

Antibody Drug Conjugates im Fokus: Prävention und Therapie von Nebenwirkungen

Mag. pharm. Julia Gampenrieder Satory, aHPH
Onkologische Pharmazeutin (DGOP)
Apotheke Klinik Ottakring

Frühjahrsmeeting 2025 der Österreichischen Gesellschaft für Krankenhauspharmazie
24.05.2025

Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

Speakers honoraria:	AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lilly, Novartis
Advisory Boards:	Bristol-Myers Squibb, MEDCH
Travel grants:	Pfizer
Research Funding:	-

Agenda

Antibody Drug Conjugates: **Aufbau, Wirkprinzip, Historie, Präparate**

„Klassische“ Nebenwirkungen:

- Infusionsbedingte Reaktionen
- Hämatologische Toxizitäten
- Übelkeit und Erbrechen
- Orale Mucositis/Stomatitis
- Diarrhö

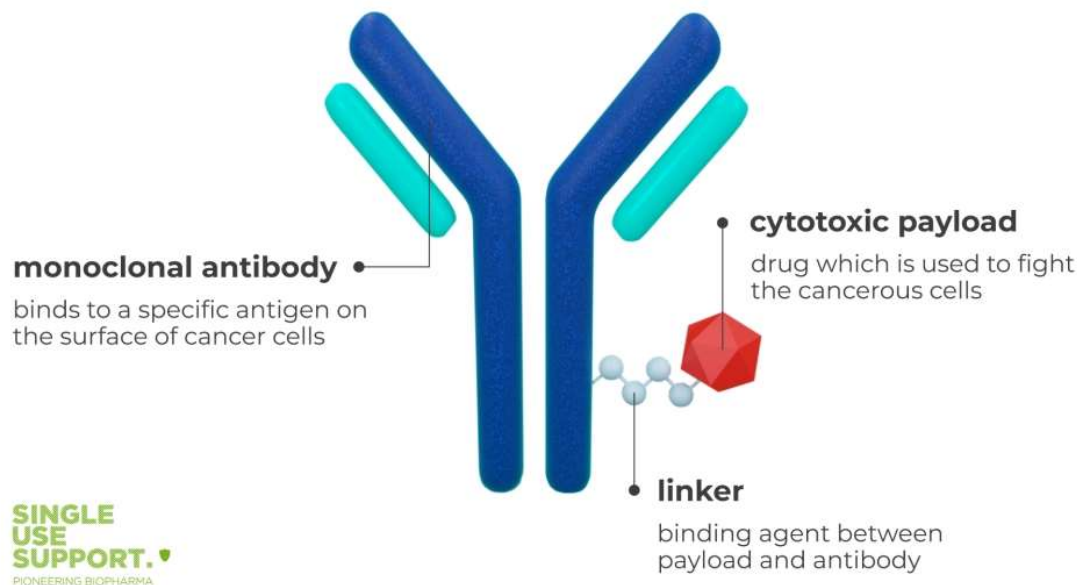
Und „weniger klassische“:

- Hautreaktionen
- Hepatotoxizität
- Pneumonitis, ILD
- Periphere Neuropathie
- Augentoxizität



Antibody Drug Conjugates: Aufbau

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat = Antibody Drug Conjugate = „armed antibody“ = „biological missiles“ → **zielgerichtete Therapie + hochwirksame Zytotoxizität**



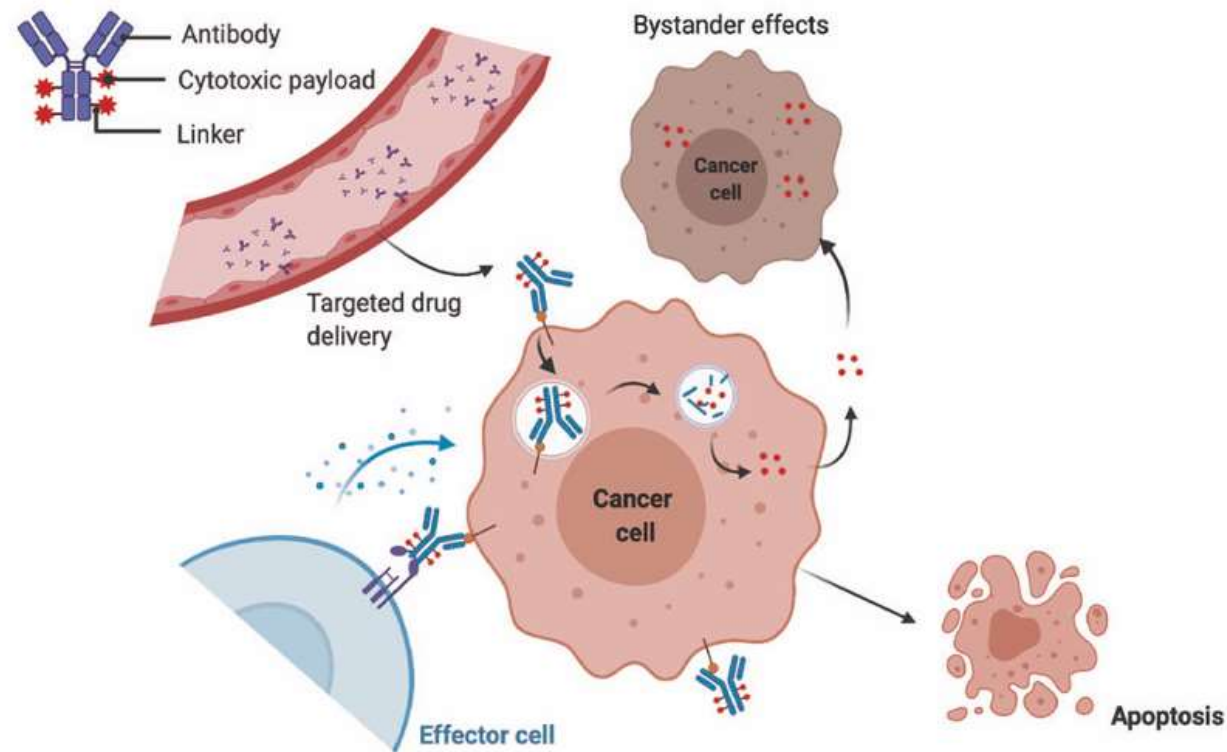
(Chemo-)Immunkonjugat:

- **Antikörper** der IgG-Klasse (Subtypen IgG1 bis IgG4)
- **Peptidlinker** (spaltbar oder nicht spaltbar)
- **Zytotoxischer Arzneistoff** („payload“, 2 bis 8 Moleküle → drug antibody ratio DAR)

Antibody Drug Conjugates: Wirkprinzip

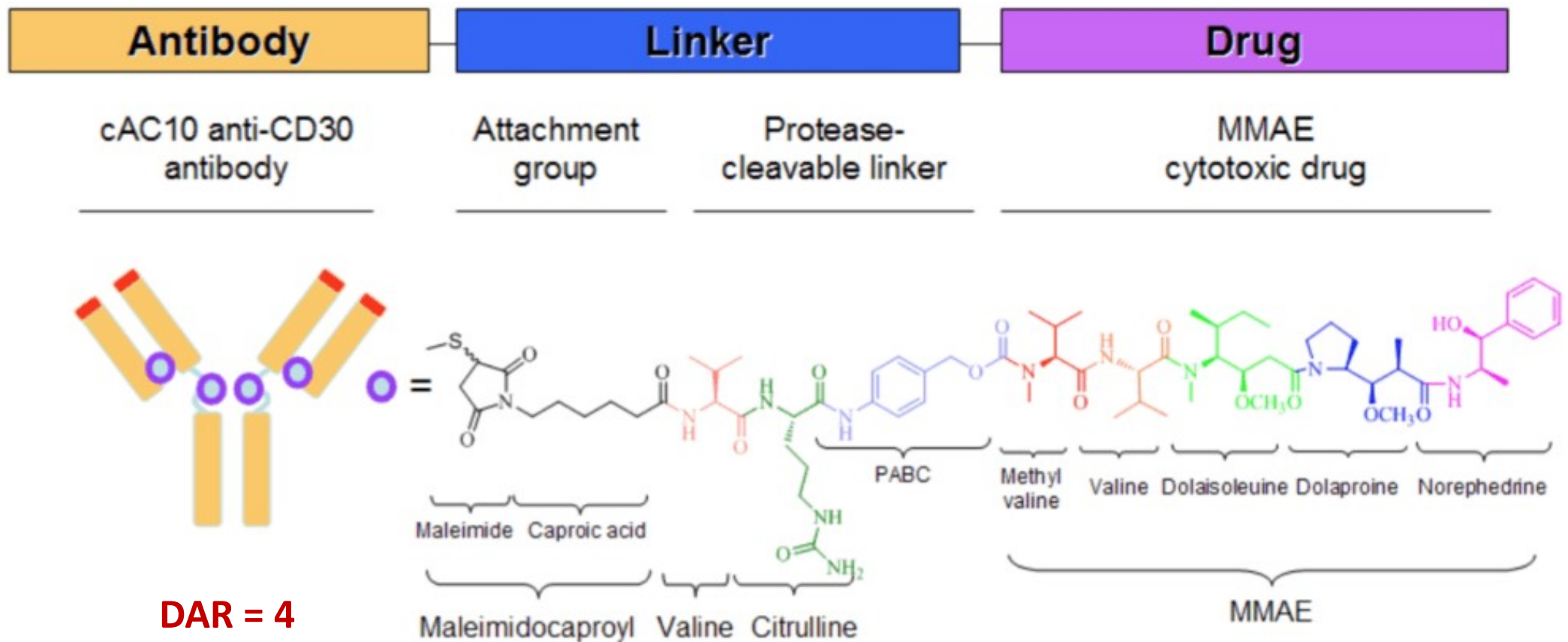
1. Selektive **Bindung** des monoklonalen Antikörpers an Oberflächenrezeptoren der Tumorzelle
2. **Internalisierung** (Rezeptorvermittelte Endozytose)
3. **Lysosomaler Abbau** des Antikörperanteils
4. **Freisetzung des Arzneistoffs** durch Proteolyse, Hydrolyse, Reduktion der Disulfid-Bindung durch Glutathion
5. **Bystander-Killing-Effekt** bei spaltbarem Linker

Antibody-Drug Conjugate

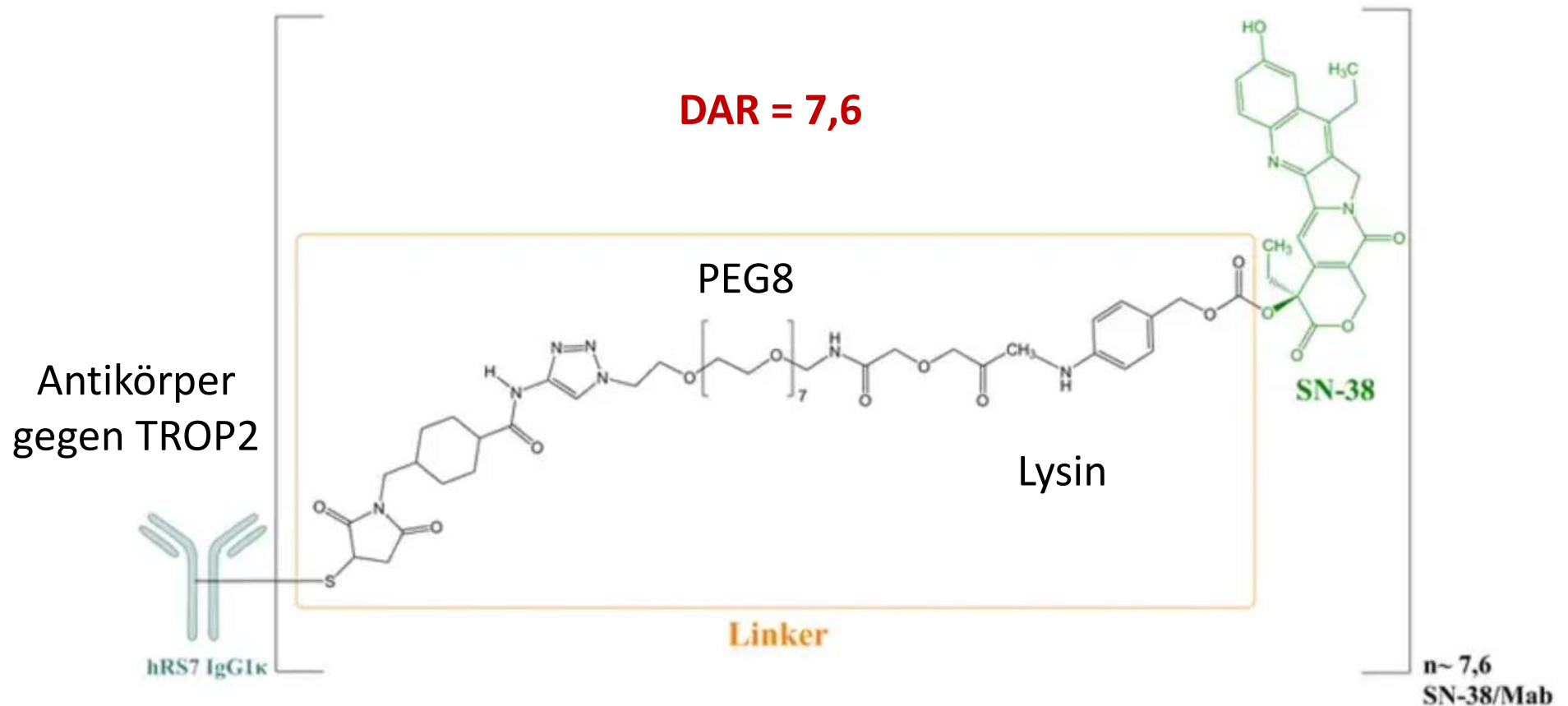


Fu Z et al., Signal Transduct Target Ther. 2022; 7(1):93

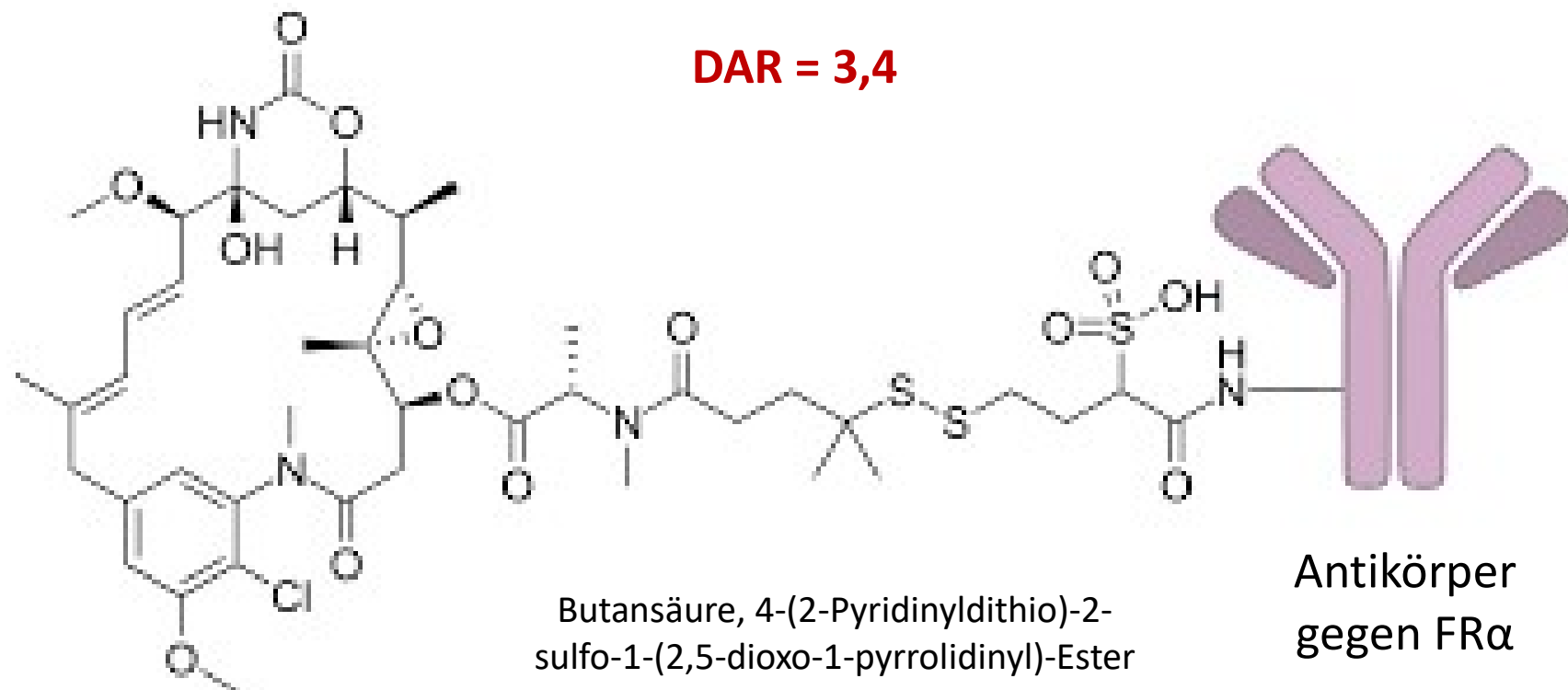
Antibody Drug Conjugates: Brentuximab vedotin



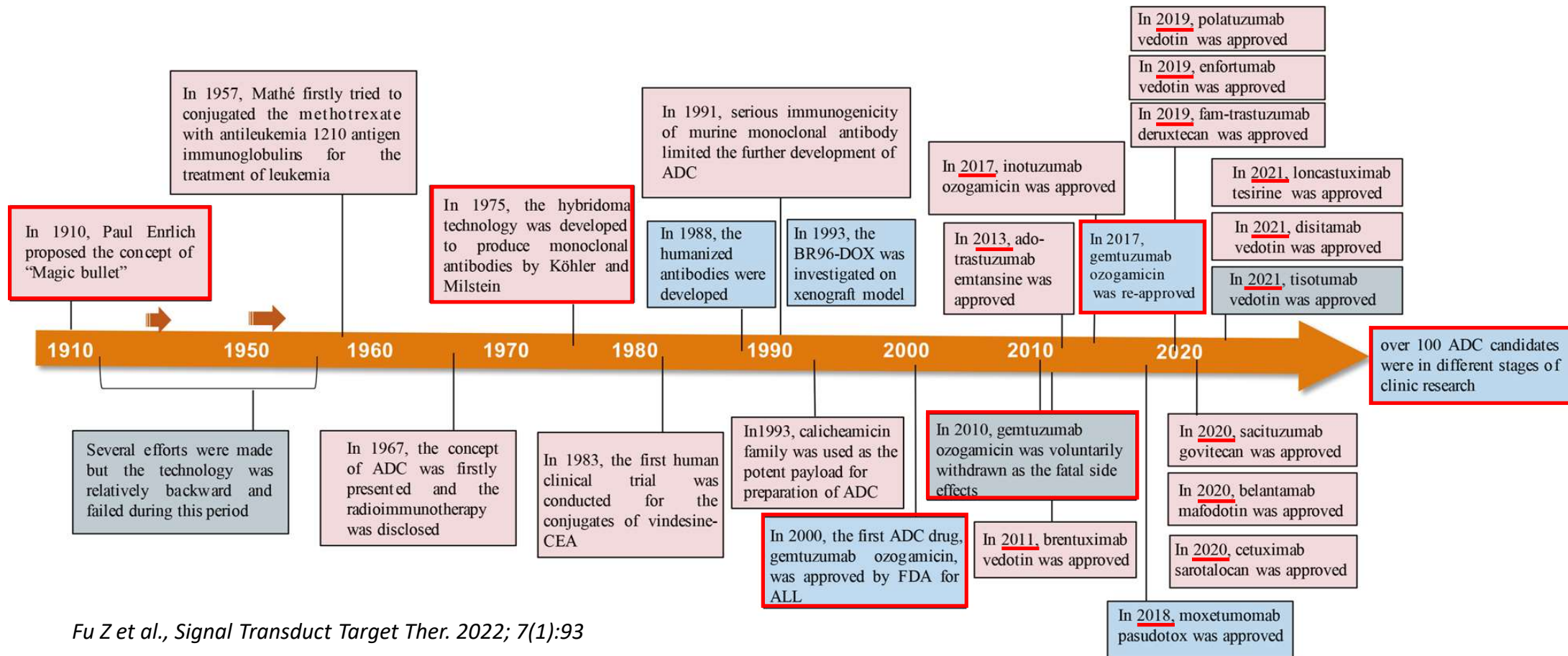
Antibody Drug Conjugates: Sacituzumab govitecan



Antibody Drug Conjugates: Mirvetuximab soravtansin



Antibody Drug Conjugates: Historie



Fu Z et al., Signal Transduct Target Ther. 2022; 7(1):93

Antibody Drug Conjugates: Historie

Table 3. The evolution of the ADC drug development

	First-generation ADC	Second-generation ADC	Third-generation ADC
Antibodies	Mouse-original or chimeric humanized antibodies	Humanized antibodies	Fully humanized antibodies or Fabs
Linkers	Unstable	Improved stability: cleavable and non-cleavable linkers;	Stable in circulation; precise control drugs release into tumor sites
Payloads	Low potency, including calicheamicin, duocarmycin and doxorubicin	Potency, such as auristatins and mytansinoids	High potency, such as PBDs, and tubulysin, and novel payloads like immunomodulators
Conjugation methods	Random lysines	Random lysines and reduced interchain cysteines	Site-specific conjugation
DAR	Uncontrollable (0–8)	4–8	2–4
Representative drugs	Gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin	Brentuximab vedotin and ado-trastuzumab emtansine	Polatuzumab vedotin, enfortumab vedotin, and fam-trastuzumab deruxtecan
Advantages	• Specific targeting • Increase therapeutic window to some extent	• Improved targeting ability • More potent payloads • Lower immunogenicity	• Higher efficacy though in cancer cells with low antigen; • Improved DAR along with improved stability and PK/PD; • More potent payloads; • Less off-target toxicity
Disadvantages	• Heterogeneity; • Lack of efficacy; • Narrow therapeutic index; • Off-target toxicity as premature drug loss; • High immunogenicity	• Heterogeneity; • Fast clearance for high DARs; • Off-target toxicity as premature drug loss; • Drug resistance	• Possible toxicity due to highly potent payloads; • Catabolism may be different across species • Drug resistance

Fu Z et al., Signal Transduct Target Ther. 2022; 7(1):93

Antibody Drug Conjugates: Präparate (EMA-approved)

Wirkstoff	Handels-name	Target	Indikation(en)	Firma
Brentuximab vedotin	Adcetris®	CD30	Hodgkin-Lymphom, Anaplastisches großzelliges Lymphom	Takeda
Datopotamab deruxtecan	Datroway®	TROP-2	Mammakarzinom (HR+ HER2-)	Daiichi Sankyo
Enfortumab vedotin	Padcev®	Nectin-4	Urothelkarzinom	Astellas
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg®	CD33	Akute myeloische Leukämie (AML)	Pfizer
Inotuzumab ozogamicin	Besponsa®	CD22	Akute lymphatische Leukämie (ALL)	Pfizer
Loncastuximab tesirin	Zynlonta®	CD19	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	ADC Therapeutics
Mirvetuximab soravtansin	Elahere®	FRα	Ovarialkarzinom	AbbVie
Polatuzumab vedotin	Polivy®	CD79b	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	Roche
Sacituzumab govitecan	Trodelvy®	TROP-2	Mammakarzinom (triple negativ; HR+ HER2-)	Gilead
Tisotumab vedotin	Tivdak®	Tissue Factor (TF)	Zervixkarzinom	Pfizer
Trastuzumab deruxtecan	Enhertu®	HER2	Mammakarzinom, Magenkarzinom, Lungenkarzinom	Daiichi Sankyo
Trastuzumab emtansin	Kadcyla®	HER2	Mammakarzinom (HER2+)	Roche

Hämatologische Erkrankungen

Solide Tumore

Antibody Drug Conjugates: Abkürzungen

Wirkstoff	Abkürzung
Brentuximab vedotin	Br / BV
Datopotamab deruxtecan	Dato-DXd
Enfortumab vedotin	EV
Gemtuzumab ozogamicin	GO
Inotuzumab ozogamicin	IO
Loncastuximab tesirin	Lonca-T
Mirvetuximab soravtansin	MIRV
Polatuzumab vedotin	Pola / PV
Sacituzumab govitecan	SG
Tisotumab vedotin	TV
Trastuzumab deruxtecan	T-DXd
Trastuzumab emtansin	T-DM1

Antibody Drug Conjugates: Weitere Präparate

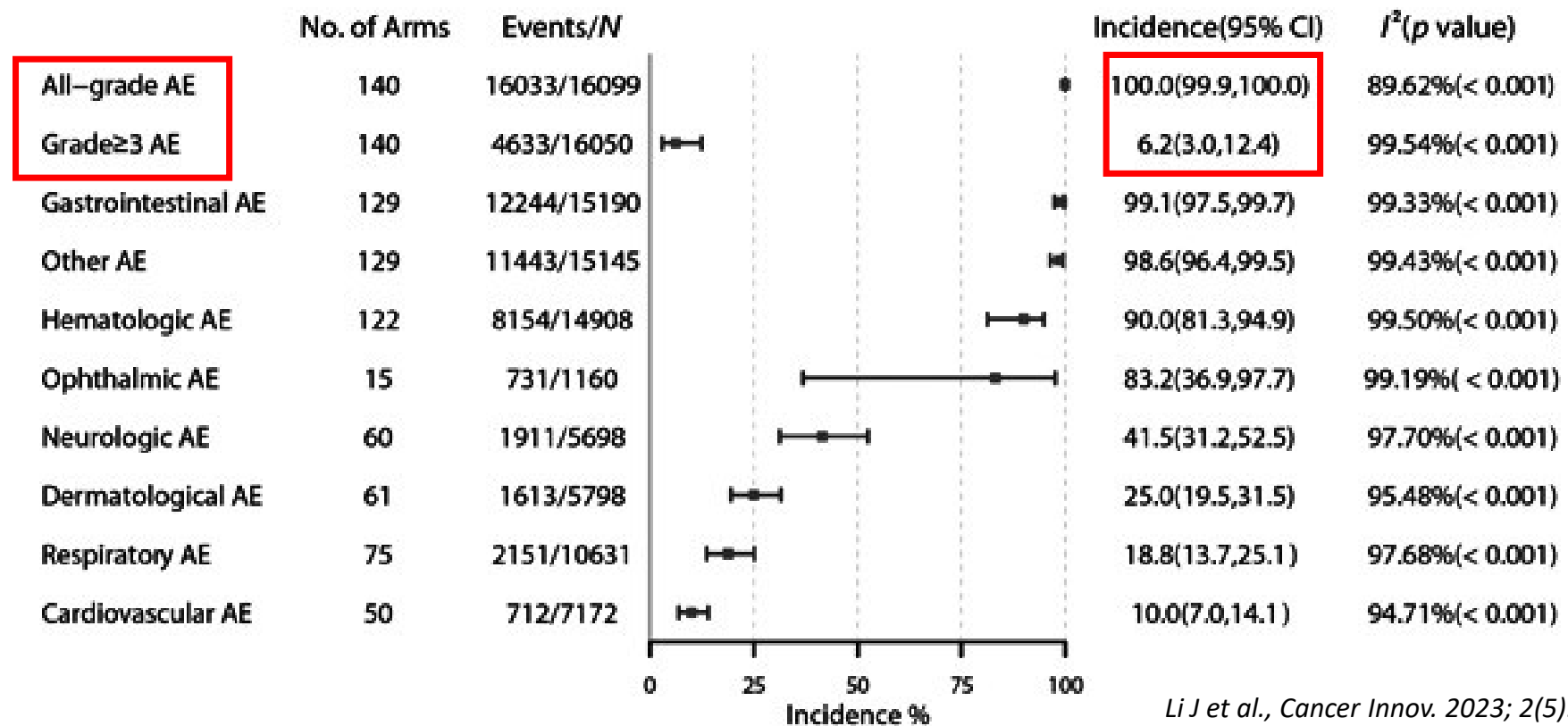
Wirkstoff	Handelsname / Status	Target	Indikation(en)	Firma
Moxetumumab pasudotox	Lumoxiti® Vom Markt genommen	CD22	Haarzellleukämie	AstraZeneca
Belantamab mafodotin	Blenrep® Vom Markt genommen Neuzulassung 2025 erwartet	BCMA	Multiples Myelom	GlaxoSmithKline
Disitamab vedotin (DV)	Aidixi® (China)	HER2	Magenkarzinom, Urothelkarzinom	Pfizer
Cetuximab sarotalocan (RM-1929)	Akalux® (Japan)	EGFR	Kopf-Hals-Tumore	Rakuten Medical
Patritumab deruxtecan (HER3-DXd)	In klinischen Studien	HER3	Mammakarzinom	Daiichi Sankyo
Ifinatamab deruxtecan (I-DXd)	In klinischen Studien	B7-H3	Lungenkarzinom	Daiichi Sankyo
Raludotatug deruxtecan = R-DXd (MK-5909)	In klinischen Studien	CDH6	Lungenkarzinom	MSD
Sacituzumab tirumotecan = SAC-TMT (MK-2870)	In klinischen Studien	TROP-2	Lungenkarzinom	MSD
Telisotuzumab vedotin (ABBV-399)	In klinischen Studien	c-MET	Lungenkarzinom	AbbVie

Antibody Drug Conjugates: Toxine

Toxin	Chemische Struktur	Wirkmechanismus
Ozo g amicin	Calicheamicin-Derivat	DNA-Doppelstrangbruch-Induktor
Tesirin (SG-3199)	Pyrrolobenzodiazepin (PBD)-Dimer	DNA-Crosslinking-Agent
Em t ansin (DM1)	Maytansin-Derivat	Mikrotubuli-Inhibitoren
Sorav t ansin (DM4)	Maytansin-Derivat	
Ved o tin (MMAE = Monomethylauristatin E)	Auristatin-Derivat	
Mafo o tin (MMAF = Monomethylauristatin F)	Auristatin-Derivat	
Derux t ecan	Camptothecin-Derivat (Exatecan-Derivat)	Topoisomerase-I-Inhibitoren
Govi t ecan (SN38)	Camptothecin-Derivat (aktiver Irinotecan-Metabolit)	

Antibody Drug Conjugates: Nebenwirkungen

Systematischer Review und Metaanalyse: 138 Studien, 15.473 Patient:innen, 14 ADCs

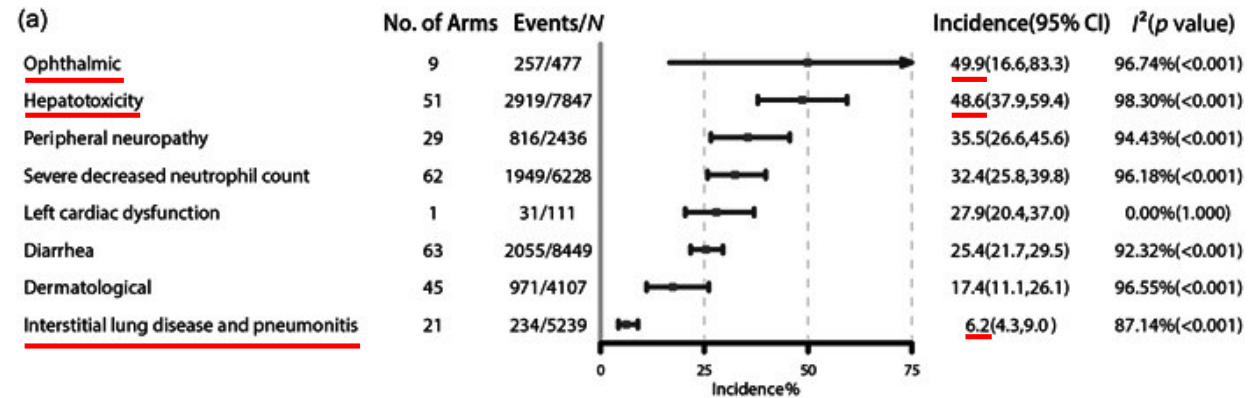


Li J et al., Cancer Innov. 2023; 2(5): 346-375

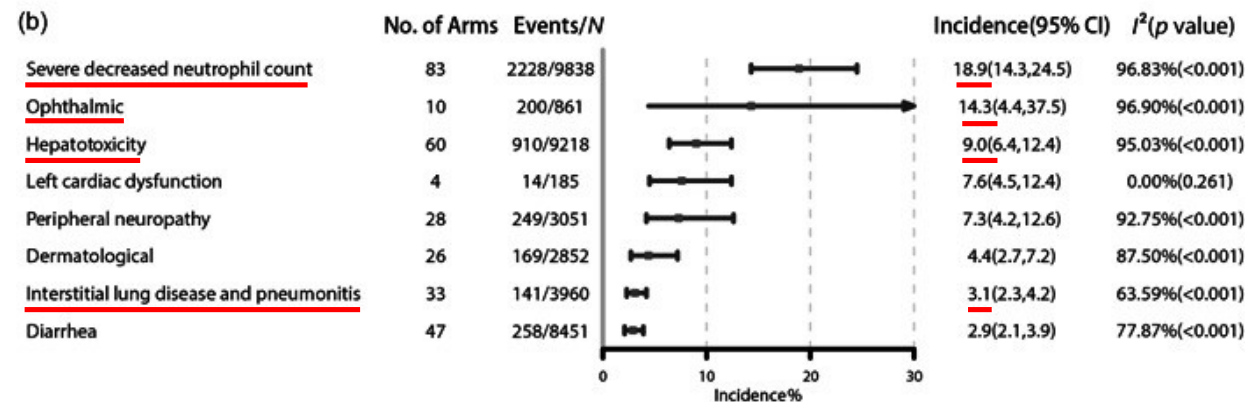
Antibody Drug Conjugates: Nebenwirkungen

Special interest
adverse events:

a) alle Grade



b) Grad ≥ 3



Li J et al., Cancer Innov. 2023; 2(5): 346-375

Antibody Drug Conjugates: Nebenwirkungen

Antibody Drug Conjugates: Aufbau, Wirkprinzip, Historie, Präparate

„Klassische“ Nebenwirkungen:

- Infusionsbedingte Reaktionen
- Hämatologische Toxizitäten
- Übelkeit und Erbrechen
- Orale Mucositis/Stomatitis
- Diarrhö

Und „weniger klassische“:

- Hautreaktionen
- Hepatotoxizität
- Pneumonitis, ILD
- Periphere Neuropathie
- Augentoxizität



Infusionsbedingte Reaktionen

Sehr häufig ($\geq 10\%$) oder häufig (1 – 10%)

Infusionsbedingte Reaktionen (**IRRs**) umfassen **Überempfindlichkeiten**, die von **milden Reaktionen** bis hin zu **Anaphylaxie** reichen.

Mögliche Symptome: Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Schüttelfrost, Schwindel, Hautrötung, Juckreiz, Brust- oder Rückenschmerzen, Anaphylaxie

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Infusion related reaction	Mild transient reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluids); prophylactic medications indicated for ≤ 24 hrs	Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by adverse reaction to the infusion of pharmacological or biological substances.					

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 27.11.2017

Infusionsbedingte Reaktionen: Prävention

Prämedikation (30 bis 60 min vor Applikation):

- Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg)
- Antihistaminikum: Diphenhydramin (25 – 50 mg) +/- Famotidin (20 mg)
- Kortikosteroid: z.B. Prednisolon (100 mg), Dexamethason (10 mg) o.ä.

z.T. engmaschige klinische Überwachung während der Infusion:

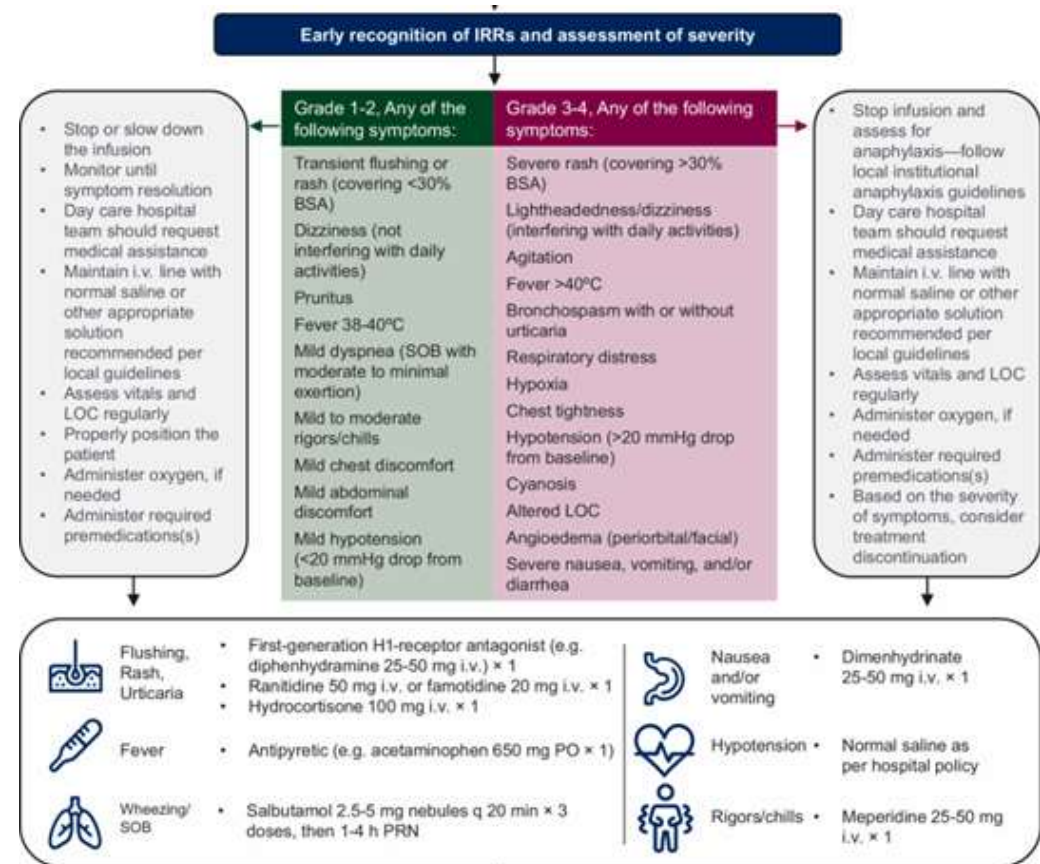
- Puls, Blutdruck, Körpertemperatur (GO, IO, SG)

z.T. Nachbeobachtung erforderlich:

- 30 min (SG) bis 60 min (IO, Dato-DXd) nach der Infusion

Infusionsbedingte Reaktionen: Therapie

- **Reduzierung der Infusionsrate um 50%** (Grad 1) oder Unterbrechung der Infusion (ab Grad 2)
- **Symptomatische Behandlung:** z.B. Anti-histaminika, NSAR, Narkotika, i.v.-Flüssigkeiten
- **Grad 1-2:** Nach Abklingen der Symptome Wiederaufnahme der Infusion mit einer langsameren Geschwindigkeit
- Bei nachfolgenden Infusionen: **Intensivierung der Prämedikation** (z.B. zusätzlich Dexamethason 8 mg 2x täglich am Tag vor der Verabreichung)



Barroso A et al., ESMO Open 2024; 9(3): 102922.

Hämatologische Toxizitäten

Sehr häufig ($\geq 10\%$) oder häufig (1 – 10%):

- **Anämie**
- **Thrombozytopenie** (v.a. **Trastuzumab emtansin**)
- **Neutropenie und Febrile Neutropenie** (sehr häufig: **GO, IO, PV**; häufig: **SG, T-DXd**)

Adverse reaction	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hb <LLN to 10.0 g/dL	Hb <10.0 g/dL to 8.0 g/dL	Hb <8.0 g/dL; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Neutropenia	Neutrophils <LLN to 1,500/mm ³	Neutrophils <1,500 to 1,000/mm ³	Neutrophils <1,000 to 500/mm ³	Neutrophils <500/mm ³	N/A
Thrombocytopenia	Platelets <LLN to 75,000/mm ³	<75,000 to 50,000/mm ³	<50,000 to 25,000/mm ³	<25,000/mm ³	N/A

LLN = Low Limit of Normal

Common Terminology Criteria fo Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 27.11.2017

Hämatologische Toxizitäten: Prävention

Regelmäßige Blutbildkontrollen!

Anämie: keine

Thrombozytopenie: keine

Neutropenie: Prophylaktische G-CSF-Gabe nur bei hohem Neutropenie-Risiko:

bei Brentuximab vedotin + AVD „empfohlen“

bei Polatuzumab vedotin „in Erwägung zu ziehen“

bei T-DXd?

bei Sacituzumab govitecan demnächst in FI empfohlen (cave Patient:innen mit homozygoter UGT1A1-Mutation)

Garcia JMP et al., J Clin Oncol. 2024; 42(16) Suppl.

Hämatologische Toxizitäten: Therapie

Therapiepausen, Dosisreduktionen je nach Schweregrad nach den Empfehlungen der jeweiligen Fachinformationen

Anämie: ESA nur wenn symptomatisch UND Chemotherapie-assoziiert
Bei Hb-Werten unter 10 g/dl kann eine ESA-Gabe erwogen werden.
Aufklärung Nutzen (potentielle Steigerung der Lebensqualität, Verminderung der Transfusionsfrequenz) - Risiken (thrombo-embolische Komplikationen, Bluthochdruck)

Thrombozytopenie: Thrombozytenkonzentrate nur wenn symptomatisch

Neutropenie: **Behandlung einer Febrilen Neutropenie**

S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Version 2.0, April 2025

Übelkeit und Erbrechen

Sehr häufig ($\geq 10\%$)! Akute und verzögerte Symptomatik

Emetogenes Risiko lt. MASCC/ESMO-Guideline:

- **Moderat:** Sacituzumab govitecan, Trastuzumab deruxtecan*
- **Niedrig:** Brentuximab vedotin, Datopotamab deruxtecan, Enfortumab vedotin, Gemtuzumab ozogamicin, Inotuzumab ozogamicin, Loncastuximab tesirin, Mirvetuximab soravtansin, Tisotumab vedotin, Trastuzumab emtansin
- **Minimal:** Polatuzumab vedotin

Cave: patientenindividuelle Risikofaktoren, Kombinationstherapien, zusätzliche Bestrahlung

** am oberen Ende der Kategorie, emetogenes Risiko ähnlich wie Carboplatin*

Übelkeit und Erbrechen: Prävention

ACUTE Nausea and Vomiting: SUMMARY

EMETIC RISK GROUP		ANTIEMETICS					
High Non-AC	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁	+	OLZ
High AC	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁	+	OLZ
Moderate Carboplatin $\geq$ AUC 5 Oxaliplatin women $\leq$ 50 years	5-HT ₃	+	DEX	+	NK ₁		
Moderate (other than above)*	5-HT ₃	+	DEX				
Low	5-HT ₃	OR	DEX	OR	DOP		
Minimal	No routine prophylaxis						

*The emetic potential of sacituzumab-govitecan and trastuzumab-deruxtecan appears to be at the high end of the moderate category, most closely resembling that of carboplatin. While prospective studies are needed it is suggested to prevent emesis as for carboplatin AUC $\geq$ 5.

5-HT ₃ = serotonin ₃ receptor antagonist	DEX = DEXAMETHASONE	NK ₁ = neurokinin ₁ receptor antagonist such as APREPITANT or FOSAPREPITANT or ROLAPITANT or oral or i.v. NEPA (combination of netupitant and palonosetron)	OLZ = OLANZAPINE	DOP = dopamine receptor antagonist
--	------------------------	---	---------------------	--

	Tag 1
Prednisolut Plv.f.Inj.lsg.	100mg
Mexalen Tbl.	500mg
Aprepitant Sandoz Hartkps.	125mg
Dibondrin Amp.	30mg
Zofran Amp.	8mg
Trodelvy Konz.z.Inf.ber.(plv)	10mg/kg

	Tag 1
Aprepitant Sandoz Hartkps.	125mg
Zofran Amp.	8mg
Dexabene Amp.	12mg
Dibondrin Amp.	30mg
Enhertu Konz.z.Inf.ber.(plv)	5,4mg/kg

Übelkeit und Erbrechen: Therapie

5.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei unzureichend kontrollierter Übelkeit und/oder Erbrechen trotz antiemetischer Prophylaxe während eines Therapiezyklus sollte: 1. <u>keine Dosiserhöhung des 5-HT₃-Rezeptorantagonisten /NK₁-Rezeptorantagonisten</u> über die empfohlene Tagesdosis hinaus erfolgen. 2. <u>keine zusätzliche Gabe eines Antiemetikums der gleichen Substanzklasse</u> erfolgen. 3. im Folgezyklus ein alternatives antiemetisches Schema angewandt werden.	
5.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Übelkeit und/oder Erbrechen trotz optimaler Antiemese sollte <u>Olanzapin</u> (1 x 5 mg p.o.) als Rescue-Antiemese Metoclopramid vorgezogen werden. (OFF-LABEL) Die sedierende Komponente ist zu beachten.	

Medikamente für Rescue-Antiemese
(nach Versagen der empfohlenen antiemetischen Prophylaxe):

Neuroleptika und andere Dopamin-Rezeptorantagonisten:

- **Olanzapin** (OFF-LABEL)
- Metoclopramid
- Haloperidol (OFF-LABEL)
- Levomepromazin (OFF-LABEL)

Benzodiazepine

- Lorazepam
- Alprazolam

H1-Blocker:

- Dimenhydrinat

Medizinische Cannabinoide

S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Version 2.0, April 2025

Orale Mucositis / Stomatitis

Sehr häufig ($\geq 10\%$) oder häufig (1 – 10%)

V.a. **Datopotamab-deruxtecan**

Ausnahmen:

EV, TV, Lonca-T, Bela-maf

MUCOSITIS GRADING SCALES

Grade Oral Mucositis	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Description per EPIC (drop down menu)	Mild erythema of mucosa	Patchy ulcerations or pseudomembranes, pain, edema, can still eat	Confluent ulcerations or pseudomembranes	Tissue necrosis, significant spontaneous bleeding, life threatening, unable to swallow
WHO Oral Toxicity Scale	Oral soreness, erythema	Oral erythema, ulcers <i>*Solid diet tolerated</i>	Ulcers with extensive erythema <i>*Liquid diet only</i>	Ulcers, mucositis to the extent that alimentation not possible <i>*Oral alimentation impossible</i>
CTCAE v5	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not required	Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life threatening consequences; urgent intervention indicated
				

Magee K et al., *Pediatr Blood Cancer*.2024; 71(6): e30966

Orale Mucositis / Stomatitis: Prävention

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	<u>Standardisierte Mundpflege zur Prophylaxe oraler Mukositis</u> soll in allen Altersgruppen und bei allen Krebsbehandlungsarten mit einem Risiko für orale Mukositis erfolgen. Diese besteht aus: 1. Pflege durch die Patientin bzw. den Patienten a. <u>Mundspülung (= regelmäßige Mundbefeuchtung)</u> b. Pflege der Zähne mit einer weichen Zahnbürste c. Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide und/oder Interdentalbürsten d. Vermeidung von Noxen (alkohol- oder zuckerhaltige Lösungen, Tabak, scharfe und heiße Speisen, säurehaltige Lebensmittel) e. fortlaufende Kontrolle auf Läsionen und Schmerzen 2. risikoadaptierte vorbeugende Maßnahmen durch den Zahnarzt 3. engmaschige klinische Kontrolle	

**Prophylaktische Mundspülung:
mit Wasser oder NaCl 0,9%**

Der Nutzen anderer Inhaltsstoffe
ist nicht belegt!

**Steroidhaltige Mundspülungen
bei Dato-DXd empfohlen:**

**z.B. Dexamethason 0,01% ige
Lösung (0,1 mg/ml):**

1 Amp Dexabene 4 ml (= 4 mg
Dexamethason) ad 40 ml
Glandomed, 4x tgl mit je 2-5-
10ml für ca. 1-2 Minuten spülen

S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Version 2.0, April 2025

Orale Mucositis / Stomatitis: Therapie

- Optimierung der prophylaktischen und unterstützenden Medikation
- **Fortführung oraler Mundpflegeprotokolle** begleitend zur Therapie, evtl. Erhöhung der Häufigkeit von Mundspülungen
- Ein spezieller Zusatz wird nicht empfohlen
- Sicherstellung einer **angemessenen Schmerzbehandlung** → Opioide

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei schmerzhafter Mukositis durch Chemotherapie sollen <u>Opioide</u> in der Therapie eingesetzt werden, wenn periphere Analgetika keine ausreichende Schmerzlinderung erreichen.	

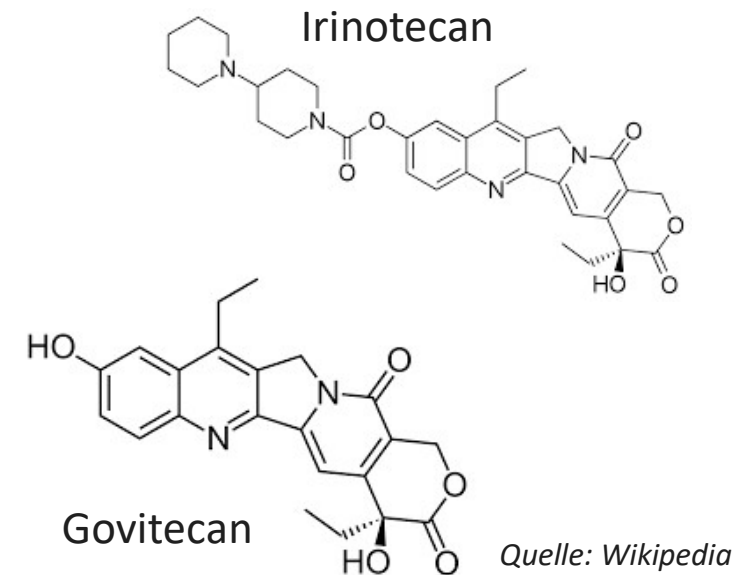
S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Version 2.0, April 2025

Diarrhoe

Sehr häufig ($\geq 10\%$)!

v.a. **Sacituzumab govitecan:**

- Govitecan = SN-38 = 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin
= aktiver Metabolit von Irinotecan, etwa 1.000-fach wirksamer als die Ausgangssubstanz
- Inzidenz von Diarrhoe in der Zulassungsstudie (ASCENT):
59% alle Grade, **10% Grad 3**



CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline; limiting instrumental ADL	Increase of ≥ 7 stools per day over baseline; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

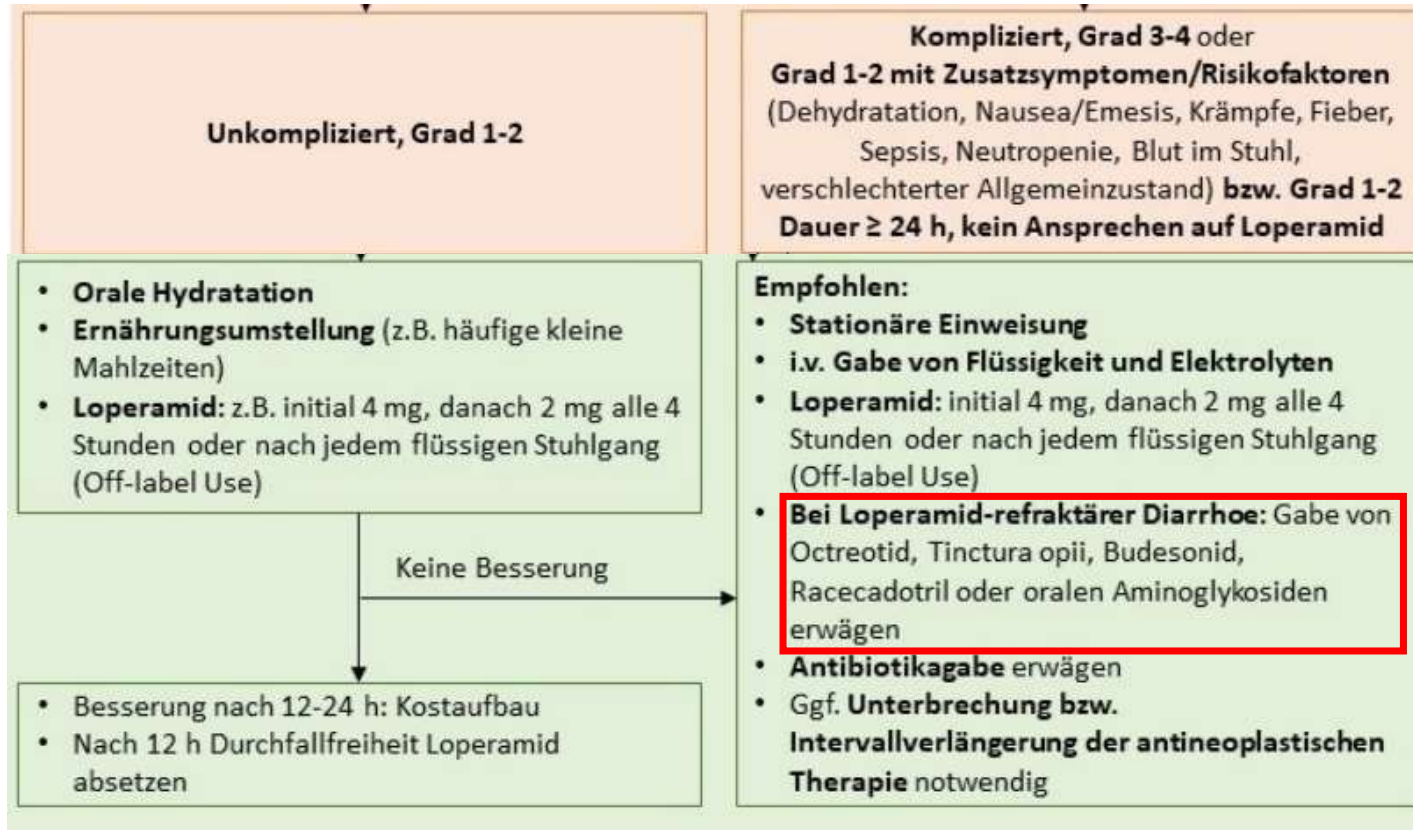
Common Terminology Criteria fo Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 27.11.2017

Diarrhoe: Prävention

6.4	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 1	Der Nutzen einer medikamentösen Prophylaxe als Standardvorgehen ist für kein Tumortherapieregime belegt.	
6.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Das Spektrum von Probiotika, Präbiotika und Synbiotika ist sehr breit. Zur Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe kann anhand der heterogenen Datenlage keine spezifische Empfehlung formuliert werden.	

Ausnahme **Sacituzumab govitecan**: **Prophylaktische Gabe von Loperamid** 2xtgl 2 mg oder 1xtgl 4 mg an d2,3,4 und d9,10,11 in den ersten beiden Zyklen → Empfehlung demnächst in der Fachinformation

Diarrhoe: Therapie



Sacituzumab govitecan:

Bei Auftreten eines **akuten cholinergen Syndroms** (= früh einsetzende Diarrhoe und andere Anzeichen/Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Myosis, erhöhter Speichelfluss):

Atropinsulfat 0,25 mg s.c.

S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Version 2.0, April 2025

Nebenwirkungen

Antibody Drug Conjugates: Aufbau, Wirkprinzip, Historie, Präparate

„Klassische“ Nebenwirkungen:

- Infusionsbedingte Reaktionen
- Hämatologische Toxizitäten
- Übelkeit und Erbrechen
- Orale Mucositis/Stomatitis
- Diarrhö

Und „weniger klassische“:

- Hautreaktionen
- Hepatotoxizität
- Pneumonitis, ILD
- Periphere Neuropathie
- Augentoxizität



Hautreaktionen

Sehr häufig ($\geq 10\%$): Hautausschlag, Pruritus, Erythem, trockene Haut, Alopezie

Unter **Trastuzumab emtansin** Nagelstörungen, Hand-Fuß-Syndrom

Unter **Enfortumab vedotin**, **Brentuximab vedotin** und **Tisotumab vedotin** auch **Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)** und **Toxisch Epidermale Nekrolyse (TEN)**

Ausnahmen: Inotuzumab ozogamicin, Belantamab mafodotin

Lacouture M E et al., Oncologist. 2022; 27(3): e223-e232

Hautreaktionen unter Enfortumab vedotin: Prävention

- **Routinemäßige Hautuntersuchung** bei jedem Zyklus
- Aufklärung/Instruktion der Patient:innen
- Prophylaktische Anwendung von **Hautschutzcreme** (z.B. zinkhaltig), insbesondere an Intertrigo-Prädilektionsstellen (Achselhöhlen, Leistengegend)
- **UV-Schutz** mit Sonnencreme für lichtexponierte Bereiche



Hautreaktionen unter Enfortumab vedotin: Therapie

Management of dermatologic event by severity

Grade 1

Supportive care as clinically indicated
(eg., topical corticosteroids/antibiotics^{a,b} and antihistamines)²⁴

Grade 2

- Supportive care as clinically indicated (eg., topical corticosteroids/antibiotics and antihistamines)^{a,b}
- Consider anti-infectives for the treatment of suspected or confirmed concurrent infections^a

Grade 3

- Interrupt enfortumab vedotin until grade ≤ 1 , then resume treatment at the same dose level or consider dose reduction by one dose level²⁴
- Oral corticosteroids (eg., prednisone 0.5 mg/kg/day or equivalent for 14 days)^a
- Consider dermatologic consultation^a

Recommended dose reduction schedule²⁴

	Dose level
Starting dose	1.25 mg/kg up to 125 mg
First dose reduction	1.0 mg/kg up to 100 mg
Second dose reduction	0.75 mg/kg up to 75 mg
Third dose reduction	0.5 mg/kg up to 50 mg

Lacouture M E et al., *Oncologist*. 2022; 27(3): e223-e232

Hepatotoxizität

Sehr häufig ($\geq 10\%$) oder häufig (1 – 10%)

Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT = GPT), Aspartat-Aminotransferase (AST = GOT), Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin

Unter **Trastuzumab emtansin** noduläre regenerative Hyperplasie (NRH) der Leber, nicht zirrhotische portale Hypertension

Unter **Gemtuzumab ozogamicin**, **Inotuzumab ozogamicin**, **Trastuzumab emtansin** auch **Venookklusive Lebererkrankung (VOD) und Leberversagen**

Hepatotoxizität: Prävention

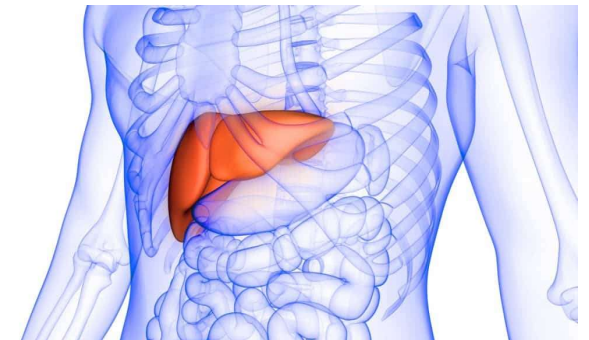
- **Überwachung der Leberfunktionsparameter** (ALT, AST, Gesamtbilirubin, AP) vor jeder ADC-Verabreichung

CTCAE Classification	Total bilirubin	ALT/AST	ALP
Grade 1	>ULN: 1.5 x ULN > 1.0–1.5 x baseline if baseline was abnormal	>ULN: 3.0 x ULN 1.5–3.0 x baseline if baseline was abnormal	>ULN: 2.5 x ULN 2.0–2.5 x baseline if baseline was abnormal
Grade 2	1.5–3.0 x ULN 1.5–3.0 x baseline if baseline was abnormal	3.0–5.0 x ULN 3.0–5.0 x baseline if baseline was abnormal	2.5–5.0 x ULN 2.5–5.0 x baseline if baseline was abnormal
Grade 3	>3.0–10.0 x ULN >3.0–10.0 x baseline if baseline was abnormal	>5.0–20.0 x ULN 5.0–20.0 x baseline if baseline was abnormal	>5.0–20.0 x ULN 5.0–20.0 x baseline if baseline was abnormal
Grade 4	>10.0 x ULN >10.0 x baseline if baseline was abnormal	>20.0 x ULN >20.0 x baseline if baseline was abnormal	>20.0 x ULN >20.0 x baseline if baseline was abnormal

Common Terminology Criteria fo Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 27.11.2017

Hepatotoxizität: Therapie

- Ausschluß anderer Ursachen einer Leberschädigung
- **Bei Grad 2-3: Therapieunterbrechung**, bis sich die Transaminasen wieder auf Grad ≤ 1 erholt haben
- **Dosisreduktion**
- Bei schwerwiegenden Formen einer drug-induced liver injury (DILI): Einholen eines hepatologischen Konsils
- **Therapie der Venookklusiven Lebererkrankung (VOD) / des Sinusoidalen Obstruktionssyndroms (SOS):**
Gerinnungshemmer, Defibrotid



Pneumonitis, ILD

Sehr häufig ($\geq 10\%$) oder häufig (1 – 10%): Trastuzumab deruxtecan, Mirvetuximab soravtansin, Datopotamab deruxtecan, Polatuzumab vedotin

Gelegentlich (0,1 – 1%): Trastuzumab emtansin

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) ist ein Sammelbegriff für diffuse Lungenerkrankungen

Hauptsymptome: Unspezifischer Husten, Fieber und Atemnot (Dyspnoe)

Potentiell lebensbedrohlich!

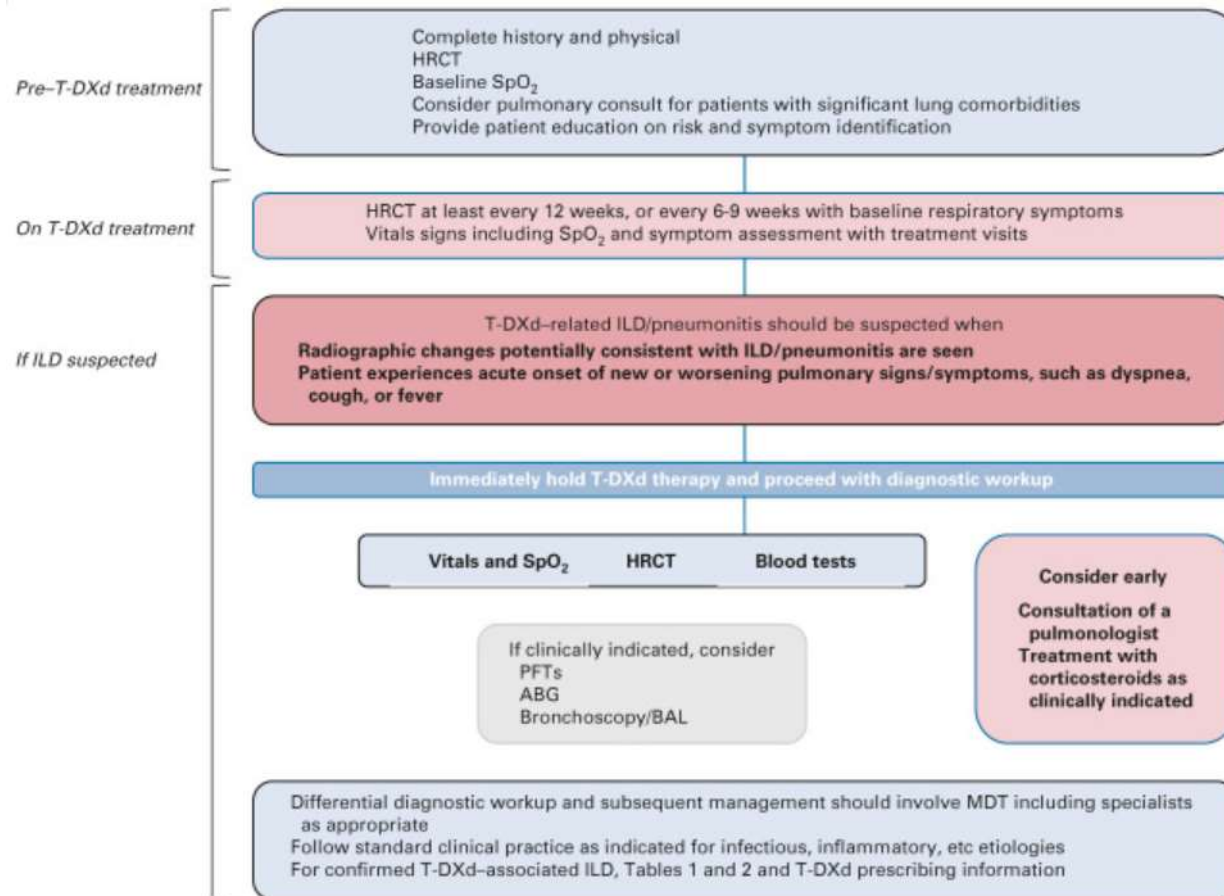
Pneumonitis, ILD: Prävention

- **Aufklärung der Patient:innen** sowie von Pflegepersonal und Behandler:innen
 - Regelmäßige Kontrollen, SpO₂-Messung und aktives klinisches Assessment unter Therapie
 - Regelmäßige CT-Untersuchungen, zumindest alle 12 Wochen im ersten Jahr
- **Früherkennung ist entscheidend!**



Swain S M et al., *Cancer Treat Rev.* 2022; 106:102378.

Pneumonitis, ILD: Therapie



The five „S“ rules:

1. Screen
2. Scan
3. Synergy
4. Suspend Treatment
5. Steroids

Tarantino P et al., JCO Oncol Pract. 2023; 19(8): 526-527
Rugo H S et al., JCO Oncol Pract. 2023; 19(8): 536-546

Periphere Neuropathie

Sehr häufig ($\geq 10\%$) oder häufig (1 – 10%): Brentuximab vedotin, Polatuzumab vedotin, Enfortumab vedotin, Tisotumab vedotin, Mirvetuximab soravtansin, Trastuzumab emtansin

Cave individuelle Risikofaktoren: Diabetes mellitus, nutritiv toxische Substanzen (v.a. Alkohol), Niereninsuffizienz, Hypothyreose, Kollagenosen/Vaskulitiden, Vitaminmangel (v.a. B1, B6, B12)

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Peripheral motor neuropathy	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by damage or dysfunction of the peripheral motor nerves. Navigational Note: Also consider Nervous system disorders: Peripheral sensory neuropathy					
Peripheral sensory neuropathy	Asymptomatic	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	-
Definition: A disorder characterized by damage or dysfunction of the peripheral sensory nerve Navigational Note: -					

Neuropathische Schmerzen: 1 Stufe dazu!

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 27.11.2017

Periphere Neuropathie: Prävention

9.20	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 1	Es besteht keine wirksame medikamentöse Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie.	

Somit haben Prävention und Früherkennung der chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) höchste Priorität!

- **Frühzeitig erkennen:** Patient:innen nach Symptomen fragen!
- **Frühzeitig reagieren:** Dosis reduzieren, Abstände der Therapien verlängern

S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Version 2.0, April 2025

Periphere Neuropathie: Therapie

- **Calciumkanal-Agonisten:** Gabapentin 3x300-3x1.200mg tgl., **Pregabalin** 2x75–2x300mg tgl.
- **Antidepressiva:** **Duloxetin**, Venlafaxin, Amitriptylin
- **Opioid-Analgetika:** Tramadol, Oxycodon, Fentanyl, Buprenorphin transdermal
- **Andere:** Carbamazepin, Ketamin?
- **Topische Maßnahmen:** Capsaicin (8%iges Pflaster), Lidocain (5%iges Pflaster), Menthol
- **Nicht-pharmakologische Maßnahmen:** Bewegungstherapie zur Verbesserung der Funktionalität, Physiotherapie, Massage, Kreislauftraining, **Hochtontherapie**

S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Version 2.01 September 2024

Konsultationsfassung!

Augentoxizität

Sehr häufig ($\geq 10\%$) oder häufig (1 – 10%): **Belantamab mafodotin, Datopotamab deruxtecan, Mirvetuximab soravtansin, Tisotumab vedotin**, Trastuzumab emtansin

Keratopathie, Keratitis, verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenschmerzen, Konjunktivitis, trockenes Auge



Reprinted from Shi C, et al. *J Vis.* 2020;20(8):29. Copyright © 2020 The Authors.



BCVA = Best Corrected Visual Acuity
= bestkorrigierte Sehschärfe

Hungria V et al., ASH 2024, #772

Farooq AV et al., Ophthalmol Ther 2020

Augentoxizität: Prävention

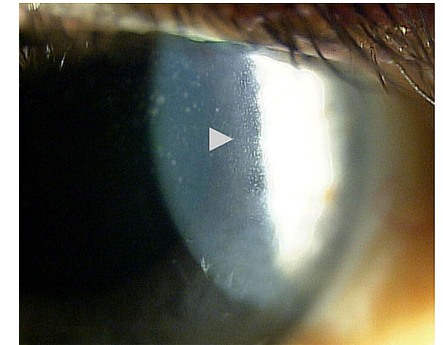
- **Regelmäßige augenärztliche Untersuchung** einschließlich der Bestimmung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung (bei Therapiebeginn, nach klinischem Bedarf und am Ende der Behandlung)
- **Befeuchtende, konservierungsmittelfreie Augentropfen** mehrmals täglich während der gesamten Behandlungsdauer
- **Tisotumab vedotin:**
 - zusätzlich **konservierungsmittelfreie kortikosteroidhaltige Augentropfen** (z.B. Dexamethason 0,1%) 3xtgl von d-1 bis d3
 - zusätzlich **konservierungsmittelfreie vasokonstriktorische Augentropfen** (z.B. Brimonidintartrat 0,2%) 3 Tropfen pro Auge unmittelbar vor jeder Infusion
 - zusätzlich **kühlende Augenpads** nach Verabreichung der Augentropfen vor, während + bis 30 min nach der Infusion
- Vermeidung von Kontaktlinsen
- Lichtschutz: Sonnenbrillen mit UV-Schutz



<https://www.br.de>

Augentoxizität: Therapie

- Augenärztliche Untersuchung
- **Mirvetuximab soravtansin:**
 - **Steroidhaltige Augentropfen** zur Sekundärprophylaxe bei Keratopathie $\geq$ Grad 2 am Tag der Infusion + 1 Woche danach
- Rechtzeitige Therapieunterbrechung bei Keratopathie Grad 2 oder höher
- Dosisreduktion
- **Therapieintervall-Verlängerung**
- **Therapieabbruch:** Bei anhaltender oder schwerer Augentoxizität kann ein endgültiger Stopp der Behandlung erforderlich sein



Farooq AV et al., Ophthalmol Ther 2020

The End

