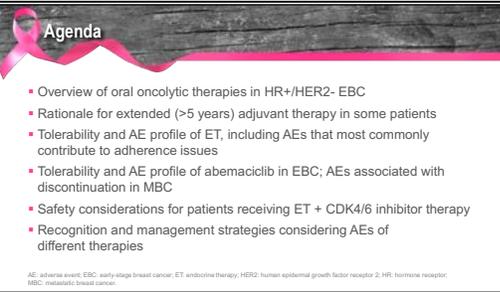
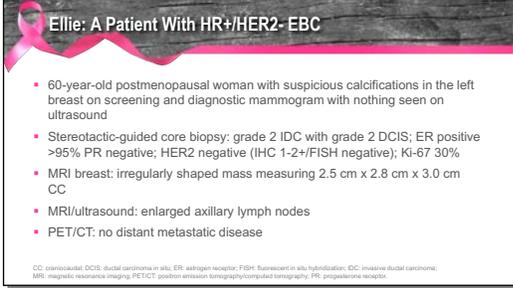
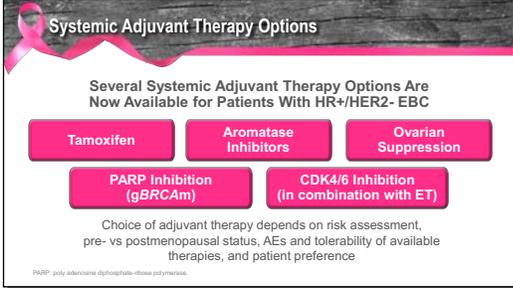


**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

1	 <p>Optimizing Oral Therapy in HR+/HER2- Early Breast Cancer: Nurse-led Strategies to Improve Adherence and Persistence</p>	<p>Hallo, mein Name ist Sarah Donahue und ich möchte mit Ihnen über das Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei hormonpositivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium sprechen. Ich bin Pflegeexpertin APN an der University of California in San Francisco.</p>
2	 <p>Adverse Event Management of Oral Therapies in HR+/HER2- EBC</p> <p>Sarah Donahue, MPH, NP University of California San Francisco Health</p>	<p>Herzlich willkommen!</p>
3	 <p>Agenda</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overview of oral oncolytic therapies in HR+/HER2- EBC</li> <li>• Rationale for extended (&gt;5 years) adjuvant therapy in some patients</li> <li>• Tolerability and AE profile of ET, including AEs that most commonly contribute to adherence issues</li> <li>• Tolerability and AE profile of abemaciclib in EBC; AEs associated with discontinuation in MBC</li> <li>• Safety considerations for patients receiving ET + CDK4/6 inhibitor therapy</li> <li>• Recognition and management strategies considering AEs of different therapies</li> </ul> <p><small>AE: adverse event; EBC: early stage breast cancer; ET: endocrine therapy; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; HR: hormone receptor; MBC: metastatic breast cancer.</small></p>	<p>Heute möchte ich Ihnen einen Überblick über die oralen onkolytischen Therapien bei hormonpositivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium geben.</p> <p>Wir werden die Gründe für die Verlängerung der Hormontherapie über die 5 Jahre hinaus für bestimmte Patientinnen besprechen.</p> <p>Wir werden die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsprofil der endokrinen Therapie erörtern, einschließlich der unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zu Adhärenzproblemen führen.</p> <p>Wir werden die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib bei Brustkrebs im Frühstadium besprechen sowie die mit dem Absetzen verbundenen unerwünschten Ereignisse, die wir bei metastasiertem Brustkrebs beobachtet haben.</p> <p>Wir werden die Sicherheitsaspekte für Patientinnen besprechen, die eine</p>

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

		<p>endokrine Therapie plus Abemaciclib erhalten.</p> <p>Und wir werden uns mit Strategien für das Management der unerwünschten Ereignisse bei den verschiedenen Therapien beschäftigen.</p>
<p>4</p>		<p>Lassen Sie uns mit einer Fallstudie beginnen. Ellie ist eine Patientin mit hormonpositivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium. Sie ist 60 Jahre alt. Postmenopausal. Sie hatte auf Screening- und Diagnose-Mammogrammen eine verdächtige Verkalkung in der linken Brust. Auf dem Ultraschall war nichts zu sehen.</p> <p>Also unterzog sie sich einer stereotaktisch gesteuerten Kernbiopsie, bei der ein invasives duktales Karzinom des Grades 2 mit einem Grad-2-DCIS festgestellt wurde. Die invasive Erkrankung war Östrogenrezeptor-positiv, Progesteronrezeptor-negativ und HER2-negativ. Der Ki-67-Wert lag bei 30 %.</p> <p>Die MRT der Brust zeigte eine unregelmäßig geformte Masse von 2,5 x 2,8 x 3,0 cm. Ein MRT-Ultraschall zeigte auch vergrößerte axilläre Lymphknoten.</p> <p>Das PET/CT zeigte keine Fernmetastasen.</p>
<p>5</p>		<p>Es gibt also mehrere Möglichkeiten der systemischen adjuvanten Therapie für diese Patientinnen mit hormonpositivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium. Wir haben unsere Hormontherapien, Tamoxifen, das ist unser ältestes Medikament, das zur Verfügung steht. Wir haben die neueren Aromatasehemmer. Und wir haben auch eine Ovarialsuppression, die wir den Patientinnen zusammen mit ihrem</p>

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

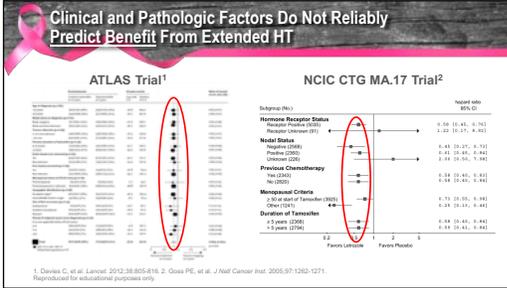
		<p>Tamoxifen oder Aromatasehemmer verabreichen können.</p> <p>Wir haben jetzt zwei zusätzliche Therapien, die wir zusammen mit der endokrinen Therapie verabreichen können – PARP-Hemmung und CDK4/6-Hemmung.</p> <p>Die Wahl der adjuvanten Therapie hängt also von der Risikobewertung, dem prä- bzw. postmenopausalen Status der Patientin, dem Nebenwirkungsprofil und der Verträglichkeit der verfügbaren Therapien für die jeweilige Patientin ab, wobei die Präferenz der Patientin immer eine Rolle spielt.</p>
6	 <p><b>What is the Optimal Duration of Adjuvant Therapy in Patients With HR+/HER2- EBC?</b></p> <p>For decades, 5 years was the standard recommendation for adjuvant ET</p> <p>We now know that patients with EBC are at continued risk of relapse for up to 15 years after diagnosis, even after 5 years of adjuvant ET</p> <p>Clinical trials have indicated that adjuvant ET taken for up to 10 years may further reduce recurrence and improve benefit compared with 5 years of ET</p> <p><small>Smith IE, et al. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2014;(34):e16-e24. Pan H, et al. N Engl J Med. 2017;377:1536-1546.</small></p>	<p>Was ist also die optimale Therapie für Patientinnen mit hormonpositivem Brustkrebs im Frühstadium? Jahrzehntlang war es immer eine 5-jährige adjuvante endokrine Therapie. Aber das hat sich geändert. Heute wissen wir, dass bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium das Risiko eines Rückfalls noch bis zu 15 Jahre nach der Diagnose besteht, selbst nach der fünfjährigen endokrinen Therapie.</p> <p>Wie können wir sie also länger schützen? Es gibt klinische Studien, die gezeigt haben, dass eine adjuvante endokrine Therapie, die bis zu 10 Jahre lang durchgeführt wird, das Wiederauftreten der Krankheit weiter verringern und den Nutzen im Vergleich zu dem 5-Jahres-Nutzen für einige Patientinnen verbessern kann.</p>

# Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz

## Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

<p>7</p>	<p><b>Majority of Recurrences in HR+/HER2- Breast Cancer Occur After 5 Years</b></p> <p><b>Risk of Distant Recurrence</b></p> <p><b>Risk of Death From Breast Cancer</b></p> <p>Par H, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2017;377:1838-1846. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>So, wer sind die Patientinnen, die genauer beobachtet und stärker behandelt werden müssen? Wir wissen, dass Patientinnen mit mehr befallenen Knoten ein höheres Rezidivrisiko haben. Und dieses Rezidivrisiko besteht auch noch nach 15+ Jahren/20 Jahren.</p> <p>Sie sehen hier, dass das Risiko bei Patientinnen mit negativen Knoten viel geringer ist als bei Patientinnen mit 4 bis 9 positiven Knoten. Wir müssen also unsere Patientinnen mit höherem Risiko wirklich schützen.</p>																																																																						
<p>8</p>	<p><b>Efficacy of Tamoxifen in EBC</b></p> <p>Recurrence: Control 46.2%, Tamoxifen 33.0%. 15-y gain 13.2% (p &lt; .1). Logrank 2p &lt; 0.0001.</p> <p>Mortality: Control 33.1%, Tamoxifen 23.9%. 15-y gain 9.2% (p &lt; 1.0). Logrank 2p &lt; 0.00001.</p> <p>O-E observed minus expected, with variance V.</p>	<p>Tamoxifen verringert nachweislich das Rezidivrisiko von Brustkrebs um etwa 40 %. Sie können hier sehen, dass es nach 10 Jahren etwa 40 % sind. Und es hat sich gezeigt, dass es die Gesamtüberlebenszeit verlängert.</p>																																																																						
<p>9</p>	<p><b>ATLAS: 6,846 Women, ER+, 10 vs 5 Years of Tamoxifen</b></p> <p>Recurrence: 5 years RR 0.90 (0.79-1.02), 10 years RR 0.75 (0.62-0.90). All years logrank p &lt; 0.002.</p> <p>Mortality: 5 years RR 0.97 (0.79-1.18), 10 years RR 0.71 (0.58-0.88). All years logrank p &lt; 0.01.</p> <p>RR: risk ratio.</p>	<p>Die ATLAS-Studie untersuchte, ob eine 10-jährige Tamoxifen-Behandlung besser ist als eine 5-jährige Tamoxifen-Behandlung. Und es zeigte sich ein Vorteil für alle teilnehmenden Frauen.</p>																																																																						
<p>10</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>N</th> <th>Median Follow-up</th> <th>Prior Treatment</th> <th>Randomization</th> <th>Node #</th> <th>Prior Chemotherapy</th> <th>DFS/Hazard Ratio</th> <th>P value</th> <th>Adherence, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MA-17R<sup>1</sup></td> <td>1918</td> <td>6.3 years</td> <td>TAM x 5 → AI x 5</td> <td>AI x 5 vs placebo</td> <td>46%</td> <td>58%</td> <td>55% vs 51% Hazard ratio 0.85</td> <td>.01</td> <td>62.5</td> </tr> <tr> <td>NSABP B-42<sup>2</sup></td> <td>3966</td> <td>6.9 years</td> <td>TAM → AI AI x 5</td> <td>AI x 5 vs placebo</td> <td>4%</td> <td>NR</td> <td>84.7% vs 81.5% Hazard ratio 0.85 (.63 for DFS)</td> <td></td> <td>62.5</td> </tr> <tr> <td>IDEAL<sup>3</sup></td> <td>1824</td> <td>6.6 years</td> <td>TAM → AI AI x 5</td> <td>AI x 5 vs AI x 2.5</td> <td>7%</td> <td>68%</td> <td>82% vs 83.4% Hazard ratio 0.82</td> <td>.49</td> <td>57.5</td> </tr> <tr> <td>DATA<sup>4</sup></td> <td>1912</td> <td>6.5 years</td> <td>TAM x 2.3 TAM → AI AI x 6</td> <td>AI x 3 vs AI x 6</td> <td>67%</td> <td>70%</td> <td>83.6% vs 79.4% Hazard ratio 0.79</td> <td>.07</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>ABCSG 6<sup>5</sup></td> <td>3468</td> <td>8.8 years</td> <td>TAM → AI AI x 5</td> <td>AI x 2 vs AI x 5</td> <td>31%</td> <td>30%</td> <td>71% vs 70% Hazard ratio 1.007</td> <td>.925</td> <td>59.4</td> </tr> <tr> <td>AERAS<sup>6</sup></td> <td>1897</td> <td>4.9 years</td> <td>TAM → AI AI x 5</td> <td>AI x 5 vs stop treatment</td> <td>20%</td> <td>47%</td> <td>91.5% vs 86.4% Hazard ratio 0.54 Discontinued 97.2% vs 94.5%</td> <td>.0004</td> <td>.007</td> </tr> </tbody> </table> <p>AI, aromatase inhibitor; DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; NR, not reported; NS, non-significant; TAM, tamoxifen.</p>	Trial	N	Median Follow-up	Prior Treatment	Randomization	Node #	Prior Chemotherapy	DFS/Hazard Ratio	P value	Adherence, %	MA-17R <sup>1</sup>	1918	6.3 years	TAM x 5 → AI x 5	AI x 5 vs placebo	46%	58%	55% vs 51% Hazard ratio 0.85	.01	62.5	NSABP B-42 <sup>2</sup>	3966	6.9 years	TAM → AI AI x 5	AI x 5 vs placebo	4%	NR	84.7% vs 81.5% Hazard ratio 0.85 (.63 for DFS)		62.5	IDEAL <sup>3</sup>	1824	6.6 years	TAM → AI AI x 5	AI x 5 vs AI x 2.5	7%	68%	82% vs 83.4% Hazard ratio 0.82	.49	57.5	DATA <sup>4</sup>	1912	6.5 years	TAM x 2.3 TAM → AI AI x 6	AI x 3 vs AI x 6	67%	70%	83.6% vs 79.4% Hazard ratio 0.79	.07	NR	ABCSG 6 <sup>5</sup>	3468	8.8 years	TAM → AI AI x 5	AI x 2 vs AI x 5	31%	30%	71% vs 70% Hazard ratio 1.007	.925	59.4	AERAS <sup>6</sup>	1897	4.9 years	TAM → AI AI x 5	AI x 5 vs stop treatment	20%	47%	91.5% vs 86.4% Hazard ratio 0.54 Discontinued 97.2% vs 94.5%	.0004	.007	<p>Und was ist nun mit den Aromatasehemmern? Wir wissen, dass Aromatasehemmer das Rezidivrisiko bei Frauen um etwa 60 % senken können. Können wir die Patientinnen 10 Jahre lang mehr Aromatasehemmer einnehmen lassen und ihr Risiko weiter senken?</p> <p>Es gab also mehrere Studien, die sich damit befasst haben. Sie sind alle hier aufgelistet. In zwei dieser Studien wurde tatsächlich ein Nutzen bei den</p>
Trial	N	Median Follow-up	Prior Treatment	Randomization	Node #	Prior Chemotherapy	DFS/Hazard Ratio	P value	Adherence, %																																																															
MA-17R <sup>1</sup>	1918	6.3 years	TAM x 5 → AI x 5	AI x 5 vs placebo	46%	58%	55% vs 51% Hazard ratio 0.85	.01	62.5																																																															
NSABP B-42 <sup>2</sup>	3966	6.9 years	TAM → AI AI x 5	AI x 5 vs placebo	4%	NR	84.7% vs 81.5% Hazard ratio 0.85 (.63 for DFS)		62.5																																																															
IDEAL <sup>3</sup>	1824	6.6 years	TAM → AI AI x 5	AI x 5 vs AI x 2.5	7%	68%	82% vs 83.4% Hazard ratio 0.82	.49	57.5																																																															
DATA <sup>4</sup>	1912	6.5 years	TAM x 2.3 TAM → AI AI x 6	AI x 3 vs AI x 6	67%	70%	83.6% vs 79.4% Hazard ratio 0.79	.07	NR																																																															
ABCSG 6 <sup>5</sup>	3468	8.8 years	TAM → AI AI x 5	AI x 2 vs AI x 5	31%	30%	71% vs 70% Hazard ratio 1.007	.925	59.4																																																															
AERAS <sup>6</sup>	1897	4.9 years	TAM → AI AI x 5	AI x 5 vs stop treatment	20%	47%	91.5% vs 86.4% Hazard ratio 0.54 Discontinued 97.2% vs 94.5%	.0004	.007																																																															

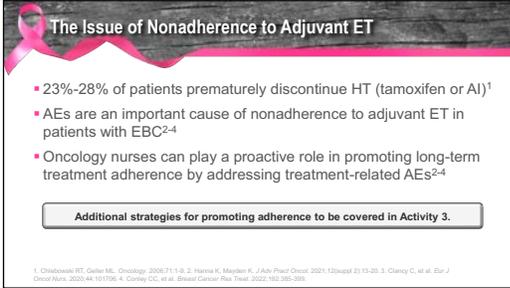
**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

		<p>teilnehmenden Patientinnen festgestellt. Und in diesen Studien haben einige Patientinnen eine gewisse Zeit lang Tamoxifen erhalten, vielleicht im Frühstadium oder als sie prämenopausal waren. Dann wurden sie auf den Aromatasehemmer umgestellt, sobald sie in die Postmenopause kamen, oder es wurde eine Ovarialsuppression hinzugefügt, so dass sie auf den Aromatasehemmer umgestellt werden konnten. Es gab eine Vielzahl von Situationen.</p> <p>Aber in den letzten 5 Jahren wurden sie alle auf Aromatasehemmer umgestellt. Und in der MA.17- und der AERAS-Studie wurde festgestellt, dass sich das Gesamtüberleben verbessert und das Risiko eines erneuten Auftretens verringert hat.</p>
<p>11</p>	 <p><b>Clinical and Pathologic Factors Do Not Reliably Predict Benefit From Extended HT</b></p> <p><b>ATLAS Trial<sup>1</sup></b>      <b>NCIC CTG MA.17 Trial<sup>2</sup></b></p> <p><b>Hormone Receptor Status</b>      Hormone Receptor Status      Positive Unknown (95%)      0.56 (0.45, 0.70)      1.22 (0.17, 8.76)      Negative (20%)      0.45 (0.21, 0.93)      Positive (20%)      0.52 (0.46, 0.58)      Unknown (20%)      0.52 (0.31, 0.87)</p> <p><b>Nodal Status</b>      No (20%)      0.52 (0.46, 0.58)      Yes (20%)      0.52 (0.46, 0.58)</p> <p><b>Previous Chemotherapy</b>      No (20%)      0.52 (0.46, 0.58)      Yes (20%)      0.52 (0.46, 0.58)</p> <p><b>Menopausal Status</b>      &lt; 50 at start of Tamoxifen (20%)      0.52 (0.46, 0.58)      Older (20%)      0.52 (0.46, 0.58)</p> <p><b>Duration of Tamoxifen</b>      &lt; 5 years (20%)      0.52 (0.46, 0.58)      &gt; 5 years (20%)      0.52 (0.46, 0.58)</p> <p>1. Davies C, et al. <i>Lancet</i>. 2012;380(8954):916-22. <i>Open PE, et al. J Natl Cancer Inst</i>. 2005;97:1260-1271. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Gab es Patientinnen in diesen Studien, in der Tamoxifen-Studie, der ATLAS-Studie oder der MA.17-Studie, der Aromatasehemmer-Studie, die von einer längeren Dauer der endokrinen Therapie mehr profitierten?</p> <p>Sie fanden heraus, dass es keine Rolle spielte, ob die Patientinnen jünger oder älter waren, ob sie knotenpositiv oder knotennegativ waren. Alle Patientinnen profitierten, auch diejenigen, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten, im Vergleich zu denen, die keine Chemotherapie erhalten hatten. Es gab wirklich keinen Unterschied. Alle haben profitiert.</p> <p>Die einzige Gruppe, die nicht davon profitierte, waren die hormonrezeptornegativen Frauen. Also diese Gruppe. Aber das macht Sinn, denn</p>

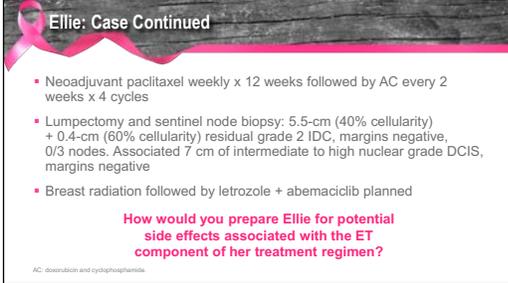
**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
**Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium**

		<p>sie haben diese Rezeptoren nicht zu blockieren.</p>																																																																				
<p>12</p>	<p><b>Clinical and Pathologic Factors Do Not Reliably Predict Benefit From Extended HT (cont)</b></p> <p>MA.17R Trial<sup>1,2</sup>      NSABP B-42 Trial<sup>3</sup></p> <p>Subgroup: DFS Hazard Ratio and 95% CI</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subgroup</th> <th>HR</th> <th>95% CI</th> <th>P value for interaction</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>0.86</td> <td>(0.46, 0.91)</td> <td>0.48</td> </tr> <tr> <td>Nodal status</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Positive</td> <td>0.72</td> <td>(0.41, 1.22)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Negative</td> <td>0.83</td> <td>(0.41, 0.93)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Prior Chemotherapy</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  No</td> <td>0.89</td> <td>(0.46, 1.50)</td> <td>0.62</td> </tr> <tr> <td>  Yes</td> <td>0.85</td> <td>(0.36, 1.33)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Last date of AI to reevaluation</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  &lt; 6 months</td> <td>0.70</td> <td>(0.36, 0.87)</td> <td>0.69</td> </tr> <tr> <td>  6 months to 2 years</td> <td>0.94</td> <td>(0.23, 1.86)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Young on Tamoxifen</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  No</td> <td>0.74</td> <td>(0.40, 1.21)</td> <td>0.73</td> </tr> <tr> <td>  Yes</td> <td>0.80</td> <td>(0.36, 0.93)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Duration of AI therapy</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  &lt; 5 years</td> <td>0.85</td> <td>(0.31, 0.97)</td> <td>0.63</td> </tr> <tr> <td>  5 to 8 years</td> <td>0.77</td> <td>(0.36, 1.13)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Gross PE, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2016;375:209-219. 2. Gross PE, et al. <i>J Clin Oncol</i>. 2016;34(suppl 18):18A1. 3. Mamounas EP, et al. <i>Lancet Oncol</i>. 2015;16:98-99. Reproduced for educational purposes only.</p>	Subgroup	HR	95% CI	P value for interaction	Overall	0.86	(0.46, 0.91)	0.48	Nodal status				Positive	0.72	(0.41, 1.22)		Negative	0.83	(0.41, 0.93)		Prior Chemotherapy				No	0.89	(0.46, 1.50)	0.62	Yes	0.85	(0.36, 1.33)		Last date of AI to reevaluation				< 6 months	0.70	(0.36, 0.87)	0.69	6 months to 2 years	0.94	(0.23, 1.86)		Young on Tamoxifen				No	0.74	(0.40, 1.21)	0.73	Yes	0.80	(0.36, 0.93)		Duration of AI therapy				< 5 years	0.85	(0.31, 0.97)	0.63	5 to 8 years	0.77	(0.36, 1.13)		<p>In der MA.17-Studie gab es ebenfalls keinen Unterschied im Nutzen nach Knotenstatus und Alter. NSABP sah einen gewissen Nutzen in der B-42-Studie. Auch hier gab es keinen Unterschied.</p>
Subgroup	HR	95% CI	P value for interaction																																																																			
Overall	0.86	(0.46, 0.91)	0.48																																																																			
Nodal status																																																																						
Positive	0.72	(0.41, 1.22)																																																																				
Negative	0.83	(0.41, 0.93)																																																																				
Prior Chemotherapy																																																																						
No	0.89	(0.46, 1.50)	0.62																																																																			
Yes	0.85	(0.36, 1.33)																																																																				
Last date of AI to reevaluation																																																																						
< 6 months	0.70	(0.36, 0.87)	0.69																																																																			
6 months to 2 years	0.94	(0.23, 1.86)																																																																				
Young on Tamoxifen																																																																						
No	0.74	(0.40, 1.21)	0.73																																																																			
Yes	0.80	(0.36, 0.93)																																																																				
Duration of AI therapy																																																																						
< 5 years	0.85	(0.31, 0.97)	0.63																																																																			
5 to 8 years	0.77	(0.36, 1.13)																																																																				
<p>13</p>	<p><b>Optimal Duration of HT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Benefit of extended HT has only been demonstrated in the clinical trials:             <ul style="list-style-type: none"> <li>TAM x 5 → TAM x 5 (aTTom, ATLAS)</li> <li>TAM x 5 → AI x 5 (MA.17, NSABP B-33, ABCSG 6a)</li> </ul> </li> <li>Benefit of extending AI beyond 5 years is unclear</li> <li>No reliable way to predict who may benefit from ET</li> <li>Increased rates of fracture, new-onset osteoporosis, endometrial cancer</li> <li>Must individualize treatment considering underlying risk and short-/long-term side effects</li> <li>Need predictive biomarkers (Breast Cancer Index)</li> </ul>	<p>Die optimale Dauer der Hormontherapie, wenn man alle diese Studien zusammennimmt, wurde also nicht durchgängig nachgewiesen. Wir wissen jedoch, dass Tamoxifen für 5 Jahre, gefolgt von Tamoxifen für weitere 5 Jahre, für die meisten Patientinnen von Vorteil ist. Und es gab 3 Studien, die einen Nutzen für die längere Dauer der Aromatasehemmer zeigten.</p> <p>Also, der Nutzen einer Verlängerung der Behandlung mit Aromatasehemmern über 5 Jahre hinaus ist etwas unklar. Es gibt jedoch einige Studien, die einen Nutzen zeigen, so dass wir bei unseren Patientinnen mit höherem Risiko eine längere Behandlungsdauer in Betracht ziehen. Aber was ist das höhere Risiko?</p> <p>Es gibt keine zuverlässige Methode, um den Nutzen einer längerfristigen endokrinen Therapie vorherzusagen. Wir wissen, dass es bei bestimmten Patientinnen, die Tamoxifen längerfristig einnehmen, erhöhte Raten von neu auftretender Osteoporose und von Gebärmutterkrebs gibt.</p> <p>Wir müssen also wirklich über jede Patientin individuell nachdenken und ihre Risiken, die kurz- und langfristigen Risiken einer Fortsetzung der Therapie, besprechen.</p>																																																																				

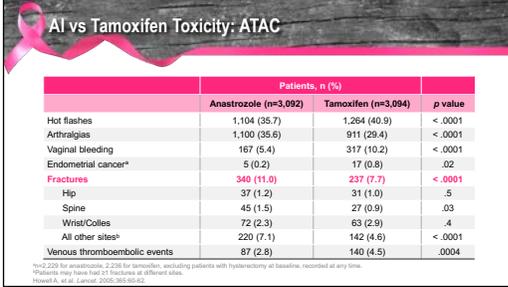
**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

		<p>Wir brauchen prädiktive Biomarker, damit wir feststellen können, wer von einer längerfristigen endokrinen Therapie profitieren würde, denn das ist noch etwas unklar. Derzeit gibt es nur einen, den Brustkrebsindex. Dabei handelt es sich um einen Test, bei dem das während des chirurgischen Eingriffs entnommene Gewebe von uns zur genomischen Untersuchung an dieses Unternehmen geschickt wird. Mit diesen Tests kann der Nutzen einer endokrinen Therapie über 5 Jahre hinaus vorhergesagt werden, ebenso wie das Risiko der Patientinnen, ein spätes Rezidiv ihres Brustkrebses zu entwickeln. Es gibt also zwei Ergebnisse mit diesem Test.</p> <p>Vor kurzem gab es eine Studie, die den BCI, d. h. den Brustkrebsindex, weiter validiert hat, so dass er in der Praxis vielleicht häufiger verwendet wird.</p>
14		<p>Wenn ich über Patientinnen nachdenke, die eine endokrine Therapie erhalten, konzentriere ich mich gerne darauf, sie durch die ersten 5 Jahre zu bringen und dann erst die nächsten Jahre der Hormontherapie anzusprechen, wenn ich sie zu einem späteren Zeitpunkt empfehlen werde.</p> <p>Wir wissen, dass 23 % bis 28 % der Patientinnen ihre Hormontherapie, sei es Tamoxifen oder ein Aromatasehemmer, vorzeitig absetzen. Das größte Problem, das ich bei der Nichteinhaltung dieser Medikamente oder dem Abbruch festgestellt habe, sind die unerwünschten Ereignisse, die mit endokrinen Therapien verbunden sind.</p> <p>Als Krankenpflegepersonal sehe ich unsere Aufgabe darin, dafür zu sorgen, dass die</p>

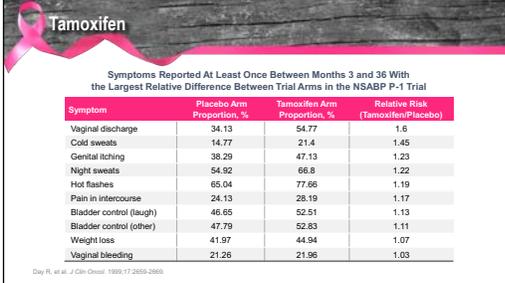
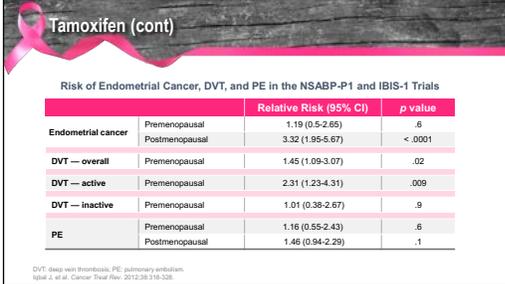
**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

		<p>Patientinnen ihre Hormontherapie beibehalten. Wie ich bereits sagte, verringert sich dadurch das Rezidivrisiko um 40 % bis 60 %, es ist also unglaublich wichtig. Und wir können eine sehr wichtige Rolle dabei spielen, den Patientinnen zu helfen, dieses Risiko zu verringern, indem wir diese unerwünschten Ereignisse behandeln und Strategien besprechen, die ihnen helfen.</p> <p>Wir werden das bei Aktivität 3 genauer besprechen.</p>
15		<p>Also, was sind die Nebenwirkungen bei endokrinen Therapien?</p>
16		<p>Kehren wir zurück zu Ellie. Bei ihr wurde ein hormonpositiver/HER2-negativer Brustkrebs im Frühstadium diagnostiziert. Wir beschließen, dass wir ihr eine neoadjuvante Chemotherapie geben werden. Wir verabreichen ihr wöchentlich Paclitaxel für 12 Wochen. Danach folgt AC alle 2 Wochen, also 4 Zyklen lang.</p> <p>Anschließend wird eine Lumpektomie und eine Wächterknotenbiopsie durchgeführt. Es wird festgestellt, dass sie zwei Bereiche mit Resterkrankungen hat – einer ist 5,5 cm groß und zu 40 % zellulär, der andere ist 0,4 cm groß und zu 60 % zellulär. Es ist Grad 2. Die Ränder sind negativ.</p> <p>Es wurden 3 Wächterknoten entfernt, von denen keiner Krebs enthielt.</p> <p>Sie hatte auch etwas DCIS im Brustgewebe, das entfernt wurde. Die Ränder dafür waren negativ.</p>

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
**Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium**

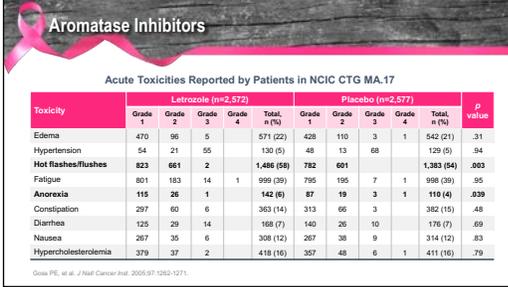
		<p>Anschließend wird sie mit einer Brustbestrahlung behandelt, gefolgt von Letrozol und Abemaciclib.</p> <p>Wie würden Sie Ellie auf mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem endokrinen Therapieteil ihrer Behandlung vorbereiten?</p>																																														
17	 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Patients, n (%)</th> <th rowspan="2">p value</th> </tr> <tr> <th>Anastrozole (n=3,092)</th> <th>Tamoxifen (n=3,094)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hot flashes</td> <td>1,104 (35.7)</td> <td>1,264 (40.9)</td> <td>&lt; .0001</td> </tr> <tr> <td>Arthralgias</td> <td>1,100 (35.6)</td> <td>911 (29.4)</td> <td>&lt; .0001</td> </tr> <tr> <td>Vaginal bleeding</td> <td>167 (5.4)</td> <td>317 (10.2)</td> <td>&lt; .0001</td> </tr> <tr> <td>Endometrial cancer*</td> <td>5 (0.2)</td> <td>17 (0.6)</td> <td>.02</td> </tr> <tr> <td>Fractures</td> <td>349 (11.0)</td> <td>237 (7.7)</td> <td>&lt; .0001</td> </tr> <tr> <td>  Hip</td> <td>37 (1.2)</td> <td>31 (1.0)</td> <td>.5</td> </tr> <tr> <td>  Spine</td> <td>45 (1.5)</td> <td>27 (0.9)</td> <td>.03</td> </tr> <tr> <td>  Wrist/Collars</td> <td>72 (2.3)</td> <td>63 (2.0)</td> <td>.4</td> </tr> <tr> <td>All other sites<sup>b</sup></td> <td>220 (7.1)</td> <td>142 (4.6)</td> <td>&lt; .0001</td> </tr> <tr> <td>Venous thromboembolic events</td> <td>87 (2.8)</td> <td>140 (4.5)</td> <td>.0004</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*n=2,229 for anastrozole, 2,236 for tamoxifen, excluding patients with hysterectomy at baseline, recorded at any time.  <sup>b</sup>Patients may have had CE fractures at different sites.      Howell A, et al. Lancet. 2005; 365:103-12.</small></p>		Patients, n (%)		p value	Anastrozole (n=3,092)	Tamoxifen (n=3,094)	Hot flashes	1,104 (35.7)	1,264 (40.9)	< .0001	Arthralgias	1,100 (35.6)	911 (29.4)	< .0001	Vaginal bleeding	167 (5.4)	317 (10.2)	< .0001	Endometrial cancer*	5 (0.2)	17 (0.6)	.02	Fractures	349 (11.0)	237 (7.7)	< .0001	Hip	37 (1.2)	31 (1.0)	.5	Spine	45 (1.5)	27 (0.9)	.03	Wrist/Collars	72 (2.3)	63 (2.0)	.4	All other sites <sup>b</sup>	220 (7.1)	142 (4.6)	< .0001	Venous thromboembolic events	87 (2.8)	140 (4.5)	.0004	<p>Was sind denn die Nebenwirkungen?</p> <p>Wir wissen, dass sowohl die Aromatasehemmer als auch Tamoxifen Hitzewallungen verursachen können.</p> <p>Gelenkschmerzen und Steifheit treten bei den Aromatasehemmern auf, aber bei Tamoxifen kann man das auch ein wenig sehen.</p> <p>Vaginale Blutungen und Gebärmuttereschleimhautkrebs werden eher mit Tamoxifen als mit Aromatasehemmern in Verbindung gebracht. Und wir werden später noch ein wenig mehr darüber sprechen, was das bedeutet. Sie sehen aber, dass diese Raten von Gebärmuttereschleimhautkrebs im Vergleich zur Häufigkeit von vaginalen Blutungen eigentlich recht niedrig sind. Es ist also nicht immer ein Hinweis auf Gebärmuttereschleimhautkrebs, wenn eine Patientin vaginale Blutungen hat.</p> <p>Aromatasehemmer werden mit einem höheren Osteoporoserisiko in Verbindung gebracht. Das Frakturrisiko ist jedoch nicht so viel höher als bei Tamoxifen. Es ist zwar erhöht, aber nicht in großem Umfang.</p> <p>Venöse thromboembolische Ereignisse wurden auch unter Tamoxifen beobachtet.</p>
	Patients, n (%)		p value																																													
	Anastrozole (n=3,092)	Tamoxifen (n=3,094)																																														
Hot flashes	1,104 (35.7)	1,264 (40.9)	< .0001																																													
Arthralgias	1,100 (35.6)	911 (29.4)	< .0001																																													
Vaginal bleeding	167 (5.4)	317 (10.2)	< .0001																																													
Endometrial cancer*	5 (0.2)	17 (0.6)	.02																																													
Fractures	349 (11.0)	237 (7.7)	< .0001																																													
Hip	37 (1.2)	31 (1.0)	.5																																													
Spine	45 (1.5)	27 (0.9)	.03																																													
Wrist/Collars	72 (2.3)	63 (2.0)	.4																																													
All other sites <sup>b</sup>	220 (7.1)	142 (4.6)	< .0001																																													
Venous thromboembolic events	87 (2.8)	140 (4.5)	.0004																																													

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

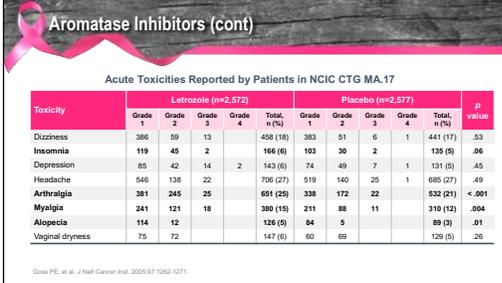
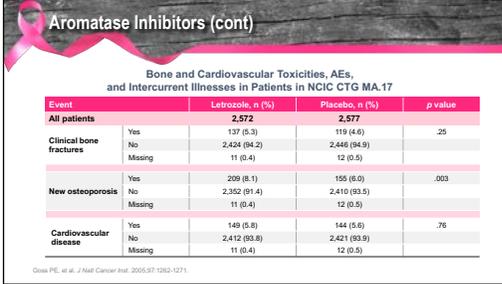
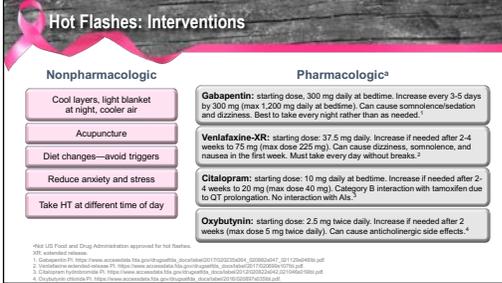
<p>18</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Symptom</th> <th>Placebo Arm Proportion, %</th> <th>Tamoxifen Arm Proportion, %</th> <th>Relative Risk (Tamoxifen/Placebo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Vaginal discharge</td><td>34.13</td><td>54.77</td><td>1.6</td></tr> <tr><td>Cold sweats</td><td>14.77</td><td>21.4</td><td>1.45</td></tr> <tr><td>Genital itching</td><td>38.29</td><td>47.13</td><td>1.23</td></tr> <tr><td>Night sweats</td><td>54.92</td><td>66.8</td><td>1.22</td></tr> <tr><td>Hot flashes</td><td>65.04</td><td>77.66</td><td>1.19</td></tr> <tr><td>Pain in intercourse</td><td>24.13</td><td>28.19</td><td>1.17</td></tr> <tr><td>Bladder control (leak)</td><td>46.65</td><td>52.51</td><td>1.13</td></tr> <tr><td>Bladder control (other)</td><td>47.79</td><td>52.83</td><td>1.11</td></tr> <tr><td>Weight loss</td><td>41.97</td><td>44.94</td><td>1.07</td></tr> <tr><td>Vaginal bleeding</td><td>21.26</td><td>21.96</td><td>1.03</td></tr> </tbody> </table> <p><small>Day R, et al. J Clin Oncol. 1999;17:2659-2669.</small></p>	Symptom	Placebo Arm Proportion, %	Tamoxifen Arm Proportion, %	Relative Risk (Tamoxifen/Placebo)	Vaginal discharge	34.13	54.77	1.6	Cold sweats	14.77	21.4	1.45	Genital itching	38.29	47.13	1.23	Night sweats	54.92	66.8	1.22	Hot flashes	65.04	77.66	1.19	Pain in intercourse	24.13	28.19	1.17	Bladder control (leak)	46.65	52.51	1.13	Bladder control (other)	47.79	52.83	1.11	Weight loss	41.97	44.94	1.07	Vaginal bleeding	21.26	21.96	1.03	<p>Tamoxifen wurde in einer der früheren NSABP-Studien untersucht, in der Tamoxifen mit Placebo verglichen wurde, und es wurde festgestellt, dass es häufiger zu vaginalem Ausfluss kam. Normalerweise ist es ein klarer/gelblicher Ausfluss.</p> <p>Höhere Raten von vasomotorischen Symptomen wie kalter Schweiß, Nachtschweiß und Hitzewallungen.</p> <p>Außerdem stellten sie fest, dass die Patientinnen etwas häufiger mit Inkontinenz, Belastungsinkontinenz und anderen Arten von Inkontinenz zu kämpfen hatten.</p> <p>Sie fanden heraus, dass eine Gewichtsabnahme bei den Patientinnen in der Tamoxifen-Gruppe schwieriger zu erreichen war, wenn auch nur um einen kleinen Betrag.</p> <p>Und wie ich bereits sagte, besteht ein Risiko für vaginale Blutungen, aber das war in der Tamoxifen-Gruppe nicht viel höher.</p> <p>Und nur um das für Tamoxifen klarzustellen, wenn eine Patientin prämenopausal ist und Tamoxifen bekommt, wird sie ihre Periode haben. Das ist normal. Es sind die abnormalen vaginalen Blutungen, über die wir hier sprechen.</p>
Symptom	Placebo Arm Proportion, %	Tamoxifen Arm Proportion, %	Relative Risk (Tamoxifen/Placebo)																																											
Vaginal discharge	34.13	54.77	1.6																																											
Cold sweats	14.77	21.4	1.45																																											
Genital itching	38.29	47.13	1.23																																											
Night sweats	54.92	66.8	1.22																																											
Hot flashes	65.04	77.66	1.19																																											
Pain in intercourse	24.13	28.19	1.17																																											
Bladder control (leak)	46.65	52.51	1.13																																											
Bladder control (other)	47.79	52.83	1.11																																											
Weight loss	41.97	44.94	1.07																																											
Vaginal bleeding	21.26	21.96	1.03																																											
<p>19</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Relative Risk (95% CI)</th> <th>p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Endometrial cancer</td> <td>Premenopausal</td> <td>1.19 (0.5-2.65)</td> <td>.6</td> </tr> <tr> <td>Postmenopausal</td> <td>3.32 (1.95-5.67)</td> <td>&lt; .0001</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DVT — overall</td> <td>Premenopausal</td> <td>1.45 (1.09-3.07)</td> <td>.02</td> </tr> <tr> <td>Premenopausal</td> <td>2.31 (1.23-4.31)</td> <td>.009</td> </tr> <tr> <td>DVT — inactive</td> <td>Premenopausal</td> <td>1.01 (0.38-2.67)</td> <td>.9</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PE</td> <td>Premenopausal</td> <td>1.16 (0.55-2.43)</td> <td>.6</td> </tr> <tr> <td>Postmenopausal</td> <td>1.46 (0.94-2.29)</td> <td>.1</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism. Winer J, et al. Cancer Ther Rev. 2012;38:116-126.</small></p>			Relative Risk (95% CI)	p value	Endometrial cancer	Premenopausal	1.19 (0.5-2.65)	.6	Postmenopausal	3.32 (1.95-5.67)	< .0001	DVT — overall	Premenopausal	1.45 (1.09-3.07)	.02	Premenopausal	2.31 (1.23-4.31)	.009	DVT — inactive	Premenopausal	1.01 (0.38-2.67)	.9	PE	Premenopausal	1.16 (0.55-2.43)	.6	Postmenopausal	1.46 (0.94-2.29)	.1	<p>In dieser Studie wurde Gebärmutter Schleimhautkrebs festgestellt, aber nur bei den postmenopausalen Patientinnen. Das ist die Gruppe, bei der das Risiko für Gebärmutter Schleimhautkrebs am höchsten war.</p>															
		Relative Risk (95% CI)	p value																																											
Endometrial cancer	Premenopausal	1.19 (0.5-2.65)	.6																																											
	Postmenopausal	3.32 (1.95-5.67)	< .0001																																											
DVT — overall	Premenopausal	1.45 (1.09-3.07)	.02																																											
	Premenopausal	2.31 (1.23-4.31)	.009																																											
DVT — inactive	Premenopausal	1.01 (0.38-2.67)	.9																																											
PE	Premenopausal	1.16 (0.55-2.43)	.6																																											
	Postmenopausal	1.46 (0.94-2.29)	.1																																											

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**

Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

		<p>Tiefe Venenthrombosen wurden bei Patientinnen beobachtet, die Tamoxifen einnahmen. Es wurde jedoch festgestellt, dass dieses Risiko verschwand, wenn die Patientinnen das Tamoxifen absetzten. Diejenigen, die eine aktive Tamoxifen-Therapie erhielten, hatten also ein erhöhtes Risiko, aber sobald sie das Medikament absetzten – sie nahmen das Tamoxifen nicht mehr ein – sank ihr Risiko.</p> <p>Und Lungenembolien traten in beiden Gruppen auf, sowohl bei den prä- als auch bei den postmenopausalen Patientinnen. Die Raten sind zwar niedrig, aber durchaus signifikant.</p>																																																																																																																																		
20	 <p><b>Aromatase Inhibitors</b></p> <p>Acute Toxicities Reported by Patients in NCIC CTG MA.17</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Toxicity</th> <th colspan="5">Letrozole (n=2,572)</th> <th colspan="5">Placebo (n=2,577)</th> <th rowspan="2">p value</th> </tr> <tr> <th>Grade 1</th> <th>Grade 2</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> <th>Total, n (%)</th> <th>Grade 1</th> <th>Grade 2</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> <th>Total, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edema</td> <td>470</td> <td>96</td> <td>5</td> <td></td> <td>571 (22)</td> <td>428</td> <td>110</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>542 (21)</td> <td>.31</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>54</td> <td>21</td> <td>55</td> <td></td> <td>130 (5)</td> <td>48</td> <td>13</td> <td>68</td> <td></td> <td>129 (5)</td> <td>.54</td> </tr> <tr> <td>Hot flashes/flushes</td> <td>823</td> <td>661</td> <td>2</td> <td></td> <td>1,486 (58)</td> <td>782</td> <td>601</td> <td></td> <td></td> <td>1,383 (54)</td> <td>.003</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>801</td> <td>183</td> <td>14</td> <td>1</td> <td>999 (39)</td> <td>795</td> <td>195</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>998 (39)</td> <td>.95</td> </tr> <tr> <td>Anorexia</td> <td>115</td> <td>26</td> <td>1</td> <td></td> <td>142 (6)</td> <td>87</td> <td>19</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>110 (4)</td> <td>.039</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>297</td> <td>60</td> <td>6</td> <td></td> <td>363 (14)</td> <td>313</td> <td>65</td> <td>3</td> <td></td> <td>382 (15)</td> <td>.48</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>125</td> <td>29</td> <td>14</td> <td></td> <td>168 (7)</td> <td>140</td> <td>26</td> <td>10</td> <td></td> <td>176 (7)</td> <td>.69</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>267</td> <td>35</td> <td>6</td> <td></td> <td>308 (12)</td> <td>267</td> <td>38</td> <td>9</td> <td></td> <td>314 (12)</td> <td>.83</td> </tr> <tr> <td>Hypercholesterolemia</td> <td>379</td> <td>37</td> <td>2</td> <td></td> <td>418 (16)</td> <td>357</td> <td>48</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>411 (16)</td> <td>.79</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Quinn PE, et al. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1362-1371.</small></p>	Toxicity	Letrozole (n=2,572)					Placebo (n=2,577)					p value	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total, n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total, n (%)	Edema	470	96	5		571 (22)	428	110	3	1	542 (21)	.31	Hypertension	54	21	55		130 (5)	48	13	68		129 (5)	.54	Hot flashes/flushes	823	661	2		1,486 (58)	782	601			1,383 (54)	.003	Fatigue	801	183	14	1	999 (39)	795	195	7	1	998 (39)	.95	Anorexia	115	26	1		142 (6)	87	19	3	1	110 (4)	.039	Constipation	297	60	6		363 (14)	313	65	3		382 (15)	.48	Diarrhea	125	29	14		168 (7)	140	26	10		176 (7)	.69	Nausea	267	35	6		308 (12)	267	38	9		314 (12)	.83	Hypercholesterolemia	379	37	2		418 (16)	357	48	6	1	411 (16)	.79	<p>Bei den Patientinnen in der MA.17-Studie mit Aromatasehemmern wurden akute Toxizitäten beobachtet.</p> <p>Hitzewallungen traten eher bei Patientinnen in der Letrozol-Gruppe auf.</p> <p>Und es gab einen leichten Trend zu Problemen mit dem Gewichtsverlust. Das habe ich in der Praxis noch nicht gesehen, und deshalb finde ich das sehr interessant.</p> <p>Patientinnen fragen oft nach Hypercholesterinämie während der Behandlung mit Aromatasehemmern, aber in dieser Studie gab es keinen Unterschied zwischen Placebo und Aromatasehemmer.</p> <p>Normalerweise haben wir keine Patientinnen, die unter gastrointestinalen Toxizitäten wie Übelkeit, Durchfall und Verstopfung leiden.</p> <p>Ich hatte bisher keine Probleme mit Bluthochdruck bei Patientinnen, und auch in dieser Studie gab es die nicht.</p>
Toxicity	Letrozole (n=2,572)					Placebo (n=2,577)					p value																																																																																																																									
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total, n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total, n (%)																																																																																																																										
Edema	470	96	5		571 (22)	428	110	3	1	542 (21)	.31																																																																																																																									
Hypertension	54	21	55		130 (5)	48	13	68		129 (5)	.54																																																																																																																									
Hot flashes/flushes	823	661	2		1,486 (58)	782	601			1,383 (54)	.003																																																																																																																									
Fatigue	801	183	14	1	999 (39)	795	195	7	1	998 (39)	.95																																																																																																																									
Anorexia	115	26	1		142 (6)	87	19	3	1	110 (4)	.039																																																																																																																									
Constipation	297	60	6		363 (14)	313	65	3		382 (15)	.48																																																																																																																									
Diarrhea	125	29	14		168 (7)	140	26	10		176 (7)	.69																																																																																																																									
Nausea	267	35	6		308 (12)	267	38	9		314 (12)	.83																																																																																																																									
Hypercholesterolemia	379	37	2		418 (16)	357	48	6	1	411 (16)	.79																																																																																																																									

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
**Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium**

<p>21</p>	 <p><b>Aromatase Inhibitors (cont)</b></p> <p>Acute Toxicities Reported by Patients in NCIC CTG MA.17</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Toxicity</th> <th colspan="5">Letrozole (n=2,572)</th> <th colspan="5">Placebo (n=2,577)</th> <th rowspan="2">p value</th> </tr> <tr> <th>Grade 1</th> <th>Grade 2</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> <th>Total, n (%)</th> <th>Grade 1</th> <th>Grade 2</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> <th>Total, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dizziness</td> <td>396</td> <td>89</td> <td>13</td> <td></td> <td>498 (19)</td> <td>363</td> <td>51</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>441 (17)</td> <td>.53</td> </tr> <tr> <td>Insomnia</td> <td>119</td> <td>45</td> <td>2</td> <td></td> <td>166 (6)</td> <td>103</td> <td>36</td> <td>2</td> <td></td> <td>129 (5)</td> <td>.04</td> </tr> <tr> <td>Depression</td> <td>85</td> <td>42</td> <td>14</td> <td>2</td> <td>143 (6)</td> <td>74</td> <td>49</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>131 (5)</td> <td>.45</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>546</td> <td>138</td> <td>22</td> <td></td> <td>706 (27)</td> <td>519</td> <td>140</td> <td>25</td> <td>1</td> <td>685 (27)</td> <td>.49</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>381</td> <td>245</td> <td>25</td> <td></td> <td>651 (25)</td> <td>338</td> <td>172</td> <td>22</td> <td></td> <td>532 (21)</td> <td>&lt;.001</td> </tr> <tr> <td>Myalgia</td> <td>241</td> <td>121</td> <td>18</td> <td></td> <td>380 (15)</td> <td>211</td> <td>88</td> <td>11</td> <td></td> <td>310 (12)</td> <td>.004</td> </tr> <tr> <td>Alopecia</td> <td>114</td> <td>12</td> <td></td> <td></td> <td>126 (5)</td> <td>84</td> <td>5</td> <td></td> <td></td> <td>89 (3)</td> <td>.01</td> </tr> <tr> <td>Vaginal dryness</td> <td>75</td> <td>72</td> <td></td> <td></td> <td>147 (6)</td> <td>60</td> <td>69</td> <td></td> <td></td> <td>129 (5)</td> <td>.26</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Goek PE, et al. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1262-1271.</small></p>	Toxicity	Letrozole (n=2,572)					Placebo (n=2,577)					p value	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total, n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total, n (%)	Dizziness	396	89	13		498 (19)	363	51	6	1	441 (17)	.53	Insomnia	119	45	2		166 (6)	103	36	2		129 (5)	.04	Depression	85	42	14	2	143 (6)	74	49	7	1	131 (5)	.45	Headache	546	138	22		706 (27)	519	140	25	1	685 (27)	.49	Arthralgia	381	245	25		651 (25)	338	172	22		532 (21)	<.001	Myalgia	241	121	18		380 (15)	211	88	11		310 (12)	.004	Alopecia	114	12			126 (5)	84	5			89 (3)	.01	Vaginal dryness	75	72			147 (6)	60	69			129 (5)	.26	<p>Darüber hinaus wurde bei den Patientinnen, die den Aromatasehemmer erhielten, häufiger Schlaflosigkeit festgestellt. Und die Gelenkschmerzen und -steifheit traten, wie bereits erwähnt, eher bei den Patientinnen auf, die den Aromatasehemmer erhielten.</p> <p>Auch das Ausdünnen der Haare trat bei den Patientinnen, die den Aromatasehemmer erhielten, häufiger auf. Dabei handelt es sich nicht um einen vollständigen Haarausfall, sondern nur um eine Ausdünnung. Und das kann sich nach etwa 1 Jahr wieder einpendeln.</p> <p>Ich habe die Erfahrung gemacht, dass sich all diese Symptome nach etwa 1 Jahr wieder legen. Der Anfang ist normalerweise der schwierigste Teil.</p>
Toxicity	Letrozole (n=2,572)					Placebo (n=2,577)					p value																																																																																																													
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total, n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total, n (%)																																																																																																														
Dizziness	396	89	13		498 (19)	363	51	6	1	441 (17)	.53																																																																																																													
Insomnia	119	45	2		166 (6)	103	36	2		129 (5)	.04																																																																																																													
Depression	85	42	14	2	143 (6)	74	49	7	1	131 (5)	.45																																																																																																													
Headache	546	138	22		706 (27)	519	140	25	1	685 (27)	.49																																																																																																													
Arthralgia	381	245	25		651 (25)	338	172	22		532 (21)	<.001																																																																																																													
Myalgia	241	121	18		380 (15)	211	88	11		310 (12)	.004																																																																																																													
Alopecia	114	12			126 (5)	84	5			89 (3)	.01																																																																																																													
Vaginal dryness	75	72			147 (6)	60	69			129 (5)	.26																																																																																																													
<p>22</p>	 <p><b>Aromatase Inhibitors (cont)</b></p> <p>Bone and Cardiovascular Toxicities, AEs, and Intercurrent Illnesses in Patients in NCIC CTG MA.17</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Event</th> <th>Letrozole, n (%)</th> <th>Placebo, n (%)</th> <th>p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>All patients</b></td> <td><b>2,572</b></td> <td><b>2,577</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Clinical bone fractures</td> <td>Yes</td> <td>137 (5.3)</td> <td>119 (4.6)</td> <td>.25</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>2,424 (94.2)</td> <td>2,446 (94.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>11 (0.4)</td> <td>12 (0.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">New osteoporosis</td> <td>Yes</td> <td>209 (8.1)</td> <td>155 (6.0)</td> <td>.003</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>2,352 (91.4)</td> <td>2,410 (93.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>11 (0.4)</td> <td>12 (0.5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Cardiovascular disease</td> <td>Yes</td> <td>149 (5.8)</td> <td>144 (5.6)</td> <td>.76</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>2,412 (93.8)</td> <td>2,421 (93.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>11 (0.4)</td> <td>12 (0.5)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Goek PE, et al. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1262-1271.</small></p>	Event	Letrozole, n (%)	Placebo, n (%)	p value	<b>All patients</b>	<b>2,572</b>	<b>2,577</b>		Clinical bone fractures	Yes	137 (5.3)	119 (4.6)	.25	No	2,424 (94.2)	2,446 (94.9)		Missing	11 (0.4)	12 (0.5)		New osteoporosis	Yes	209 (8.1)	155 (6.0)	.003	No	2,352 (91.4)	2,410 (93.5)		Missing	11 (0.4)	12 (0.5)		Cardiovascular disease	Yes	149 (5.8)	144 (5.6)	.76	No	2,412 (93.8)	2,421 (93.9)		Missing	11 (0.4)	12 (0.5)		<p>Wie Sie wissen, können Aromatasehemmer zu einer verminderten Knochendichte führen. Es wurde kein Unterschied zwischen den Patientinnen mit Frakturen in der Placebo- und in der Aromatasehemmer-Gruppe festgestellt. Allerdings wurde in der Gruppe der Aromatasehemmer eine höhere Inzidenz von Osteoporose bzw. der Entwicklung einer neuen Osteoporose festgestellt.</p> <p>Auch bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen gab es keinen Unterschied.</p>																																																																							
Event	Letrozole, n (%)	Placebo, n (%)	p value																																																																																																																					
<b>All patients</b>	<b>2,572</b>	<b>2,577</b>																																																																																																																						
Clinical bone fractures	Yes	137 (5.3)	119 (4.6)	.25																																																																																																																				
	No	2,424 (94.2)	2,446 (94.9)																																																																																																																					
	Missing	11 (0.4)	12 (0.5)																																																																																																																					
New osteoporosis	Yes	209 (8.1)	155 (6.0)	.003																																																																																																																				
	No	2,352 (91.4)	2,410 (93.5)																																																																																																																					
	Missing	11 (0.4)	12 (0.5)																																																																																																																					
Cardiovascular disease	Yes	149 (5.8)	144 (5.6)	.76																																																																																																																				
	No	2,412 (93.8)	2,421 (93.9)																																																																																																																					
	Missing	11 (0.4)	12 (0.5)																																																																																																																					
<p>23</p>	 <p><b>Hot Flashes: Interventions</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nonpharmacologic</th> <th>Pharmacologic<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cool layers, light blanket at night, cooler air</td> <td><b>Gabapentin:</b> starting dose, 300 mg daily at bedtime. Increase every 3-5 days by 300 mg (max 1,200 mg daily at bedtime). Can cause somnolence/sedation and dizziness. Best to take every night rather than as needed.<sup>1</sup></td> </tr> <tr> <td>Acupuncture</td> <td><b>Venlafaxine-XR:</b> starting dose: 37.5 mg daily. Increase if needed after 2-4 weeks to 75 mg (max dose 225 mg). Can cause dizziness, somnolence, and nausea in the first week. Must take every day without breaks.<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>Diet changes—avoid triggers</td> <td><b>Citalopram:</b> starting dose: 10 mg daily at bedtime. Increase if needed after 2-4 weeks to 20 mg (max dose 40 mg). Category B interaction with tamoxifen due to QT prolongation. No interaction with AEs.<sup>3</sup></td> </tr> <tr> <td>Reduce anxiety and stress</td> <td><b>Oxybutynin:</b> starting dose: 2.5 mg twice daily. Increase if needed after 2 weeks (max dose 5 mg twice daily). Can cause anticholinergic side effects.<sup>4</sup></td> </tr> <tr> <td>Take HT at different time of day</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>a</sup>Not US Food and Drug Administration approved for hot flashes.  <sup>1</sup> Gabapentin: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/020173Orig1s004.pdf  <sup>2</sup> Venlafaxine XR: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/021123Orig1s001.pdf  <sup>3</sup> Citalopram hydrobromide PR: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/021202Orig1s001.pdf  <sup>4</sup> Oxybutynin: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/020102Orig1s001.pdf</small></p>	Nonpharmacologic	Pharmacologic <sup>a</sup>	Cool layers, light blanket at night, cooler air	<b>Gabapentin:</b> starting dose, 300 mg daily at bedtime. Increase every 3-5 days by 300 mg (max 1,200 mg daily at bedtime). Can cause somnolence/sedation and dizziness. Best to take every night rather than as needed. <sup>1</sup>	Acupuncture	<b>Venlafaxine-XR:</b> starting dose: 37.5 mg daily. Increase if needed after 2-4 weeks to 75 mg (max dose 225 mg). Can cause dizziness, somnolence, and nausea in the first week. Must take every day without breaks. <sup>2</sup>	Diet changes—avoid triggers	<b>Citalopram:</b> starting dose: 10 mg daily at bedtime. Increase if needed after 2-4 weeks to 20 mg (max dose 40 mg). Category B interaction with tamoxifen due to QT prolongation. No interaction with AEs. <sup>3</sup>	Reduce anxiety and stress	<b>Oxybutynin:</b> starting dose: 2.5 mg twice daily. Increase if needed after 2 weeks (max dose 5 mg twice daily). Can cause anticholinergic side effects. <sup>4</sup>	Take HT at different time of day		<p>Wie können wir also mit diesen Nebenwirkungen umgehen?</p> <p>Bei Hitzewallungen gibt es eine Menge nicht-pharmakologischer Maßnahmen, die wir ergreifen können, um den Patientinnen zu helfen, und ich beginne immer damit, wenn ich Patientinnen wegen ihrer Symptome behandle. Einfach, weil dadurch kein neues Medikament hinzukommt, das andere Nebenwirkungen</p>																																																																																																										
Nonpharmacologic	Pharmacologic <sup>a</sup>																																																																																																																							
Cool layers, light blanket at night, cooler air	<b>Gabapentin:</b> starting dose, 300 mg daily at bedtime. Increase every 3-5 days by 300 mg (max 1,200 mg daily at bedtime). Can cause somnolence/sedation and dizziness. Best to take every night rather than as needed. <sup>1</sup>																																																																																																																							
Acupuncture	<b>Venlafaxine-XR:</b> starting dose: 37.5 mg daily. Increase if needed after 2-4 weeks to 75 mg (max dose 225 mg). Can cause dizziness, somnolence, and nausea in the first week. Must take every day without breaks. <sup>2</sup>																																																																																																																							
Diet changes—avoid triggers	<b>Citalopram:</b> starting dose: 10 mg daily at bedtime. Increase if needed after 2-4 weeks to 20 mg (max dose 40 mg). Category B interaction with tamoxifen due to QT prolongation. No interaction with AEs. <sup>3</sup>																																																																																																																							
Reduce anxiety and stress	<b>Oxybutynin:</b> starting dose: 2.5 mg twice daily. Increase if needed after 2 weeks (max dose 5 mg twice daily). Can cause anticholinergic side effects. <sup>4</sup>																																																																																																																							
Take HT at different time of day																																																																																																																								

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**

Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

	<p>haben könnte. Und die Patientinnen bevorzugen oft eine Behandlung, die nicht auf Medikamenten basiert.</p> <p>Ich sage ihnen also, dass sie sich nachts kühl einpacken sollten, dass die Luft kühler sein sollte, wenn sie eine Klimaanlage haben, dass die Fenster geöffnet sein sollten und dass ein Ventilator eingeschaltet sein sollte.</p> <p>Es hat sich gezeigt, dass Akupunktur Hitzewallungen reduzieren kann.</p> <p>Ernährungsumstellung, z. B. Vermeidung von Auslösern. Ich habe Patientinnen, die mir alles Mögliche über ihre Auslöser erzählen – Wein, Kaffee, scharfes Essen. Ich habe eine Patientin, die mir erzählt, dass Zucker bei ihr sehr schnell Hitzewallungen auslöst. Also meidet sie ihn, was ich gut finde.</p> <p>Stress und Ängste können Hitzewallungen verstärken, also sollte man wirklich daran arbeiten, Stress und Ängste abzubauen, zu meditieren – diese Dinge können wirklich helfen.</p> <p>Und dann die Einnahme der Hormontherapie zu einer anderen Tageszeit. Manche Patientinnen bemerken vielleicht, dass sie in den ersten 5 oder 6 Stunden nach der Einnahme ihres Aromatasehemmers oder Tamoxifens Hitzewallungen bekommen. Ich empfehle ihnen dann, die Einnahme nicht am Morgen, sondern am Abend vorzunehmen. Aber wenn sie dadurch nicht durchschlafen können, sage ich ihnen, dass sie es morgens einnehmen sollen. Es ist also ganz einfach: Sie müssen nur die Einnahmezeiten ändern, damit die Hitzewallungen zu dieser Tageszeit etwas erträglicher sind.</p>
--	--

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**

Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

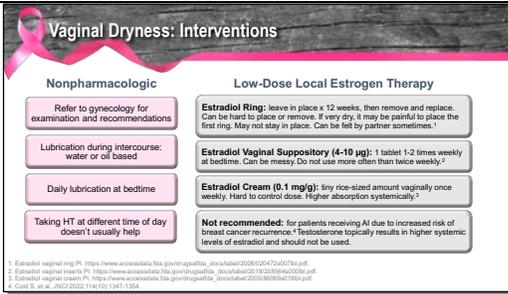
		<p>Es gibt eine ganze Reihe von Medikamenten, die Hitzewallungen lindern können – ich werde sie hier auflisten. Die ersten 3 haben in Studien gezeigt, dass sie Hitzewallungen um etwa 50 % reduzieren können:</p> <p>Bei Gabapentin beginnen wir mit 300 mg vor dem Schlafengehen. Es ist definitiv sehr gut, um Menschen zu helfen, nachts schläfrig zu werden, sowie die Intensität und die Häufigkeit der Hitzewallungen zu reduzieren.</p> <p>Ich erlaube ihnen, die Dosis alle paar Tage zu erhöhen. Es dauert wirklich ein paar Tage, bis man weiß, was nachts passiert. Ich möchte also nicht, dass sie die Dosis zu schnell erhöhen. Das kann dazu führen, dass sie am Morgen erschöpft sind und sich schwindlig fühlen. Ich lasse sie also auf jeden Fall die Dosis vor dem Schlafengehen erhöhen. Wenn Schlafenszeit z. B. 21 Uhr ist, nehmen sie es um 19 Uhr ein. Das kann helfen.</p> <p>Manchmal muss ich bei Patientinnen mit der 100-mg-Dosis beginnen, weil 300 mg zu viel sind. Bei den meisten Patientinnen beginne ich mit 300 mg, weil das die Dosis ist, die meiner Meinung nach tatsächlich wirksam ist; 100 mg können wie ein Tropfen auf den heißen Stein sein, sie helfen nicht viel.</p> <p>Und es ist am besten, es jeden Abend einzunehmen und nicht nur bei Bedarf. Das wirkt wirklich besser. Aber Sie müssen es nicht jede Nacht einnehmen. Es führt nicht zur Gewöhnung. Es verursacht keine negativen Nebenwirkungen, wenn es nicht jede Nacht eingenommen wird.</p>
--	--	---

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**

Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

	<p>Venlafaxin ist ein SNRI, den Patientinnen zur Verringerung ihrer Hitzewallungen einnehmen können. Bei Angstzuständen und Depressionen beträgt die Anfangsdosis 75 mg, aber bei Hitzewallungen können wir mit 37,5 mg beginnen. Das können sie morgens oder abends einnehmen. Wir erhöhen die Dosis nach etwa 2 bis 4 Wochen, je nachdem, wie es ihnen geht. Wir verdoppeln die Dosis auf 75 mg. Die Höchstdosis beträgt 225 mg pro Tag.</p> <p>Bei diesem Medikament treten die Nebenwirkungen in der Regel in der ersten Woche auf, und zwar Schwindel, Schläfrigkeit und Übelkeit. Aber dann gewöhnen sie sich an das Medikament und es wird besser. Deshalb sage ich den Patientinnen immer, dass sie das Medikament mindestens zwei Wochen lang einnehmen sollten, bevor sie es absetzen und entscheiden, dass sie es nicht vertragen, denn diese Nebenwirkungen gehen meistens wieder weg.</p> <p>Dieses Medikament muss jeden Tag ohne Unterbrechung eingenommen werden. Wenn man anfängt und aufhört, kann es eine Menge negativer Nebenwirkungen verursachen, insbesondere in Bezug auf die Stimmung.</p> <p>Citalopram ist ein weiteres Antiangstmittel/Antidepressivum. Es ist ein SSRI. Wir beginnen mit 10 mg vor dem Schlafengehen. Und ähnlich wie bei Venlafaxin können Sie die Dosis alle 2 bis 4 Wochen erhöhen. Die maximale Dosis beträgt 40 mg. Es gibt Wechselwirkungen mit Tamoxifen, so dass es nicht zusammen mit diesem Medikament eingenommen werden kann. Aber es hat keine</p>
--	---

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

		<p>Wechselwirkung mit den Aromatasehemmern.</p> <p>Und schließlich Oxybutynin. Es hat sich gezeigt, dass es Hitzewallungen um etwa 70 % reduziert. Also sehr, sehr wirksam. Man beginnt mit 2,5 mg zweimal täglich und kann die Dosis nach den ersten 2 Wochen je nach Bedarf bis zu einer Höchstdosis von 5 mg zweimal täglich erhöhen. Es verursacht etwas Mundtrockenheit, so dass meine Patientinnen es oft absetzen. Aber es wirkt so gut. Deshalb schlage ich es immer vor, wenn die ersten 3 nicht wirken.</p>
<p>24</p>	 <p><b>Vaginal Dryness: Interventions</b></p> <p><b>Nonpharmacologic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Refer to gynecology for examination and recommendations</li> <li>Lubrication during intercourse: water or oil based</li> <li>Daily lubrication at bedtime</li> <li>Taking HT at different time of day doesn't usually help</li> </ul> <p><b>Low-Dose Local Estrogen Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Estradiol Ring:</b> leave in place x 12 weeks, then remove and replace. Can be hard to place or remove. If very dry, it may be painful to place the first ring. May not stay in place. Can be felt by partner sometimes.<sup>1</sup></li> <li><b>Estradiol Vaginal Suppository (4-10 µg):</b> 1 tablet 1-2 times weekly at bedtime. Can be messy. Do not use more often than twice weekly.<sup>2</sup></li> <li><b>Estradiol Cream (0.1 mg/g):</b> tiny rice-sized amount vaginally once weekly. Hard to control dose. Higher absorption systemically.<sup>3</sup></li> <li><b>Not recommended:</b> for patients receiving AI due to increased risk of breast cancer recurrence.<sup>4</sup> Resistance typically results in higher systemic levels of estradiol and should not be used.</li> </ul> <p><small>1. Estradiol vaginal ring PI. <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020472s027b1.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020472s027b1.pdf</a>          2. Estradiol vaginal inserts PI. <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020594s0001.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020594s0001.pdf</a>          3. Estradiol vaginal inserts PI. <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/060602s0100.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/060602s0100.pdf</a>          4. Corti E, et al. JNCI 2022; 114:1351-1364</small></p>	<p>Scheidentrockenheit ist eine sehr häufige Nebenwirkung bei den Aromatasehemmern. Bei Tamoxifen sehe ich das nicht so häufig. Auch hier haben wir nicht-pharmakologische Lösungen.</p> <p>Eine davon ist, dass ich darauf achte, dass sie mit der Gynäkologie zusammenarbeiten, denn der Gynäkologe hat oft wirklich gute Ideen und Möglichkeiten zur Verbesserung der Scheidentrockenheit. Er kann auch eine Beckenuntersuchung durchführen und sicherstellen, dass nichts anderes im Spiel ist.</p> <p>Ich lasse meine Patientinnen beim Geschlechtsverkehr ein Gleitmittel auf Wasser- oder Ölbasis verwenden. Sie verwenden Kokosöl. Sie verwenden all die Dinge, die es auf dem Markt für Gleitmittel auf Wasserbasis gibt.</p> <p>Außerdem empfehle ich meinen Patientinnen, nachts täglich Gleitmittel zu verwenden. Das kann wirklich helfen. Am besten fängt man damit schon früh an, um Trockenheit zu vermeiden. Das kann der Schleimhaut wirklich helfen, schön prall zu</p>

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**

Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

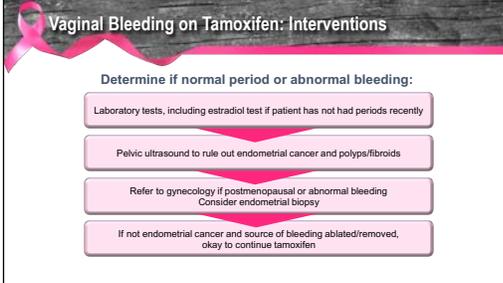
	<p>bleiben. Ein Beispiel ist, eine Vitamin-E-Tablette zu nehmen, sie ein wenig zu zerkleinern und sie dann vor dem Schlafengehen in die Scheide zu geben, aber eine Slipeinlage zu tragen. Oder etwas Kokosöl in die Scheide geben. Man kann kleine Eiswürfel daraus machen, aber auch eine Slipeinlage verwenden, weil das ein bisschen unschön werden kann.</p> <p>Die Einnahme der Hormontherapie zu einer anderen Tageszeit hilft in der Regel nicht, aber das kann man immer versuchen.</p> <p>Es gibt einige niedrig dosierte Östrogentherapien, mit denen wir gut zurechtkommen. Sie sind in einigen Studien untersucht worden. Es sind noch nicht alle untersucht worden. Und es hat sich gezeigt, dass sie den Serum-Östradiolspiegel nicht wesentlich erhöhen.</p> <p>Also der Estradiolring. Dieser Ring wurde bereits untersucht. Es handelt sich um einen Ring, der eine geringe Dosis Östrogen enthält. Er wird vaginal eingesetzt. Er bleibt 12 Wochen lang an Ort und Stelle und wird dann entfernt. Und dann wird er ersetzt.</p> <p>Einige Probleme damit sind, dass er schwer zu entfernen oder zu platzieren sein kann. Es ist ein sehr steifer Ring. Wenn man bereits unter Scheidentrockenheit leidet, kann das Anlegen beim ersten Mal wirklich sehr schwierig sein, sodass man viel Gleitmittel verwenden muss. Wenn man ihn einmal benutzt hat, ist die Schleimhaut schön prall und es ist normalerweise kein Problem mehr; es ist nur das erste Einsetzen. Manchmal kann der Gynäkologe ihn anfangs für die Patientin platzieren.</p>
--	---

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**

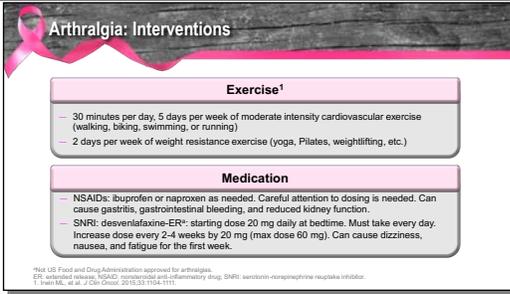
Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

		<p>Der Partner kann ihn manchmal beim Geschlechtsverkehr spüren, so dass die Patientinnen ihn manchmal entfernen möchten – das können sie tun und ihn dann wieder einsetzen. Sie müssen sich keinen neuen Ring zulegen.</p> <p>Die Estradiol-Vaginalzäpfchen sind sehr nützlich. Man kann sie 1 oder 2 Mal pro Woche anwenden. Patientinnen ohne Brustkrebs verwenden sie täglich. Bei Brustkrebs machen wir das nicht. Sie tragen eine Slipeinlage. Sie benutzen sie vor dem Schlafengehen.</p> <p>Es gibt auch Estradiol-Creme. Die mag ich am wenigsten, denn es ist wirklich schwer zu kontrollieren, wie viel die Patientin verwendet. Aber sie können 1 bis 2 Mal pro Woche eine reiskorngroße Menge vaginal anwenden, ähnlich wie bei einem Zäpfchen. Und dieses Mittel kann eine höhere systemische Absorption haben, deshalb versuche ich, es zu vermeiden. Wenn dies jedoch das einzige Mittel ist, das bei einer Patientin funktioniert, lasse ich sie es verwenden. Ich kann ihr Östradiol, ihr Serum-Östradiol überwachen, wenn ich will, etwa alle zwei Wochen oder jeden Monat, um sicherzugehen, dass sie nicht eine starke Erhöhung haben. Das kann die Patientinnen also beruhigen.</p> <p>Wir empfehlen keine Topika wie Testosteron. Sie erhöhen das Serum-Östradiol definitiv um ein Vielfaches. Deshalb empfehlen wir das nicht.</p>
--	--	--

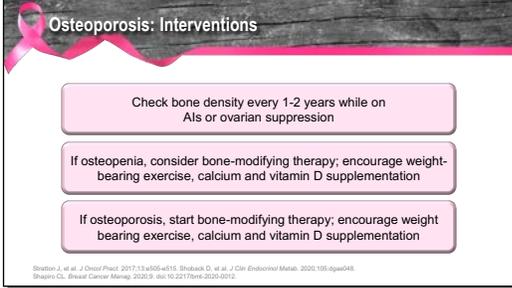
**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

25	 <p><b>Vaginal Bleeding on Tamoxifen: Interventions</b></p> <p>Determine if normal period or abnormal bleeding:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Laboratory tests, including estradiol test if patient has not had periods recently</li><li>Pelvic ultrasound to rule out endometrial cancer and polyps/fibroids</li><li>Refer to gynecology if postmenopausal or abnormal bleeding Consider endometrial biopsy</li><li>If not endometrial cancer and source of bleeding ablated/removed, okay to continue tamoxifen</li></ul>	<p>Vaginalblutungen unter Einnahme von Tamoxifen können also eine normale Periode sein. Aber wir müssen feststellen, ob es sich um abnormale Blutungen handelt, wenn eine Patientin Ihnen das sagt. Einige dieser Patientinnen haben vor kurzem eine Chemotherapie erhalten, so dass ihre Periode ausblieb. Dann folgt die Bestrahlung oder was auch immer, und wenn man sie dann auf Tamoxifen setzt, setzen die Blutungen wieder ein. Woher wissen Sie dann, ob es sich um abnormale vaginale Blutungen oder um normale vaginale Perioden handelt?</p> <p>Wir können also einen Labortest mit dem Östradiol-Test durchführen, um festzustellen, ob sich die Eierstöcke wieder aktiviert haben. Wenn der Wert erhöht ist, weiß man, dass die Eierstöcke wieder aktiv sind und die Periode normal ist. Ist dies nicht der Fall, muss man sich fragen, ob es sich um etwas anderes handelt.</p> <p>Dann kann man eine Ultraschalluntersuchung des Beckens durchführen und nach Verdickungen der Gebärmutter Schleimhaut suchen, die auf eine mögliche Hyperplasie oder ein Risiko für Gebärmutter Schleimhautkrebs hinweisen. Oder man kann nachsehen, ob es sich um einen Polypen oder ein Myom handelt, das sich aufgrund von Tamoxifen vergrößert hat und selbst bluten könnte.</p> <p>Wichtig ist, dass sie zu Beginn der Tamoxifen-Einnahme einen Gynäkologen aufsuchen. Sie überweisen sie also an ihren Gynäkologen, wenn es zu abnormalen Blutungen kommt. Und der Gynäkologe kann dann die Biopsie durchführen.</p> <p>Und wenn die Biopsie negativ ausfällt – sagen wir, es wird ein Polyp gefunden –,</p>
----	--	---

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

		<p>wird der Polyp entfernt oder eine Ablation durchgeführt, und die Patientin hört auf zu bluten, dann kann sie Tamoxifen weiter einnehmen. Solange kein Gebärmutter-schleimhautkrebs vorliegt, kann Tamoxifen weiter eingenommen werden, wenn der blutende Polyp entfernt wurde.</p>
<p>26</p>	 <p><b>Arthralgia: Interventions</b></p> <p><b>Exercise<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>30 minutes per day, 5 days per week of moderate intensity cardiovascular exercise (walking, biking, swimming, or running)</li> <li>2 days per week of weight resistance exercise (yoga, Pilates, weightlifting, etc.)</li> </ul> <p><b>Medication</b></p> <p>NSAIDs: ibuprofen or naproxen as needed. Careful attention to dosing is needed. Can cause gastritis, gastrointestinal bleeding, and reduced kidney function.</p> <p>SNRI: desvenlafaxine-ER<sup>2</sup>: starting dose 20 mg daily at bedtime. Must take every day. Increase dose every 2-4 weeks by 20 mg (max dose 60 mg). Can cause dizziness, nausea, and fatigue for the first week.</p> <p><small><sup>1</sup>Per US Food and Drug Administration approved for arthralgia.  <sup>2</sup>ER: extended release; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor.          1. Iwanicki, et al. J Clin Oncol. 2012;30:1194-1197.</small></p>	<p>Arthralgie ist bei Patientinnen, die Aromatasehemmer einnehmen, sehr häufig. Wie ich bereits sagte, wurde dies in einigen Studien bei 40 % der Patientinnen festgestellt, in anderen bei 50 %. Sehr, sehr häufig.</p> <p>Wir wissen, dass diese Gelenkschmerzen und Steifheit bei unseren Patientinnen wahrscheinlich auftreten werden. Wir haben eine Studie namens HOPE durchgeführt, in der untersucht wurde, wie viel sich die Patientinnen bewegten, und es wurde festgestellt, dass ein relativ hohes Maß an Bewegung erforderlich war, um die Arthralgie der Patientinnen zu verringern.</p> <p>Also 30 Minuten pro Tag, 5 Tage die Woche, Herz-Kreislauf-Training von mittlerer Intensität, wie Gehen, Radfahren, Schwimmen oder Laufen. Und 2 Tage pro Woche etwas mit Gewichtskraft, wie Yoga, Pilates oder Gewichtheben. Es gibt noch viele andere Möglichkeiten. Aber all diese Maßnahmen verringern nachweislich das Auftreten von Arthralgien.</p> <p>Das scheint also eine Menge zu sein. Ich rate meinen Patientinnen, langsam anzufangen, wenn sie noch nichts tun. 1 oder 2 Tage pro Woche. Und dann langsam das Ziel verfolgen, sich zu steigern. Ich sage ihnen auch, dass Bewegung an sich</p>

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

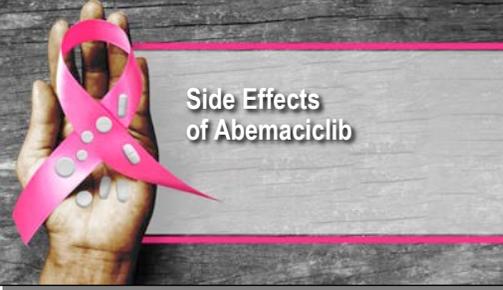
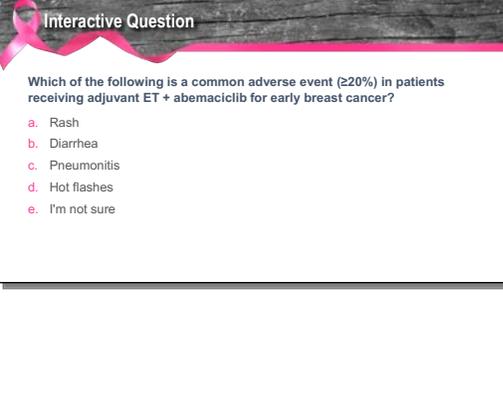
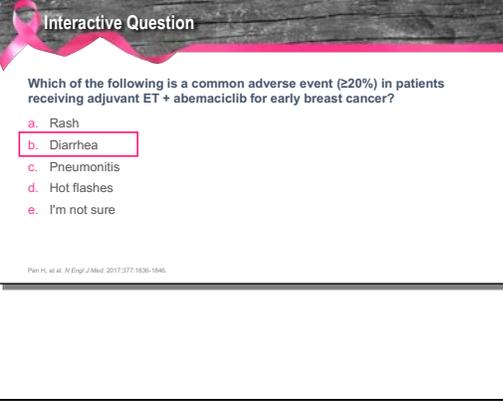
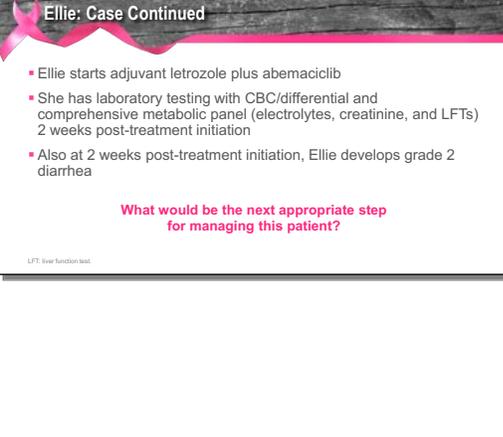
		<p>nachweislich das Brustkrebsrisiko verringert, und das motiviert sie wirklich.</p> <p>Dadurch bleibt auch ihr Herz gesund, und das ist etwas, worüber ich als Pflegekraft für Brustkrebspatientinnen vielleicht nicht so oft nachdenke, aber woran die Patientinnen denken sollten. Es ist eine der häufigsten Todesursachen in den Vereinigten Staaten.</p> <p>Medikamente können bei Arthralgien helfen. Ich tendiere dazu, sie zu vermeiden und mit Bewegung als Hauptstütze der Therapie zu beginnen. Bei Bedarf können die Patientinnen aber auch Ibuprofen oder Naproxen einnehmen. Wir müssen darauf achten, dass sie diese mit dem Essen einnehmen. Und wir müssen darauf achten, dass es sich nicht negativ auf ihre Nieren auswirkt.</p> <p>Und dann gibt es noch einen SNRI, der nachweislich die Gelenkschmerzen und -steifheit bei Patientinnen reduziert, die Aromatasehemmer einnehmen, und das ist Desvenlafaxin. Ich beginne bei den Patientinnen mit 20 mg pro Tag und kann die Dosis über 2 bis 4 Wochen langsam steigern. Die Höchstdosis beträgt 60 mg. In der ersten Woche kann es zu Schwindel, Übelkeit und Müdigkeit kommen, aber wenn sie das überstehen, werden diese Symptome normalerweise besser.</p>
27	 <p><b>Osteoporosis: Interventions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Check bone density every 1-2 years while on AIs or ovarian suppression</li> <li>If osteopenia, consider bone-modifying therapy; encourage weight-bearing exercise, calcium and vitamin D supplementation</li> <li>If osteoporosis, start bone-modifying therapy; encourage weight-bearing exercise, calcium and vitamin D supplementation</li> </ul> <p><small>Stratton J, et al. J Clin Oncol Pract. 2017;13:e208-e216. Strickland D, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:dgw008. Shapiro CL. Breast Cancer Manag. 2020;9. doi:10.2217/bre.2020.0012.</small></p>	<p>Osteoporose: Bei Patientinnen, die Aromatasehemmer erhalten, ist Osteoporose ein Problem. Wir überprüfen die Knochendichte alle 1 bis 2 Jahre, während sie den Aromatasehemmer oder die Ovarialsuppression einnehmen, denn dadurch kann das Östrogen reduziert werden, was das Risiko einer verminderten Knochendichte erhöht.</p>

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**

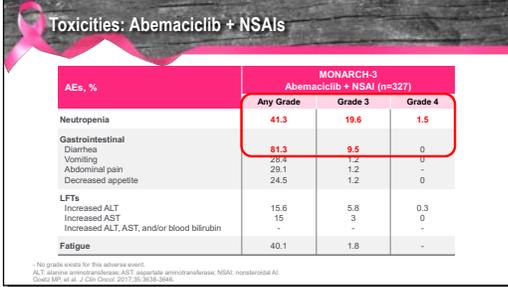
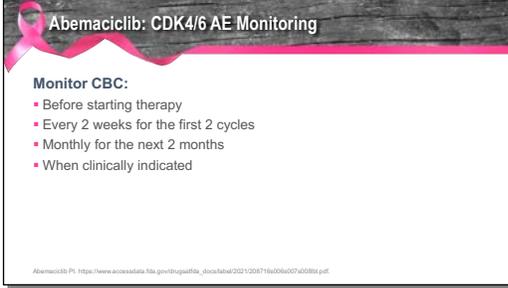
Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

	<p>Wenn sie eine Osteopenie haben und diesen Aromatasehemmer einnehmen, ziehen wir eine knochenmodifizierende Therapie in Betracht. Ermutigen Sie zu gewichtsbelastender körperlicher Betätigung. Das ist jede Bewegung, außer Schwimmen, die nachweislich die Knochendichte verbessert – also alles, was Schwerkraft erfordert; Gehen ist gewichtsbelastend.</p> <p>Calcium in Verbindung mit Vitamin-D-Supplementierung kann ebenfalls sehr hilfreich sein. Wir überprüfen auch den Vitamin-D-Spiegel, um sicherzustellen, dass wir ihnen kein zusätzliches Vitamin D geben müssen.</p> <p>Wenn sie an Osteoporose leiden, beginnen wir auf jeden Fall mit einer knochenmodifizierenden Therapie und ermutigen sie zu körperlicher Betätigung sowie zur Einnahme von Calcium und Vitamin D. Das Medikament, das wir zur Erhöhung der Knochendichte (knochenmodifizierende Therapie) einsetzen, ist Zoledronsäure. Es wird alle 6 Monate über einen Zeitraum von maximal 5 Jahren verabreicht.</p> <p>Meiner Meinung nach ist Osteoporose und Osteopenie bei Patientinnen, die Aromatasehemmer einnehmen, etwas, das wir im Auge behalten sollten. Es ist eine negative Auswirkung unserer Therapie. Aber die Frakturnraten waren in den Studien nicht so hoch. Ich versuche also, den Patientinnen zu versichern, dass ich mir keine Sorgen um Frakturen mache, es sei denn, sie stürzen häufig oder treiben Kontaktsport. Aber im Allgemeinen sind das nicht die meisten meiner Patientinnen.</p>
--	--

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
**Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium**

28		Lassen Sie uns jetzt über die Nebenwirkungen von Abemaciclib sprechen.
29		<p>Welche der folgenden unerwünschten Ereignisse treten bei 20 % oder mehr Patientinnen auf, die eine adjuvante endokrine Therapie und Abemaciclib bei Brustkrebs im Frühstadium erhalten?</p> <p>a) Hautausschlag  b) Durchfall  c) Lungenentzündung  d) Hitzewallungen  e) Ich bin mir nicht sicher</p>
30		Die Antwort lautet hier Durchfall. Bei Abemaciclib wird auch ein Hautausschlag beobachtet, der ist aber selten. Auch Lungenentzündungen sind selten und sollten aber beobachtet werden. Darüber werden wir noch sprechen. Und Hitzewallungen treten bei allen Patientinnen auf, die eine endokrine Therapie erhalten. Sie sind nicht spezifisch für Abemaciclib.
31		<p>Lassen Sie uns wieder über Ellie sprechen. Sie beginnt mit der adjuvanten Behandlung mit Letrozol und dem Abemaciclib. Nach 2 Wochen wird sie einer Laboruntersuchung unterzogen, mit Blutbild/Differenzialblutbild und einem umfassenden Stoffwechselfeld. Dieses Panel umfasst Elektrolyte, Kreatinin und Leberfunktionstests.</p> <p>Außerdem berichtet sie Ihnen 2 Wochen nach Behandlungsbeginn, dass sie etwas Durchfall hatte. Es handelte sich um einen</p>

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
**Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium**

		<p>Grad 2, d. h. 4 bis 6 Episoden innerhalb von 24 Stunden.</p> <p>Was wäre der geeignete nächste Schritt bei der Behandlung?</p>																																																			
32	 <p><b>Toxicities: Abemaciclib + NSAIs</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">AEs, %</th> <th colspan="3">MONARCH-3 Abemaciclib + NSAIs (n=327)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>41.3</td> <td>19.6</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinal</td> <td>81.3</td> <td>9.5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  Diarrhea</td> <td>28.3</td> <td>1.2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>  Vomiting</td> <td>29.1</td> <td>1.2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>  Abdominal pain</td> <td>24.5</td> <td>1.2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  Decreased appetite</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>LFTs</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>  Increased ALT</td> <td>15.6</td> <td>5.8</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>  Increased AST</td> <td>15</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  Increased ALT, AST, and/or blood bilirubin</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>40.1</td> <td>1.8</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*No grade 4 events for this adverse event.  ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; NSAIs: nonsteroidal AI.  Grand MP et al. J Clin Oncol. 2017;35:3638-3646.</small></p>	AEs, %	MONARCH-3 Abemaciclib + NSAIs (n=327)			Any Grade	Grade 3	Grade 4	Neutropenia	41.3	19.6	1.5	Gastrointestinal	81.3	9.5	0	Diarrhea	28.3	1.2	-	Vomiting	29.1	1.2	-	Abdominal pain	24.5	1.2	0	Decreased appetite	-	-	-	LFTs	-	-	-	Increased ALT	15.6	5.8	0.3	Increased AST	15	3	0	Increased ALT, AST, and/or blood bilirubin	-	-	-	Fatigue	40.1	1.8	-	<p>Gehen wir jetzt kurz auf die unerwünschten Ereignisse ein, die in der MONARCH-3-Studie gemeldet wurden. Es wurde festgestellt, dass bei 40 % der Patientinnen eine Neutropenie auftrat. Etwa die Hälfte von ihnen hatte eine Neutropenie des Grades 3 oder 4.</p> <p>Magen-Darm-Nebenwirkungen: Am häufigsten war Durchfall, der bei 80 % der Patientinnen auftrat. Nur 10 % hatten Durchfall des Grades 3, d. h. 7 oder 8 Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden. Aber bei den meisten Patientinnen war Durchfall vorhanden.</p> <p>Bei etwa 15 % der Patientinnen wiesen Leberfunktionstests auf Anomalien hin. Bei einem geringen Teil von ihnen traten Leberfunktionsstörungen des Grades 3 oder 4 auf. In der Regel handelt es sich um ALT und AST.</p> <p>Und Müdigkeit trat bei 40 % der Patientinnen auf.</p>
AEs, %	MONARCH-3 Abemaciclib + NSAIs (n=327)																																																				
	Any Grade	Grade 3	Grade 4																																																		
Neutropenia	41.3	19.6	1.5																																																		
Gastrointestinal	81.3	9.5	0																																																		
Diarrhea	28.3	1.2	-																																																		
Vomiting	29.1	1.2	-																																																		
Abdominal pain	24.5	1.2	0																																																		
Decreased appetite	-	-	-																																																		
LFTs	-	-	-																																																		
Increased ALT	15.6	5.8	0.3																																																		
Increased AST	15	3	0																																																		
Increased ALT, AST, and/or blood bilirubin	-	-	-																																																		
Fatigue	40.1	1.8	-																																																		
33	 <p><b>Abemaciclib: CDK4/6 AE Monitoring</b></p> <p><b>Monitor CBC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Before starting therapy</li> <li>• Every 2 weeks for the first 2 cycles</li> <li>• Monthly for the next 2 months</li> <li>• When clinically indicated</li> </ul> <p><small>Abemaciclib PI: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2017100060007400092.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2017100060007400092.pdf</a></small></p>	<p>Vor Beginn der Therapie, in den ersten beiden Zyklen alle 2 Wochen und danach monatlich sollte das Blutbild/Differenzialblutbild kontrolliert werden. Und auch dann, wenn klinisch angezeigt.</p>																																																			

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
**Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium**

34

**Abemaciclib: Monitoring and Managing Neutropenia**

**CBC Monitoring:**

- At baseline
- Cycles 1 and 2
  - Every 2 weeks
- Cycles 3-6
  - At the beginning of each cycle and as clinically indicated

CTCAE Grade	Dose Modifications
1 or 2: ANC 1000/mm <sup>3</sup> to <LLN	No dose modification required
3: ANC 500 to <1,000/mm <sup>3</sup>	Suspend dose until toxicity resolves to grade ≤2; no dose reduction required. If toxicity recurs at grade 3, dose interruption until recovery, then resume at the next lower dose level.
3 febrile neutropenia <sup>a</sup> : ANC 500 to <1,000/mm <sup>3</sup>	Suspend dose until toxicity resolves to grade ≤2; resume at next lower dose
4: ANC <500/mm <sup>3</sup>	Suspend dose until toxicity resolves to grade ≤2; resume at next lower dose

<sup>a</sup>Grade 3 neutropenia with single episode of fever ≥38.3 °C (101 °F) for ≥1 hour and/or concurrent infection. ANC, absolute neutrophil count; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN, lower limit of normal. Reference: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/212191Orig1s01.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/212191Orig1s01.pdf)

Bei der Überwachung des Blutbildes achten Sie also auf die absolute Neutrophilenzahl. Ist sie größer als 1000/mm<sup>3</sup>, wird die aktuelle Dosis beibehalten, ohne dass etwas geändert werden muss.

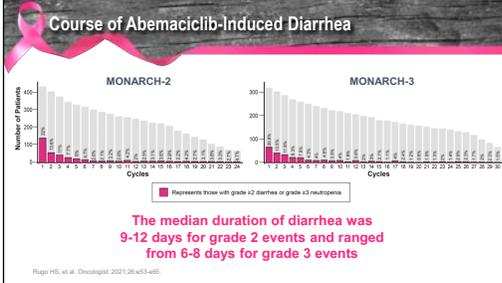
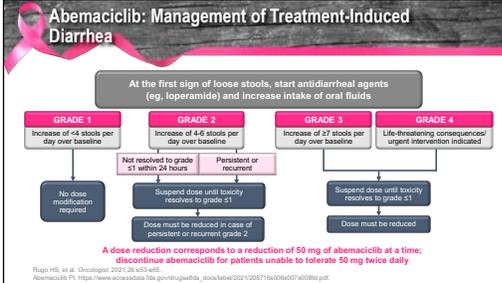
Wenn eine Patientin einen ANC-Wert von 500 bis 1000/mm<sup>3</sup> aufweist, würden Sie die Einnahme des Medikaments, Abemaciclib, unterbrechen. Aber Sie setzen die endokrine Therapie fort. Dann warten Sie, bis die Neutrophilenzahl über 1000/mm<sup>3</sup> steigt. Und dann setzen Sie die Behandlung mit der vorherigen Dosis fort.

Wenn das dann wieder passiert und die Laborwerte beim nächsten Mal unter 1000/mm<sup>3</sup>, aber über 500/mm<sup>3</sup> liegen, unterbrechen Sie die Einnahme des Medikaments und warten, bis die Neutrophilenzahl wieder über 1000/mm<sup>3</sup> liegt, und setzen dann aber mit der nächst niedrigeren Dosis fort. Auf die Dosisstufen gehen wir später noch ein wenig ein.

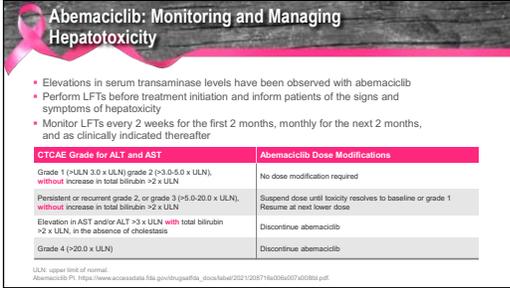
Wenn eine febrile Neutropenie auftritt, was in dieser Studie zwar selten, aber doch vorkam, und der ANC-Wert unter 1000/mm<sup>3</sup>, aber über 500/mm<sup>3</sup> liegt, würde man das Medikament absetzen, abwarten, bis sie sich erholt haben, warten, bis ihre Infektion, falls eine auftritt, abgeklungen ist, und dann mit der niedrigeren Dosis fortsetzen.

Bei einem ANC-Wert von weniger als 500/mm<sup>3</sup> würde man warten und das Medikament absetzen. Warten, bis sie über 1000/mm<sup>3</sup> kommen, und dann die nächst niedrigere Dosis wieder aufnehmen.

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

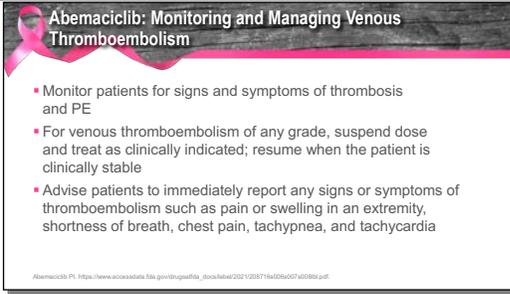
<p>35</p>	 <p>The median duration of diarrhea was 9-12 days for grade 2 events and ranged from 6-8 days for grade 3 events</p>	<p>Was den Durchfall betrifft, so stellte man fest, dass dieser während des ersten Zyklus häufiger auftrat. Normalerweise tritt Durchfall ziemlich schnell auf, nachdem die Patientinnen mit der Behandlung begonnen haben, nach einer Woche oder so. Und es wurde sowohl in der MONARCH-2- als auch in der MONARCH-3-Studie festgestellt, dass die Durchfälle mit fortschreitendem Zyklus besser wurden.</p> <p>Ob das daran liegt, dass die Toxizität mit dem Medikament tatsächlich abnimmt, oder daran, dass die Patientinnen Loperamid etwas besser einnehmen – manchmal nehmen sie es präventiv, etwa eine halbe Tablette Loperamid jeden Tag, oder sie nehmen es schneller, sobald der Durchfall auftritt – es ist unklar, ob es sich dabei nur um eine bessere Behandlung oder um eine geringere Toxizität im Laufe der Zeit handelt.</p> <p>Wenn bei Patientinnen Durchfall des Grades 2 auftrat, dauerte er in der Regel 9 bis 12 Tage. Bei Durchfall des Grades 3 waren es in den Studien 6 bis 8 Tage.</p>
<p>36</p>		<p>Wie gehen wir also damit um? Bei den ersten Anzeichen von lockerem Stuhlgang beginnen wir mit der Einnahme von Antidiarrhoika wie Loperamid, wie ich bereits erwähnt habe, und erhöhen die orale Flüssigkeitszufuhr.</p> <p>Darüber hinaus empfehle ich ihnen, ihre Ernährung auf eine BRAT-Diät umzustellen, d. h. auf fade Speisen, sowie scharfe Gewürze und säurehaltige Lebensmittel zu vermeiden. Das kann eine große Hilfe sein.</p> <p>Wenn sie also nur Durchfall des Grades 1 haben, also nicht mehr als vier Stuhlgänge</p>

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
 Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

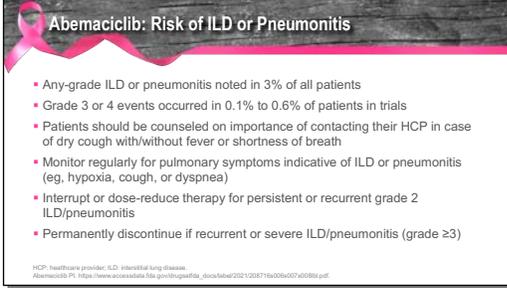
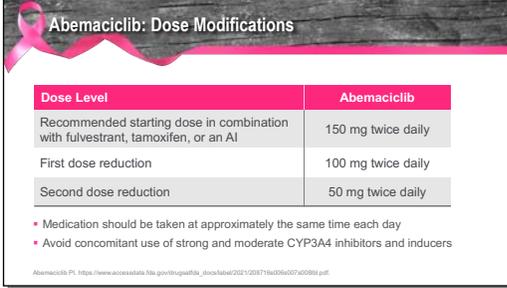
		<p>pro Tag, können sie die Medikation einfach fortsetzen und ihr Loperamid einnehmen.</p> <p>Wenn sie aber, wie Ellie, Durchfall des Grades 2 haben, sie hatte 4 bis 6 Stuhlgänge pro Tag über dem Ausgangswert, würden Sie die Medikamente absetzen und warten, bis sie weniger als 4 Stuhlgänge pro Tag hat. Wir würden ihr Loperamid verabreichen, um diesen Punkt zu erreichen. Danach könnten Sie die Behandlung mit der vorherigen Dosis fortsetzen.</p> <p>Wenn Sie jedoch mit der vorherigen Dosis weitermachen und die Patientin gleich wieder 4 bis 6 Stuhlgänge pro Tag hat, sollten Sie das Medikament absetzen, warten, bis sie weniger als 4 Stuhlgänge pro Tag hat, und dann auf die nächst niedrigere Dosisstufe gehen.</p> <p>Wenn die Patientinnen Durchfall des Grades 3 oder 4 haben, also 7 Stuhlgänge pro Tag oder mehr, würden Sie das Medikament absetzen. Warten, bis der Durchfall auf weniger als 4 pro Tag zurückgeht, und dann die Dosis reduzieren.</p> <p>Diese Reduzierungen besprechen wir, wie gesagt, später.</p>										
37	 <p><b>Abemaciclib: Monitoring and Managing Hepatotoxicity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Elevations in serum transaminase levels have been observed with abemaciclib</li> <li>Perform LFTs before treatment initiation and inform patients of the signs and symptoms of hepatotoxicity</li> <li>Monitor LFTs every 2 weeks for the first 2 months, monthly for the next 2 months, and as clinically indicated thereafter</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CTCAE Grade for ALT and AST</th> <th>Abemaciclib Dose Modifications</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 1 (<math>&gt;1.5 \times \text{ULN}</math> to <math>&lt;3.0 \times \text{ULN}</math>) grade 2 (<math>&gt;3.0 \times \text{ULN}</math> to <math>&lt;5.0 \times \text{ULN}</math>), without increase in total bilirubin <math>&gt;2 \times \text{ULN}</math></td> <td>No dose modification required</td> </tr> <tr> <td>Persistent or recurrent grade 2, or grade 3 (<math>&gt;5.0 \times \text{ULN}</math> to <math>&lt;20.0 \times \text{ULN}</math>), without increase in total bilirubin <math>&gt;2 \times \text{ULN}</math></td> <td>Suspend dose until toxicity resolves to baseline or grade 1. Resume at next lower dose.</td> </tr> <tr> <td>Elevation in AST and/or ALT <math>&gt;3 \times \text{ULN}</math> with total bilirubin <math>&gt;2 \times \text{ULN}</math>, in the absence of cholestasis</td> <td>Discontinue abemaciclib</td> </tr> <tr> <td>Grade 4 (<math>&gt;20.0 \times \text{ULN}</math>)</td> <td>Discontinue abemaciclib</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ULN: upper limit of normal              Abemaciclib PI: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugatfs/nda/2015/010507Orig1s000.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugatfs/nda/2015/010507Orig1s000.pdf</a></small></p>	CTCAE Grade for ALT and AST	Abemaciclib Dose Modifications	Grade 1 ( $>1.5 \times \text{ULN}$ to $<3.0 \times \text{ULN}$ ) grade 2 ( $>3.0 \times \text{ULN}$ to $<5.0 \times \text{ULN}$ ), without increase in total bilirubin $>2 \times \text{ULN}$	No dose modification required	Persistent or recurrent grade 2, or grade 3 ( $>5.0 \times \text{ULN}$ to $<20.0 \times \text{ULN}$ ), without increase in total bilirubin $>2 \times \text{ULN}$	Suspend dose until toxicity resolves to baseline or grade 1. Resume at next lower dose.	Elevation in AST and/or ALT $>3 \times \text{ULN}$ with total bilirubin $>2 \times \text{ULN}$ , in the absence of cholestasis	Discontinue abemaciclib	Grade 4 ( $>20.0 \times \text{ULN}$ )	Discontinue abemaciclib	<p>Die Erhöhungen der Transaminasen wurden bei Patientinnen beobachtet, die Abemaciclib einnahmen. Wir führen also dieses umfassende Stoffwechselfeld durch und überprüfen die LFTs in den ersten zwei Monaten alle zwei Wochen und danach jeden Monat.</p> <p>Patientinnen, bei denen die LFT-Werte um mehr als das Dreifache des oberen Grenzwerts angestiegen sind, deren Gesamtbilirubin jedoch nicht mehr als das Zweifache des oberen Grenzwerts beträgt,</p>
CTCAE Grade for ALT and AST	Abemaciclib Dose Modifications											
Grade 1 ( $>1.5 \times \text{ULN}$ to $<3.0 \times \text{ULN}$ ) grade 2 ( $>3.0 \times \text{ULN}$ to $<5.0 \times \text{ULN}$ ), without increase in total bilirubin $>2 \times \text{ULN}$	No dose modification required											
Persistent or recurrent grade 2, or grade 3 ( $>5.0 \times \text{ULN}$ to $<20.0 \times \text{ULN}$ ), without increase in total bilirubin $>2 \times \text{ULN}$	Suspend dose until toxicity resolves to baseline or grade 1. Resume at next lower dose.											
Elevation in AST and/or ALT $>3 \times \text{ULN}$ with total bilirubin $>2 \times \text{ULN}$ , in the absence of cholestasis	Discontinue abemaciclib											
Grade 4 ( $>20.0 \times \text{ULN}$ )	Discontinue abemaciclib											

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**

**Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium**

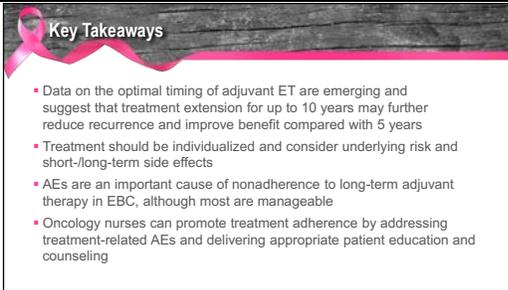
		<p>können das Medikament weiter einnehmen.</p> <p>Steigen die LFT-Werte jedoch weiter an, obwohl das Gesamtbilirubin noch in Ordnung ist, könnten Sie das Medikament einfach absetzen, warten, bis die LFT-Werte gesunken sind, und dann mit der nächst niedrigeren Dosis fortsetzen.</p> <p>Wenn die AST- und ALT-Werte sowie der Gesamtbilirubinwert ansteigen, darf das Medikament nicht mehr eingenommen werden. Dann muss Abemaciclib abgesetzt werden.</p> <p>Und wenn sie einen Grad 4 haben, darf Abemaciclib natürlich nicht mehr eingenommen werden.</p>
38	 <p><b>Abemaciclib: Monitoring and Managing Venous Thromboembolism</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monitor patients for signs and symptoms of thrombosis and PE</li> <li>▪ For venous thromboembolism of any grade, suspend dose and treat as clinically indicated; resume when the patient is clinically stable</li> <li>▪ Advise patients to immediately report any signs or symptoms of thromboembolism such as pain or swelling in an extremity, shortness of breath, chest pain, tachypnea, and tachycardia</li> </ul> <p><small>Abemaciclib P1: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210507Orig1s010000.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210507Orig1s010000.pdf</a></small></p>	<p>Die Rate der venösen Thromboembolien war also gering, aber sie wurde in den Studien beobachtet. Also tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie. Wir sprechen also mit den Patientinnen darüber, worauf sie achten müssen, und finden ziemlich schnell heraus, ob sie Atemnot, Brustschmerzen oder Schwellungen in einem Bein haben. Wir setzen das Medikament ab. Wir behandeln das Gerinnsel, und sobald sich die Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Beinschwellungen bessern, können wir Abemaciclib in der vorherigen Dosis wieder einnehmen.</p> <p>Aber wenn das Gerinnsel wieder auftritt, setzen wir das Medikament natürlich nicht fort. Normalerweise ist das nicht der Fall, weil sie zu diesem Zeitpunkt bereits einen Blutverdünner erhalten.</p>

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**  
**Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium**

<p>39</p>	 <p>Abemaciclib: Risk of ILD or Pneumonitis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Any-grade ILD or pneumonitis noted in 3% of all patients</li> <li>Grade 3 or 4 events occurred in 0.1% to 0.6% of patients in trials</li> <li>Patients should be counseled on importance of contacting their HCP in case of dry cough with/without fever or shortness of breath</li> <li>Monitor regularly for pulmonary symptoms indicative of ILD or pneumonitis (eg, hypoxia, cough, or dyspnea)</li> <li>Interrupt or dose-reduce therapy for persistent or recurrent grade 2 ILD/pneumonitis</li> <li>Permanently discontinue if recurrent or severe ILD/pneumonitis (grade ≥3)</li> </ul> <p>HCP: healthcare provider; ILD: interstitial lung disease; Abemaciclib PI: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208719s009a007a0089a.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208719s009a007a0089a.pdf</a></p>	<p>ILD oder Pneumonitis wurde bei nur 3 % der Patientinnen unter Abemaciclib beobachtet. Aber das ist etwas, worauf wir achten sollten, denn in der Studie traten Ereignisse des Grades 3 oder 4 auf, zwar mit geringen Raten, aber es sind tödliche Situationen. Wir stellen also sicher, dass wir sie überwachen und schnell erkennen.</p> <p>Wir beraten also die Patientinnen. Wir sagen ihnen, worauf sie achten müssen – Kurzatmigkeit und Husten. Sie müssen uns das zwischen den Besuchen mitteilen. Jedes Mal, wenn sie zu uns kommen, fragen wir sie erneut nach diesen Symptomen. Und wenn wir den Eindruck haben, dass es sich um eine Lungenentzündung oder ILD handeln könnte, setzen wir die Medikamente sofort ab. Wir bereiten sie darauf vor. Wir machen ein CT der Brust.</p> <p>Und wenn sie dann eine Lungenentzündung haben, behandeln wir sie mit Steroiden. Wenn es sich um einen leichten Fall von Pneumonitis handelt oder wenn sie weitgehend asymptomatisch ist, können wir versuchen, sie wieder auf Abemaciclib zu setzen. Tritt die Krankheit jedoch erneut auf oder treten viele Symptome auf, können wir die Behandlung mit Abemaciclib nicht mehr fortsetzen.</p>								
<p>40</p>	 <p>Abemaciclib: Dose Modifications</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dose Level</th> <th>Abemaciclib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Recommended starting dose in combination with fulvestrant, tamoxifen, or an AI</td> <td>150 mg twice daily</td> </tr> <tr> <td>First dose reduction</td> <td>100 mg twice daily</td> </tr> <tr> <td>Second dose reduction</td> <td>50 mg twice daily</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medication should be taken at approximately the same time each day</li> <li>Avoid concomitant use of strong and moderate CYP3A4 inhibitors and inducers</li> </ul> <p>Abemaciclib PI: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208719s009a007a0089a.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208719s009a007a0089a.pdf</a></p>	Dose Level	Abemaciclib	Recommended starting dose in combination with fulvestrant, tamoxifen, or an AI	150 mg twice daily	First dose reduction	100 mg twice daily	Second dose reduction	50 mg twice daily	<p>Was die Dosisanpassungen betrifft, so beziehe ich mich immer wieder auf diese Folie und hier ist sie. Eine Anfangsdosis ist 150 mg zweimal täglich. Es gibt Tabletten für die Einnahme von 200 mg zweimal täglich, aber das ist für die Monotherapie ohne endokrine Therapie, also stellen Sie sicher, dass Ihre Patientinnen nicht diese Dosis bekommen. Es sind 150 mg zweimal täglich.</p>
Dose Level	Abemaciclib									
Recommended starting dose in combination with fulvestrant, tamoxifen, or an AI	150 mg twice daily									
First dose reduction	100 mg twice daily									
Second dose reduction	50 mg twice daily									

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**

Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

		<p>Die erste Dosisreduzierung ist 100 mg zweimal täglich. Die nächste Dosisreduzierung ist 50 mg zweimal täglich. Danach wird das Medikament abgesetzt, da es bei einer Dosis von weniger als 50 mg zweimal täglich als nicht mehr wirksam gilt.</p> <p>Außerdem sollte es bei starken und mäßigen CYP3A4-Hemmern vermieden werden. Der Apotheker sollte Ihnen also dabei helfen, die Medikamente für jede Patientin zu prüfen und sie so anzupassen, dass die Patientin nicht mehr Toxizität durch Abemaciclib oder eine geringere Wirksamkeit von Abemaciclib erfährt.</p>
41	 <p><b>Key Takeaways</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Data on the optimal timing of adjuvant ET are emerging and suggest that treatment extension for up to 10 years may further reduce recurrence and improve benefit compared with 5 years</li> <li>▪ Treatment should be individualized and consider underlying risk and short-/long-term side effects</li> <li>▪ AEs are an important cause of nonadherence to long-term adjuvant therapy in EBC, although most are manageable</li> <li>▪ Oncology nurses can promote treatment adherence by addressing treatment-related AEs and delivering appropriate patient education and counseling</li> </ul>	<p>Die wichtigsten Erkenntnisse sind:</p> <p>Es gibt neue Daten über den optimalen Zeitpunkt für eine adjuvante endokrine Therapie (5 oder 10 Jahre). Und wir können vielleicht auch entscheiden, welche Patientinnen von einer längeren Dauer der endokrinen Therapie profitieren würden. Der Brustkrebsindex gibt Anlass zur Hoffnung.</p> <p>Die Behandlung sollte individuell gestaltet werden, und wir sollten die zugrundeliegenden Risiken sowie die kurz- und langfristigen Nebenwirkungen für jede Patientin berücksichtigen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse sind eine wichtige Ursache für die Nichtbefolgung einer langfristigen adjuvanten Therapie bei Brustkrebs im Frühstadium. Die meisten dieser Nebenwirkungen lassen sich jedoch in den Griff bekommen.</p> <p>Und es ist unsere Aufgabe als onkologisches Krankenpflegepersonal, die Therapietreue zu fördern, indem wir behandlungsbedingte unerwünschte</p>

**Optimierung der oralen Therapie bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium: Von Krankenpflegepersonal geleitete Strategien zur Verbesserung der Adhärenz und Persistenz**

Management von unerwünschten Ereignissen bei oralen Therapien bei HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium

		Ereignisse ansprechen und die Patientinnen angemessen aufklären und beraten.
42		Vielen Dank, dass Sie mir heute zugehört haben.