

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Nebenwirkungen der Therapie

Nebenwirkungen der Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

- **Versionen 2004–2016:**
**Albert / Bischoff / Brunnert / Costa / Dall /
Friedrich / Friedrichs / Gerber / Göhring /
Huober / Jackisch / Lisboa / Lück / Müller /
Nitz / Schmidt / Souchon / Stickeler /
Untch**

- **Version 2017:**
Untch / Solomayer

Toxizitäts-Beurteilung

Akute Toxizität nach WHO¹ oder NCI-CTC²

Grad

- 0 keine
- 1 mild
- 2 mäßig
- 3 ausgeprägt
- 4 lebensbedrohlich
- 5 therapiebedingter Tod

Notwendige Informationen

- Beteiligte Organe
- Art der Toxizität
- Zeitintervall nach Behandlung
- Effekt auf den Allgemeinzustand
- Behandlungsnotwendigkeit
- Erreichen einer Verbesserung

Langzeittoxizität

Keine allgemeines kategorisiertes
Bewertungssystem

¹ WHO Handbook for reporting results of cancer treatment, N0 48 (1979) (WHO offset Publications, Geneva)

² NCI, NHI, Bethesda, USA, Common Toxicity Criteria, CTCAE v4.03 , (2010) <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>

http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

Akute Toxizität (NCI CTCAE vs 4.03, 2010)

- **Grad 1**
Mild; asymptomatisch oder wenig symptomatisch; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung; eine Intervention ist nicht indiziert.
- **Grad 2**
Mäßig; minimal, lokal oder nicht-invasive Intervention notwendig; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- **Grad 3**
Schwerwiegende oder medizinisch signifikant, aber nicht akut lebensbedrohlich; Klinikaufenthalt oder Verlängerung des Klinik-Aufenthaltes; disabling; limiting self care ADL.**
- **Grade 4**
Lebensbedrohliche Folgen; eine Intervention ist dringend notwendig
- **Grad 5**
Nebenwirkungsbedingter Tod

Activities of Daily Living (ADL)

* Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

** Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Chemotherapie – Akute Toxizitäten I

	Hämotologi- sche Toxizität	Übelkeit/ Erbrechen	Haar- verlust	Stomatitis	Kardio- toxizität	Nieren- toxizität	Leber- toxizität
Cyclophosphamide	++	++	+	+	+	++	
Methotrexate	++	+	+	++	+	++	+
5-Fluorouracil	++	++		++	+		
Carboplatin	++	++	+			++	
Cisplatin	+	+++				+++	
Capecitabine	+	+		+			
Gemcitabine	++	+		+			+
Epi-/Doxorubicin	++	++	+++	++	+		
Pegliposomal Doxorubicin	+	+	+	+++	(+)		
Liposomal Doxorubicin	+	+	+	++	(+)		
Mitoxantrone	++	++	+	+	+		
Paclitaxel	++	+	+++	+			+
nab-Paclitaxel	+	+	+++				+
Docetaxel	++	+	+++	++			
Vinorelbine	++		(+)	+			
Eribulin	++	+	+				

Chemotherapie – Akute Toxizitäten II

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

	Allergie	Blase	Neuro- toxizität	Kutane Toxizität	Diarrhoe	
Cyclophosphamide	+	+	+	+		
Methotrexate	+		+	++		
5-Fluorouracil				+	+	
Carboplatin						
Cisplatin			+++			
Capecitabine				++	++	
Gemcitabine						Flue-like Synd., Ödeme
Epi-/Doxorubicin	+					Paravasate, Dextraxozane
Liposomal Doxo.	+			+		
Pegliposomal Doxo.	+			+++		
Mitoxantrone						
Paclitaxel	+++		++		+	Myalgia
nab-Paclitaxel	+		++		+	Myalgia
Docetaxel	++		+	++	+	Myalgia, Fluid retention, nails!
Vinorelbine			++			Thrombophlebitis, Obstipation
Eribulin				++		

Periphere Neuropathie

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

- **Inzidenz Grad 1-2 nach Taxanen 20-50 %**
- **Inzidenz Grad 3-4 nach Taxanen 6-20 %**
- **Risikofaktoren: Art der Chemotherapie, Dosierung, BMI, fehlende körperliche Aktivität**

- **Individuelle Risikofaktoren**
 - **Diabetes mellitus**
 - **Nutritiv toxische Substanzen ins. Alkohol**
 - **Niereninsuffizienz**
 - **Hypothyreose**
 - **Kollagenosen / Vaskulitiden**
 - **Vitaminmangel**
 - **HIV-Infektion**
 - **CMT-Genmutation**

Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie

Oxford / AGO
LOE / GR

Prophylaxe

➤ Nicht medikamentös

Funktionstraining

2c C +

Periphere Kompressionstherapie

2b B +

➤ Medikamentös

1b B -

Langzeittoxizität Kardiotoxizität

Oxford / AGO
LOE / GR

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

- | | | | |
|--|----|---|---|
| ➤ Äquivalente Kardiotoxizität von Doxorubicin und Epirubicin in den empfohlenen Dosierungen (450-500 bzw. 900-1000 mg/m ² kumul. Dosis) | 2b | B | |
| ➤ Liposomale Anthrazykline (Doxorubicin) induzieren weniger Kardiotoxizität | 1b | B | |
| ➤ Risikofaktoren für Anthrazyklin- oder Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität: | 2b | B | |
| ➤ Alter | | | |
| ➤ Übergewicht | | | |
| ➤ Hypertonus | | | |
| ➤ Hypercholesterinämie | | | |
| ➤ Vorbestehende Herzerkrankungen (inkl. grenzwertige LVEF) | | | |
| ➤ Diabetes mellitus | | | |
| ➤ Überwachung der Herzfunktion:
Echokardiographie (LVEF oder SF in %) | 3b | C | + |

Toxizitätssteigerungen durch Behandlungskombinationen

Oxford / AGO
LOE / GR

Kardiale Toxizität

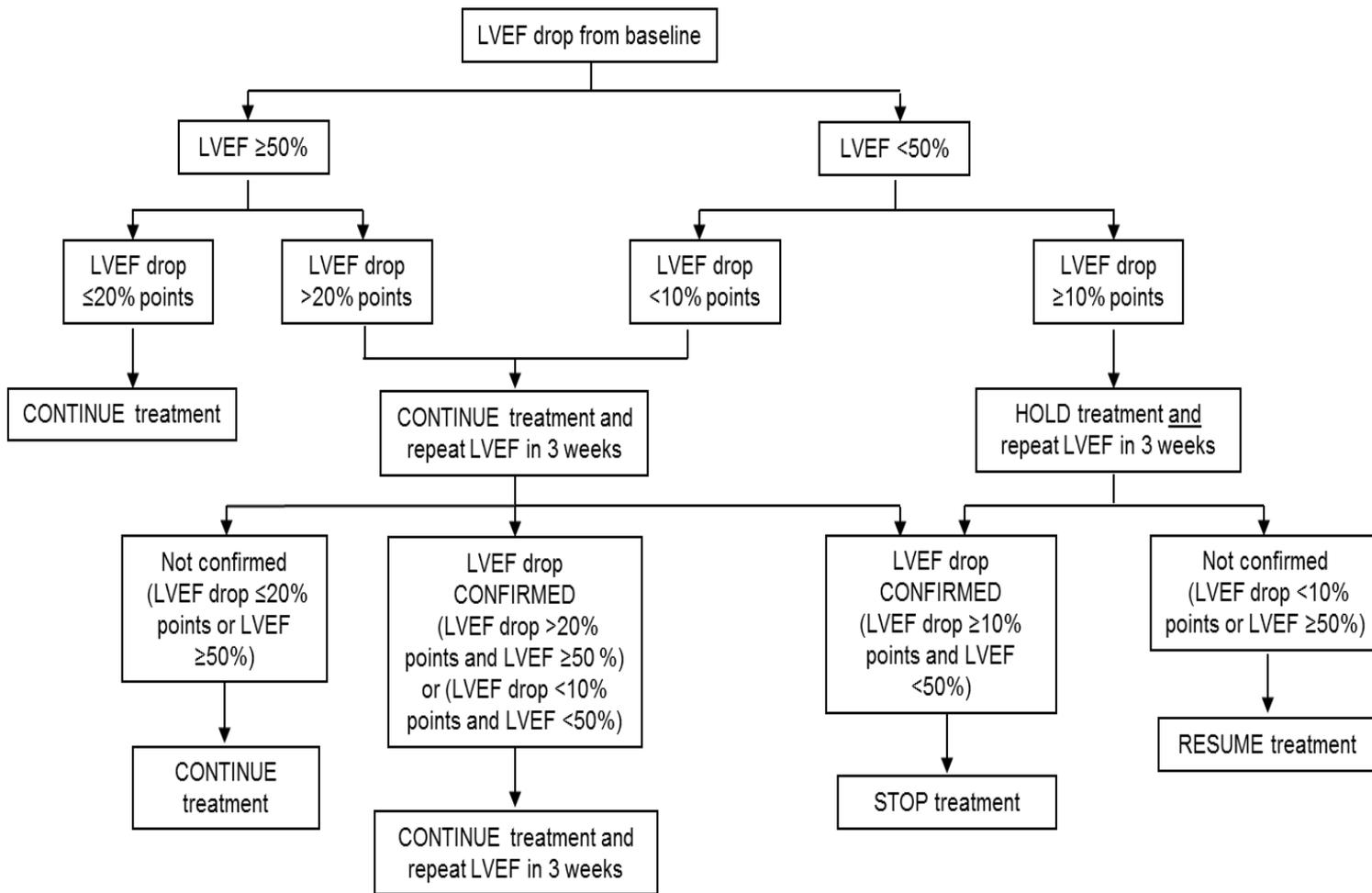
➤ Trastuzumab simultan zur Radiotherapie	2b	B	+
➤ Trastuzumab simultan zu Epirubicin	2b	B	+/-
➤ Trastuzumab simultan zu Doxorubicin	2b	B	-
➤ Anthrazykline simultan zur Radiotherapie	2c	C	-

Risiko Lungen- / Brustparenchymfibrosen

➤ Tamoxifen simultan zu Radiotherapie	3	C	+/-
➤ Chemotherapie simultan zu Radiotherapie	1b	B	-

Nebenwirkungen Trastuzumab/Pertuzumab

Algorithmus bzgl. kardialer Toxizität



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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



Sekundäre Malignome I

Oxford LoE / GR

- **Die Induktion von soliden, malignen Tumoren durch Chemotherapie ist selten**
- **Alkylantien erhöhen dosisabhängig das Risiko für Leukämien auf 0,2 – 0,4 % innerhalb von 10 - 15 Jahren**
- **Anthrazyklinhaltige Regime erhöhen das Risiko für MDS und Leukämie auf 0,2 – 1,7 % innerhalb von 8 - 10 Jahren**
- **PARP-Inhibitoren sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für AML und MDS von 0.5-1%**
- **Radiotherapie erhöht das Risiko einer Leukämie bei Pat. mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie um 0,2 – 0,4 %**
- **Tamoxifen verdoppelt das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms**

2a

2a

2a

2b

2b

2b

Sekundäre Malignome II (nach Radiotherapie)

Oxford
LoE

- **Das Risiko für sekundäre Malignome ist bei Einsatz moderner Radiotherapie-Techniken niedrig und sollte diese, wenn indiziert, nicht verhindern** **2b**
- **Eine Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) kann das Risiko für ein ipsilaterales Lungenkarzinom und Angiosarkom mäßiggradig anheben (10-15 / 10.000) (Aufreten 5 - 10 Jahre nach PMRT)** **1a**
 - **Erhöhtes Risiko besonders für Raucher** **2b**
 - **Kein Unterschied bezgl. sekundärer Malignome zwischen PBI (Teil-) und WBI (Ganzbrustbestrahlung)** **2c**

Chemotherapie assoziierte Amenorrhoe (CRA)

Oxford
LoE

- **CRA kann dauerhaft oder vorübergehend sein**
- **Abhängigkeit vom Chemotherapie-Regime**
- **CRA ist ein (unsicherer) Surrogatmarker für Menopause und Fertilität**
- **Adjuvante endokrine Therapie induziert reversible Amenorrhoe, verschiebt aber Konzeption in eine weniger fertile Phase**
- **Das Risiko der CRA steigt mit dem Alter / Therapiedauer** **2b**
- **Die Ovarialreserve der nach Chemotherapie prämenopausal gebliebenen Frauen ist reduziert** **2b**
- **CRA ist mit verbessertem Outcome (DFS/OS) verbunden** **1b**

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

(Therapie assoziierte) Fatigue

Oxford / AGO
LoE / GR

- **Fatigue häufiges Symptom bei Brustkrebspatientinnen (30-60%)** 2a B
- **Ausschluss anderer Ursachen (Anämie, Tumorausdehnung, Begleiterkrankungen, Medikamente) für Fatigue** 1a A ++
- **Gezielte psychosoziale Interventionen können Fatigue lindern** 1a A ++
- **Körperliches Training kann Fatigue verbessern** 1b D +
- **Diät, Yoga können Fatigue verbessern** 2b B +
- **Methylphenidate kann Fatigue verbessern** 1a D +

(Therapie assoziierte) Schlafstörungen

Oxford / AGO
LoE / GR

- **Schlafstörungen häufig bei Mammakarzinompatientinnen während und nach Therapie beschrieben (20-70%)** **2a B**
- **Verhaltenstherapie ist effektiv in der Behandlung von Schlafstörungen und Steigerung der Lebensqualität** **1b A ++**

(Therapie assoziierte) Depressionen

Oxford / AGO
LoE / GR

- | | |
|--|----------------------|
| <p>➤ Depressive Episoden bei 20-30% der Mammakarzinompatientinnen</p> | <p>2a B</p> |
| <p>➤ Psychosoziale Interventionen verbessern Depressionen, allerdings ohne günstige Auswirkungen auf Mortalität</p> | <p>1b A</p> |
| <p>➤ Antidepressiva können Depressionen bei Brustkrebspatientinnen verbessern</p> | <p>1b A</p> |
| <p>➤ Körperliches Training kann Depressionen bei Brustkrebspatientinnen verhindern</p> | <p>2b B +</p> |

(Therapie assoziierte) Kognitive Störungen

Oxford / AGO
LoE / GR

- **Therapiebedingte kognitive Störungen (sog. Chemobrain) häufig beschrieben (16-75%)** **2a B**
- **Verhaltenstherapie kann kognitive Funktion verbessern** **2b B**
- **Methyphenidate kann kognitive Funktion bei Patientinnen mit Krebs verbessern** **3a C**

Nebenwirkungen und Toxizitäten endokriner Substanzen I

	Sehstörungen	Osteoporose	Zerebro- vaskuläre Ereignisse *	Fraktur	Kardiale Risiko	Kognitive Funktion
SERMs	(+)		+			
AI 3rd Gen*		+		+	+	+
SERD (Fulvestrant)		+		+		
GnRH-a		+		+		

	Arthralgie Myalgie	Hitze- wallungen	Blutungs- störungen*	Endo- metrium	Thrombose	Fettstoff- wechsel- veränd.
SERMs	(+)	+	+	+	(+)	
	(+)	+	+	+		
Als	+	(+)				(+)
SERD (Fulvestrant)						
Goserelin	(+)	+				

Nebenwirkg. / Toxizitäten von Bone Modifying Agents (BMA): Bisphosphonate (BP), Denosumab (DB)

Oxford
LoE

- **Nierenfunktionsstörungen durch iv Amino-BP**
- **Kieferosteonekrose (ONJ) typisch unter iv BP und DB (ca. 2%)**
- **Akute-Phase-Reaktion (iv Amino-BP und DB) 10-30%**
- **Gastrointestinale Nebenwirkungen (orale BP) 2-10%**

1b

1b

1b

2b

Bei adjuvanter Bisphosphonattherapie wurden, außer Akute-Phase-Reaktionen, keine gravierenden Nebenwirkungen gesehen.

Empfehlungen zur Prävention von Kieferosteonekrosen (ONJ)

Oxford LoE: 4

GR: C

AGO: +

- **Unter Bisphosphonattherapie Vermeidung elektiver Zahnbehandlungen mit Manipulationen am Kieferknochen. Falls unvermeidbar wird der prophylaktische Einsatz von Antibiotika empfohlen (LoE 2b)**
- **Zahnsanierung vor einer Bisphosphonattherapie, falls möglich (LoE 2b)**
- **Information der Patientinnen über ONJ-Risiko und Informieren über Frühsymptome**
- **Bei hohem ONJ-Risiko, Anwendung oraler Bisphosphonate**

Unter adjuvanter Bisphosphonattherapie ist das Risiko für Kieferosteonekrosen gering

Häufige Nebenwirkungen unter Behandlung mit Bisphosphonaten



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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Drug	Akute Phase Reakt.	Nieren Tox.	Obere GI-NW	Diar- rhoe	Kieferosteonekr.	
Clodronat 1500 i.v.	0	+	0	0	0	
Clodronat 1600 p.o.	0	0	+	+	0	Non-A
Ibandronat 50 mg p.o.	0	0	+	0	0	Amino
Ibandronat 6 mg i.v.	+	0	0	0	+	
Zoledronat 4 mg i.v.						
q4w oder q12w	+	+	0	0	+	
Pamidronate 90 mg i.v.	+	+	0	0	+	
Zoledronat 4 mg i.v. q6m	+	0	0	0	0	
Denosumab 120 mg						
sc q4w	0	0	0	+	+	Hypo- kalzämie

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Nebenwirkungen – Antikörper/ Antikörper-Effektor-Konjugate

Oxford / AGO
LoE / GR

Trastuzumab

- **Kardiotoxizität in der Adjuvanz (0,8–2,0%)**
- **Troponin I als Marker für Kardiotoxizität**

1b A
2b B

Pertuzumab

- **Ekzem, Diarrhoe, Mukositis**

2b B

T-DM1

- **Thrombozytopenie, Anstieg Leberenzyme
Fieber, Kopfschmerzen, Pneumonitis**

2b B

Bevacizumab

- **Hypertonus, linksventrikuläre Dysfunktion
Blutung, Proteinurie**

1a A

Small Molecules

Oxford / AGO
LoE / GR

Lapatinib

- Diarrhoe, Ekzem, Fatigue

1b A

Everolimus

- Pneumonitis, Stomatitis, Hyperglykämie, Infektionen, Ekzem, Thrombozytopenie

2b B

PARP-Inhibitoren (Olaparib)

- Fatigue, Myelosuppression

3 C

CDK4/6 Inhibitoren (Palbociclip, LEE011)

- Myelosuppression, Neutropenie

3 C

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

➤ Therapeutische Ansätze (Antikörper)

➤ PD1 /PD-L1

➤ Nivolumab

➤ Pembrolizumab

➤ Atezolizumab

➤ CTLA-4

➤ Ipilimumab

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

➤ Nebenwirkungen \geq Grad 3

- Diarrhoe
- Fatigue
- Colitis
- Hypophysitis
- Hepatitis
- Hautveränderungen
- Thyreoiditis

Pneumonitis-Management PD1/ PDL1-Inhibitoren

**I° (asymptomatisch,
CT-morphologische
Veränderungen)**

➔ **Fortsetzen**

**ggf. bildgebende
Kontrollen**

**II° (oligosymptomatisch,
Hüsteln / Belastungs-
dyspnoe)**

➔ **Absetzen**

**oral 0,5-1 mg/kg KG
Methylprednisolon* †**

**III° (Ruhedyspnoe, ADL-
Einschränkung,
Sauerstoffbedarf)**

➔ **Absetzen**

**i.v. 1-2 mg/kg KG
Methylprednisolon † ‡**

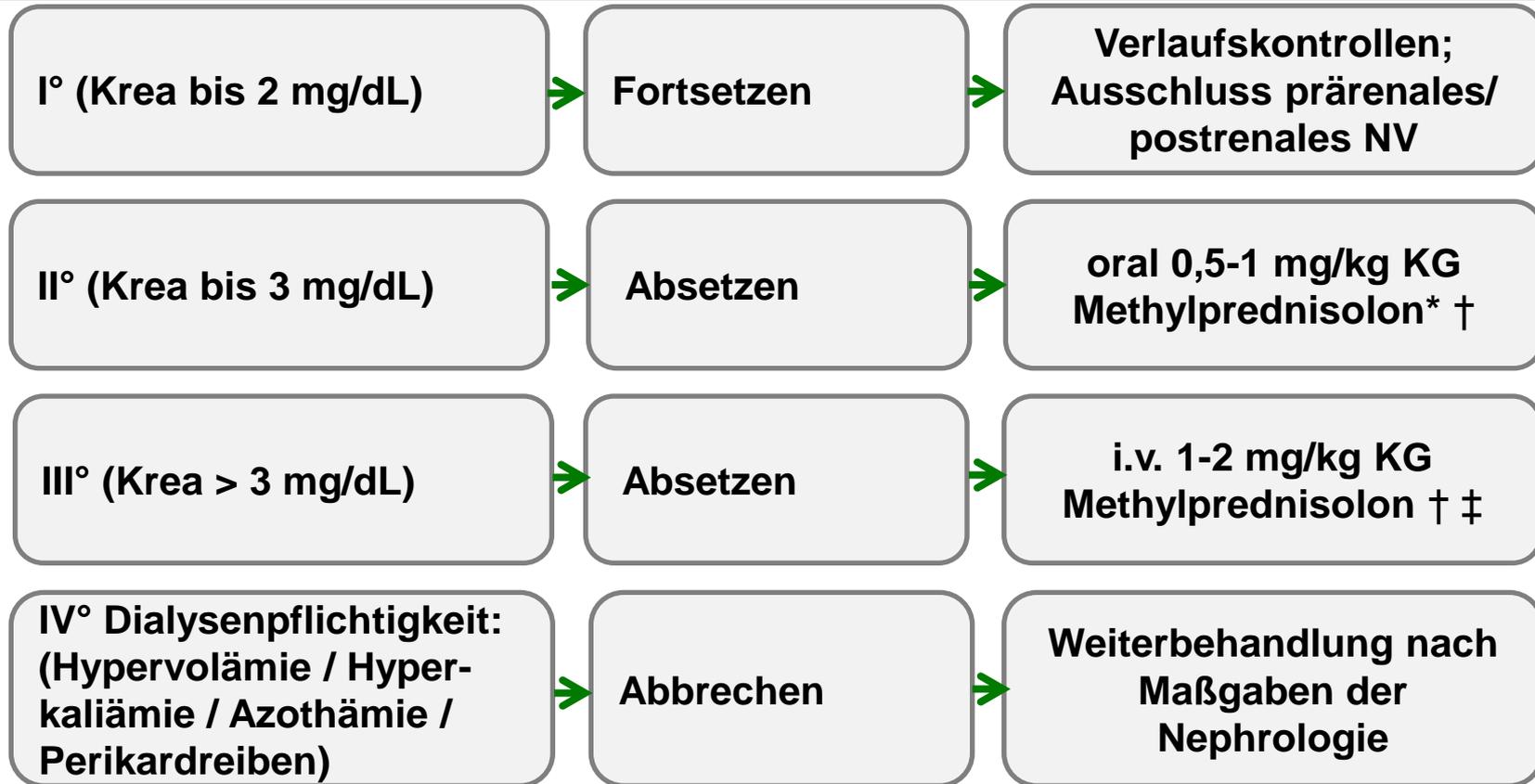
**IV° (lebensbedrohlich,
Indikation zur Tracheo-
tomie / Intubation)**

➔ **Abbrechen**

**i.v. 1-2 mg/kg KG
Methylprednisolon, ggf.
nach 48-72h + Infliximab/
MMF / Endoxan ‡**

*** Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Pneumonitis III°
† bei Besserung Steroid-Ausschleichen über 1 Monat
‡ ab Pneumonitis III° Bronchoskopie mit BAL/ PE's indiziert**

Nephritis-Management PD1/PDL1-Inhibitors



* Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Nephritis III°
 † bei Besserung Steroid-Ausschleichen über 1 Monat
 ‡ ab Nephritis III° Nephrokonsil zu PE's

Hypophysitis-Management PD1/PDL1-Inhibitors

**TSH/ft3/ ft4
supprimiert
+/- Hyperkaliämie
+/- Hypoglykämie
+/- Hypotonie
+/- Fatigue
-> V.a.
Autoimmun-
Hypophysitis/
zentraler Addison**

**ACTH †, Cortison-
Serum, 24h-
Sammelurin auf
Cortison, PRL †,
IGF-1 †, FSH/ LH
(Prämenopause),
EKG, Vitalzeichen
gefolgt von
Hypophysen- MRT ‡**

**Methylpredisolon
1-2 mg/kg KG i.v.*!
weitere
Hormonsubstitution
(L-Thyroxin) nach
Maßgaben
Endokrinologie**

† ACTH: adrenocorticotropes Hormon, PRL: Prolactin, IGF-1: insulin growth factor-1

‡ Hypophysen-MRT nach RS NeuroRad

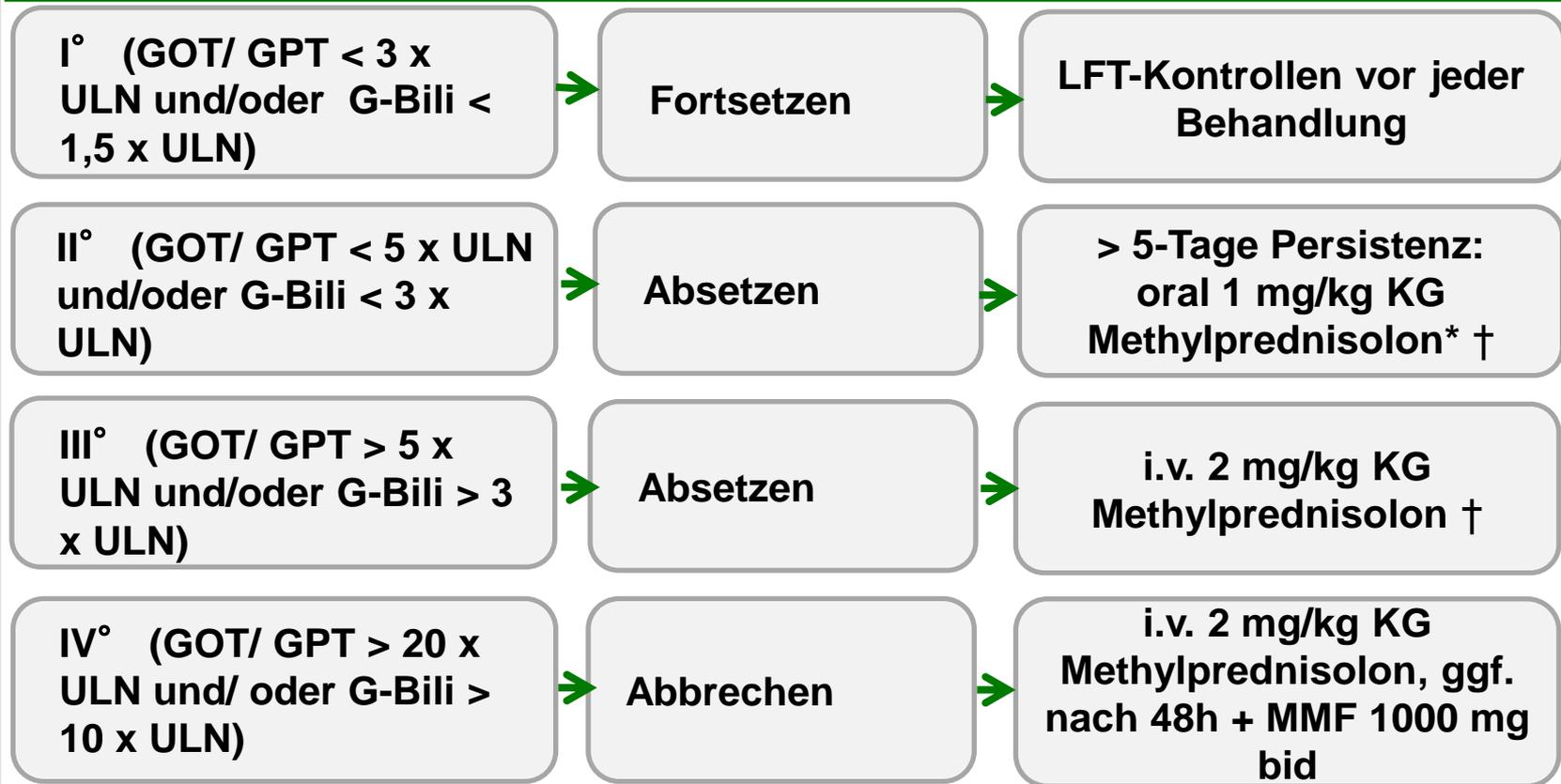
* Pausierung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors, prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution.

! Unter Ausschleichen von Methylprednisolon (Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide), ab Methylprednisolon 8 mg/d p.o. -> Umstellung auf Hydrocortison Erhaltungstherapie (15-10-5 mg tgl.); keine ACTH-Verlaufskontrollen

Addison-Notfallpass über Endokrinologie-Ambulanz; -> bei Stresssituationen (Fieber, AZ-Verschlechterung) Dosis-Verdreifachung auf 45-30-15 mg tgl.

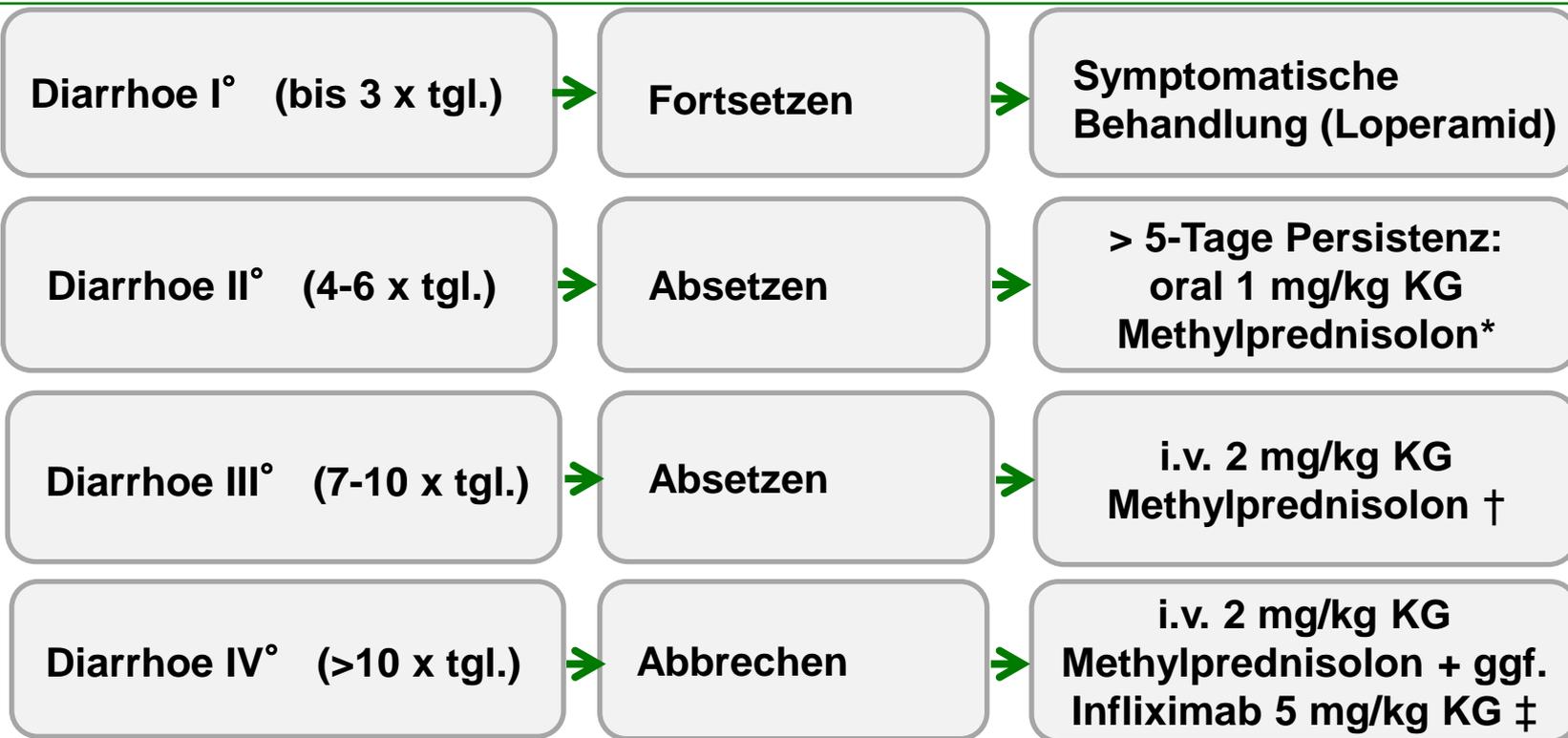
Fortsetzung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors nach klinischem Ermessen

Hepatitis-Management PD1/PDL1-Inhibitors



* Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution.
 Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide, bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Hepatitis III°
 † Diagnostik mit Sono/ CT Abd., HBV-/ HCV-/ CMV-/ EBV Serologie, IG-Elektrophorese, ANA, ANCA, ASMA, AMA, anti-LKM1, anti-SLA, ggf. Leberblindbiopsie erwägen. Bei Besserung Reduktion auf 1 mg/kg KG Methylprednisolon i.v. (2 Wochen) gefolgt von Steroid-Tapering (1 Monat), Therapiestart mit PD1/ PDL1 Inhibitors erst bei 10 mg/d Prednisolon (8 mg/d Methylprednisolon)

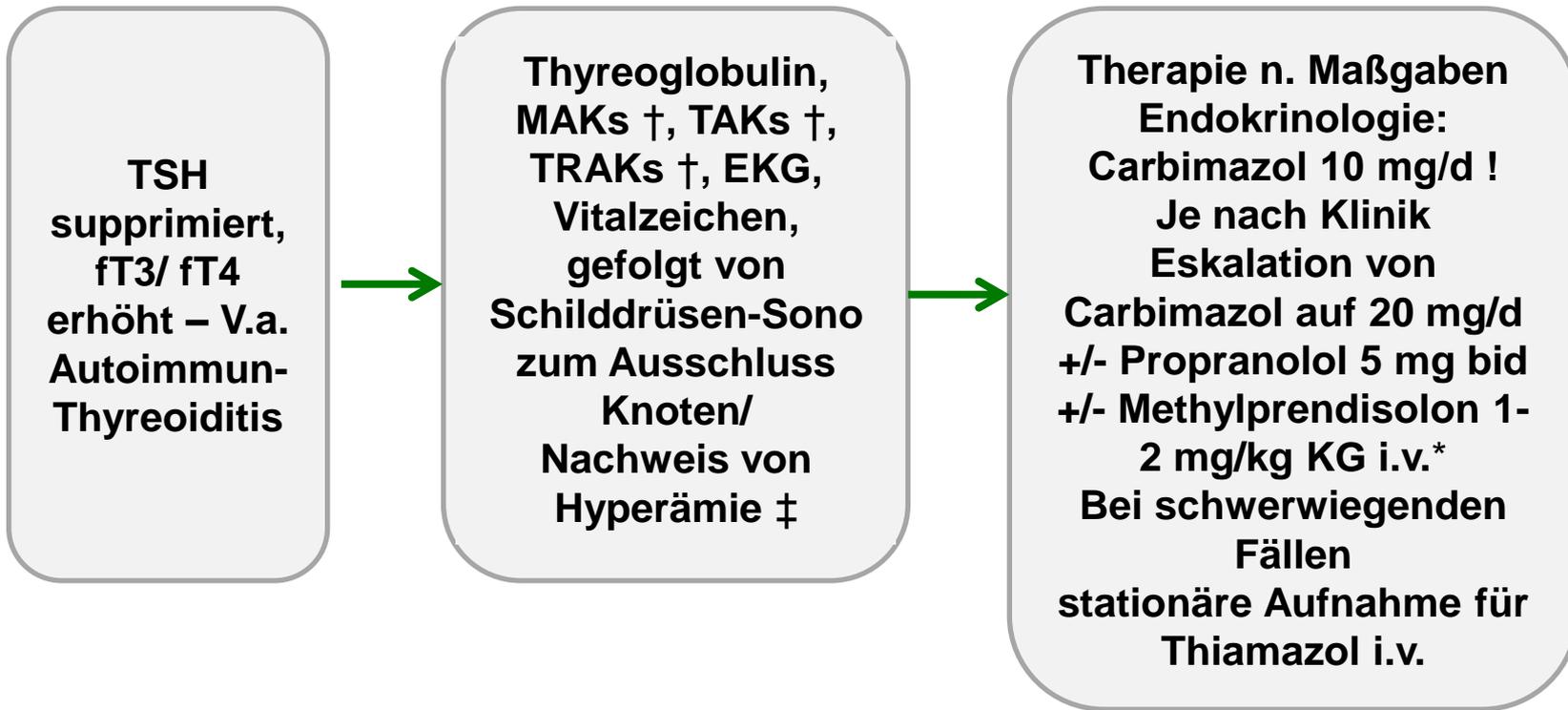
Colitis-Management PD1/PDL1-Inhibitors



* SK-Diagnostik (C-diff. Ausschluss). Prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution. Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide: bei fehlender Besserung Behandlung wie bei Diarrhoe III°

† Diagnostische Koloskopie mit PE's, CT-Abdomen bei linksseitiger Colitis (Divertikulitis-Ausschluss). Bei Besserung Reduktion auf 1 mg/kg KG Methylprednisolon i.v. (2 Wochen) gefolgt von Steroid-Tapering (1 Monat), Therapiestart mit PD1/ PDL1 Inhibitors erst bei 10 mg/d Prednisolon (8 mg/d Methylprednisolon)
‡ prätherapeutisch HBV/ HCV/ CMV/ Tb-(Quantiferon) Serologie, Infliximab kontraindiziert bei Perforation/ Sepsis; Applikation 2h i.v. über 1,2 µm Filter (bis zu 15% Infusionsreaktionen), ggf. Wiederholung Tag 15

Thyreoiditis-Management PD1/PDL1-Inhibitors



† MAKs: anti-TPO Antikörper, TAKs: anti-Thyreoglobulin-Antikörper, TRAKs: anti-TSH-Rezeptor-Antikörper

‡ Schilddrüsen-Sono in Endokrinologie-Ambulanz,

! Unter Carbimazol Pausierung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors und wöchentliche Kontrollen TSH/ fT3/ fT4/ Blutbild, GOT/ GPT/ AP, Fortsetzung der Behandlung erst bei rückläufigem fT3/ fT4

* prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin 500 mg bid p.o., Ulkusprophylaxe mit PPI, orale Kaliumsubstitution, Fortsetzung der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitors unter Oralisierung und Ausschleichen von Methylprednisolon. Cave: reduzierte Bioverfügbarkeit oraler Steroide

Toxizitäten neuer Substanzen

Häufigste Nebenwirkungen im Verlauf einer Langzeit-Therapie mit Palbociclib in PALOMA-1

UE, %	Therapiedauer				
	0 ≤ 6 Monate (n = 95)	6 ≤ 12 Monate (n = 77)	12 ≤ 18 Monate (n = 59)	18 ≤ 24 Monate (n = 40)	≥ 25 Monate (n = 29)
Jegliche UE	97,9	88,3	81,4	72,5	79,3
Neutropenie	69,5	54,5	44,1	40,0	51,7
Leukopenie	33,7	27,3	16,9	20,0	13,8
Fatigue	33,7	14,3	13,6	10,0	10,3
Übelkeit	23,2	6,5	5,1	2,5	6,9
Anämie	22,1	19,5	15,3	15,0	13,8
Diarrhoe	18,9	0	5,1	2,5	10,3
Alopezie	16,8	2,6	1,7	0	3,4
Hitzewallung	16,8	7,8	0	0	0
Gelenkschmerzen	12,6	10,4	15,3	7,5	13,8
Dyspnoe	12,6	2,6	6,8	0	3,4
Appetitminderung	10,5	7,8	0	2,5	0
UE: unerwünschtes Ereignis					

Monitoring Palbociclib

Mögliche Neutropenie unter Palbociclib: Monitoring und Dosisanpassung

Vor Beginn der Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 14. Tag der ersten 2 Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.

Hämatologische Toxizitäten

CTCAE-Grad (Neutrophilenzahl)	Dosisanpassungen
Grad 1 ($<$ unterer Grenzwert bis 1500/ml) Grad 2 (1000 bis \leq 1500/ μ l)	keine Dosisanpassung erforderlich
Grad 3^a (500 bis $<$ 1000/ μ l)	1. Tag des Zyklus: Therapiepause bis \geq 1000/ μ l Neutrophilie wieder erreicht sind, nach 1 Woche erneute Blutbildkontrolle. Bei \geq 1000/ μ l Neutrophilie den nächsten Zyklus in gleicher Dosierung beginnen. 14. Tag der ersten 2 Zyklen: Palbociclib mit aktueller Dosierung bis Zyklusende fortsetzen. Am 21. Tag erneute Blutbildkontrolle. Bei Grad-3-Neutropenie $>$ 1 Woche oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduktion in nachfolgenden Behandlungszyklen erwägen.
Grad 3 (500 bis $<$ 1000/ μ l) + Fieber \geq 38,5 °C und/oder Infektion	Therapiepause bis \geq 1000/ μ l Neutrophilie. Wiederaufnahme mit 1 Dosisstufe niedriger.
Grad 4^a ($<$ 500/ μ l)	Therapiepause bis \geq 1000/ μ l Neutrophilie. Wiederaufnahme in der nächst niedrigeren Dosisstufe.

Nebenwirkungen von Olaparib

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Nebenwirkung (NW)):	Besonderheit	Management
Gastrointestinale NW (Übelkeit, Erbrechen Diarrhoe)	- Meist Gr. 1-2, - keine prophylaktische Antiemese erforderlich	- Unterbrechung / - Dosisreduktion - Antiemese
Hämatologische NW (Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie)	- Meist Gr. 1-2, - BB am Anfang und monatlich (in den ersten 12 Monaten)	- Unterbrechung / - Dosisreduktion - Ggf. GCSF, Transfusion
Nervensystem (Kopfschmerzen, Schwindel)	- Meist Gr. 1-2,	- Unterbrechung / - Dosisreduktion
Stoffwechsel / Ernährung (Verminderter Appetit)	- Meist Gr. 1-2,	- Unterbrechung / - Dosisreduktion