwendung war jener bei intravenös verabreichtem Pertuzumab und Trastuzumab nicht unterlegen.

Die Antikörper binden an unterschiedliche HER2-Subdomänen, ohne miteinander zu konkurrieren, und verfügen über komplementäre Mechanismen zur Unterbrechung der HER2-Signalübertragung. Darüber hinaus vermitteln beide Substanzen eine antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität, vorzugsweise auf HER2-überexprimierende Tumorzellen.

Rezeptverschreibung

	Trastuzumab + Pertuzumab s. c.
Handelsname	Phesgo® Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (Applikationsstelle: Oberschenkel)
Qualitative und quantitative Zusammensetzung	<ul style="list-style-type: none">• Phesgo® 600 mg/600 mg Injektionslösung: Eine Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 600 mg Pertuzumab und 600 mg Trastuzumab.• Phesgo® 1.200 mg/600 mg Injektionslösung: Eine Durchstechflasche mit 15 ml Lösung enthält 1.200 mg Pertuzumab und 600 mg Trastuzumab.

Standarddosierung

	Dosierung	Dauer der subkutanen Injektion	Beobachtungszeit
Initialdosis	1.200 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab	8 Minuten	30 Minuten
Erhaltungsdosis (alle 3 Wochen)	600 mg Pertuzumab/600 mg Trastuzumab	5 Minuten	15 Minuten

Bei Patientinnen, die ein Taxan erhalten, ist Phesgo® vor dem Taxan zu verabreichen.

Bei Patientinnen, die eine anthrazyklinbasierte Therapie erhalten, ist Phesgo® nach Abschluss der vollständigen Anthrazyklintherapie zu verabreichen.

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

Systemorganklasse		Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Infusionsbedingte Reaktion	+++
	Überempfindlichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit	++
	Anaphylaktische Reaktion	+
	Zytokin-Freisetzungssyndrom	selten
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Dysgeusie	+++
Augenerkrankungen	Verstärkte Tränensekretion	+++
Herzkrankungen	Linksventrikuläre Dysfunktion Kongestive Herzinsuffizienz	++ +
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten, Dyspnoe Interstitielle Lungenerkrankung, Pleuraerguss	+++ +
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Dyspepsie, Abdominalschmerzen	+++
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Nagelveränderungen, Pruritus, trockene Haut	+++
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Arthralgie, Schmerzen der Extremitäten	+++
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem, Pyrexie, Fatigue, Asthenie, Reaktion an der Injektionsstelle	+++
	Schüttelfrost, Schmerzen	++

+++ = sehr häufig ($\geq 1/10$), ++ = häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), + = gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

Das Sicherheitsprofil von Phesgo® entspricht insgesamt jenem von intravenös verabreichtem Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab. Reaktionen an der Injektionsstelle traten als zusätzliche Nebenwirkung auf. Die **häufigsten Nebenwirkungen** waren Diarrhö, Übelkeit, Anämie, Asthenie und Arthralgie.

2.1 Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD) inklusive kongestiver Herzinsuffizienz

Eine linksventrikuläre Dysfunktion (LVD) inklusive kongestiver Herzinsuffizienz wurde beobachtet. Die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) muss vor dem Behandlungsbeginn und während der Behandlung in Abständen von 3 Monaten untersucht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Phesgo® und Anthrazyklinen sowie bei vorhergegangener Strahlentherapie des Brustraums besteht ein höheres Risiko kardialer Toxizität.

- **Patientinnen sollen vor Behandlung** eine linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) von ≥ 50 % aufweisen. Phesgo® ist bei Absinken der LVEF auf < 40 % oder einer LVEF von 40–45 % verbunden mit einem Absinken von ≥ 10 Prozentpunkten unter den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn für min. 3 Wochen abzusetzen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF wieder auf > 45 % gestiegen ist oder auf 40–45 % verbunden mit einer Differenz von < 10 Prozentpunkten unter die Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn angestiegen ist.

Bessert sich die LVEF nachfolgend nicht, ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung indiziert.

2.2 Injektionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie

Injektionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen/Anaphylaxie können auftreten. Die Patientinnen sollen in der Beobachtungszeit (30 min nach Initialdosis, 15 min nach Erhaltungsdosis) engmaschig überwacht werden. Falls injektionsbedingte, systemische Reaktionen wie z. B. Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen auftreten, soll die Injektion verlangsamt oder unterbrochen werden und eine symptomatische Therapie vor allem mit Metamizol und/oder Paracetamol erfolgen. Bei Patientinnen mit schweren injektionsbedingten Reaktionen sollte ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erfolgen.

2.3 Neutropenie/febrile Neutropenie und Diarrhö

Neutropenie/febrile Neutropenie und Diarrhö wurden insbesondere bei Patientinnen, die gleichzeitig mit Phesgo® und Taxanen behandelt wurden, beobachtet. Vor allem während der ersten 3 Zyklen der Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für eine febrile Neutropenie, die mit einer höheren Inzidenz von Mukositis und Diarrhö assoziiert ist. Vor allem ältere Patientinnen (≥ 65 Jahre) haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diarrhö.

2.4 Schwerwiegende pulmonale Ereignisse

Schwerwiegende pulmonale Ereignisse sind bei Behandlung mit Phesgo® möglich. Oft verlaufen diese im Sinne einer interstitiellen Lungenerkrankung, einschließlich Lungeninfiltraten, akutem respiratorischem Distresssyndrom, Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Atemnot, akutem Lungenödem und respiratorischer Insuffizienz.

2.5 Hautausschläge

Hautausschläge wurden bei Behandlung mit Phesgo® beobachtet. Die Mehrzahl der Ereignisse von Hautausschlag war vom Grad 1 oder 2.

2.6 Immunogenität

Es besteht das Potenzial für eine Immunreaktion auf Pertuzumab und Trastuzumab. Die klinische Relevanz der Entwicklung von Anti-Pertuzumab-, Anti-Trastuzumab- oder Anti-Vorhyaluronidase-alfa-Antikörpern nach der Behandlung mit Phesgo® ist bislang gering bis fehlend.

3. Monitoring

3-monatliche LVEF-Kontrollen vor und während der Behandlung werden empfohlen.

4. Dosisanpassungen

Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Auch bei ≥ 65-Jährigen und bei leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung soll keine Dosisanpassung erfolgen.

5. Interaktionen

Es sind keine relevanten Interaktionen bekannt.

Literatur:

- Fachinformation Phesgo®, 11/2021
- Kirschbrown W.P. et al.: Development of a Subcutaneous Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab: Results From the Phase Ib Dose-Finding Study. *Journal of Clinical Pharmacology* 2019; 59 (5): 702-716. doi:10.1002/jcph.1362
- Tan A.R. et al.: Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study [published correction appears in *Lancet Oncol* 2021 Feb; 22 (2): e42]. *Lancet Oncol* 2021; 22 (1): 85-97. doi:10.1016/S1470-2045(20)30536-2

Weitere Literatur bei den Autor:innen

Trastuzumab–Emtansin

Autorin: Birgit Volgger

Shortcut: Nebenwirkungen

- Trastuzumab–Emtansin stellt insgesamt eine **gut verträgliche Therapie** bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom dar.
- Die insgesamt **seltene schweren Nebenwirkungen** umfassen Thrombozytopenie, Blutungen, Pyrexie, Dyspnoe, Muskel- und Skelettschmerzen, Abdominalschmerzen und Erbrechen.

EINLEITUNG

Indikation

HER2-Rezeptor-positives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, inoperables Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach adjuvanter Therapie. Anwendung als adjuvante Therapie bei frühem Mammakarzinom bei invasivem Tumorrest in Brust oder Lymphknoten nach neoadjuvanter taxanbasierter und HER2-gerichteter Therapie.

Schwangerschaft und Stillzeit: Es wird von einer Verabreichung von Trastuzumab in der Schwangerschaft abgeraten (Oligohydramnion, fakultativ tödliche fetale pulmonale Hypoplasie). Tierexperimente mit Maytansin (chemisch verwandter Wirkstoff von Emtansin) lassen einen teratogenen und potenziell embryotoxischen Effekt von Emtansin vermuten. Eine suffiziente Kontrazeption wird prämenopausalen Patientinnen während der Therapiephase dringend angeraten, Stillen ist ab 7 Monate nach Therapieende möglich.

Wirkmechanismus

Selektive Wirkung auf HER2neu überexprimierende Tumorzellen über eine Verbindung von *Trastuzumab*, als humanisiertem Anti-HER2-IgG₁-Antikörper, mit *DM1* (einem Mikrotubuli-Hemmer, als Komplex mit MCC-DM1 als „Emtansin“ bezeichnet). Es kommt zu einer Abtrennung der extrazellulären Komponente des HER2-Rezeptors und damit zu einer antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität durch Trastuzumab und Zellarrest in der G₂/M-Zellphase durch DM1 sowie zur Zellapoptose.

Rezeptverschreibung

	Trastuzumab-Emtansin
Handelsname	Kadcyla®
	100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Zyklusdauer	Anmerkungen
Trastuzumab-Emtansin 3,6 mg/kg KG	i. v. Infusion alle 3 Wochen	21 Tage	Verabreichung i. v. über 90 min bzw. bei guter Verträglichkeit 30 min ab Zyklus 2

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

(laut Fachinformation, September 2018)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Anämie	Neutropenie, Leukozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Arzneimittelüberempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie		
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie, Kopfschmerzen	Schwindel, Dysgeusie, Gedächtnisstörungen	
Augenerkrankungen		trockenes Auge, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion	
Herzerkrankungen		linksventrikuläre Dysfunktion	
Gefäßerkrankungen	Blutung	Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis, Husten, Dyspnoe		Pneumonitis (ILD)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerzen	Dyspepsie, Zahnfleischbluten	
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatotoxizität, Leberversagen, noduläre regenerative Hyperplasie, Pfortaderhochdruck

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Pruritus, Alopezie, Nagelstörungen, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Myalgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue, Fieber, Asthenie, Schüttelfrost	Peripheres Ödem	Extravasation an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Erhöhte Transaminasen	Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	
Weitere mögliche Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktionen	

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Thrombozytopenie

Nadir ca. Tag 8, meist Grad 1 oder 2 ($\geq 50.000/\mu\text{l}$). Allermeist Erholung bis zum neuerlichen Zyklusbeginn auf Grad 0-1 ($\leq 75.000/\mu\text{l}$) und damit ohne Indikation zur Dosisreduktion. Häufigkeit einer Thrombozytopenie \geq Grad 3 bei ca. 8,7 % (cave: Dosisreduktion lt. Schema s. u.).

2.2 Blutung

Auftreten sowohl bei Patientinnen mit Thrombozytopenie als auch Antikoagulationstherapie, aber auch bei Patientinnen ohne vorhergehende Risikokonstellation. Bei bestehendem Risiko ist eine engmaschige Kontrolle anzuraten. Das Risiko für schwere Blutungsereignisse (\geq Grad 3) lag in allen Studien bei ca. 2,2 %.

2.3 AST/ALT-Erhöhung

Häufigkeit einer Grad-3- oder Grad-4-Erhöhung der Transaminasen wird mit 4,2 % bzw. 2,7 % angegeben. Die Transaminasenerhöhung steht nicht in Zusammenhang mit der Gesamtexposition von Trastuzumab-Emtansin. Allermeist kann die Therapie nach Dosisreduktion lt. Schema (s. u.) weiter verabreicht werden.

2.4 Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)

Eine linksventrikuläre Dysfunktion wurde bei 2,2 % der Patientinnen beobachtet, wobei eine Grad-3- oder Grad-4-Dysfunktion bei 0,4 % beschrieben wurde. Bei einer Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction ≤ 45 % wird ein zusätzliches kardiales Monitoring der LVEF und gegebenenfalls eine Dosisreduktion angeraten.

2.5 Infusionsbedingte Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktion

Die Symptomatik dieser Reaktionen kann Giemen, Dyspnoe, Hitzegefühl, Tachkardie, Hypotonie, Fieber, Bronchospasmus und Schüttelfrost umfassen. Höhergradige Reaktionen waren jeweils sehr selten. Eine Anpassung der Dosierung kann im Einzelfall nötig sein.

2.6 Paravasat

Die Symptome bei Extravasation waren üblicherweise leicht bis moderat und umfassen Erythem, Druckempfindlichkeit, Hautreizung, Schwellung oder Schmerzen. Eine Empfehlung zu einer spezifischen Therapie besteht nicht.

3. Monitoring

Empfohlen werden eine Echokardiografie oder ein MUGA-Scan (Multigated Acquisition Scan) vor Beginn einer Therapie und bei stabilem Befund alle 3 Monate während einer laufenden Behandlung.

Bei linksventrikulärer Dysfunktion sollte eine Verschiebung oder das Absetzen der Behandlung erfolgen (wie unter Punkt 4.4 beschrieben).

Eine Kontrolle von Blutbild und Leberfunktionsparametern vor jeder Behandlung ist anzuraten.

4. Dosisanpassungen

Schema zur Dosisanpassung:

Plan zur Dosisreduktion (Initialdosis ist 3,6 mg/kg)	Zu verabreichende Dosis
Erste Dosisreduktion	3 mg/kg KG
Zweite Dosisreduktion	2,4 mg/kg KG
Notwendigkeit einer weiteren Dosisreduktion	Behandlung absetzen

4.1 Richtlinien zur Dosisanpassung bei erhöhten Transaminasen (AST/ALT)

Grad 2 (> 2,5 bis ≤ 5 x ONG)	Grad 3 (> 5 bis ≤ 20 x ONG)	Grad 4 (> 20 x ONG)
Keine Dosisanpassung erforderlich	Trastuzumab-Emtansin nicht verabreichen, bis AST/ALT wieder Grad ≤ 2 (> 2,5 bis < 5 x ONG) erreicht hat, danach Dosis reduzieren (siehe oben: „Schema zur Dosisanpassung“)	Trastuzumab-Emtansin absetzen

*Graduierung nach CTCAE v5.0
ALT = Alanintransaminase; AST = Aspartattransaminase; ONG = obere Normgrenze*

4.2 Richtlinien zur Dosisanpassung bei Hyperbilirubinämie

Grad 2 (> 1,5 bis ≤ 3 x ONG)	Grad 3 (> 3 bis ≤ 10 x ONG)	Grad 4 (> 10 x ONG)
Trastuzumab-Emtansin nicht verabreichen, bis Gesamtbilirubin wieder Grad ≤ 1 (> ONG bis 1,5 x ONG) erreicht hat; keine Dosisanpassung erforderlich	Trastuzumab-Emtansin nicht verabreichen, bis Gesamtbilirubin wieder Grad ≤ 1 (> ONG bis 1,5 x ONG) erreicht hat, danach die Dosis reduzieren (siehe oben: „Schema zur Dosisanpassung“)	Trastuzumab-Emtansin absetzen

*Graduierung nach CTCAE v5.0
ONG = obere Normgrenze*

4.3 Richtlinien zur Dosisänderung bei Thrombozytopenie

Grad 3 (Thrombozyten 25.000 bis < 50.000/ μ l)	Grad 4 (Thrombozyten < 25.000/ μ l)
Trastuzumab-Emtansin nicht verabreichen, bis Thrombozytenzahl wieder Grad \leq 1 (d. h. Thrombozyten \geq 75.000/ μ l) erreicht hat; keine Dosisanpassung erforderlich	Trastuzumab-Emtansin nicht verabreichen, bis Thrombozytenzahl wieder Grad \leq 1 (d. h. Thrombozyten \geq 75.000/ μ l) erreicht hat, danach die Dosis reduzieren (siehe oben: „Schema zur Dosisanpassung“)

Graduierung nach CTCAE v5.0

4.4 Dosisänderungen bei reduzierter linksventrikulärer Dysfunktion

LVEF < 40 %	LVEF > 45 %	LVEF 40 % bis \leq 45 % und Abnahme um < 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert	LVEF 40 % bis \leq 45 % und Abnahme um \geq 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert	Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz
<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab-Emtansin nicht verabreichen LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen; wenn LVEF < 40 % bestätigt wird, Trastuzumab-Emtansin absetzen 	Behandlung mit Trastuzumab Emtansin fortsetzen	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit Trastuzumab-Emtansin fortsetzen LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen 	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab-Emtansin nicht verabreichen LVEF-Bestimmung innerhalb von 3 Wochen wiederholen; wenn die LVEF-Reduktion nicht wieder innerhalb von 10 Prozentpunkten unter dem Ausgangswert liegt, Trastuzumab-Emtansin absetzen 	Trastuzumab-Emtansin absetzen

5. Interaktionen

In-vitro-Metabolismusstudien in humanen Lebermikrosomen lassen darauf schließen, dass DM1, ein Bestandteil von Trastuzumab-Emtansin, hauptsächlich über CYP3A4 und in geringem Maße über CYP3A5 verstoffwechselt wird.

Die gleichzeitige Anwendung **starker CYP3A4-Hemmer** (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) mit Trastuzumab-Emtansin sollte aufgrund des Potenzials eines Anstiegs der DM1-Exposition und der Toxizität vermieden werden. Ein alternatives Arzneimittel ohne oder mit minimalem Potenzial einer CYP3A4-Hemmung ist in Erwägung zu ziehen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer unvermeidbar ist, sollte eine Verzögerung der Behandlung mit Trastuzumab-Emtansin in Betracht gezogen werden, bis die starken CYP3A4-Hemmer aus dem Blutkreislauf eliminiert sind (ungefähr 3 Eliminations-Halbwertszeiten der Inhibitoren). Wenn ein starker CYP3A4-Hemmer gleichzeitig verabreicht wird und eine Behandlung mit Trastuzumab-Emtansin nicht auf später verschoben werden kann, sollten die Patientinnen engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Literatur:

- Fachinformation Kadcyca®, 12/2020

Weitere Literatur bei der Autorin

Trastuzumab-Deruxtecan

Autor: Michael Seifert

Shortcut: Nebenwirkungen

- Interstitielle Lungenerkrankung (ILD, Interstitial Lung Disease)/Pneumonitis, (febrile) Neutropenie, Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF).

EINLEITUNG

Indikation

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positiven Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben, angewendet.

Zusätzlich zu HER2-neu+++ positivem Brustkrebs besteht nun auch die Zulassung für erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Wirkmechanismus

Trastuzumab-Deruxtecan ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK), das einen humanisierten monoklonalen Anti-HER2-IgG₁-Antikörper (mAb) in der Form von Trastuzumab enthält, der über eine Tetrapeptid-basierte abspaltbare Verbindung (Linker) kovalent an DXd, ein Exatecan-Derivat und Topoisomerase-I-Inhibitor, gebunden wird.

Der Antikörper wird an die HER2-neu-positive Zelle gebunden, die Substanz inkorporiert und in der Zelle vom Linker freigesetzt. Das Zytostatikum Deruxtecan wird somit erst in der HER2-neu-positiven Zelle freigesetzt. Deruxtecan wirkt dabei als Topoisomerase-1-Hemmer.

Rezeptverschreibung

	Trastuzumab-Deruxtecan
Handelsname	Enhertu®
Packungsgröße (Stückzahl)	100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Standarddosierung

Die empfohlene Dosis Trastuzumab-Deruxtecan beträgt 5,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 21 Tage verabreicht. Initial wird die Infusion über 90 Minuten appliziert und kann bei guter Verträglichkeit in den nachfolgenden Zyklen über 30 Minuten verabreicht werden.

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

Art der Nebenwirkung (alle Grade)	
Übelkeit*	79,9 %
Erschöpfung	60,3 %
Erbrechen*	48,7 %
Alopezie	46,2 %
Obstipation	35,9 %
Verminderter Appetit	34,6 %
Anämie	33,8 %
Neutropenie	32,5 %
Diarrhö	30,8 %
Thrombozytopenie	23,1 %
Husten	21,4 %
Leukopenie	20,5 %
Kopfschmerzen	20,1 %

*Zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen können Antiemetika zur Prophylaxe oder Therapie verschrieben werden.

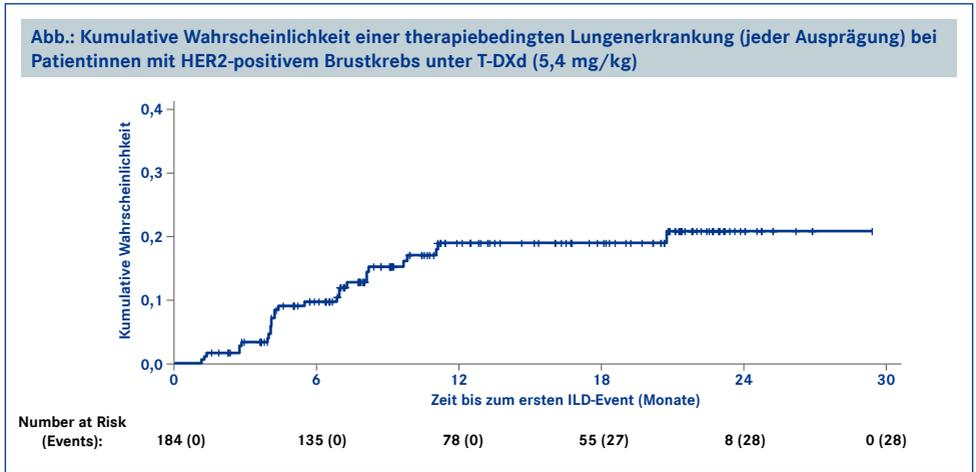
In der Zulassungsstudie (*Modi S. et al., N Engl J Med 2020*) zeigten 99,5 % der Patientinnen zumindest eine Nebenwirkung während der Therapie, 57,1 % hatten eine Nebenwirkung \geq Grad 3, in erster Linie Neutropenie (20,7 %), Anämie (8,7 %), Übelkeit (7,6 %) und Leukopenie (6,5 %), Lymphozytopenie (6,5 %) und Müdigkeit (6,0 %). 3 Patientinnen (1,6 %) wiesen eine febrile Neutropenie auf.

Nebenwirkungen führten bei 65 Patientinnen (35,3 %) zur Unterbrechung der laufenden Therapie und bei 43 Patientinnen (23,4 %) zur Dosismodifikation; 28 Patientinnen (15,2 %) beendeten die Therapie wegen Nebenwirkungen, in erster Linie wegen Pneumonitis (2 Patientinnen) und interstitieller Lungenerkrankung (5 Patientinnen).

Insgesamt wurden interstitielle Lungenerkrankungen bei 25 Frauen berichtet (13,6 %), die zumeist als Grad 1 und 2 auftraten. Lediglich 1 Patientin wies eine interstitielle Lungenerkrankung Grad 3 auf.

Vier Todesfälle (2,2 % der Studienteilnehmerinnen) waren durch interstitielle Lungenerkrankungen bedingt. In der Phase-III-Studie, in der Trastuzumab-Emtansin (T-DM-1) mit Trastuzumab-Deruxtecan verglichen wurde (*Cortes J. et al., Ann Oncol 2021*), konnte bei 257 Patientinnen mit Trastuzumab-Deruxtecan keine interstitielle Lungenerkrankung Grad 4 oder Grad 5 beobachtet werden. Grad 1 wurde bei 2,7, Grad 2 bei 7,0 und Grad 3 bei 0,8 Prozent verzeichnet. Eine Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) wurde unter Trastuzumab-Deruxtecan bei 2,7 % der Patientinnen nachgewiesen (Grad 1: 0,4 %, Grad 2: 2,3 %).

Bei längerer Nachbeobachtung treten weitere interstitielle Lungenerkrankungen selten auf. Der überwiegende Anteil dieser Nebenwirkung wird in den ersten Monaten der Therapie verzeichnet.



2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis: Bei Grad 1 einer interstitiellen Lungenerkrankung und Pneumonitis ist eine Kortikosteroid-Therapie beispielsweise mit $\geq 0,5$ mg/kg KG Prednisolon zu erwägen, bei Grad 2 oder höher muss mit einer Kortikosteroid-Therapie beispielsweise mit $\geq 1,0$ mg/kg KG Prednisolon begonnen werden. Die Therapie sollte mindestens über einen Zeitraum von 14 Tagen durchgeführt werden und der Verlauf klinisch und mittels CT des Thorax überwacht werden.

3. Monitoring

Patienten sind über die möglichen Nebenwirkungen aufzuklären. Insbesondere bei Husten und/oder Kurzatmigkeit sind die Patientinnen aufgefordert, die behandelnden Ärzte umgehend zu informieren. Bei Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis ist eine CT-Untersuchung angezeigt. Der Radiologe ist von der laufenden Therapie zu verständigen.

4. Dosisanpassungen

Dosisreduktionsschema	Anzuwendende Dosis
Initial	5,4 mg/kg KG
1. Dosisreduktion	4,4 mg/kg KG
2. Dosisreduktion	3,2 mg/kg KG
Bedarf für eine weitere Dosisreduktion	Behandlungsabbruch

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD, Interstitial Lung Disease)/ Pneumonitis	Asymptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 1)	Unterbrechung der Trastuzumab-Deruxtecan-Behandlung bis zur Rückbildung zu Grad 0, danach: <ul style="list-style-type: none"> • bei Rückbildung innerhalb von 28 Tagen oder weniger nach dem Datum des erstmaligen Auftretens: Dosis beibehalten • bei Rückbildung innerhalb von mehr als 28 Tagen nach dem Datum des erstmaligen Auftretens: Dosis um eine Stufe reduzieren • sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Kortikosteroid-Behandlung in Erwägung ziehen
	Symptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher)	Trastuzumab-Deruxtecan dauerhaft absetzen. <ul style="list-style-type: none"> • Bei Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis umgehend Trastuzumab-Deruxtecan bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger absetzen, danach Dosis beibehalten und eine Kortikosteroid-Therapie einleiten
Neutropenie	Grad 3 (weniger als $1,0-0,5 \times 10^9/l$)	Trastuzumab-Deruxtecan bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger absetzen, danach Dosis beibehalten
	Grad 4 (weniger als $0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab-Deruxtecan bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger absetzen • Dosis um eine Stufe reduzieren
Febrile Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl von weniger als $1,0 \times 10^9/l$ und Körpertemperatur über $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ oder mehr als eine Stunde andauernder Anstieg der Körpertemperatur auf $38 \text{ }^\circ\text{C}$ oder höher	Trastuzumab-Deruxtecan bis zur Rückbildung absetzen. <ul style="list-style-type: none"> • Dosis um eine Stufe reduzieren
Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	LVEF über 45 % und absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von 10 % bis 20 %	Fortsetzung der Trastuzumab-Deruxtecan-Behandlung
	LVEF 40 % bis 45 % und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt weniger als 10 %	Fortsetzung der Trastuzumab-Deruxtecan-Behandlung. <ul style="list-style-type: none"> • Erneute Kontrolle der LVEF innerhalb von 3 Wochen
	LVEF 40 % bis 45 % und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt 10 % bis 20 %	Trastuzumab-Deruxtecan-Behandlung unterbrechen. <ul style="list-style-type: none"> • Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen: • wenn sich die Abnahme der LVEF nicht auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Trastuzumab-Deruxtecan dauerhaft absetzen • wenn sich die Abnahme der LVEF auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht: Trastuzumab-Deruxtecan-Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	LVEF weniger als 40 % oder die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert ist größer als 20 %	Trastuzumab-Deruxtecان-Behandlung unterbrechen. <ul style="list-style-type: none"> • Erneute Kontrolle der LVEF innerhalb von 3 Wochen: • bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 %: Trastuzumab-Deruxtecان dauerhaft absetzen.
	Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz	Trastuzumab-Deruxtecان dauerhaft absetzen

Besondere Patientengruppen:

- *Ältere Patienten:* Keine Dosisanpassung erforderlich.
- *Eingeschränkte Nierenfunktion:* Bei Kreatinin-Clearance ≥ 30 und < 90 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich.
- *Eingeschränkte Leberfunktion:* Bei Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x obere Normgrenze (ONG) ist unabhängig vom Aspartat-Transaminase-[AST]-Wert keine Dosisanpassung erforderlich.
- *Schwangerschaft und Stillzeit:* Trastuzumab kann zu Oligohydramnion führen. Zusätzlich kann die Substanz als Topoisomerase-Hemmer zu Schäden an Fetus und Embryo führen und ist deswegen in der Schwangerschaft kontraindiziert. Im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Therapie ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Während und mindestens bis 7 Monate nach der Therapie ist eine Empfängnisverhütung indiziert.
Es liegen keine Angaben vor, ob Trastuzumab-Deruxtecان in die Muttermilch übertritt. Sicherheits- halber sollte bis 7 Monate nach der Therapie nicht gestillt werden.

5. Interaktionen

Nicht bekannt.

Literatur:

- Cortes J. et al.: Trastuzumab deruxtecان (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Annals of Oncology* 2021; 32 (Suppl. 5): S1283-S1346
- Fachinformation Enhertu®, 1/2024
- Modi S. et al.: Trastuzumab Deruxtecان in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 610-621

Sacituzumab–Govitecan

Autorin: Verena Wieser

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Die häufigsten Nebenwirkungen** unter Sacituzumab–Govitecan umfassen Diarrhö (64,5 %), Übelkeit (64,2 %), Neutropenie (64,2 %), Fatigue (52,5 %), Alopezie (44,3 %), Anämie (43,2 %), Erbrechen (38,0 %), Überempfindlichkeit (36,6 %), Obstipation (36,3 %), verminderten Appetit (28,1 %), Husten (22,7 %) und Abdominalschmerz (20,8 %). Unter den schwerwiegenden Nebenwirkungen sind febrile Neutropenie (4,5 %) und Diarrhö (3,6 %) am häufigsten.
- **Um Überempfindlichkeitsreaktionen vorzubeugen**, wird eine Prämedikation, einschließlich Antipyretika (z. B. Paracetamol 1 g), H₁-Blockern (z. B. Cetirizin 10 mg) und H₂-Blockern (z. B. Famotidin 40 mg) oder Kortikosteroiden (z. B. Fortecortin 8 mg 1-0-1 Tag -1, Tag 0, Tag +1) empfohlen. Die Therapie mit Sacituzumab–Govitecan ist dauerhaft abzusetzen, wenn lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen auftreten.
- Zur Prophylaxe von **Übelkeit** wird eine Prämedikation mit zwei oder drei Antiemetika empfohlen (z. B. Fortecortin 8 mg 1-0-1 am Tag vor, am Tag und am Tag nach der Verabreichung sowie Ondansetron 8 mg vor Verabreichung plus 3–5 Tage nach Verabreichung).
- Bei ersten Anzeichen von **Diarrhö** sollte Loperamid (2 x 2 mg, max. 16 mg tgl.) eingenommen werden und die orale Flüssigkeitszufuhr erhöht werden. Sollte eine Diarrhö Grad 3–4 trotz Antidiarrhoika nicht unter Kontrolle gebracht werden, ist eine Dosisreduktion indiziert.
- Zur Überwachung der **Neutropenie** werden wöchentliche Blutbild-Kontrollen empfohlen. Die absolute Neutrophilenzahl sollte an Tag 1 über 1.500/mm³ liegen bzw. am Tag 8 über 1.000/mm³. Bei einer absoluten Neutrophilenzahl < 500/mm³ (Grad-4-Neutropenie) oder febriler Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 1.000/mm³ und Fieber ≥ 38,5 °C bzw. absolute Neutrophilenzahl < 1.000/mm³ über 2 oder 3 Wochen unter der Behandlung mit Sacituzumab–Govitecan) wird die *Gabe von G-CSF* empfohlen. Bei jedem weiteren Auftreten einer Neutropenie wird eine *Dosisreduktion* um 25 % bzw. 50 % bzw. eine Therapiebeendigung empfohlen. Eine primäre Prophylaxe mit G-CSF wird nicht empfohlen.
- **Alopezie** ist eine häufige Nebenwirkung von Sacituzumab–Govitecan. Die Prophylaxe durch Anwendung von Kühlhauben ist bisher nicht untersucht und bedarf weiterer klinischer Studien.

EINLEITUNG

Indikation

Sacituzumab–Govitecan ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triplenegativem Mammakarzinom (TNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung.

Schwangerschaft und Stillzeit: Sacituzumab-Govitecan soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da es das ungeborene Kind schädigen kann. Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung mit Sacituzumab-Govitecan und nach der letzten Sacituzumab-Govitecan-Dosis 6 Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Wirkmechanismus

Sacituzumab-Govitecan gehört zu den Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten („antibody-drug conjugate“; ADC) und besteht aus dem monoklonalen Antikörper (Sacituzumab) gegen das Antitrophoblast cell-surface Antigen 2 (Trop-2), welcher über einen Linker an das Zytostatikum SN-38 (7-Ethyl-10-Hydroxycamptothecin) gebunden ist. Trop2 ist ein transmembranärer Kalziumsignal-Transducer und wird in vielen Tumorentitäten überexprimiert, u. a. in über 90 % der Mammakarzinome. Nach Verabreichung bindet die Antikörper-Komponente Sacituzumab an der Zelloberfläche von Trop2- exprimierenden Zellen und das ADC wird internalisiert. In der Zelle wird der Linker durch lysosomale Proteasen abgespalten und folglich wird SN-38 in den Tumorzellen frei. SN-38 ist ein aktiver Metabolit von Irinotecan (CPT-11) mit 100- bis 1.000-mal höherer Potenz. Freies SN-38 ist membrangängig und wirkt somit auch auf angrenzende Tumorzellen antiproliferativ (sog. Bystander-Effekt). SN-38 inhibiert Topoisomerase I, wodurch die Reparatur von DNA-Schäden blockiert wird. In der Folge kommt es zur Apoptose von Zellen.

Rezeptverschreibung

	Sacituzumab-Govitecan
Handelsname	Trodelyv®
Packungsgröße (Stückzahl)	200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (10 mg/ml)

Standarddosierung

Sacituzumab-Govitecan 10 mg/kg Körpergewicht am Tag 1 und Tag 8 als i. v. Infusion im 21-Tage-Zyklus. Verabreichungszeit: 1. Infusion über 3 Stunden (CAVE: infusionsbedingte Reaktionen); nachfolgende Infusionen über 1 bis 2 Stunden, wenn vorherige Infusionen akzeptabel vertragen wurden. Nachbeobachtungszeit: 30 min nach Infusionsende.

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

(laut Fachinformation, Stand: Juli 2023)

Nebenwirkungen	Häufigkeit
Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege	+++
Nasopharyngitis, Sinusitis, Bronchitis, Influenza, oraler Herpes, Sepsis, Pneumonie	++
Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie	+++
Febrile Neutropenie, Thrombozytopenie	++
Hyperglykämie	+++
Überempfindlichkeit*	+++
Verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie	+++
Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Dehydration	++
Hypotonie	++
Schlaflosigkeit	+++
Angst	++
Kopfschmerzen, Schwindelgefühl	+++
Geschmacksstörung	++
Husten, (Belastungs-)Dyspnoe	+++
Rhinorrhö, Nasenverstopfung, Epistaxis, Husten mit Auswurf, Hustensyndrom der oberen Atemwege (Upper Airway Cough Syndrome)	++
Enteritis	+
Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerz	+++
Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch, gastroösophageale Refluxerkrankung, abdominale Distension, neutropene Kolitis, Kolitis, Dyspepsie	++
Alopezie, Hautausschlag, Pruritus	+++
Trockene Haut, makulopapulöser Ausschlag, Hauthyperpigmentierung, akneiforme Dermatitis	++
Rückenschmerzen, Arthralgie	+++
Muskuloskelettale Brustschmerzen, Muskelspasmen	++
Dysurie, Hämaturie, Proteinurie	++
Fatigue	+++
Schmerz, Schüttelfrost	++
Gewichtsabnahme	+++
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	++
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	+

* Ereignisse von Überempfindlichkeit wurden bis zum Ende des Tages nach der Verabreichung der Behandlung gemeldet. Umfasst Ereignisse, die nach den folgenden bevorzugten Begriffen kodiert sind: Dyspnoe, Hypotonie, Hitzegefühl, Erythem, Brustkorbschmerzen, Giemen, Ödem, Urtikaria, anaphylaktische Reaktion, Mundulzeration, Exfoliation der Haut, geschwollene Zunge, Engegefühl des Halses.

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Überempfindlichkeit

Zur Prophylaxe einer Überempfindlichkeitsreaktion wird eine Prämedikation einschließlich Antipyretika, H₁- und H₂-Blockern oder Kortikosteroiden empfohlen (siehe „Shortcut“). Die Patientinnen sollten während jeder Infusion von Sacituzumab-Govitecan und nach Ende jeder Infusion mindestens 30 min lang engmaschig im Hinblick auf infusionsbedingte Reaktionen beobachtet werden. Die Infusionsrate von Sacituzumab-Govitecan sollte reduziert bzw. die Infusion unterbrochen werden, wenn bei Patientinnen eine infusionsbedingte Reaktion auftritt. Wenn lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen auftreten, sollte Sacituzumab-Govitecan dauerhaft abgesetzt werden.

2.2 Neutropenie

Sacituzumab-Govitecan sollte nicht angewendet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl am Tag 1 eines beliebigen Zyklus unter 1.500/mm³ liegt oder wenn die Neutrophilenzahl am Tag 8 eines beliebigen Zyklus unter 1.000/mm³ liegt. Sacituzumab-Govitecan sollte im Falle von neutropenischem Fieber nicht angewendet werden. Im Falle einer schweren Neutropenie ist eine Behandlung mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) und Dosisanpassungen (siehe Tabelle) indiziert. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie) nach Beginn des ersten Behandlungszyklus betrug 16 Tage. Die mediane Dauer der Neutropenie betrug 8 Tage.

2.3 Diarrhö

Zu Beginn der Diarrhö und wenn keine infektiöse Ursache ermittelt werden kann, sollte eine Behandlung mit Loperamid eingeleitet werden (siehe „Shortcut“). Weitere unterstützende Maßnahmen wie die Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten können je nach klinischer Indikation ebenfalls durchgeführt werden. Patientinnen, die nach Behandlung mit Sacituzumab-Govitecan eine überschießende cholinerge Reaktion zeigen (z. B. abdominale Krämpfe, Diarrhö, übermäßiger Speichelfluss etc.), können bei nachfolgenden Behandlungen mit Sacituzumab-Govitecan eine Behandlung z. B. mit Atropin erhalten. Nach Beginn des ersten Behandlungszyklus betrug die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö im Median 13 Tage. Die mediane Dauer der Diarrhö betrug 8 Tage.

2.4 Übelkeit und Erbrechen

Vor jeder Dosis von Sacituzumab-Govitecan wird eine Prämedikation mit zwei oder drei Antiemetika (z. B. Dexamethason entweder mit einem 5-Hydroxytryptamin-3[5-HT₃]-Rezeptor-Antagonisten oder mit einem Neurokinin-1 [NK-1]-Rezeptor-Antagonisten; siehe „Shortcut“) zur Vorbeugung von Infusionsreaktionen und Vorbeugung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen empfohlen.

2.5 Immunogenität

In klinischen Studien mit Patienten, die mit Sacituzumab-Govitecan behandelt wurden, bildeten 9 (1,1 %) von 785 Patienten Antikörper gegen Sacituzumab-Govitecan; 6 dieser Patienten (0,8 % aller mit Sacituzumab-Govitecan behandelten Patienten) wiesen neutralisierende Antikörper gegen Sacituzumab-Govitecan auf.

3. Monitoring

Wöchentliche Blutbild-Kontrollen werden empfohlen. Gegebenenfalls primäre G-CSF-Prophylaxe erwägen.

4. Dosisanpassungen

Dosisanpassungen bei infusionsbedingten Reaktionen: Patientinnen sollten bei den ersten 3 Infusionen von Sacituzumab-Govitecan besonders aufmerksam beobachtet werden. Bei infusionsbedingten Reaktionen sollte die Infusionsrate von Sacituzumab-Govitecan reduziert bzw. die Infusion unterbrochen werden. Wenn lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen auftreten, sollte Sacituzumab-Govitecan dauerhaft abgesetzt werden.

Nebenwirkung	Auftreten	Anpassung der Dosis
Schwere Neutropenie		
Neutropenie Grad 4 (absolute Neutrophilenzahl < 500/mm ³) über 7 Tage ODER febrile Neutropenie Grad 3 (absolute Neutrophilenzahl < 1.000/mm ³ und Fieber ≥ 38,5 °C) ODER zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung Neutropenie Grad 3–4, welche die Dosisgabe um <i>2 oder 3 Wochen verzögert</i> , um einen Rückgang auf ≤ Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Keine Dosisanpassung, aber Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF). Bei Auftreten nach Tag 1: Verabreichung von kurzwirksamem G-CSF an Tag 4 und 5; bei Auftreten nach Tag 8: pegyliertes G-CSF 24–48 Stunden nach Infusion
	Zweites	Dosisreduktion um 25 %, G-CSF-Gabe wie oben beschrieben
	Drittes	Dosisreduktion um 50 %, G-CSF-Gabe wie oben beschrieben
	Viertes	Behandlung abbrechen, G-CSF-Gabe wie oben beschrieben
Zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung Neutropenie Grad 3–4, welche die Dosisgabe um <i>mehr als 3 Wochen verzögert</i> , um einen Rückgang auf ≤ Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Behandlung abbrechen
Schwere, nichtneutropenische Toxizität		
Nichthämatologische Toxizität Grad 4 mit beliebiger Dauer ODER jede behandlungsbedingte Grad-3–4-Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö, welche durch Antiemetika und Antidiarrhoika nicht unter Kontrolle gebracht werden kann ODER sonstige nichthämatologische Toxizität Grad 3–4, die trotz optimalen medizinischen Managements > 48 Stunden anhält ODER zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung nicht-neutropenische hämatologische oder nichthämatologische Toxizität Grad 3–4, welche die Dosisgabe um 2 oder 3 Wochen verzögert, um einen Rückgang auf ≤ Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Dosisreduktion um 25 %
	Zweites	Dosisreduktion um 50 %
	Drittes	Behandlung abbrechen
Im Falle von neutropenischer hämatologischer oder nichthämatologischer Toxizität Grad 3–4, Übelkeit Grad 3 oder Erbrechen Grad 3–4, die/das nicht innerhalb von 3 Wochen auf ≤ Grad 1 zurückgegangen ist	Erstes	Behandlung abbrechen

Die Dosis von Sacituzumab-Govitecan sollte nach einer Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen nicht wieder erhöht werden.

Dosisanpassungen waren in Studien nicht mit einem schlechteren Therapieansprechen assoziiert.

Erhöhte Leberwerte: Sacituzumab-Govitecan wurde bei Patientinnen ohne Lebermetastasen mit einem Bilirubinwert im Serum von > 1,5-mal obere Normgrenze (ONG) oder AST oder ALT > 3-mal ONG sowie bei Patientinnen mit Lebermetastasen mit AST oder ALT > 5-mal ONG nicht untersucht. Die Anwendung von Sacituzumab-Govitecan bei diesen Patientinnen sollte vermieden werden.

Niereninsuffizienz: Sacituzumab-Govitecan wurde bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [Creatinine Clearance, CrCl] ≤ 30 ml/min) nicht untersucht.

5. Interaktionen

UGT1A1-Inhibitoren und -Induktoren: Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Propofol, Ketoconazol, EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren) oder Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Ritonavir, Tipranavir) von UGT1A1 die Exposition gegenüber SN-38 erhöhen bzw. reduzieren.

UGT1A1-Genotyp: Patientinnen mit genetischen *UGT1A1*-Varianten (insbesondere des homozygoten UGT1A1*28-Genotyps) weisen eine reduzierte Enzymaktivität und folglich in klinischen Studien eine höhere Inzidenz an Nebenwirkungen ≥ Grad 3 (Neutropenie, febrile Neutropenie und Diarrhö), wodurch es u. a. häufiger zu Behandlungsabbrüchen kommen kann.

Die häufigste UGT1A1-Genvariation, die mit einer Verminderung UGT1A1-Enzymaktivität einhergeht, ist der UGT1A1*28-Genotyp. Heterozygote Träger des UGT1A1*28-Genotyps sind in der Bevölkerung mit einer Häufigkeit von rund 45 % anzutreffen, homozygote Formen des UGT1A1*28-Genotyps kommen mit rund 12 % vor. Eine generelle UGT1A1-Genotypisierung vor der Therapie mit Sacituzumab-Govitecan wird nicht empfohlen, allerdings sollten Patientinnen, bei denen eine Variante bekannt ist, engmaschig hinsichtlich des Auftretens einer Neutropenie kontrolliert werden. Weiters ist die adäquate Dosierung von Sacituzumab-Govitecan bei Patientinnen mit einem homozygoten UGT1A1*28-Genotyp nicht untersucht.

Literatur:

- Bardia et al.: Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer A. N Engl J Med 2021; 384: 1529–41
- Fachinformation Trodelvy[®], 7/2023
- Rugo et al.: Impact of UGT1a1 Status on the Safety Profile of Sacituzumab Govitecan in the Phase 3 ASCENT Study in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. SABCS 2020, Poster PS 11-09
- Spring et al.: Sacituzumab Govitecan for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Overview and Management of Potential Toxicities. Oncologist 2021 Oct; 26 (10): 827–834
- www.gesundheit.gv.at/labor/laborwerte/genetische-diagnostik/ugt1a1-genotypisierung

Mirvetuximab–Soravtansin

Autor: Edgar Petru

Shortcut: Nebenwirkungen

- Bei Patientinnen, die Mirvetuximab–Soravtansin erhalten, ist vor Beginn der Therapie und jeweils vor den 3-wöchigen Therapiezyklen die **Aufklärung über mögliche Augensymptome, Pneumonitis und periphere Neuropathie** essenziell.
- Vor Beginn einer Therapie mit Mirvetuximab–Soravtansin ist ein augenärztliches Konsil notwendig. Wenn unter der Therapie **Augensymptome** wie verschwommenes Sehen, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Keratopathie, trockenes Auge oder sonstige Augenerscheinungen auftreten, ist ein ophthalmologisches Konsil dringend indiziert. Die Okulotoxizität führte bei 24 % der Patientinnen zur Verzögerung der Applikation von Mirvetuximab–Soravtansin und bei 15 % zu einer Dosisreduktion. Bei 53 % der Patientinnen mit Augentoxizität erfolgte eine Restitutio ad integrum und bei 38 % eine teilweise Besserung um einen oder mehr Grade.
- Eine **Prämedikation** mit Dexamethason, einem Antihistaminikum, Paracetamol und einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten ist obligat. Die Dosis von Mirvetuximab–Soravtansin beträgt 6 mg/kg angepasst an das ideale Körpergewicht.
- Bei Zeichen einer **Pneumonitis** mit Hypoxie, Husten, Dyspnoe und/oder pulmonalen interstitiellen Infiltraten ist die Patientin in strenger Observanz zu bewahren und es sollte ein pulmonologisches Konsil erfolgen.
- Wegen **peripherer sensorischer Neuropathie** war bei 4 % eine Dosisreduktion notwendig.
- **Dosisreduktionen** von Mirvetuximab–Soravtansin waren in der Zulassungsstudie bei 34 % notwendig, eine Intervallverlängerung bei 54 % und ein **Abbruch der Therapie** aufgrund von Nebenwirkungen bei 9 %. Aufgrund okulärer Nebenwirkungen wurde die Therapie mit Mirvetuximab–Soravtansin bei 2 % abgebrochen.

EINLEITUNG

Indikation

Als Monotherapie bei Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha-positivem, platinresistentem high-grade serösen epithelialen Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinom, nach 1–3 vorausgegangenen systemischen Therapielinien. Folatrezeptor-alpha-Positivität wird als > 75 % der vitalen Tumorzellen mit einer Intensität der Membranfärbung von 2+ oder 3+ in der Immunhistochemie definiert.

Wirkmechanismus

Gegen den Folatrezeptor alpha gerichtetes monoklonales Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate, ADC). Das Zytostatikum (Payload) ist Maytansin, ein Inhibitor der Mikrotubuli.

Rezeptverschreibung

	Mirvetuximab-Soravtansin i. v.
Handelsname	Elahere®
	5 mg/ml Konzentrat (Durchstechflasche zu 100 mg in 20 ml) zur Herstellung einer Infusionslösung mit Glukose 5 %

Standarddosierung

Prämedikation:

≥ 30 min vor Mirvetuximab-Soravtansin, um infusionsbedingte Reaktionen, Übelkeit und Erbrechen zu reduzieren.

	Dosierung
Dexamethason	10 mg i. v.
Diphenhydramin	50 mg i. v.
Paracetamol	500 mg i. v.
5-HT₃-Rezeptor-Antagonist (z. B. Ondansetron)	8 mg i. v.

Standarddosierung alle 3 Wochen:

Mirvetuximab-Soravtansin	6 mg/kg angepasstes ideales Körpergewicht*	i. v. (Infusion mittels 0,2- oder 0,22-Mikrometer-Inline-Filter aus Polyethersulfon)	<p>Anfangsdosis/Infusionsgeschwindigkeit: 1 mg/min für 30 min, danach bei guter Verträglichkeit 3 mg/min für weitere 30 min; bei weiterhin guter Verträglichkeit max. 5 mg/min möglich</p> <p>Folgeinfusionen mit der max. verträglichen Rate beginnen und je nach Verträglichkeit auf max. 5 mg/min erhöhen</p>
---------------------------------	--	--	--

* ideales Körpergewicht (IBW in kg) = $0,4 \times (\text{tatsächliches Gewicht in kg minus IBW})$; weibliches IBW in kg = $0,9 \times \text{Körpergröße in cm minus } 92$

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

(gepoolte Analyse von 682 Patientinnen mit Ovarialkarzinom; Moore K. N. et al., Gynecol Oncol 2024)

Nebenwirkungen	Grad 1–2	Grad 3–4	Klinische Relevanz
Infusionsreaktion/Überempfindlichkeit	Ca. 8 %	< 1 %	++
Übelkeit	39 %	2 %	+
Durchfall	36 %	3 %	+
Abdominelle Schmerzen	26 %	4 %	+
Fatigue	33 %	2 %	++
Periphere Neuropathie	19 %	1 %	++
Verschwommenes Sehen	38 %	5 %	+++
Keratopathie	24 %	5 %	+++
Trockenes Auge	25 %	2 %	+++
Katarakt	11 %	4 %	++
Photophobie	14 %	< 1 %	++
Kopfschmerzen	18 %	< 1 %	(+)
Husten	12 %	0	++
Atemnot	11 %	1 %	++

Weitere seltenere Nebenwirkungen – meist vom Grad 1–2 – sind Obstipation und Erbrechen bei etwa einem Viertel der Patientinnen. Neutropenie und Anämie treten bei jeweils knapp 10 % und Thrombopenie bei ca. 7 % der Patientinnen auf.

Die mediane Dauer der Therapie mit Mirvetuximab-Soravtansin betrug 5 Monate (7 Zyklen; Spannweite 0,7–27 Zyklen).

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Okuläre Nebenwirkungen

Vor Beginn der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin sollte eine augenfachärztliche Untersuchung mit der Spaltlampe und eine Visusbestimmung erfolgen. Vor Beginn jedes Zyklus muss die Patientin jeweils hinsichtlich etwaiger neuer oder sich verschlechternder Augensymptome befragt werden und sich bei Bedarf einer augenfachärztlichen Untersuchung unterziehen.

Okulotoxizität kann sich in einer Visusverschlechterung (vorwiegend verschwommenes Sehen), Keratopathien (Hornhauterkrankungen), trockenem Auge, erhöhter Lichtempfindlichkeit (Photophobie) und Augenschmerzen äußern. Okulotoxizität trat bei 59 % der Patientinnen auf. Bei 11 % der Patientinnen kam es zu Nebenwirkungen am Auge vom Grad 3 und bei < 1 % von Grad 4. Die häufigsten Nebenwirkungen am Auge > Grad 3 waren verschwommenes Sehen (5 %) und Keratopathie (5 %) sowie Katarakt (4 %).

Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten der Augentoxizität beträgt ca. 5 Wochen (Spannweite 0,1 bis 69 Wochen).

Bei 53 % der Patientinnen erfolgte eine Restitutio ad integrum und bei 38 % eine teilweise Besserung um einen oder mehr Grade. Bei der letzten Nachuntersuchung der gepoolten Sicherheitsanalyse wiesen 0,3 % der Patientinnen eine Augentoxizität \geq Grad 3 auf.

Die Okulotoxizität führte bei 24 % der Patientinnen zur Verzögerung der Applikation von Mirvetuximab-Soravtansin und bei 15 % zu einer Dosisreduktion.

Vorbeugend wird während der Therapie mit Mirvetuximab-Soravtansin die Anwendung von benetzenden, Konservierungsmittel-freien Augentropfen mehrmals täglich in Abstimmung mit dem Ophthalmologen empfohlen.

Das Tragen von Kontaktlinsen ist nach Möglichkeit zu vermeiden.

Sonnenbrillen sollten bei hellem Licht getragen werden (*Hendershot A. et al., Gynecol Oncol Rep 2023*).

Bei Nebenwirkungen an der Hornhaut \geq Grad 2 ist die topische Anwendung von *Kortikosteroidtropfen nach Verordnung durch einen Augenfacharzt* indiziert. Bei allen Folgezyklen wird wiederum in strenger Abstimmung mit dem Ophthalmologen am Tag der Infusion von Mirvetuximab-Soravtansin und 7 Tage danach die Anwendung von steroidhaltigen Augentropfen empfohlen. In einer Phase-II-Studie (*Matulonis U. et al., Clin Cancer Res 2019*) erhielten Patientinnen je 1 Tropfen einer 1%-Prednisolonazetat-Lösung 4–6 x täglich.

Eine prophylaktische Gabe von Kortikosteroidtropfen wird v. a. wegen der Möglichkeit einer Glaukomentwicklung *nicht* empfohlen. Die benetzenden Augentropfen sollten frühestens 15 min nach einer etwaigen topischen Steroidapplikation erfolgen (*Moore K. N. et al., N Engl J Med 2023; Hendershot A. et al., Gynecol Oncol Rep 2023*).

Erfolgt wegen Keratopathie eine lokale Steroidgabe der Augen, sind regelmäßige Kontrollen des Augeninnendrucks und eine Spaltlampenuntersuchung notwendig (*Fachinformation Elahere[®], November 2024*).

Bei Patientinnen, die neue oder sich verschlechternde Augensymptome entwickeln, ist vor der Anwendung von Mirvetuximab-Soravtansin eine Augenuntersuchung durchzuführen. Abhängig vom Schweregrad des Befundes an dem am stärksten betroffenen Auge ist die Dosis dieses ADC anzupassen. In der Zulassungsstudie trat kein Fall von Ulzeration oder Perforation der Cornea auf. Auch kam es zu keinen permanenten Augenschädigungen.

Dennoch ist insbesondere bei der Behandlung mit diesem ADC eine kontinuierliche und besonders verlässliche Kooperation zwischen dem onkologischen Behandlungsteam und der betreuenden Augenklinik/dem betreuenden Augenarzt von Bedeutung. Eine rasche Terminvereinbarung und ophthalmologische Untersuchung bzw. Therapie bei etwaigen akuten Augenveränderungen stehen dabei im Vordergrund (*Moore K. N. et al., N Engl J Med 2023; Hendershot A. et al., Gynecol Oncol Rep 2023*).

2.2 Pneumonitis

Diese trat bei 10 % der Patientinnen im Median nach 18 Wochen auf. Sie äußerte sich durch Hypoxie, Husten, Dyspnoe und/oder pulmonale interstitielle Infiltrate in radiologischen Untersuchungen. Sie kann u. U. lebensbedrohlich und auch tödlich verlaufen.

Bei anhaltender oder rezidivierender Pneumonitis Grad \geq 2 muss die Therapie mit dem ADC ausgesetzt werden, bis die Symptome auf \leq Grad 1 abgeklungen sind. Es sollte auch eine Dosisreduktion erfolgen. Bei Pneumonitis Grad 3 oder 4 ist Mirvetuximab-Soravtansin dauerhaft abzusetzen.

Asymptomatische Patientinnen mit radiologischen Anzeichen einer Pneumonitis sollten bei laufender Therapie mit Mirvetuximab-Soravtansin engmaschig kontrolliert werden.

Anzeige

2.3 Periphere Neuropathie

Die Zeitspanne zum Auftreten einer peripheren Neuropathie während der Therapie mit dem ADC betrug im Median 6 Wochen. Bei 4 % war eine Dosisreduktion notwendig. Bei < 1 % der Patientinnen war das Absetzen des ADC notwendig.

2.4 Eingeschränkte Leberfunktion

Bei leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin bis < 1,5 x ONG; obere Normgrenze) ist unabhängig vom AST-Wert keine Dosisreduktion erforderlich.

Bei mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubinwert > 1,5 x ONG) sollte Mirvetuximab-Soravtansin unabhängig vom AST-Wert nicht verabreicht werden.

2.5 Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung und einer Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

3. Monitoring

Bei Patientinnen, die Mirvetuximab-Soravtansin erhalten, ist vor Beginn der Therapie und jeweils bei den 3-wöchigen Therapiezyklen v. a. die Aufklärung über mögliche Augensymptome, periphere Neuropathie und Pneumonitis essenziell. Sobald Augensymptome auftreten, ist ein ophthalmologisches Konsil dringend indiziert. Auch bei Zeichen einer Pneumonitis ist die Patientin in strenger Observanz zu bewahren, und es sollte ein pulmonologisches Konsil erfolgen.

4. Dosisanpassungen

Dosisverringerungen/-anpassungen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität: Dosisreduktionen von Mirvetuximab Soravtansin waren in der Zulassungsstudie bei 34 % notwendig, eine Intervallverlängerung bei 54 % und ein **Abbruch der Therapie** aufgrund von Nebenwirkungen bei 9 %. Aufgrund verschwommenen Sehens wurde die Therapie mit dem ADC bei 2 % abgebrochen.

Schema zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen:

	Mirvetuximab-Soravtansin
Standarddosis	6 mg/kg (ideales Körpergewicht)
1. Dosisverringerung	5 mg/kg (ideales Körpergewicht)
2. Dosisverringerung	4 mg/kg* (ideales Körpergewicht)

* eine weitere Dosisreduktion wird nicht empfohlen

4.1 Dosisanpassung bei Keratitis/Keratopathie

Nicht konfluierende oberflächliche Keratitis/Keratopathie	Observanz
Konfluierende oberflächliche Keratitis/Keratopathie, Defekt des Hornhautepithels oder Verlust von ≥ 3 Linien beim bestkorrigierten Visus	Therapiepause, bis Besserung zu einer nicht konfluierenden oberflächlichen Keratitis/Keratopathie oder einem besseren Zustand oder einem vollständigen Abklingen; danach mit gleicher Dosisstufe fortfahren Bei rezidivierender oberflächlicher konfluierender Keratitis/Keratopathie trotz bester ophthalmologischer Therapie oder einer Okulotoxizität > 14 Tage ist eine Dosisreduktion indiziert
Hornhautulcus oder Stroma-Opazität oder bestkorrigierter Fernvisus 6/60 oder schlechter	Therapiepause, bis Besserung zu einer nicht konfluierenden oberflächlichen Keratitis/Keratopathie oder einem besseren Zustand oder einem vollständigen Abklingen; danach Reduktion um eine Dosisstufe
Hornhautperforation	Absetzen von Mirvetuximab-Soravtansin

4.2 Dosisanpassung bei Pneumonitis

Grad 1	Observanz
Grad 2	Therapiepause, bis \leq Grad 1 erreicht ist, danach mit gleicher Dosisstufe fortfahren Bei rezidivierender Pneumonitis oder Dauer > 28 Tage oder nach Einschätzung des behandelnden Arztes Dosisreduktion
Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen von Mirvetuximab-Soravtansin

4.3 Dosisanpassung bei peripherer Neuropathie

Grad 1	Keine Änderung
Grad 2	Therapiepause, bis \leq Grad 1 erreicht ist, danach Dosisreduktion um eine Stufe
Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen von Mirvetuximab-Soravtansin

4.4 Dosisanpassung bei Infusionsreaktion/Überempfindlichkeit

Grad 1	Infusionsrate beibehalten
Grad 2	Infusion unterbrechen, symptomatisch-supportive Therapie Nach Abklingen der Symptome Reduktion der Infusionsrate auf die Hälfte; wenn keine weiteren Symptome, Erhöhung der Infusionsrate Bei zukünftigen Zyklen am Tag vor der Infusion (= Tag - 1) zusätzliche Prämedikation mit 8 mg Dexamethason 2 x täglich (1-0-1)
Grad 3 oder 4	Infusion unterbrechen, symptomatisch-supportive Therapie Nach Abschluss der Erstversorgung Instruktion der Patientin, dass bei etwaigen neuerlichen infusionsbedingten Reaktionen eine medizinische Notfallbehandlung erfolgen muss Absetzen der Therapie mit Mirvetuximab-Soravtansin

4.5 Dosisanpassung bei Hämatotoxizität

Grad 3 oder 4	Therapiepause. bis \leq Grad 1 erreicht ist; danach Dosisreduktion um eine Stufe
----------------------	--

4.6 Dosisanpassung bei anderen Nebenwirkungen

Grad 3	Therapiepause, bis \leq Grad 1 erreicht ist; danach Dosisreduktion um eine Stufe
Grad 4	Absetzen der Therapie mit Mirvetuximab-Soravtansin

5. Interaktionen

Maytansin ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Gabe von **starken CYP3A4-Inhibitoren** wie bestimmten Antibiotika oder Antimykotika, Virostatika, Antidepressiva, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut sollte wegen erhöhter Toxizität von Mirvetuximab-Soravtansin vermieden werden.

Starke CYP3A4-Induktoren können die Exposition gegenüber Maytansin verringern.

Literatur:

- Fachinformation Elahere®, 11/2024
- Hendershot A. et al.: Strategies for prevention and management of ocular events occurring with mirvetuximab soravtansine. Gynecol Oncol Rep 2023; 47: 101155
- Matulonis U. et al.: Evaluation of prophylactic corticosteroid eye drop use in the management of corneal abnormalities induced by the antibody-drug conjugate mirvetuximab soravtansine. Clin Cancer Res 2019; 25: 1727–1736
- Moore K.N. et al.: Mirvetuximab soravtansine in FRalpha-positive, platinum-resistant ovarian cancer. N Engl J Med 2023; 389: 2162–2174
- Moore K.N. et al.: Safety and tolerability of mirvetuximab soravtansine monotherapy for folate receptor alpha-expressing recurrent ovarian cancer: An integrated safety summary. Gynecol Oncol 2024; 191: 249–258

PD1-/PD-L1-Inhibitoren: Atezolizumab, Pembrolizumab, Dostarlimab, Durvalumab

*Autor:innen: Christoph Grimm, Veronika Seebacher-Shariat,
Alain Zeimet, Alexander Reinhaller*

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen** sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden.
- **Entsprechend dem Schweregrad der Nebenwirkung** sollte die Gabe der Immuntherapie unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Im Fall von Endokrinopathien (z. B. Thyreoiditis, Hypophysitis etc.) erfolgt keine immunsupprimierende, sondern eine gezielte endokrine Therapie.
Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.
- **Die Immuntherapie kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis wieder aufgenommen werden**, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.
- **Die Immuntherapie ist dauerhaft abzusetzen**, falls eine weitere Episode jeglicher immunvermittelter Grad-3-Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher immunvermittelter Grad-4-Toxizität. Eine Ausnahme stellen Endokrinopathien dar, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

Einleitung

Indikation

Gynäkologische Indikation für Atezolizumab (Tecentriq®): Erstlinienbehandlung des metastasierten triplenegativen Mammakarzinoms (TNBC) in Kombination mit Nab-Paclitaxel. Die empfohlene Dosis von Atezolizumab beträgt 840 mg verabreicht als i. v. Infusion, gefolgt von 100 mg/m² nab-Paclitaxel. Bei jedem 28-Tage-Zyklus wird Atezolizumab an den Tagen 1 und 15 verabreicht und nab-Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15.

Gynäkologische Indikationen für Pembrolizumab (Keytruda®):

- Monotherapie des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Vorliegen einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (MMRd) /hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) mit

einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

- Kombinationstherapie mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.
- Kombinationstherapie mit Chemotherapie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom (dMMR oder pMMR), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab.
- Kombinationstherapie mit Chemotherapie mit/ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1).
- Kombinationstherapie mit Chemotherapie beim Zervixkarzinom im FIGO-Stadium III und IVa, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab.
- Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko.
- Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triplenegativen Mammakarzinoms mit PD-L1-Expression (Combined Positive Score [CPS] \geq 10), wenn keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung gegeben wurde.

Gynäkologische Indikationen für Dostarlimab (Jemperli®):

- Monotherapie bei rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-h), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist.
- Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung eines primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms unabhängig vom MMR-Status.

Gynäkologische Indikationen für Durvalumab (Imfinzi®):

- Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit MMRd/MSI-H, gefolgt von einer Durvalumab-Erhaltungstherapie als Monotherapie.
- Kombinationstherapie mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profilizienz (pMMR).

Wirkmechanismus

Atezolizumab ist ein im F_c-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G₁-(IgG₁)-Antikörper, der direkt an den Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) bindet und zu einer dualen Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben, wobei die antitumorale Immunantwort reaktiviert wird, ohne dass eine Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird. Atezolizumab hat keinen Einfluss auf die PD-L2/PD-1-Interaktion, sodass die PD-L2/PD-1-vermittelten inhibitorischen Signale fortbestehen.

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den Programmed-Death-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreakti-

on beteiligt ist. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2. Letztere werden auf Antigen-präsentierenden Zellen und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert.

Dostarlimab ist ein humanisierter monoklonaler Anti-*Programmed cell Death-protein-1*-(PD-1)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Säugetier-Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert wird.

Durvalumab ist ein humanisierter monoklonaler Anti-*Programmed-cell-Death-Ligand-1*-(PD-L1)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Säugetier-Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert wird.

Rezeptverschreibung

	Atezolizumab	Pembrolizumab	Dostarlimab	Durvalumab
Handelsname	Tecentriq®	Keytruda®	Jemperli®	Imfinzi®
	840 mg	100 mg	500 mg	120 mg/500 mg

Standarddosierung

	i. v. Dosierung	Art der Therapie	Dauer der Therapie
Atezolizumab (Tecentriq®)	840 mg alle 2 Wochen	Monotherapie	Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer nicht kontrollierbaren Toxizität
	1.680 mg alle 4 Wochen	Monotherapie	Siehe oben
	840 mg alle 2 Wochen	In Kombination mit nab-Paclitaxel 100 mg/m ² wöchentlich	Siehe oben
Pembrolizumab (Keytruda®)	200 mg alle 3 Wochen	Monotherapie	Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer nicht kontrollierbaren Toxizität
	400 mg alle 6 Wochen	Monotherapie	Siehe oben
	200 mg alle 3 Wochen	Im Rahmen einer Kombinationstherapie	Siehe oben
Dostarlimab (Jemperli®)	500 mg alle 3 Wochen, ab dem 5. Zyklus 1.000 mg alle 6 Wochen	In Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel 6 x alle 3 Wochen, danach als Monotherapie	Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer nicht kontrollierbaren Toxizität

Fortsetzung auf der nächsten Seite

	Gezielte Therapie	Chemotherapie	Dauer der Therapie
Durvalumab (Imfinzi®)	Therapieschema dMMR: Durvalumab 1.120 mg i.v. alle 3 Wochen;	In Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel alle 3 Wochen	6 Zyklen
	gefolgt von: Durvalumab 1.500 mg i. v. alle 4 Wochen		Bis Krankheitsprogression oder Auftreten einer nicht kontrollierbaren Toxizität
	Therapieschema pMMR: Durvalumab 1.120 mg i.v. alle 3 Wochen;	In Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel alle 3 Wochen	6 Zyklen
	gefolgt von: Durvalumab 1.500 mg i. v. alle 4 Wochen + Olaparib 300 mg 1/0/1 pro Tag kontinuierlich		Bis Krankheitsprogression oder Auftreten einer nicht kontrollierbaren Toxizität

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

1.1 Atezolizumab (Tecentriq®)

- **Monotherapie:** Die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) waren Fatigue (35,9 %), verminderter Appetit (25,5 %), Übelkeit (23,5 %), Husten (20,8 %), Dyspnoe (20,5 %), Fieber (20,1 %), Diarrhö (19,7 %), Hautausschlag (19,5 %), Rückenschmerzen (15,3 %), Erbrechen (15,0 %), Asthenie (14,5 %), Arthralgie (13,9 %), Schmerzen der Skelettmuskulatur (13,0 %), Pruritus (12,6 %) und Harnwegsinfektion (11,6 %).
- **Kombinationstherapie:** Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren Übelkeit (37,4 %), Fatigue (36,4 %), Neutropenie (33,7 %), Anämie (33,2 %), Diarrhö (29,5 %), Hautausschlag (28,5 %), Verstopfung (27,0 %), periphere Neuropathie (26,8 %), verminderter Appetit (24,6 %), Thrombozytopenie (21,2 %) und Husten (20,1 %).

1.2 Pembrolizumab (Keytruda®)

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Pembrolizumab waren Anämie (50 %), Übelkeit (50 %), Müdigkeit/ Erschöpfung (37 %), Obstipation (35 %), Diarrhö (30 %), Neutropenie (30 %), verminderter Appetit (28 %), Erbrechen (25 %), Hypertonie (45 %), Hypothyreose (35 %), erhöhte Werte von ALT (27 %), erhöhte Werte von AST (26 %), Dysphonie (25 %) und Husten (21 %). Die Mehrheit der berichteten Nebenwirkungen unter Monotherapie entsprachen einem Schweregrad 1 oder 2. Die stärksten Nebenwirkungen waren immunvermittelt und schwere infusionsbedingte Reaktionen.

1.3 Dostarlimab (Jemperli®)

Monotherapie: Die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) waren Anämie (25,6 %), Übelkeit (25,0 %), Diarrhö (22,5 %), Erbrechen (18,4 %), Arthralgie (13,8 %), Pruritus (11,5 %), Hautausschlag (11,1 %), Fieber (10,5 %) und Hypothyreose (10,1 %).

Dostarlimab wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 3,3 % der Patientinnen dauerhaft abgesetzt. Bei den meisten Nebenwirkungen handelte es sich um immunvermittelte Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen waren bei 8,7 % der Patientinnen schwerwiegend. Die meisten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen.

1.4 Durvalumab (Imfinzi®)

Monotherapie: Die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) waren Husten/produktiver Husten (18,7 %), Diarrhö (16,1 %), Ausschlag (15,5 %), Arthralgie (13,8 %), Fieber (13,0 %), Abdominalschmerzen (13,0 %), Infektionen der oberen Atemwege (12,1 %), Pruritus (11,4 %) und Hypothyreose (10,9 %). Die häufigsten (> 2 %) Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad ≥ 3 waren Pneumonie (3,6 %) und erhöhte Leberwerte (2,9 %). Durvalumab wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 3,7 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Pneumonitis (0,9 %) und Pneumonie (0,7 %).

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden.

Entsprechend dem Schweregrad der Nebenwirkung sollten die Gabe der Immuntherapie unterbrochen und Kortikosteroide verabreicht werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und diese über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden.

Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Immuntherapie kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis wieder aufgenommen werden, wenn Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Immuntherapie ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher immunvermittelter Nebenwirkung Grad 3 erneut auftritt oder beim Auftreten jeglicher immunvermittelter Toxizität Grad 4. Eine Ausnahme stellen Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

2.1 Immunvermittelte Pneumonitis

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten bei Pneumonitis \geq Grad 2 verabreicht werden (Anfangsdosierung 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie sollte bei Grad-2-Pneumonitis unterbrochen und bei Grad 3, Grad 4 oder wiederholter Grad-2-Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

- Pneumonitis trat bei 4,3 % der Patienten auf, darunter Fälle von Grad 2 bei 1,8 %, Grad 3 bei 1,2 %, Grad 4 bei 0,2 % und Grad 5 bei 0,2 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug 3,3 Monate (Spanne 2 Tage bis 26,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,9 Monate (Spanne 1 Tag bis 25,3+ Monate). Pneumonitis führte bei 1,7 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie.

2.2 Immunvermittelte Kolitis

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten bei Ereignissen ab Grad ≥ 2 verabreicht werden (Anfangsdosierung 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Immuntherapie sollte bei Kolitis Grad 2 oder 3 unterbrochen und bei Grad-4-Kolitis dauerhaft abgesetzt werden.

Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

- Kolitis trat bei 1,8 % der Patienten auf, darunter Fälle von Grad 2 bei 0,5 %, Grad 3 bei 1,1 % und Grad 4 bei < 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Kolitis betrug 4,3 Monate (Spanne 7 Tage bis 24,3 Monate). Die mediane Dauer der Kolitis betrug 0,9 Monate (Spanne 1 Tag bis 8,7+ Monate). Kolitis führte bei 0,5 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie.

2.3 Immunvermittelte Hepatitis

Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, meist alle 4 Wochen, und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden. Andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5–1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad-2-Ereignissen und 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Ereignissen ≥ 3 Grad mit anschließendem Ausschleichen verabreicht werden. Entsprechend dem Schweregrad der Leberenzymerrhöhung sollte die Immuntherapie unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

- Hepatitis trat bei 0,8 % der Patienten auf, darunter Fälle von Grad 2 bei 0,1 %, Grad 3 bei 0,5 % und Grad 4 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hepatitis betrug 3,6 Monate (Spanne 8 Tage bis 21,4 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,1 Monate (Spanne 1 Tag bis 20,9+ Monate). Hepatitis führte bei 0,3 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie.

2.4 Immunvermittelte Nephritis

Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten bei Ereignissen \geq Grad 2 verabreicht werden (Anfangsdosierung 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend dem Schweregrad der Serumkreatininerhöhung sollte die Immuntherapie bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Nephritis Grad 3 oder 4 dauerhaft abgesetzt werden.

- Nephritis trat bei 0,4 % der Patienten auf, darunter Fälle von Grad 2 bei 0,1 %, Grad 3 bei 0,2 % und Grad 4 bei < 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nephritis betrug 5,0 Monate (Spanne 12 Tage bis 21,4 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,6 Monate (Spanne 6 Tage bis 12,0+ Monate). Die Nephritis führte bei 0,2 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie.

2.5 Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer **Nebenniereninsuffizienz** und einer **Hypophysitis** (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution verabreicht werden. Die Immuntherapie sollte bei Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer **Hypophysitis** unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Eine Wiederaufnahme der Immuntherapie kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Patienten sollten auf **Hyperglykämie** sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin verabreicht werden. Bei Fällen von Grad-3-Hyperglykämie sollte die Immuntherapie unterbrochen werden, bis der Zuckerstoffwechsel unter Kontrolle ist.

Die Patienten sollten auf Änderungen der **Schilddrüsenfunktion** (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und

Anzeige

auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Die Immuntherapie sollte bei Hyperthyreose ≥ 3 Grad bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Bei Patienten mit Hyperthyreose Grad 3 oder 4, die sich auf Grad ≤ 2 gebessert hat, kann eine Wiederaufnahme der Immuntherapie nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

- **Nebenniereninsuffizienz** trat bei 0,8 % der Patienten auf, darunter Fälle von Grad 2 bei 0,3 %, Grad 3 bei 0,3 % und Grad 4 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nebenniereninsuffizienz betrug 5,4 Monate (Spanne 1 Tag bis 17,7 Monate). Die mediane Dauer wurde nicht erreicht (Spanne 3 Tage bis 26,2+ Monate). Nebenniereninsuffizienz führte bei 0,1 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie.
- **Hypophysitis** trat bei 0,6 % der Patienten auf, darunter Fälle von Grad 2 bei 0,2 %, Grad 3 bei 0,3 % und Grad 4 $< 0,1$ % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypophysitis betrug 5,9 Monate (Spanne 1 Tag bis 17,7 Monate). Die mediane Dauer betrug 3,3 Monate (Spanne 3 Tage bis 18,1+ Monate). Hypophysitis führte bei 0,1 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie.
- **Hyperthyreose** trat bei 4,1 % der Patienten auf, darunter Fälle von Grad 2 bei 1,1 % und Grad 3 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperthyreose betrug 1,4 Monate (Spanne 1 Tag bis 22,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,8 Monate (Spanne 4 Tage bis 29,2+ Monate). Hyperthyreose führte bei 0,1 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie.
- **Hypothyreose** trat bei 11,0 % der Patienten auf, darunter Fälle von Grad 2 bei 8,1 % und Grad 3 bei 0,1 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypothyreose betrug 3,5 Monate (Spanne 1 Tag bis 19,6 Monate). Die mediane Dauer wurde noch nicht erreicht (Spanne 2 Tage bis 32,6+ Monate). Hypothyreose führte bei $< 0,1$ % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab.

2.6 Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend dem Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Immuntherapie unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Kortikosteroide sollten verabreicht werden. Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Immuntherapie berichtet. Bei Anzeichen oder Symptomen von SJS oder TEN sollte die Immuntherapie unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte die Immuntherapie dauerhaft abgesetzt werden.

- Immunvermittelte schwere Hautreaktionen traten bei 1,5 % der Patienten auf, Fälle von Grad 2 bei 0,2 %, Grad 3 bei 1,1 % und Grad 4 bei $< 0,1$ % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der schweren Hautreaktionen betrug 3,3 Monate (Spanne 3 Tage bis 19,4 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,6 Monate (Spanne 1 Tag bis 27,3+ Monate). Schwere Hautreaktionen führten bei 0,2 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie.

2.7 Immunvermittelte Myositis

Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myositis zu überwachen. Bei Myositis Grad 2 oder 3 ist die Immuntherapie zu unterbrechen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden (1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents) einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind

die Kortikosteroide, wie klinisch indiziert, auszuschleichen. Die Immuntherapie kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag orales Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Immuntherapie ist bei Myositis Grad 4 oder rezidivierender Myositis Grad 3 dauerhaft abzusetzen oder wenn die Kortikosteroid-Dosis nicht innerhalb von 12 Wochen nach Auftreten auf ein Äquivalent von \leq 10 mg/Tag Prednison verringert werden konnte.

2.8 Immunvermittelte Myokarditis

Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis zu überwachen. Bei Myokarditis Grad 2 ist die Immuntherapie zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Die Immuntherapie kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Myokarditis Grad 3 oder 4 ist die Immuntherapie dauerhaft abzusetzen.

2.9 Immunvermittelte Meningoenzephalitis

Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer Meningitis oder Enzephalitis zu überwachen. Die Immuntherapie ist bei Meningitis oder Enzephalitis jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Nach einer Verbesserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden.

2.10 Immunvermittelte Neuropathien

Das Auftreten des myasthenen Syndroms/der Myasthenia gravis oder des Guillain-Barré-Syndroms, die lebensbedrohlich sein können, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Atezolizumab behandelt wurden. Die Patienten sind auf Symptome einer motorischen oder sensorischen Neuropathie zu überwachen. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei myasthenem Syndrom/Myasthenia gravis oder Guillain-Barré-Syndrom jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Die Einleitung systemischer Kortikosteroide mit einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist in Betracht zu ziehen.

2.11 Immunvermittelte Pankreatitis

Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis zu überwachen. Die Immuntherapie ist bei erhöhten Amylase- oder Lipase-Spiegeln im Serum \geq Grad 3 ($> 2 \times$ ONG) oder Pankreatitis Grad 2 oder 3 zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Die Immuntherapie kann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum innerhalb von 12 Wochen wieder auf \leq Grad 1 verbessern oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind sowie die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Immuntherapie ist bei Pankreatitis Grad 4 oder bei rezidivierender Pankreatitis jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen.

2.12 Abweichungen bei Laborwerten

Die Anteile der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie mit einer Grad-3- oder Grad-4-Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert waren wie folgt: bei 10,9 % Verringerung der Anzahl der Lymphozyten; bei 8,2 % Erniedrigung des Natriumspiegels; bei 6,3 % Erniedrigung des Hämoglobins; bei 5,2 % Erniedrigung des Phosphatspiegels; bei 4,8 % Erhöhung des Glukosespiegels; bei 2,8 % erhöhte Werte von Aspartataminotransferase (AST); bei 2,7 % erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase; bei 2,7 % erhöhte

Werte von Alaninaminotransferase (ALT); bei 2,2 % Erniedrigung des Kaliumspiegels; bei 1,8 % Erhöhung des Kalziumspiegels; bei 1,8 % Verringerung der Anzahl der Neutrophilen; bei 1,8 % Erhöhung des Kaliumspiegels; bei 1,7 % Erhöhung des Bilirubinspiegels; bei 1,7 % Verringerung der Anzahl der Blutplättchen; bei 1,6 % Erniedrigung des Albuminspiegels; bei 1,5 % Erniedrigung des Kalziumspiegels; bei 1,3 % Erhöhung des Kreatininspiegels; bei 0,8 % Verringerung der Anzahl der Leukozyten; bei 0,7 % Erhöhung des Magnesiumspiegels; bei 0,6 % Erniedrigung des Glukosespiegels; bei 0,2 % Erniedrigung des Magnesiumspiegels sowie bei 0,2 % Erhöhung des Natriumspiegels.

3. Therapiepausierung/-abbruch nach Schweregrad der Nebenwirkung

Generell gibt es bei Immuntherapien keine Dosisreduktionen. Bei Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen wird die Therapie pausiert und bei entsprechendem Rückgang wieder die volle Dosis appliziert.

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad*	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben**
	Grad 3 oder 4 oder wiederholt Grad 2	Dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Unterbrechung, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben**
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	Dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5- bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über der ONG	Unterbrechung, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben**
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über der ONG	Dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenniereninsuffizienz • Symptomatische Hypophysitis • Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Hyperglykämie ≥ Grad 3 (Glukose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose • Hyperthyreose Grad ≥ 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 gebessert haben** • Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und – falls angezeigt – mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden. Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad*	Modifikation der Behandlung
Hepatitis	Grad 2 mit > 3- bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über der ONG oder > 1,5- bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über der ONG	Unterbrechung, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben**
	Grad \geq 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über der ONG oder > 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über der ONG	Dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten \geq 50%igen und \geq 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	Dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben**
	Myokarditis Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
	Enzephalitis Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
	Guillain-Barré-Syndrom Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	Dauerhaftes Absetzen
	Grad 3 oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben**
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 4 oder bestätigte(s) SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen
	Grad 2	Behandlung abbrechen und Wiederbeginn mit 50 % Infusionsrate 1 Stunde nach Abklingen der Symptome; ein erneuter Beginn ist auch möglich, wenn die Symptome mit Prämedikation abklingen
	Grad 3 oder 4 oder falls Grad-2-Reaktion trotz adäquater Prämedikation erneut auftritt	Dauerhaftes Absetzen

ONG = obere Normgrenze
* Graduierung nach CTCAE
** Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von Pembrolizumab nicht auf Grad 0-1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf \leq 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann.

4. Interaktionen

Einschränkung der Nierenfunktion:

- **Atezolizumab (Tecentriq®):** Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Die Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen.
- **Pembrolizumab (Keytruda®):** Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Ausscheidung von Pembrolizumab bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellt. Pembrolizumab wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion untersucht.
- **Dostarlimab (Jemperli®):** Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird keine Dosierungsanpassung empfohlen. Für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialyse erhalten, liegen nur begrenzte Daten vor.
- **Durvalumab (Imfinzi®):** Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind nur begrenzt vorhanden.

Einschränkung der Leberfunktion:

- **Atezolizumab (Tecentriq®):** Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Atezolizumab wurde bisher nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.
- **Pembrolizumab (Keytruda®):** Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Ausscheidung von Pembrolizumab bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion festgestellt. Pembrolizumab wurde nicht bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion untersucht.
- **Dostarlimab (Jemperli®):** Bei Patientinnen mit leichter Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosierungsanpassung empfohlen. Für Patientinnen mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor, für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor.
- **Durvalumab (Imfinzi®):** Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sind nur begrenzt vorhanden.

Literatur:

- Fachinformation Imfinzi®
- Fachinformation Jemperli®
- Fachinformation Keytruda®
- Fachinformation Tecentriq®

Weitere Literatur bei den Autor:innen

Lapatinib

Autorin: Katharina Simon

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Gastrointestinale Beschwerden** (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen) sind unter Lapatinib häufig (> 25 %). Durchfall ist die häufigste Nebenwirkung, die zu einer Therapieunterbrechung führt, wenn Lapatinib mit Capecitabin oder Letrozol eingenommen wird. Bei der Hälfte der Patientinnen tritt Durchfall innerhalb der ersten 6 Behandlungstage auf, die mediane Dauer beträgt 4–5 Tage. Bei ersten Anzeichen sollte Loperamid eingenommen werden und die orale Flüssigkeitszufuhr erhöht werden. In den meisten Fällen handelt es sich um Durchfälle der Grade 1 und 2.
- Das **Hand-Fuß-Syndrom** ist eine häufige Nebenwirkung (> 25 %), wenn Lapatinib mit Capecitabin angewendet wird. Prädilektionsstellen sind mechanisch beanspruchte Hautareale. Nach Absetzen der Therapie sind die Veränderungen reversibel. Vermeidung von Hitze und mechanischer Beanspruchung sowie Melkfett/ureahaltige Cremes werden als Prophylaxe bzw. zur Hautpflege empfohlen. Verwendung von DMSO-Salbe (Dimethylsulfoxid) erst bei beginnender Symptomatik, eine Dexamethason-Prophylaxe kann versucht werden.
- **Hautausschläge** treten bei Lapatinib mit Capecitabin (28 %) bzw. mit Letrozol (45 %) häufig auf. Wenn Hautreaktionen beobachtet werden, sollte Sonnenlicht vermieden werden und ein Breitspektrum-Sonnenschutz mit einem Lichtschutzfaktor > 30 angewendet werden.
- Das Auftreten von **Kardiotoxizität** ist unter Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab leicht erhöht (7 %).

EINLEITUNG

Indikation

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom.

- **Kombinationstherapie:**
 - Mit Capecitabin nach einer bereits vorangegangenen Therapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab.
 - Mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die bereits nach vorangegangener Trastuzumab-Therapie in Kombination mit Chemotherapie einen Progress haben.
 - In Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen.

Wirkmechanismus

Lapatinib ist ein Hemmer der intrazellulären Tyrosinkinasedomäne des EGFR-(ErB1)- und des HER2-(ErB2)-Rezeptors. Das Erb-abhängige Wachstum von Tumorzellen wird gehemmt. Aufgrund der geringen Molekülgröße kann Lapatinib die Blut-Hirn-Schranke passieren.

Rezeptverschreibung

	Lapatinib
Handelsname	Tyverb®
	250 mg
Packungsgröße (Stückzahl)	70, 84 Tabletten

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Zyklusdauer	Anmerkungen
Lapatinib 1.250 mg (= 5 Tabl.)/Tag	Täglich, kontinuierlich (1 h vor oder 1 h nach dem Essen)	21 Tage	Kombiniert mit Capecitabin 2.000 mg/m ² /Tag; Capecitabin in 2 Einzelgaben alle 12 h
Lapatinib 1.000 mg (= 4 Tabl.)/Tag	Täglich, kontinuierlich (1 h vor oder 1 h nach dem Essen)	28 Tage	Kombiniert mit Trastuzumab; Initialdosis 4 mg/kg, gefolgt von 2 mg/kg i. v. wöchentlich
Lapatinib 1.500 mg (= 6 Tabl.)/Tag	Täglich, kontinuierlich (1 h vor oder 1 h nach dem Essen)	28 Tage	Kombiniert mit Aromataseinhibitor

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

(laut Fachinformation zu Lapatinib)

	Lapatinib	Lapatinib mit Capecitabin	Lapatinib mit Trastuzumab	Lapatinib mit Aromataseinhibitor (Letrozol)
Anorexie	+++			
Schlaflosigkeit		+++		
Kopfschmerzen		++		+++
Verringerte linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF)	++		+++	
Hitzewallungen				+++
Epistaxis, Husten, Dyspnoe				+++
Diarrhö	+++	+++		
Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Stomatitis, Bauchschmerzen		+++		
Obstipation		+++		++
Fatigue, Asthenie	+++			+++
Palmoplantare Erythrodyssäthesie		+++		

Fortsetzung auf der nächsten Seite

	Lapatinib	Lapatinib mit Capecitabin	Lapatinib mit Trastuzumab	Lapatinib mit Aromataseinhibitor (Letrozol)
Alopezie, Pruritus				+++
Trockene Haut		+++		+++
Hautausschlag (inkl. akneforme Dermatitis)	+++			
Schmerzen an den Extremitäten, Rückenschmerzen, Arthralgie		+++		+++
Nagelveränderungen einschließlich Paronychie	++			
Hyperbilirubinämie, Hepatotoxizität	++			
Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	+			

+++ = sehr häufig, ++ = häufig, + = gelegentlich

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Kardiotoxizität

- Lapatinib wurde mit einer verringerten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) in Verbindung gebracht (1 % aller Pat. in der Zulassungsstudie, 0,3 % mit symptomatisch verringerter LVEF).
- Cave bei gleichzeitiger Gabe potenziell kardiotoxischer Substanzen (z. B. in Kombination mit Trastuzumab bis 7 % kardiale Ereignisse inkl. verringerter LVEF).
- Cave bei Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, kongenitalem Long-QT-Syndrom, starken CYP3A4-Inhibitoren – die QT-Zeit kann in Kombination mit Lapatinib verlängert werden.

2.2 Hand-Fuß-Syndrom (palmoplantare Erythrodsästhesie)

- Mechanisch beanspruchte Hautareale sind besonders gefährdet. Vermeiden von thermischer und mechanischer Belastung (loses Schuhwerk, kein BH, cave bei Sport wie z. B. Schifahren, Wanderungen vermeiden, keine heißen Bäder/Sonne).
- Prophylaktische Hautpflege (Melkfett, Olivenölsalbe, ureahaltige Cremen etc.).
- DMSO-Salbe (Dimethylsulfoxid) (2 x tgl.) erst bei beginnender Symptomatik, später fettreiche Salben (Fibrolan[®]-, Ringelblumen- oder Bepanthen[®]-Salbe).
- Dexamethason-Prophylaxe kann versucht werden: 2 x 8 mg/d Tag -1 und Tag 0, 1 x 8 mg/d Tag +1, 1 x 4 mg/d Tag +2 (cave Diabetiker).
- Keine Fortführung der Therapie, bis die Läsionen abgeheilt sind (≤ Grad 2); die Veränderungen sind nach Absetzen der Therapie reversibel.
- Bei Patientinnen mit vorbekannten Hauterkrankungen besteht eine strenge Indikationsstellung.

2.3 Diarrhö

- Tritt üblicherweise innerhalb der ersten 6 Tage auf. Die mediane Durchfalldauer beträgt meist 4–5 Tage. Lapatinib-induzierte Diarrhöen sind üblicherweise geringgradig (Grad 3: 10 %, Grad 4: < 1 %).
- Diarrhö kann mit Dehydratation verbunden sein. Beim ersten Anzeichen von dünnerem Stuhl sollte Loperamid eingenommen und die orale Flüssigkeitszufuhr erhöht werden.
- Bei schweren Diarrhö-Fällen sollte die Messung der Neutrophilenzahl und der Körpertemperatur erfolgen.

3. Monitoring

Überwachungsstandard vor Beginn der Therapie:

- Herzultraschall mit Bestimmung der LVEF, um sicherzustellen, dass der Ausgangswert im Normbereich liegt. Die LVEF sollte unter Behandlung weiter kontrolliert werden (bei Normalbefund ca. 3-monatlich).
- EKG mit Bestimmung der QT-Zeit vor Therapiebeginn und 1–2 Wochen nach Behandlungsbeginn.
- Elektrolytbestimmung (eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollte vor Start ausgeglichen werden). Kontrolle der Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase) vor Start und dann monatlich bzw. wie klinisch indiziert.

4. Dosisanpassungen

Vornehmen der Dosisreduktion:

Lapatinib	
1.000 mg (= 4 Tabl.) 1 x tgl.	Bei Kombination mit Capecitabin (Dosisreduktion von Capecitabin laut Fachinformation)
750 mg (= 3 Tabl.) 1 x tgl.	Bei Kombination mit Trastuzumab
1.250 mg (= 5 Tabl.) 1 x tgl.	Bei Kombination mit Aromataseinhibitor

4.1 Dosisanpassung bei Diarrhö

Grad 1	Keine
Grad 2 und Grad 3	Therapiepause bis Grad \leq 1, Wiederaufnahme mit Dosisreduktion
Grad 4	Hospitalisierung, Lapatinib dauerhaft absetzen

Graduierung nach CTCAE

4.2 Dosisanpassungen bei Kardiotoxizität

Grad 1	Keine
Grad 2	Therapiepause bis Grad \leq 1, Wiederaufnahme in Dosisreduktion
Grad 3	Therapiepause, Wiederaufnahme in Dosisreduktion frühestens nach 2 Wochen bzw. bis LVEF normalisiert und Patient asymptomatisch ist
Grad 4	Hospitalisierung

Graduierung nach CTCAE

4.3 Dosisanpassungen bei anderen Toxizitäten

Grad 1	Keine
Grad 2 erstmalig auftretend	Wenn nicht in < 24 Std. Besserung auf Grad ≤ 1: Therapiepause bis zur Besserung, Behandlung dann in Standarddosis fortsetzen
Grad 2 persistierend oder wiederholt bei Therapie mit gleicher Dosis auftretend trotz bestmöglicher supportiver Therapie	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 1, Fortsetzung in Dosisreduktion
Grad 3 erneut auftretend oder Grad 4	Therapiepause bis Rückgang auf Grad ≤ 2, danach Dosisreduktion
Grad 4	Hospitalisierung

Graduierung nach CTCAE

4.4 Dosisanpassungen bei Anstieg von Kreatinin und Leber-Transaminasen/Bilirubin

Keine Dosisanpassung bei leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen. Keine Daten bei schweren Nierenfunktionsstörungen. Bei schweren Leberfunktionsstörungen absetzen, keine Daten bei eingeschränkter Leberfunktion.

5. Interaktionen

Lapatinib wird vorwiegend durch die Enzyme CYP3A und CYP2C8 metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe von Lapatinib mit starken **CYP3A4-Hemmern** (z. B. Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon) und Grapefruitsaft sollte wegen erhöhter Toxizität von Lapatinib vermieden werden.

Die gemeinsame Gabe von Lapatinib mit bekannten **CYP3A4-Induktoren** (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut) sollte vermieden werden, da die Lapatinib-Exposition verringert werden kann.

Eine gleichzeitige Behandlung mit einem **Protonenpumpenhemmer** kann die Wirkung von Lapatinib reduzieren.

Die gemeinsame Gabe von Lapatinib mit oral gegebenem **Digoxin** kann zu einer verstärkten Digoxin-Wirkung führen (um bis zu 80 %).

Die gemeinsame Gabe von Lapatinib mit Substanzen, die **eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate für CYP2C8-Induktoren sind** (z. B. Repaglinid), sollte vermieden werden. Die gemeinsame Gabe von Lapatinib mit intravenös gegebenem **Paclitaxel** kann zu einer Erhöhung der Paclitaxel-Exposition führen (erhöhte Inzidenz und Schwere von Diarrhöen und Neutropenien).

Literatur:

- Cameron D. et al.: Lapatinib plus Capecitabin in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010; 15: 924–934
- Fachinformation Tyverb®, 1/2022
- S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“, Stand 2/2020

Weitere Literatur bei der Autorin

Neratinib

Autor: Michael Seifert

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Diarrhö** als Nebenwirkung ist charakteristisch und vorhersehbar. Sie tritt üblicherweise früh während der 1. oder 2. Woche der Behandlung mit Neratinib auf und dauert nur wenige Tage.
- In jedem Fall ist eine **Diarrhö-Prophylaxe mit der ersten Gabe** von Neratinib indiziert.

EINLEITUNG

Indikation

Neratinib ist zur erweiterten adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben, zugelassen.

Wirkmechanismus

Neratinib blockiert als Kinase-Inhibitor nachhaltig mehrere Enzyme, die das Zellwachstum fördern. Der Wirkstoff ist ein irreversibler panerythroblastischer Leukämie-Virus-Onkogen-Homolog-(ERBB)-Tyrosinkinase-Inhibitor.

Rezeptverschreibung

	Neratinib
Handelsname	Nerlynx® 40 mg Filmtabletten
Packungsgröße (Stückzahl)	180 Tabletten

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Anmerkungen
Neratinib 240 mg (6 Tabletten) 1-mal täglich	1 Jahr	Unzerkaut vorzugsweise morgens mit dem Essen möglichst mit Wasser einnehmen

Sollte die Medikation vergessen oder erbrochen worden sein, sollte die Einnahme am Folgetag fortgesetzt werden.

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in der randomisierten Phase-III-Studie ExteNET mit 2.840 Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im frühen Stadium untersucht.

Erwartungsgemäß traten unerwünschte Nebenwirkungen häufiger unter Neratinib auf als unter Placebo.

	Patientinnen (%)	
	Neratinib (n = 1.408)	Placebo (n = 1.408)
Unerwünschte Nebenwirkungen insgesamt	98,5	88,1
Unerwünschte Nebenwirkungen 3. oder 4. Grades	49,7	13,0
Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen	7,3	6,0
Tödliche unerwünschte Nebenwirkungen	0,1	0,1
Unerwünschte Nebenwirkungen, die zu ... führten		
Dosisunterbrechung	44,7	13,3
Dosisreduktion	31,3	2,5
Abbruch der Therapie	27,6	5,4
Hospitalisierung	6,6	5,3

Unerwünschte Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 sowie Dosisunterbrechungen und Therapieabbrüche waren bei Neratinib deutlich häufiger als unter Placebo.

Die häufigsten Nebenwirkungen mit beliebigem Schweregrad waren Durchfall, Übelkeit, Erschöpfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Appetitlosigkeit, Schmerzen im Oberbauch, Stomatitis und Muskelspasmen.

Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, waren in erster Linie Durchfall, der bei 16,8 % der mit Neratinib behandelten Patientinnen beobachtet wurde. Hepatotoxizität oder ein Anstieg der Lebertransaminasen führten bei 1,7 % der mit Neratinib behandelten Patientinnen zu einem Abbruch der Therapie.

Nebenwirkungen und Schweregrad in der ExteNET-Studie:

Pat. (%)	Neratinib (n = 1.408)			Placebo (n = 1.408)		
	Grad 1-4	Grad 3	Grad 4	Grad 1-4	Grad 3	Grad 4
Mediane Therapiedauer	11,6 Monate			11,8 Monate		
Jegliches Ereignis	99	49	1	88	12	1
Diarrhö	95	40	< 1	35	2	0
Übelkeit	43	2	0	22	< 1	0
Fatigue	27	2	0	20	< 1	0
Erbrechen	26	3	0	8	< 1	0
Bauchschmerzen	24	2	0	10	< 1	0
Kopfschmerzen	20	1	0	20	< 1	0
Oberbauchschmerzen	15	1	0	7	< 1	0
Hautausschlag	15	< 1	0	7	0	0
Verminderter Appetit	12	< 1	0	3	0	0
Muskelkrämpfe	11	< 1	0	3	< 1	0
Benommenheit	10	< 1	0	9	< 1	0
Arthralgie	6	< 1	0	12	< 1	0

Nach: European Medicines Agency 2018: EPAR Assessment Report EMA/CHMP/525204/2018, 13. Juli 2018; Chan A. et al., Lancet Oncol 2016; 17 (3): 367-77; Martin M. et al., Lancet Oncol 2017; 18 (12): 1688-700

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

Diarrhö

Schwere und langanhaltende Durchfälle können zu Dehydratation führen und vermindern die Lebensqualität erheblich.

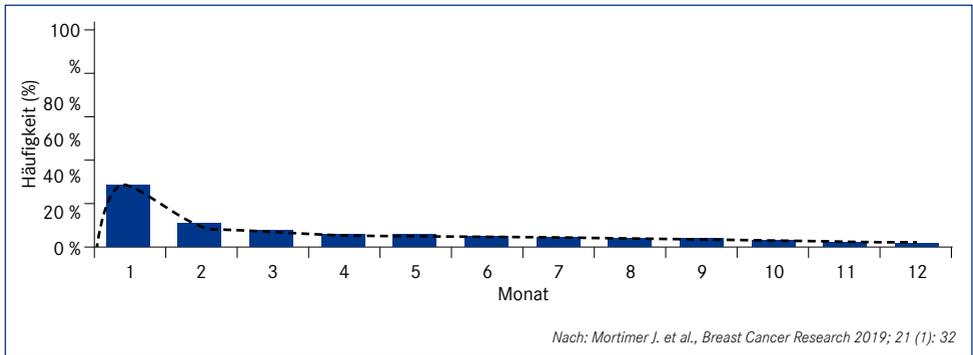
Diarrhö ist charakteristisch und vorhersehbar. Sie tritt üblicherweise früh während der ersten oder zweiten Woche der Behandlung mit Neratinib auf und dauert nur wenige Tage. Im Verlauf der Behandlung nimmt die Anzahl der Durchfälle kontinuierlich ab (*siehe Abb. unten*).

Anzahl, Dauer und Verlauf der Durchfälle bei Therapie mit Neratinib:

ExteNET-Studie, Neratinib-Arm (n = 1.408)	Alle Grade	Grade ≥ 2	Grade ≥ 3
Mediane Anzahl Episoden pro Patient (IQR)	8 (3-27)	3 (1-8)	2 (1-3)
Mediane Dauer pro Episode in Tagen (IQR)	2 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-3)
Mediane kumulative Dauer pro Patient in Tagen (IQR)	59 (14-164)	10 (5-27)	5 (2-9)

Nach: Mortimer J. et al., Breast Cancer Research 2019; 21 (1): 32

Häufigkeit von Diarrhö nach Neratinib in Abhängigkeit von der Therapiedauer:



Vorsicht bei besonderen Patientinnengruppen: Insbesondere bei älteren Patientinnen mit signifikanten, chronischen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie mit Nierenfunktionsstörungen können profuse Durchfälle zu Dehydrierung, Elektrolytverlust und deren Folgeerscheinungen führen.

Prophylaxe der Diarrhö – CONTROL Trial: In der Zulassungsstudie ExteNET war keine vorsorgliche Behandlung von Diarrhö vorgesehen gewesen.

Wegen der belastenden Situation durch Durchfälle, aber auch wegen der möglichen Folgen von profusen Durchfällen wie Dehydratation, Nephrotoxizität, Hypokaliämie, Pyrexie und Gewichtsverlust wurde in der CONTROL-Studie die prophylaktische Gabe von Loperamid an 563 Patientinnen mit 6 Therapieoptionen untersucht:

1. obligatorische Loperamid-Prophylaxe (4 mg, 3 x täglich), 8 Wochen lang
2. Budesonid (9 mg 1 x täglich 28 Tage lang + Loperamid (4 mg, 3 x täglich)
3. Colestipol (2 g 2 x täglich 4 Wochen lang) + Loperamid (4 mg, 3 x täglich)
4. Colestipol (2 g 2 x täglich 4 Wochen lang) + Loperamid bei Bedarf (pro re nata)
5. Neratinib DE1 (2-wöchige Eskalation mit 120 mg täglich Tag 1–7, 160 mg täglich Tag 8–14, und 240 mg täglich danach) + Loperamid (PRN, falls erforderlich)
6. Neratinib DE2 (4-wöchige Eskalation) + Loperamid (PRN, falls erforderlich)

Die Endergebnisse wurden 2021 in San Antonio präsentiert (*Chan A., SABCS 2021*).

Ziel war es, Grad-3-Diarrhöen zu verhindern. Grundsätzlich waren in allen Studienarmen schwerwiegende Durchfälle seltener als in der ExteNET-Studie. Die niedrigsten Durchfallraten wurden in der DE1-Gruppe (Dosisescalation mit Loperamid während der ersten 2 Behandlungswochen) beobachtet. Ebenso wurden mit dieser Behandlungsstrategie die geringsten nebenwirkungsbedingten Abbrüche (3,3 %) beschrieben. Somit sollte bei Therapie mit Neratinib eine 2-wöchentliche Dosisescalation mit simultaner prophylaktischer Gabe von Loperamid **bevorzugt** verabreicht werden, um Grad-3-Diarrhöen zu reduzieren und Therapieabbrüche zu vermeiden.

Ziel ist es, die Häufigkeit von 1–2 Stuhlgängen pro Tag zu erreichen. Zusätzlich ist eine Ernährungsberatung und gegebenenfalls eine Dosisreduktion zu beachten.

3. Monitoring

Ein gezieltes Monitoring der Diarrhö ist essenziell. Klinisch empfiehlt sich eine wöchentliche Kontaktaufnahme mit der Patientin bzw. durch die Patientin während der ersten 4 Therapiewochen.

4. Dosisanpassungen

Neratinib soll unzerkaut vorzugsweise morgens mit dem Essen möglichst mit Wasser eingenommen werden: Steigerung 120 mg (1 x 3 Tabletten) langsam auf 240 mg (1 x 6 Tabletten) für 1 Jahr.

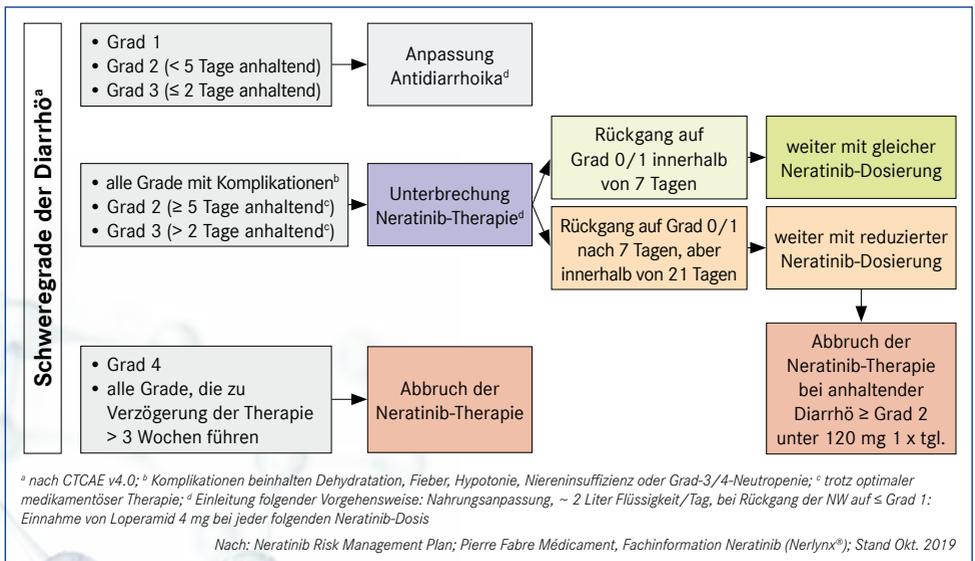
Bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) soll die Anfangsdosis auf 80 mg reduziert werden.

Modifikation der Dosierung von Neratinib bei Nebenwirkungen: Je nach Schweregrad der Nebenwirkungen sollte eine Unterbrechung und gegebenenfalls eine Anpassung der Dosis erfolgen. Bei Durchfällen Grad 2 (< 5 Tage anhaltend) oder Grad 3 (≤ 2 Tage) sollte eine Anpassung der Antidiarrhoika erfolgen.

- 1. Dosisreduktion: 200 mg/Tag
- 2. Dosisreduktion: 160 mg/Tag
- 3. Dosisreduktion: 120 mg/Tag

Neratinib soll abgesetzt werden, wenn eine Dosierung von 120 mg/Tag nicht vertragen werden kann.

Modifikation der Dosierung von Neratinib bei Diarrhö:



5. Interaktionen

Grapefruit in jeglicher Form sollte vermieden werden.

Literatur:

- Chan A.: Final findings from the CONTROL trial of diarrheal prophylaxis or neratinib dose escalation on neratinib-associated diarrhea and tolerability in patients with HER2+ early-stage breast cancer. SABCS 2021; Abstract P5-18-02
- Chan A. et al., Lancet Oncol 2016; 17 (3): 367–77
- Fachinformation Nerlynx®, 10/2019
- Martin M. et al., Lancet Oncol 2017; 18 (12): 1688–700
- Mortimer J. et al., Breast Cancer Research 2019; 21 (1): 32

Weitere Literatur beim Autor

Tucatinib

Autor:innen: Edgar Petru, Anna Sophia Benezeder, Marina Schinnerl

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Diarrhö** ist die häufigste Nebenwirkung. Sie ist meist mild ausgeprägt und vorübergehend. Die mediane Dauer bis zum Auftreten einer Diarrhö beträgt 12 Tage, und sie hält im Durchschnitt 8 Tage an. Es empfiehlt sich, nach 14 Tagen eine klinische Kontrolle zu vereinbaren.
- **Hepatotoxizität** ist meist mild ausgeprägt, vorübergehend und reversibel.
- **Eine geringe Erhöhung der Kreatininwerte** kann aufgrund einer Hemmung des renalen tubulären Transports auftreten. Die glomeruläre Funktion ist nicht beeinträchtigt.
- **Blutbild und Leberwerte (AST, ALT, Bilirubin) bzw. Kreatinin** sollten alle 3 Wochen kontrolliert werden.

EINLEITUNG

Indikation

Tukysa® (Tucatinib) wird in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positiven Brustkrebs, die zuvor mindestens 2 gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben, angewendet.

Wirkmechanismus

HER2-Blockade, Tyrosinkinase-Hemmer.

Rezeptverschreibung

	Tucatinib
Handelsname	Tukysa®
Packungsgröße (Stückzahl)	150-mg-Filmtabletten à 84 Stück, 50-mg-Filmtabletten à 88 Stück

Standarddosierung

Trastuzumab	8 mg/kg KG Loading-Dose, ab 2. Zyklus 6 mg/kg KG	i. v., alle 3 Wochen
	Alternativ: 600 mg	s. c., alle 3 Wochen
Tucatinib*	1 x 2 Tbl. zu 150 mg = 300 mg 2 x/Tag (= Gesamtdosis 600 mg/Tag)	Täglich, kontinuierlich, unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen
Capecitabin	1.000 mg/m ² 2 x/Tag	p. o., Tag 1–14, alle 3 Wochen, nach einer Mahlzeit einzunehmen

* Einnahme auch zusammen mit Capecitabin möglich

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen ≥ 20 %:

	Grad 1–2	\geq Grad 3	Klinische Relevanz
Diarrhö	69 %	13 %	+++
Übelkeit	56 %	4 %	++
Palmoplantare Dysästhesie	51 %	14 %	+
Fatigue	42 %	5 %	+
Erbrechen	34 %	3 %	+
Stomatitis	25 %	2 %	+
Verminderter Appetit	25 %	1 %	+
Kopfschmerzen	23 %	1 %	-
Hypokaliämie	22 %	0 %	+
Hyperbilirubinämie	19 %	1 %	++
Anämie	18 %	4 %	+
AST-/ALT-Anstieg	17 %	5 %	+

Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität:

	Tucatinib + Capecitabin + Trastuzumab	Placebo + Capecitabin + Trastuzumab
Behandlungsabbruch aufgrund von Tucatinib-Toxizität*	6 %	3 %

* Behandlungsabbruch aufgrund Trastuzumab-Toxizität 4 %, aufgrund Capecitabin-Toxizität 10 %

Anzeige

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Diarrhö

Diese ist meist mild ausgeprägt und vorübergehend. Sie kann zu Dehydratation und u. a. Hypokaliämie führen. Die mediane Dauer bis zum Auftreten einer Diarrhö beträgt 12 Tage. Im Durchschnitt hält die Diarrhö 8 Tage an. Es empfiehlt sich in der Praxis, mit der Patientin nach 14 Tagen eine klinische Kontrolle zu vereinbaren.

Eine Grad-1-Diarrhö wurde bei 43 %, Grad 2 bei 25 % und Grad 3 oder höher bei 13 % in der Zulassungsstudie beobachtet.

Ein die Diarrhö verstärkender Einfluss von Capecitabin ist klinisch anzunehmen.

Loperamid kann je nach klinischer Einschätzung und Erfahrung angewendet werden.

2.2 Hepatotoxizität

Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollten primär Tucatinib in einer Anfangsdosis von 200 mg 2 x/d oral erhalten. Die Hepatotoxizität ist meist mild ausgeprägt, vorübergehend und reversibel. Die mediane Dauer bis zum Abklingen beträgt 3 Wochen.

2.3 Kreatinin-Erhöhung

Eine geringe Erhöhung der Kreatininwerte kann aufgrund einer Hemmung des renalen tubulären Transports auftreten. Die glomeruläre Funktion ist nicht beeinträchtigt. Die mediane Dauer bis zum Abklingen beträgt 3 Wochen.

2.4 Reduktion der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)

Wenn die LVEF < 50 % beträgt und eine Verringerung ≥ 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert auftritt, sollte Trastuzumab vorübergehend ausgesetzt werden und nach 3 Wochen die LVEF kontrolliert werden.

3. Monitoring

Laborkontrollen: *Blutbild und Leberwerte* (AST, ALT, Bilirubin) bzw. Kreatinin alle 3 Wochen oder wenn klinisch indiziert.

4. Dosisanpassungen

4.1 Dosisanpassungen von Tucatinib

Startdosis	300 mg 2 x/Tag
1. Stufe Dosisreduktion	250 mg 2 x/Tag
2. Stufe Dosisreduktion	200 mg 2 x/Tag
3. Stufe Dosisreduktion	150 mg 2 x/Tag
Weitere Dosisreduktion	Nicht indiziert

Dosisanpassung von Tucatinib bei allen Grad-3- oder Grad-4-Toxizitäten:

Grad 3	Aussetzen bis ≤ Grad 1, danach Fortsetzung mit 1. Stufe Dosisreduktion von Tucatinib
Grad 4	Abbruch der Therapie

Dosisanpassung von Tucatinib bei Grad-3- oder Grad-4-Diarrhö:

Grad 3 ohne Prophylaxe	Beginn oder Intensivierung der symptomatischen Diarrhö-Therapie, Aussetzen von Tucatinib bis ≤ Grad 1, danach Fortsetzung mit gleicher Dosis von Tucatinib
Grad 3 mit Prophylaxe	Beginn oder Intensivierung der Diarrhö-Therapie, Aussetzen von Tucatinib bis ≤ Grad 1, danach Fortsetzung mit nächstniedriger Dosisstufe von Tucatinib
Grad 4	Abbruch der Therapie

Dosisanpassung von Tucatinib bei Grad-2–4-Hepatotoxizität:

Grad 2 Bilirubin (> 1,5 bis ≤ 3 x ONG)	Aussetzen von Tucatinib bis ≤ Grad 1, danach Fortsetzung mit gleicher Dosis von Tucatinib
Grad 3 AST oder ALT (> 5 bis ≤ 20 x ONG) oder Grad 3 Bilirubin (> 3 bis ≤ 10 x ONG)	Aussetzen von Tucatinib bis ≤ Grad 1, danach Fortsetzung mit nächstniedriger Dosisstufe von Tucatinib
Grad 4 AST oder ALT (> 20 x ONG) oder Grad 4 Bilirubin (> 10 x ONG)	Abbruch der Therapie mit Tucatinib

* ONG = obere Normgrenze

4.2 Dosisanpassung von Capecitabin

Folgende Dosisanpassungen – v. a. bei Diarrhö bzw. palmoplantarer Erythrodysesthesie – werden empfohlen:

Grad der Toxizität		Dosis innerhalb des Behandlungszyklus	Dosis im nächsten Behandlungszyklus (% der Startdosis von Capecitabin)
Grad 1	1. Auftreten	100 % (= 1.000 mg/m ² 2 x/ Tag)	100 %
	2. Auftreten	Aussetzen bis ≤ Grad 1	100 %
Grad 2	3. Auftreten		75 %
	4. Auftreten	Therapieabbruch	50 %
	5. Auftreten		0
Grad 3	1. Auftreten	Aussetzen bis ≤ Grad 1	75 %
	2. Auftreten		50 %
	3. Auftreten	Therapieabbruch	0
Grad 4	1. Auftreten	Evtl. Therapie aussetzen, bis ≤ Grad 1, ansonsten Therapieabbruch	Evtl. 50 %, 0
	2. Auftreten	Therapieabbruch	0

4.3 Dosisanpassung von Trastuzumab bei Reduktion der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)

Wenn die LVEF < 50 % beträgt und eine Verringerung ≤ 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert auftritt, sollte Trastuzumab ausgesetzt werden und nach 3 Wochen die LVEF kontrolliert werden.

Falls die LVEF, wie oben beschrieben, erniedrigt bleibt, soll die Therapie mit Trastuzumab abgebrochen werden.

Falls die LVEF ≤ 50 % und deren Verringerung < 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert beträgt, soll die Therapie mit Trastuzumab mit gleicher Dosis fortgesetzt werden.

5. Interaktionen

Tucatinib wird überwiegend über **CYP2C8** metabolisiert. Lässt sich die gemeinsame Anwendung mit einem starken CYP2C8-Inhibitor wie Clopidogrel oder Gemfibrozil nicht vermeiden, ist die Dosis von Tucatinib auf 2 x 100 mg/Tag zu reduzieren.

Tucatinib ist ein starker **CYP3A-Inhibitor**. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin, Triazolam, Statinen, Johanniskraut oder Rifampicin sollte vermieden werden, da die Wirksamkeit von Tucatinib reduziert ist.

Die gleichzeitige Anwendung von Tucatinib mit einem **P-Glykoprotein(P-gp)-Substrat** könnte möglicherweise die mit dem P-gp-Substrat assoziierte Toxizität verstärken. Es sollte eine Dosisreduktion von P-gp-Substraten einschließlich Dabigatran gemäß Fachinformation des gleichzeitig verabreichten Medikaments erwogen werden. P-gp-Substrate sind mit Vorsicht zu verabreichen, wenn minimale Konzentrationsänderungen zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können.

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Hypertonie:** Sehr häufig (65 %). Tritt oft bereits knapp nach Therapiebeginn auf. Vor Beginn der Behandlung mit Lenvatinib sollte der Blutdruck gut eingestellt sein. Die Patientinnen sollten regelmäßig auf eine Hypertonie hin überwacht werden. Bei Auftreten einer Hypertonie ist eine antihypertensive Therapie indiziert. Bei Patientinnen mit Risiko für eine kardiale Dysfunktion werden LVEF-Kontrollen zu Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen empfohlen.
- **Muskuloskelettale Schmerzen:** Sehr häufig (65 %). Bei rezidiviertem Auftreten Therapieunterbrechung und Dosisreduktion empfohlen. Analgetische Therapie.
- **Fatigue-Syndrom:** Sehr häufig (65 %). Für Patientinnen oft sehr belastend. Therapieunterbrechung und Dosisreduktion erwägen.
- **Hypothyreose:** Sehr häufig (51 %). Bei \geq Grad 2 Therapieunterbrechung und Dosisreduktion empfohlen. Cave: Pembrolizumab (Kombinationstherapie) als mögliche Ursache. Substitutionstherapie empfohlen.
- **Nausea und Erbrechen:** Häufig (48 %). Für Patientinnen oft sehr belastend. Therapieunterbrechung und Dosisreduktion empfohlen. Antiemetische Therapie.
- **Diarrhö:** Häufig (57 %). Bei \geq Grad 2 Therapieunterbrechung, Dosisreduktion und Loperamidtherapie empfohlen
- **Stomatitis:** Häufig (43 %). Prophylaxe (Patienteninformation). Bei \geq Grad 2 Therapieunterbrechung und Dosisreduktion empfohlen.
- **Proteinurie:** Häufig (29 %). Lenvatinib kann eine erhebliche Proteinurie verursachen. Eine Urinalyse sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden. Bei Entwicklung eines nephrotischen Syndroms muss Lenvatinib abgesetzt werden.
- **Hämorrhagie:** Häufig (28 %). Lenvatinib sollte bei Patientinnen mit erhöhtem Hämorrhagie-Risiko mit Vorsicht angewendet werden (Patientenaufklärung).
- **Hand-Fuß-Syndrom:** Häufig (26 %). Prophylaxe (Patienteninformation). Bei \geq Grad 2 Therapieunterbrechung und Dosisreduktion empfohlen.
- **Wundheilungsstörung:** Da Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) die Wundheilung verzögern, sollte eine Behandlung mit Lenvatinib mindestens 7 Tage (kleine Eingriffe) und 3 Wochen (größere Eingriffe) vor einer geplanten Operation beendet und postoperativ erst nach abgeschlossener Wundheilung wieder begonnen werden.
- **ASAT-/ALAT-Erhöhungen:** Selten. In der Mehrzahl der Fälle wurde über isolierte ALAT- und ASAT-Anstiege ohne gleichzeitige Erhöhung der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins berichtet. Die Leberfunktion sollte regelmäßig überwacht werden.
- **Gastrointestinale (GI) Perforationen und Fisteln:** In Studien mit Lenvatinib sind Einzelfälle von GI-Perforationen oder Fisteln aufgetreten. Lenvatinib sollte bei Patienten mit einem Risiko für GI-Perforationen (z. B. Subileus) oder Fisteln (vorangegangene Strahlentherapie) mit Vorsicht angewendet werden.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

- **Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS):** Es ist sehr selten (< 1 %) und kann sich mit Kopfschmerzen, Bluthochdruck, Krampfanfällen, Teilnahmslosigkeit, Verwirrtheit, Erblindung und anderen neurologischen Störungen manifestieren. Dosisreduktion oder Lenvatinib dauerhaft absetzen.

EINLEITUNG

Indikation

Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, indiziert.

Zusätzliche Indikationen bestehen für das metastasierte/fortgeschrittene differenzierte Schilddrüsenkarzinom und das inoperable/fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom.

Wirkmechanismus

Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase-(RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) und VEGFR3 (FLT4) des vaskulären Endothelwachstumsfaktors (VEGF) hemmt. Weiters werden andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK einschließlich der Rezeptoren FGFR1, -2, -3 und -4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF), des Rezeptors PDGFR α des Blutplättchen-Wachstumsfaktors (PDGF) sowie der Rezeptoren KIT und RET gehemmt.

Rezeptverschreibung

	Lenvatinib
Handelsname	Lenvima®
	4 mg Hartkapseln
	10 mg Hartkapseln
Packungsgröße (Stückzahl)	4 mg – OP zu 30 und 60 Hartkapseln
	10 mg – OP zu 30 Hartkapseln

Standarddosierung Endometriumkarzinom (in Kombination mit Pembrolizumab)

	Einnahmedauer	Anmerkungen
Lenvatinib 1 x 20 mg/Tag	Täglich	1 h vor oder 2 h nach dem Essen einzunehmen

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen in Studien

Nebenwirkung	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)	Klinische Relevanz
Hypertonie	65	38	+++
Muskuloskeletale Schmerzen	65	5	++
Diarrhö	57	8	++
Nausea	54	3	++
Hypothyreose	51	1	++
Verminderter Appetit	45	8	+
Stomatitis	43	5	++
Erbrechen	37	3	++
Gewichtsverlust	34	10	+
Fatigue	33	5	++
Proteinurie	29	5	++
Hämorrhagische Ereignisse	28	4	+++
Anämie	26	6	+
Hand-Fuß-Syndrom (PPE)	26	3	+
Obstipation	25	1	+
Harnwegsinfekt	26	4	+
Kopfschmerzen	25	< 1	+
Asthenie	24	6	+
Hautausschlag	14	< 1	++
Neutropenie	7	2	++
Nebenwirkung mit tödlichem Verlauf:			
Darmperforation	1	1	+++
Intrakranielle Blutung	1	1	+++
Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom + intraventrikuläre Blutung	1	1	+++

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Hypertonie

Erhöhte Blutdruckwerte sind häufig und treten frühzeitig im Verlauf der Behandlung auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Hypertonie beträgt 2,1 Wochen nach Therapiebeginn. 90 % der Fälle treten in den ersten 18 Wochen auf. Vor Behandlungsbeginn muss eine präexistente Hypertonie medikamentös gut eingestellt werden. Eine vorbestehende Hypertonie ist zunächst kein Grund für eine Dosisanpassung. Eine entsprechende antihypertensive Therapie ist in der Regel ausreichend. Blutdruckkontrollen mit Aufzeichnung der Messwerte sollten täglich durchgeführt werden.

2.2 Muskuloskeletale Schmerzen

Sie treten durchschnittlich nach 2,4 Wochen auf. Entsprechende Patientenaufklärung und frühzeitige analgetische Therapie mit NSAR, Metamizol oder Tramadol sind indiziert.

2.3 Nausea und Erbrechen

Sie treten durchschnittlich nach 4–5 Wochen auf. Tabletteneinnahme ev. abends. Frühzeitige antiemetische Therapie z. B. mit Metoclopramid empfohlen.

2.4 Diarrhö

Sie tritt durchschnittlich nach 5 Wochen auf. Rechtzeitige Loperamidtherapie ist indiziert.

2.5 Stomatitis

Sie tritt durchschnittlich nach 6 Wochen auf. Prophylaxe wie die Anwendung entzündungshemmender Mundspülungen und das Vermeiden von heißen oder stark gewürzten Speisen ist relevant. Therapie mit Mundspülungen und einem Lokalanästhetikum wird empfohlen.

2.6 Hand-Fuß-Syndrom

Es tritt durchschnittlich nach 8 Wochen auf. Eine Prophylaxe ist wichtig (siehe bekannte Patientenaufklärungsbroschüren). Ab Grad 2 ist die Verwendung von DMSO-Dexamethason-Salbe indiziert.

2.7 ALAT/ASAT-Erhöhung

Eine Grad-3–4-Erhöhung tritt selten und dann bevorzugt in den ersten 2 Monaten auf. ALAT, ASAT und Bilirubin sollten in den ersten 2 Monate alle 2 Wochen und danach alle 4 Wochen kontrolliert werden.

2.8 Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/Reversibles posteriores Leuko-enzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Das PRES/RPLS ist sehr selten (< 1 %), sollte aber aufgrund der potenziellen Gefährdung der Patientinnen nicht übersehen werden. Hauptsymptome sind Teilnahmslosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen und Verwirrtheit. Bei Verdacht muss eine sofortige neuroradiologische Abklärung durchgeführt werden. Zusätzlich exakte Blutdruckeinstellung. Eine Dosisreduktion oder das dauerhafte Absetzen der Therapie sind indiziert.

3. Monitoring

Überwachungsstandard vor Beginn der Therapie mit Lenvatinib: TSH, ALAT, ASAT und Bilirubin sollten im Normbereich sein (Ausnahme Lebermetastasen). Monatliche Kontrollen werden empfohlen.

Eine bestehende Hypertonie muss medikamentös eingestellt werden. RR-Kontrollen 1-mal täglich mit entsprechender Dokumentation sind notwendig.

Der Neutrophilenwert sollte $> 1.500/\text{mm}^3$, der Thrombozytenwert $> 100.000/\text{mm}^3$ und die Hämoglobinkonzentration $> 8 \text{ g/dl}$ betragen. Eine Kontrolle sollte 1-mal im Monat erfolgen.

4. Dosisanpassungen

4.1 Dosisanpassung bei Diarrhö

Diarrhö	
Grad 1: < 4 Stuhlgänge/d	Keine Dosisanpassung
Grad 2 tolerierbar: 4–6 Stuhlgänge/d	
Grad 2 nicht tolerierbar	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion erwägen, Loperamid-Therapie
Grad 3: ≥ 7 Stuhlgänge/d	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion, Loperamid-Therapie
Grad 4: ≥ 7 Stuhlgänge/d + Kreislaufkollaps	Therapie absetzen

4.2 Dosisanpassung bei Proteinurie

Proteinurie	
Grad 1: +1 oder < 1,0 g/d	Keine Dosisanpassung
Grad 2: +2 oder > 1,0 bis < 3,0 g/d	Therapiepause ab Proteinurie > 2,0 g. Nach Rückgang auf Grad 1 Dosisreduktion.
Grad 3: ≥ +3 oder > 3,0 g/d	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, 24-h-Protein im Harn wöchentlich. Dosisreduktion. Bei neuerlicher Proteinurie Grad 3 Therapie absetzen.
Grad 4: nephrotisches Syndrom	Therapie absetzen

4.3 Dosisanpassung bei Hand-Fuß-Syndrom

Hand-Fuß-Syndrom	
Grad 1: Erythem	Keine Dosisanpassung
Grad 2 tolerierbar: Schmerzen, Erythem, Blasenbildung	
Grad 2 nicht tolerierbar	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion
Grad 3 und 4: Ulzeration, Schmerzen, Funktionseinschränkung	Therapie absetzen

4.4 Dosisanpassung bei Thrombose/Embolie

Venöse Thrombose	
Grad 1	Keine Dosisanpassung
Grad 2–4	Therapie absetzen, Antikoagulation
Arterielle Embolie/Thrombose/AI/MI	Therapie absetzen, Therapie nach klinischer Symptomatik
Alle Grade	

4.5 Dosisanpassung bei Hypertonie

Hypertonie	
Grad 1: RR 120–139 zu 80–89 mmHg	Keine Dosisreduktion, ev. antihypertensive Therapie
Grad 2: RR 140–159 zu 90–99 mmHg	Antihypertensive Therapie. Bei bestehender antihypertensiver Therapie Dosiserhöhung dieser, keine Dosisreduktion. Bei neuerlicher Hypertonie Grad 2 Dosiserhöhung plus Therapiepause bis zum Rückgang auf Grad 1 und Dosisreduktion von Lenvatinib.
Grad 3: RR ≥ 160 zu ≤ 100 mmHg	Antihypertensive Therapie. Bei bestehender antihypertensiver Therapie Dosisanpassung, Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, danach Dosisreduktion. Bei neuerlicher Hypertonie Grad 3 Therapie absetzen.
Grad 4: hypertensive Krise	Therapie absetzen

4.6 Dosisanpassung bei anderen klinisch relevanten Nebenwirkungen

Andere Nebenwirkungen	
Grad 1 und Grad 2 tolerierbar	Keine Dosisanpassung
Grad 2 nicht tolerierbar	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion erwägen
Grad 3	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion, bei neuerlicher Grad-3-Toxizität weitere Dosisreduktion oder Therapie absetzen
Grad 4	Therapie absetzen

Durchführung der Dosisreduktion:

Startdosis in Kombination mit Pembrolizumab	20 mg oral 1-mal täglich (1 x 2 Kapseln zu 10 mg)
Nicht tolerierbare Grad-2- oder Grad-3-Nebenwirkung (CTCAE)	Dosisreduktion
- erstmaliges Auftreten	14 mg oral 1-mal täglich (eine 10-mg- und eine 4-mg-Kapsel)
- zweites Auftreten (gleiche Reaktion oder neue Reaktion)	10 mg oral 1-mal täglich (eine 10-mg-Kapsel)
- drittes Auftreten (gleiche Reaktion oder neue Reaktion)	8 mg oral 1-mal täglich (zwei 4-mg-Kapseln)*
Bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (Grad 4) Behandlung absetzen.	
Ausnahme: Laborwerte, die nicht als lebensbedrohlich eingestuft werden, können wie eine schwerwiegende Nebenwirkung Grad 3 behandelt werden.	
* Es liegen nur wenige Daten für eine Dosisreduktion unter 8 mg vor.	

5. Interaktionen

Keine bekannt.

Literatur:
Fachinformation Lenvima®, 11/2021

Pazopanib

Autor: Alexander Reinhaller

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Eine Hypertonie** ist sehr häufig und tritt oft bereits bei Therapiebeginn auf. Vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib sollte der Blutdruck gut eingestellt sein. Bei Auftreten einer Hypertonie ist eine antihypertensive Therapie indiziert. Bei Risiko für eine kardiale Dysfunktion werden LVEF-Kontrollen zu Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen empfohlen.
- **Arterielle thrombotische und venöse thromboembolische Ereignisse:** In klinischen Studien wurden Myokardinfarkte, myokardiale Ischämien, ischämische Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken und venöse thromboembolische Ereignisse beobachtet. Pazopanib sollte bei erhöhtem Risiko mit Vorsicht angewendet und eine Antikoagulation in Erwägung gezogen werden.
- **Hämorrhagische Ereignisse:** Pazopanib kann zu hämorrhagischen Ereignissen führen. Pazopanib sollte bei Patientinnen mit einem erheblichen Hämorrhagie-Risiko mit Vorsicht angewendet werden.
- **Proteinurie:** Pazopanib kann eine erhebliche Proteinurie verursachen. Eine Urinanalyse sollte zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden. Bei Entwicklung eines nephrotischen Syndroms muss Pazopanib abgesetzt werden.
- **Gastrointestinale (GI) Perforationen und Fisteln:** In Studien mit Pazopanib sind Fälle von GI-Perforationen oder Fisteln aufgetreten. Pazopanib sollte bei Risiko für GI-Perforationen (z. B. Subileus) oder Fisteln (vorangegangene Radiotherapie) mit Vorsicht angewendet werden.
- **Wundheilung:** Da VEGF-Inhibitoren die Wundheilung verzögern können, sollte eine Behandlung mit Pazopanib spätestens 7 Tage vor einer geplanten Operation beendet und postoperativ erst nach abgeschlossener Wundheilung wieder begonnen werden.
- **AST-/ALT-Erhöhungen:** In der Mehrzahl der Fälle wurde über isolierte ALT- und AST-Anstiege ohne gleichzeitige Erhöhungen der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins berichtet. Die Leberfunktion sollte regelmäßig überwacht werden.
- **Hypothyreose:** Vor Beginn der Behandlung wird eine Laboruntersuchung der Schilddrüsenfunktion empfohlen. Laboruntersuchungen der Schilddrüsenfunktion sollten regelmäßig durchgeführt und pathologische Werte gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.
- **Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS):** PRES/RPLS kann sich mit Kopfschmerzen, Bluthochdruck, Krampfanfällen, Teilnahmslosigkeit, Verwirrtheit, Erblindung u. a. neurologischen Störungen manifestieren. Bei Auftreten von PRES/RPLS muss Pazopanib dauerhaft abgesetzt werden.

EINLEITUNG

Indikation

Pazopanib ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und zur Behandlung von Patienten mit ausgewählten Subtypen eines fortgeschrittenen Weichteilsarkoms (inklusive uteriner Leiomyosarkome), die vorher eine Chemotherapie ihrer

metastasierten Erkrankung erhalten hatten oder die innerhalb von 12 Monaten nach einer (neo-)adjuvan-ten Therapie progredient wurden.

- **Kombinationstherapie:** Nicht empfohlen.

Wirkmechanismus

Pazopanib ist ein Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der Vascular-Endothelial-Growth Factor-Rezeptoren (VEGFR) 1, 2 und 3, der Platelet-derived-Growth-Factor-Rezeptoren (PDGFR) α und β und des Stem-Cell-Factor-Rezeptors (c-KIT).

Rezeptverschreibung

	Pazopanib
Handelsname	Votrient®
	200 mg Filmtabletten
	400 mg Filmtabletten
Packungsgröße (Stückzahl)	200 mg – OP zu 30 oder 90 Filmtabletten 400 mg – OP zu 30 oder 60 Filmtabletten

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Anmerkungen
Pazopanib 1 x 800 mg/Tag	Täglich	1 h vor oder 2 h nach dem Essen einnehmen

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen in Studien bei Weichteilsarkomen

Nebenwirkung	Alle Grade (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)	Klinische Relevanz
Leukopenie	44	1	0	+
Neutropenie	33	4	0	+
Thrombozytopenie	36	3	< 1	+
Hypothyreose	5	0	0	+
Verminderter Appetit	28	3	0	+
Hypoalbuminämie	34	< 1	0	+
Schlaflosigkeit	1	< 1	0	+

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Nebenwirkung	Alle Grade (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)	Klinische Relevanz
Geschmacksstörungen	21	0	0	++
Kopfschmerzen	14	< 1	0	++
Periphere Neuropathie	8	< 1	0	+
Kardiale Dysfunktion	5	< 1	< 1	+
Hypertonie	40	7	0	+++
Venöse Thromboembolie	3	1	1	++
Nasenbluten	6	0	0	+
Atemnot	4	< 1	0	+
Durchfall	46	4	0	++
Übelkeit	44	2	0	++
Erbrechen	25	2	0	++
Bauchschmerzen	14	1	0	++
Stomatitis	11	< 1	0	+
Mundtrockenheit	4	0	0	-
Darmperforation	< 1	0	< 1	+++
Haarverfärbung	24	0	0	+
Hypopigmentierung der Haut	21	0	0	+
Hautausschlag	14	< 1	0	++
Haarausfall	8	0	0	+
Hand-Fuß-Syndrom	7	1	0	+
Muskuloskeletale Schmerzen	9	< 1	0	+
Myalgie	7	< 1	0	+
Proteinurie	< 1	0	0	+
Fatigue	47	9	< 1	++
Ödeme	5	< 1	0	+
Gewichtsverlust	23	1	0	+
Tumorschmerzen	32	8	0	++
ALT-/AST-Erhöhung	3	2	1	++

Graduierung nach CTCAE

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Hypertonie

Erhöhte Blutdruckwerte sind häufig und treten frühzeitig im Verlauf der Behandlung auf (ungefähr 40 % der Fälle treten bis Tag 9 und ungefähr 90 % der Fälle in den ersten 18 Wochen auf). Eine Hypertonie ist zunächst kein Grund für eine Dosisanpassung. Eine entsprechende antihypertensive Therapie ist in der Regel ausreichend. Blutdruckkontrollen mit Aufzeichnung der Messwerte sollten zumindest 1 x wöchentlich durchgeführt werden.

2.2 Venöse thromboembolische Ereignisse

Venöse thromboembolische Ereignisse sind selten (ca. 5 %). Bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien sollte eine prophylaktische Antikoagulation in Erwägung gezogen werden.

2.3 Hypothyreose

Hypothyreosen treten unter Pazopanib eher selten auf. Vor Beginn der Behandlung wird eine Laboruntersuchung der Schilddrüsenfunktion empfohlen. Patientinnen mit Schilddrüsenunterfunktion sollten gemäß der gängigen klinischen Praxis behandelt werden. Weitere Kontrollen der Schilddrüsenparameter sollten monatlich in den ersten 6 Monaten durchgeführt werden, danach bei Bedarf.

2.4 Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/reversibles posteriores Leuko-enzephalopathie-Syndrom (RPLS)

PRES/RPLS ist selten, sollte aber aufgrund der potenziellen Gefährdung der Patientinnen nicht übersehen werden. Hauptsymptome sind Teilnahmslosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen und Verwirrtheit. Bei Verdacht muss eine sofortige neuroradiologische Abklärung durchgeführt werden (Schädel-MRT). Patientinnen, die ein PRES/RPLS entwickeln, müssen Pazopanib dauerhaft absetzen.

2.5 Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie

Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind häufig und treten typischerweise im ersten Behandlungsmonat auf. Höhergradige, therapiebedingte Anämien, Neutropenien und Thrombozytopenien sind selten und kaum symptomatisch. Eine monatliche Blutbildkontrolle ist empfehlenswert.

2.6 ALT/AST-Erhöhung

Eine Grad-3-4-Erhöhung tritt selten und dann bevorzugt in den ersten 2 Monaten auf. ALAT, ASAT und Bilirubin sollten in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen, danach alle 4 Wochen kontrolliert werden.

2.7 Interstitielle Lungenerkrankung (ILK)/Pneumonitis

Patientinnen sollen auf pulmonale Symptome hin, die auf eine ILK/Pneumonitis hinweisen, überwacht werden (Anamnese, Dyspnoe; Diagnose bildgebend mittels CT). Pazopanib muss bei Patientinnen, die eine ILK/Pneumonitis entwickeln, abgesetzt werden.

3. Monitoring

Überwachungsstandard vor Beginn der Therapie mit Pazopanib: Der Neutrophilenwert sollte $> 1.500/\text{mm}^3$, der Thrombozytenwert $> 100.000/\text{mm}^3$ und die Hämoglobinkonzentration $> 8 \text{ g/dl}$ betragen. Die Schilddrüsenparameter und ALAT, ASAT, Bilirubin sollten im Normbereich sein (Ausnahme Lebermetastasen). Eine bestehende Hypertonie muss medikamentös eingestellt werden.

4. Dosisanpassungen

4.1 Dosisanpassung bei Hepatotoxizität

Erhöhung der Transaminasen	
< 3 x ONG	Keine Dosisanpassung
3–8 x ONG	Therapie fortsetzen unter wöchentlicher Überwachung der Leberfunktion, bis Transaminasen auf Grad 1 oder Ausgangswerte zurückgegangen sind
> 8 x ONG	Therapie fortsetzen, wöchentliche Überwachung der Leberfunktion, bis Transaminasen auf Grad 1 oder Ausgangswerte zurückgegangen sind; Wiederbeginn mit 400 mg täglich, wöchentliche Leberfunktionstests für 8 Wochen; bei neuerlicher Transaminasenerhöhung auf $> 3 \text{ x ONG}$: Pazopanib absetzen
> 3 x ONG, gleichzeitig Bilirubin $> 2 \text{ x ONG}$	Pazopanib absetzen, Überwachung der Leberfunktion, bis Transaminasen auf Grad 1 oder Ausgangswerte zurückgegangen sind

*Graduierung nach CTCAE
ONG = obere Normgrenze*

4.2 Dosisanpassung bei Hypertonie

Hypertonie	
Grad 1 <i>120–139 oder diast. 80–89 mmHg</i>	Keine Dosisanpassung, ev. antihypertensive Therapie
Grad 2 <i>140–159 oder diast. 90–99 mmHg</i>	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, antihypertensive Therapie, keine Dosisreduktion
Grad 3 <i>≥ 160 oder diast. $\geq 100 \text{ mmHg}$</i>	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, antihypertensive Therapie, Dosisreduktion um 200 mg; bei neuerlicher Hypertonie Grad 3: Therapie absetzen
Grad 4 <i>Hypertensive Krise</i>	Therapie absetzen

4.3 Dosisanpassung bei Proteinurie

Proteinurie	
Grad 1 +1 oder $\leq 1,0$ g/d	Keine Dosisanpassung
Grad 2 +2 oder $> 1,0$ g/d	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion um 200 mg
Grad 3 +3 oder $> 3,0$ g/d	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, 24-h-Protein im Harn wöchentlich, Dosisreduktion um 200 mg; bei neuerlicher Proteinurie Grad 3: Therapie absetzen
Grad 4 <i>Nephrotisches Syndrom</i>	Therapie absetzen

4.4 Dosisanpassung bei Thrombose/Embolie

Venöse Thrombose	
Grad 1	Keine Dosisanpassung
Grad 2-4	Therapie absetzen, Antikoagulation
Arterielle Embolie/Thrombose/AI/MI	
Alle Grade	Therapie absetzen, Therapie nach Klinik

4.5 Dosisanpassung bei Diarrhö

Diarrhö	
Grad 1 < 4 Stuhlgänge/d	Keine Dosisanpassung
Grad 2 $4-6$ Stuhlgänge/d	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion erwägen, Loperamid-Therapie
Grad 3 ≥ 7 Stuhlgänge/d	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion um 200 mg, Loperamid-Therapie
Grad 4 ≥ 7 Stuhlgänge/d + Kreislaufkollaps	Therapie absetzen

4.6 Dosisanpassung bei Hand-Fuß-Syndrom

Hand-Fuß-Syndrom	
Grad 1 <i>Erythem</i>	Keine Dosisanpassung
Grad 2 <i>Schmerzen, Erythem, Blasenbildung</i>	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion um 200 mg
Grad 3 und 4 <i>Ulzeration, Schmerzen, Funktionseinschränkung</i>	Therapie absetzen

4.7 Dosisanpassung bei Hautausschlag

Hautausschlag	
Grad 1 <i>Erythem, Desquamation</i>	Keine Dosisanpassung
Grad 2 <i>Erythem, feuchte Desquamation</i>	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, keine Dosisreduktion
Grad 3 <i>Erythem, Desquamation, Blutungen</i>	Therapie absetzen, ev. Stanzbiopsie
Grad 4 <i>Erythem, Desquamation, Blutungen, Nekrosen</i>	Therapie absetzen, ev. Stanzbiopsie

4.8 Dosisanpassung bei anderen klinisch relevanten Nebenwirkungen

Andere Nebenwirkungen	
Grad 1	Keine Dosisanpassung
Grad 2	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion erwägen
Grad 3	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion um 200 mg; bei neuerlicher Grad-3-Toxizität: weitere Dosisreduktion um 200 mg oder Therapie absetzen
Grad 4	Therapie absetzen

4.9 Dosisanpassung bei hämatologischen Nebenwirkungen

Anämie	
Grad 1 <i>Hb ≥ 10 g/dl</i>	Keine Dosisanpassung
Grad 2 <i>Hb 8,0–9,9 g/dl</i>	Therapiepause, wenn Hb $\geq 9,0$ g/dl, bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion um 200 mg, Anämietherapie
Grad 3 <i>Hb 6,5–7,9 g/dl</i>	Therapiepause bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion um 200 mg; bei neuerlicher Grad-3-Toxizität: Therapie absetzen, Anämietherapie
Grad 4 <i>Hb $< 6,5$ g/dl</i>	Therapie absetzen, Anämietherapie
Neutropenie	
Grad 1 <i>$1.500 \times 10^6/l$</i>	Keine Dosisanpassung
Grad 2 <i>$1.000–1.499 \times 10^6/l$</i>	Therapiepause, bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion um 200 mg
Grad 3 <i>$500–999 \times 10^6/l$</i>	Therapiepause, bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion um 200 mg; bei neuerlicher Grad-3-Toxizität: Therapie absetzen
Grad 4 <i>$< 500 \times 10^6/l$</i>	Therapie absetzen

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Thrombozytopenie	
Grad 1 > 75.000 x 10 ⁶ /l	Keine Dosisanpassung
Grad 2 50.000–74.999 x 10 ⁶ /l	Therapiepause, bis Rückgang auf Grad 1, keine Dosisreduktion, bei neuerlicher Grad-2-Toxizität: Dosisreduktion um 200 mg
Grad 3 25.000–49.999 x 10 ⁶ /l	Therapiepause, bis Rückgang auf Grad 1, Dosisreduktion um 200 mg
Grad 4 < 25.000 x 10 ⁶ /l	Therapie absetzen

5. Interaktionen

Die oxidative Verstoffwechslung von Pazopanib in der Leber erfolgt hauptsächlich über CYP3A4, weiters zu geringeren Teilen auch über CYP1A2 und CYP2C8. Daher können CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren die Verstoffwechslung von Pazopanib verändern.

Die **gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren** einschließlich Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Nefadoton, Lopinavir, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir, Telaprevir, Nefazodon, Midazolam und Grapefruitsaft sollte wegen erhöhter Toxizität von Pazopanib vermieden werden. Ist das nicht möglich, muss die Dosis von Pazopanib reduziert werden (400 mg/Tag).

Die **gleichzeitige Gabe von starken CYP3A-Induktoren** einschließlich Carbamazepin, Enzalutamid, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut sollte vermieden werden, da sonst die Wirkung von Pazopanib reduziert ist.

Eine **gleichzeitige Anwendung von Pazopanib und Simvastatin** erhöht die Häufigkeit von ALT-(GPT)-Erhöhungen und sollte vermieden werden. Bei der Anwendung von anderen Statinen ist Vorsicht geboten. Bei der **gleichzeitigen Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren** (PPI) ist die Wirkung von Pazopanib reduziert. Falls die gleichzeitige Anwendung eines PPI medizinisch erforderlich ist, sollte die Pazopanib-Dosis auf nüchternen Magen 1-mal täglich am Abend zusammen mit dem PPI eingenommen werden. Falls die gleichzeitige Anwendung eines H₂-Rezeptor-Antagonisten medizinisch erforderlich ist, sollte die Pazopanib-Dosis auf nüchternen Magen 1-mal täglich mindestens 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Einnahme des H₂-Rezeptorantagonisten erfolgen. Pazopanib sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Gabe kurzwirksamer Antazida eingenommen werden.

Literatur:

- Floquet A. et al.: Progression-free survival by local investigator versus independent central review: comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. *Gynecol Oncol* 2015; 136 (1): 37–42
- Sternberg C.N. et al.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (6): 1061–8
- van der Graaf W.T. et al.; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379 (9829): 1879–86
- Vergote I. et al.: Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2019; 155 (2): 186–191

Weitere Literatur beim Autor

Alpelisib

Autor:innen: Christine Brunner, Miriam Emmelheinz, Christian Marth

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Hyperglykämie:** Ein Anstieg der Nüchtern-Plasmaglukose und des HbA_{1c} wird häufig bei Patientinnen unter Alpelisib-Therapie beobachtet. Hauptsächlich prädiabetische Patientinnen und Patientinnen mit diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mellitus sind davon betroffen. Hyperglykämie wird durch einen Bluttest diagnostiziert, kann mit oralen Antidiabetika behandelt werden und ist reversibel. Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten einer Hyperglykämie Grad 3 liegt bei 15 Tagen. Während dieser Zeit sollte ein wöchentliches Glukosemonitoring erfolgen.
- **Hautausschlag** tritt in der Regel innerhalb der ersten Behandlungswochen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Grad-2/3-Reaktionen liegt bei 12 Tagen. Die am häufigsten berichteten Hautreaktionen sind makulopapulöser Ausschlag (nur wenige zeigen einen akneförmigen Ausschlag), Juckreiz und trockene Haut. Wird die Alpelisib-Therapie unterbrochen oder die Hautreaktion adäquat behandelt (Antihistaminika/Kortikosteroide), so sind die Hautreaktionen reversibel. Bei Einleitung der Behandlung mit Alpelisib kann eine prophylaktische Gabe oraler Antihistaminika in Erwägung gezogen werden.
- **Durchfall:** Unter Alpelisib-Therapie können leichte bis mittelschwere Durchfälle auftreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Grad-2/3-Durchfall liegt bei 46 Tagen. Es sollte dennoch keine prophylaktische Therapie gegen Diarrhö begonnen werden, sondern erst bei Auftreten der Nebenwirkung dementsprechend therapiert werden.
- **Stomatitis** ist eine weitere Nebenwirkung, die unter Alpelisib auftreten kann. Eine höhergradige Stomatitis ist sehr unwahrscheinlich. Da bereits leichte Symptome die Lebensqualität der Patientinnen sehr beeinträchtigen können, sollte schon bei Therapiebeginn mit einer Stomatitisprophylaxe (Mundspülung) begonnen werden.
- **Pneumonitis:** Sie ist eine seltene Nebenwirkung unter der Therapie mit Alpelisib. Patientinnen sind darauf hinzuweisen, alle neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptome unverzüglich zu melden, da es sich um eine potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkung handelt.

EINLEITUNG

Indikation

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, Hormonrezeptor-positives, HER2-negatives Mammakarzinom mit nachgewiesener PIK3CA-Mutation, das unter oder nach Erhalt einer Hormontherapie fortgeschritten ist.

- **Kombinationstherapie:** Alpelisib-Therapie in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen.

Wirkmechanismus

α -spezifischer PI3K-Inhibitor (PI3K – Phosphatidylinositol-3-Kinase).

Rezeptverschreibung

	Alpelisib
Handelsname	Piqray®
	300 mg/250 mg/200 mg
Packungsgröße (Stückzahl)	<ul style="list-style-type: none">• Jede Packung für 28 Tage• 300-mg-Packung (2 Tbl. à 150-mg-Tablette 1 x täglich)• 250-mg-Packung (1 x 200-mg- + 1 x 50-mg-Tablette 1 x täglich)• 200-mg-Packung (1 x 200-mg-Tablette 1 x täglich)

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Anmerkungen
Alpelisib 1 x 300 mg/Tag (1 x täglich 2 Tabletten à 150 mg)	Täglich (kontinuierlich)	Am besten nach dem Essen zur gleichen Tageszeit

- **Einnahmeschema:** 1 x täglich oral zur selben Tageszeit unmittelbar nach einer Mahlzeit (bevorzugt morgens nach dem Frühstück) in einem kontinuierlichen Einnahmeschema. Alpelisib sollte im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Bei Erbrechen während der Therapie wird die erbrochene Dosis an diesem Tag ausgelassen. Eine doppelte Einnahme wird nicht empfohlen. Eine versäumte Dosis von Alpelisib kann unmittelbar nach einer Mahlzeit und innerhalb von 9 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit nachgeholt werden. Nach mehr als 9 Stunden sollte die Dosis für diesen Tag ausgelassen werden. Die nächste Dosis sollte wieder zum gewohnten Zeitpunkt eingenommen werden.

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

(laut Zulassungsstudie SOLAR-1)

Art der Nebenwirkungen	Grad 3-4 (%)	Klinische Einschätzung
Hyperglykämie (erhöhte Plasmaglukose)	36,6	+++
Diarrhö	6,7	++
Übelkeit	2,5	++
Hautausschlag	19,7	+++
Stomatitis	2,5	+++
Fatigue	3,5	+
Entzündung der Schleimhäute	2,1	++
Erbrechen	0,7	+
Gewichtsverlust	3,9	+
Appetitverlust	0,7	++
Kopfschmerzen	0,7	+
Asthenie	1,8	+
Alopezie	0	+

+++ = sehr häufig, ++ = häufig, + = gelegentlich

	PIK3CA-mutierte Kohorte		
	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)	Klinische Einschätzung
Hyperglykämie	32	4,7	+++
Diarrhö	7,7	0	++
Übelkeit	2,4	0	++
Verminderter Appetit	0,6	0	++
Hautausschlag	13	0	+++
Erbrechen	0	0	+
Gewichtsverlust	3,6	0	+
Stomatitis	3,0	0	+++
Fatigue	3,0	0	+
Alopezie	0	0	+

+++ = sehr häufig, ++ = häufig, + = gelegentlich

Dosisreduktion bzw. Therapieabbrüche in der Zulassungsstudie (SOLAR-1):

	Alpelisib
Dosisreduktionen	64 %
Behandlungsabbrüche	25 %

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Hyperglykämie

Alpelisib kann die Glukosehomöostase beeinflussen und durch eine vorübergehende Insulinresistenz zu einem Anstieg der Plasmaglukose führen. Alpelisib-induzierte Hyperglykämie ist unter Einsatz von antidiabetischen Medikamenten gut therapierbar und reversibel. Typischerweise tritt die Hyperglykämie innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen auf. Ein genaues Screening ist wichtig! Ein Anstieg der Nüchtern-Plasmaglukose und von HbA_{1c} wurde häufiger bei prädiabetischen Patientinnen sowie bei Patientinnen mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet. Unter den prädiabetischen Studienpatientinnen entwickelten während des Behandlungszeitraumes 74 % eine Alpelisib-induzierte Hyperglykämie (versus 52 % der nichtdiabetischen Patientinnen). Der mediane Nüchtern-Plasmaglukose-Spiegel erreichte innerhalb der ersten beiden Therapiewochen den Höhepunkt und senkte sich anschließend wieder auf den Baseline-Wert ab.

2.2 Hautausschlag

Hautreaktionen sind frühe Nebenwirkungen unter Alpelisib und treten in den ersten Behandlungswochen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Grad-2/3-Reaktion liegt bei 12 Tagen. Mit adäquater Therapie bzw. Unterbrechung sind diese reversibel. Hautreaktionen können über 10 Tage oder länger langsam verblassen und eine dauerhafte Begleitmedikation ist möglicherweise nicht erforderlich. Am häufigsten sind makulopapulöser Ausschlag (nur eine Minderheit weist einen akneförmigen Ausschlag auf), Juckreiz und trockene Haut.

Bei Einleitung der Behandlung mit Alpelisib kann eine prophylaktische Gabe oraler Antihistaminika in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich werden Antihistaminika zur Behandlung der Symptome von Hautausschlägen empfohlen.

2.3 Diarrhö

Aufklärung der Patientin und ordnungsgemäße Behandlung z. B. mit Loperamid sind unabdingbar. Im Rahmen der laufenden Studien mit Alpelisib wurde über leichten bis mittelschweren Durchfall berichtet.

2.4 Pneumonitis

Bei Verdacht ist die Therapie auszusetzen und ein Thorax-CT zu veranlassen. Im seltenen Bedarfsfall ist auch eine Bronchoskopie und Lavage/Biopsie nach Rücksprache mit der Pulmologie durchzuführen, um eine Infektion zu exkludieren. Eine pulmonologische Vorstellung ist empfohlen. Indiziert ist die Verabreichung einer Hochdosis-Kortikosteroidtherapie und bei V. a. Infekt eine konkomitante Antibiose. Die Therapie mit dem PI3K-Inhibitor ist sofort abzusetzen.

3. Monitoring

Therapiemonitoring	Vor Therapie-start	Innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen	Nach den ersten 2 Behandlungswochen/ wenn klinisch erforderlich	Bei Therapie-ende
Anamnese	x			
Allgemeinzustand	x	x	x	x
Schwangerschaftstest	x		x	x
Blutbild	x		x	x
Chemisches Profil	x	Wenn erforderlich	x	x
Nüchtern-Plasmaglukose	x	Mindestens 1 x pro Woche	x	x
HbA _{1c}	x	Messung alle 3 Monate	x (alle 3 Monate)	x
Kardiale Überwachung	Wenn klinisch erforderlich			
Begleitmedikation	Kontinuierliche Überwachung			

4. Dosisanpassungen

Alpelisib-Dosierung	Startdosis und Dosisanpassung
Startdosis	1 x 300 mg/Tag kontinuierlich
1. Dosisreduktion	1 x 250 mg/Tag kontinuierlich
2. Dosisreduktion	1 x 200 mg/Tag kontinuierlich

4.1 Dosisanpassung bei Hyperglykämie

87 % der Patientinnen mit Alpelisib-induzierter Hyperglykämie wurden mit antidiabetischen Medikamenten behandelt. Davon erhielten 76 % Metformin. Weiters wurden auch Medikamente wie Insulin, Sitagliptin, Gliclazid, Glibenclamid und Glimperid eingesetzt. Ein proaktives und frühes Management ist wichtig. Messung der Nüchtern-(Plasma)glukose (NPG) wird 1 x wöchentlich in den ersten beiden Behandlungswochen und anschließend mindestens alle 4 Wochen empfohlen. Während der Alpelisib-Therapie sollen unübliche Vorkommnisse wie vermehrtes Durstgefühl, vermehrter Harndrang, Verwirrtheit oder Müdigkeit erfragt werden.

Während der Behandlung mit Antidiabetika sollte eine Selbstkontrolle von Blutzucker und NPG mindestens 1 x wöchentlich für 8 Wochen und danach alle 2 Wochen erfolgen.

Empfehlung für die Patientinnen:

- Ernährungsempfehlung: gesättigte und Transfettsäuren vermeiden, Alkoholkonsum weglassen bzw. stark einschränken, diabetologischer Ernährungsplan.
- Bewegungsempfehlung: 50 min/Woche aerobes Training mittlerer Intensität, muskelstärkendes Training, Bewegung 3 x wöchentlich.

(modifiziert aus: American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 2018)

Nüchternplasma-glukose (NPG)/ Blutzuckerwerte**	Dosisoptimierung*
Grad 1 <i>Nüchternplasmaglukose (NPG) > obere Normgrenze (ONG)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Es sollte stets eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt erfolgen. Eine solche Beratung wird auch für prädiabetische Patientinnen oder bei einem NPG-Wert > 250 mg/dl empfohlen. Alle Patientinnen sollten angewiesen werden, ihren Lebensstil zu ändern, um die Blutzuckerwerte zu senken (z. B. Ernährungseinschränkungen). • Keine Dosisoptimierung erforderlich • Bezüglich Lifestyle-Umstellung aufklären • Ggf. Endokrinologie hinzuziehen und mit antidiabetischen Medikamenten beginnen
<i>NPG > ONG-160 mg/dl bzw. > ONG-8,9 mmol/l</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Anpassung der Alpelisib-Dosis erforderlich • Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren
Grad 2 <i>NPG > 160-250 mg/dl bzw. > 8,9-13,9 mmol/l</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Anpassung der Alpelisib-Dosis erforderlich • Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder weiter intensivieren*** • Wenn der NPG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten Therapie mit oralen Antidiabetika** auf ≤ 160 mg/dl bzw. 8,9 mmol/l fällt, ist Alpelisib um eine Dosisstufe zu verringern. Die für die entsprechenden NPG-Werte spezifischen Empfehlungen sind zu beachten.
Grad 3 <i>NPG > 250-500 mg/dl bzw. > 13,9-27,8 mmol/l</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Alpelisib pausieren (kurze Halbwertszeit!), Störfaktoren wie z. B. Harnwegsinfekt ausschließen, Endokrinologie hinzuziehen • Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren*** und zusätzliche Antidiabetika wie z. B. Insulin*** für 1-2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie in Erwägung ziehen • Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität) • Intravenöse Hydratation und Therapie von Elektrolythaushalt/Ketoazidose/hyperosmolarer Störung je nach klinischer Relevanz • Blutglukose mindestens 2 x wöchentlich kontrollieren, bis NPG < 160 mg/dl oder RBG > 200 mg/dl • Start mit Metformin • Wenn der NPG-Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl bzw. 8,9 mmol/l fällt, die Alpelisib-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen • Wenn der NPG-Wert nicht innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf ≤ 160 mg/dl bzw. 8,9 mmol/l fällt, wird eine Beratung mit in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Ärzt:innen empfohlen • Wenn der NPG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie*** auf ≤ 160 mg/dl bzw. 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Alpelisib dauerhaft abzusetzen <p><i>Dosierungsschema Metformin:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn nach mehreren Therapietagen mit Metformin 500 mg abends keine gastrointestinalen Nebenwirkungen auftreten, kann die Dosis auf 2 x tgl. 500 mg (zum Frühstück/nach dem Abendessen) gesteigert werden • Bei anhaltender Toleranz kann die Dosis folgendermaßen gesteigert werden: 500 mg Metformin mit dem Frühstück + 1.000 mg Metformin zum Abendessen • Wenn eine Intoleranz auftritt, soll Metformin auf die nächstgeringere Dosierung reduziert werden • Wenn Blutglukosewerte trotz maximal tolerierbarer Metformindosis ansteigen oder persistieren, soll ein Insulin-Sensitizer, z. B. Pioglitazon 30 mg tgl., mit/ohne Nahrung zusätzlich verabreicht werden

Fortsetzung auf der nächsten Seite

**Nüchternplasma-
glukose (NPG)/
Blutzuckerwerte****

Dosisoptimierung*

Grad 4

*NPG > 500 mg/dl
bzw. $\geq 27,8$ mmol/l*

- Alpelisib pausieren, Störfaktoren wie z. B. Harnwegsinfekt ausschließen. Absprache mit Endokrinologie
- Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren***
(i. v. Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung [z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität]), Nachkontrolle innerhalb von 24 Stunden und bei klinischer Indikation
- Wenn der NPG-Wert auf ≤ 500 mg/dl bzw. $\leq 27,8$ mmol/l fällt, sind die spezifischen Empfehlungen für NPG-Werte < 500 mg/dl zu beachten.
- Bei Bestätigung eines NPG-Werts von ≥ 500 mg/dl oder $\geq 27,8$ mmol/l nach 24 Stunden ist die Behandlung mit Alpelisib dauerhaft zu beenden
- Initialer Start mit antidiabetischer Medikation (s. Grad 3)
- Re-Evaluierung der Blutglukose innerhalb von 24 h

** Die Blutzucker-/NPG-Werte entsprechen der Hyperglykämie-Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events).*

*** Eine geeignete Therapie mit Antidiabetika ist einzuleiten. Die entsprechenden Fachinformationen sind in Bezug auf Dosierung und Dosisanpassungen zu beachten. Außerdem sind die örtlichen Leitlinien zur Diabetestherapie zu beachten. Metformin wurde in der klinischen Phase-III-Studie wie folgt empfohlen: Eine Behandlung mit Metformin sollte mit 500 mg 1 x täglich eingeleitet werden. Je nach Verträglichkeit kann die Metformin-Dosis auf 500 mg 2 x täglich, dann 500 mg zum Frühstück und 1.000 mg zum Abendessen und schließlich bei Bedarf weiter auf 1.000 mg 2 x täglich erhöht werden.*

**** Wie in der klinischen Phase-III-Studie empfohlen, kann Insulin 1–2 Tage lang bis zum Abklingen der Hyperglykämie angewendet werden.*

In den meisten Fällen einer Alpelisib-bedingten Hyperglykämie ist dies jedoch möglicherweise nicht erforderlich, da Alpelisib nur eine kurze Halbwertszeit hat und zu erwarten ist, dass die Glukosewerte nach Unterbrechung der Therapie mit Alpelisib wieder auf ihre Normalwerte fallen.

4.2 Dosisanpassung bei Hautausschlag

Bei der Hauttoxizität handelt es sich um eine Nebenwirkung im Sinne eines Klasseneffekts, der bei PI3K/mTOR-Inhibition auftritt. Bei jeder Visite sollte eine genaue Inspektion erfolgen! Optimales und frühes Management der Hautreaktionen ist schon beim ersten Auftreten essenziell. Ggf. ist die Dermatologie zu konsultieren.

- **Topische Kortikoide:** Werden für alle Patientinnen empfohlen. 2 x tgl. bis max. 8 Wochen durchgehend. Für das Gesicht z. B. Aureocort®-Salbe, für den Stamm und die Extremitäten z. B. Dermovate®-Creme.
- **Systemische Kortikosteroide:** Prednisolon 0,5–0,75 mg/kg. Cave: Verschlechterung der Hyperglykämie möglich!
- **Antihistaminika:** Bei Patientinnen mit symptomatischen Hautausschlägen und bei Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit (z. B. Pollinose, Stauballergie) z. B. Atarax® 25 mg abends oder Xyzall® 5 mg.
Bei Einleitung der Behandlung mit Alpelisib kann eine prophylaktische Gabe oraler Antihistaminika in Erwägung gezogen werden.

Vorbeugende Maßnahmen: Die Verwendung von Feuchtigkeitscremes (z. B. Excipial®) und die Vermeidung von Produkten, die das Austrocknen der Haut begünstigen, sollen das Auftreten von Hautreaktionen verringern.

Empfehlung für die Patientinnen:

- Häufiges Baden/Duschen und Seifen/Parfums vermeiden.
- Verwendung von lauwarmem Wasser.
- Die Haut sollte sanft getrocknet werden.
- Nur alkohol-/parfumfreie Feuchtigkeitscremen verwenden.
- Ausreichend Wasser trinken.

- Schlafzimmer kühl halten, um nächtliches Schwitzen zu vermeiden.
- Verwendung von Sonnenschutzmittel.

(modifiziert aus: American Cancer Society, *Caring for the patient with cancer at home: A guide for patients and families*)

Graduierung nach CTCAE	Dosisoptimierung
Grad 1 <i>< 10 % der Körperoberfläche</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis beibehalten • Topische Kortikosteroide 3–4 x tgl. für max. 28 Tage • Orales Antihistamin hinzufügen • Wenn sich die Hautreaktion trotz Therapie nicht innerhalb von 28 Tagen verbessert: niedrig dosiertes systemisches Kortikosteroid 20–40 mg/Tag zusätzlich
Grad 2 <i>10–30 % der Körperoberfläche</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis beibehalten • Topische Kortikosteroide 3–4 x tgl. für max. 28 Tage, ggf. auch systemisches Kortikosteroid 20–40 mg/Tag • Orales Antihistamin hinzufügen • Wenn sich die Hautreaktion innerhalb von 10 Tagen auf < G1 zurückbildet, kann das systemische Kortikosteroid abgesetzt werden
Grad 3 <i>> 30 % der Körperoberfläche</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Alpelisib pausieren, bis der Hautausschlag nicht mehr aktiv ist bzw. auf G1 zurückgeht • Dermatologie hinzuziehen! • Ggf. explorative Hautbiopsie in Betracht ziehen • Topische Kortikosteroide 3–4 x tgl. für max. 28 Tage, auch systemisches Kortikosteroid 20–40 mg/Tag • Orales Antihistamin hinzufügen • Wenn die Hautreaktion innerhalb von 10 Tagen auf < G1 zurückgeht: Es kann systemisches Kortikosteroid abgesetzt werden und Alpelisib, in gleicher Dosierung, erneut gestartet werden (bei wiederholtem Auftreten von Rash mit nächstniedriger Dosierung starten)
Grad 4 <i>Jeglicher Prozentanteil der Körperoberfläche assoziiert mit ausgedehnter Superinfektion mit i. v. Antibiotikabedarf und lebensbedrohliche Hauttoxizität – Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse o. Ä.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Alpelisib permanent absetzen • Dermatologie hinzuziehen • Ggf. Hautbiopsie • Lokale Therapierichtlinien beachten

4.3 Dosisanpassung bei Diarrhö

Die Anamnese des Durchfalls ist besonders wichtig.

- Vor Therapiebeginn sollte eine mögliche Vorgeschichte von Durchfall erfragt werden.
- Durchfallfördernde Faktoren sollten ausgeschlossen werden.

Das Führen eines Patiententagebuchs zur Objektivierung wird empfohlen.

Loperamid-Anwendung (Imodium®/Enterobene® 2 mg):

- Grad 1/2:
 - Start initial mit 2 Tabl., dann alle 4 Stunden 1 Tabl., bis max. 8 Tabl. pro Tag.
 - Auf ausreichend Flüssigkeit achten.

- Grad 3/4:
 - Loperamid hochdosiert! Start initial mit 2 Tabl., dann alle 2 Stunden 1 Tabl., bis max. 8 Tabl. pro Tag.
 - Zusätzliche Anwendung von Tinctura opii.
 - Auf ausreichend Flüssigkeitszufuhr achten.
 - Wenn Diarrhö persistiert: zusätzliche Gabe von Sandostatin® (Octreotid) 100–500 µg 3 x tgl.).

Empfehlung für die Patientinnen:

- Ausreichende Flüssigkeits-, Wasserzufuhr, ungezuckerter Tee, Fruchtsäfte, Gemüsebrühe.
- Vermeidung von ballaststoffreichen Lebensmitteln.
- Häufigere Mahlzeiten, jedoch kleinere Portionen.
- Essen von kaliumreichen Lebensmitteln (Bananen, Kartoffeln, Marillen).
- Vermeidung von reizenden Lebensmitteln (Milchprodukte, würzige/scharfe Speisen, Alkohol, fettreiche Kost).
- Vermeidung von Koffein.
- Vermeidung von laktosehaltigen Lebensmitteln.

(modifiziert aus: American Cancer Society, Caring for the patient with cancer at home: A guide for patients and families)

Graduierung nach CTCAE	Dosisoptimierung	Empfehlung
Grad 1 Zunahme um < 4 Stuhlgänge pro Tag gegenüber der Ausgangsfrequenz	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis beibehalten • Loperamid anwenden 	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaktisches Rezeptieren von Loperamid vor Therapiestart • Initiierung einer medizinischen Therapie • Kontrolle, sofern klinisch erforderlich
Grad 2 Zunahme um 4–6 Stuhlgänge pro Tag gegenüber der Ausgangsfrequenz	<ul style="list-style-type: none"> • Alpelisib pausieren bis ≤ G1 • Wiederbeginn mit nächstniedrigem Dosislevel 	
Grad 3 Zunahme um > 7 Stuhlgänge pro Tag gegenüber der Ausgangsfrequenz; Krankenhausaufenthalt indiziert; Inkontinenz; eingeschränkte Selbstversorgung der Patientinnen	<ul style="list-style-type: none"> • Alpelisib pausieren bis < G1 • Wiederbeginn mit nächstniedrigem Dosislevel 	
Grad 4 Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert		

4.4 Dosisanpassung bei Stomatitis

Eventuell Lokalanästhetikum erwägen, z. B. Xylocain viskös.

Dexamethason-Mundspülung 0,5 mg/1 ml zur Prophylaxe – Rezeptur:

- Dexamethason 0,05 g
- Propylenglycol 10,0 g
- Sorbitol 28,0 g
- Glycerin 5,0 g
- Aeth. Menthae pip. 0,5 g
- Benzoessäure 0,1 g
- Acid. Cit. 0,1 g
- Na. Citr. 0,1 g
- Aqua puri. ad 100,0 g

Anwendung: 2 ml = 60 Tropfen auf 10 ml verdünnen und 2 min im Mund belassen, 3–4 x tgl.

Empfehlung für die Patientinnen:

- Gute Mundhygiene.
- Keine scharfen, stark gewürzten, sauren Speisen.

Graduierung nach CTCAE	Dosisoptimierung
Grad 1 <i>Asymptomatisch oder leichte Symptome, moderater Schmerz, Nahrungsaufnahme gestört</i>	<ul style="list-style-type: none">• Dosis beibehalten• Verwendung einer alkoholfreien Mundspüllösung oder 0,9%iger Salzwassermundspülung
Grad 2/Grad 3 <i>Intolerierbar, starker Schmerz, gestörte Nahrungsaufnahme</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Erstmaliges Auftreten:</i> Alpelisib pausieren bis G1, erneutes Beginnen mit geringerem Dosislevel. Bei guter Toleranz unter Stomatitistherapie kann ein Wiederbeginn auf dem gleichem Dosislevel erwogen werden.• <i>Wiederkehrendes Auftreten:</i> Alpelisib pausieren bis G1, erneutes Beginnen mit geringerem Dosislevel
Grad 4 <i>Lebensbedrohlich, unmittelbare Intervention indiziert</i>	Alpelisib permanent absetzen

4.5 Dosisanpassung bei Pneumonitis

Patientinnen sind darauf hinzuweisen, alle neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Bei Patientinnen mit neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder mit Verdacht auf Pneumonitis muss die Behandlung mit Alpelisib unverzüglich abgebrochen und die Patientin auf eine Pneumonitis untersucht werden. Bei Patientinnen mit unspezifischen respiratorischen Anzeichen und Symptomen wie Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitiellen Infiltraten auf Röntgenaufnahmen und bei Patientinnen, bei denen Infektionen, Metastasen sowie andere Ursachen mithilfe geeigneter Untersuchungen ausgeschlossen wurden, sollte die Diagnose einer nichtinfektiösen Pneumonitis in Betracht gezogen werden. Bei allen Patientinnen mit bestätigter Pneumonitis ist Alpelisib dauerhaft abzusetzen.

5. Interaktionen

5.1 Arzneimittel, welche die Alpelisib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

- **BCRP-Hemmer (BCRP = Breast Cancer Resistance Protein):** Bei der gleichzeitigen Gabe von Alpelisib zusammen mit einem BCRP-Hemmer (z. B. Eltrombopag, Lapatinib, Pantoprazol) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da keine klinischen Daten vorliegen, ist jedoch Vorsicht geboten. Alpelisib ist in vitro ein Substrat für BCRP, das hauptsächlich in Leber und Darm sowie an der Blut-Hirn-Schranke exprimiert wird. BCRP ist am hepatobiliären Export und der intestinalen Ausscheidung von Alpelisib beteiligt, weshalb die Hemmung von BCRP in Leber und Darm bei der Elimination zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Alpelisib führen kann.

5.2 Arzneimittel, welche die Alpelisib-Plasmakonzentrationen verringern können

- **pH-Wert-senkende Wirkstoffe:** Die gleichzeitige Gabe des H₂-Rezeptorantagonisten Ranitidin und einer oralen Einzeldosis von 300 mg Alpelisib führte zu einer leicht verringerten Bioverfügbarkeit von Alpelisib und einer verminderten Gesamtexposition von Alpelisib. Nach einer fett- und kalorienarmen Mahlzeit und Gabe von Ranitidin waren die AUC_{inf} durchschnittlich um 21 % und die C_{max} um 36 % vermindert. Ohne Nahrungsaufnahme war die Wirkung von Ranitidin mit einer Verringerung der AUC_{inf} um 30 % und der C_{max} um 51 % im Vergleich zum Nüchternzustand ohne

zusätzliche Gabe von Ranitidin stärker ausgeprägt. Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss der gleichzeitigen Gabe von säurereduzierenden Arzneimitteln einschließlich Protonenpumpenhemmern, H₂-Rezeptorantagonisten und Antazida auf die Pharmakokinetik von Alpelisib.

5.3 Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Alpelisib verändert werden können

Auf der Basis der Ergebnisse der metabolischen Induktions- und Inhibitionsstudien in vitro kann Alpelisib die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel induzieren, die von CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A abgebaut werden, und die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel hemmen, die von CYP3A4 abgebaut werden (zeitabhängige Hemmung), sofern in vivo ausreichend hohe Konzentrationen erreicht werden.

- **CYP3A4-Substrate:** Bei gleichzeitiger Gabe von Alpelisib zusammen mit CYP3A4-Substraten (z. B. Everolimus, Midazolam) ist keine Dosisanpassung erforderlich. In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen mit gleichzeitiger Gabe von Alpelisib und Everolimus, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, wurde gezeigt, dass zwischen Alpelisib und CYP3A4-Substraten keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen (Zunahme der AUC um 11,2 %) auftreten. Bei Alpelisib-Dosen zwischen 250 und 300 mg wurde keine Veränderung der Exposition von Everolimus festgestellt, was auch durch ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches (PBPK) Modell mit Everolimus und Midazolam bestätigt wurde (≤ 15 % Zunahme der AUC). Aufgrund der gleichzeitigen Induktion und zeitabhängigen Hemmung durch Alpelisib sagen PBPK-Simulationen mit CYP3A4-Substraten, die ebenfalls ein zusätzliches Potenzial zur zeitabhängigen Inhibition und Induktion von CYP3A4 aufweisen, das ihren eigenen Stoffwechsel beeinflusst, je nach Substrat Expositionsänderungen (Zu- oder Abnahme) von weniger als dem Zweifachen voraus. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Alpelisib zusammen mit CYP3A4-Substraten angewendet wird, die ebenfalls ein zusätzliches Potenzial zur zeitabhängigen Inhibition und Induktion von CYP3A4 haben, das ihren eigenen Stoffwechsel beeinflusst (z. B. Rifampicin, Ribociclib, Encorafenib).
- **CYP2C9-Substrate mit enger therapeutischer Breite:** Da keine klinischen Daten zu CYP2C9 vorliegen, ist Vorsicht geboten. Untersuchungen in vitro deuten darauf hin, dass die pharmakologische Aktivität durch die CYP2C9 induzierende Wirkung von Alpelisib vermindert sein könnte. Simulationen deuten auf keine oder eine nur eine schwache Induktionswirkung von Alpelisib auf CYP2C9 nach gleichzeitiger Gabe von Alpelisib (300 mg 1 x täglich für 20 Tage) mit einem sensitiven CYP2C9-Substrat hin.
- **Sensitive CYP2B6-Substrate mit enger therapeutischer Breite:** Bei der gleichzeitigen Gabe von sensitiven CYP2B6-Substraten (z. B. Bupropion) oder CYP2B6-Substraten mit enger therapeutischer Breite und Alpelisib ist Vorsicht geboten, da Alpelisib die klinische Aktivität dieser Arzneimittel vermindern kann. Eine statisch-mechanistische Studie mit sensitiven CYP2B6-Substraten wie z. B. Bupropion zeigte, dass bei gleichzeitiger Gabe von Alpelisib eine bis zu 3-fach geringere Exposition zu erwarten ist. Diese Annahme beruht auf In-vitro-Daten. Eine klinische Studie wurde nicht durchgeführt.
- **Hormonelle Kontrazeptiva:** Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung möglicher Wechselwirkungen zwischen Alpelisib und hormonellen Kontrazeptiva durchgeführt.

Literatur:

- Andre F. et al.: Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor positive advanced breast cancer. NEJM 2019; 380: 1929–40
- Rugo H. et al., ESMO 2019; Poster

Weitere Literatur bei den Autor:innen

Capivasertib

Autor: Edgar Petru

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Hyperglykämie** ist eine der wichtigsten möglichen Toxizitäten. Sie tritt typischerweise nach 15 Tagen auf und ist durch folgende klinische Zeichen charakterisiert: übermäßiger Durst, häufiges Wasserlassen, größere Harnmenge als üblich oder erhöhter Appetit mit Gewichtsverlust. Bei 47 % der Patientinnen mit Hyperglykämie ist eine antidiabetische Therapie notwendig.
- **Diarrhö** tritt bei 72 % der Patientinnen auf. Die mediane Dauer bis zum Auftreten einer Diarrhö beträgt 8 Tage. Diarrhö kann mit Dehydratation, Hypokaliämie und akuter Nierenschädigung verbunden sein.
- **Hauttoxizität** kann sich als Erythem, makulöser oder makulopapulöser Ausschlag und/oder Pruritus äußern. Selten sind Erythema multiforme oder eine exfoliative Dermatitis. Hautausschläge treten im Median nach 12 Tagen auf.
- **Hautausschläge, Diarrhö und Erbrechen** waren die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch von Capivasertib in der Zulassungsstudie geführt haben.

EINLEITUNG

Indikation

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Östrogenrezeptor-positives, HER2-negatives Mammakarzinom mit einer oder mehreren PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie.

- **Kombinationstherapie:** Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant, bei prä- bzw. perimenopausalen Patientinnen zusätzlich mit einem GnRH-/LHRH-Analogen.

Wirkmechanismus

Selektiver Inhibitor der Kinase-Aktivität aller 3 Isoformen der Serin/Threonin-Proteinkinasen AKT (AKT 1, 2 und 3). AKT ist zentraler Knotenpunkt in der Phosphatidylinositol-3-Kinase(PI3K)-Signalkaskade.

Rezeptverschreibung

	Capivasertib
Handelsname	Truqap®
	200 mg, 160 mg
Packungsgröße (Stückzahl)	64 Tbl.

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Zyklusdauer	Anmerkungen
Capivasertib 200 mg 2/0/2 (= 1 x 2 Tabl. a 200 mg morgens und 1 x 2 Tabl. à 200 mg abends)/Tag (Gesamtdosis 800 mg/Tag)	Täglich, Tag 1–4 (am besten Mo–Do), Tag 5–7 (Fr–So) Pause, in der nächsten Woche Wieder- holung des Teilzyklus	28 Tage	Am besten zum Essen mit Wasser im Ganzen einzunehmen
Kombination mit Fulvestrant 500 mg i. m. (= je 250 mg pro Glutealmuskel)	1 x/Monat*	28 Tage	

* im ersten Monat am Tag 1 und 15, ab dem 2. Monat 1 x/Monat

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

	Grad 1–2	Grad 3–4	Klinische Einschätzung
Diarrhö	63 %	9 %	+++
Hautausschlag	26 %	12 %	+(+)
Pruritus	12 %	< 1 %	+
Hyperglykämie	14 %	2 %	+(+)
Erbrechen	19 %	2 %	+
Übelkeit	34 %	< 1 %	+
Stomatitis	13 %	2 %	+
Fatigue	20 %	< 1 %	+
Asthenie	12 %	1 %	+
Kopfschmerzen	17 %	< 1 %	(+)
Verminderter Appetit	16 %	< 1 %	(+)
Anämie	8 %	2 %	+
Harnwegsinfekt	9 %	1 %	+
Hypokaliämie		2 %	(+)

Die mediane Dauer der Capivasertib-Therapie betrug in der Zulassungsstudie 5,4 Monate.

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Diarrhö

Sie tritt bei 72 % der Patientinnen auf. Die mediane Dauer bis zum Auftreten einer Diarrhö beträgt **8 Tage**. Diarrhö kann mit Dehydratation, Hypokaliämie und akuter Nierenschädigung verbunden sein. Infolge der Hypokaliämie können Herzrhythmusstörungen auftreten.

Beim ersten Anzeichen von dünnem Stuhl sollte Loperamid eingenommen werden (initial 2 Tabletten, anschließend 1 Tablette nach jedem flüssigen Stuhl) und die orale Flüssigkeitszufuhr erhöht werden. Auf reichlich Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Meist ist in der Folge eine Dosisreduktion nötig.

2.2 Hauttoxizität

Diese kann sich als Erythem, makulöser oder makulopapulöser Ausschlag und/oder Pruritus äußern. Selten sind Erythema multiforme oder eine exfoliative Dermatitis. Hautausschläge treten im Median **nach 12 Tagen** auf. Meist werden orale Antihistaminika verabreicht. Lokale Kortikosteroide kommen bei ca. 19 % der Patientinnen zum Einsatz, und bei 8 % sind systemische Kortikosteroide nötig.

2.3 Hyperglykämie

Hyperglykämie ist eine der wichtigsten möglichen Toxizitäten. Sie tritt typischerweise **nach 15 Tagen** auf. Sie ist durch folgende klinische Zeichen charakterisiert: übermäßiger Durst, häufiges Wasserlassen, größere Harnmenge als üblich oder erhöhter Appetit mit Gewichtsverlust.

Capivasertib sollte bei einem Ausgangswert von $\text{HbA}_{1c} > 8$ nicht angewendet werden. Bei 47 % der Patientinnen mit Hyperglykämie ist eine antidiabetische Therapie notwendig. Meist kommt Metformin zum Einsatz, deutlich seltener Insulin oder andere blutzuckersenkende Medikamente.

Während der Tage einer Capivasertib-Pause ist eine Hypoglykämie möglich. Metformin sollte nur an den Tagen einer Capivasertib-Therapie verabreicht werden. Die Halbwertszeit von Capivasertib beträgt ca. 8 Stunden.

Obwohl Metformin die bevorzugte orale antidiabetische Therapie ist, ist bei der kombinierten Anwendung von Capivasertib und Metformin durch deren mögliche Interaktion infolge der Hemmung renaler Transporter (z. B. OCT 2) Vorsicht geboten.

Besondere Obacht hinsichtlich der Entgleisung eines Diabetes ist auch bei der Therapie mit Capivasertib und gleichzeitiger Anwendung systemischer Kortikosteroide und/oder bestehenden interkurrenten Infektionen (z. B. Harnwegsinfekten) geboten. Hier ist eine intensivierete Blutzuckerkontrolle essenziell.

Metabolische Dekompensationen mit Ketoazidose sind sehr selten.

Patientinnen mit präexistentem Diabetes mellitus sollten besonders engmaschig überwacht werden. Sie weisen ein erhöhtes Risiko diabetischer Entgleisungen auf. Bei vorbestehendem Diabetes sollten spezialisierte Endokrinologen zugezogen werden.

2.4 Erbrechen

Wird die Dosis von Capivasertib erbrochen, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste Applikation sollte zum geplanten Zeitpunkt erfolgen. Sehr oft ist eine Therapiepause und danach Dosisreduktion notwendig.

3. Monitoring

Nierenfunktion: Bei leichter bzw. mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung wird Capivasertib nicht empfohlen.

Im Fall der Kombinationstherapie von **Capivasertib und Metformin** ist die wöchentliche Kreatininkontrolle indiziert. Nach 3 Wochen unauffälliger Kreatininwerte sollte dieser bei jedem Zyklus alle 4 Wochen kontrolliert werden.

Leberfunktion: Bei leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßiger Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor. Capivasertib sollte hier nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das Risiko überwiegt.

Bei schwerer Leberfunktionsstörung sollte keine Therapie mit Capivasertib erfolgen.

Empfohlene Laboruntersuchungen:*, **, ***

	Vor der Therapie	Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29 = Tag 1 des nächsten Zyklus	Tag 36	Tag 43
Blutbild	X		X		X		
Nieren-, Leberparameter, Elektrolyte	X				X		
Nüchtern-Blutzucker (NBZ)	X	X			X	X	X****
HbA_{1c}	X				Alle 3 Monate		
Bei gleichzeitiger Metformintherapie: Kreatinin	X	X	X	X	X (bei normalem Kreatininwert ab 2. Zyklus 1 x/Monat)		

* bei klinischer Auffälligkeit sollten die Laboruntersuchungen unabhängig von den angegebenen Zeitpunkten erfolgen; ** bei präexistentem Diabetes tägliche Kontrolle/Selbstkontrolle während der ersten 2 Wochen; *** bei Auftreten einer Hyperglykämie während der Capivasertib-Therapie mindestens 2 x/Woche Kontrolle des NBZ; bei laufender antidiabetischer Therapie ist die Kontrolle des NBZ in den ersten beiden Monaten mindestens 1 x/Woche indiziert; die Beziehung eines Diabetologen wird dringend empfohlen; **** anschließend Kontrolle 1 x/Monat

4. Dosisanpassungen

Dosisverringerungen/-anpassungen bzw. Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität: Dosisreduktionen von Capivasertib waren in der Zulassungsstudie bei 18 % notwendig und ein **Abbruch der Therapie** aufgrund von Nebenwirkungen bei 10 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch von Capivasertib geführt haben, waren Hautausschläge, Diarrhö und Erbrechen.

Dosierung von Fulvestrant in der Kombination mit Capivasertib: Für Fulvestrant sind keine Dosierungsanpassungen vorgesehen.

	Capivasertib Tag 1-4 wöchentlich
Standarddosis	800 mg/Tag = 200 mg 2/0/2
1. Dosisverringerung	640 mg/Tag = 160 mg 2/0/2
2. Dosisverringerung	400 mg/Tag = 200 mg 1/0/1

4.1 Dosisanpassung bei Diarrhö

	Empfehlung für Capivasertib	
Grad 1	Dosis wie eingeleitet	Keine Dosisanpassung erforderlich; geeignete anti-diarrhöische Therapie
Grad 2	Therapiepause von Capivasertib; anti-diarrhöische Therapie	Wenn innerhalb von 28 Tagen Verbesserung auf ≤ Grad 1: Wiederaufnahme der Capivasertib-Therapie mit ursprünglicher Dosis oder auf nächstniedriger Dosisstufe; wenn Grad-2-Diarrhö anhält oder wiederkehrend auftritt: Fortsetzung der geeigneten medizinischen Behandlung und Wiederaufnahme der Capivasertib-Therapie mit nächstniedriger Dosisstufe
Grad 3	Therapiepause von Capivasertib; geeignete anti-diarrhöische Therapie	Wenn innerhalb von 28 Tagen Verbesserung auf ≤ Grad 1: Wiederaufnahme der Capivasertib-Therapie mit der nächstniedriger Dosisstufe; wenn innerhalb von 28 Tagen <i>keine</i> Verbesserung der Diarrhö auf ≤ Grad 1: definitives Absetzen der Capivasertib-Therapie
Grad 4	Definitives Absetzen von Capivasertib	

4.2 Dosisanpassung bei Hyperglykämie

	Empfehlung für Capivasertib	
Grad 1 NBZ (Nüchternblutzucker) < 160 mg/dl, HbA _{1c} > 7%	Dosis weiter wie eingeleitet	Keine Dosisanpassung erforderlich, Erwägung einer Einleitung einer anti-diabetischen Therapie
Grad 2 NBZ > 160 bis 250 mg/dl	Pause von Capivasertib, Einleitung oder Intensivierung einer oralen anti-diabetischen Therapie	Wenn innerhalb von 28 Tagen Verbesserung auf ≤ 160 mg/dl: Wiederaufnahme der Capivasertib-Therapie mit ursprünglicher Dosis und adaptierter anti-diabetischer Therapie; wenn <i>nach über 28 Tagen</i> Verbesserung auf < 160 mg/dl: Wiederaufnahme der Capivasertib-Therapie mit nächstniedriger Dosisstufe und adaptierter anti-diabetischer Therapie
Grad 3 NBZ > 250 bis 500 mg/dl	Pause von Capivasertib, Konsultation eines Diabetologen.; Einleitung oder Intensivierung einer oralen anti-diabetischen Therapie; Erwägung zusätzlicher Antidiabetika wie z. B. Insulin; Erwägung einer i. v. Flüssigkeitsgabe	Wenn innerhalb von 28 Tagen Verbesserung des NBZ auf ≤ 160 mg/dl: Wiederaufnahme der Capivasertib-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe und Beibehaltung der adaptierten anti-diabetischen Therapie; wenn der NBZ-Wert innerhalb von 28 Tagen nicht auf ≤ 160 mg/dl abgesunken ist: definitives Absetzen der Capivasertib-Therapie
Grad 4 NBZ > 500 mg/dl	Pause Capivasertib, Konsultation eines Diabetologen; Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten anti-diabetischen Therapie; Erwägung von Insulin sowie einer i. v. Flüssigkeitsgabe und weitere Therapie entsprechend den lokal geltenden Richtlinien	Wenn nach 24 Std. der NBZ-Wert < 500 mg/dl: Vorgehen entsprechend den Schweregraden 2 oder 3; wenn nach 24 Std. der NBZ-Wert > 500 mg/dl weiterbestehen bleibt: definitives Absetzen der Capivasertib-Therapie

4.3 Dosisanpassung bei Hauttoxizität

	Empfehlung für Capivasertib	
Grad 1	Dosis weiter wie eingeleitet; keine Dosisanpassung erforderlich; geeignete Körperpflege (Feuchtigkeitscreme etc.) und evtl. Antihistaminikum per os	
Grad 2	Topische Steroide; orales Antihistaminikum	Wenn während der Behandlung mit topischen Steroiden und oralem Antihistaminikum keine Besserung eintritt: Unterbrechung der Capivasertib-Therapie; Fortsetzung mit gleicher Dosis, wenn Hautausschlag tolerabel
Grad 3	Therapiepause von Capivasertib	Topische Steroide, Antihistaminikum p. o., evtl. systemische Steroide; wenn sich die Hauttoxizität innerhalb von 28 Tagen auf \leq Grad 1 verbessert: Fortsetzung von Capivasertib mit der nächstniedrigeren Dosisstufe; wenn sich die Hauttoxizität <i>nicht</i> innerhalb von 28 Tagen auf \leq Grad 1 erholt oder wenn wiederholt intolerabler Grad-3-Hautausschlag: definitives Absetzen von Capivasertib
Grad 4		Definitives Absetzen von Capivasertib

4.4 Dosisanpassung bei anderen Toxizitäten (mit Ausnahme von Hyperglykämie, Diarrhö, Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen)

	Empfehlung für Capivasertib	
Grad 1	Dosis weiter wie eingeleitet	Keine Dosisanpassung erforderlich; geeignete medizinische Therapie
Grad 2	Therapiepause von Capivasertib, bis Verbesserung der Symptome auf \leq Grad 1	
Grad 3	Therapiepause von Capivasertib, bis Verbesserung der Symptome auf \leq Grad 1	Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern: Wiederaufnahme der Capivasertib-Therapie mit ursprünglicher Dosis oder auf nächstniedrigerer Dosisstufe
Grad 4	Definitives Absetzen von Capivasertib	

5. Interaktionen

Capivasertib und Metformin: siehe „Hyperglykämie“ oben.

Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren – einschließlich bestimmter Antibiotika (wie Clarithromycin, Telithromycin), **bestimmter Mittel gegen Pilzinfektionen** (wie Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol), **bestimmter Virostatika** (wie Boceprevir, Nelfonavir, Ritonavir, Telaprevir, Saquinavir, Idinavir, Emsitrelvir), **bestimmter Diuretika** (wie Conivapan), **bestimmter Antidepressiva** (wie Nefazodon), **des blutdrucksenkenden Medikaments Mibefradil, der krampflösenden Medikamente Carbamazepin oder Phenytoin, Johanniskraut, des Tuberkulosemedikaments Rifampicin und Grapefruit/-saft** – sollte wegen erhöhter Toxizität von Capivasertib vermieden werden. Ist das nicht möglich, sollte die Dosis von Capivasertib auf 320 mg 2 x/Tag reduziert werden.

Literatur

- Fachinformation Truqap® Filmtabletten, Stand 6/2024
- CAPitello-291-Studie: Turner N.C. et al., NEJM 2023; 388: 2058–2070

PARP-Inhibitoren:

Olaparib, Niraparib, Talazoparib

Autoren: Stephan Polterauer, Christian Schauer

Shortcut: Nebenwirkungen

- Die meisten Nebenwirkungen treten **innerhalb der ersten 8 Wochen nach Therapiebeginn** auf.
- **Proaktives Management und Monitoring** von Nebenwirkungen haben einen zentralen Stellenwert für die Compliance dieser Erhaltungstherapien.
- Es handelt sich meistens um leichte Nebenwirkungen, die **mit Therapiepausen, Dosisreduktion und supportiver Therapie gut behandelt** werden können.

EINLEITUNG

Indikation

Olaparib

- Mono-Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie (vollständig oder partiell).
- Mono-Erhaltungstherapie bei neu diagnostizierten Patientinnen mit fortgeschrittenem high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom mit Mutationen in einem oder beiden BRCA1- und BRCA2-Genen nach Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie (vollständig oder partiell).
- Erhaltungstherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2- Mutation und/oder genomische Instabilität.
- Behandlung von HER2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom mit Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen.

Niraparib

- Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platinsensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.
- Erhaltungstherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom und partieller oder kompletter Remission nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie.

Talazoparib

Talazoparib wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen.

- Die Patientinnen sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet.
- Patientinnen mit Hormonrezeptor-(HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem bereits eine endokrin basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Wirkmechanismus

PARP-Hemmer (Poly[Adenosindiphosphat Ribose]-Polymerase-Hemmer) bzw. PARP-Inhibitoren (PARPi) können Krebszellen zerstören, die einen Defekt in der DNA-Reparatur aufweisen. Diese spezifischen Krebszellen können durch ein Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie identifiziert werden oder durch die Suche nach defekten DNA-Reparaturgenen, wie z. B. BRCA(BReast CAncer)-Genen.

Rezeptverschreibung

Wirkstoff	Olaparib	Niraparib	Talazoparib
Handelsname	Lynparza®	Zejula®	Talzenna®
Tabletten/Kapselgrößen	150 mg	100 mg	1 mg
	100 mg		0,25 mg
Packungsgröße (Stückzahl)	56, 112	84, 56	30 (1 mg); 30, 60, 90 (0,25 mg)

Standarddosierung

	Einnahmedauer	Zyklusdauer
Olaparib 2 x 300 mg (= 2 x 2 Tabl.)/Tag	Täglich	28 Tage
Niraparib 1 x 300 mg (= 3 Kps.)/Tag	Täglich	28 Tage
Talazoparib 1 x 1 mg (= 1 x 1 Kps.)/Tag	Täglich	28 Tage

Hinweis zum Therapiebeginn: Die Therapie sollte frühestens 4, aber spätestens 8 Wochen nach Beendigung der letzten Dosis des platinhaltigen Chemotherapieregimes gestartet werden (Olaparib).

Hinweis zu Talazoparib: Die Behandlung mit Talazoparib sollte erst begonnen werden, wenn sich die Patientinnen von hämatologischen Toxizitäten der vorhergehenden Therapie erholt haben (\leq Grad 1). Die Therapie sollte bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

Die Kapseln sollten im Ganzen geschluckt und nicht geöffnet oder aufgelöst werden.

Falls eine Patientin erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verordnete Dosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden.

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

PARPi können eine Reihe von Nebenwirkungen verursachen. Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Fatigue und Diarrhö zählen zu jenen Nebenwirkungen, die am häufigsten dokumentiert wurden. Die Nebenwirkungen treten typischerweise innerhalb der ersten 8 Wochen nach Therapiestart auf. Meistens können proaktives Management, Monitoring und Behandlung dieser Nebenwirkungen dazu beitragen, diese Risiken zu reduzieren, Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen vorzubeugen sowie die möglichen Auswirkungen auf die Patientin zu vermindern.

Es handelt sich meistens um leichte Nebenwirkungen, die mit Therapiepausen, Dosisreduktion und supportiver Therapie gut behandelt werden können. Therapiepausen sollten in der Anfangsphase großzügig durchgeführt werden. Wenn die Nebenwirkungen abgeklungen sind (\leq Grad 1), kann üblicherweise wieder mit der Startdosis begonnen werden. Bei schweren oder persistierenden NW sind häufig andauernde Dosisreduktionen notwendig.

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen der PARP-Inhibitoren

(adaptiert aus den Studien SOLO-2, NOVA sowie dem gepoolten Datensatz aus 5 Studien [$n = 494$] bei Talazoparib)

Nebenwirkung	Schweregrad*	Olaparib	Niraparib	Talazoparib
Übelkeit	Alle	76	74	44
	Grad 3/4	3	3	< 1
Erbrechen	Alle	37	34	22
	Grad 3/4	3	2	< 1
Appetitlosigkeit	Alle	22	25	20
	Grad 3/4	0	< 1	< 1
Bauchschmerzen	Alle	24	23	21
	Grad 3/4	3	1	2
Diarrhö	Alle	33	19	23
	Grad 3/4	1	< 1	< 1
Dyspepsie	Alle	25	11	8
	Grad 3/4	0	0	1
Anämie	Alle	44	50	50
	Grad 3/4	20	25	35
Thrombozytopenie	Alle	14	61	30
	Grad 3/4	1	34	17
Neutropenie	Alle	19	30	30
	Grad 3/4	5	20	17
Fatigue	Alle	66	59	57
	Grad 3/4	4	8	4
Schlaflosigkeit	Alle	6	24	k. A.
	Grad 3/4	0	< 1	k. A.

* Graduierung nach CTCAE v4.0
Angaben in %; k. A.: keine Angabe

2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Gastrointestinale Nebenwirkungen wie v. a. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö

Diese Symptome sind üblicherweise mit Hilfe von Medikamenten und Verhaltensmaßnahmen beherrschbar. Sprechen Sie mit Ihrer Patientin über die Relevanz von Übelkeit und Erbrechen, damit Sie ihr helfen können, die Ursachen dafür zu identifizieren, und ihr geeignete Maßnahmen vorschlagen können! Ernährung, die frei von starkem Geschmack und Geruch ist, kann ebenfalls dazu beitragen, die Symptome von Übelkeit und Erbrechen zu beherrschen. In klinischen Studien war die Mehrzahl der Fälle von Übelkeit und Erbrechen als Grad 1 klassifizierbar. Ein Rezept für Antiemetika (wie Metoclopramid oder Ondansetron) sollte der Patientin für den Fall, dass sie Übelkeit und Erbrechen entwickelt, mitgegeben werden. Die Einnahme sollte jedoch nur bei Bedarf erfolgen. Eine prophylaktische Einnahme wird nicht empfohlen. Dennoch sollte eine möglichst frühzeitige Gabe in Erwägung gezogen werden. Aprepitant ist aufgrund der möglichen Arzneimittelinteraktion mit Olaparib kontraindiziert.

Ein proaktives Management der *Diarrhö* umfasst die Anwendung von Medikamenten zur Durchfallbehandlung (Loperamid [z. B. Enterobene®]), eine adäquate Hydrierung sowie diätetische Maßnahmen, bevor Dosisreduktionen oder eine Therapieunterbrechung in Erwägung gezogen werden.

2.2 Hämatologische Nebenwirkungen

Es sollten regelmäßige Blutbildkontrollen und beim Auftreten schwerwiegender hämatologischer Toxizitäten eine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion erfolgen. Bei persistierenden schweren Nebenwirkungen, die sich erst später als 29 Tage nach Therapieunterbrechung nicht zurückbilden, sollte eine hämatoonkologische Abklärung erfolgen, um das Auftreten einer Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) auszuschließen. Schwere Anämien können mittels Blutkonserven behandelt werden. Das Management in Abhängigkeit vom Schweregrad ist im Folgenden aufgelistet.

3. Monitoring

Hämatologische Toxizitäten wie Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Leukopenie treten unter PARPi-Therapie häufig auf (bei $\geq 10\%$ der Patientinnen). Die Mehrzahl der Anämie-Ereignisse ist im Allgemeinen mild bis moderat und wird in den ersten 2 Therapiemonaten beobachtet. Bei bis zu 20 % kann diese Nebenwirkung jedoch schwer ausgeprägt sein. Vor Therapiebeginn sollte eine Kontrolle des Blutbilds erfolgen. In den ersten 12 Therapiemonaten sollten monatliche Blutbildkontrollen durchgeführt werden bzw. immer dann, wenn dies klinisch indiziert ist.

4. Dosisanpassungen

Dosisreduktionen können auf Grundlage von Nebenwirkungen vorgenommen werden. Es sollten nicht mehr als 2 Reduktionen durchgeführt werden. Bei persistierenden Nebenwirkungen nach der 2. Dosisreduktion sollte die Medikation abgesetzt werden. Bei guter Verträglichkeit kann in ausgewählten Fällen eine neuerliche Dosissteigerung in Erwägung gezogen werden.

Bei persistierenden Nebenwirkungen wird im Allgemeinen zunächst eine Unterbrechung der Einnahme empfohlen (jedoch nicht länger als über 28 Tage), um der Patientin zu erlauben, sich von der Nebenwirkung zu erholen. Danach kann die Behandlung in der gleichen Dosierung wiederaufgenommen werden.

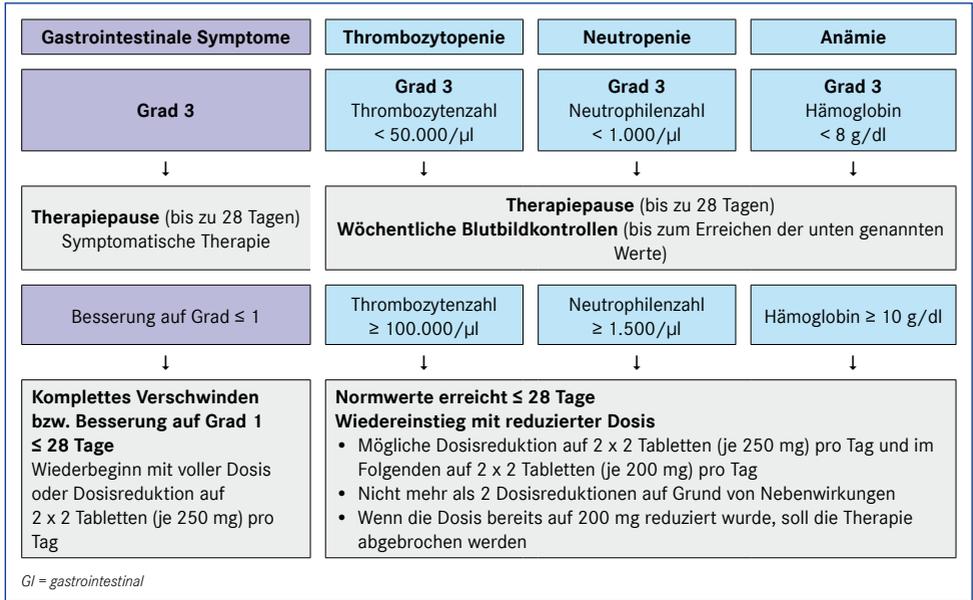
Bei erneutem Auftreten der Nebenwirkung wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bestehen Nebenwirkungen trotz Therapieunterbrechung von 28 Tagen weiterhin, wird das Absetzen des PARPi empfohlen. Sind Nebenwirkungen mit diesen Maßnahmen einer Therapieunterbrechung und Dosisreduktion nicht beherrschbar, wird das Absetzen des PARPi empfohlen.

Anzeige

4.1 Dosisanpassung von Olaparib

Als Dosisreduktion wird die Einnahme von 250 mg 2-mal täglich (Tagesdosis 500 mg) empfohlen. Sollte eine weitere Dosisreduktion notwendig sein, wird auf 2 x 200 mg täglich (Tagesdosis 400 mg) gewechselt.

Olaparib – Algorithmus bei hämatologischen Nebenwirkungen:



4.2 Dosisanpassung von Niraparib

Als Dosisreduktion wird zunächst die Verminderung von 3 Hartkapseln pro Tag (300 mg) auf 2 Hartkapseln pro Tag (200 mg) empfohlen. Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, kann eine zweite Dosisreduktion von 2 Hartkapseln pro Tag (200 mg) auf 1 Kapsel pro Tag (100 mg) durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit einem Körpergewicht unter 77 kg oder einer Thrombozytenzahl < 150.000/ μ l kann eine Startdosis von 200 mg erwogen werden, um die Rate an schweren Nebenwirkungen (v. a. Thrombopenien) zu reduzieren. Die Wirksamkeit wird dadurch nicht negativ beeinflusst.

Niraparib – Algorithmus bei hämatologischen und nichthämatologischen Nebenwirkungen:

Thrombozytopenie		Neutropenie	Anämie	Nicht-hämatologische UE*
Grad 1 Thrombozytenzahl 75.000–99.999/ μ l	Grad ≥ 2 Thrombozytenzahl < 75.000/ μ l	Grad ≥ 3 Neutrophile Granulozyten < 1.000/ μ l	Grad ≥ 3 Hämoglobin < 8 g/ dl (< 4,97 mmol/l)	Grad ≥ 3
<ul style="list-style-type: none"> Bei Unterschreiten der oben angegebenen Normwerte Therapiepause für max. 28 Tage Wöchentliche Blutbildkontrollen, Wiederaufnahme der Therapie bei Erreichen folgender Werte* Bei Patientinnen mit Thrombozytenzahlen $\leq 10.000/\mu$l sollte eine Thrombozyten-transfusion in Erwägung gezogen werden 				Therapiepause für max. 28 Tage oder bis zum Verschwinden des unerwünschten Ereignisses
$\geq 100.000/\mu$ l	$\geq 100.000/\mu$ l	$\geq 1.500/\mu$ l	≥ 9 g/dl (> 5,59 mmol/l)	
Erstmaliges Auftreten: Wiederaufnahme der Therapie mit gleicher oder reduzierter Dosis Zweites Auftreten: Wiederaufnahme der Therapie mit reduzierter Dosis	Erstmaliges Auftreten: Wiederaufnahme der Therapie mit reduzierter Dosis			Erstmaliges Auftreten: Wiederaufnahme der Therapie mit reduzierter Dosis
Fortsetzung der wöchentlichen Kontrolle des vollständigen Blutbildes im 1. Monat nach Dosisanpassung und gegebenenfalls weitere Dosisanpassung oder Therapieabbruch				Falls das entsprechende UE nicht innerhalb von 28 Tagen während einer Therapiepause verschwunden ist oder die Dosis der Patientin bereits auf 100 mg 1 x täglich reduziert wurde, ist die Behandlung mit Niraparib abzubrechen
Falls das entsprechende UE nicht innerhalb von 28 Tagen während einer Therapiepause verschwunden ist oder die Dosis der Patientin bereits auf 100 mg 1 x täglich reduziert wurde, ist die Behandlung mit Niraparib abzubrechen				Falls das entsprechende UE nicht innerhalb von 28 Tagen während einer Therapiepause verschwunden ist oder die Dosis der Patientin bereits auf 100 mg 1 x täglich reduziert wurde, ist die Behandlung mit Niraparib abzubrechen

* unerwünschtes Ereignis

4.3 Dosisanpassung von Talazoparib

Für die Kontrolle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten je nach Schweregrad und klinischem Erscheinungsbild Unterbrechungen der Behandlung oder Dosisreduktionen in Betracht gezogen werden.

Empfohlene Startdosis	Erste Dosisreduktion	Zweite Dosisreduktion	Dritte Dosisreduktion
1 mg (eine 1-mg-Kapsel) 1 x täglich	0,75 mg (drei 0,25-mg-Kapseln) 1 x täglich	0,5 mg (zwei 0,25-mg-Kapseln) 1 x täglich	0,25 mg (eine 0,25-mg-Kapsel) 1 x täglich
Parameter	Unterbrechung der Behandlung mit Talazoparib bis zum Erreichen folgender Werte	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talazoparib	
Hämoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talazoparib mit der nächstniedrigsten Dosierung	
Thrombozytenzahl < 50.000/µl	≥ 75.000/µl		
Neutrophilenzahl < 1.000/µl	≥ 1.500/µl		
Nichthämatologische Nebenwirkungen Grad 3/4	≤ Grad 1	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talazoparib mit der nächstniedrigsten Dosierung in Betracht ziehen oder Talazoparib endgültig absetzen	

Vor Beginn der Behandlung mit Talazoparib sollte eine Kontrolle des Blutbilds erfolgen, die anschließend jeden Monat und – sofern klinisch indiziert – wiederholt werden sollte.

5. Interaktionen

5.1 Olaparib

Die Isoenzyme CYP3A4/5 sind hauptsächlich für die metabolische Clearance von Olaparib verantwortlich. In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib hauptsächlich über das Enzym CYP3A4 metabolisiert wird. Die gleichzeitige Anwendung von **starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren** wird nicht empfohlen. Alternative Substanzen sollten in Betracht gezogen werden. Wenn starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden müssen, sollte die Dosis von Olaparib reduziert werden:

- starker CYP3A-Inhibitor: 100 mg 2 x täglich
- moderater CYP3A-Inhibitor: 150 mg 2 x täglich

Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem **starken oder moderaten CYP3A-Induktor** kann die Wirksamkeit von Olaparib erheblich reduziert sein.

5.2 Niraparib

Wegen des Risikos einer Thrombozytopenie insbesondere unter Niraparib-Therapie sollten **Antikoagulantien und Arzneimittel, welche die Thrombozytenzahl vermindern**, mit Vorsicht eingesetzt werden.

5.3 Talazoparib

Talazoparib ist ein Substrat der Arzneimitteltransporter P-Glykoprotein (p-GP) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und wird hauptsächlich als unveränderte Verbindung über die Nieren ausgeschieden. Die gleichzeitige Anwendung starker **p-GP-Inhibitoren** (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Amiodaron, Carvedilol, Clarithromycin, Cobiciclat, Darunavir, Dronedaron, Erythromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lapatinib, Lopinavir, Propafenon, Chinidin, Ranolazin, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Tipranavir und Verapamil) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken p-GP-Inhibitors nicht vermeidbar ist, sollte die Dosis von Talazoparib reduziert werden.

p-GP-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) könnten die Talazoparib-Exposition verringern.

Wirkung säurereduzierender Arzneimittel: Die populationspharmakokinetische Analyse weist darauf hin, dass eine gleichzeitige Behandlung mit säurereduzierenden Arzneimitteln, einschließlich Protonenpumpenhemmern und Histaminrezeptor-2-Antagonisten oder anderer säurereduzierender Arzneimittel, keine signifikanten Auswirkungen auf die Resorption von Talazoparib hat.

Literatur:

- Eiermann W., Rugo H.S., Diab S. et al.: TALA: Analysis of Germline BRCA1/2 Mutated (gBRCA) Hormone Receptor-Positive (HR+) and Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Treated With Talazoparib. ASCO 2018; Abstract 1070
- Fachinformation Lynparza®
- Fachinformation Talzenna®
- Fachinformation Zejula®
- Litton J.K. et al.: EMBRACA: Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2018; 379: 753–763
- Martin M., Eiermann W., Rugo H.S. et al.: EMBRACA: Comparison of Efficacy and Safety of Talazoparib and Physician's Choice of Therapy in Patients With Advanced Breast Cancer, a Germline BRCA1/2 Mutation, and Prior Platinum Treatment. ESMO 2018; Poster 303P
- Mirza M.R. et al.: Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016; 375 (22): 2154–2164
- Moore K. et al.: Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2495–2505

Weitere Literatur bei den Autoren

Nebenwirkungsmanagement bei Strahlentherapie gynäkologischer Malignome

Autor:innen: Alina Sturza, Johannes Knoth

Shortcut: Nebenwirkungen

- **Gastrointestinale Symptome:** *Diarrhö* tritt ab der 3. bis 4. Behandlungswoche einer Teletherapie des Beckens auf mit Normalisierung der Symptomatik spätestens 4–6 Wochen nach Therapieende. *Übelkeit und Erbrechen* treten bevorzugt innerhalb der ersten Stunde nach Bestrahlung und besonders bei Behandlung der paraaortalen Lymphknoten auf. Körpergewicht und Elektrolyte sollten engmaschig kontrolliert werden.
- **Urogenitale Symptome (erhöhte Frequenz, Dysurie, selten Inkontinenz)** treten ab der 2. bis 3. Behandlungswoche auf. Nach Ausschluss eines Harnwegsinfekts und bei fehlender Besserung nach Gabe von Antiphlogistika sollte eine urologische Vorstellung erfolgen.
- **Knochenmarkdepression** tritt vor allem in Kombination mit platinhaltiger systemischer Therapie und auch Checkpoint-Inhibitoren auf. Die Bestrahlung sollte jedenfalls fortgeführt werden, die systemische Therapie kann je nach Laborbefunden dosisreduziert verabreicht oder pausiert werden. Im Bedarfsfall sollten frühzeitig Hämatologen und/oder Infektiologen involviert werden.
- **Hautläsionen** treten selten und erst gegen Ende der Therapie, bevorzugt in Hautfalten auf. Allgemein sollte die Haut trocken gehalten werden. Hyperpigmentierungen im Behandlungsgebiet können Monate nach der Bestrahlung fortbestehen.
- **Vaginitis** kann zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Eine gynäkologische Untersuchung zum Ausschluss einer Candidainfektion ist obligat. Bei ausbleibender Besserung nach je nach Befund antimykotischer bzw. antibiotischer Therapie empfiehlt sich ein gynäkologisches Konsil.
- **Fatigue:** Bis zu 30 % der Patientinnen berichten auch nach 5 Jahren, sich zumindest etwas müde zu fühlen.
- **Vaginale Stenose** nimmt nach Therapieende zu, bis 20 % > G1 nach 3 Jahren.
- **Dyspareunie und sexuelle Dysfunktion** werden oft unterdiagnostiziert, da das Thema in der Nachsorge häufig nicht angesprochen wird.
- **Immunmodulatorische Nebenwirkungen (Colitis, Thyreoiditis, Pneumonitis etc.)** sollten in Absprache mit der jeweiligen Fachabteilung und je nach Schweregrad mit Kortikosteroiden behandelt werden.

EINLEITUNG

Indikation

Die Radiotherapie des Beckens kommt bei der primären und adjuvanten Behandlung des Zervixkarzinoms, des Vaginalkarzinoms, des Vulvakarzinoms sowie bei der adjuvanten Therapie des Endometriumkarzinoms bzw. in palliativer Intention bei den genannten Indikationen zum Einsatz.

- **Kombinationstherapie:** Beim Zervix-, Vaginal- und Vulvakarzinom wird eine konkomitante Therapie mit Cisplatin^{1,2}, Cisplatin in Verbindung mit 5-Fluorouracil³ oder seltener Carboplatin bzw. Mitomycin/5-Fluorouracil⁴ angewandt. Seit 2024 gibt es zudem positive Daten zur Anwendung einer zusätzlichen Immuntherapie mit Pembrolizumab in der Primärtherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms ab Stadium III.⁵

Wirkmechanismus

Das Prinzip der Strahlentherapie beruht auf der Erzeugung (indirekter) DNA-Defekte im Bestrahlungsgebiet. Durch alterierte, ineffektive Reparaturmechanismen sind Tumorzellen im Vergleich zu physiologisch vorkommenden Zellen dabei deutlich anfälliger für irreversible, zum Zelltod führende Schäden.

Zellen des Normalgewebes unterliegen bei erhaltenen Reparaturmechanismen ebenfalls Beeinträchtigungen, die aber häufig transientser Natur sind. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome hängt dabei vom Zellumsatz ab. So entwickeln Gewebe mit hohem Zellumsatz (zum Beispiel Schleimhäute, Knochenmark) oft bereits nach wenigen Tagen Symptome, welche nach Beendigung der Bestrahlung großteils auch wieder regredient sind. Gewebe mit niedrigem Zellumsatz (zum Beispiel Bindegewebe, Muskulatur) entwickeln oft erst nach Monaten bis Jahren Symptome, die oft auch persistieren.

NEBENWIRKUNGSMANAGEMENT

1. Häufigkeit von klinisch relevanten Nebenwirkungen

Die ärztliche Graduierung der Nebenwirkungen erfolgt meist nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), welche von 0 (keine Symptome) bis 5 (Tod) reichen. Eine Bewertung der Nebenwirkungen durch die Patientinnen kann anhand von Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) erfolgen. Abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens werden die radiogen bedingten Nebenwirkungen weiters in akute (bis 90 Tage nach Beginn der Behandlung) und chronische (ab 90 Tage nach Beginn der Behandlung) eingeteilt.

Der Großteil der Symptome tritt während der Behandlung auf, kann allerdings auch chronifizieren.

Die aktuarische, kumulative Fünfjahresinzidenz von Nebenwirkungen \geq Grad 3 liegt nach den Daten der prospektiven EMBRACE-I-Studie bei insgesamt 18 % bzw. bei 7 % am Urogenitaltrakt, bei 9 % am Gastrointestinaltrakt sowie bei 6 % an der Vagina.⁶ Sie wurden durch die systematische Anwendung bildgestützter Brachytherapie seltener.

1.1 Maximale Inzidenz bestimmter gastrointestinaler Ereignisse nach Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms

In der Tabelle findet sich die maximale Inzidenz bestimmter gastrointestinaler Ereignisse von 1.077 prospektiv untersuchten Patientinnen mit Zervixkarzinom (vor Einleitung der Therapie sowie im Rahmen der klinischen Kontrollen, medianer Nachbeobachtungszeitraum 27 Monate) dargestellt.⁷ Diarrhö und Flatulenz treten in geringer Ausprägung bei einem Drittel der Patientinnen auf, schwere Nebenwirkungen \geq Grad 3 jedoch bei weniger als 2 %.

CTCAE 3.0	Diarrhö	Flatulenz	Inkontinenz	Stenose	Fistel
Grad 0					
Baseline	95 %	92 %	99 %	99 %	99 %
Max. FUP	58 %	61 %	89 %	98 %	99 %
Grad 1*					
Baseline	5 %	7 %	1 %	0,01 %	0,02 %
Max. FUP	33 %	31 %	11 %	1 %	0,1 %
Grad 2					
Baseline	0,6 %	2 %	0 %	0 %	0 %
Max. FUP	7 %	8 %	2 %	0,4 %	0,2 %
Grad 3					
Baseline	0,1 %		0 %	0 %	0 %
Max. FUP	1 % (1 G5)		4 (0,4 %)	1 % (4 G4)	0,6 % (3 G4)

* G1-Morbidität signifikant erhöht gegenüber der Ausgangssituation
FUP = Follow-up

Nach: Jensen et al., 2018⁷

1.2 Maximale Inzidenz bestimmter urologischer Ereignisse nach Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms

Die maximale Inzidenz der häufigsten urologischen Symptome von 970 Patientinnen nach Radiochemotherapie eines Zervixkarzinoms mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 27 Monaten lässt sich der nachfolgenden Tabelle entnehmen.⁸ Mild ausgeprägte Frequenzerhöhung des Harnlassens und Inkontinenz finden sich bei annähernd einem Drittel der Patientinnen. Schwere Nebenwirkungen \geq Grad 3 finden sich bei weniger als 2 % der Patientinnen.

	Frequenz	Inkontinenz	Spasmus	Blasen- kontraktur	Ureterstenose	Zystitis	Blutung	Fistel
G0	47,7 %	66,3 %	97,9 %	92,6 %	95,9 %	82,2 %	94,4 %	98,7 %
G1	30,0 %	23,2 %	6,0 %	6,0 %	1,0 %	11,2 %	4,2 %	0,3 %
G2	9,9 %	8,9 %	1,3 %	1,3 %	0,9 %	5,9 %	1,1 %	0,2 %
G3	1,4 %	1,2 %	0,1 %	0,1 %	1,9 %	0,6 %	0,2 %	0,5 %
G4		0,4 %	0 %	0 %	0,3 %	0,1 %	0 %	0,3 %

Nach: Fokdal et al., 2016⁸

1.3 Maximale Inzidenz vaginaler Ereignisse nach Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms

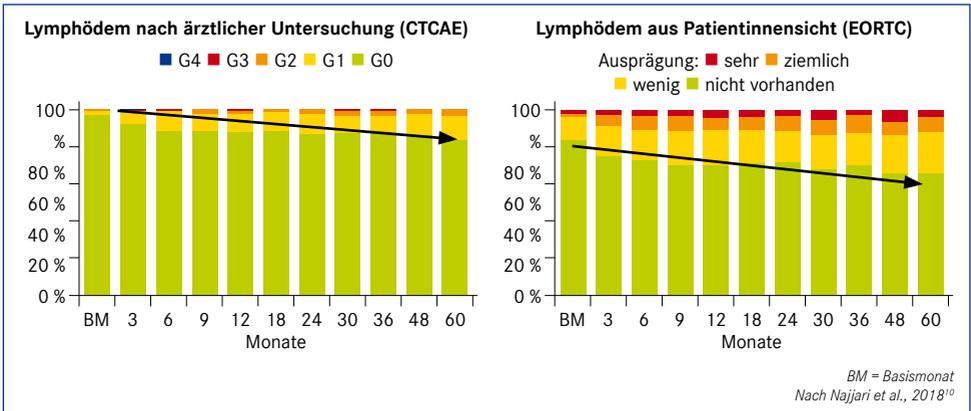
In der nachfolgenden Tabelle finden sich die maximalen Inzidenzen vaginaler Symptome von 767 Patientinnen nach Radiochemotherapie eines Zervixkarzinoms mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 27 Monaten.⁹ Stenose und Trockenheit der Vagina finden sich in milder Ausprägung bei über 40 % der Patientinnen, während schwere Nebenwirkungen \geq Grad 3 bei weniger als 4 % zu beobachten sind.

	Vaginale Trockenheit	Vaginale Stenose	Vaginale Mukositis	Vaginale Blutung	Vaginale Fistel	Andere Symptome
G0	51 %	37 %	69 %	65 %	98 %	88 %
G1	43 %	44 %	26 %	34 %	1 %	10 %
G2	6 %	17 %	4 %	1 %	0,2 %	2 %
G3	0 %	2 %	1 %	0,2 %	1 %	1 %
G4	0 %	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %

Nach: Kirchheiner et al., 2016⁹

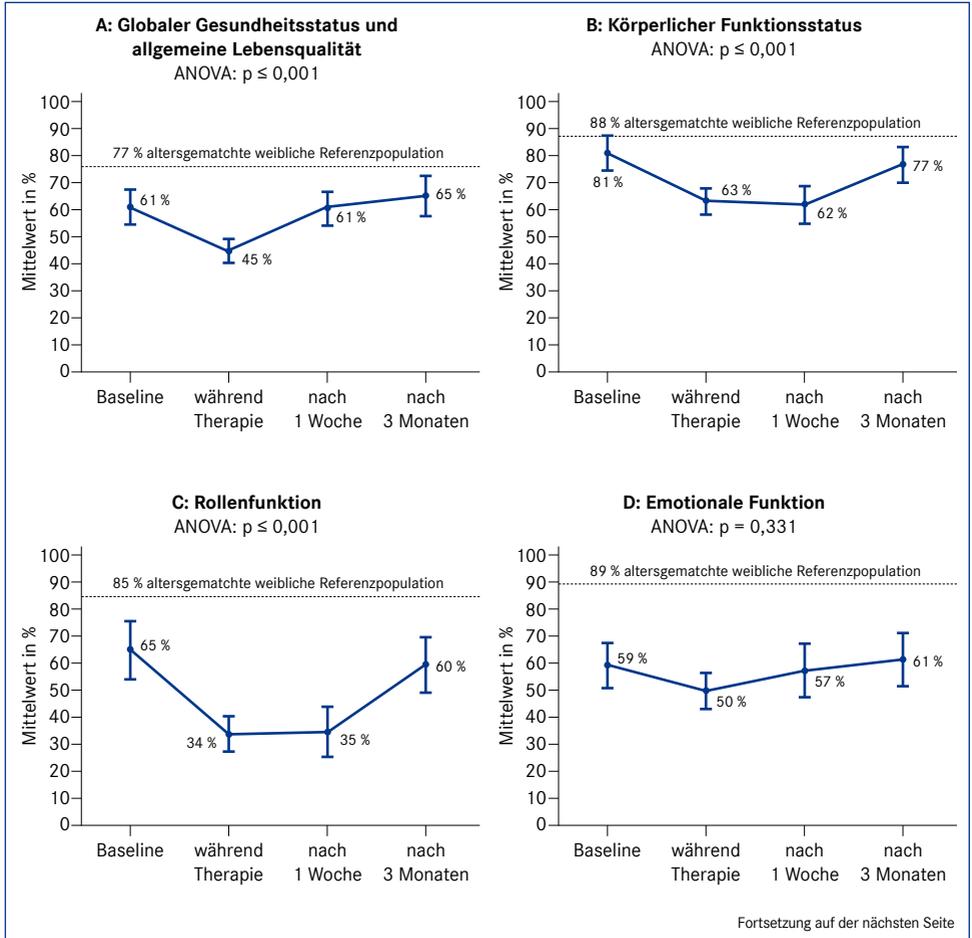
1.4 Inzidenz und Ausprägung eines Lymphödems nach Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms nach ärztlicher Einschätzung (links) und aus Sicht der Patientinnen (rechts)

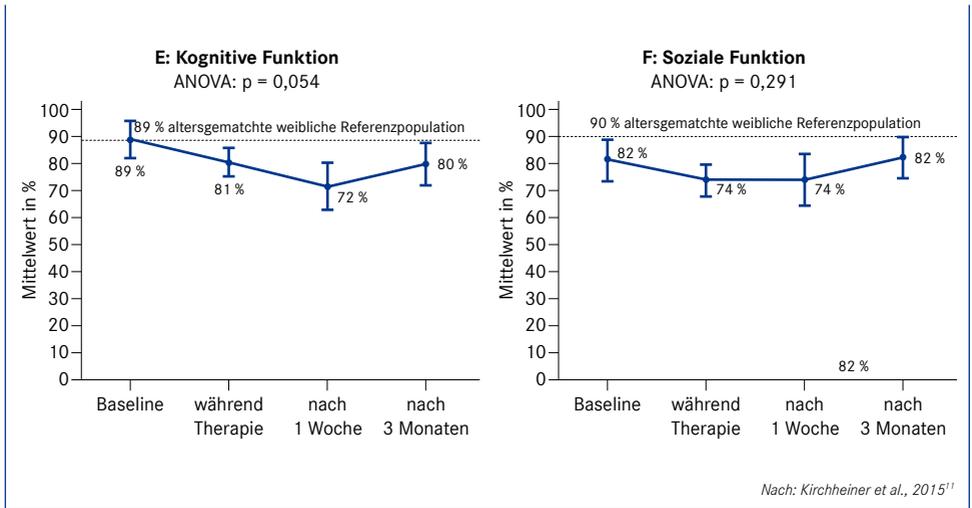
Die folgende Abbildung zeigt die Prävalenz und Ausprägung von Lymphödem nach Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 27 Monaten, wie in der ärztlichen Nachsorge festgestellt.¹⁰ Grad 1 entspricht einer Zunahme des Beinumfangs von 5–10 %, Grad 2 einer Zunahme von 10–30 %. Weiters findet sich in der Grafik unten rechts die seitens der Patientinnen berichtete Prävalenz und Ausprägung der Lymphödeme. Über den gesamten zeitlichen Verlauf wird das Ausmaß der Ödeme von den Patientinnen stärker wahrgenommen, als es in der ärztlichen Untersuchung anhand CTCAE dokumentiert ist.



1.5 Psychosoziale Konsequenzen nach Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms

In der folgenden Abbildung sind die psychosozialen Konsequenzen der Radiochemotherapie beim Zervixkarzinom angeführt.¹¹ Auffällig ist, dass die Beeinträchtigungen für die meisten Patientinnen transientser Natur sind.





2. Einzelne Nebenwirkungen in der Praxis

2.1 Diarrhö

Sie tritt ab der 3. bis 4. Behandlungswoche auf. Bei früherem Auftreten sollte eine Infektion mit *Clostridium difficile* ausgeschlossen werden. Bei Nachweis einer Infektion besteht die Therapie der Wahl aus Metronidazol 500 mg 3-mal täglich. Bei rein inflammatorischer Genese kann Loperamid bis 6-mal täglich verabreicht werden. Bis zur Normalisierung der Symptomatik, welche spätestens 4–6 Wochen nach Therapieende eintritt, sollte eine engmaschige Überwachung der Hydratation und des Elektrolythaushaltes erfolgen. Bei fehlender Besserung sollten Ernährungsberater sowie in weiterer Folge Gastroenterologen beigezogen werden.

2.2 Übelkeit, Erbrechen und Anorexie

Tritt bevorzugt innerhalb der ersten Stunde nach Bestrahlung und besonders bei Behandlung der para-aortalen Lymphknoten auf. Körpergewicht und Elektrolyte sollten engmaschig kontrolliert werden. Antiemetika können 30 Minuten vor Bestrahlung bzw. bei Bedarf verabreicht werden. Bei dysgastrischen Beschwerden empfiehlt sich zudem die vorübergehende Gabe eines Protonenpumpeninhibitors, besonders dann, wenn am Duodenum mehr als 45 Gy Gesamtdosis appliziert werden.

2.3 Urogenitale Symptome (erhöhte Frequenz, Dysurie, selten Inkontinenz)

Sie treten ab der 2. bis 3. Behandlungswoche auf. Bei Verdacht ist eine Harnwegsinfektion auszuschließen bzw. diese gegebenenfalls antibiotisch zu behandeln. Ansonsten ist eine symptomatische Therapie mit Analgetika indiziert. Bei fehlender Besserung sollte eine urologische Vorstellung erfolgen.

2.4 Knochenmarkdepression

Sie tritt vor allem in Kombination mit platinhaltiger systemischer Therapie auf. Die Bestrahlung sollte jedenfalls fortgeführt werden und die systemische Therapie kann je nach Laborbefunden dosisreduziert verabreicht oder pausiert werden. Bei Anämie mit Hämoglobinwerten unter 8 g/dl sollten Bluttransfusionen angeboten werden, wobei eine klare Korrelation zwischen Hämoglobinwert und lokaler Tumorkontrolle nicht gezeigt werden konnte. Thrombozytenkonzentrate sollten nur bei Blutungen bzw. Thrombozyten < 15 G/l verabreicht werden. Granulozyten-Colony Stimulating Factors (G-CSF) sollten ab einer Leuko-

zytenzahl $< 1 \text{ G/L}$ appliziert werden. Ab dieser Schwelle sollten die Patientinnen zudem isoliert werden. Im Bedarfsfall sollten frühzeitig Hämatologen und/oder Infektiologen involviert werden.

2.5 Hautläsionen

Treten selten und erst gegen Ende der Therapie, bevorzugt in Hautfalten auf. Es sollte ein Abstrich zum Ausschluss einer Staphylokokken- oder Candidainfektion durchgeführt werden. In Falle einer Infektion sind topische Antibiotika bzw. Antimykotika indiziert. Allgemein sollte die Haut trocken gehalten werden. Zur Reinigung bieten sich Sitzbäder mit Backpulver an. Symptomatisch kann Lidocain-Gel rezeptiert werden. Bei Verdacht auf Erysipel sollte eine dermatologische Vorstellung erfolgen. Hyperpigmentierungen im Behandlungsgebiet können über Monate nach der Bestrahlung fortbestehen.

2.6 Vaginitis

Kann zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Eine gynäkologische Untersuchung zum Ausschluss einer Candidainfektion ist obligat. Bei Mykose ist eine antimykotische Therapie beispielsweise mit Clotrimazol über zumindest 7 Tage indiziert. Bei bakterieller Infektion sollte eine antibiotische Therapie mit beispielsweise Metronidazol eingeleitet werden. Symptomatisch können Kamillensitzbäder angeboten werden. Bei ausbleibender Besserung empfiehlt sich ein gynäkologisches Konsil.

2.7 Fatigue

Bis zu 30 % der Patientinnen berichten auch nach 5 Jahren, sich zumindest etwas müde zu fühlen.¹² Ausreichend körperliche Aktivität kann Besserung verschaffen, bei ausgeprägter Symptomatik können kurzfristig auch Testosteronpräparate bzw. eine Hormonersatztherapie angewandt werden.

2.8 Vaginale Stenose

Nimmt nach Therapieende zu, bis 20 % $> \text{G1}$ nach 3 Jahren. Der Benefit von Vaginaldilatoren ist noch unklar.

2.9 Dyspareunie und sexuelle Dysfunktion

Oft unterdiagnostiziert, da das Thema in der Nachsorge häufig nicht angesprochen wird. Lubrikation, Hyaluronsäure, topisches Östrogen oder Suppositorien mit Vitamin A und Vitamin E können rezeptiert werden. Bei psychischer Komponente kann eine psychosoziale Betreuung in Form einer Sexual- bzw. Psychotherapie angeboten werden. Die regelmäßige Vaginaldilatation war mit einem signifikant niedrigeren 5-Jahres-Risiko für eine Vaginalstenose $\text{G} \geq 2$ verbunden als bei keiner/keiner häufigen Dilatation (23 % vs. 37 %, $p \leq 0,001$).¹³

3. Monitoring

Während der Therapie sollte 1-mal wöchentlich ein Dekurs stattfinden, um frühzeitig auf Symptome reagieren zu können. Dabei sollte u. a. auf Gewichtsverlust als Zeichen von Dehydratation und Malnutrition geachtet werden. Bei konkomitanter Gabe einer systemischen Therapie ist eine Blutabnahme zur Verlaufskontrolle von Blutbild und Blutchemie obligat.

Nach Beendigung der Therapie werden innerhalb der ersten 2 Jahre 3-monatige Kontrollen empfohlen. Je nach Symptomatik können auch engmaschigere Kontrollen vereinbart werden. Bis einschließlich des 5. Jahres nach Therapieende können die Intervalle auf 6 Monate ausgeweitet werden. Ab dem 6. Jahr sind jährliche Kontrollen zumeist ausreichend.

4. Dosisanpassungen

Eine Dosisreduktion oder auch nur eine Prolongation der Bestrahlung sollte, wann immer möglich, vermieden werden, um den Therapieerfolg nicht zu kompromittieren, da eine Gesamtbehandlungsdauer von < 50 Kalendertagen beim Zervixkarzinom mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist.¹⁴ Eine Analogie zu dieser Tatsache liegt auch für die anderen genannten Entitäten nahe. Lediglich bei der Behandlung der Leistenregion mit Epitheliolysen \geq Grad 3 ebendort ist nach Ausschöpfen aller supportiven Maßnahmen eine kurzfristige Pause der Behandlung nach reiflicher Überlegung in Erwägung zu ziehen. Je nach Schwere der Nebenwirkungen sollte die Chemotherapie dosisreduziert werden bzw. die Immuntherapie pausiert werden.

5. Prävention

Vor und während der Bestrahlung sollte die Haut keinen zusätzlichen Noxen ausgesetzt werden. Insbesondere sollte auf Sonnenbäder oder Solariumsbesuche verzichtet werden. Auch sollte die Haut im Behandlungsareal nur mit klarem Wasser gewaschen werden, um Reizungen durch Seifen und Shampoos zu verhindern. Generell sollte die Haut direkt während der Bestrahlung frei von allen Substanzen sein. Eine Ausnahme stellt ein spezifisches (und dadurch teures) Schutzgel dar, welches bei zu erwartenden, schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Haut vor der Behandlung aufgetragen werden kann. Auch die Ernährung kann den Verlauf der Symptomatik beeinflussen. Daher sollten treibende oder blähende Nahrungsmittel bis zum Abklingen der Symptomatik vermieden werden.

Literatur:

- 1 Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340 (15): 1144–53
- 2 Moore D.H., Ali S., Koh W.J. et al.: A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology* 2012; 124 (3): 529–33
- 3 Trifiletti D.M., Swisher-McClure S., Showalter T.N. et al.: Postoperative Chemoradiation Therapy in High-Risk Cervical Cancer: Re-evaluating the Findings of Gynecologic Oncology Group Study 109 in a Large, Population-Based Cohort. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2015; 93 (5): 1032–44
- 4 Lorvidhaya V., Chitapanarux I., Sangruchi S. et al.: Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2003; 55 (5): 1226–32
- 5 Lorusso D., Xiang Y., Hasegawa K. et al.: Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2024; 403 (10434): 1341–1350
- 6 Pötter R., Tanderup K., Schmid M.P. et al.: MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021 Apr; 22 (4): 538–547
- 7 Jensen N.B.K., Potter R., Kirchheiner K. et al.: Bowel morbidity following radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: Physician- and patient reported outcome from the EMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology* 2018; 127 (3): 431–9
- 8 Fokdal L., Potter R., Kirchheiner K. et al.: Physician assessed and patient reported urinary morbidity after radio-chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2018; 127 (3): 423–30
- 9 Kirchheiner K., Nout R.A., Lindegaard J.C. et al.: Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology* 2016; 118 (1): 160–6
- 10 Kajjari Jamal D., Potter R., Haie-Meder C. et al.: Physician assessed and patient reported lower limb edema after definitive radio(chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: A report from the EMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology* 2018; 127 (3): 449–55
- 11 Kirchheiner K., Nout R.A., Czajka-Pepl A., Ponocny-Seliger E., Sturdza A.E., Dimopoulos J.C., Dörr W., Pötter R.: Health related quality of life and patient reported symptoms before and during definitive radio(chemo)therapy using image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer and early recovery – A mono-institutional prospective study. *Gynecologic Oncology* 2015; 136: 415–423
- 12 Smet S., Potter R., Haie-Meder C. et al.: Fatigue, insomnia and hot flashes after definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: An analysis from the EMBRACE study. *Radiotherapy and oncology* 2018; 127 (3): 440–8
- 13 Kirchheiner K., Zaharie A., Smet S. et al.: Association between the regular use of vaginal dilators and/or sexual activity and vaginal morbidity in locally advanced cervical cancer survivors – An EMBRACE-I study report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024; S0360–3016(24)03370-4
- 14 Tanderup K., Fokdal L.U., Sturdza A. et al.: Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and oncology* 2016; 120 (3): 441–6

Weitere Literatur bei den Autor:innen

