

AMBULANTES THERAPIEMANAGEMENT MIT CDK4/6-INHIBITOREN BEIM FRÜHEN MAMMAKARZINOM: WIE MEISTERN WIR DEN STEIGENDEN ZEITAUFWAND?

Prof. Dr. med. Nicolai Maass

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Priv.-Doz. Dr. med. Mohamed Elessawy

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

VNR: 2760909015221910018 | Gültigkeit: 13.04.2026 – 13.04.2027

1 EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist mit rund 74.500 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Statistisch erkrankt etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens daran. Trotz der hohen Inzidenz ist das Mammakarzinom weltweit jedoch nur die fünfthäufigste tumorbedingte Todesursache, was in Deutschland etwa 18.500 Todesfällen pro Jahr entspricht. Dank einer frühzeitigen Diagnose und zunehmend individuell abgestimmter Therapien liegt die relative 10-Jahres-Überlebensrate mittlerweile bei 83 %. Mehr als 90 % der Fälle werden heute im Frühstadium (M0) diagnostiziert [RKI 2024].

Die Behandlung des frühen Mammakarzinoms umfasst die lokoregionäre Therapie, einschließlich chirurgischer Eingriffe und Strahlentherapie, sowie die Systemtherapie, zu der Chemotherapie, endokrine Therapie (ET) und zielgerichtete Therapien gehören [AGO 2025, Harbeck et al. 2019, Waks und Winer 2019]. Die Wahl der geeigneten Therapie richtet sich nach der Art des Tumors, insbesondere dem Hormonrezeptor-(HR-)Status, dem Status des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) sowie dem individuellen Rezidivrisiko. Das HR-positive (HR+), HER2-negative Mammakarzinom stellt dabei die häufigste Tumorform dar. Frauen mit einem HR+-Tumor

können von einer ET profitieren, die meist über fünf bis zehn Jahre durchgeführt wird, oft in Kombination mit weiteren Wirkstoffen [Thomssen et al. 2021]. Ein bedeutender Fortschritt in der Behandlung des metastasierten HR+/HER2-negativen Mammakarzinoms wurde durch die Einführung der Cyclin-abhängigen Kinase-4/6-Inhibitoren (CDK4/6-Inhibitoren) erzielt, die immer in Kombination mit einer ET eingesetzt werden. Zu den CDK4/6-Inhibitoren gehören Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib. Abemaciclib und Ribociclib sind in Deutschland nun auch zur adjuvanten Therapie zugelassen und werden zunehmend bei Patient*innen mit hohem Risiko eingesetzt. Neben ihrer hohen Wirksamkeit und dem Potenzial zur Risikoreduktion bieten sie den Vorteil einer gut verträglichen oralen Darreichungsform, die eine ambulante Anwendung ermöglicht [Fachinformation Abemaciclib, Fachinformation Ribociclib]. Dies stellt jedoch neue Anforderungen an das Therapiemanagement und die ambulante Versorgung, um eine optimale Behandlungssicherheit und -adhärenz zu gewährleisten. Insbesondere das Nebenwirkungsmanagement der CDK4/6-Inhibitoren gewinnt durch den adjuvanten Einsatz auch zunehmend in den niedergelassenen Praxen an Bedeutung.

2 HERAUSFORDERUNGEN BEI DER AMBULANTEN NACHSORGE DES FRÜHEN MAMMAKARZINOMS

In einer aktuellen Umfrage wurden 221 Gynäkolog*innen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zu ihren Erfahrungen mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) in der Behandlung des Mammakarzinoms befragt [Riedel et al. 2025]. Die Ergebnisse zeigen, dass viele Ärzt*innen sich im Umgang mit immunbedingten Nebenwirkungen unsicher fühlen. Darüber hinaus erfordert die ICI-Therapie einen erheblichen Betreuungsaufwand für die behandelnden Ärzt*innen, der verschiedene Aspekte umfasst: die Aufklärung der Patient*innen, regelmäßige Diagnostik, Verlaufskontrollen sowie Maßnahmen zur Sicherstellung der Therapietreue (Adhärenz). Zu den engmaschig und regelmäßig durchgeführten diagnostischen Kontrollen gehörten unter anderem Kreatinin (88,3 %), Transaminasen (86,4 %), *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH) (82,2 %), ein Differenzialblutbild (80,8 %), Elektrolyte (74,8 %) und Bilirubin (63,1 %) [Riedel et al. 2025].

Ähnlich verhält es sich bei der adjuvanten Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren [Fachinformation Abemaciclib, Fachinformation Ribociclib]. Im Rahmen der Veranstaltungen „Hart am Wind – Kontroversen in der Frauenheilkunde“ und „7. Kieler Tag der Gynäkologie“ des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) wurde eine Erhebung unter teilnehmenden Gynäkolog*innen durchgeführt, um u. a. die aktuelle Situation und den Einsatz von Therapien mit CDK4/6-Inhibitoren

in der ambulanten gynäkologischen Onkologie zu beurteilen. Dafür wurden zwei separate Umfragen mit teilweise überlappenden Teilnehmer*innen durchgeführt. Die kombinierte Analyse beider Umfragen (N = 88) zeigte, dass viele der Befragten ihren eigenen Kenntnisstand als eher gering einschätzten, während ihre Erfahrung im Umgang mit den neuen Therapien noch geringer war. Ein großer Teil gab jedoch an, sich den Einsatz dieser neuen Medikamente in der Praxis eher zuzutrauen. Der Hauptgrund gegen den Einsatz war eine unzureichende Erfahrung mit den Wirkstoffen gefolgt von personellen und wirtschaftlichen Gründen und der Annahme, dass eine externe Betreuung ausreichend ist. Als gewünschte unterstützende Angebote wurden insbesondere Informationsmaterialien wie Aufklärungsmaterial und Hilfestellungen zum Nebenwirkungsmanagement genannt.

Daher soll diese zertifizierte Fortbildung als praktischer Leitfaden für die ambulante Betreuung der CDK4/6-Inhibitor-Therapie dienen. Nach einem kurzen Überblick über die aktuelle Therapielandschaft der ET beim frühen Mammakarzinom fokussiert sich die Fortbildung auf den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren inklusive Empfehlungen und praxisorientierten Lösungen für das Nebenwirkungsmanagement, um die ambulante Versorgung insbesondere im niedergelassenen Bereich zu optimieren.

3 ENDOKRINE UND ENDOKRINBASIERTE THERAPIE DES FRÜHEN MAMMAKARZINOMS

Die Optionen für eine ET oder endokrinbasierte Therapie des frühen Mammakarzinoms umfassen verschiedene Wirkstoffklassen, die gezielt auf den Östrogen-Rezeptor (ER) und andere Mechanismen der Zellteilung einwirken.

- **Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)**

SERM wirken als Partialagonisten am ER. Ihre Wirkung entfaltet sich zellspezifisch entweder agonistisch oder antagonistisch. Am Brustgewebe hemmt **Tamoxifen** die Bindung von Östrogen an zytoplasmatische HR und führt so zu einer Abnahme der Zellteilung, während es je nach Menopausenstatus in anderen Geweben wie den Knochen einen schützenden Effekt gegen Osteoporose bieten kann [Ali et al. 2016, Goldstein 2022].

- **Aromataseinhibitoren (AI)**

AI blockieren das Enzym Aromatase, welches die Umwandlung von Androstendion und Testosteron zu Östrogenen katalysiert. Dadurch wird die Östrogensynthese im peripheren Gewebe gehemmt, was vor allem bei postmenopausalen Patientinnen von Bedeutung ist [Peters und Tadi 2023]. Man unterscheidet zwischen nicht steroidal AI (NSAI) wie **Letrozol** bzw. **Anastrozol** und steroidal AI wie **Exemestan** [Geisler 2011].

- **Gonadotropin-Releasing-Hormone-Agonist (GnRHa)**

GnRHa wie **Goserelin** und **Leuprorelin** unterdrücken die Ovarialfunktion und senken somit die Östrogen- und Progesteronspiegel im Körper [McCann et al. 2024]. Der damit einhergehende Östrogenmangel erhöht das Risiko für einen beschleunigten Knochenabbau signifikant. Daher sollte bei Patientinnen unter GnRHa-Therapie frühzeitig eine osteoprotektive Begleittherapie – beispielsweise mit Aminobisphosphonaten wie Zoledronsäure oder Denosumab – in Erwägung gezogen werden [AGO 2025].

- **Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase-(PARP-)Inhibitoren**

PARP-Inhibitoren wie **Olaparib** blockieren das PARP-Enzym, das DNA-Einzelstrangbrüche repariert. Bei Tumorzellen mit Mutationen im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen führt dies zu einer unzureichenden Reparatur von DNA-Schäden und fördert die Apoptose der Krebszellen [Dilmac und Ozpolat 2023].

- **CDK4/6-Inhibitoren**

CDK4/6-Inhibitoren blockieren die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6, die für den Übergang von der G1- in die S-Phase des Zellzyklus verantwortlich sind. Dies stoppt das Tumorwachstum und wird häufig in Kombination mit einer ET eingesetzt, insbesondere bei Tumoren mit endokriner Resistenz [Wang et al. 2024].

Die aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) von 2025 empfehlen, die adjuvante ET in zwei Phasen zu unterteilen: die initiale Therapie und die erweiterte adjuvante Therapie [AGO 2025]. Die Standard-Therapiedauer der initialen Therapie beträgt in der Regel fünf Jahre. Die erweiterte Therapiephase wird in Abhängigkeit vom individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnis festgelegt und kann sich insgesamt über einen Zeitraum von weiteren fünf Jahren erstrecken – in Einzelfällen auch darüber hinaus. Die Dauer, Wahl und Sequenz von AI oder Tamoxifen sowie eine Kombination mit GnRHa hängen vom Menopausenstatus, von der Verträglichkeit der Behandlung sowie dem Rückfallrisiko ab. Insbesondere bei erhöhtem Rezidivrisiko sollte mit einer AI-Therapie begonnen werden. Abhängig von den individuellen Patient*innencharakteristika kann die ET mit Abemaciclib für zwei Jahre, mit Ribociclib für drei Jahre oder mit Olaparib für ein Jahr kombiniert werden [AGO 2025].

AI vs. Tamoxifen

In verschiedenen Studien wurde der Einfluss von AI ± ovarieller Funktionssuppression (OFS) im Vergleich zu Tamoxifen ± OFS auf das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) und das Rezidivrisiko bei Patientinnen mit HR+/HER2-negativem frühem Mammakarzinom untersucht. In einer Metaanalyse wurden mehrere Studien (SOFT, HOBEO, BIG 1-98, N-SAS BC03, NCT01352091) zusammengefasst und ausgewertet [Janni et al. 2025]. Die Ergebnisse zeigten, dass das relative Risiko (RR) für ein Rezidiv oder den Tod unter AI ± OFS um 32 % niedriger war als unter Tamoxifen ± OFS, wenn sowohl prä- als auch postmenopausale Patientinnen betrachtet wurden. Bei prämenopausalen Patientinnen lag die RR-Reduktion sogar bei 35 % [Janni et al. 2025]. In einer weiteren Studie wurden Versorgungsdaten aus den USA von 2.507 Patientinnen analysiert. Auch hier zeigte sich ein Vorteil für AI ± OFS: Das Risiko für ein iDFS-Ereignis war gegenüber Tamoxifen ± OFS um 17 % reduziert (*Hazard Ratio* 0,83; 95%-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,69 – 0,98). Zudem war das Mortalitätsrisiko in Patientinnen

unter AI ± OFS um 12 % niedriger als unter Tamoxifen ± OFS (*Hazard Ratio* 0,88; 95%-KI 0,69 – 1,13), wobei dieser Unterschied nicht signifikant war [Graff et al. 2023]. Eine weitere Metaanalyse mit Daten aus vier randomisierten Studien (ABCSG XII, SOFT, TEXT und HOBEO) untersuchte gezielt den Nutzen von AI + OFS im Vergleich zu Tamoxifen + OFS bei 7.030 prämenopausalen Frauen mit frühem ER+-Brustkrebs mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von acht Jahren. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos bei Frauen unter AI-Therapie (*Rate Ratio* 0,79; 95%-KI 0,69 – 0,90; $p = 0,0005$). Besonders in den ersten fünf Jahren war der Vorteil deutlich, mit einer absoluten Reduktion des 5-Jahres-Rezidivrisikos um 3,2 %. Auch das Risiko für Fernrezidive war reduziert (*Rate Ratio* 0,83; 95%-KI 0,71 – 0,97; $p = 0,018$). Allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Brustkrebssterblichkeit oder der Gesamtmortalität. Zudem wurden mehr Knochenbrüche unter AI beobachtet als unter Tamoxifen (6,4 vs. 5,1 %; *Rate Ratio* 1,27; $p = 0,017$) [Bradley et al. 2022].

4 CDK4/6-INHIBITOREN

Die **CDK4/6-Inhibitoren** haben sich bereits seit längerem als effektive Therapieoption beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom etabliert und sind nun auch zunehmend Teil der adjuvanten Behandlung des frühen HR+/HER2-negativen Mammakarzinoms [AGO 2025]. Ihr Einsatz stellt einen vielversprechenden Fortschritt im frühen Stadium dar, insbesondere bei Patient*innen mit hohem Rezidivrisiko. In den fortgeschrittenen Stadien sind die drei CDK4/6-Inhibitoren **Abemaciclib**, **Palbociclib** und **Ribociclib**¹ zugelassen, wobei Palbociclib im Gegensatz zu Abemaciclib und Ribociclib in diesem Kontext auch für Männer zugelassen ist. Beim frühen Mammakarzinom sind basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien nur Abemaciclib und Ribociclib unter bestimmten Bedingungen für Frauen und Männer mit hohem Rückfallrisiko zugelassen (siehe Kapitelende) [Fachinformation Abemaciclib, Fachinformation Palbociclib, Fachinformation Ribociclib].

Die **monarchE-Studie** verglich eine zweijährige Kombinationstherapie aus Abemaciclib und einem AI oder Tamoxifen mit einer endokrinen Monotherapie bei prä- oder postmenopausalen Frauen sowie Männern mit frühem HR+/HER2-negativem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko (siehe Textbox **Einschlusskriterien**). In Kohorte 2, die nicht von der Zulassung erfasst ist, konnten auch Patient*innen mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten und einem Ki-67 ≥ 20 % als zusätzlichem Risikofaktor eingeschlossen werden. Die Kombinationstherapie senkte die relative Rezidivrate um 26,6 % und verbesserte das iDFS nach einem medianen Follow-up von 76 Monaten (6,3 Jahre) auf 77,4 % (vs. 70,9 % bei endokriner Monotherapie; Differenz 6,5 %; *Hazard Ratio* 0,734; 95%-KI 0,657 – 0,820). Zudem reduzierte sie das Risiko für Fernmetastasen (DRFS) um 25,4 %. Das Gesamtüberleben verbesserte sich durch die Kombinationstherapie statistisch signifikant von 85,0 % im Mono-ET-Arm vs. 86,8 % (Differenz

¹ In alphabetischer Reihenfolge genannt.

1,8 %) im Kombinationsarm, was einer relativen Risikoreduktion von 15,8 % entspricht (*Hazard Ratio* 0,842; 95%-KI 0,772 – 0,981) [Johnston et al. 2025]. Der Nutzen von Abemaciclib hielt auch über den zweijährigen Behandlungszeitraum an [Johnston et al. 2022], was auch als *Carry-Over-Effekt* bezeichnet wird. Er beschreibt eine anhaltende therapeutische Wirkung, die auch nach Beendigung der ursprünglichen Behandlung fortbesteht. Das Sicherheitsprofil zeigte unter Abemaciclib + ET eine höhere Rate an unerwünschten Ereignissen (UE) des Grades 3 oder höher (45,9 %) im Vergleich zur endokrinen Monotherapie (12,9 %) – darunter Neutropenie, Leukopenie und Diarrhö. 18,5 % der Patient*innen brachen die Behandlung aufgrund von UE ab. Das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) war unter der Kombinationstherapie gegenüber der ET-Monotherapie erhöht (2,5 % vs. 0,7 %) [Johnston et al. 2023]. Zum Zeitpunkt der neuesten Analyse hatten alle Patient*innen ihre Behandlung bereits vier Jahre lang abgeschlossen und es wurden keine neuen Sicherheitssignale berichtet [Johnston et al. 2025].

In der **PALLAS-** und der **PENELOPE-B-Studie** zeigte Palbociclib in Kombination mit ET keinen signifikanten Nutzen im iDFS im Vergleich zu endokriner Monotherapie bzw. ET + Placebo, weshalb es derzeit nicht für die Behandlung des frühen Mammakarzinoms zugelassen ist [Loibl et al. 2021, Mayer et al. 2021].

In der **NATALEE-Studie** wurde die Wirksamkeit von Ribociclib in Kombination mit einem NSAI bei Patient*innen mit frühem HR+/HER2-negativem Brustkrebs und erhöhtem Rezidivrisiko untersucht (siehe Textbox **Einschlusskriterien**). Die Ergebnisse zeigten nach fünf Jahren eine signifikante Verbesserung des iDFS von 81,0 auf 85,5 % (Differenz 4,5 %; *Hazard Ratio* 0,716; 95%-KI 0,618 – 0,829). Auch im DRFS wurde eine konsistente Verbesserung von 4,0 % unter Ribociclib (88,4 %) vs. endokrine Monotherapie (84,4 %) dokumentiert (*Hazard Ratio* 0,699; 95%-KI 0,594 – 0,824).

Daten zum Gesamtüberleben (OS) zeigen einen positiven Trend im Ribociclib-Arm, sind aber noch unreif (*Hazard Ratio* 0,800; 95%-KI 0,637 – 1,003) [Crown et al. 2025]. Nach Abschluss der Ribociclib-Therapie im Median seit zwei Jahren zeigte sich auch bei Ribociclib ein konsistenter Vorteil für die Kombinationstherapie, im Sinne eines *Carry-Over-Effekts* [Crown et al. 2025]. Das Sicherheitsprofil von Ribociclib in Kombination mit einem NSAI entsprach früheren Beobachtungen aus der Behandlung fortgeschrittener Stadien. Die Rate an Nebenwirkungen war unter der Kombinationstherapie höher als unter alleiniger NSAI-Therapie [Fasching et al. 2024], insgesamt traten jedoch weniger dosisabhängige schwere Nebenwirkungen wie Neutropenie und QTc-Zeit-Verlängerung auf als in den pivotalen Studien mit 600 mg Ribociclib. 20,0 % der Patient*innen unter der Kombinationstherapie brachen aufgrund von UE die Behandlung ab. Zu den häufigsten UE (≥ Grad 3) zählten Neutropenie, leberassoziierte UE sowie ein verlängertes QT-Intervall [Fasching et al. 2024]. In einer früheren Analyse mit einem medianen Follow-up von 33,3 Monaten zeigte das Sicherheitsprofil eine höhere Rate an mindestens einem behandlungsbedingten UE ≥ Grad 3 unter Ribociclib + NSAI (63,6 %) im Vergleich zur NSAI-Monotherapie (19,2 %) [Hortobagyi et al. 2025].

Die monarchE- und die NATALEE-Studie unterscheiden sich sowohl im Studiendesign als auch in der Studienpopulation (siehe Textbox **Einschlusskriterien**). Während die monarchE-Studie vor allem Patient*innen mit mindestens vier positiven axillären Lymphknoten und – bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren – solche mit ein bis drei positiven Lymphknoten einbezog, schloss die NATALEE-Studie ein breiteres Spektrum an Risikokonstellationen ein, darunter alle nodal-positiven Patientinnen sowie nodal-negative Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren. Daher sind die Substanzen in unterschiedlichen klinischen Situationen zugelassen (siehe Textbox **Zulassung**).

Einschlusskriterien – monarchE und NATALEE [Slamon et al. 2023]

Die Studiendesigns von monarchE und NATALEE sowie die untersuchten Patient*innengruppen weisen deutliche Unterschiede auf.

Zu den Einschlusskriterien der monarchE-Studie zählten:

- ≥ vier positive axilläre Lymphknoten (N2 oder N3) oder
- ein bis drei positive Lymphknoten, kombiniert mit mindestens einem der folgenden Faktoren:
 - eine Tumorgöße von ≥ 5 cm,
 - ein histologischer Grad 3 (G3) oder
 - ein Ki67-Wert von ≥ 20 %.

Im Gegensatz dazu umfasste die NATALEE-Studie Patient*innen

- in den Tumorstadien IIB oder III,
- im Stadium IIA mit N1,
- im Stadium IIA mit N0,
 - falls ein histologischer Grad 3 (G3) vorliegt oder
 - falls ein histologischer Grad 2 (G2) mit einem Ki67-Wert ≥ 20 % oder mit einem hohen genomischen Risiko^a vorliegt.

^a Oncotype-Dx-Risikoscore ≥ 26 oder Hochrisikoprofil in Prosigna/PAM50, MammaPrint oder EndoPredict.

Zulassung – Abemaciclib und Ribociclib beim frühen Mammakarzinom

Seit April 2022 bzw. November 2024 sind Abemaciclib und Ribociclib in Europa in bestimmten, jedoch unterschiedlichen Situationen zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms zugelassen (**Tabelle 1**).

- Abemaciclib ist in Kombination mit ET zur Behandlung von Männern und Frauen mit HR+/HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Bei prä- oder perimenopausalen

Frauen sollte die ET zusätzlich mit einem GnRHa kombiniert werden [Fachinformation Abemaciclib].

- Ribociclib ist in Kombination mit einem AI zur Behandlung von Frauen und Männern mit HR+/HER2-negativem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sowie bei Männern ist zusätzlich die Gabe eines GnRHa erforderlich [Fachinformation Ribociclib].

Tabelle 1: Zulassung Abemaciclib und Ribociclib; modifiziert nach [Fachinformation Abemaciclib, Fachinformation Ribociclib].

	N1 (1 – 3 befallene Lymphknoten)	N2 – N3 (≥ 4 befallene Lymphknoten)	N0	
Abemaciclib	Tumor ≥ 5 cm oder G3	Alle Patient*innen	Keine Zulassung	
Ribociclib	Alle Patient*innen ^a		T2 (> 2 – 5 cm) G3 oder G2 mit hohem genomischem Risiko ^b oder mit Ki-67 ≥ 20 %	T3 – T4 (> 5 cm) Alle Patient*innen

^a Eingeschlossen sind T2- bis T4-N1mi (als N1 zu werten). Ausgeschlossen sind T0/T1-N1mi (Stadium IB) [Amin et al. 2017, Fachinformation Ribociclib]. ^b Oncotype-Dx-Risikoscore ≥ 26 oder Hochrisikoprofil in Prosigna/PAM50, MammaPrint oder EndoPredict.

5 THERAPIE DES FRÜHEN MAMMAKARZINOMS MIT CDK4/6-INHIBITOREN

Vor Beginn der Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren werden Baseline-Untersuchungen durchgeführt, um die Ausgangswerte der Patient*innen zu ermitteln. Dazu gehören je nach Substanz ein großes Blutbild, die Bestimmung der Leber- und Nierenwerte sowie der Elektrolyte und ein Elektrokardiogramm (EKG) (siehe **Kapitel 5.1.3** und **5.2.3**).

Generell sollten Patient*innen für die Einnahme der Medikamente eine feste Uhrzeit wählen und die Tabletten im Ganzen schlucken. Tritt Erbrechen nach der Einnahme auf, sollte keine erneute Dosis eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib

oder Ribociclib mit Substanzen, die das Leberenzym Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) hemmen oder induzieren (z. B. bestimmte Antimykotika, Antibiotika oder Virostatika sowie Grapefruits und Johanniskraut) sollte vermieden werden, da sich auf diese Weise die Pharmakokinetik der CDK4/6-Inhibitoren verändern kann. Ist die Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermeidbar, sollte die Dosis von Abemaciclib bzw. Ribociclib reduziert werden. Da Ribociclib in der Dosierung von 400 mg selbst als moderater CYP3A4-Inhibitor fungiert, kann es die Serumkonzentration von Substraten dieses Enzyms erhöhen [Fachinformation Abemaciclib, Fachinformation Ribociclib].

5.1 ABEMACICLIB

5.1.1 Einnahmeschema

Abemaciclib wird oral verabreicht, wobei die empfohlene Anfangsdosis **150 mg zweimal täglich** (Gesamtdosis 300 mg pro Tag) beträgt und damit der Dosis beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinom entspricht. Die Therapie erfolgt in Kombination mit einer ET und wird bei prä- und perimenopausalen Frauen mit einem GnRHa ergänzt.

Die Behandlung mit Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von **zwei Jahren** bzw. bis zu einem Rezidiv oder dem Auftreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen erfolgen (**Tabelle 2**) [Fachinformation Abemaciclib]. Im Anschluss sollte die ET bis zu einer Gesamtdauer von mindestens fünf Jahren fortgeführt werden [AGO 2025].

Tabelle 2: Einnahmeschema Abemaciclib; modifiziert nach [Fachinformation Abemaciclib]. **ET** Endokrine Therapie.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4 – 729	Tag 730 (2 Jahre)
Abemaciclib	✓	✓	✓	✓	✓
ET	✓	✓	✓	✓	✓

AUTORENTIPP

- Das Medikament ist zweimal täglich regelmäßig und ohne Unterbrechung einzunehmen.



5.1.2 Dosisreduktion

Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen. Je nach Empfehlung kann die Dosis auf

100 bzw. 50 mg zweimal täglich reduziert werden (**Abbildung 1**) [Fachinformation Abemaciclib].

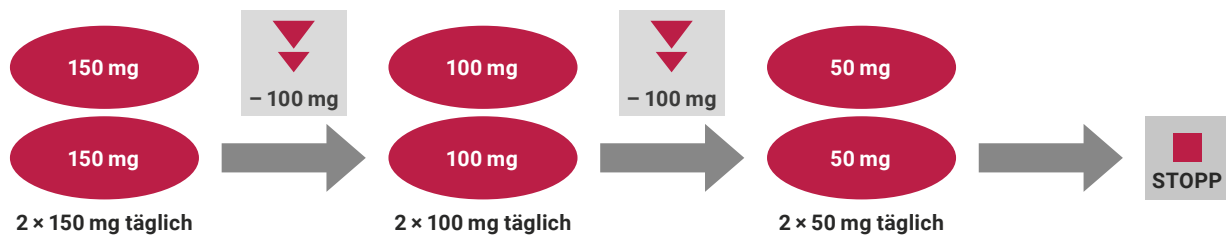


Abbildung 1: Empfohlene Dosisanpassungen für Abemaciclib; modifiziert nach [Fachinformation Abemaciclib].

AUTORENTIPP

- Die vorliegenden Daten belegen keine Unterlegenheit bei reduzierter Dosierung [Goetz et al. 2024].

5.1.3 Kontrolluntersuchungen

Vor der Behandlung	Monat 1		Monat 2		Monat 3 – 4	Ab Monat 5
	Tag 1	Tag 14	Tag 1	Tag 14	Einmal monatlich	
Leberfunktionstest ^{a,b}	✓	✓	✓	✓	✓	Wie klinisch erforderlich
Großes Blutbild	✓	✓	✓	✓	✓	Wie klinisch erforderlich

Abbildung 2: Empfohlene Kontrolluntersuchungen vor und während der Therapie mit Abemaciclib; modifiziert nach [Fachinformation Abemaciclib]. Zusätzliche Kontrollen, sofern klinisch indiziert. **a** Beim Auftreten von Abweichungen des Grades ≥ 2 wird eine häufigere Kontrolle empfohlen. **b** Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase.

Vor Beginn der Behandlung sollten die absoluten Neutrophilenzahlen (ANC) bei $\geq 1.500/\text{mm}^3$, die

Thrombozytenzahl bei $\geq 100.000/\text{mm}^3$ und die Hämoglobinkonzentration bei $\geq 8 \text{ g/dl}$ liegen.

AUTORENTIPP

- Wir empfehlen erfahrungsgemäß, die Laborwerte einmal pro Monat kontrollieren zu lassen.

5.1.4 Häufige Nebenwirkungen von Abemaciclib und deren Behandlung

HÄMATOLOGISCHE TOXIZITÄTEN

- Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Neutropenie von Grad 3 oder 4 betrug in der monarchE-Studie 30 Tage, die mediane Zeit bis zur Normalisierung 16 Tage [Fachinformation Abemaciclib].
- Erkennen:** Eine Neutropenie wird durch die Laborwertmessungen erkannt (großes Blutbild, siehe **Abbildung 2**). Patient*innen sollten angewiesen werden, das Auftreten von Fieber ihrer Ärztin oder ihrem Arzt zu melden.

Definition und Management nach Schweregrad:

Grad 1 oder 2	Grad 3	Grad 4
ANC < UNG – 1.500/mm ³ (Grad 1) ANC 1.000 – < 1.500/mm ³ (Grad 2)	ANC 500 – < 1.000/mm ³	ANC < 500/mm ³
 WEITER Keine Maßnahmen erforderlich	 PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 2, dann:  WEITER Wenn Grad 3 erneut auftritt, dann:  PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 2, dann:  – 100 mg	 PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 2, dann:  – 100 mg
	Bei Gabe von Blutzell-Wachstumsfaktoren  PAUSE für mindestens 48 Stunden nach der letzten Gabe; Wiederaufnahme der Therapie bei einer Besserung auf Grad 2; falls noch keine Dosisreduktion erfolgt ist, sollte diese nun vorgenommen werden  – 100 mg	

Abbildung 3: Definition und Management einer Neutropenie nach Schweregrad unter der Therapie mit Abemaciclib; modifiziert nach [Fachinformation Abemaciclib]. **ANC** Absolute Neutrophilenzahl. **UNG** Untere Normgrenze.

AUTORENTIPP

- Eine Dosisreduktion ist erforderlich, wenn wiederholt Einnahmepausen aufgrund einer Neutropenie von Grad 3 notwendig werden.



DIARRHÖ

- Diarrhö stellt die häufigste Nebenwirkung dar. In klinischen Studien trat sie im Median nach etwa sechs bis acht Tagen erstmals auf. Die mediane Dauer betrug sieben bis zwölf Tage bei Grad-2-Diarrhö und fünf bis acht Tage bei Diarrhö vom Grad 3 [Fachinformation Abemaciclib].
- **Erkennen:** Patient*innen sollten bei ersten Anzeichen von dünnem Stuhl die Behandlung mit Antidiarrhoika beginnen, die orale Flüssigkeitszufuhr erhöhen und die Behandler*innen informieren.

Definition und Management nach Schweregrad:

Grad 1	Grad 2	Grad 3 oder 4 oder Hospitalisierung
Erhöhte Stuhlfrequenz < 4 x pro Tag über dem Ausgangswert; leichter Anstieg des Stuhlvolumens	Stuhlfrequenz 4 – 6 x pro Tag über dem Ausgangswert; mäßiger Anstieg des Stuhlvolumens; Einschränkung alltäglicher Aktivitäten möglich	Stuhlfrequenz ≥ 7 pro Tag über dem Ausgangswert; Inkontinenz; Hospitalisierung erforderlich; schwere Einschränkung der Selbstversorgung bzw. lebensbedrohliche Konsequenzen
 WEITER Keine Maßnahmen erforderlich	 WEITER wenn innerhalb von 24 h auf ≤ Grad 1 Wenn Grad 2 persistiert (> 24 h) oder erneut auftritt nach Fortsetzung der Therapie mit gleicher Dosis trotz bestmöglicher unterstützender Maßnahmen, dann:  PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:  – 100 mg	 PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:  – 100 mg

Abbildung 4: Definition und Management einer Diarrhö nach Schweregrad unter der Therapie mit Abemaciclib; modifiziert nach [Fachinformation Abemaciclib].

AUTORENTIPP

- Eine prophylaktische Gabe von Loperamid wird nicht empfohlen.
- **Dosierungsschema bei Auftreten von Diarrhö:**
 - Initialdosis: 4 mg Loperamid (entsprechend 2 Tabletten à 2 mg) bei erstem Auftreten von Diarrhö
 - Erhaltungsdosis: 2 mg (1 Tablette) nach jedem weiteren ungeformten Stuhl
 - Maximale Tagesdosis: 8 mg (entsprechend 4 Tabletten)
- Die Anwendungsdauer sollte so kurz wie möglich gehalten und individuell nach klinischem Verlauf beurteilt werden.



HEPATOBIILIÄRE TOXIZITÄT – ANSTIEG DER AMINOTRANSFERASEN

- Anstiege der Alanin-Aminotransferase-(ALT-) und Aspartat-Aminotransferase-(AST-)Werte wurden bei Patientinnen unter Abemaciclib beobachtet. Je nach Ausmaß des ALT- oder AST-Anstiegs können Anpassungen der Abemaciclib-Dosis erforderlich sein.
- Erkennen:** ALT und AST sind wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie, alle zwei Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert.

Definition und Management nach Schweregrad:

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Erhöhung von AST und/oder ALT $> 3 \times \text{ONG}$ + Gesamtbilirubin $> 2 \times \text{ONG}$ bei Nichtvorhandensein von Cholestase	Grad 4
$> \text{ONG} - 3,0 \times \text{ONG}$	$> 3,0 - 5,0 \times \text{ONG}$	$> 5,0 - 20,0 \times \text{ONG}$		$> 20,0 \times \text{ONG}$
 WEITER	 WEITER	 PAUSE	 STOPP	 STOPP
Keine Maßnahmen erforderlich	Keine Maßnahmen erforderlich Wenn Grad 2 persistiert oder erneut auftritt, dann:  PAUSE bis Besserung auf Ausgangswerte oder Grad 1, dann:  - 100 mg	bis Besserung auf Ausgangswerte oder Grad 1, dann:  - 100 mg		

Abbildung 5: Definition und Management eines ALT-/AST-Anstiegs unter der Therapie mit Abemaciclib; modifiziert nach [Fachinformation Abemaciclib]. **ALT** Alanin-Aminotransferase. **AST** Aspartat-Aminotransferase. **ONG** Obere Normgrenze.

AUTORENTIPP

- Am besten erfolgt die Bestimmung der Aminotransferasen (ALT und AST) monatlich (ab Therapie-monat 3).
- Infektiologische und karzinogene Ursachen sollten differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.



INTERSTITIELLE LUNGENERKRANKUNG (ILD)/PNEUMONITIS

- **Erkennen:** Patient*innen sollten hinsichtlich pulmonaler Symptome, die auf eine ILD bzw. Pneumonitis hinweisen könnten, engmaschig über-

wacht und bei Auftreten entsprechender Anzeichen zeitnah und adäquat medizinisch behandelt werden.

Definition und Management nach Schweregrad:

Grad 1	Grad 2	Grad 3 oder 4
Asymptomatisch; radiologisch nachgewiesen	Symptomatisch; medizinische Intervention angezeigt; Einschränkung alltäglicher Aktivitäten möglich	Schwere Symptome; Sauerstoffgabe erforderlich bzw. lebensbedrohliche respiratorische Komplikationen; intubationspflichtig oder mechanische Beatmung erforderlich
 WEITER Keine Maßnahmen erforderlich	 WEITER Keine Maßnahmen erforderlich Wenn Grad 2 persistiert oder erneut auftritt und trotz optimaler unterstützender Maßnahmen innerhalb von 7 Tagen keine Rückbildung auf den Ausgangswert oder auf Grad ≤ 1 erfolgt, dann:  PAUSE bis Besserung auf Ausgangswerte oder Grad 1, dann:  - 100 mg	 STOPP

Abbildung 6: Definition und Management von ILD/Pneumonitis unter der Therapie mit Abemaciclib; modifiziert nach [Fachinformation Abemaciclib]. **ILD** Interstitielle Lungenerkrankung.

AUTORENTIPP

- Bei einer Pneumonitis vom Grad 3 oder 4 sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden.



VTE

- **Erkennen:** Patient*innen sollten auf Anzeichen und Symptome von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie überwacht werden.

Definition und Management nach Schweregrad:

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Klinisch asymptomatisch, nur bildgebend nachgewiesen; keine Antikoagulation erforderlich	Symptomatisch; Antikoagulation erforderlich; keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten	Symptomatisch; medizinisch signifikant; stationäre Behandlung erforderlich; erhebliche Einschränkung der Selbstversorgung	Lebensbedrohlich; hämodynamisch instabil; intensivmedizinische Maßnahmen notwendig
 PAUSE Unterbrechung der Behandlung und wie klinisch indiziert behandeln; wenn Patient*in wieder klinisch stabil, dann:  WEITER			

Abbildung 7: Definition und Management von VTE unter der Therapie mit Abemaciclib; modifiziert nach [Fachinformation Abemaciclib]. **VTE** Venöse Thromboembolie.

NICHT HÄMATOLOGISCHE TOXIZITÄTEN

(AUSNAHME DIARRHÖ, ANSTIEG DER AMINOTRANSFERASEN, ILD/PNEUMONITIS UND VTE)

Grad 1	Grad 2	Grad 3 oder 4
Entsprechend CTCAE-Kriterien		
 WEITER Keine Maßnahmen erforderlich	 WEITER Keine Maßnahmen erforderlich Wenn Grad 2 persistiert oder erneut auftritt und trotz optimaler unterstützender Maßnahmen innerhalb von 7 Tagen keine Rückbildung auf den Ausgangswert oder auf Grad ≤ 1 erfolgt, dann:  PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:  - 100 mg	 PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:  - 100 mg

Abbildung 8: Definition und Management nicht hämatologischer Toxizitäten (ausgenommen Diarrhö, AST-/ALT-Anstieg, ILD/Pneumonitis und VTE) unter der Therapie mit Abemaciclib; modifiziert nach [Fachinformation Abemaciclib]. **ALT** Alanin-Aminotransferase. **AST** Aspartat-Aminotransferase. **CTCAE** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **ILD** Interstitielle Lungenerkrankung. **VTE** Venöse Thromboembolie.

5.2 RIBOCICLIB

5.2.1 Einnahmeschema

Die empfohlene Dosierung von Ribociclib in der adjuvanten Therapie beträgt **400 mg einmal täglich** an den ersten **21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus (Tabelle 3)**. Anschließend folgt eine **7-tägige Einnahmepause**, bevor der nächste Zyklus beginnt. Diese niedrigere Anfangsdosis unterscheidet sich von der 600-mg-Dosierung, die bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs verwendet wird. Ribociclib wird in Kombination mit einem AI eingesetzt. Der AI wird hierbei kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich oral eingenom-

men. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern wird Ribociclib neben dem AI zusätzlich mit einem GnRHa zur Suppression der Ovarialfunktion kombiniert. Die Therapie mit Ribociclib sollte über einen Zeitraum von **drei Jahren oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unvertretbaren Toxizität fortgesetzt werden** [Fachinformation Ribociclib]. Die ET sollte nach Beendigung der dreijährigen Therapie mit Ribociclib bis zu einer Gesamtdauer von mindestens fünf Jahren fortgeführt werden [AGO 2025].

Tabelle 3: Einnahmeschema Ribociclib; modifiziert nach [Fachinformation Ribociclib]. **AI** Aromataseinhibitor.

	Ab Zyklus			
	Woche 1 (Tage 1 – 7)	Woche 2 (Tage 8 – 14)	Woche 3 (Tage 15 – 21)	Woche 4 (Tage 22 – 28)
Ribociclib	✓	✓	✓	 PAUSE
AI	✓	✓	✓	✓

AUTORENTIPP

- Bei versehentlicher Einnahme während der Therapiepause sollte eine Verlängerung des therapiefreien Intervalls erwogen werden.
- Das Führen eines Therapietagebuchs kann die korrekte Umsetzung des Einnahmeschemas positiv beeinflussen.



5.2.2 Dosisreduktion

Beim Auftreten schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen sollte zunächst eine Reduktion der Dosis auf **200 mg pro Tag in Betracht gezogen werden** [Fachinformation Ribociclib]. Je nach Neben-

wirkung kann auch eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme oder die Beendigung der Behandlung mit Ribociclib erforderlich sein (siehe **Abbildung 9** sowie weitere Details in **Kapitel 5.1.4**).

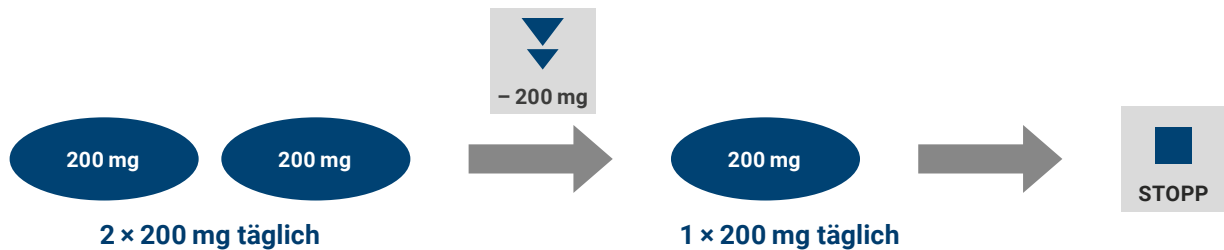


Abbildung 9: Empfohlene Dosisanpassungen für Ribociclib; modifiziert nach [Fachinformation Ribociclib].

AUTORENTIPP

- Bei einer nebenwirkungsbedingten Therapiepause von mehr als 10 Tagen anschließend mit einem neuen Therapiezyklus beginnen.
- Beim Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen $\leq$ Grad 2 ist keine Dosisanpassung erforderlich.

5.2.3 Kontrolluntersuchungen

Vor der Behandlung	Zyklus 1		Zyklus 2		Zyklus 3 – 6	Ab Zyklus 7
	Tag 1	Tag 14	Tag 1	Tag 14	Tag 1	
Leberfunktionstest ^{a,b}	✓	✓	✓	✓	✓	Wie klinisch erforderlich
Großes Blutbild	✓	✓	✓	✓	✓	Wie klinisch erforderlich
Elektrolyte ^c	✓	✓	✓		✓	Wie klinisch erforderlich
EKG	✓	✓			Wie klinisch erforderlich ^d	Wie klinisch erforderlich ^d

Abbildung 10: Empfohlene Kontrolluntersuchungen vor und während der Therapie mit Ribociclib; modifiziert nach [Fachinformation Ribociclib]. Zusätzliche Kontrollen sofern klinisch indiziert. **a** Beim Auftreten von Abweichungen des Grades ≥ 2 wird eine häufigere Kontrolle empfohlen. **b** Insbesondere ALT, AST, Bilirubin. **c** Kalzium, Kalium, Magnesium und Phosphat; jede Abweichung sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Ribociclib korrigiert werden. **d** Häufigere Kontrollen bei QTcF-Verlängerung. **ALT** Alanin-Aminotransferase. **AST** Aspartat-Aminotransferase. **EKG** Elektrokardiogramm. **QTcF** QT-Intervall, korrigiert nach Fridericia-Formel.

Eine Behandlung mit Ribociclib sollte nur bei Patient*innen mit nach Fridericia-Formel korrigiertem

QT-Intervall (QTcF-Intervall) unter 450 ms begonnen werden [Fachinformation Ribociclib].

AUTORENTIPP

- Beim Auftreten kardiologischer Auffälligkeiten empfehlen wir die Anbindung an die kardiologische Ambulanz.

5.2.4 Häufige Nebenwirkungen von Ribociclib und deren Behandlung

NEUTROPENIE

- Neutropenien traten hauptsächlich in den ersten vier Therapiewochen auf [Barrios et al. 2024, Hortobagyi et al. 2016].
- Eine Neutropenie wird durch die Laborwertmessungen erkannt (großes Blutbild, siehe **Abbildung 10**). Patient*innen sollten sich bei Schüttelfrost, Fieber oder weiteren Infektionszeichen sofort an ihre*n Ärzt*in wenden.

Definition und Management nach Schweregrad:

Grad 1 oder 2 ANC 1.000/mm ² bis ≤ UNG	Grad 3 ANC 500 bis < 1.000/mm ²	Febrile Neutropenie ^a Grad 3	Grad 4 ANC < 500/mm ²
 WEITER	 PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 2, dann:  WEITER Wenn Grad 3 erneut auftritt, dann:  PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 2, dann:  - 200 mg	 PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 2, dann:  - 200 mg	 PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 2, dann:  - 200 mg

Hinweis: Falls bei der 200-mg-Dosis eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte Ribociclib abgesetzt werden.

Abbildung 11: Definition und Management einer Neutropenie nach Schweregrad unter der Therapie mit Ribociclib; modifiziert nach [Fachinformation Ribociclib]. **a** Neutropenie von Grad 3 mit einmaliger Körpertemperatur von > 38,3 °C (oder > 38 °C und höher für mehr als eine Stunde und/oder eine gleichzeitige Infektion).

ANC Absolute Neutrophilenzahl. **UNG** Untere Normgrenze.

AUTORENTIPP



- Die Neutropenie unter Ribociclib unterscheidet sich deutlich von der Neutropenie unter einer Chemotherapie: Während bei einer Chemotherapie Leukozyten und Progenitorzellen abgetötet werden, werden sie durch Ribociclib nur in einen reversiblen Ruhezustand versetzt. Die voll funktionsfähigen Zellen können während der Therapiepause wieder aktiviert werden, wodurch sich die Blutwerte in der Regel in diesem Zeitraum bessern.
- Differenzialdiagnosen der Genese einer Neutropenie sind zu beachten.
- Auch bei Auftreten von Neutropenien von Grad 4 ist die Gabe von Wachstumsfaktoren nicht routinemäßig indiziert; spontane Erholung nach Therapiepause abwarten.
- Mitbehandelnde Ärzt*innen (z. B. Hausärzt*innen) sind darüber aufzuklären, dass Neutropenien erwartet werden und entsprechende Maßnahmen durch die behandelnden Gynäkolog*innen oder Onkolog*innen eingeleitet werden sollen.

HEPATOBILIÄRE TOXIZITÄT

- In der NATALEE-Studie betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten von ALT/AST-Erhöhungen 2,8 Monate (Spanne: 0,5 – 36,7 Monate). Die mediane Dauer von ALT/AST-Erhöhungen $\geq$ Grad 3 lag bei 0,7 Monaten (95%-KI: 0,7 – 0,9 Monate) [Harbeck et al. 2024].
- Ein Anstieg der Aminotransferasen wird durch die Laborwertmessungen (Leberfunktionstest, siehe **Abbildung 10**) erkannt. Bei einer Abweichung $\geq$ Grad 2 sind häufigere Kontrollen empfohlen. Zudem sollten Patient*innen über Symptome aufgeklärt werden, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen können (z. B. Gelbfärbung der Skleren, Oberbauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen).

Definition und Management nach Schweregrad:

Grad 1 ($> \text{ONG}$ bis $3 \times \text{ONG}$)	Grad 2 (> 3 bis $5 \times \text{ONG}$)	Grad 3 (> 5 bis $20 \times \text{ONG}$)	Grad 4 ($> 20 \times \text{ONG}$)
Entsprechend CTCAE-Kriterien Version 4.03			
Erhöhung von AST und/oder ALT im Vergleich zum Ausgangswert, ohne Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als $2 \times \text{ONG}$			
 WEITER Keine Maßnahmen erforderlich	Wenn Ausgangswert Grad = 2, dann:  WEITER Wenn Ausgangswert Grad < 2 , dann:  PAUSE Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf $\leq$ Ausgangsgrad, dann:  WEITER Wenn Grad 2 erneut erreicht, dann:  PAUSE Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf $\leq$ Ausgangsgrad, dann:  - 200 mg	 PAUSE bis Verbesserung auf $\leq$ Ausgangsgrad, dann:  - 200 mg Wird Grad 3 erneut erreicht, dann:  STOPP	 STOPP
Gleichzeitige Erhöhung von AST und/oder ALT zusammen mit einer Zunahme des Gesamtbilirubins ohne Vorliegen einer Cholestase			
 STOPP Wenn bei Patient*innen unabhängig vom Grad des Ausgangswerts eine Erhöhung von ALT und/oder AST auf $> 3 \times \text{ONG}$ und von Gesamtbilirubin auf $> 2 \times \text{ONG}$ auftritt			

Hinweis: Falls bei der 200-mg-Dosis eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte Ribociclib abgesetzt werden.

Abbildung 12: Definition und Management eines ALT-/AST-Anstiegs unter der Therapie mit Ribociclib, modifiziert nach [Fachinformation Ribociclib]. **ALT** Alanin-Aminotransferase. **AST** Aspartat-Aminotransferase. **CTCAE** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **ONG** Obere Normgrenze.



AUTORENTIPP

- Mögliche Einflussfaktoren untersuchen, z. B. Begleitmedikation, Tumorerkrankung selbst (Metastasen), pflanzliche Mittel (z. B. Schollkraut), Infektionen, hepatobiliäre Obstruktion, Alkoholkonsum, infektiöse Hepatitis oder Autoimmunhepatitis.
- Ggf. Hepatitis-Screening (Bestimmung von Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAG], Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen [Anti-HBc]).
- Bei Anstieg der Leberwerte engmaschige Kontrollen empfohlen:
 - Anfangs 2 – 3 x/Woche
 - Nachfolgend längere Intervalle
- Bei ansteigenden Leberwerten sollte zur weiteren Abklärung und Therapie ein*e Internist*in/Hepatolog*in hinzugezogen werden.

QT-INTERVALL, KORRIGIERT NACH FRIDERICIA-FORMEL (QTcF)

- Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer QTcF-Verlängerung > 480 ms betrug in der NATALEE-Studie 15 Tage [Fachinformation Ribociclib].
- Eine Verlängerung des QTcF-Intervalls um > 60 ms trat bei 6,7 % der Patientinnen unter Tamoxifen-Monotherapie und bei 16,1 % der Patientinnen unter der Kombination mit Ribociclib in der MONALEESA-7-Studie auf [Im et al. 2019]. Aufgrund dieses erhöhten Risikos wird die Kombination von Ribociclib mit Tamoxifen nicht empfohlen [Fachinformation Ribociclib].
- **Erkennen:** Erfolgt anhand der regelmäßigen EKG-Untersuchungen und der Überwachung der Elektrolyte (einschließlich Kalium, Kalzium, Phosphat und Magnesium) (**Abbildung 10**). Bei einer QTcF-Verlängerung sind häufigere Kontrollen empfohlen.
 - Patient*innen sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Änderung der Medikation eine Rücksprache mit den behandelnden Gynäkolog*innen bzw. Onkolog*innen erfolgen und ggf. ein Patient*innenpass verwendet werden sollte.
 - Therapien mit Medikamenten und Substanzen, die das QTcF-Intervall verlängern können, und/oder mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollten vermieden werden.
 - Bei Auffälligkeiten sollte eine gemeinsame Betreuung mit einem*einer Kardiolog*in angestrebt werden.

Management:

QTcF > 480 ms und ≤ 500 ms	QTcF > 500 ms	QTcF > 500 ms oder Erhöhung um > 60 ms gegenüber Ausgangswert in Kombination mit polymorpher ventrikulärer <i>Torsade-de-Pointes</i> -Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie
 PAUSE bis Besserung auf < 481 ms, dann: frühes Mammakarzinom  WEITER metastasiertes Mammakarzinom  - 200 mg Wenn erneutes Auftreten von QTcF ≥ 481 ms, dann:  PAUSE bis Besserung auf < 481 ms, dann:  - 200 mg	 PAUSE bis Besserung auf < 481 ms, dann: frühes und metastasiertes Mammakarzinom  - 200 mg Wenn erneuter Anstieg auf QTcF ≥ 481 ms, dann:  STOPP	 STOPP

Hinweis: Falls bei der 200-mg-Dosis eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte Ribociclib abgesetzt werden.

Abbildung 13: Definition und Management eines verlängerten QTcF-Intervalls unter der Therapie mit Ribociclib; modifiziert nach [Fachinformation Ribociclib]. **QTcF** QT-Intervall, korrigiert nach Fridericia-Formel.

AUTORENTIPP



- Begleitmedikation und ggf. deren Notwendigkeit überprüfen.
- Patient*innen mit vermeintlich kardiologischem Risiko ggf. bei Kardiolog*in vorstellen und eine interdisziplinäre Betreuung im weiteren Verlauf erwägen.
- Im Fall von Patient*innen, die schon vor Beginn der Ribociclib-Therapie in kardiologischer Behandlung waren, zuständige*n Kardiolog*in informieren.
- Patient*innen über Medikamente mit entsprechendem Risiko aufklären und darauf hinweisen, weitere Medikamente nur in Absprache mit den behandelnden Ärzt*innen einzunehmen. Patient*innenpass für Ribociclib ist zu empfehlen.
- Weiterbehandelnde*n Ärzt*in aufklären und Hausärzt*in einbinden, im Arztbrief auf Abklärung der Begleitmedikation hinweisen.
- Die klinische Relevanz der QTcF-Verlängerung ist unklar bzw. es liegen keine Daten dazu vor. Die Bestimmung der QTcF-Zeit dient vor allem der Sicherheit der Patient*innen (Patient*innenpass verwenden).

ILD/PNEUMONITIS

- **Erkennen:** Die Diagnose der ILD erfolgt durch Differenzialdiagnostik unter Berücksichtigung von Lungenfunktionstests, Röntgenaufnahmen, Computertomografie und Bronchoskopie. Aufgrund des diffusen Krankheitsbildes ist die Diagnose schwierig.
 - Die Patient*innen sollten auf Lungensymptome wie Hypoxie, Husten und Dyspnoe überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten [Fachinformation Ribociclib].
- Die Behandlung der ILD erfolgt durch z. B. Absetzen von Medikation, für die ein Zusammenhang vermutet wird, oder supportiv mit Kortikosteroiden und immunsuppressiven Medikamenten [Schraufnagel 2010].

Definition und Management nach Schweregrad:

Grad 1 (asymptomatisch)	Grad 2 (symptomatisch)	Grad 3 oder 4 (schwer)
Entsprechend CTCAE-Kriterien		
 WEITER Keine Maßnahmen erforderlich Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich	 PAUSE bis Besserung auf $\leq$ Grad 1, dann ^a :  -200 mg	 STOPP

a Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist durchzuführen, wenn eine Wiederaufnahme der Therapie mit Ribociclib in Betracht gezogen wird.

Hinweis: Falls bei der 200-mg-Dosis eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte Ribociclib abgesetzt werden.

Abbildung 14: Definition und Management von ILD/Pneumonitis unter der Therapie mit Ribociclib; modifiziert nach [Fachinformation Ribociclib]. **CTCAE** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **ILD** Interstitielle Lungenerkrankung.

AUTORENTIPP

- Leitsymptome der ILD sind Reizhusten, Kurzatmigkeit und inspiratorisches Knisterrasseln [Behr 2013].
- Früh genug erkannt, sind die meisten Formen reversibel. Durch frühe Intervention können Komplikationen wie Cor pulmonale (Rechtsherzinsuffizienz), pulmonaler Bluthochdruck oder respiratorische Insuffizienz vermieden werden [MAYO CLINIC 2024].
- Bei klinischem Verdacht sollte frühzeitig und niedrigschwellig eine hochauflösende Computertomografie des Thorax durchgeführt werden.



ANDERE TOXIZITÄTEN

(AUSNAHME NEUTROPENIE, LEBERWERTERHÖHUNGEN, VERLÄNGERUNG DES QT-INTERVALLS UND
ILD/PNEUMONITIS)

Grad 1 oder 2	Grad 3	Grad 4
Entsprechend CTCAE-Kriterien		
 WEITER Keine Maßnahmen erforderlich Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich	 PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:  WEITER Wenn Grad 3 erneut auftritt, dann:  PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:  - 200 mg	 STOPP

Hinweis: Falls bei der 200-mg-Dosis eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte Ribociclib abgesetzt werden.

Abbildung 15: Definition und Management anderer Toxizitäten (ausgenommen Neutropenie, Leberwerterhöhungen, Verlängerung des QT-Intervalls und ILD/Pneumonitis); modifiziert nach [Fachinformation Ribociclib]. **CTCAE** Common Terminology Criteria for Adverse Events. **ILD** Interstitielle Lungenerkrankung.

5.3 SCHNELLÜBERSICHT FÜR AKUTSITUATIONEN (SOFORT HANDELN)

Fieber + Neutropenie	Akute Luftnot/ILD-Verdacht
- Ab 38,3 °C oder zweimal > 38,0 °C innerhalb von 24 Stunden SOFORT: Blutbild anfordern - Kalkulierte antibiotische Therapie einleiten - CDK4/6-Inhibitor pausieren und ggf. Dosis anpassen gemäß Schema (<u>Abemaciclib</u>, <u>Ribociclib</u>) KONTAKT: Ambulante Chemotherapie/ Gynäkologische Ambulanz	SOFORT: Klinikvorstellung - Bildgebung (Röntgen/Computertomografie) durchführen - Pneumonitis ausschließen - CDK4/6-Inhibitor pausieren und ggf. Dosis anpassen gemäß Schema (<u>Abemaciclib</u>, <u>Ribociclib</u>) - Bei Grad ≥ 3: Therapieabbruch
Schwere Diarrhö	Leberwerte > 3 × ONG
SOFORT: Loperamid 4 mg, danach 2 mg pro Stuhlgang (max. Tagesdosis: 8 mg) - Elektrolyte und Flüssigkeit ausgleichen - CDK4/6-Inhibitor pausieren und ggf. Dosis anpassen gemäß Schema (<u>Abemaciclib</u>) - Bei Verschlechterung: Klinikeinweisung	SOFORT: Kontrolle aller Leberwerte - Bei Symptomen: Klinikeinweisung - Lebersonografie durchführen - CDK4/6-Inhibitor pausieren und ggf. Dosis anpassen gemäß Schema (<u>Abemaciclib</u>, <u>Ribociclib</u>)

6 ADHÄRENZ BEIM FRÜHEN MAMMAKARZINOM

Die Veröffentlichung von Brahmer *et al.* betont am Beispiel der Checkpoint-Inhibitoren, dass behandlungsbedingte Nebenwirkungen die Adhärenz negativ beeinflussen und zum Aussetzen oder Abbrechen einer Therapie führen können [Brahmer *et al.* 2018]. Dies unterstreicht die Bedeutung einer regelmäßigen Überwachung mit gezieltem Therapiemanagement sowie der Aufklärung der Patient*innen diesbezüglich. Ein Übersichtsartikel zur adjuvanten ET bei Frauen mit Mammakarzinom ergab eine durchschnittliche Therapietreue von 66,2 % nach fünf Jahren, mit einem kontinuierlichen Abfall über die Jahre hinweg [Yusuf *et al.* 2022]. Dabei verbessert eine gute Therapietreue nicht nur den Therapieerfolg, sondern auch das langfristige Überleben der Patient*innen [Chamalidou *et al.* 2023]. Auch eine aktuelle deutsche Studie basierend auf Abrechnungsdaten der AOK Baden-Württemberg ermittelte die Therapietreue von Frauen mit frühem HR+-Brustkrebs [Dannehl *et al.* 2025]. Im ersten Jahr war die allgemeine Adhärenz hoch (89 %), jedoch fiel diese bis zum fünften Jahr auf 59 % ab. Eine niedrige Adhärenz gegenüber der adjuvanten endokrinen Therapie war mit einem schlechteren DRFS und OS verbunden. Zudem wurde festgestellt, dass nur etwa die Hälfte der Frauen, die zu Beginn therapietreu waren, dies über fünf Jahre beibehielt. Die andere Hälfte nahm die Therapie über den weiteren Behandlungszeitraum weniger regelmäßig ein.

Nebenwirkungen sind ein großer Risikofaktor für die Therapietreue. Das Nebenwirkungsprofil der CDK4/6-Inhibitoren ist sehr individuell. Während einige Patient*innen kaum Nebenwirkungen haben und somit eine mangelnde Therapietreue oft nur ein geringes Problem darstellt, haben andere Patient*innen so erhebliche Nebenwirkungen, dass die Therapie aus gesundheitlicher Sicht nicht fortgeführt werden sollte. In solchen Fällen kann ein Behandlungsabbruch medizinisch indiziert sein [Hugtenburg *et al.* 2013].

Eine weitere Gruppe von Patient*innen hat Nebenwirkungen, die eine Fortsetzung der Therapie medizinisch erlauben, aber Einschränkungen der Lebensqualität bedeuten. Patient*innen sollten ärztlich über den Nutzen ihrer Medikation aufgeklärt und über die potenziellen Folgen eines Abbruchs der Therapie informiert werden. Die Entscheidung sollte dann im Rahmen des *Shared Decision-Making* gemeinsam mit der Ärztin oder dem Arzt getroffen werden. Potenzielle langfristige Folgen sollten in jedem Fall maßgeblich Einzug in die Entscheidung erhalten, die Patient*in und Ärzt*in schließlich gemeinsam treffen [Scheibler *et al.* 2024].

Derzeit läuft eine Studie zur multimodalen Optimierung der Adhärenz bei CDK4/6-Inhibitoren an den Universitätskliniken Schleswig-Holstein (Kiel) und Hamburg-Eppendorf. Ziel der Studie ist es, die Therapietreue von Frauen, die eine CDK4/6-Inhibitoren-Behandlung erhalten, zu verbessern. Eine zentrale Maßnahme ist die Entwicklung von Entscheidungshilfen, die den Patientinnen eine fundierte Therapieentscheidung ermöglichen. Das SHARE-TO-CARE-Programm wird bereits seit 2021 erfolgreich eingesetzt und weiterentwickelt, um passgenaue Entscheidungshilfen zu erstellen [SHARETOCARE 2025, UKSH 2025]. Der Entwicklungsprozess umfasst qualitative Interviews mit Patientinnen, ärztliche Expert*innenbefragungen und eine systematische Literaturrecherche. Nach der Erstellung werden die Entscheidungshilfen in einer Pilotphase getestet und optimiert. Ergänzend wird *Motivational Interviewing* genutzt, um die Therapietreue zu fördern. Die Wirkung auf die Adhärenz wird durch ein Prä-Post-Design überprüft. Durch die multizentrische Durchführung wird eine hohe Fallzahl und Generalisierbarkeit erreicht. Ein erfolgreicher Ansatz könnte nicht nur die Therapietreue bei der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren verbessern, sondern auch auf andere Therapieansätze übertragen werden.

7 FAZIT

Die adjuvante Therapie mit den oralen CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib kann in der Langzeitbetreuung erfolgreich in niedergelassene Praxen verlagert werden – vorausgesetzt, es wird ein strukturiertes und umfassendes Betreuungskonzept implementiert. Bereits vor Therapiebeginn werden umfassende Baseline-Untersuchungen (z. B. Blutbild, Leberwerte, ggf. EKG) durchgeführt, die zum Therapiestart in fest definierten Intervallen (anfangs alle zwei Wochen, später individuell angepasst) wiederholt werden. Diese regelmäßigen Kontrollen ermöglichen es, potenzielle Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und gezielt zu managen – ein entscheidender Faktor, um sowohl die Patient*innensicherheit als auch eine

langfristige Therapietreue zu gewährleisten. Zudem sind eine umfassende Aufklärung und Sensibilisierung der Patient*innen bezüglich potenzieller Nebenwirkungen essenziell.

Die Unsicherheiten vieler behandelnder Ärzt*innen im Umgang mit neuen Therapien unterstreichen den Bedarf an praxisorientierten Fortbildungsangeboten und Entscheidungshilfen. Projekte wie das SHARE-TO-CARE-Programm, das auf *Shared Decision-Making* setzt, unterstützen dabei, patient*innenspezifische Therapieentscheidungen fundiert zu treffen und den hohen Betreuungsaufwand in der ambulanten Praxis effizient zu bewältigen.

8 LITERATUR

AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.). Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. 2025. <https://www.ago-on-line.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Abgerufen am 24.03.2026

Ali S, Rasool M, Choudhry H, et al. Molecular mechanisms and mode of tamoxifen resistance in breast cancer. *Bioinformation* 2016;12(3):135 – 9

Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more „personalized“ approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93 – 9

Barrios CH, Harbeck N, Hortobagyi GN, et al. 113MO NATALEE update: safety and treatment (tx) duration of ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2-early breast cancer (EBC). *ESMO Open* 2024;9(4):103101

Behr J. Interstitial lung diseases: Differential diagnostics and therapy. *Der Pneumologe* 2013;10:45 – 58

Bradley R, Braybrooke J, Gray R, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet Oncology* 2022;23(3):382 – 92

Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714 – 68

Chamalidou C, Nasic S und Linderholm B. Compliance to adjuvant endocrine therapy and survival in breast cancer patients. *Cancer Treat Res Commun* 2023;35:100704

Crown J, Stroyakovskii D, Yardley DA, et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival. *ESMO Open* 2025;10(11):105858

Dannehl D, Dijkstra T, Hahn M, et al. High adherence to adjuvant endocrine therapy improves outcome in early breast cancer – results from a large realworld claims data analysis in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2025;86(1):75 – 83

Dilmac S und Ozpolat B. Mechanisms of PARP-inhibitor-resistance in BRCA-mutated breast cancer and new therapeutic approaches. *Cancers (Basel)* 2023;15(14):3642

Fachinformation. 50/100/150 mg Filmtabletten, aktueller Stand. Abemaciclib. <https://www.fachinfo.de/>. Abgerufen am 24.03.2026

Fachinformation. 75/100/150 mg Filmtabletten, aktueller Stand. Palbociclib <https://www.fachinfo.de/>. Abgerufen am 24.03.2026

Fachinformation. 200 mg Filmtabletten, aktueller Stand. Ribociclib. <https://www.fachinfo.de/>. Abgerufen am 24.03.2026

Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR+/HER2- early breast cancer: 4-year outcomes from the NATALEE trial. 2024 European Society for Medical Oncology Congress (ESMO) 2024 European Society for Medical Oncology Congress (ESMO), Barcelona, 2024

Geisler J. Differences between the non-steroidal aromatase inhibitors anastrozole and letrozole – of clinical importance? *Br J Cancer* 2011;104(7):1059–66

Goetz MP, Cicin I, Testa L, et al. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the monarchE study. *NPJ Breast Cancer* 2024;10(1):34

Goldstein SR. Selective estrogen receptor modulators and bone health. *Climacteric* 2022;25(1):56 – 9

Graff S et al. Poster 542. ASCO Congress 2023

- Harbeck N**, Jacot W, Ezquerro MB, et al. 277P Descriptive analysis of hepatic safety for patients (pts) with HR+/HER2- breast cancer (BC) treated with ribociclib (RIB)+ endocrine therapy (ET). ESMO Open 2024;9(4):103335
- Harbeck N**, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers 2019;5(1):66
- Hortobagyi GN**, Lacko A, Sohn J, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. Annals of Oncology 2025;36(2):149 – 57
- Hortobagyi GN**, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375(18):1738 – 48
- Hugtenburg JG**, Timmers L, Elders PJ, et al. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. Patient Prefer Adherence 2013;7:675 – 82
- Im SA**, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 2019;381(4):307 – 16
- Janni W**, Untch M, Harbeck N, et al. Systematic literature review and trial-level meta-analysis of aromatase inhibitors vs tamoxifen in patients with HR+/HER2- early breast cancer. Breast. 2025;81:104429
- Johnston S**, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. Ann Oncol 2025; 10.1016/j.annonc.2025.10.005
- Johnston S**, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. San Antonio Breast Cancer Symposium 2022
- Johnston S**, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023;24(1):77 – 90
- Loibl S**, Marmé F, Martin M, et al. Palbociclib for Residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer-the Penelope-B trial. J Clin Oncol 2021;39(14):1518 – 30
- Mayer EL**, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2021;22(2):212 – 22
- MAYO CLINIC**. Interstitial lung disease. 2024. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/interstitial-lung-disease/symptoms-causes/syc-20353108>. Abgerufen am 24.03.2026
- McCann KE**, Goldfarb SB, Traina TA, et al. Selection of appropriate biomarkers to monitor effectiveness of ovarian function suppression in pre-menopausal patients with ER+ breast cancer. npj Breast Cancer 2024;10(1):8
- Peters A** und Tadi P. Aromatase Inhibitors. 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557856/?utm_source=chatgpt.com. Abgerufen am 24.03.2026
- Riedel M**, Herrmann H, Bartl T, et al. The implementation and side effect management of immune checkpoint inhibitors in gynecologic oncology: a JAGO/NOGGO survey. BMC Cancer 2025;25(1):170
- RKI**. Brustkrebs (Mammakarzinom). Stand 2024. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html. Abgerufen am 24.03.2026
- Scheibler F**, Geiger F, Wehkamp K, et al. Patient-reported effects of hospital-wide implementation of shared decision-making at a university medical centre in Germany: a pre-post trial. BMJ Evid Based Med 2024;29(2):87-95
- Schraufnagel DE**. Breathing in America: diseases, progress, and hope. American Thoracic Society, 2010
- SHARETOCARE**. Gemeinsam entscheiden. 2025. <https://share-to-care.de/>. Abgerufen am 24.03.2026
- Slamon DJ**, Fasching PA, Hurvitz S, et al. Rationale and trial design of NATALEE: a phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. Ther Adv Med Oncol 2023;15:17588359231178125
- Thomssen C**, Balic M, Harbeck N, et al. St. Gallen/Vienna 2021: a brief summary of the consensus discussion on customizing therapies for women with early breast cancer. Breast Care 2021;16(2):135-43
- UKSH**. SDM am UKSH. 2025. <https://www.uksh.de/sdm/SDM+am+UKSH.html>. Abgerufen am 24.03.2026
- Waks AG** und Winer EP. Breast cancer treatment: a review. Jama 2019;321(3):288–300
- Wang X**, Zhao S, Xin Q, et al. Recent progress of CDK4/6 inhibitors' current practice in breast cancer. Cancer Gene Ther 2024;31(9):1283 – 91
- Yussof I**, Mohd Tahir NA, Hatah E, et al. Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: a systematic review. Breast 2022;62:22 – 35



<https://cmemedipoint.de/onkologie/cdk4-6-inhibitoren-mammakarzinom/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie hoch ist der Anteil der Mammakarzinom-Fälle, die heutzutage im **Frühstadium** (M0) diagnostiziert werden?
 - a. Mehr als 90 %
 - b. Etwa 88 %
 - c. Etwa 80 %
 - d. Etwa 75 %
 - e. Weniger als 25 %
2. Welcher war der Hauptgrund **gegen** den Einsatz einer Therapie mit Cyclin-abhängigen Kinase 4/6-Inhibitoren (CDK4/6-Inhibitoren) bei einer Erhebung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH)?
 - a. Keine geeigneten Patient*innen
 - b. Wirtschaftliche Gründe
 - c. Personelle Gründe
 - d. Unzureichende Erfahrung der Behandelnden
 - e. Externe Betreuung ist ausreichend
3. Welche der folgenden Substanzklassen wird **nicht** zur Behandlung eines frühen Mammakarzinoms eingesetzt?
 - a. Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)
 - b. Aromataseinhibitoren (AI)
 - c. *Gonadotropin-Releasing-Hormone*-Agonisten (GnRHa)
 - d. Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase-(PARP-)Inhibitoren
 - e. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
4. Welche Aussage zu den Zulassungen der drei CDK4/6-Inhibitoren stimmt **nicht**?
 - a. In den fortgeschrittenen Stadien sind die drei CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib zugelassen.
 - b. In den fortgeschrittenen Stadien ist Palbociclib für Frauen und Männer zugelassen.
 - c. In der adjuvanten Situation sind nur Abemaciclib und Ribociclib unter bestimmten Bedingungen zugelassen.
 - d. Ribociclib ist in der adjuvanten Situation für Frauen und Männer zugelassen.
 - e. Palbociclib ist in der adjuvanten Situation nur für Frauen zugelassen.
5. Welche Untersuchungen gehören **nicht** zu den Baseline-Untersuchungen vor Beginn einer Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren?
 - a. Großes Blutbild
 - b. Lungenfunktionstest
 - c. Bestimmung der Leberwerte
 - d. Bestimmung der Nierenwerte
 - e. Bestimmung der Elektrolyte

6. Welche der folgenden Aspekte sind **nicht** Bestandteil der generellen Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren?
- a. Feste Uhrzeit für die Medikamenteneinnahme wählen
 - b. Tablette im Ganzen einnehmen
 - c. Substanzen, die vom Enzym Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) im Körper abgebaut werden, möglichst meiden
 - d. Konsum von Grapefruit, Grapefruitsaft oder Johanniskraut vermeiden
 - e. Nach Erbrechen nach der Einnahme sofort erneute Dosis einnehmen
7. Wie lange sollte die Behandlung mit Abemaciclib beim frühen Mammakarzinom **dauern**, sofern kein Rezidiv bzw. keine nicht akzeptablen Nebenwirkungen auftreten?
- a. Ein Jahr mit 7-tägiger Einnahmepause pro Zyklus
 - b. Zwei Jahre mit 7-tägiger Einnahmepause pro Zyklus
 - c. Zwei Jahre ohne Unterbrechung
 - d. Drei Jahre mit 7-tägiger Einnahmepause pro Zyklus
 - e. Drei Jahre ohne Unterbrechung
8. Welches ist die **Standarddosierung** von Ribociclib beim frühen Mammakarzinom?
- a. 800 mg einmal täglich
 - b. 600 mg einmal täglich
 - c. 400 mg einmal täglich
 - d. 200 mg einmal täglich
 - e. 100 mg einmal täglich
9. Welche **Nebenwirkung** ist sowohl unter der Therapie mit Abemaciclib als auch unter Ribociclib häufig?
- a. Neutropenie
 - b. Venöse Thromboembolie
 - c. Hand-Fuß-Syndrom
 - d. Verlängerung der QT-Zeit
 - e. Interstitielle Zystitis
10. Wie hoch war die **durchschnittliche Therapietreue** in einer Studie von Yussuf *et al.* zur adjuvanten ET bei Frauen mit Mammakarzinom nach fünf Jahren?
- a. Ca. 42,7 %
 - b. Ca. 53,1 %
 - c. Ca. 66,2 %
 - d. Ca. 72,5 %
 - e. Ca. 80,6 %

IMPRESSUM

AUTOREN

Prof. Dr. med. Nicolai Maass

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, Haus C
24105 Kiel

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Seagen

PD Dr. med. Mohamed Elessawy, M.D.

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, Haus C
24105 Kiel

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, Lilly, MSD, Novartis, Pierre Fabre

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Dagmar Stumpfe & Cristina Garrido
KW MEDIPOINT, Bonn

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 24.067,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung wird Ihnen online auf www.cmemedipoint.de online angeboten