Umgang mit Nebenwirkungen beim frühen Mammakarzinom

Wichtig bei Langzeittherapien: ein strukturiertes supportives Management

Alexandra Stefan, Alexander König, Anna Bampi, Nadia Harbeck, Rachel Würstlein

Langzeittherapien sind zentral bei der Behandlung des frühen Mammakarzinoms. Nebenwirkungen entwickeln sich häufig schleichend oder gar zeitversetzt, werden unterschiedlich eingeschätzt und können durch ihren Einfluss auf die Lebensqualität die Adhärenz gefährden. Daher ist ein effektives supportives Management essenziell. Die Patientinnen und Angehörigen dabei einzubinden, ist entscheidend für die Therapietreue.

Langzeittherapien sind fester Bestandteil in der Therapie des frühen Mammakarzinoms (eBC) und tragen wesentlich zur Senkung des Rezidivrisikos bei [1]. Eingesetzt werden endokrine Therapien, orale zielgerichtete Substanzen, HER2-gerichtete Antikörper, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) sowie Immuncheckpointinhibitoren (ICI). Ergänzend senken osteoprotektive Substanzen das Osteoporoserisiko und können ebenfalls das Rezidivrisiko reduzieren. Die Substanzen unterscheiden sich wesentlich in Wirkmechanismus, Anwendungsdauer und Nebenwirkungsprofil im akuten und langfristigen Verlauf (**Tab. 1**).

Therapiebedingte Nebenwirkungen in der Langzeitbehandlung sind eine zentrale Herausforderung. Sie hängen von Art, Dauer und Dosis der Therapie ab, aber auch von individuellen Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und Vortherapien. Oft entwickeln sie sich schleichend und werden häufig zunächst nicht als behandlungsassoziiert wahrgenommen. Patientinnen neigen dazu, Langzeitnebenwirkungen, insbesondere nach langer Therapiedauer, zu unterschätzen. Ärzte wiederum gewichten nicht lebensbedrohliche Beschwerden gelegentlich als zweitrangig, obwohl diese die Lebensqualität massiv beeinträchtigen und zu Therapieabbrüchen führen können.

In einer deutschen Patientinnenstudie waren die häufigsten Langzeitnebenwirkungen in der adjuvanten Therapiesituation Fatigue (66–71 %), Depression (14–16 %) oder depressive Verstimmung (43–46 %), Konzentrationsschwierigkeiten (46–68 %), Schmerzen (Knochenschmerzen: 50–63 %, muskulär: 41–52 %, Gelenkschmerzen: 58–65 %), (Schleim-) Hautveränderungen (trockene Mundschleimhäute: 19–30 %, trockener Intimbereich: 36–47 %, Augentrockenheit 27–33 %) und periphere Neuropathie (Taubheit Hände: 13–29 %, Taubheit Füße: 4–30 %, Kribbelparästhesien Hände: 9–20 %, Kribbelparästhesien Füße 8–24 %). Fatigue, Depression, Schlafstörungen, Schmerzen und neuropathische Beschwerden wurden von Patientinnen als stärkste Belastung gesehen [2].

Nebenwirkungen lassen sich in den meisten Fällen durch Prophylaxe, supportive Maßnahmen, Dosisreduktion oder Intervallveränderung und Therapiepausen gut kontrollieren. Eine zeitnahe und schnelle Diagnostik ist insbesondere bei verzögert auftretenden Symptomen entscheidend für den weiteren Verlauf, da diese rückwirkend nicht mehr ausreichend beeinflussbar sind.



© PIKSEL / Getty Images / iStock (Symbolbild mit Fotomodell)

Ein strukturiertes supportives Management soll ein möglichst normales Leben trotz der Langzeittherapie ermöglichen.

Zweitmalignome und therapieassoziierte Neoplasien

Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Patientinnen mit Mammakarzinom ein erhöhtes Risiko, im Laufe des Lebens an einer weiteren Neoplasie zu erkranken. Dieses Risiko steigt mit einem längeren Überleben. Ursächlich kann eine genetische Prädisposition sein, wie

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)
AGSMO im Internet: www.agsmo.de

eine BRCA-1- oder -2-Mutation. Auch therapiebedingt kann es zu einer späteren Erkrankung kommen. Bekannt ist ein höheres Risiko für therapieassoziierte Leukämien, insbesondere für eine akute myeloische Leukämie nach vorangegangener Therapie mit Alkylanzien und Anthrazyklinen oder ein myelodysplastisches Syndrom nach Therapie mit ebenjenen Substanzen oder PARP-Inhibitoren. Auch das Risiko für solide Karzinome kann erhöht sein, z. B. für Endometriumkarzinome nach Therapie mit Tamoxifen, aber auch für Sarkome und Lungenkarzinome nach Radiatio.

Das Risiko kann durch prophylaktische Operationen oder intensivierte Früherkennung bei genetischer Disposition vermindert werden. Das individuelle Risiko sollte in der Langzeitnachsorge im Blick behalten werden. Eine Anpassung des Lebensstils kann das Gesamtüberleben verbessern (**Tab. 2**) [1].

Kardiovaskuläre Risiken

Chemotherapeutika (besondere Anthrazykline oder 5-Flourouracil), aber auch zielgerichtete Substanzen (alle HER2-gerichteten Therapien sowie der VEGF-Inhibitor Bevacizumab), Immuntherapien und eine Radiatio im Thoraxbereich können eine kardiovaskuläre Toxizität, wie eine kardiale Dysfunktion („cancer therapy-related cardiac dysfunction", CTRCD), oder andere kardiovaskuläre Nebenwirkungen, wie arterielle und venöse Thromboembolien, Herzrhythmusstörungen und Myokarditis/Perikarditis verursachen [1, 3].

Eine CTRCD kann zunächst asymptomatisch verlaufen, weshalb zur Überprüfung der linksventrikulären Pumpfunktion regelmäßige kardiologische Kontrollen während und auch nach der Therapie erfolgen sollten [3]. In Hinblick auf das Myokarditisrisiko sollte ein besonderes Augenmerk auf Patientinnen nach Infekten, etwa COVID-19, liegen und im Zweifelsfall eine zusätzliche kardiologische Kontrolle veranlasst werden.

2025 wurde das Kapitel „Kardiotoxizität" in die Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen" [3] aufgenommen. Tumortherapie-spezifische sowie individuelle Risikofaktoren, die Diagnostik und Risikostratifizierung von Therapiestart sowie die Empfehlungen zum kardiovaskulären Monitoring während der Therapie können darin detailliert nachgelesen werden. So sollte eine transthorakale Echokardiografie unter HER2-gerichteter Therapie auch bei niedrigem individuellem Risikoprofil alle drei Monate erfolgen.

Patientinnen sollten über mögliche Symptome einer CTRCD informiert sein, um bei deren Auftreten möglichst zügig kardiologisch vorstellig zu werden. Tritt eine CTRCD auf, muss eine Herzinsuffizienztherapie eingeleitet werden [3].

Neben den bereits genannten Substanzen können auch oral verabreichte Medikamente auf unterschiedliche Weise das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Antihormonelle Therapien sind dabei häufig mit ungünstigen Veränderungen des Lipidprofils assoziiert [3]. Unter Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib kann es zu einer Verlängerung der QT-Zeit kommen (> 60 ms bei 0,8 % der Patientinnen in der Zulassungsstudie für das eBC). Daher sollte zu Beginn der Therapie sowie nach einer Einnahme von 14 Tagen ein EKG geschrieben werden. Bei einer QT-Zeit von > 480 ms muss die Behandlung unterbrochen wer-

Tab. 1: Verwendete Substanzklassen nach Tumorbiologie und deren klinisch relevante Nebenwirkungen in der Langzeittherapie bei Brustkrebs

Tumorbiologie	Substanzklasse	Klinisch relevante Nebenwirkungen
	Chemotherapeutika	
	Alkylanzien (Cyclophosphamid)	Hämorrhagische Zystitis, Übelkeit
	Anthrazykline	Kardiotoxizität, Übelkeit
	Antimetabolite (Capecitabin)	Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhö, Mukositis, Fatigue
	Platinderivate	Nephrotoxizität, Ototoxizität, CIPN
	Taxane	CIPN, Haut- und Nagelveränderungen
Hormonrezeptor-positiv	Aromatasehemmer	VMS, Arthralgien/Myalgien, Osteoporose, Dyslipidämie
	GnRH-Analoga	VMS, vaginale Trockenheit, Osteoporose
	Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen)	VMS, Thromboserisiko, Endometriumkarzinom
	CDK4/6-Inhibitoren	Neutropenie, Fatigue, Diarrhö (Abemaciclib), Transaminasenanstieg/Autoimmunhepatitis, QT-Zeit-Verlängerung (Ribociclib)
HER2-positiv	monoklonale Antikörper (Trastuzumab, Pertuzumab)	Kardiotoxizität, Diarrhö, Hautausschlag (Pertuzumab)
	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (T-DM1)	Thrombozytopenie, CIPN
	Tyrosinkinaseinhibitor (Neratinib)	Diarrhö
HER2-negativ	PARP-Inhibitoren	Fatigue, Nausea, myelodysplastisches Syndrom
Triple-negativ	Immuncheckpointinhibitoren (Pembrolizumab)	Immunvermittelte Toxizitäten
	Osteoprotektive Substanzen	
	Bisphosphonate	Kieferosteonekrose, Hypokalzämie, Nierenfunktionsstörung
	RANK-Ligand-Inhibitor (Denosumab)	Kieferosteonekrose, Hypokalzämie

Abkürzungen: CIPN = chemotherapieinduzierte Polyneuropathie, GnRH = „gonadotropin releasing hormone", T-DM1 = Trastuzumab-Emtansin, VMS = vasomotorische Symptome

den, bis die QT-Zeit wieder bei < 480 ms liegt. Steigt sie auf > 500 ms, muss die Dosierung im Anschluss an die Unterbrechung reduziert werden. Ribociclib sollte daher nicht bei Patientinnen zum Einsatz kommen, die bereits eine QTc-Verlängerung aufweisen oder hierfür ein signifikantes Risiko tragen (Long-QT-Syndrom, unkontrollierte oder signifikante Herzerkrankungen, Elektrolytabweichungen). Auf die gleichzeitige Anwendung von QT-Zeit-verlängernden Medikamenten sollte insbesondere auch im oft jahrelangen Therapieverlauf verzichtet werden [4]. Relevante Medikamente in der Onkologie sind vor allem Antiemetika (5-HT_3-Antagonisten), Antidepressiva und Antiinfektiva (Fluorchinolone; [5]).

Chemotherapieinduzierte Polyneuropathie (CIPN)

Die CIPN betrifft insbesondere Patientinnen nach Taxan- [2] oder platinhaltiger Chemotherapie [3], aber auch nach Therapie mit ADC [6]. Sie kann die Lebensqualität der Betroffenen massiv beeinträchtigen, da sie in der Regel nur langsam rückläufig ist und chronifizieren kann. Die Symptome werden unterteilt in eine Übererregbarkeit (Plus-Symptome wie Schmerzen, Missempfindungen, Temperaturempfindlichkeit) und/oder Funktionsverlust (Minus-Symptome wie Hypästhesie, Verlust der Tiefensensibilität). Neben der vorausgegangenen Therapie ist eine Reihe weiterer Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, ethyltoxische Vorschädigung, Niereninsuffizienz, Hypothyreose und Vitaminmangel, bekannt. Es gibt zwar keine wirksame medikamentöse Prophylaxe der CIPN [1], Kompressions- und Kryotherapie haben sich aber als wirksam erwiesen [7], ebenso kann regelmäßiges Funktions- und Vibrationstraining zur Prophylaxe sinnvoll sein [3].

Tritt die CIPN auf, wird in der Regel die Dosis reduziert oder kurzfristig bzw. dauerhaft die Therapie unterbrochen. Nichtmedikamentöse Interventionen wie Physiotherapie, Balanceübungen, Koordinationstraining und sensomotorisches Training, können sinnvoll sein, die Datenlage hierzu ist jedoch begrenzt. Nur die Plus-Symptomatik ist medikamentös beeinflussbar, z. B. lindern Antidepressiva oder Antiepileptika (teilweise im Off-label-Use) neuropathische Schmerzen. Topisch kann Lidocain, Menthol oder Capsaicin angewendet werden. Zudem sollte eine adäquate Schmerzmedikation gemäß WHO-Stufenschema angeboten werden [1].

Tab. 2: Lebensstilfaktoren zur Rezidivprävention und Verbesserung des Gesamtüberlebens gemäß AGO-Empfehlungen

Präventive Maßnahme	Evidenzgrad		
	LoE	GR	AGO
Körperliches Training/Sport (das Äquivalent zu 3–5 Stunden mäßiggradigem „Walking" verbessert DFS und OS und die kardiopulmonale Funktion	2a	A	++
Nikotinreduktion	2b	A	+
Alkoholkonsum reduzieren (< 6 g/Tag)	2b	A	+
Anstreben eines normalen Body-Mass-Index	1a	A	++
Ernährung mit geringem Fettanteil (Ernährungsberatung empfohlen)	1a	B	+
Ballaststoffhaltige Lebensmittel (u. a. Saaten wie Leinsamen)	2a	B	+
Beachten genereller Ernährungsempfehlungen (z. B. von DGE, WCRF) im Sinne einer mediterranen (Vollwert-)Ernährung	2a	B	++
Nächtliche Nahrungskarenz	2b	C	±
Diätextreme vermeiden	2a	B	--

Abkürzungen: AGO = Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DKG; DFS = krankheitsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben; DGE = Deutsche Gesellschaft für Ernährung; WCRF = World Cancer Research Fund; LoE = „Level of Evidence", GR = Evidenzgrad; nach [1]

Fatigue

Fatigue ist eine subjektiv empfundene körperliche, psychische oder kognitive Erschöpfung, die sich nicht proportional zur Aktivität verhält und auch in Ruhe nicht vollständig rückläufig ist. Eine wichtige Differenzialdiagnose ist die Depression. Sie darf nicht gleichgesetzt werden, kann allerdings Folge einer Fatigue sein. Die Genese ist multifaktoriell, so kann es sich sowohl um Auswirkungen der Therapie selbst (etwa Hormonmangel, Schlafstörungen, Schmerzen/Arthralgien, psychische Auswirkungen unter endokriner Therapie) sowie um Effekte möglicher zurückliegender Erkrankungen (Anämie nach erfolgter zytostatischer Therapie oder parallel verabreichter oraler Therapie, Mangelernährung) bzw. um psychische Folgen der Erkrankung selbst handeln [3, 8]. Eine weitere wichtige Differenzialdiagnose ist eine Endokrinopathie (z. B. Hypophysitis oder Thyreoiditis) während oder nach Immuntherapie. Ein umfassendes Behandlungs- und Betreuungskonzept steht im Vordergrund, wobei nichtmedikamentöse Therapieansätze bevorzugt werden sollten. Insbesondere psychosoziale Interventionen, aber auch körperliches Training können eine Fatigue nachweislich verbessern.

Komplementärmedizinische Ansatzpunkte, wie Akupressur und achtsamkeitsbasierte Stressbewältigung („mindfulness-based stress reduction", MBSR), können zum Einsatz kommen. Nach Schlafgewohnheiten und psychischen Symptomen einer Depression sollte gefragt werden, um eine optimale Therapie anbieten zu können. Neben der medikamentösen Behandlung von Grunderkrankungen (z. B. Antriebslosigkeit bei Hypothyreose) ist eine medikamentöse Therapie mit Kortison (nur kurzfristig bzw. in der palliativen Behandlungssituation) oder Antidepressiva bei depressionsbedingter Fatigue möglich. In Einzelfällen kann die Therapie mit Amphetaminen (Methylphenidat) sinnvoll sein [1, 9].

Auch Coaching-Apps können den Alltag erleichtern, teilweise wurden diese sogar speziell für Patientinnen mit Mammakarzinom entwickelt (z. B. Untire oder PINK!).

Fertilität und Menopausenstatus

Viele zytotoxische Substanzen wirken gonadotoxisch, weshalb es bei Patientinnen nach abgeschlossener Therapie trotz Einsatz von GnRH-Analoga zur Ovarprotektion zu einer eingeschränkten ovariellen Reserve und vorzeitigen Menopause kommen kann. Eine prophylaktische Adnexektomie bei genetischer Disposition kann zur vorzeitigen Menopause führen. Eine endokrine Therapie hat das Ziel eines absoluten Östrogenmangels, was ebenfalls zu menopausalen Symptomen führt.

Zur Prophylaxe eines ovariellen Funktionsausfalls sollte daher allen prämenopausalen Patientinnen eine Therapie mit GnRH-Analoga parallel zu einer Chemotherapie angeboten werden, zudem – noch vor Therapiestart – eine Beratung über einen Fertilitätserhalt, falls die Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist [1]. Aufgrund der Gonadotoxizität einer vorangegangenen Chemotherapie sollte bei primär prämenopausalen Patientinnen im Zweifelsfall der Hormonstatus vor Beginn und im Verlauf der endokrinen Therapie überprüft werden. Die Adhärenz der antihormonellen Therapie hängt wesentlich auch von der Kommunikation bezüglich eines möglichen Kinderwunsches ab. Das Gespräch darüber und das Wissen über die möglichen Optionen analog der POSITIVE-Studie [10] sind dafür von hoher Relevanz.

Östrogenmangelsymptome

Östrogenmangelsymptome können die Lebensqualität von Betroffenen erheblich beeinträchtigen und tragen wesentlich zu den hohen Therapieabbruchraten unter endokriner Therapie bei, die in Studien zwischen 31 und 73 % nach fünf Jahren angegeben werden [11]. Insbesondere jüngere Patientinnen weisen eine geringere Therapieadhärenz auf [12, 13], u. a., da sie Östrogenmangelsymptome als subjektiv stärker belastend erleben.

Vasomotorische Symptome (VMS)

VMS wie Hitzewallungen, Nachtschweiß und Schlafstörungen sind bei Patientinnen unter endokriner Therapie und nach prophylaktischer Adnexektomie sehr häufig und können, insbesondere unter Therapie mit GnRH, stärker ausgeprägt sein als in der physiologischen Menopause.

Eine hormonelle Therapie, die bei hohem Leidensdruck in der Menopause die Therapie der Wahl wäre, ist bei Patientinnen während endokriner Therapie kontraindiziert. NK(Neurokinin)-Rezeptorantagonisten bieten bei postmenopausalen Patientinnen eine Alternative und können die Anzahl und Intensität von Hitzewallungen und Nachtschweiß signifikant reduzieren. Der NK-3-Rezeptorantagonist Fezolinetant ist in der EU zugelassen, allerdings nicht für Patientinnen mit oder nach Mammakarzinom, da diese Gruppe nicht in den Zulassungsstudien vertreten war [14]. Der NK-1/3-Rezeptorantagonist Elinzanetant scheint in Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil Fezolinetant überlegen und erwies sich in der Zulassungsstudie auch effektiv und sicher für Patientinnen unter endokriner Therapie nach Mammakarzinom, die Zulassung in der EU erfolgte im November 2025 [15, 16].

Komplementärmedizinische Maßnahmen, v. a. Bewegung und MBSR, können die Beschwerden ebenfalls erheblich reduzieren [17].

Arthralgien

Arthralgien betreffen insbesondere Patientinnen unter Therapie mit Aromataseinhibitoren (AI) und können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Die Beschwerden bestehen häufig am Morgen und bei Bewegung, sie treten oft symmetrisch auf, insbesondere sind Hände, Knie, Hüfte und Schulter betroffen. Der Beschwerdeverlauf ist sehr unterschiedlich, teilweise persistieren diese oder bessern sich nach einigen Therapiemonaten.

Der erste Schritt sollte immer eine Lebensstiländerung sein mit regelmäßiger Bewegung und Sport sowie eine symptomatische Bedarfstherapie mit Antirheumatika, wie nichtsteroidalen Antirheumatika). Eine gute Evidenzlage gibt es zudem für den Einsatz von Duloxetin, integrativ-onkologische Therapien wie körperliches Training und Sport, Mind-Body-Medizin, (Elektro-)Akupunktur sowie für Substanzen aus der Komplementärmedizin (Bromelain, Papain, Selen, Lektin). Bei nicht tolerierbaren Beschwerden kann auf einen anderen AI oder – vorausgesetzt, dass dies onkologisch vertretbar ist – auf Tamoxifen gewechselt werden. Eine Therapiepause ist einem Therapieabbruch vorzuziehen [1].

Sexuelle Gesundheit und vaginale Trockenheit

Die sexuelle Gesundheit leidet unter der endokrinen Therapie, insbesondere infolge einer vaginalen Atrophie durch den induzierten Östrogenmangel, aber häufig auch durch psychische und körperliche Faktoren. Von vielen Patientinnen wird dies gar nicht oder nur zurückhaltend thematisiert, weshalb behan-

Tab. 3: Diagnostik bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE)

Allgemein	Ausschluss anderer Ursachen (z. B. Infektion, Tumorprogress, Begleiterkrankung, Vorerkrankung) Evaluation von Medikation und anderer Noxen
Körperliche Untersuchung	Orientierende klinische Untersuchung, Bestimmung von Gewicht und Vitalparametern
Labordiagnostik	Differenzialblutbild, C-reaktives Protein, Elektrolyte und Blutglukose, Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate bestimmen, Bilirubin, Transaminasen Zusätzlich je nach Fokus: Kardial: Troponin, Kreatinkinase Endokrin: TSH, fT3, fT4; Kortisol, Androstendion, ACTH (idealerweise morgens), HbA1c und C-Peptid
Apparative Diagnostik	EKG ggf. Bildgebung (bei Verdacht auf Pneumonitis) Gastroskopie/Koloskopie ggf. weiterführende Diagnostik

nach [3]

delnde Ärzte das Thema im Rahmen des regulären Follow-up aktiv ansprechen sollten [18].

Von Bedeutung für Frauen mit Östrogenmangelsymptomen können integrativ-onkologische Therapien, wie körperliche Aktivität, kognitive Verhaltenstherapie und (Elektro-)Akupunktur sein, aber auch Komplementär- und alternative Medizin können eine (untergeordnete) Rolle spielen [1]. Zur Behandlung der therapierefraktären Dyspareunie und vaginalen Trockenheit kann Östriol topisch nach Schema appliziert werden [1]. In Studien konnte außer zu Behandlungsbeginn kein systemischer Übertritt von Östriol nachgewiesen werden [19]. Nichthormonelle Alternativen sollten dennoch bevorzugt werden [1], haben sich in der klinischen Praxis allerdings als wenig wirksam erwiesen.

Osteoporose und osteoprotektive Therapie

Die Empfehlungen zur Diagnostik und Prävention orientieren sich an der aktuellen S3-Leitlinie [20]. Ein Östrogenmangel, der therapieinduziert durch eine vorzeitig ausgelöste Menopause oder im Rahmen einer endokrinen Therapie auftreten kann, führt zu einem Abbau der Knochensubstanz. Im adjuvanten Setting sollte daher bei postmenopausalen Patientinnen oder immer zu Beginn einer endokrinen Therapie eine Knochendichtemessung (DXA) erfolgen. Eine risikoadaptierte Kontrolle im Verlauf (z. B. jährlich) ist empfohlen. Lebensstiländerungen (physische Aktivität, Vermeidung von Immobilisation, Verzicht auf Nikotin und Alkohol, Vermeidung von Untergewicht) sowie eine Substitution von Vitamin D3 (im Falle eines Mangels) und Kalzium können zudem einer Osteoporose vorbeugen [1].

Eine adjuvante antiresorptive Therapie ist für alle post- und prämenopausale Patientinnen unter ovarieller Suppression empfohlen. Wird eine Osteoporose diagnostiziert, kommt gemäß Leitlinie eine langfristige antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten oder dem RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab zum Einsatz [20]. Bisphosphonate können zur Senkung des Risikos eines tumortherapieinduzierten Knochenmasseverlusts für bis zu 5 Jahre angewendet werden.

Eine verbesserte Prognose aufgrund eines reduzierten (insbesondere ossären) Metastasierungsrisikos ist für die Anwendung von Aminobisphosphonaten und Clodronat bei postmenopausalen Patientinnen sowie für Aminobisphosphonate bei prämenopausalen Patientinnen unter ovarieller Suppression nachgewiesen [1, 21].

Die langfristige Anwendung von Bisphosphonaten kann zu Nierenfunktionsstörungen führen, weshalb die Nierenfunktion regelmäßig vor der Applikation überprüft und die Dosis ggf. angepasst werden muss. Selten können Kieferosteonekrosen („osteonecrosis of the jaw“, ONJ) unter adjuvanter Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab auftreten, das Risiko liegt < 1 % in der adjuvanten Situation unter zeitlich begrenzter Therapie [22]. Zur Prävention einer ONJ sollte vor Therapiebeginn eine zahnärztliche Vorstellung mit Fokussuche, prothetischer Anpassung und Sanierung von Infektionen und Bakterieneintrittspforten erfolgen. Es gilt zu beachten, dass die Substanzen den Aufbau des Knochens langfristig verändern und daher auch nach Pausieren oder Absetzen über Jahre nachwirken. Die Indikation operativer Kiefereingriffe sollte daher während und nach der Gabe von antiresorptiven Medikamenten kritisch geprüft werden. Sind sie unabdingbar, müssen strenge Infektions- und Wundheilungsvorsichtsmaßnahmen mit prophylaktischer Antibiose getroffen werden [22]. Auf eine gute Zahnhygiene sollte geachtet werden, zusätzliche Risikofaktoren, wie Alkohol und Nikotin, sollten vermieden werden [1].

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen („immune related adverse events“, irAE) können alle Gewebe und Organe des Körpers betreffen und unter Umständen lebensbedrohlich verlaufen. Das breite klinische Spektrum der Immunpathogenesen stellt medizinisches Personal, Patientinnen und Nachbehandelnde vor besondere Herausforderungen. Dazu trägt bei, dass irAEs in aller Regel Wochen nach Therapiebeginn bis hin zu zwei Jahren nach Abschluss der Behandlung, auftreten. Der ICI Pembrolizumab kommt nicht nur im metastasierten Setting, sondern auch in der kurativen Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms zum Einsatz. Insbesondere in dieser Patientinnengruppe ist die Sensibilisierung für mögliche Spätfolgen besonders wichtig, da irAE auch nach abgeschlossener onkologischer Therapie auftreten können, wenn möglicherweise keine regelmäßige onkologische Betreuung mehr erfolgt und sich die Intervalle der Nachsorge verlängert haben. Dies sollte den Patientinnen sowie allen nachbehandelnden medizinischen Fachgruppen bewusst sein. Medikamentenpässe sind eine gute Möglichkeit, das medizinische Personal auch in Notfallsituationen oder bei Auslandsaufenthalten zu informieren.

Die Symptomatik bei irAE kann je nach betroffenem Organsystem variieren und ist häufig unspezifisch (z. B. Fatigue, Unwohlsein, Husten, gastrointestinale Symptomatik, Veränderungen von Laborparametern), daher kann sie leicht übersehen oder fehlinterpretiert werden. Eine rasche Abklärung ist dennoch wichtig. Bspw. kann sich eine Hypophysitis zunächst nur durch zunehmende Schwäche und Müdigkeit äußern, im Verlauf jedoch in eine manifeste und lebensbedrohliche Addison-Krise übergehen.

Sollten irAE-verdächtige Symptome auftreten, empfiehlt es sich, gemäß Leitlinienempfehlung die in **Tab. 3** genannten Befunde zu erheben. Im Zweifelsfall sollte eine Rücküberweisung an die behandelnde onkologische Klinik oder Praxis erfolgen, um eine gezielte Abklärung einzuleiten. In komplexen Fällen oder im Notfall kann ein ImmunoTOX-Board der großen onkologischen Zentren konsultiert werden.

Das Vorgehen bei Bestätigung einer irAE unterscheidet sich je nach betroffenem Organsystem und sollte im Akutfall in der jeweiligen Fachinformation oder Leitlinie nachgeschlagen werden. Im Falle einer Endokrinopathie erfolgt zudem eine langfristige und ggf. auch lebenslange Hormonsubstitution. Allgemein lässt sich sagen, dass die Therapie beim Auftreten von irAE Grad 1 in der Regel fortgeführt werden kann. Bei Grad

≥ 2 sollte die Therapie unterbrochen und mit Glukokortikoiden in verschiedenen Dosen behandelt werden. Das Vorgehen sollte im interdisziplinären Austausch festgelegt werden.

Nach vollständiger Rückbildung der Symptome darf insbesondere bei fehlenden therapeutischen Alternativen und nach guter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung auch unter Berücksichtigung des Vorliegens einer pathologischen Komplettremission (pCR-Status) nach Auftreten von irAE die Therapie komplettiert werden [3].

Besonderheiten unter oraler zielgerichteter Therapie

Für viele Patientinnen bedeutet die Einnahme einer oralen Therapie im Vergleich zur intravenösen Therapie einen Zugewinn an Lebensqualität. Eine besondere Herausforderung besteht darin, dass die orale Therapie von Patientinnen häufig fälschlicherweise als harmloser eingestuft wird als eine parenterale Applikation. Eine gute Aufklärung und regelmäßige Therapievisiten sowie Pflegesprechstunden sind daher umso wichtiger, um Nebenwirkungen rasch erkennen und behandeln zu können.

In der adjuvanten Therapie des eBC kommen die oralen Substanzen Abemaciclib [23], Ribociclib [4] aus der Gruppe der CDK4/6-Inhibitoren für 2 bzw. 3 Jahre, der PARP-Inhibitor Olaparib für ein Jahr [24] und der Tyrosinkinaseinhibitor Neratinib für ein Jahr [25] zum Einsatz.

Weitere Informationen

Der individuelle Nutzen einer Therapie kann über das Prädiktions-Tool des National Health Service des Vereinigten Königreichs (Predict; https://go.sn.pub/g9zil) berechnet werden.

Über mögliche (Langzeit-)Nebenwirkungen und deren Management informieren die

- Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [1]
- Die S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen [2]
- Die S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen [3]

Nebenwirkungen treten typischerweise zu Behandlungsbeginn auf, sind aber nicht ausschließlich auf die initiale Therapiephase beschränkt. Meist handelt es sich dabei um Grad-1-Nebenwirkungen, welchen mithilfe von Dosisanpassung, Bedarfsmedikation oder supportiven Maßnahmen entgegengewirkt werden kann. Daher sollten Therapievisiten zu Beginn der Behandlung regelmäßig stattfinden. Nach der initialen Dosisfindung und bei guter Verträglichkeit kann die Frequenz – bei guter Compliance – reduziert werden. Unterstützend können substanzspezifische Informationsmaterialien und Apps verwendet werden. Auch Therapietagebücher haben sich als sehr hilfreich erwiesen.

Die Dauer der endokrinen Basistherapie beträgt mindestens 5 Jahre, eine erweiterte endokrine Therapie (Verlängerung auf insgesamt 7–10 Jahre) sollte bei einem erhöhten Rezidivrisiko in Erwägung gezogen werden [1].

Blutbildveränderungen

Klinisch relevante Neutropenien (≥ Grad 3) treten insbesondere unter Ribociclib häufig auf (62,0 %) auf, sind aber auch während der Einnahme von Abemaciclib (19,1 %) und Olaparib (3 %) möglich [4, 23, 24]. Differenzialdiagnostisch sollte im adjuvanten Setting auch an Blutbildveränderungen nach abgeschlossener Chemotherapie gedacht werden.

Aufgrund des Neutropenierisikos müssen Patientinnen informiert sein, dass die Einnahme der Medikamente beim Auftreten eines Infekts selbstständig unterbrochen werden muss, ärztlicher Rat eingeholt werden sollte und die Einnahme erst nach erneuter Rücksprache fortgesetzt werden darf. Laborkontrollen sollten zu Behandlungsbeginn durchgeführt werden sowie nach den in der jeweiligen Fachinformation vorgegebenen Schemata.

Gastrointestinale Beschwerden

Insbesondere unter Abemaciclib und Neratinib kommt es zu Behandlungsbeginn häufig zur Diarrhö. Der Einsatz von Loperamid als Bedarfsmedikation kann hier in der Regel rasch Abhilfe schaffen, es sollte stets als Notfallmedikation mitgeführt werden. Eine prophylaktische Loperamideinnahme wird aber nicht standardmäßig empfohlen.

Es sollte darauf geachtet werden, häufige, kleine Mahlzeiten zu konsumieren und ausreichend Flüssigkeit zuzuführen, auf den Konsum Diarrhö-induzierender Lebensmittel wie Alkohol und Laktose sollte verzichtet werden. Eine Dosisreduktion sollte beim Auftreten einer Diarrhö vom ≥ Grad 3 bzw. persistierenden Grad 2 gemäß Fachinformation erfolgen. In der Praxis zeigt sich, dass sich die Beschwerden hierunter meist gut in den Griff bekommen lassen und es nach initialer Dosisfindung insbesondere in der Langzeittherapie nur noch selten zu relevanten Problemen kommt [26].

Kreatininanstieg unter Abemaciclib

Bekannt ist, dass Abemaciclib renale tubuläre sekretorische Transporter reversibel hemmt und es dadurch zu einem Anstieg des Serumkreatininwerts kommt (mittlerer Anstieg 0,2–0,3 mg/dl in der Zulassungsstudie bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs), ohne dass die glomeruläre Filtration beeinträchtigt ist. In der Regel steigt das Kreatinin innerhalb des ersten Therapiezyklus an, bleibt im Laufe der weiteren Therapie stabil und ist nach Therapieende reversibel. Ist der Anstieg des Serumkreatininwerts nach dem ersten Therapiezyklus nicht progressiv und gibt es keine anderen Hinweise auf eine Nierenschädigung (Proteinurie etc.), ergibt sich daraus keine Konsequenz. Wird jedoch eine genaue Beurteilung der glomerulären Filtrationsrate benötigt, müssen andere Methoden zur Bestimmung verwendet werden, z. B. basierend auf Cystatin C [23].

Monitoring der Nebenwirkungen

Ziele des Nebenwirkungsmonitoring sind die Evaluation der laufenden Therapie, die proaktive Verbesserung der Adhärenz, der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität sowie die frühzeitige Erkennung und Reduktion therapieassoziierter Nebenwirkungen.

Basis hierfür ist ein kontinuierlicher und vertrauensvoller Arzt-Patienten-Kontakt. Zudem erforderlich sind eine aktive Einbindung der Patientinnen in die Therapieentscheidung, ein struktu-

Fazit für die Praxis

- Therapieassoziierte Nebenwirkungen können verzögert oder sogar zeitversetzt auftreten. Sie beeinträchtigen die Lebensqualität und gefährden dadurch womöglich den Therapieerfolg.
- Regelmäßige, risikoadaptierte Kontrollen und ein strukturiertes Monitoring ermöglichen es, Toxizitäten frühzeitig zu erkennen. Supportive Maßnahmen verbessern die Verträglichkeit und Adhärenz.
- Dosisanpassungen und Therapiepausen sind bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen einem Therapieabbruch vorzuziehen.
- Zu einer kontinuierlichen Systemdokumentation können digitale Tools und Apps beitragen, sie fördern zudem das Patient Empowerment.
- Eine regelmäßige Kommunikation mit den Patientinnen, ein Austausch und die Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen – ambulant und stationär – sind entscheidend für den Therapieerfolg.

riertes Monitoring zur frühzeitigen Erkennung von Symptomen, eine vertrauensvolle und regelmäßige Kommunikation zwischen Arzt und Patientin sowie die Schulung von Patientinnen, Angehörigen und medizinischem Personal.

In der Nachsorge sollten Patientinnen auf supportive Angebote zu Ernährung, Bewegung, MBSR, Lebensstil, Psychoonkologie und Selbsthilfegruppen aufmerksam gemacht werden.

Zur kontinuierlichen und systematischen Erfassung von Symptomen haben sich Tagebücher, strukturierte Checklisten und digitale Tools bewährt. Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) und Apps kommen hier zunehmend zum Einsatz: Der PINK! Coach ist verordnungs- und erstattungsfähig und bietet Funktionen wie Coaching-Angebote, Symptomtagebücher, Schulungsmaterialien, Erinnerungen und Kommunikationsmöglichkeiten. Apps wie PRO-React Onco (CANKADO) zur Therapiebegleitung oder Onko-Coach (CARE & COACH) stellen ergänzende Angebote dar.

Diese Tools fördern das Patient Empowerment, verbessern die Therapieadhärenz und ermöglichen eine vernetzte Dokumentation, die Versorgungslücken schließen und eine frühzeitige Intervention ermöglichen kann. In Kombination mit regelmäßigen persönlichen oder telemedizinischen Therapievisiten erlaubt dies eine risikoadaptierte, individualisierte Betreuung. Zudem können die erfassten Daten genutzt werden, um Qualitätsindikatoren und Therapieoutcomes zu evaluieren, wodurch die kontinuierliche Optimierung der Langzeittherapie unterstützt wird.

Literatur

1. AGO Mamma. Leitlinien & Empfehlungen. Stand: 2025. https://www.ago-online.de/
2. Haidinger R, Bauerfeind I. Long-term side effects of adjuvant therapy in primary breast cancer patients: results of a web-based survey. Breast Care (Basel). 2014;14:111-6
3. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Stand 2.4.2025; AWMF-Registernr. 032-054OL
4. Fachinformation Kisqali ® 200 mg Filmtabletten (Ribociclib), abgerufen am 17.9.2025
5. Agnihotri A et al. Prevalence, attributes,and risk factors of QT-interval-prolonging drugs and potential drug-drug interactions in cancer patients: a prospective study in a tertiary care hospital. Cureus. 2024;16:e60492
6. Fachinformation Kadcyla® (Trastuzumab Emtansin), abgerufen am 30.7.2025
7. Michel LL et al. Efficacy of hand coolingand compression in preventing taxane-induced neuropathy: the POLAR randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2025;11:408-15
8. Deutsche Krebshilfe „Fatigue (Chronische Müdigkeit bei Krebs)".https://go.sn.pub/hdzh0b; Zugegriffen am 30.7. 2025
9. Deutsche Fatigue Gesellschaft „MedikamentoöseTherapie". https://go.sn.pub/ozaw3l; Zugegriffen am 31.7.2025
10. Partridge AH et al. Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. N Engl J Med. 2023;388:1645-56
11. Murphy CC et al. Adherence to adjuvanthormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2012;134:459-78
12. Hershman DL et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients.J Clin Oncol. 2010;28:4120-8
13. Yanez B et al. Association of modifiable risk factors with early discontinuation of adjuvant endocrine therapy: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2021;7:1196-202
14. Fachinformation Veoza® 45mg Filmtabletten (Fezolinetant), abgerufen am 21.9. 2025
15. Lederman S et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. Lancet. 2023;401:1091-102
16. Cardoso F et al. Elinzanetant for vasomotor symptoms from endocrine therapy for breast cancer. N Engl J Med. 2025;393:753-63
17. S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen. Stand: Mai 2024; AWMF-Registernr. 032-055OL
18. Untch M et al. Treatment of patients with early breast cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2025;85:677-93
19. Donders G et al. Ultra-low-dose estrioland Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. Breast Cancer Res Treat. 2014;145:371-9
20. S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. Stand 6.9.2023; AWMF-Registernr. 183/001
21. EBCTG. Adjuvant bisphosphonate treatment in earlybreastcancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2015;386:1353-61
22. S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen. Stand: 2.12.2018; AWMF-Registernr. 007-091
23. Fachinformation Verzenios® (Abemaciclib), https://go.sn.pub/6e51p2; abgerufen am 6.9.2025
24. Fachinformation Lynparza® (Olaparib), https://go.sn.pub/ozhcov; abgerufen am 6.8.2023
25. Fachinformation Nerlynx® (Neratinib), https://go.sn.pub/8yx951; abgerufen am 6.9.2025
26. Stefan A et al. Supportivtherapie bei Brustkrebs. Fokus Onkol. 2023;26(2):35-42

Autorinnen und Autoren
Dr. Alexandra Stefan
Dr. med. Alexander König
Anna Bampi
Prof. Dr. med. Nadia Harbeck
Prof. Dr. med. Rachel Würstlein

Korrespondenzadresse
Dr. Alexandra Stefan
Brustzentrum, Comprehensive Cancer Center München,
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität München
Marchioninistr. 15, 81337 München
alexandra.stefan@med.uni-muenchen.de

Der vorliegende Artikel beruht auf der Publikation: Stefan A et al. Gynäkologie. 2026;59:74-83