



PD Dr. med. Rachel Würstlein, München

Nebenwirkungsmanagement in der Therapie des Mammakarzinoms – was bei Einsatz neuer Substanzen beachtet werden muss

Interview mit PD Dr. med. Rachel Würstlein, Brustzentrum, LMU Klinikum München.

Supportive Maßnahmen und das Management von therapiessoziierten Nebenwirkungen spielen besonders in der ambulanten Therapie von Krebserkrankungen eine große Rolle. Diese bilden die Grundlage der praktischen Durchführung im überwiegend nicht-stationären Setting und ermöglichen weitgehend den Erhalt eines „normalen“ Lebens der Patient:innen zwischen und nach den Therapien im häuslichen Umfeld. In den letzten Jahren sind zahlreiche neue Medikamente und Therapiekonzepte für die Behandlung von Patient:innen mit Brustkrebs in Studien klinisch geprüft und viele mittlerweile auf den Markt gekommen. Diese werden nun auch in der „Real World“ in den gynäko-onkologischen Praxen des BNGO eingesetzt. Mit den Substanzen, die in den Therapiealgorithmus integriert worden sind, kommen neue Herausforderungen auf das therapeutische Team, aber auch auf die Patient:innen selbst zu. Wir sprachen mit PD Dr. Rachel Würstlein, Leitende Oberärztin Brustzentrum LMU Klinikum München, über ihre Erfahrungen mit dem Therapiemanagement bei den neuen Substanzen an einem Universitätsklinikum und ihre Tipps für die Praxis.

» Worauf sollte im Allgemeinen geachtet werden?

An erster Stelle steht natürlich das vertrauensvolle Verhältnis zwischen Therapieteam und Patient:innen und die genaue Aufklärung der Patient:innen über mögliche Nebenwirkungen einer Behandlung und über wichtige Verhaltensregeln, damit Nebenwirkungen vermieden oder früh erkannt werden. Falls trotz supportiver Therapie nur eine unzureichende Symptomkontrolle erfolgt, oder Anzeichen einer potenziell bedrohlichen Nebenwirkung auftreten, sollte auch das Notfallmanagement besprochen werden.

Eine genaue Medikamentenanamnese inklusive der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und komplementärmedizinischer Therapien sollte bereits vor Therapiebeginn erhoben werden, damit mögliche Wechselwirkungen mit der onkologischen Medikation vermieden werden. Damit Praxispersonal, Pflegekräfte und

Ärzt:innen immer up to date sind, sind regelmäßige interne und externe Schulungen und Fortbildungen zu neuen Substanzen und Therapiemethoden extrem wichtig. Ein gutes Therapiemanagement funktioniert nur dann, wenn alle im Team an einem Strang ziehen und gut geschult sind. Prinzipiell gelten beim Therapiemanagement die üblichen prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen der supportiven Therapie wie in den Leitlinien beschrieben [1, 2]. Bei speziellen Fragestellungen sollte ein interdisziplinäres Konsil mit anderen Fachabteilungen erfolgen, z.B. bei Hauttoxizität, Hormonentgleisungen, Kardiotoxizität oder Lungentoxizität. Wünschenswert und empfohlen ist eine psychoonkologische Unterstützung der Patient:innen und die Information über Angebote für Bewegung und Ernährung, die die Patient:innen wahrnehmen können. Viele dieser Angebote werden von den Krankenkassen bezahlt und zum Teil sogar aktiv angeboten.

» Um welche neuen Substanzen bzw. Substanzgruppen handelt es sich?

In den letzten Jahren haben sich unsere medikamentösen Optionen enorm erweitert. Zusätzlich zur Chemotherapie mit Zytostatika und anti-hormonellen Medikamenten sind schon seit über 20 Jahren zielgerichtete monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in die Standardtherapie des Mammakarzinoms integriert. Mit deren Nebenwirkungen haben wir gelernt umzugehen, und das Therapiemanagement ist in allen relevanten Leitlinien beschrieben. Beispielsweise wissen wir, dass wir neben anderen Toxizitäten auf die Kardiotoxizität bei Trastuzumab und die Diarrhoe bei Kinase-Inhibitoren wie Lapatanib, Neratinib und dem relativ neuen Tucatinib achtgeben müssen. Bereits seit einigen Jahren haben wir nun Erfahrung mit den CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Ribociclib und Palbociclib und deren Nebenwirkungsspektren. Die PARP-Inhibitoren kennen

Gynäko-Onkolog:innen aus der Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms, für das Mammakarzinom sind Olaparib und Talazoparib zugelassen. Neu beim Mammakarzinom in den letzten Jahren dazugekommen sind die Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) wie Trastuzumab Emtansin (T-DM1), Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) und Sacituzumab Govitecan.

» Sind die Toxizitäten dieser neuen Medikamente klassen- oder substanzspezifisch?

Es gibt beides. Aus Platzgründen können wir hier nicht im Einzelnen auf alle Toxizitäten eingehen, ich empfehle, die Fachinformationen und weitere Herstellerangaben zu den einzelnen Substanzen zu Rate zu ziehen. Einige Hinweise in Kürze: Bei den CDK4/6-Inhibitoren Ribociclib, Abemaciclib und Palbociclib, die heute Standard beim Hormonrezeptor-positiven (HR+) metastasierten Mammakarzinom sind, ist eine der häufigsten Nebenwirkungen eine Neutropenie. Die Rate febriler Neutropenien liegt jedoch bei unter 2%, daher wird keine antibiotische oder antimykotische Primärprophylaxe empfohlen. Eine besondere Nebenwirkung von Ribociclib ist die Verlängerung der QT-Zeit, dies erfordert regelmäßige EKG-Kontrollen, eine Nebenwirkung von Abemaciclib ist Diarrhoe, die bei mehr als 10% der Patient:innen vom Grad 3/4 sein kann. Diarrhoen kennzeichnen auch alle TKI, und daher ist hier ein proaktives Management durch Rezeptieren von Antidiarrhoika nötig. Solche Nebenwirkungen treten insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten auf. Unter Olaparib kommt es häufig zu Übelkeit, daher sollte man eine antiemetische Bedarfsmedikation rezeptieren, z.B. Metoclopramid oder einen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Kontraindiziert ist die Antiemese mit Aprepitant, da es hier zu Arzneimittelinteraktionen kommen kann.

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine ganze Reihe von immunologischen Nebenwirkungen unterschiedlichster Pathogenese, die das therapeutische

Team vor neue Herausforderungen stellen. Im Gegensatz zu Reaktionen, die während und unmittelbar nach der Infusion vorkommen, treten immunvermittelte Nebenwirkungen verzögert auf, meist erst Wochen nach Therapiebeginn bis hin zu 2 Jahre nach abgeschlossener Therapie. Immunpathogenesen können alle Organe des Körpers betreffen und unter Umständen lebensbedrohlich verlaufen. Schwierigkeiten bereitet auch die Differenzierung zu Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen. Eine seltene Nebenwirkung, die unter Immuntherapien und auch unter dem ADC T-DXd beobachtet wird, ist die interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis. Präsentiert sich ein Patient oder eine Patientin mit trockenem Husten, Dyspnoe, Müdigkeit oder Fieber und Schüttelfrost, muss eine Pneumonitis ausgeschlossen werden. Zur Sicherung der Diagnose wird eine hochauflösende Computertomographie des Thorax durchgeführt.

Bei dem ADC Sacituzumab Govitecan, das beim vorbehandelten metastasierten Mammakarzinom eingesetzt wird, kann bereits unmittelbar nach Infusion ausgeprägte Übelkeit mit Schwindel auftreten. Deshalb empfiehlt sich eine antiemetische Zwei- oder Dreifachprophylaxe mit 5-HT₃-Rezeptorantagonist, Dexamethason +/- Neurokinin-1-Antagonist. Auch Diarrhoen sollten durch eine adäquate Bedarfsmedikation abgedeckt werden. Relevant für Patient:innen ist zudem das Auftreten einer Alopezie. Dies sind jedoch nur Ausschnitte aus den einzelnen Nebenwirkungsspektren der neuen Medikamente.

» Es gibt auch Substanzen, bei denen sich das Indikationsgebiet z.B. vom metastasierten auf das frühe Mammakarzinom erweitert hat. Was muss man hier bedenken?

Die meisten der neuen Substanzen sind erst einmal für das metastasierte Mammakarzinom indiziert. Für das frühe Mammakarzinom ist seit letztem Jahr der CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib für HR+ Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Zugelassen für die Therapie des



BNGO-Hauptstadtkongress 2023

Der 11. BNGO-Hauptstadtkongress findet am 9./10. Juni 2023 traditionsgemäß im Hotel Maritim pro Arte in Berlin statt. Save the date!

frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko ist der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung. Der PARP-Inhibitor Olaparib ist seit letztem Jahr zugelassen beim frühen HER2-negativen Karzinom mit nachgewiesener BRCA-Keimbahnmutation und hohem Risiko. Der TKI Neratinib ist für die extendierte adjuvante Therapie bei triple-positivem Karzinom nach einjähriger Gabe von Trastuzumab zugelassen. Die Nebenwirkungen der Substanzen unterscheiden sich in der Adjuvanz in der Regel nicht von den aus der metastasierten Situation bekannten.

Wichtig ist, dass wir uns darüber bewusst sind, dass wir in der (neo)adjuvanten Situation die Heilung anstreben, die in der metastasierten Situation leider noch nicht möglich ist. Bei Therapie mit kurativer Intention sollten möglichst keine Dosisreduktionen und Therapieverschiebungen gemacht werden, weil wir wissen, dass eine verminderte Dosisintensität ein schlechteres Überleben zur Folge haben kann. Wir brauchen also

eine effektive Toxizitätsprophylaxe für gute Therapieadhärenz und müssen diese auch regelmäßig überprüfen. Es ist ein Trugschluss, dass orale onkologische Medikamente keine Nebenwirkungen haben, und wir müssen darauf achten, dass die Therapieprotokolle von den Patient:innen wirklich eingehalten und nicht bei Nebenwirkungen eigenständig abgesetzt werden. Dies betrifft in der adjuvanten Situation Abemaciclib, Neratinib und Olaparib. Und natürlich nicht zu vergessen ist, dass die orale endokrine Therapie, die bei HR+ Tumoren in der Adjuvanz parallel gegeben wird, ebenfalls Adhärenz- und Akzeptanzprobleme hat.

» Gibt es Nebenwirkungen, die auch nach Abschluss der aktiven Tumorthherapie auftreten oder lang anhalten können?

Leider kommt es auch bei den neuen Substanzen zu chronischen Toxizitäten, die sowohl krankheits- als auch therapiebedingt sein können. Am belastendsten ist für viele Patient:innen die chronische Fatigue. Dieser kann man durch Bewegung, Sport und Ernährung entgegenwirken.

Durch manche Therapien kann es zu einer langanhaltenden Störung des zentralen und peripheren Nervensystems kommen, die sich u.a. in Gedächtnisstörungen und Neuropathien in den Extremitäten äußert. Eine therapieinduzierte Kardiotoxizität hält lebenslang an und eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich.

Ein besonderes Augenmerk gilt es darauf zu richten, dass Nebenwirkungen der Immuntherapie zeitlich nach hinten versetzt und im therapiefreien Intervall auftreten. Dazu müssen die Patient:innen aufgeklärt und sensibilisiert werden. Nicht nur die Ärzt:innen in der behandelnden onkologischen Klinik oder Praxis, sondern auch die Hausärzt:innen sollten über die Immuntherapie und mögliche verzögerte Nebenwirkungen Bescheid wissen. Es empfiehlt sich daher, den Betroffenen einen Patient:innenpass

auszustellen und einen Brief für Hausarzt/Hausärztin mitzugeben.

» Ist bei manchen Medikamenten eine Anpassung an spezielle Patient:innenkollektive erforderlich?

Wenn Dosisanpassungen erforderlich sind, so ist das in den Fachinformationen der Substanzen vermerkt. Das Vorgehen bei höherem Alter, eingeschränkten Organfunktionen und Komorbiditäten wird jeweils beschrieben. Vor Einsatz von Fluoropyrimidinen wie Capecitabin oder 5-Fluorouracil erfolgt die Bestimmung des Metabolisierungsstatus des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD). Dies ist eine Kassenleistung. Bei Vorliegen eines DPD-Mangels können diese Medikamente nicht verstoffwechselt werden und es kann zu schweren Toxizitäten kommen. Bei vollständigem DPD-Mangel muss ein alternatives Krebsmedikament verwendet werden.

» Wo finden Therapeut:innen praktische Informationen zum Thema Therapiemanagement einzelner Medikamente?

Generell empfehle ich immer die Fachinformationen der entsprechenden Substanzen zu lesen, denn diese sind zulassungsrelevante Dokumente, werden immer aktuell gehalten und beinhalten sämtliche Daten zu Indikationen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Anwendung der Medikamente. Zusätzlich zu den jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen bietet das Paul-Ehrlich-Institut zu manchen Medikamenten – insbesondere bei den neuen Substanzen – behördlich genehmigte Schulungsmaterialien an [3]. Empfehlen kann ich auch die Apps und die Webseite von www.onkowissen.de zum Mammakarzinom und zur Supportivtherapie sowie für die Pflegekräfte die App pflege-wissen-online.de. Darüber hinaus kann man sich in den relevanten Leitlinien der DKG und der DGHO (onkopedia) weiter belesen.

» Welche Hilfsmittel gibt es, um Patient:innen bei der Anwendung von (neuen) Medikamenten zu unterstützen?

Viele Pharmafirmen stellen produktbezogenes Informationsmaterial zu ihren Medikamenten sowie Therapietagebücher und Medikamentenpässe zur Verfügung und haben zum Teil auch digitale Helfer wie Webseiten oder Apps zum substanzspezifischen Nebenwirkungsmanagement entwickelt. Beim Einsatz eines bestimmten Medikaments lohnt es sich sowohl für Therapeut:innen als auch Patient:innen durchaus, auf der Herstellerwebseite nachzusehen. Hilfreich kann auch die Verwendung einer der zugelassenen digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGAs) CANKADO PRO-React Onco, Pink! Coach oder optimune sein.

Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte
Dr. rer. nat. Petra Ortner

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL, <https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> (Zugriff am 21.02.2023)
2. AGO Empfehlungen Mammakarzinom 2022. www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma (Zugriff am 21.02.2023)
3. Paul-Ehrlich-Institut, Arzneimittelsicherheit: Schulungsmaterial. <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html> (Zugriff am 21.02.2023)

BNGO e.V.

Geschäftsstelle
Friedenstraße 58
15366 Neuenhagen
Tel.: 03342/42689-70
Fax: 03342/42689-80
E-Mail: info@bngo.de
Internet: www.bngo.de

